



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde
Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa

PARECER TÉCNICO Nº 195/2020-COPP/CGFPS/DECIT/SCTIE/MS

Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON)	
Instituição: Fundação Faculdade de Medicina – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo	
CNPJ: 56.577.059/0006-06	UF: São Paulo/SP
Título do projeto: Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	
Número Único de Protocolo (NUP): 25000.002984/2020-46	
Período de execução: 36 meses	
Valor solicitado: R\$ 3.001.813,00	
Campo de atuação: Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais.	
Área prioritária: V - realização de pesquisas para o desenvolvimento de novos métodos custo-efetivos para diagnóstico e terapêutica em câncer	
Assunto: análise técnica inicial	

1. Trata-se da análise inicial do projeto “Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário”, registrado sob o NUP 25000.002984/2020-46, apresentado no âmbito do Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON), pela Fundação Faculdade de Medicina – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, no valor de R\$ 3.001.813,00 (três milhões, um mil e oitocentos e treze reais), para execução em 36 meses, conforme anexo LXXXVI à Portaria de Consolidação nº 05, 28 de setembro de 2017.

2. Para o Brasil, em 2020, há previsão de que as neoplasias primárias de mama, colorretal, próstata, estômago serão responsáveis por cerca de 30% de todos os tumores malignos, figurando entre as cinco mais comuns neoplasias segundo o INCA. Nos pacientes tratados, curados e que sejam portadores de variantes patogênicas de genes de alta penetrância para câncer (síndrome de câncer hereditário), cuja possibilidade de desenvolverem outra neoplasia primária é maior do que da população em geral. Dos registros mundiais de câncer, 5 a 10% dos casos estão relacionados ao diagnóstico de uma síndrome hereditária que aumenta o risco de desenvolver uma neoplasia. Atualmente, a identificação de indivíduos em risco aumentado de câncer se dá apenas pelos critérios clínicos, sem o refinamento por meio de sequenciamento gênico, e tanto o paciente quanto a família são considerados indivíduos em risco. Consequentemente, há um extenso rastreamento populacional e essa conduta traz desgaste emocional para o potencial portador de síndrome de alto risco para câncer hereditário e um encarecimento aos cofres públicos.

3. A justificativa apresentada para o desenvolvimento do projeto está pautada em que a aplicação de medidas para diminuição do risco em indivíduos sadios com síndromes hereditárias de predisposição a câncer depende de confirmação diagnóstica molecular, possibilitando selecionar aqueles que precisam das medidas de rastreamento e redução de risco para desenvolvimento de câncer hereditário. Uma dessas medidas é o uso de um sistema de escore, o qual permitirá seleção objetiva de indivíduos carreadores das variantes patogênicas e, do ponto de vista de saúde pública, poderá racionalizar o uso de recursos empregados e tornar a aplicação da tecnologia de sequenciamento gênico mais custo efetiva, além de reduzir o ônus econômico, social e psicológico.

4. O objetivo geral do projeto é desenvolver um sistema de escore simplificado e abrangente para a identificação de indivíduos com alto risco de câncer hereditário e que possam se beneficiar de medidas de redução de risco. Os objetivos específicos propostos são: 1. Determinar a prevalência de variantes germinativas patogênicas em indivíduos com diagnóstico de câncer e que preencham critérios clínicos para as síndromes hereditárias de interesse; 2. Determinar a prevalência de variantes germinativas patogênicas nos familiares de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de câncer e que preencham critérios clínicos para as síndromes hereditárias de interesse; 3. Determinar a aceitação do sequenciamento genético nos probandos após o aconselhamento genético; 4. Determinar a aceitação do sequenciamento genético nos familiares de primeiro grau dos probandos positivos para mutações patogênicas após o aconselhamento genético; 5. Determinar a aceitação das medidas redutoras de risco propostas após o aconselhamento pós-teste em probandos e familiares de primeiro grau; 6. Desenvolver material educativo pré-teste e pós-teste, para os probandos e para os familiares de primeiro grau; e 7. Estimar o custo efetividade da aplicação dos testes genéticos direcionada por escore em probandos e familiares de primeiro grau dos probandos positivos para mutações patogênicas após o aconselhamento genético.

5. Para a realização da pesquisa, será realizado um estudo prospectivo, consecutivo e unicêntrico no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), integrado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Além da equipe do projeto, o estudo contará com a participação da equipe multidisciplinar do ICESP, composta por médicos oncologistas, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, educadores físicos e assistentes sociais. O andamento do projeto seguirá em 7 etapas: 1. Seleção dos pacientes de acordo com os critérios pré-definidos; 2. Oferecimento do estudo e TCLE; 3. Esclarecimento de dúvidas, assinatura do TCLE, pré-aconselhamento genético; entrega do material didático e o documento com questionamentos sobre histórico pessoal e familiar de câncer; 4. Construção do heredograma, coleta de sangue para sequenciamento e biobanco; 5. Aconselhamento genético após o resultado do sequenciamento genético; 6. Convite aos familiares de primeiro grau para participar do estudo; e 7. Seguimento conforme a rotina da instituição. Serão incluídos 545 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna que preencham critérios clínicos para síndrome hereditária relacionada ao aumento do risco de câncer e incluídos 600 familiares de primeiro grau dos pacientes com diagnóstico molecular que comprove a síndrome hereditária. As síndromes hereditárias relacionadas para inclusão de participantes são: síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de câncer de mama e ovário hereditários, câncer gástrico difuso, síndrome de Lynch, síndrome da polipomatose adenomatosa e síndrome da polipomatose hamartomatosa que não obtiveram sequenciamento prévio, conforme critérios apresentados na última versão do projeto (SEI 0017627208, fls 17-18).

6. Na etapa de coleta de sangue, será aplicado um TCLE próprio do biobanco e a amostra seguirá para o sequenciamento genético e depósito no biobanco. Os encaminhamentos após o aconselhamento genético pós-teste apresentarão três cenários: 1) identificada a variante patogênica ou provavelmente patogênica – o participante obterá esclarecimento da respectiva síndrome, discutidas as propostas de rastreamento e medidas de redução de risco, e convidados os familiares de primeiro grau para identificação de risco de desenvolvimento; 2) identificada uma variante de significado indeterminado – o participante obterá esclarecimento do resultado do exame, discutidas as propostas de rastreamento e medidas de redução de risco conforme rotina institucional para a suspeita clínica, e convidados os familiares de primeiro grau para identificação

de risco de desenvolvimento; e 3) identificada uma variante não patogênica ou provavelmente não patogênica – o participante obterá esclarecimento sobre o resultado, e não serão convidados os familiares de primeiro grau. Serão elaborados dois tipos de materiais informativos, folheto e vídeo informativo sobre as síndromes estudadas pelo projeto com versão para paciente portador e versão para familiares.

7. Após avaliação e validação de estudo piloto, o instrumento de avaliação das síndromes hereditárias será aplicado na população incluída e a sua consistência interna será avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach. Ademais, para cada síndrome hereditária, será calculada a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a acurácia e tais medidas e serão comparadas aos seus algoritmos específicos. Como controle, será utilizado o grupo de familiares dos probandos cujos resultados dos testes genéticos forem negativos. Para o cálculo do risco de um paciente com câncer ser portador de uma mutação patogênica serão utilizados os critérios internacionais. Neste aspecto, será modelado o erro de identificação de risco do instrumento e será comparado com aquele do modelo de predição de risco em uso corrente na instituição. Visando comparar diferentes estratégias de seguimento para redução de risco de indivíduos com diagnóstico anterior de câncer e seus familiares de primeiro grau, ainda será analisado o custo-efetividade baseado no modelo de Markov e desenhado para estimar a razão de custo-efetividade incremental das diferentes estratégias de seguimento que impliquem ou não: na realização do escore de risco; no diagnóstico de mutações patogênicas em painel de genes; e na implementação de estratégias preventivas para pacientes e familiares de portadores das síndromes hereditárias de interesse.

8. A análise inicial do projeto foi realizada de acordo com o anexo LXXXVI da Portaria acima referida, tendo sido avaliados: justificativa, objetivos, metodologia, orçamento, cronograma, informações adicionais e anexos.

9. A instituição proponente apresentou a seguinte documentação (SEI 0013025355): a) requerimento de apresentação do projeto (fls. 03-24), b) declaração de responsabilidade técnica (fl. 25), c) declaração de capacidade técnico-operativa (fl.26), d) demonstrativo da projeção das despesas (fl. 27), e) planilha de itens e cotações orçamentárias (fl. 28-35), e f) formulário de informações complementares para propostas que preveem a aquisição de equipamentos e materiais permanentes (fls.37-38) em conformidade com os termos do art. 26 do Anexo LVVXI à Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017. No entanto, a declaração de anuência do gestor de saúde do SUS ao projeto, a declaração de cumprimento das exigências éticas e sanitárias, resultados anuais e produtos previstos encaminhados não estavam em conformidade com a referida Portaria e não foram enviadas cotações orçamentárias de parte dos itens solicitados. Adicionalmente, foi enviado um documento apresentando o regulamento de compras e contratações (fls. 40-58) e acordo de trabalho da instituição (SEI 0017365806).

10. Buscando sanar dúvidas referentes à proposta submetida, foram realizadas diligências (SEI 0016281494; 0017223076; 0017224913; 0017627095) para averiguar: alinhamento de justificativas, referencial teórico, tamanho amostral, delineamento experimental, armazenamento dos dados, análise dos dados, resultados esperados, produtos previstos; indicadores, metas, plano de atividades, acompanhamento dos participantes, disseminação dos resultados, monitoramento e avaliação da execução, cotações orçamentárias, equipamentos e materiais permanentes previstos, memória de cálculo do orçamento, auditoria independente, remuneração da equipe do projeto, termo de anuência prévia do gestor de saúde local, ajuda de custo de pacientes, declaração de comprometimento em relação às autorizações ético-sanitárias, bem como para solicitar documentos faltantes. As diligências foram respondidas de acordo o preconizado no § 1º do art. 48 da Portaria supracitada (SEI 0016585031; 0017223223; 0017365630; 0017627184), mas foram solicitadas prorrogações do prazo de resposta à primeira e à segunda diligência (SEI 0016287343; 0017223160), tendo sido concedidas.

11. Após a diligência, foi apresentada declaração de anuência do gestor de saúde do SUS ao projeto (SEI 0017224590), a declaração de cumprimento das exigências éticas e sanitárias (SEI 0016585335), bem como os demais documentos faltantes. Ainda foi apresentada a relação dos resultados esperados anuais (SEI 0017223618). Já quanto aos produtos esperados, foi apresentada uma relação de 7 produtos com seus

indicadores e metas quantitativas (SEI 0017223618). Como disseminação dos resultados, a instituição irá participar de eventos científicos previstos no orçamento do projeto e realizará um evento voltado para profissionais da Rede Saúde do Estado com recursos institucionais como contrapartida.

12. Com os ajustes pós-diligências, a instituição encaminhou uma versão atualizada do projeto (SEI 0017627208; 0017885722). Nesta versão, foi apresentado o plano de atividades com 7 atividades principais (Submissão do projeto ao Núcleo de Pesquisa; Preparação pré-inclusão; Inclusão dos Participantes; Realização de Consultas e Aconselhamentos; Coleta e análise das amostras; Análise de custo-efetividade; divulgação dos resultados e prestação de contas) e 10 subatividades (SEI 0017627222). O cronograma de atividades foi considerado adequado para as atividades propostas (SEI 0017223479). O projeto apresentou plano de gestão de risco para cada uma das 10 subatividades e foram designados os atores principais envolvidos (SEI 0017885722). Para o monitoramento e avaliação da execução do projeto será elaborado um banco de dados no RedCAP e periodicamente serão avaliados o volume de inclusões, aplicações de TCLE, registros em documentos fonte, realização de sequenciamento e entrega de resultados (SEI 0017627208, fls. 37-38).

