

GABRIELLY LEITE MATTOS
FLAVIA FIALHO DE ANDRADE NUNES

**PROJETO PILOTO DE AVALIAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA DE SEGREGAÇÃO
FAMILIAR DO TESTE GENÉTICO PARA BRCA1 EM FAMÍLIAS COM
PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE OVÁRIO NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

Trabalho de Conclusão de Curso das acadêmicas Gabrielly Leite Mattos e Flavia Fialho de Andrade Nunes do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) sob a orientação do Prof. Vandrê Cabral Gomes Carneiro, submetido para obtenção do título de Médica.

Linha de Pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e translacionais em oncologia

Orientador: Prof. Dr. Vandrê Cabral Gomes de Carneiro

Recife

2022

Aluna: Gabrielly Leite Mattos

Estudante do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
Acadêmica do 9º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
<https://orcid.org/0000-0003-4591-2145>
CPF: 119.627.544-05
gleitemattos@gmail.com | (81) 991817907

Orientador: Vandr  Cabral Gomes de Carneiro

Docente e Pesquisador do IMIP.
Médico Cirurg o Geral. Doutor em Oncologia - Funda o Ant nio Prudente (FAP).
<https://orcid.org/0000-0001-8776-8837>
CPF: 010.313.544-84
vandrecarneiro@yahoo.com.br | (81) 988274456

Colaboradores:**Flavia Fialho de Andrade Nunes**

Estudante do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
Acadêmica do 8º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
<https://orcid.org/0000-0002-7964-5551>
CPF: 066.408.844-96
flavia.fialho06@gmail.com | (82) 999131128

Isa Kallyne Damasceno Siqueira

Estudante do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
Acadêmica do 9º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
<https://orcid.org/0000-0001-8987-3155>
CPF: 089.575.454-17
1006kallyne99@gmail.com | (87)996385843

Maria Fernanda Sampaio Muniz da Cunha

Estudante do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
Acadêmica do 12º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.
<https://orcid.org/0000-0003-3644-8053>
CPF: 122.479.744-22
fernandasmcunha@hotmail.com | (81)991912126.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o custo da estratégia da segregação familiar do teste genético para BRCA1 em famílias com predisposição hereditária ao câncer de ovário no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Foi realizado um estudo avaliativo e descritivo, de caráter quantitativo, durante o período de 2021 a 2022 em um Hospital de Referência de Recife. Incluíram-se 13 mulheres com diagnóstico molecular de predisposição hereditária ao câncer de ovário com mutação no BRCA1 e seus familiares. Foram testados 33 familiares para mutação no BRCA1. Também foi calculado o custo do tratamento para as 13 pacientes com câncer de ovário diagnosticado tardiamente para comparação com o custo da segregação familiar e das possíveis intervenções para os positivos. **Resultados:** Dos 33 familiares testados das 13 mulheres que apresentam câncer de ovário e a variante patogênica BRCA1, 30% testaram positivo para a mutação, sendo a maioria do sexo masculino. O custo médio com o tratamento do câncer de ovário foi R\$52.286,70 e o custo médio dos familiares que se submeteram a testagem genética e cirurgia redutora de risco foi R\$1.877,40. Portanto, houve economia de 96,40% para o SUS. **Conclusão:** Medidas de rastreio da variante patogênica do BRCA1 em parentes das pacientes com esta variante reduz os custos para o SUS e melhora a sobrevida das pacientes.

Palavras-chave: Câncer. Ovário. Genética. BRCA1

ABSTRACT

Objective: To evaluate the strategy of family segregation of genetic testing for BRCA1 in families with hereditary predisposition to ovarian cancer in the Unified Healthy System (SUS). **Methods:** An evaluative and descriptive quantitative study was conducted during the period from 2021 to 2022 in a Referral Hospital in Recife. Thirteen women with a molecular diagnosis of hereditary predisposition to BRCA1 mutation and their relatives were included. Thirty-three relatives were tested for BRCA1 mutation. The cost of treatment was also calculated for the 13 women with late ovarian cancer to compare the cost of family segregation and possible interventions for positive ones. **Results:** Of the 33 family members tested relatives of the 13 women with ovarian cancer and the pathogenic variant BRCA1 30% tested positive for the mutation most of them male. The average cost of treating ovarian cancer was R\$52,286.70 and the average cost of family members who underwent genetic testing and risk reduction surgery was R\$1,877.40. However, there was savings of 96.40% for the SUS. **Conclusion:** Screening measures of the pathogenic variant of BRCA1 in relatives of patients with this variant reduces costs for SUS and improves patient survival.

