Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Natália Polidorio Machado

Mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida em mulheres com câncer de mama e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2.
Revisão sistemática e meta-análise

Ribeirão Preto
2019

Natália Polidorio Machado

Mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida em mulheres com câncer de mama e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2.

Revisão sistemática e meta-análise

Dissertação de Mestrado apresentada no curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre. Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Cândido dos Reis

Ribeirão Preto

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Machado, N. P.

Mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida em mulheres com câncer de mama e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2. Revisão sistemática e meta-análise. Ribeirão Preto, 2019.

60p.; il.; 30 cm.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Reis, Francisco José Candido.

1. Câncer de mama 2. BRCA 3. Mastectomia contralateral 4. Sobrevida

FOLHA DE APROVAÇÃO

Natália Polidorio Machado

Mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida em mulheres com câncer de mama e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2. Revisão sistemática e meta-análise.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À todas minhas pacientes. Obrigada pela confiança e generosidade em permitir que eu aprendesse com vocês.

À minha irmã Mariana, por ser meu grande exemplo de mulher, minha torcida mais fiel e meu porto seguro constante.

Aos meus pais, Rita e Francisco, meus grandes incentivadores. Minhas vitórias são suas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco José Cândido dos Reis por ter acreditado em mim ao me oferecer essa possibilidade e pela paciência e serenidade quando necessárias. Obrigada por compartilhar seu entusiasmo pela ciência e plantar essa semente em mim.

A toda a Equipe de Mastologia do HC-FMRP, pelo acolhimento carinhoso e por terem contribuído de forma tão essencial para a minha formação profissional.

Aos queridos amigos Carolina, Milena, Vinícius e Conrado. Obrigada pela convivência, e por terem tornado o período em Ribeirão Preto mais leve e alegre. Aprendi muito mais que medicina com vocês.

À minha grande amiga Marina, que acreditou e topou essa aventura comigo. Estar ao seu lado sempre foi um incentivo para me tornar uma médica melhor e trilhar novos caminhos.

A todos meus familiares e amigos, pela torcida constante.

RESUMO

Machado, N.P. Candido-dos-Reis, F.J **Mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida em mulheres com câncer de mama e mutação nos genes BRCA1 e BRCA2. Revisão sistemática e meta-análise.** [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2019.

Justificativa: Mulheres portadoras de mutação no gene BRCA têm alto risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida e uma vez diagnosticadas com tumores primários unilaterais o risco do surgimento de um novo tumor em mama contralateral é significativamente maior. Estudos retrospectivos apresentam resultados conflitantes quanto ao papel da mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR) no prognóstico das pacientes com câncer de mama unilateral e mutação patogênica do gene BRCA, sendo necessário melhores dados a fim de embasar a conduta padrão atual. **Objetivo:** O objetivo principal desse estudo é determinar o efeito da realização da MCRR nos desfechos de sobrevida global e sobrevida específica para câncer de mama nestas pacientes. **Métodos de busca:** As buscas por estudos originais foram realizadas nos principais bancos eletrônicos de dados; além disso, examinamos manualmente as listas de referências dos estudos incluídos em revisões semelhantes. A última busca eletrônica foi feita em 02 de junho de 2019. **Critérios de Seleção:** Foram incluídos estudos originais com mulheres com câncer de mama e mutação patogênica nos genes BRCA 1 e BRCA 2, que apresentassem dados quanto a realização de MCRR. **Coleta e Análise de Dados:** Dois revisores avaliaram a elegibilidade dos estudos, extração de dados e os riscos de viese dos estudos incluídos. **Resultados:** 11 estudos foram elegíveis para revisão sistemática e desses 7 foram incluídos na análise quantitativa de sobrevida global (SG) e 6 na análise de sobrevida específica para câncer de mama (BCS). A realização de MCRR nessas apresentou um impacto favorável tanto em mortalidade global [RR 0.50 (0.38 – 0.65)] quanto em mortalidade específica para câncer de mama [RR 0.54 (0.40 – 0.73)]. **Conclusão:** Pacientes portadoras de mutação BRCA1/2 apresentam melhora significativa em sobrevida após realização de MCRR. Demais estudos com metodologia adequada devem ser realizados.

Palavras-chave: Câncer de mama, BRCA, mastectomia contralateral, sobrevida.