13. Para subsidiar a análise de mérito e relevância realizada pela área técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), a proposta foi enviada para avaliação externa por consultores *ad hoc*. Os consultores atuaram de modo independente e voluntário, assinando termos de confidencialidade e ausência de conflito de interesses. A partir destas avaliações, a proposta foi considerada inovadora, contribuindo na identificação dos indivíduos de alto risco para câncer hereditário e ampliando o conhecimento de genes relacionados às síndromes de interesse, principalmente em um país com grande miscigenação e diversidade. Ressalta-se que, atualmente, há uma grande tendência na avaliação de painéis genéticos para vários tipos de síndromes hereditárias, mas tais estudos ainda são escassos no Brasil. Ademais, considerando a diversidade nacional, estudos semelhantes em diferentes partes do país são necessários visando um panorama geral da base molecular do câncer hereditário no Brasil. O desenvolvimento de escores simplificados auxilia na identificação de famílias em alto risco para câncer e possibilita o delineamento de estratégias de prevenção utilizando ferramentas modernas disponíveis na área de genética. A identificação destes indivíduos no âmbito do SUS não só contribui para as pesquisas nesta área como pode reduzir gastos do Sistema Único de Saúde.

14. O orçamento informado pela instituição apresentou as despesas e as categorias dos gastos, conforme preconiza o art. 27 da Portaria supracitada. A partir do detalhamento orçamentário do projeto, foi possível identificar a composição dos itens: a. Salários e encargos para o pagamento de enfermeiro, biólogo e monitor de pesquisa; b. Serviços de terceiros – pessoa jurídica para produção de material de apoio, voucher alimentar para participantes da pesquisa, análise das amostras sequenciadas e auditoria independente; c. Material de consumo traduzidos em insumos para o preparo das amostras, como coleta de sangue, extração de DNA, análise das mutações germinativas, sequenciamento por Sanger e MLPA; d. Equipamentos e materiais permanentes para amplificação do material genético e armazenamento das amostras; e. Equipamento de informática para armazenamento dos dados obtidos das amostras sequenciadas.

15. O orçamento inicialmente proposto foi devidamente documentado (SEI 0013025355) e este foi distribuído em Despesas de Custeio (R\$ 2.540.612,36) e Capital (R\$ 461.200,64). Após a análise orçamentária e ajustes realizados pós-diligências, os valores foram redistribuídos em Despesas de Custeio (R\$ 2.154.094,97) e Capital (R\$ 409.473,77). Os valores foram reajustados pela própria requerente, conforme detalhado no quadro abaixo:

DESPESAS		Orçamento inicial	%	Orçamento pós- diligência	%
DESPESAS DE CUSTEIO	Subtotal Custeio	2.540.612,36	85%	2.154.094,97	84%
	Diárias/Passagens	-	0%	-	0%

	Serviços de Terceiros – PF	-	0%	-	0%
	Serviços de Terceiros – PJ	386.415,47		507.329,96	
	<i>Captação de Recursos</i>	50.000,00		-	
	<i>Auditoria Independente</i>	18.000,00		12.345,00	
	<i>Utilização da plataforma NextSeq</i>	12.096,00		-	
	<i>Produção de vídeos -didáticos</i>	94.229,96	13%	94.229,96	20%
	<i>Folders PRONON</i>	1.155,00		1.155,00	
	<i>Folders PRONON</i>	3.600,00		3.600,00	
	<i>Software de Bioinformática</i>	207.334,51		216.000,00	
	<i>Ajuda custo paciente - voucher de alimentação</i>	-		180.000,00	
	Material de Consumo	1.125.677,55	37%	1.073.907,46	42%
	Recursos Humanos – RPA	848.519,34		572.857,55	
	<i>Enfermeiro de pesquisa</i>	299.959,51	6%	203.204,28	22%
	<i>Biologista</i>	192.307,34		120.862,76	
	<i>Monitor de Pesquisa</i>	356.252,49		248.790,51	
	Outros - Ajuda de custo paciente	180.000,00	6%	-	0%
	Subtotal Capital	461.200,64	15%	409.473,77	16%
DESPESAS DE CAPITAL	Imobilizado Tangível	-	0%	-	0%
	Obras (Reformas) e Instalações	-	0%	-	0%
	Equipamentos e Materiais Permanentes	192.518,55	6%	192.518,55	8%
	Equipamentos de Informática	268.682,09	9%	216.955,22	8%
	Imobilizado Intangível	-	0%	-	0%
Total	3.001.813,00		100%	2.563.568,74	100%

16. A rubrica “Captação de Recursos” foi alocada como “Serviços de Terceiros – Pessoa Jurídica”, contudo, após segunda diligência (SEI 0017223223, fl. 16), a instituição retirou a rubrica dos custos do projeto. Para o serviço de auditoria independente, após a 3ª diligência, foram enviadas as três propostas orçamentárias (SEI 0017365705) e selecionada a de menor valor (empresa BDO), a R\$ 3.458,00 para cada ano de execução do projeto, totalizando para os três exercícios o valor de R\$ 10.374,00. Entretanto, em observância a proposta orçamentária fornecida pela prestadora BDO, o valor aprovado terá um acréscimo de 17,94% referente ao reajuste inflacionário pelo IGP-M para os anos 2 e 3. Diante do exposto, o valor total orçado aprovado para auditoria independente é de R\$ 12.345,00 (SEI 0017365904).

17. Em resposta à quarta diligência (SEI 0017627184), a instituição determinou que a modalidade de contratação dos profissionais será via Recibo de Pagamento de Autônomo (RPA) e a referência salarial utilizada foi baseada nos valores praticados pela instituição. Os encargos estão em conformidade com o previsto para este tipo de contratação. Adicionalmente, a instituição decidiu pela retirada da contratação do serviço “Plataforma NextSeq” devido à ausência das três cotações e informou que, posteriormente, avaliará alternativas de custeio sem prejuízo à execução do projeto (SEI 0017627191).

18. Assim sendo, a instituição apresentou o quadro orçamentário conforme especificado no art. 27, do Anexo LXXXVI, contendo o orçamento detalhado e a categoria dos gastos, e após diligências as fragilidades inicialmente identificadas foram solucionadas. Os parâmetros de

apresentação do orçamento foram baseados em valores de mercado, valores institucionais da requerente e Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS (SIGEM). Considera-se, portanto, que o orçamento está de acordo com o escopo do projeto.

19. Salienta-se que, conforme adotado em projetos de pesquisa sob a responsabilidade do Departamento de Ciência e Tecnologia, as despesas para participação em eventos científicos, quando custeadas com recursos do projeto, estão condicionadas à apresentação oral de resultados do projeto pelo coordenador ou um membro integrante da equipe em, no máximo, dois eventos, sendo necessária a apresentação de certificado e comprovantes de despesas no momento da prestação de contas anual. Ademais, podem ser considerados itens financiáveis: inscrição no evento, passagens aéreas em classe econômica, hospedagem, alimentação e transporte, considerando os valores de diárias praticados pelo governo federal, de acordo com o disposto no Decreto Presidencial nº 5.992/2006. Quaisquer materiais elaborados que decorram do presente projeto deverão mencionar o Ministério da Saúde, através do Programa PRONON, como financiador, conforme Termo de Compromisso firmado entre a instituição e a União.

20. No que tange à destinação dos equipamentos adquiridos durante o projeto, a instituição deverá seguir o que determina o art. 38 do Anexo LXXXVI da [Portaria de Consolidação nº 05/GM/MS/2017](#).

21. Conforme preconizado no Art. 82, 86 e 87 do Anexo LXXXVI da Portaria supracitada, qualquer alteração no plano de trabalho deve ser submetida à apreciação do órgão do Ministério da Saúde competente. Destaca-se ainda que o uso de rendimentos, decorrentes da aplicação dos recursos do projeto em mercado financeiro, também está sujeito às mesmas condições de prestação de contas exigidas para os recursos incentivados.

22. Cabe salientar que as faturas, recibos, notas fiscais, cheques emitidos e quaisquer outros documentos abrangidos por este artigo deverão conter a discriminação dos serviços contratados e dos produtos adquiridos, o número de registro no SIPAR e o nome do projeto, conforme preconiza § 1º do art. 95 do Anexo LXXXVI da Portaria que regulamenta o Programa.

23. Na hipótese de qualquer proteção intelectual (PI) de tecnologia decorrente deste projeto de pesquisa, a Instituição deverá comunicar previamente o Ministério da Saúde, por intermédio do DECIT/SCTIE/MS, sobre o pedido de proteção, seu eventual deferimento e acordos de transferência de tecnologia. No caso de haver intenção de futuro registro junto à Anvisa de produto, instrumento ou tecnologia decorrente deste projeto, a pesquisa deverá ser executada conforme as normas daquela Agência.

24. Observa-se que o objeto do projeto é condizente com a expertise do grupo de pesquisa e tem relevância para melhorias de ações e serviços do SUS, além de apresentar um grande potencial para futuras definições de políticas de saúde. No entanto, vale destacar que a instituição deve atentar aos critérios de economicidade e o uso racional de recursos públicos e isso deve estar comprovado na submissão dos relatórios de prestação de contas. Além disso, o projeto deverá ser executado seguindo o preconizado nas Resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e nas demais legislações vigentes relacionadas às exigências éticas e sanitárias em pesquisa, quando aplicável.

25. Ante o exposto, o Departamento de Ciência e Tecnologia recomenda a **APROVAÇÃO** do projeto “Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário”, no valor de **R\$ 2.563.568,74** (dois milhões, quinhentos e sessenta e três mil, quinhentos e sessenta e oito reais e setenta e quatro centavos), baseado nos termos dispostos na legislação vigente.

É o parecer.

SARAH SAMPAIO PY-DANIEL
Consultora Técnica Científica

CAMILA LASSE SILVA
Consultora Técnica Financeira

De acordo.

PATRICIA DE CAMPOS COUTO
Coordenadora de Gestão de Programas de Pesquisa

SAMANTHA LEMOS TURTE-CAVADINHA
Coordenadora-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde

De acordo.

CAMILE GIARETTA SACHETTI
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia



Documento assinado eletronicamente por **Camile Giaretta Sachetti, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 09/12/2020, às 22:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samantha Lemos Turte-Cavadinha, Coordenador(a)-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde**, em 10/12/2020, às 14:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia de Campos Couto, Coordenador(a) de Gestão de Programas de Pesquisa**, em 10/12/2020, às 14:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sarah Sampaio Pydaniel, Consultor Técnico**, em 10/12/2020, às 15:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Lasse Silva, Consultor Técnico**, em 10/12/2020, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0018027048** e o código CRC **41390399**.

21/12/2020

SEI/MS - 0018027048 - Parecer Técnico



Referência: Processo nº 25000.002984/2020-46

SEI nº 0018027048

Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa - COPP
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

1. Informações da Instituição		
Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Fundação Faculdade de Medicina		
Endereço: Av. Dr. Arnaldo 251		
Bairro: Cerqueira César	Município: São Paulo	
CEP: 01246-000	Fone: (11) 3893-2727	Fax:
Email: icesp.direx@hc.fm.usp.br		CNES:6123740
CNPJ:56.577.059/0006-06		
Representante Legal: Flávio Fava de Moraes		

2. Área de atuação
<input type="checkbox"/> Prestação de serviços médico-assistencial <input type="checkbox"/> Formação, treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos em todos os níveis <input checked="" type="checkbox"/> Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais

3. Área Prioritária
<input checked="" type="checkbox"/> V - realização de pesquisas para o desenvolvimento de novos métodos custo-efetivos para diagnóstico e terapêutica em câncer; <input type="checkbox"/> VI - realização de pesquisas epidemiológicas, descritivas e analíticas, dos vários tipos de câncer existentes; <input type="checkbox"/> VII - realização de pesquisa e desenvolvimento de inovações, tecnologias e/ou produtos para prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de câncer; <input type="checkbox"/> VIII - realização de pesquisas básicas e pré-clínicas que levem ao desenvolvimento de novos métodos diagnósticos ou terapêuticos em oncologia;

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

- () IX - desenvolvimento de bancos de tumores;
- () X - realização de pesquisas para avaliação de políticas, serviços, programas e ações de saúde em oncologia.