Keywords: Cancer. Ovary. Genetic. BRCA1

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum, atrás apenas do câncer do colo do útero. Tem como principais fatores de risco: idade avançada, nuliparidade, infertilidade, menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 52 anos), histórico familiar e o principal deles, a mutação nos genes BRCA 1 e BRCA 2.[1]

Conforme dados governamentais oficiais estima-se que no triênio 2020-2022, houve 6.650 casos novos de câncer de ovário. Esse valor corresponde a um risco estimado de 6,18 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de ovário ocupa a sétima posição mais frequentes nas Regiões Nordeste, com um risco estimado de 5,67/100 mil. [2] Em 2017, no território nacional, ocorreram 73.879 óbitos de câncer de ovário, risco equivalente a 3,75/100 mil mulheres. [3]

Aproximadamente 85% -90% de todos as neoplasias malignas de ovário são de origem epitelial, e aproximadamente 70% de todos os cânceres de ovário epiteliais são adenocarcinoma seroso de alto grau.[4] O carcinoma seroso de alto grau desenvolve-se a partir de lesões tubárias precursoras, ou seja, câncer intraepitelial tubário seroso (STIC), que se estima preceder o aparecimento do carcinoma invasivo em sete anos. Aproximadamente 20% dos carcinomas serosos de ovário de alto grau têm mutações germinativas no BRCA1. [5]

O BRCA1 é um gene supressor de tumor que repara quebras na dupla fita de DNA para manter a estabilidade genômica em um processo chamado reparo de recombinação homóloga. A predisposição hereditária ao câncer de ovário através da mutação deletéria com perda de função proteica no gene BRCA1 acarreta um risco de 44% de câncer de ovário durante a vida, ou seja, desta porcentagem, cerca de uma a cada duas mulheres terão câncer de ovário. [6]

O câncer de ovário é uma patologia silenciosa, sem sintomas iniciais, que cursa com atraso em seu diagnóstico, levando a uma alta letalidade. Não há, até o momento, testes de rastreamento que possam proporcionar um diagnóstico precoce e conseqüentemente um ganho de sobrevivência em mulheres de risco habitual [7].

O rastreio de câncer de ovário pode ser realizado em pacientes de alto risco através da realização de exames como: dosagem do marcador CA-125 e Ecografia Transvaginal (Eco TV) a cada 06 meses, mesmo que não haja estudos mostrando diminuição da mortalidade por câncer de ovário com esta conduta. Já nas pacientes de baixo risco, não está indicado rastreamento do câncer de ovário com Eco TV e CA 125, pois o uso destes exames anuais não

traz impacto em termos de diminuição da mortalidade e aumenta resultados falsos positivos que levarão a cirurgias desnecessárias com complicações. [8]

O tratamento inicial deste câncer geralmente consiste em cirurgia e quimioterapia, porém, a maioria das mulheres com câncer epitelial ovariano, tubário ou peritoneal em estágio avançado, terá uma recidiva da doença e necessitará de tratamento adicional.[9]

A identificação de pessoas com a predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário se dá a partir da segregação da presença da variante patogênica em BRCA1, sabidamente conhecida na família. Esta é uma estratégia já consagrada na literatura, pois permite o reconhecimento de pessoas de alto risco para o câncer de ovário, o que pode proporcionar a realização de salpingooforectomia redutora de risco, diminuindo o risco de câncer de peritônio, trompas e ovários em torno de 71 a 96%. [10-14]

O padrão de herança da síndrome é autossômico dominante, o que acarreta numa chance de 50% de transmissão da variante patogênica e conseqüentemente do diagnóstico molecular da síndrome em gerações subsequentes.

Os testes genéticos para o diagnóstico dessa síndrome genética não estão disponíveis pelo SUS e as mulheres com predisposição hereditária ao câncer de ovário acabam não sendo identificadas. O câncer, muito comum neste subgrupo populacional, costuma ser identificado numa fase tardia, com a necessidade de um custo muito alto em tratamentos onerosos e um prognóstico muito ruim na sobrevivência dessas mulheres.