4. Informações Gerais do Projeto
Título do Projeto: Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário
Pesquisador Principal Nome: Maria Del Pilar Estevez Diz Telefone: (11) 3893-2628 E-mail: maria.pilar@hc.fm.usp.br
Valor total do projeto: R\$ 2.561.597,74 (dois milhões, quinhentos e sessenta e um mil, quinhentos e noventa e sete reais e setenta e quatro centavos).
Período de Execução: 36 meses

5. Introdução
<p>Para 2018, no mundo, foram estimados 18.078.957 de novos casos de câncer e 9.555.027 óbitos relacionados à doença, a maioria localizada em países em desenvolvimento. Câncer de mama, colorretal (CCR), pulmão, próstata e estômago são alguns com altíssima incidência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, GLOBOCAN, 2019). Apesar de não estar totalmente esclarecida, a etiopatogenia para a maioria das neoplasias está associada à exposição a fatores socioambientais e infecciosos, como tabaco, bebida alcoólica, exposição solar, uso de estrógenos e vírus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, IARC, 2019).</p> <p>Em cerca de 10% a 15% dos casos pode ser observada a ocorrência de neoplasia em múltiplos membros de uma família, porém sem uma herança genética bem definida e são classificados como “câncer familiar”. Neste caso, podem ser</p>



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA PRIMA DE SAÚDE

Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

causados por interação entre genes de baixa penetrância e fatores ambientais (NAGY, SWEET, ENG, 2004).

Outros 5% a 10% dos casos estão relacionados ao diagnóstico de uma síndrome hereditária que aumenta o risco de câncer, caracterizada pela presença de mutação germinativa de alta penetrância em genes normalmente envolvidos com alguma função no controle do ciclo celular ou no reparo do DNA (RAHNER, STEINKE, 2008). Esta mutação vai estar presente tanto nas células neoplásicas bem como nas sadias. Fenotipicamente, em comparação com aqueles não portadores dessas mutações, estes indivíduos apresentam maior risco para o desenvolvimento de uma ou mais neoplasias malignas durante a vida, com frequência em idade mais precoce do que na população em geral e em múltiplos membros de uma mesma família (RAHNER, STEINKE, 2008; GOMEZ, et al, 2019). Os espectros de tumores variam de acordo com a mutação encontrada (GOMEZ, et al, 2019).

Mais de 200 síndromes hereditárias que aumentam a susceptibilidade ao câncer já foram descritas. A maioria é herdada em um padrão autossômico dominante de transmissão e uma menor parte relacionada a genes de alta penetrância (NAGY, SWEET, ENG, 2004). A frequência de mutação germinativa é bastante variada e está relacionada diretamente com o tipo de câncer. Por exemplo, pacientes com feocromocitoma e paraganglioma carregam uma chance de até 40% de serem portadores de uma variante patogênica germinativa, já no carcinoma de pâncreas o risco pode variar entre 5% a 10% (GOMEZ, et al, 2019; CARRERA, 2017).

Um grande desafio é a identificação dos indivíduos de alto risco, visto que a penetrância incompleta pode ser um fator de confusão. Na prática clínica, a identificação pode ser feita através de características patológicas do tumor, como no carcinoma de mama triplo negativo ou o carcinoma de cólon com instabilidade de microssatélite, situações mais comumente associadas a mutações germinativas patogênicas. Outra maneira para a sua identificação é através da utilização de



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



critérios clínicos ou algoritmos de risco adequados para cada síndrome, como BRCAPRO ou Bethesda (BERRY, 2002; UMAR, 2004).

Pacientes com síndromes como a Síndrome de Li-Fraumeni apresentam mutações germinativas com penetrância de quase 100%, caracterizada pelo desenvolvimento de uma grande variedade de tumores, muitos deles raros na população em geral. Por outro lado, algumas neoplasias com alta incidência na população, como carcinoma de mama, ovário, colorretal e estômago estão entre aquelas com risco de até 20% de estarem relacionadas a uma mutação patogênica em gene de alta penetrância. Levando-se em consideração a elevada incidência desses tumores na população, o risco aumentado de desenvolver câncer, em idade mais precoce e, portanto, fora dos programas usuais de rastreamento, torna-se evidente a importância da detecção destes portadores de mutações germinativas patogênicas.

Variantes patogênicas de alta penetrância são responsáveis por até 10% dos tumores malignos primários do cólon ou do reto, sendo que esta proporção pode ser ainda maior em pacientes jovens, até 35% (YURGELUN et al, 2017; SIENA et al, 2019; MAUREEN et al, 2015). As síndromes hereditárias relacionadas ao carcinoma colorretal podem ser didaticamente divididas em não polipomatosas e polipomatosas. A Síndrome de Lynch é classificada como não polipomatosas. As síndromes polipomatosas compreendem Polipose Adenomatosa Familiar e as poliposes hamartomatosas.

Abaixo descrevemos as síndromes hereditárias associadas a genes de alta penetrância para as quais há a possibilidade de medidas de rastreamento diferenciadas ou outras medidas de redução de risco:

1. Síndrome de Lynch

A Síndrome de Lynch representa cerca de 3% dos pacientes com CCR. Tem padrão autossômico dominante de herança e alta penetrância, apesar de incompleta; ocorre por mutação germinativa de um dos genes do sistema de reparo de DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *Epcam*). Está associada ao risco de até



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



70% de CCR e 60% de carcinoma de endométrio, além de cânceres com menor frequência em outros sítios, como estômago, duodeno, ovário e encéfalo entre outros. Portadores desta síndrome tendem a apresentar o primeiro tumor maligno antes dos 50 anos e a chance de outro tumor de intestino grosso durante a vida pode chegar a 60%. Estratégias de rastreamento e prevenção têm sido estudadas, e a colonoscopia está associada à redução do risco de câncer e de mortalidade, e, portanto, deve ser indicada para todos com o diagnóstico (BOLAND et al, 2018). A quimioprevenção com ácido acetil salicílico parece reduzir o risco de câncer em até 55%, embora a dose ideal e tempo de uso ainda sejam controversos (BURN et al, 2011). Estes pacientes são identificados por critérios clínicos como de Amsterdam ou Bethesda, que levam em consideração a história pessoal e familiar de câncer; o diagnóstico definitivo requer a identificação de uma variante patogênica através do sequenciamento dos genes de reparo do DNA citados. Em parte dos pacientes nenhuma variante é identificada e mutações em outros genes do sistema de reparo, como *POLD1* e *MLH3*, poderiam estar associados a um fenótipo semelhante (VALLE et al, 2017).

2. Síndromes polipomatosas

As síndromes polipomatosas podem ser divididas em adenomatosas e hamartomatosas. A Síndrome da Polipose Adenomatosa Familiar é fenotipicamente caracterizada pela presença de centenas a milhares de pólipos em todos os segmentos do cólon e reto. Ocorre por mutação germinativa do *APC* e é autossômica dominante; apresenta penetrância quase completa para os pólipos adenomatosos e para o câncer, que podem ser sincrônicos e/ou metacrônicos, quando medidas redutoras de risco não são tomadas. Assim como na síndrome de Lynch, podem ocorrer manifestações extra-colônicas, como câncer de duodeno, encéfalo, fígado e tireóide, bem como lesões benignas com tumor desmóide (que pode apresentar uma evolução catastrófica), osteomas e fibromas. Os pólipos em geral surgem ainda na infância ou adolescência, são muitas vezes assintomáticos, sendo necessário o início do rastreamento com colonoscopia e endoscopia digestiva alta nessa faixa etária. Além do *APC*, genes como *MUTHy* (autossômico recessivo),



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



POLE e *POLD1* parecem estar envolvidos. As Síndromes polipomatosas hamartomatosas formam um grupo mais variado de doenças, que em comum apresentam algumas características clínicas como início precoce dos pólipos (ainda na infância) e pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal. Nessas síndromes é observado o aumento do risco para CCR e em outros sítios. Vários genes estão relacionados a esta síndrome, como *PTEN* (S. de Cowden), *BMPR1A* e *SMAD4* (S. Polipose Juvenil Familiar) e *STK11* (S. Peutz-Jeghers). Assim como nas síndromes polipomatosas, de 10% a 20% dos pacientes não apresentam antecedentes familiares de pólipos ou câncer de intestino, sugerindo a possibilidade de mutação de novo (BYRNE, TSIKITIS, 2018).

3. Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários

Diversos estudos demonstram uma frequência elevada de mutações germinativas em genes de penetrância alta a moderada, que elevam o risco de câncer de mama e/ou ovário em até 15% e 24% respectivamente. Estudo recente com mulheres brasileiras de todas as regiões do país, mas, principalmente as regiões sudeste e nordeste, mostraram que em 19% foram observadas variantes patogênicas. Diversos genes parecem estar associados à síndrome e, portanto com apresentação semelhante, no entanto mutações do *BRCA1* e *BRCA2* respondem por cerca de 50% do conjunto, com penetrância para câncer de mama em até 65% e câncer de ovário em 50%; também pode aumentar o risco de câncer de pâncreas, mama em homens e próstata em homens jovens. Mulheres com variantes patogênicas destes genes podem ser beneficiadas com redução do risco de desenvolver câncer ou mesmo redução de mortalidade, desde que estejam disponíveis medidas de rastreamento e prevenção comprovadamente eficazes. Estudos recentes associam um fenótipo semelhante a mutação de outros genes com penetrância alta ou moderada (COUCH, NATHANSON, OFFIT, 2014; WALSH et al, 2011; MAISTRO et al, 2011; SHIMON et al, 2016).

4. Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni ocorre por mutação do gene *TP53*, também



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



conhecido como o Guardião do Genoma. Este gene tem como função a interrupção do ciclo celular em caso de dano na fita do DNA durante o processo de duplicação. A perda de função deste gene permite o acúmulo de erros no DNA, favorecendo a transformação da célula em um clone maligno. Nesta síndrome, neoplasias malignas em vários sítios podem ocorrer, em especial tecidos moles e esqueleto (sarcomas), encéfalo, câncer de mama em mulheres jovens, carcinoma cortical da adrenal e leucemia aguda. Neoplasias em outros sítios, como tireoide, pele, estômago e rim têm sido descritas com mais frequência do que na população geral. O primeiro câncer pode surgir ainda na infância e a chance do mesmo indivíduo desenvolver outras neoplasias pode chegar a 50%. Estima-se que a penetrância chegue a 77% para homens e 100% para mulheres. Estratégias para rastreamento têm sido desenvolvidas, inclusive com aumento da expectativa de vida para aqueles indivíduos acompanhados com exames, como por exemplo, ressonância magnética de corpo inteiro anual (MALKIN, 2011). O Brasil apresenta uma situação particular, pois nas regiões Sul e Sudeste mais de 80% dos indivíduos portadores de mutações do *TP53* apresentam uma única variante localizada no exon 10, a R337H, e com prevalência de 1 para cada 300 nascidos. Esse dado sugere a necessidade do desenvolvimento de programa de identificação e diagnóstico da síndrome para a população destas regiões, bem como rastreamento de neoplasias e acompanhamento desses indivíduos (CUSTÓDIO et al, 2013).

5. Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário

Apesar da redução do número de casos novos nos últimos anos, o adenocarcinoma de estômago continua com uma incidência elevada e em geral o diagnóstico é tardio, sendo a terceira causa de morte por câncer no mundo. Pode estar associado a risco moderadamente aumentado tanto na síndrome de Lynch quanto nas síndromes polipomatosas. Trata-se de uma síndrome de alta penetrância com risco de até 80% para o câncer de estômago, em geral diagnosticado na segunda ou terceira década de vida, e entre 39% e 52% de risco para carcinoma lobular de mama em mulheres, também numa faixa etária mais



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



jovem em comparação com os tumores esporádicos. Não existe rastreamento eficaz disponível, sendo a gastrectomia profilática, antes dos 30 anos de idade, a única maneira segura de prevenção do câncer. Considera-se que as mulheres portadoras desta mutação também devam ser rastreadas para o câncer de mama de maneira mais intensiva, iniciado mais precocemente (HANSFORD, 2015). No entanto, em apenas cerca de 19% dos pacientes que preenchem critérios clínicos para a síndrome do câncer gástrico difuso hereditário é identificada uma variante patogênica no gene *CDH1*, sugerindo a possibilidade de que mutações em outros genes possam ser responsáveis por fenótipo semelhante. Não existe rastreamento eficaz disponível, sendo a gastrectomia profilática antes dos 30 anos de idade a única maneira segura de prevenção do câncer. Considera-se que as mulheres portadoras desta mutação também devam ser rastreadas para o câncer de mama de maneira mais intensiva, iniciado mais precocemente (HANSFORD, 2015).

No Brasil neoplasias primárias de mama, colorretal, próstata, estômago serão responsáveis por cerca de 30% de todos os tumores malignos em 2020, figurando entre as cinco mais comuns (INCA, 2020). Naqueles pacientes tratados e curados e que sejam portadores de variantes patogênicas de genes de alta penetrância para câncer, a possibilidade de desenvolverem outra neoplasia primária é maior do que da população em geral, com o agravante de acometimento pelo câncer em idade mais precoce, portanto em indivíduos jovens.

Quando a identificação dos indivíduos em risco se dá apenas pelos critérios clínicos, sem a realização do sequenciamento, tanto o paciente quanto a família são considerados indivíduos em risco aumentado de câncer. Com isso, a realização de exames de “rastreamento” vai ocorrer em um número maior de pacientes, além do estresse psicológico potencial por esse paciente ter sido considerado portador potencial de síndrome de alto risco para câncer hereditário.

O diagnóstico molecular com a identificação da variante germinativa patogênica é fundamental para selecionar aqueles que precisam das medidas de rastreamento e redução de risco. Do ponto de vista de saúde pública, a utilização

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

de um sistema de escore para identificar indivíduos com maior propensão a síndromes hereditárias poderá racionalizar o uso de recursos empregados para sequenciamento.

6. Justificativa

Em famílias com diagnóstico molecular de mutação patogênica, os familiares de primeiro grau, mesmo saudáveis, têm a chance de 50% de serem carreadores e, portanto, considerados de alto risco para câncer no futuro e 50% de chance de não serem carreadores, portanto com mesmo risco da população geral para câncer (NUSSBAUM et al, 2016). Com a utilização de sequenciamento genético, os indivíduos que não sejam portadores de mutações patogênicas podem ser orientados, de maneira segura, a seguir os programas usuais de rastreamento de câncer, ou seja, aqueles aplicados à população em geral (PETRUCELLI, 2016; JASPERSON, 2017; KOHLMANN, 2018; SCHNEIDER, 2019).

Com o avanço tecnológico a abrangência de genes testados (por painéis) é cada vez mais frequente pesquisar mutações para as diversas síndromes simultaneamente (PICCININ, 2019; TSAUSIS, 2019). Ao mesmo tempo, o custo de processamento e análise tende a decrescer, incluindo-se os efeitos de economias de escala (GIRARD, 2019). Entretanto, do ponto de vista do sistema de saúde, a aplicação de tais testes deverá considerar critérios de custo-efetividade.

Deste modo a seleção objetiva de indivíduos com maiores chances de serem carreadores de mutações germinativas poderá tornar a aplicação da tecnologia custo efetiva.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



7. Hipótese

Conforme exposto, a aplicação de medidas para diminuição do risco em indivíduos sadios com síndromes hereditárias com predisposição a câncer depende de confirmação diagnóstica (teste genético).

A utilização de um sistema de escore simplificado e abrangente poderá direcionar a indicação dos testes de sequenciamento, neste caso um painel genético ampliado, permitindo diagnosticar portadores de síndromes hereditárias de alto risco para câncer bem como discriminar indivíduos não portadores.

Na ausência do teste molecular, estes indivíduos (com o mesmo risco da população geral) podem ser submetidos a medidas de acompanhamento destinadas aos portadores das mutações (indivíduos de alto risco), gerando ônus econômico, social e psicológico.

O direcionamento de tais medidas apenas para o grupo com diagnóstico molecular e não para o grupo maior com suspeita clínica apresenta claras repercussões econômicas. E, para que este benefício seja potencialmente custo efetivo é necessário otimizar a aplicação de testes genéticos.

8. Objetivo do Projeto

Objetivo geral

Desenvolver um sistema de escore simplificado e abrangente para a identificação de indivíduos com alto risco de câncer hereditário e que possam se beneficiar de medidas de redução de risco.

Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de variantes germinativas patogênicas em indivíduos com diagnóstico de câncer e que preencham critérios clínicos para as síndromes hereditárias de interesse.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



2. Determinar a prevalência de variantes germinativas patogênicas nos familiares de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de câncer e que preencham critérios clínicos para as síndromes hereditárias de interesse.
3. Determinar a aceitação do sequenciamento genético nos probandos após o aconselhamento genético.
4. Determinar a aceitação do sequenciamento genético nos familiares de primeiro grau dos probandos positivos para mutações patogênicas após o aconselhamento genético.
5. Determinar a aceitação das medidas redutoras de risco propostas após o aconselhamento pós-teste em probandos e familiares de primeiro grau.
6. Desenvolver material educativo pré-teste e pós-teste, para os probandos e para os familiares de primeiro grau.
7. Estimar o custo efetividade da aplicação dos testes genéticos direcionada por score em probandos e familiares de primeiro grau dos probandos positivos para mutações patogênicas após o aconselhamento genético.

9. Procedimentos Metodológicos

Desenho do Estudo

Estudo prospectivo, consecutivo e unicêntrico:

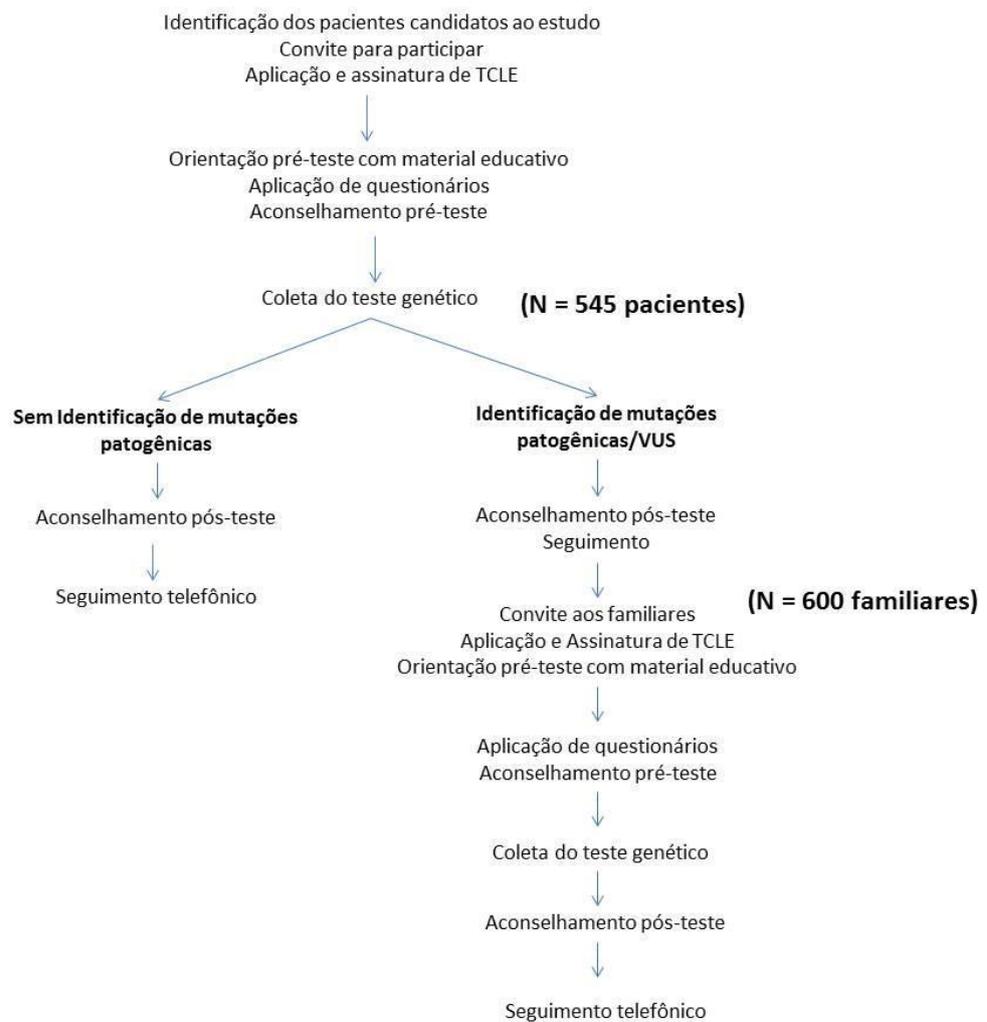
- 545 pacientes de famílias distintas.

Participantes de pesquisa e tamanho amostral

Serão incluídos na pesquisa:

- 545 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna que preencham critérios clínicos para síndrome hereditária relacionada a aumento do risco de câncer.
- 600 familiares de primeiro grau dos pacientes com diagnóstico molecular que comprove a síndrome hereditária.

Figura 1. Fluxograma de desenho do estudo.





Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Após avaliação e validação de piloto o instrumento de avaliação das síndromes hereditárias será aplicado na população em risco, (probandos e familiares de primeiro grau). A consistência do instrumento será avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach (consistência interna).

Medidas como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia serão calculados e comparados aos algoritmos específicos para cada síndrome hereditária.

A população controle será constituída pelos familiares dos probandos cujos resultados dos testes genéticos forem negativos.

O nível de significância adotado será de 5% para todos os testes de hipóteses. Os dados serão analisados no software estatístico SPSS v.25 for Windows.

O erro de identificação de risco pode ocorrer com qualquer modelo de predição. O cálculo do risco de um paciente com câncer ser portador de uma mutação patogênica baseia-se em critérios internacionais. Não há modelos de predição de risco validados para a população brasileira especificamente. O objetivo do instrumento proposto é aprimorar os critérios usualmente utilizados para identificação dos possíveis carreadores de mutações, que mereçam realizar o teste genético. Este aprimoramento será uma consequência de uma avaliação mais precisa da frequência de mutações em nossa população, bem como a penetrância da mutação específica. Neste caso, o erro de identificação de risco do instrumento a ser criado será comparado com aquele do modelo de predição de risco em uso corrente na instituição, conforme será apresentado adiante, no item seleção de pacientes e coleta de sangue para sequenciamento.

Critérios de inclusão

São critérios de inclusão para participação na pesquisa:

1. Ser paciente com 18 ou mais anos de idade, de ambos os sexos, que preencha critérios clínicos para as síndromes hereditárias: síndrome de



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Li-Fraumeni, síndrome de câncer de mama e ovário hereditários, câncer gástrico difuso, síndrome de Lynch, síndrome da polipomatose adenomatosa e síndrome da polipomatose hamartomatosa, sem sequenciamento prévio. Será permitida a inclusão de indivíduos até 15 anos de idade na suspeita da síndrome de Li-Fraumeni e autorização do guardião/representante legal.