3 MÉTODOS

A presente investigação resultou em uma análise de custo da incorporação da segregação familiar do teste genético para BRCA1 em famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário no Sistema Único de Saúde, atendidos e cadastrados no Programa de Câncer Hereditário de Pernambuco realizado no Serviço de Cirurgia do Instituto de Medicina Integrada Prof. Fernando Figueira (IMIP).

A população do estudo é formada de familiares de 13 mulheres com diagnóstico molecular de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário com variantes patogênicas no gene BRCA1. Todas as mulheres foram diagnosticadas com adenocarcinoma seroso de alto grau de ovário, subtipo histológico mais comum entre as neoplasias malignas de ovário.

Numa população de 378 famílias cadastradas no programa de Câncer Hereditário, que contemplam famílias atendidas pelo Sistema Único de Saúde em Pernambuco, e entre 47 mulheres com câncer de ovário testadas para mutação em BRCA1, essa população de 13 mulheres apresentaram uma mutação patogênica em BRCA1.[14] 2 mulheres com a variante patogênica c.448G>T; 3 mulheres com a variante patogênica c.2215A>T; 3 mulheres com a variante patogênica c.5266dupC; 5 mulheres com 5 variantes patogênicas distintas: c.1687C>T, c.2761C>T, c.4165_4166delAG, c.5074+2T>C e c.921dupT.

A captação dos participantes do projeto foi feita através de uma busca ativa, com a localização via telefonemas, mensagem e/ou telegramas, utilizando-se os dados das famílias já cadastradas previamente no Programa de Câncer Hereditário de Pernambuco.

A testagem em busca da mutação específica familiar foi realizada em todos os familiares que assim desejaram, através de uma coleta de saliva, após o aconselhamento genético pré-teste, processo essencial que fez parte do processo na estimativa de risco de câncer, com as explicações em relação aos possíveis resultados, as implicações dos mesmos e o que poderá ser oferecido diante desses resultados, com a expectativa de mudar a história natural do espectro de neoplasias malignas que fazem parte da síndrome, principalmente no que diz respeito à incorporação de exames de rastreamento não indicados para a população de risco habitual, assim como principalmente, a discussão sobre a realização de cirurgias redutoras de risco capazes de diminuir de forma significativa a incidência de câncer para esse grupo de pessoas.

As amostras de saliva foram coletadas por um laboratório de avaliação molecular e foram armazenadas seguindo as regras do próprio laboratório para fins assistenciais.

Foram calculados:

- Os gastos ao cofre público realizados no tratamento das 13 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário e mutação deletéria em BRCA1 com a utilização dos dados da plataforma governamental oficial que disponibiliza os custos de tratamentos de pacientes oncológico pelo SUS (DATASUS – TABNET);
- O número de mulheres na família identificadas como de alto risco para câncer de ovário baseado no resultado do teste genético com o achado da segregação da variante patogênica familiar, após a realização do heredograma da probanda e do aconselhamento genético;
- Os gastos dos testes genéticos nos familiares com a segregação da mutação específica;
- O potencial custo com as cirurgias redutoras de risco;
- Um valor estimado de redução dos custos nos possíveis tratamentos das neoplasias malignas de ovário, que não mais serão necessários.

Essa pesquisa segue a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde que foi submetida ao comitê de ética em pesquisa do IMIP e só foi iniciada após sua aprovação.

Aspectos éticos: Não há por parte dos autores vantagens materiais relacionadas a este projeto; não existindo, portanto, “conflitos de interesses” para sua realização (resolução do CFM no 1595/2000). O presente estudo teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE). Este estudo foi inicialmente cadastrado no *SIGAP* (Sistema Institucional de Gestão e Apoio à Pesquisa – IMIP) e, em seguida, na *Plataforma Brasil* (Sistema CEP/CONEP) para tramitação dos processos de avaliação ética habituais. Após apreciação, julgamento e aprovação de seu protocolo de estudo pelo Comitê de Ética desta instituição. Todos os pacientes/voluntários envolvidos na pesquisa receberam informações verbais e escritas sobre os procedimentos adotados, os quais foram realizados em conformidade com as diretrizes da Resolução 466/12 CNS, para pesquisa envolvendo seres humanos. Foi, ainda, solicitado a assinar o TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, preenchido e assinado em duas vias, sendo uma delas retida com o pesquisador responsável e outra com os participantes da pesquisa ou seus representantes legais, conforme Resolução CNS 466/12.