2. Estar em seguimento no ambulatório de câncer hereditário no ICESP.
3. Ser familiar de primeiro grau de probandos portadores de variantes mutações patogênicas.
4. Consentir e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão

Não serão incluídos na pesquisa:

1. Pacientes com sequenciamento prévio para câncer hereditário com presença de variante patogênica;
2. Pacientes que não concordaram em assinar o TCLE;
3. Pacientes que demonstrem incapacidade de compreender os procedimentos do estudo.

Descrição do local do estudo

O estudo será desenvolvido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). O ICESP é um centro dedicado ao câncer, integrado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que possui aproximadamente 45.000 pacientes cadastrados e responde por cerca de 9% dos tratamentos oncológicos do Sistema Público de Saúde do Estado de São Paulo, sendo atualmente referência de 47 serviços de saúde de São Paulo e Grande São



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Paulo. O ICESP ocupa um prédio de 28 andares, totalizando 84.500 metros quadrados (909 mil pés quadrados).

Todos os tratamentos contra o câncer são fornecidos no local, exceto para pacientes pediátricos e casos oftalmológicos tratados em serviços relacionados no Complexo Hospital das Clínicas. Oferece também acesso gratuito à medicação contínua por meio de uma farmácia externa nas proximidades e conta também com um ambulatório satélite de oncologia, consultas multiprofissionais, quimioterapia e radioterapia.

O Instituto conta com 500 leitos instalados, sendo, 85 leitos de UTI, 25 posições no hospital-dia, mais de 100 postos de quimioterapia, sete aceleradores lineares (e três no Hospital das Clínicas), 18 salas cirúrgicas, incluindo uma para procedimentos robóticos. A assistência com excelência é premissa básica no atendimento, está no centro do modelo de atuação do Icesp desde sua fundação e é um dos principais fatores que fazem com que o instituto seja uma referência nacional e internacional. Os pacientes do Icesp são assistidos por uma equipe especializada e altamente treinada, composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, educadores físicos, assistentes sociais, entre outros. Além disso, o Icesp promove diversas ações de humanização para oferecer um ambiente acolhedor aos pacientes e seus familiares.

Dentro de sua estrutura ambulatorial, o ICESP abriga o ambulatório de câncer hereditário e o Centro de Investigação Translacional em Oncologia, descritos abaixo.

GOOA - Grupo para Orientação em Oncogenética e Ancestralidade

A assistência ao paciente com diagnóstico de síndrome hereditária, como as citadas no projeto, é realizada por um grupo multidisciplinar atualmente composta por sete médicos (seis oncologistas clínicos e um cirurgião oncológico), duas enfermeiras especializadas e uma psicóloga.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Mensalmente, são atendidos cerca de 80 pacientes novos e 240 retornos em 40 ambulatórios. Em média são encaminhados 75 novos pacientes por mês para avaliação, vindos de outras especialidades do próprio Icesp; todos são atendidos em horários individuais pela equipe de enfermagem em ambulatório próprio, quando recebem informações iniciais sobre o objetivo da consulta e é construído o heredograma. A triagem é feita baseada nas informações sobre a história pessoal e familiar de câncer.

As atividades científicas e educacionais são realizadas em duas reuniões semanais. Uma geral em conjunto com a oncologia clínica e a radioterapia; a segunda é própria do GOOA, multidisciplinar com a participação da equipe médica, enfermagem, funcionários do CTO, residentes, pós-graduandos e alunos diversos. São apresentadas aulas sobre temas pré-determinados, artigos científicos e discutidos casos clínicos. Seminários e aulas de capacitação em Oncogenética da EEP (da Escola de Educação Permanente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP), que tem como objetivo capacitar médicos para atuação clínica ou em pesquisa na área de oncogenética, com duração de 12 meses, atualmente conta com dois alunos inscritos, que ficam sob a supervisão e orientação dos médicos assistentes do grupo relacionados ao tema de oncogenética são ministrados aos residentes e estagiários, de acordo com programação anual.

Durante o período de formação, todos os residentes da oncologia clínica participam de 8 ambulatórios de tumores hereditários.

CTO - Centro de Investigação Translacional em Oncologia

O Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do ICESP, dispõe de Biobanco, sequenciador de Nova Geração, plataforma Illumina MiSeq, com capacidade de gerar até 15Gb de informação com até 25 milhões de fragmentos sequenciados. A plataforma é eficiente para estudo de pequenos genomas, análise de amplicom, ChipSeq, RNAseq, etc.

Também dispõe de sequenciador de 48 capilares, modelo ABI 3730, para proporcionar aos pesquisadores acesso ao serviço de sequenciamento do tipo



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Sanger de alta qualidade e pirosequenciador com capacidade de sequenciamento de 24 amostras, modelo Pyromark Q24.

Planejamento do estudo

- Seleção dos pacientes de acordo os critérios pré-definidos;
- Oferecido o estudo e o TCLE;
- Esclarecimento de dúvidas e assinatura do TCLE; pré- aconselhamento; entrega material didático e o documento com questionamentos sobre história pessoal e familiar de câncer;
- Construção do heredograma; coleta de sangue para sequenciamento e biobanco;
- Aconselhamento genético após o resultado do sequenciamento;
- Convite aos familiares de primeiro grau para participar no estudo;
- Seguimento (de acordo com a rotina da instituição).

Seleção de pacientes e coleta de sangue para sequenciamento

Serão recrutados sequencialmente pacientes no ambulatório de câncer hereditário do ICESP que preencham critérios clínicos e/ou patológicos para as seguintes síndromes hereditárias: síndrome de Li-Fraumeni, câncer de mama e ovário hereditário, síndrome de Lynch, câncer gástrico difuso, polipose adenomatosa e polipose hamartomatosa conforme critérios tradicionalmente utilizados na prática clínica:

> Síndrome de Lynch

- Critérios de Amsterdam I (VASEN et al, 1991);
- Critérios de Amsterdam II (VASEN et al, 1999);
- Critérios de Bethesda (UMAR et al, 2004);



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA PRIMA DE SAÚDE

Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

- Pacientes que não preenchem critérios, porém com deficiência do sistema enzimas de reparo testado por outras indicações;

> Síndromes da Polipomatosas Adenomas

- Mais de 10 pólipos adenomatosos diagnosticados em uma única colonoscopia ou na somatória de várias colonoscopias (SYNGAL et al, 2015)

> Síndromes Polipomatosas Hamartomas

- a) Síndrome da Polipomatose Juvenil (LARSEN et al, 2018);
- b) Síndrome de Peutz-Jeghers (BEGGS et al, 2010);
- c) Síndrome de Cowden (NCCN, 2020).

> Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário

- Critérios do NCCN (NCCN, 2020).

> Síndrome de Li-Fraumeni

- Critérios Clássicos (LI et al, 1969);
- Critérios de Chompret (LI et al, 1988);
- Critérios de Birch (BIRCH et al, 1994);

> Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



- Câncer Gástrico Difuso Hereditário: diretrizes de consenso atualizadas para o manejo clínico e orientações para pesquisas futuras (BLAIR et al, 2020).

Durante a consulta de rotina serão identificados pacientes com diagnóstico clínico das síndromes de interesse, de acordo com os critérios já pré-definidos. Após explicações acerca do estudo, serão convidados a participar e será oferecido o TCLE do estudo. Após tempo suficiente para leitura, análise e discussão com pessoas de seu interesse; o paciente deverá retornar ao consultório para esclarecimento de dúvidas e assinatura e do TCLE. Caso deseje, poderá ser agendada uma nova consulta para a assinatura do termo.

Após a assinatura do TCLE do estudo o participante da pesquisa terá acesso a material educativo, em papel ou em formato de vídeo com explicações sobre hereditariedade, genes de alto risco para câncer e métodos para diagnóstico de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Será dado acesso também a material informativo sobre a síndrome clínica em que o paciente está incluído. O participante receberá um documento com questionamentos sobre história pessoal e familiar de câncer, para ser preenchido antes da consulta para construção do heredograma, que será agendada para 7 a 14 dias após. Nessa consulta, o paciente responderá as questões do instrumento desenvolvido neste estudo, receberá o pré-aconselhamento genético, com a oportunidade para esclarecimento de todas as dúvidas, inclusive as referentes ao material educativo disponibilizado.

A consulta para construção do heredograma será conduzida pela enfermeira da pesquisa. Após a consulta a equipe do Biobanco apresentará o TCLE próprio do biobanco; após leitura, esclarecimento de dúvidas e assinatura, uma amostra de sangue será coletada para o sequenciamento por NGS e, o restante, será arquivado no Biobanco.

Para efeitos desta pesquisa os resultados do sequenciamento dos pacientes



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA PRIMA DE SAÚDE

Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

e do teste genético específico dos familiares participantes da pesquisa serão confrontados com os resultados dos critérios empregados para cada síndrome (acima) e do instrumento abrangente desenvolvido neste estudo, permitindo comparar sua sensibilidade e especificidade deste instrumento para a identificação de portadores de síndromes hereditárias com alto risco para câncer.

O aconselhamento genético pós-teste com o pesquisador médico será realizado em consulta a ser agendada após o resultado do sequenciamento. São previstos três possíveis cenários:

1. Encontrando uma variante patogênica ou provavelmente patogênica. O participante receberá esclarecimentos acerca da síndrome e as dúvidas são esclarecidas. Em seguida serão discutidas propostas de rastreamento e medidas de redução de risco. Serão convidados os familiares de primeiro grau, para a identificação dos indivíduos em risco.
2. Encontrado uma variante de significado indeterminado. O participante receberá esclarecimentos acerca do resultado do exame e as dúvidas são esclarecidas. Serão oferecidas medidas de rastreamento e medidas de redução de risco de acordo com a rotina institucional para a suspeita clínica do paciente. Serão convidados familiares de primeiro grau para coleta de sangue e preenchimento do questionário de hábitos.
3. Encontrado uma variante não patogênica ou provavelmente não patogênica. O participante receberá esclarecimentos acerca do resultado do exame e as dúvidas são esclarecidas. Não serão convidados os familiares de primeiro grau para participação da pesquisa.

Os familiares passarão em primeira consulta com o pesquisador para receber informações acerca da pesquisa, serão convidados a participar e será oferecido o TCLE do estudo. Após tempo suficiente para leitura, análise e discussão com pessoas de seu interesse; o paciente deverá retornar ao consultório para esclarecimento de dúvidas e assinatura do TCLE. Caso deseje, poderá ser agendada uma nova consulta para a assinatura do termo.



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA PRIMA DE SAÚDE

Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

Após a assinatura do TCLE do estudo o participante da pesquisa receberá o pré-aconselhamento genético e terá acesso a material educativo, em papel ou em formato de vídeo com explicações sobre hereditariedade, genes de alto risco para câncer e métodos para diagnóstico de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Será dado acesso também a material informativo sobre a síndrome clínica em que o familiar/probando está incluído. O participante receberá um documento com questionamentos sobre história pessoal e familiar de câncer, além de questionário de hábitos, para ser preenchido antes da consulta para construção do heredograma, que será agendada para 7 a 14 dias após.

A consulta para construção do heredograma será conduzida pela enfermeira da pesquisa. Após a consulta a equipe do Biobanco apresentará o TCLE próprio; após leitura, esclarecimento de dúvidas e assinatura, uma amostra de sangue será coletada para o sequenciamento da variante patogênica da encontrada por Sanger e o restante será arquivado no Biobanco.

O aconselhamento genético com o pesquisador médico será realizado em consulta a ser agendada após o resultado do sequenciamento. São previstos três possíveis cenários:

1. Encontrando uma variante patogênica ou provavelmente patogênica. O participante receberá esclarecimentos acerca da síndrome e as dúvidas serão esclarecidas. Em seguida serão discutidas propostas de rastreamento e medidas de redução de risco. Este indivíduo será seguido semestralmente, por telefone, por 10 anos, para a identificação de eventuais neoplasias malignas ou outros achados característicos da síndrome hereditária correspondente à sua mutação.
2. Encontrando uma variante de significado indeterminado. O participante receberá esclarecimentos acerca do resultado do exame e as dúvidas serão esclarecidas. Serão oferecidas medidas de rastreamento e medidas de redução de risco de acordo com a rotina institucional para a suspeita clínica do paciente. Este indivíduo será seguido semestralmente,



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



por telefone, por 10 anos, para a identificação de eventuais neoplasias malignas ou outros achados característicos da síndrome hereditária correspondente à sua mutação.

3. Encontrado uma variante não patogênica ou provavelmente não patogênica. O participante receberá esclarecimentos acerca do resultado do exame e as dúvidas serão esclarecidas.

Está programada a realização de 545 testes genéticos, estimamos uma taxa de recusa do teste de 20%, portanto serão necessários 600 pacientes para alcançar o sequenciamento em 500 pacientes.

Com relação aos familiares, estão estimados 600 testes, baseados em 6 familiares/paciente em nosso meio (dado não publicado) e estimando-se uma taxa de adesão de 30%.

Os dados referentes ao tumor (topografia, histologia, idade ao diagnóstico) serão confirmados ou coletados dos prontuários dos pacientes.

Biobanco e sequenciamento

Nos probandos será realizada a coleta de 10 ml de sangue em tubo estéril. Será encaminhado para o sequenciamento 5 ml da amostra de sangue do probando e os 5 ml restantes serão colocados no cartão FTA, processado, extraído DNA pelo kit/cartão FTA e armazenados no Biobanco.

Será utilizada a técnica de NGS para a identificação de mutações patogênicas, variantes de significado incerto (VUS) e polimorfismos nesse material. Todos os 545 pacientes incluídos serão testados para os genes envolvidos com as síndromes hereditárias de interesse, utilizando um painel de 113 genes.

Será utilizada a técnica de Sanger para analisar nos familiares dos probandos, com o sequenciamento exclusivo das mutações patogênicas



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



encontradas nos probandos.

A técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) será realizada para confirmar os resultados positivos ou inconclusivos de perda ou ganho de sequência de DNA (CNV, *Copy Number Variation*) dos pacientes analisados por NGS, e nos familiares dos pacientes com alteração confirmada.

Questionários e algoritmos

Serão obtidos os escores de risco para os probandos segundo a síndrome que estes estão classificados, ou seja:

- S. de Lynch;
- S. de câncer de mama e ovário hereditário;
- S. de Li-Fraumeni;
- S. de câncer gástrico difuso;
- Polipose adenomatosa familiar.

Será aplicado um questionário, com informações referentes à história familiar e pessoal de câncer, que será desenvolvido para o projeto.

Após o aconselhamento genético pós-teste, será aplicado um questionário para avaliação da intenção de adesão às medidas de redução de risco.

Material informativo

Serão desenvolvidos materiais informativos em dois formatos: folheto explicativo e vídeo. Todos os materiais serão apresentados nos dois formatos e o paciente escolherá qual formato considera mais apropriado.

Os materiais estão descritos a seguir:



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



- a) Câncer hereditário – conceito de hereditariedade, risco de neoplasias malignas em portadores de mutações patogênicas, VUS e mutações não patogênicas.
- b) Síndromes hereditárias com risco aumentado de câncer, métodos diagnósticos, possíveis resultados, medidas redutoras de risco de câncer.
- c) Informações específicas sobre as cinco síndromes hereditárias: cinco materiais distintos, que discutam o conceito de penetrância, quais neoplasias têm risco aumentado na síndrome, medidas de redução de risco propostas para a síndrome.
- d) Redução de risco de câncer: principais medidas clínicas e cirúrgicas redutoras de risco de câncer, riscos e benefícios dessas medidas.

Análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade será realizada para comparar diferentes estratégias de seguimento para a redução de risco de indivíduos com diagnóstico anterior de câncer e de seus familiares de primeiro grau, com a intenção de reduzir também a realização de exames de rastreamento ao longo do seguimento destes indivíduos. Neste sentido, o principal interesse é avaliar se a realização de teste por NGS, orientado pelo escore de risco a ser desenvolvido, será custo-efetiva quando comparada a outras estratégias de seguimento desses pacientes e familiares de primeiro grau, como a realização do teste por NGS para todos os pacientes e familiares de indivíduos positivos para mutações detectadas ou a realização apenas de exames de rastreamento (sem testes por NGS) para todos os pacientes e seus respectivos familiares de primeiro grau.

A análise de custo-efetividade será baseada em um modelo de Markov desenhado para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) das diferentes estratégias de seguimento que impliquem ou não: a realização do escore de risco, o diagnóstico de mutações patogênicas em painel de genes e a implementação de estratégias preventivas para pacientes e familiares de pacientes portadores das síndromes hereditárias de interesse. Os desfechos primários serão



INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
SECRETARIA PRIMA DE SAÚDE

Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

o custo das estratégias de seguimento e o número de casos evitados por cada uma das estratégias.

O modelo de Markov será construído com quatro estados de saúde: assintomático (estado 1), presença de câncer hereditário (estado 2), recidiva (estado 3) e morte (estado 4). Como pressupostos do modelo, assumimos que cada indivíduo apresenta um risco anual de morte obtido a partir de tábuas de vida da população brasileira, com estimativas ajustadas para a idade e sexo. Somente a primeira ocorrência de qualquer um desses eventos será incluída no modelo e presumimos que os indivíduos com um evento estarão vivos ou mortos no ciclo seguinte. As seguintes premissas também serão adotadas: nenhum membro da família foi submetido anteriormente a um teste genético e os membros da família que não sofrem uma mutação patogênica nos genes de interesse têm o mesmo risco da população em geral para o desenvolvimento de neoplasias malignas hereditárias.

As alternativas a serem comparadas correspondem às seguintes: 1- testes genéticos realizados por pacientes com diagnóstico clínico de alguma das síndromes hereditárias de interesse e que apresentem um escore de alto risco; 2- testes genéticos realizados por parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico clínico de alguma das síndromes hereditárias de interesse e que apresentaram um escore de alto risco; 3- testes genéticos realizados por pacientes com diagnóstico clínico de alguma das síndromes hereditárias de interesse, independente do escore de risco; 4- testes genéticos realizados por parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico clínico de alguma das síndromes hereditárias de interesse, independente do escore de risco 5- o seguimento proposto atualmente para pacientes portadores das síndromes hereditárias de interesses; 6- o seguimento proposto atualmente para familiares de pacientes portadores das síndromes hereditárias de interesse. Tanto no grupo de pacientes como de familiares que realizaram testes genéticos, a estratégia de simulação consistirá na



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



oferta de estratégias de prevenção para redução de risco com base em diretrizes clínicas estabelecidas.

Nos casos de recusa de eventuais procedimentos cirúrgicos, o acompanhamento anual será simulado por meio de exames complementares pertinentes. Para cada trajetória descrita, será simulada a possibilidade de desenvolvimento de neoplasias malignas hereditárias. No grupo que hipoteticamente não realizar testes genéticos, o acompanhamento anual com exames de rastreamento será simulado com base nas estimativas de risco do algoritmo desenvolvido.

A duração dos ciclos de Markov será estabelecida em um ano, e um horizonte temporal de tempo de vida será adotado. O horizonte temporal de tempo de vida implica que na coorte simulada no modelo, os indivíduos seriam seguidos até o fim de suas vidas. Este período de seguimento será estimado a partir da idade média de diagnóstico dos indivíduos avaliados no projeto, subtraída da expectativa de vida média da população brasileira, com base em tábuas de vida oficiais. Sendo assim, se a idade média for, por exemplo, de 40 anos e assumirmos uma expectativa de vida de 76 anos, o horizonte temporal será de 36 anos ou 36 ciclos de Markov. A correção de meio ciclo será aplicada conforme recomendado pela Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos (ISPOR) (HUSEREAU et al, 2013). Uma taxa de desconto anual de 5% será aplicada aos desfechos de custo e de efetividade, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2014).

As estimativas de efetividade do modelo serão baseadas em dados obtidos a partir do projeto de pesquisa, que fornecerá dados demográficos, resultados sobre a aplicação de algoritmos de risco e informações sobre prevalência de mutações patogênicas em pacientes diagnosticados com síndromes hereditárias no Brasil. Informações relacionadas à probabilidade de adesão a estratégias preventivas, penetrância de mutações e redução no risco de desenvolvimento de neoplasia



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



através de estratégias preventivas serão obtidas em uma revisão da literatura científica.

O uso de recursos de saúde associado ao programa para o diagnóstico de mutações patogênicas e de estratégias preventivas para pacientes e familiares de pacientes portadores das síndromes hereditárias incluirá os seguintes custos: (1) teste genético, definido com base em propostas comerciais recebidas de fabricantes ou distribuidores locais; (2) consultas ambulatoriais (3) exames de imagem durante o acompanhamento; (4) medicamentos durante o acompanhamento; (5) hospitalizações subsequentes; (6) exames laboratoriais, (7) intervenções cirúrgicas eventualmente necessárias; e 8) *overheads* do serviço de saúde responsável pelo acompanhamento dos pacientes (ICESP). As quantidades relacionadas aos procedimentos envolvidos serão definidas a partir de um painel de especialistas e de bancos de dados administrativos do ICESP.

Os custos unitários de todos os recursos utilizados serão obtidos em bases de dados nacionais (BRASIL, 2020b; BRASIL 2020c). Como a análise de custos será conduzida na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, apenas os custos médicos diretos hospitalares serão incluídos. Todos os custos computados durante o período do estudo serão ajustados para a taxa de inflação através do índice de preços ao consumidor, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (BRASIL, 2020a).

O efeito dos pressupostos e variáveis individuais nos principais resultados será examinado através de análise de sensibilidade. A análise de sensibilidade determinística será realizada para avaliar o impacto de valores máximos e mínimos considerados de maior interesse. A análise de sensibilidade probabilística será utilizada para avaliar a consistência geral do modelo. Consideraremos o limiar de custo-efetividade sugerido pelo Centro de Economia da Universidade de York (WOODS et al, 2016), com a variação do Brasil entre US \$ 3.210-101.227. Curvas de aceitabilidade serão geradas para mostrar a proporção de estimativas de RCEI simuladas em diferentes faixas de limiar de custo-efetividade.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Materiais e equipamentos

O Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do ICESP, dispõe de Biobanco, sequenciador de Nova Geração, plataforma Illumina MiSeq, com capacidade de gerar até 15Gb de informação com até 25 milhões de fragmentos sequenciados. A plataforma é eficiente para estudo de pequenos genomas, análise de amplicom, ChipSeq, RNAseq, etc.

Também dispõe de sequenciador de 48 capilares, modelo ABI 3730, para proporcionar aos pesquisadores acesso ao serviço de sequenciamento do tipo Sanger de alta qualidade e pirosequenciador com capacidade de sequenciamento de 24 amostras, modelo Pyromark Q24.

Análise dos dados

Estruturação do banco de dados

O banco de dados do projeto será estruturado no software RedCAP, de uso livre. Também será utilizado o software citado para armazenar os resultados de sequenciamento, sua interpretação e dados clínicos em redundância ao prontuário eletrônico institucional.

Validação do instrumento de score - Instrumento para detecção de presença de mutação genética ou síndrome hereditária

A consistência do instrumento será avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach (consistência interna).

Medidas como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia serão calculados e comparados aos algoritmos específicos para cada síndrome hereditária.

A população controle será constituída pelos familiares dos probandos cujos resultados dos testes genéticos forem negativos.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



O nível de significância adotado será de 5% para todos os testes de hipóteses. Os dados serão analisados no software estatístico SPSS v.25 for Windows.

O questionário (instrumento de detecção da síndrome hereditária) será construído a partir de opinião de especialistas, considerando questões para determinar a presença de síndromes hereditárias associadas com a ocorrência de câncer.