O benefício direto para o participante dessa pesquisa é que ele terá acesso a um exame, não disponível pelo SUS, que pode estabelecer um diagnóstico de um risco maior de

câncer, o que pode levar o médico e sua equipe a discutir a possibilidade de cirurgias que possam diminuir a chance do acontecimento de câncer, caso o resultado do exame venha positivo. A testagem genética através da coleta de saliva não apresenta riscos para os pacientes.

Vale salientar que os testes genéticos contemplados nesse projeto já são realizados na prática clínica atual e com níveis de evidências suficientes, ainda indisponíveis no SUS, porém, contemplados pela normativa da Agência Nacional de Saúde (ANS) vigente desde 2018.

4 RESULTADOS

Foi realizada uma busca ativa dos familiares de treze probandas diagnosticadas com câncer de ovário e mutação deletéria no gene BRCA1 através do contato registrado no Programa de Câncer Hereditário de Pernambuco. A partir dessas probandas, foi realizado contato com oito famílias para realizar o teste, dessas oito famílias, sete se dispuseram a participar da pesquisa. Após o aconselhamento genético pré-teste nos familiares das probandas, foram selecionados 33 voluntários aptos a participar da pesquisa. Desses, 10 testaram positivo para a mutação do gene BRCA1, sendo 40% do sexo feminino e 60% do sexo masculino.

Para o cálculo dos gastos com diagnóstico e tratamento do câncer de ovário das probandas, foi necessária uma busca nos prontuários eletrônicos delas. Das 13 mulheres selecionadas, apenas 6 tinham informações disponíveis em prontuário para o cálculo dos custos. Após a investigação em prontuário de todas as consultas médicas, exames de imagem e tratamentos em quimioterápicos realizados, foi calculado o custo total por paciente desses itens com base na tabela unificada do SUS. Já o valor das internações, foi adquirido através do setor de contas médicas do IMIP.

Dessa forma foi possível calcular o custo médio de cada item, tendo-se obtido um valor médio de consultas por paciente de R\$180,00 (cento e oitenta reais), um valor médio de exames de imagens por paciente de R\$2.312,70 (dois mil trezentos e doze reais e setenta centavos), um valor médio da quimioterapia por paciente de R\$31.900,00 (trinta e um mil e novecentos reais), um valor médio de internação por paciente de R\$17.894,00 (dezessete mil oitocentos e noventa e quatro reais), levando em consideração o custo médio dos procedimentos realizados em internação, os materiais utilizados e a assistência do serviço, dessa forma totalizando um custo total médio por paciente de R\$52.286,70 (cinquenta e dois mil, duzentos e oitenta e seis reais e setenta centavos) para os cofres públicos. (Tabela 1)

O valor unitário do teste genético para mutação em BRCA1 pelo laboratório conveniado é de R\$280,00 (duzentos e oitenta reais), e tendo-se feito a coleta de 33 familiares, foi obtido o valor total gasto com a testagem genética de R\$ 9.240,00 (nove mil duzentos e quarenta reais). (Tabela 2)

A cirurgia redutora de risco para as mulheres acima de 35 anos que testaram positivo, consiste numa ooforectomia e uma salpingectomia bilateral, no valor de R\$509,86 (quinhentos e nove reais e oitenta e seis centavos) e R\$465,59 (quatrocentos e sessenta e cinco reais e cinquenta e nove centavos) respectivamente, totalizando um valor de R\$975,45

(novecentos e setenta e cinco reais e quarenta e cinco centavos) de acordo com a tabela unificada do SUS.(Tabela 2). Levando-se em consideração que dos 33 pacientes testados, quatro mulheres testaram positivo e todas tinham mais de trinta e cinco anos, ou seja, aptas à realização da cirurgia redutora de risco, o valor total gasto para a realização dessa cirurgia redutora de risco nessas quatro pacientes seria de R\$3.901,80 (três mil, novecentos e um reais e oitenta centavos). (Tabela 2)

Somando o valor de todos os testes realizados, mais o custo da cirurgia redutora de risco das quatro mulheres que testaram positivo e, dividindo-se esse valor por sete que é o número de famílias testadas, obtém-se um custo final de R\$1.877,40 (um mil, oitocentos e setenta e sete reais e quarenta centavos). Ou seja, o custo para segregação familiar de uma mulher com câncer de ovário e mutação deletéria em BRCA1 e as intervenções realizadas totaliza em R\$1.877,40 (um mil, oitocentos e setenta e sete reais e quarenta centavos). (Tabela 2)

5 DISCUSSÃO

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum no Brasil representando a quinta causa de morte por câncer em mulheres e essa alta taxa de mortalidade se deve ao diagnóstico tardio que ocorre, em parte, pelas manifestações inespecíficas dos estágios iniciais e a falta de medidas de rastreamento para essa patologia. [2] Além disso, o diagnóstico e tratamento de mulheres acometidas por essa neoplasia gera altos gastos anuais ao Sistema Único de Saúde (SUS), com exames de imagem, laboratoriais, histopatológicos, tratamentos de quimioterapia, intervenções cirúrgicas, consultas médicas para acompanhamento e internamentos devido a intercorrências.

Já é bem sedimentado na literatura a relação da mutação no gene BRCA1 com o câncer de ovário. 40 a 60% das pessoas com mutação deletéria no gene BRCA1 desenvolvem a neoplasia no ovário. [19] Este gene, funciona como supressor de tumor, codificando proteínas envolvidas no reparo da quebra de moléculas de DNA, dessa forma, um defeito em sua função pode levar ao surgimento de moléculas de DNA defeituosas e estas se proliferam transformando-se num câncer. Por se tratar de uma patologia com padrão de herança autossômico dominante, estima-se que um parente de primeiro grau de uma pessoa previamente diagnosticada com a mutação tenha 50% de chance de também tê-la. [16]

Para identificar a presença de mutações germinativas, testes genéticos são necessários, sendo indicados apenas após um aconselhamento genético. Neste estudo, todos os parentes interessados no teste foram previamente aconselhados e foram esclarecidos todos os riscos e benefícios. O teste genético para o BRCA1 através de uma simples coleta de saliva tem duas possibilidades de resultado e cada resultado tem um significado clínico, são eles:

- Resultado positivo: o paciente tem a presença de uma mutação deletéria no gene BRCA1, isso significa que toda sua prole tem 50% de chance de adquirir a mutação e os parentes de primeiro grau (mãe, pai e irmãos) podem apresentar também a mutação. É importante lembrar que a presença da mutação não irá obrigatoriamente desencadear um câncer de ovário, apesar deste subgrupo populacional ter uma incidência muito maior.

- Resultado negativo: o paciente não possui mutação deletéria no gene BRCA1, seu risco de desenvolver câncer é igual ao da população em geral e sua prole não irá adquirir a mutação através de sua herança genética.

Foram testados os parentes de primeiro grau tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino, das treze mulheres diagnosticadas com câncer de ovário e mutação deletéria no gene BRCA1. Além disso, foi considerado também neste estudo, os parentes de segundo grau

cujos parentes de primeiro grau tinham falecido. Apesar dos homens não serem acometidos pelo câncer de ovário, estes foram incluídos no estudo, pois a mutação do gene é autossômica dominante, então caso apresentem a mutação, esta poderá ser repassada para as gerações subsequentes.

Dessa forma, com o presente estudo, foi observado que 30% dos familiares testados deram positivo para mutação, um resultado inferior ao esperado de 50%, devido a testagem em parentes de segundo grau quando os de primeiro grau estavam impossibilitados de testar. Contudo, mesmo com um percentual de positivos abaixo do esperado, ainda assim houve uma significativa redução de custo se comparado ao custo do tratamento de uma mulher com câncer de ovário diagnosticado em fases avançadas da doença. Infelizmente, ainda não é possível realizar esses testes gratuitamente pelo SUS, tais testes só estão disponíveis para os familiares na rede privada, na qual os planos de saúde são obrigados a custear para os parentes de primeiro grau de uma mulher com câncer de ovário e a mutação.

Após a testagem da família, foi realizada novamente uma consulta para entregar resultados e orientar os pacientes que testaram positivo. Para as mulheres acima de 35 anos com prole definida que testaram positivo, já é recomendado na literatura a realização de uma salpingooforectomia bilateral profilática, visto que o câncer de ovário não possui rastreio. [10-14, 19]

Nesse estudo ficou evidente o alto custo do diagnóstico e tratamento, que inclui consultas médicas com especialistas, exames de imagem, como USG-TV e tomografia, quimioterapia com diferentes fármacos e também internações, totalizando um valor médio por paciente de 52.286, 70 reais (cinquenta e dois mil, duzentos e oitenta e seis reais e setenta centavos). A realização do teste genético para os familiares mais a cirurgia redutora de risco (CRR) para as pacientes com indicação cirúrgica totalizou um custo de R\$1877,40 (um mil, oitocentos e setenta e sete reais e quarenta centavos), chegando numa redução significativa do custo para os cofres públicos, caso adotassem essa estratégia de segregação.