Na primeira etapa será construído um questionário de no máximo 60 questões, baseado na opinião de especialistas e outros instrumentos de detecção de síndromes hereditárias. O instrumento será submetido a avaliação de um pequeno grupo de pacientes (de no máximo 10 pessoas) para avaliar o entendimento e a linguagem utilizada.

Após revisão do instrumento e logo de realizar as adequações necessárias, a versão final será aplicada em pacientes com câncer. Na segunda etapa, será avaliada a consistência interna das respostas através do alfa de Cronbach. Posteriormente, o método de análises fatorial será empregado para determinar os fatores e possíveis domínios do questionário. Valores de ponderação serão utilizados para a criação do escore final do questionário.

O escore final então será comparado com o padrão-ouro (teste genético), serão determinados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Análises de custo-efetividade

A análise do caso-base, bem como as análises de sensibilidade, serão realizadas usando o TreeAge Pro 2019 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA).

10. Resultados esperados

- Desenvolvimento de sistema de escore simplificado para identificação de indivíduos com alto risco para cânceres hereditários.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



- Determinar a prevalência de variantes germinativas patogênicas nos familiares de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de câncer. Determinar a aceitação do sequenciamento genético nos probandos após o aconselhamento genético, e determinar a aceitação do sequenciamento genético dos familiares de primeiro grau dos probandos positivos para mutações patogênicas após o aconselhamento genético.
- Desenvolver material educativo que possa orientar pacientes e seus familiares previamente às consultas de orientação.
- Realizar estimativas de custo efetividade na aplicação do sequenciamento genético, direcionada instrumento por escore de risco.
- No futuro, a análise dos resultados poderá propiciar iniciativas / programas de rastreamento para indivíduos de alto risco para câncer hereditário que sejam custo-efetivos no âmbito do sistema público de saúde.

11. Aspectos éticos

Os pacientes serão incluídos no estudo após assinatura do TCLE.

Pacientes menores de idade serão incluídos após assinatura do TCLE pelos responsáveis legais e plena concordância do paciente mediante termo de assentimento.

Será oferecido aconselhamento genético por oncologista especializado.

O ambulatório de câncer hereditário do ICESP dispõe de equipe multiprofissional formada por médicos oncologistas, enfermeiros, psicólogos e serviço social. Todos os participantes do estudo terão acesso às orientações destes profissionais.

Todos os participantes do estudo terão acesso aos resultados do estudo.

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

12. Cronograma de atividades

O cronograma de atividades atualizado é apresentado em arquivo Excel de nome CronogramaHereditários_outubro_2020.xlsx, enviado em conjunto com este documento.

13. Referências

BEGGS, A. D. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. **Gut**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 975-986, 25 jun. 2010. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.198499>. Disponível em: <<https://gut.bmj.com/content/59/7/975.full>>. Acesso em: 28 set. 2020.

BERRY, D. A. *et al.* BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of *BRCA1/BRCA2*, and prevalence of other BC susceptibility genes. **J Clin Oncol** 2002; 20: 2701-2712. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039933/>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

BIRCH, J M. *et al.* Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer Res**, [S.L.], v. 54, n. 5, p. 1298-1304, 1 mar. 1994. Disponível em: <<https://cancerres.aacrjournals.org/content/54/5/1298.long>>. Acesso em: 01 out. 2020.

BLAIR, V. R. *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 386-397, ago. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30219-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30219-9). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30219-9/fulltext?rss=yes](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30219-9/fulltext?rss=yes). Acesso em: 1 out. 2020.

BOLAND, P. M. *et al.* Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. **CA CANCER J CLIN**, 2018, v.68, p.217–231. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980692/>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. . **Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA**. 2020a. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shm>. Acesso em: 25 ago. 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Banco de preços em saúde**. 2020b. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>>. Acesso em: 20 ago. 2020.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde.** 2020c. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas:** diretriz de avaliação econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2º Ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/dirtrizes_de_avaliacao_economica.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2020.

BURN, S. J. et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. **Lancet**, 2011, vol. 378, pg. 2081-2087. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2961049-0/fulltext>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

BYRNE, R. M.; TSIKITIS, V. L. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. **Annals of Gastroenterology**, 2018, v.31, n.1, p.24-34. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0218>. Disponível em: <<http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2017/ev-11-2017-10-AG3273-0218.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

CARRERA, S. et al. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. **Hered Cancer Clin Pract**, v.15, n.9, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0069-6>. Disponível em: <<https://hccjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13053-017-0069-6>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

COUCH, F. J.; NATHANSON, K. L.; OFFIT, K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. **Science**. 2014, v.343, n.6178, p.1466-1470. doi:10.1126/science.1251827. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/343/6178/1466/tab-article-info>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

CUSTÓDIO, G. et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. **J Clin Oncol**. 2013, v. 31, n. 20, p. 2619-2626. DOI10.1200/JCO.2012.46.3711. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.46.3711>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

GIRARD, E. *et al.* Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. **Int J Cancer**, [s. l.], v. 8, ed. 144, p. 1962-1974, 10 abr. 2019. DOI <https://doi.org/10.1002/ijc.31921>. Disponível em:



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303537/>>. Acesso em: 28 set. 2020.

GOMEZ, A. M. et al; Pheochromocytoma and paraganglioma: implications of germline mutation investigation for treatment, screening, and surveillance. **Arch Endocrinol Metab.** 2019, v. 63, n. 4, p. 369-375. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365623/>>. Acesso em: 18 ago. 2020.

HANSFORD, S. *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: cdh1 mutations and beyond [publicação corrigida aparece em JAMA Oncol. 1 abr. 2015, v. 1, n. 1, p. 110]. **JAMA Oncol.** 2015, v. 1, ed. 1, p. 23-32. doi:10.1001/jamaoncol.2014.168. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2108851>>. Acesso em: 21 ago. 2020.

HUSEREAU, D. *et al.* On behalf of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-- explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. **Value in Health.** 2013, v. 16, ed. 2, p. 231-50. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

JASPERSON, K.W.; PATEL, S. G.; AHNEM, D. J. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 [Atualizado em 2017 fev. 2]. *In:* ADAM, M. P. *et al*, (ed.). **GeneReviews®.** Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [s. n.], 1993-2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>. Acesso em: 28 set. 2020.

KOHLMANN, W.; GRUBER, S.B. Lynch Syndrome. 2004 [Atualizado em 12 abr. 2018]. *In:* ADAM, M. P. *et al*, (ed.). **GeneReviews®.** Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [s. n.], 1993-2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>. Acesso em: 28 set. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Estimativa 2020. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acesso em: 28 set. 2020.

HAILDE, Joy Larsen. **Juvenile Polyposis Syndrome.** Seattle: Us National Library Of Medicine, 2013. 19 p. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/pdf/Bookshelf_NBK1469.pdf. Acesso em: 13 maio 2013.

LI, F P. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **J Natl Cancer Inst**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 1365-1373, 1969.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



LI, F P. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. **Cancer Res**, [S.L.], v. 48, n. 18, p. 5358-5362, 1988. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/48/18/5358.full.pdf>. Acesso em: 15 set. 1988.

MAISTRO, S. et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. **BMC Cancer**. 2016, v.16, n.1, p.934. doi:10.1186/s12885-016-2966-x. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2966-x>>. Acesso em: 21 ago. 2020.

MALKIN, D. Li-fraumeni syndrome. **Genes Cancer**. 2011; v.2. n. 4, p.475-484. doi:10.1177/1947601911413466. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1947601911413466>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

MAUREEN, E. M.; et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 2015, v.33:31, p.3544–3549. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.4503>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

NAGY, R.; SWEET, K.; ENG, C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. **Oncogene**, 2004, v.23, p.6445–6470. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1207714>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. NCI: dictionary of cancer terms. Disponível em <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network (Version 1.2021 — September 8, 2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf Accessed September 8, 2020.

NUSSBAUM, R. L. et al. Patterns of single gene inheritance. In: NUSSBAUM, R. L.; MACINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Thompson & Thompson genetics in medicine**. 8. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016. cap. 7, p. 110-131

PETRUCELLI, N.; DALY, M.B.; PAL, T. BRCA1- and BRCA2- Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 [Atualizado em 15 dez. 2016]. In: ADAM, M. P. et al, (ed.). **GeneReviews®**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [s. n.], 1993-2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>. Acesso em: 28 set. 2020.

PICCININ, C. et al. An update on genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. **Expert Rev Anticancer Ther.**, [s. l.], v. 19, ed. 9, p. 787-801, 2019. DOI doi:10.1080/14737140.2019.1659730.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469018/>>. Acesso em: 28 set. 2020.

RAHNER, N.; STEINKE, V. Hereditary cancer syndromes. **Deutsches Arzteblatt international**, 2008, v.105, n. 41, p. 706–714. Disponível em: <<https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0706>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

SCHNEIDER, K. et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 [Atualizado em 21 nov. 2019]. In: ADAM, M. P. *et al*, (ed.). **GeneReviews®**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [s. n.], 1993-2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>. Acesso em: 28 set. 2020.

SHIMON, S.P. et al; Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. **Annals of Oncology 27 (Supplement 5)**. v103–v110, 2016.

SIENA, S. et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. **Molecular Oncology**. 2019, v. 13, n. 2, p. 109-131. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360363/>>. Acesso em: 22 ago. 2020.

SYNGAL, S. *et al*. ACG Clinical Guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 110, n. 2, p. 223-262, fev. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.435>. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/02000/ACG_Clinical_Guideline__Genetic_Testing_and.8.aspx. Acesso em: 01 out. 2020.

TSAOUSIS, G. N. *et al*. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. **BMC Cancer**. 2019. v. 19, ed. 1, n. 535. DOI doi: 10.1186/s12885-019-5756-4. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5756-4>>. Acesso em: 28 set. 2020.

UMAR, A. et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. **J Natl Cancer Inst**. 2004; v.18, ed.96, n. 4, p. 261-268. Disponível: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933058/>>. Acesso em: 19 ago. 2020.

VALLE, L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], 2017, v. 15, n. 6, p. 809-819. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.148>. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30859-X/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30859-X/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2017.



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



VASEN, H. *et al.* The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). **Dis Colon Rectum**, [S.L.], v. 34. p. 424–425. 1991.

VASEN, H. *et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 116, n. 6, p. 1453-1456, jun. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70510-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70510-x). Disponível em: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2899%2970510-X>. Acesso em: 1 out. 2020.

WALSH, T. *et al.* Swisher Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, nov. 2011, v. 108, n. 44, p. 18032-18037. DOI: 10.1073/pnas.1115052108. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/early/2011/10/13/1115052108>>. Acesso em: 18 ago.

WOODS, B. *et al.* Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. **Value Health**. 2016, v. 19, n. 8, p. 929-935. doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301516000644?via%3Dihub>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research in Cancer: Globocan, **The Global Cancer Observatory**, 2019. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research in Cancer: IARC. **Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans**, 2019 - Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

YURGELUN, M. B. *et al.* Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. **J Clin Oncol**. 2017 Apr 1;35(10):1086-1095. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0012>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

14. Resultados anuais esperados

Os resultados anuais esperados atualizados, bem como seus respectivos indicadores e metas quantitativas são apresentados no arquivo em Excel

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

chamado Resultados-Produtos_Anexo3_outubro_2020.xlsx, encaminhado em conjunto com este documento.

15. Produtos

Os resultados produtos do projeto atualizados, bem como seus respectivos indicadores e metas quantitativas são apresentados no arquivo em Excel chamado Resultados-Produtos_Anexo3_outubro_2020.xlsx, encaminhado em conjunto com este documento.

16. Monitoramento e Avaliação

Criação de banco de dados em RedCAP para acompanhamento da pesquisa e tabulação periódica.

Periodicamente (bimestralmente) serão avaliados: o volume de inclusões, aplicação de TCLEs, registros em documentos fonte, realização de sequenciamento e entrega de resultados.