6 CONCLUSÃO

Levando-se em consideração que o custo médio total do diagnóstico e tratamento de uma mulher diagnosticada com câncer de ovário e mutação deletéria em BRCA1 é de R\$52.286,70 (cinquenta e dois mil, duzentos e oitenta e seis reais e setenta centavos) e que o valor médio da cirurgia redutora de risco para as mulheres que testaram positivo mais a testagem genética é de R\$1.877,40 (um mil, oitocentos e setenta e sete reais e quarenta centavos), temos então uma economia de 96,40%.

Dessa forma é possível perceber a grande redução de custo para o Sistema Único de Saúde ao realizar a segregação familiar nos parentes das pacientes já diagnosticadas com a mutação no gene BRCA1. Além disso, para as mulheres da família que testaram positivo, é possível traçar medidas mais eficazes de rastreio para o câncer de ovário, levando a um diagnóstico precoce e conseqüentemente melhora do prognóstico ou, para as mulheres acima de 35 anos, propor uma intervenção como a cirurgia redutora de risco (salpingooforectomia bilateral).

REFERÊNCIAS

1-Derchain SMF, Duarte- França E, Sarian LO. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce ao câncer de ovário. Rev. Bras. Ginecol. 2019 Abr: 31(4).

2-Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

3-Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa/2018 Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

4-Kim J, Park EY, Kim O, et al: Cell origins of high-grade serous ovarian cancer. Cancers (Basel) 10:433, 2018.

5-Carvalho JP, Carvalho FM, Chami AM, et al. Hereditary determinants of gynecological cancer and recommendations. FEBRASGO 2021 Aug.

6-Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes D.R, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA - Journal of the American Medical Association, 317(23), 2402–2416, 2017.

7-Jacobs IJ, Menon U, Ryan et al. Ovarian Cancer Screening and Mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A Randomized Controlled Trial. Obstetrical and Gynecological Survey, 71(6), 346–348, 2016.

8- Temkin SM, Miller EA, Samimi G, et al. outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. EJC 2017 Dec; 87: 182-188.

9-Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. Lancet 393:1240-1253, 2019.

10-Rebbeck, TR, Lynch, HT, Neuhausen, SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. New England Journal of Medicine, 346(21), 1616–1622, 2002.

11-Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med; 346: 1609-161, 2002.

12-Degnim, AC. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. Breast Diseases, 22(3), 288–289, 2011.

13-Jones, HW. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: Commentary. Obstetrical and Gynecological Survey, 62(1), 29–31, 2007.

14-Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. Journal of Clinical Oncology, 26(8), 1331–1337, 2008.

15-Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(13), 1411–1420, 2017.

16-Maistro S, Teixeira N, Encinas G et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. *BMC Cancer*, 16(1), 1–8, 2016.

17-Carneiro V, Ramalho N, Ferreira CO, et al. Importance of a hereditary cancer program in Brazil. *European Journal of Surgical Oncology* 45, 2019.

18-Palmero EI, Kalakun L, Schüler-Faccini L, et al. Cancer genetic counseling in public health care hospitals: The experience of three Brazilian services. *Community Genetics*, 10(2), 110–119, 2007.

19- Machado CC, Brandão CA, Rosa KM, et al. Câncer de ovário. [Acesso em: 28 de Setembro de 2022]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf

TABELA 1: Gastos referentes ao diagnóstico e tratamento do câncer de ovário das probandas.

Item	valor médio
Consultas médicas	180, 00
Exames de imagem	2312,7
Quimioterapia	31.900,00
Internação	17.894,00
Custo total médio	52.286,70

TABELA 2: comparação entre os gastos da CRR e testagem dos familiares e custo do tratamento de câncer de ovário.

CUSTO MÉDIO DA CRR + TESTAGEM GENÉTICA	R\$ 1.877,40
CUSTO MÉDIO DO TRATAMENTO DE CA DE OVÁRIO	R\$ 52.286,70
ECONOMIA EM PORCENTAGEM	96,40%