O cronograma do estudo será seguido, com a avaliação do percentual de cumprimento de cada etapa a cada três meses, com a finalidade de promover os ajustes necessários para a conclusão do estudo dentro do prazo proposto.

17. Avaliação dos Resultados

A partir da comparação do sistema de score com os critérios atualmente utilizados para cada uma das síndromes genética será avaliada a especificidade e sensibilidade deste sistema. Do ponto de vista do paciente / familiar o diagnóstico da presença ou não de síndrome hereditária relacionada ao desenvolvimento de câncer possibilita:

- a) Compreensão do significado da síndrome hereditária para pacientes e familiares.

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

- b) Orientações relativas a medidas de redução de risco e diagnóstico precoce do câncer para os portadores de mutações patogênicas.
- c) Orientações relativas ao rastreamento de câncer para população geral (rotina do SUS) a indivíduos sem mutações patogênicas identificadas, racionalizando a utilização dos recursos no sistema público.
- d) Avaliação da qualidade de material educativo a partir de pesquisa de opinião/satisfação por amostragem.

18. Abrangência do projeto

População e/ou Instituição beneficiada: 545 pacientes matriculados no ambulatório do GOOA (*) aproximadamente 600 familiares.

(*) ambulatório de câncer hereditário do ICESP.

Nº CNES 6123740.

Dimensão geográfica: Os pacientes da população amostral são principalmente do Estado de São Paulo, mas os resultados do estudo podem ter impacto nacional.

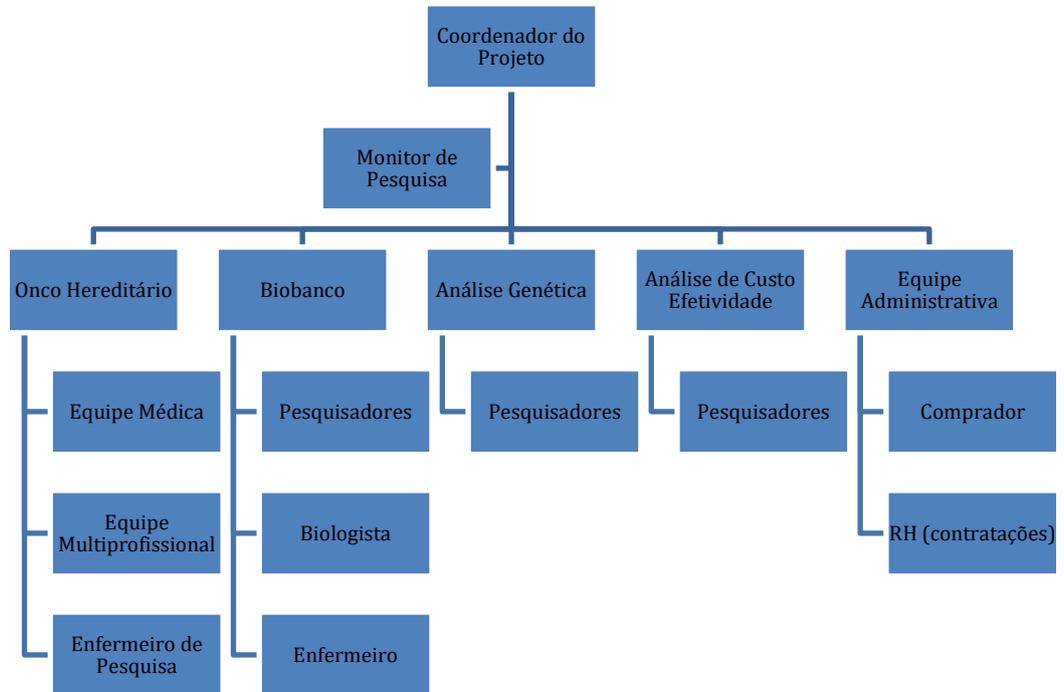
Vagas ofertadas: 545 pacientes e 600 familiares de primeiro grau.

19. Disseminação dos Resultados

Apresentação de resultados em eventos científicos nacionais e internacionais, publicação em periódicos de alto impacto.

Pretende-se realizar evento científico voltado para profissionais da Rede de Saúde do Estado para divulgação dos resultados e sensibilização profissionais e mídia.

20. Organograma





Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



21. Quadro de Atribuições

Responsável	Atividade							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Equipe Administrativa								
Enfermeiro (contratado para o projeto)								
Biologista (contrato para o projeto)								
Flávia Mangoni / Ana Carolina Pavanelli								
Enfermeiros Biobanco								
Equipe GOOA (ambulatório)								
Prof. Alessandro Campolina								
Profª Miyuki Uno								
Profª Maria Aparecida Nagai								
Profª Maria del Pilar								
Atividade								
Coordenação Geral	X							
Compras - Materiais de consumo								X
Aquisições - Equipamentos e Materiais Permanentes								X
Inclusão de Pacientes e familiares			X					
Preparo de conteúdo - Material Didático				X				X
Treinamento de Equipes				X			X	X
Realização de Consultas / Orientação			X				X	
Coleta de Amostras					X			
Preparo de banco de amostras					X		X	
Criação alimentação de banco de dados RedCAP							X	
Processamento de testes genéticos						X		
Análise dos testes genéticos						X		
Estimativas de custo efetividade			X					
Análises estatísticas complementares								
Redação de manuscritos científicos	X	X	X	X				
Legenda								
X	Responsável	Responsável pela atividade						



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



RESUMOS - CURRÍCULO LATTES

Maria del Pilar Estevez Diz

Possui Mestrado e Doutorado em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialização: Principles and Practice of Clinical Research Course - Harvard Medical School e Cuidados Paliativos e Psico-Oncologia pela Universidad Del Salvador - Facultad de Medicina em Buenos Aires. Atualmente é Diretora de Multi Especialidades Área Clínica e Coordenadora da Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira; Supervisora de Equipe Técnica da Equipe Médica da Quimioterapia de Urgência do Instituto de Radiologia HC-FMUSP; Médica Oncologista do HC-FMUSP e Médica Assistente da Rede D'Or São Luiz. Atuação na Área Acadêmica: Professora Colaboradora da FMUSP; Professora Orientadora de Mestrado Profissional da FMUSP e Faculdade de Enfermagem da USP. Orientadora Docente Permanente da Pós-Graduação e Responsável Técnica pelo Curso de Capacitação em Oncogenética do Instituto do Câncer - Octavio Frias de Oliveira; Supervisora/Preceptora do Programa de Residência Médica de Cancerologia Clínica da FMUSP. O total de publicações compreende 44 artigos em periódicos especializados como autora e/ou coautora. 88 trabalhos em anais de eventos e apresentações de trabalhos. Participação em 46 projetos de pesquisa como investigadora e sub-investigadora. Membro do LACOG - Sterling Committee LACOG Gynecological Cancer Group, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, American Society of Clinical Oncology, Colégio Brasileiro de Hematologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia e Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. Área de atuação em medicina, com ênfase em cancerologia, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer de mama, câncer ginecológico, câncer hereditário e qualidade de vida. Índice H: Web of Science:8, SCOPUS:9, Google Scholar:8, ResearchGate:9. ORCID Id: <https://orcid.org/0000-0003-3176-9747> Researcher ID: L-5616-2017 **(Texto informado pelo autor)**



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



Ulysses Ribeiro Junior

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (1986), Mestrado em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Universidade de São Paulo (1994), doutorado em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Universidade de São Paulo (1998) e Livre Docência em Cirurgia do Aparelho digestivo pela Universidade de São Paulo (2002). Atualmente é Professor Associado de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com atuação no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Otávio Frias de Oliveira. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO, atuando principalmente nos seguintes temas: Carcinogênese do Aparelho Digestivo, Marcadores Tumorais e Laparoscopia. Possui Título de Especialista em: Cirurgia do Aparelho Digestivo; Colo-Proctologia; Habilitação em Cirurgia Vídeo-Endoscópica; Habilitação em Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestivo; Unificação do Certificado de ?Habilitação em Cirurgia Vídeo-Endoscópica?, concedido pelo Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Colo-Proctologia e Associação Médica Brasileira, em 2007. (Fonte: Currículo Lattes)

Maria Aparecida Nagai

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (1980), doutorado em Ciências (Bioquímica) pela Universidade de São Paulo (1987) e pós-doutorado na University of Cambridge, Cambridge, UK (1992-1993). Atualmente é professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, chefe do laboratório de Genética Molecular e coordenadora do Serviço de seqüenciamento de DNA do Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer de mama, receptores nucleares, expressão gênica e genética molecular de câncer. Sua principal linha de pesquisa envolve a descoberta e caracterização funcional de novos marcadores moleculares para diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer. Além do estudo do papel funcional de



Descrição do Projeto - PRONON

Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário



oncogenes e genes supressores de tumor no processo de morfogênese da glândula mamária e na quimiossensibilidade de células de câncer de mama a agentes quimioterápicos utilizando cultura 3D. (Fonte: Currículo Lattes)

Miyuki Uno

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná, Doutorado e Pós doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Atualmente é Pesquisadora Científica responsável do Biobanco-USP situado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP. Tem experiência na área de Biologia Molecular e Celular, com ênfase em tumores do Sistema Nervoso Central, atuando principalmente nos seguintes temas: tumores, mutações, polimorfismos (sequenciamento, PCR-SSCP), expressão gênica (microarray, qRT-PCR), expressão protéica (Western blotting). Fez pesquisa na área de Epidemiologia molecular em câncer, com ênfase em câncer gástrico e população nipo-brasileira (Divisão de Epidemiologia e Prevenção do Câncer, Hospital do Câncer de Nagoya, Aichi, Japão).

Alessandro Gonçalves Campolina

Possui graduação em medicina pela Universidade Federal de São Paulo (2000), Residência Médica em Clínica Médica e Geriatria (2004), Mestrado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (2007), Título de Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (2009), Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (2012), Título de Especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (2013). Atua como médico, professor e pesquisador. Atualmente é coordenador do Laboratório de Avaliação de Tecnologias em Saúde no Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Desenvolve projetos e pesquisas nas áreas de avaliação de tecnologias em saúde, qualidade de vida, longevidade, doenças crônicas e câncer. (Texto informado pelo autor)

	Descrição do Projeto - PRONON	
	Desenvolvimento de instrumento abrangente para identificação de indivíduos com alto risco para câncer hereditário	

22. Plano de Atividades

O plano de atividades segue em arquivo Excel a parte

Para cada atividade apresentada foi estabelecido uma análise e estratégia de gestão de riscos potenciais.

ANEXO VI

DEMONSTRATIVO DA PROJEÇÃO DAS DESPESAS - PRONON

Título do Projeto: DESENVOLVIMENTO DE INSTRUMENTO ABRANGENTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM ALTO RISCO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO

Valor total do projeto: R\$ 2.561.597,74

CUSTOS DIRETOS DO PROJETO

NATUREZA	DESCRIÇÃO	PREVISÃO DE DESPESAS (R\$)	% SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJETO
CUSTEIO	Recursos Humanos de apoio	R\$ 572.857,55	22%
	Serviço de terceiros - Pessoa Jurídica	R\$ 505.358,96	20%
	Material de Consumo	R\$ 1.073.907,46	42%

CUSTOS INDIRETOS DO PROJETO

NATUREZA	DESCRIÇÃO	PREVISÃO DE DESPESAS (R\$)	% SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJETO
CAPITAL	Equipamentos e Material Permanente	R\$ 192.518,55	8%
	Equipamentos de Informática	R\$ 216.955,22	8%

TOTAL		R\$ 2.561.597,74	100%
--------------	--	-------------------------	-------------

EQUIPAMENTOS

STORAGE	R\$	216.955,22
SCIGENE TRUTEMP HEATING SYSTEM (110V)	R\$	10.099,35
INFINIUM MIDI HEATBLOCK INSERT	R\$	895,20
ULTRA FREEZER -86 °C - TERMOFISHER C/RACK	R\$	181.524,00
	R\$	-