ABSTRACT

Machado, N.P. Candido-dos Reis, F.J. **Contralateral risk reducing mastectomy in BRCA mutated breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis**. [masters dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2019.

Background: Women with BRCA gene mutation have a high lifetime risk of developing breast cancer and the risk of having a secondary contralateral breast tumor is significantly higher. There is some conflicting retrospective published data about the role of contralateral risk reducing mastectomy (CRRM) on the role of prognosis on those patients, with an important need of more qualified data to support the actual protocol for surgical treatment. **Objectives:** To assess the effect of CRRM on the mortality outcome of breast cancer patients with BRCA mutation. **Search methods:** We conducted a search for original studies at the main electronic databasis**.** In addition, we hand-searched the reference lists of included studies and similar reviews. Last performed electronic search was on June 2nd, 2019. **Selection criteria:** We included original studies that presented information about MCRR in patients with unilateral breast cancer and carriers of pathogenic mutation of BRCA gene. **Data collection and analysis:** Two reviewers independently performed study eligibility, data extraction, and assessment of the risk of bias and we solved disagreements by consensus. **Results:** Eleven studies were eligible for the systematic review of which X presented favorable data for overall survival and x for BCS after RRCM. Seven studies were included in the global mortality metanalysis and 6 on the BCM analysis. There was a positive effect in OS and BCS with RR 0.50 (0.38 -0.65) and 0.54 (0.40 – 0.73) respectively. **Authors' conclusions:** Breast cancer patients carriers of BRCA1/2 mutation present a better mortality outcome when treated with MCRR. Further studies with proper design are needed for best evidence scenario.

Keywords: Breast cancer, BRCA, contralateral mastectomy, survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos. 28

Figura 2. Sumário da avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática 33

Figura 3. Gráfico da avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão sistemática. . 34

Figura 4. Gráfico de *forest plot* da associação de MCRR e mortalidade por todas as causas. .. 38

Figura 5. Gráfico de *forest plot* da associação de MCRR e mortalidade específica para câncer de mama. 39

Figura 6. Gráfico de funil. Mortalidade para todas as causas. 40

Figura 7. Gráfico de funil. Mortalidade específica para câncer de mama. 41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática. 30

Tabela 2. Síntese dos resultados dos estudos incluídos na meta-análise. 37

LISTA DE SIGLAS

Observação: Pela similaridade de algumas abreviaturas em português e pelo fato de muitas das abreviaturas em inglês serem amplamente utilizadas na prática clínica, optamos por manter aquelas utilizadas na literatura internacional, para facilitar o entendimento do leitor.

MCRR: Mastectomia contralateral redutora de risco

BCS: Sobrevida específica para câncer de mama

MCBC: Câncer de mama contralateral metacrônico

CAP: Complexo aréolo-papilar

NPM: Natália Polidorio Machado

FJCR: Francisco José Cândido dos Reis

ECR: Estudos clínicos randomizados (ECR)

RR: Risco relativo

IC: intervalo de confiança

FGR: Risco familiar/genético

SG: Sobrevida global

BCS: Sobrevida específica para câncer de mama

BCM. Mortalidade específica para câncer de mama.

NOS: Escala validada de Newcastle-Ottawa

SSO: Sociedade Americana de Cirurgia Oncológica

RM: Ressonância magnética

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14
1.1 Descrição da Condição 14
1.2 Descrição da intervenção e como ela deve funcionar 15
1.3 A importância dessa revisão 15

2 OBJETIVOS 18
2.1 Objetivo geral 18
2.2 Objetivos específicos 18

3 MÉTODOS 20
3.1 Protocolo e registro 20
3.2 Critérios de elegibilidade 20
3.2.1 Tipos de estudo 20
3.2.2 Tipos de participantes 20
3.2.3 Tipo de intervenção 20
3.3 Métodos de busca para identificação dos estudos 21
3.3.1 Termos de busca 21
3.3.2 Buscas eletrônicas 21
3.3.3 Outras fontes de buscas 21
3.4 Seleção dos estudos 22
3.5 Coleta de dados 22
3.5.1 Processo de coleta de dados 22
3.5.2 Características dos estudos 22
3.5.3 Desfechos avaliados 22
3.6 Análise do risco de viés dos estudos incluídos 23
3.7 Avaliação da qualidade dos estudos 24
3.8 Análise de resultados 24
3.8.1 Síntese de resultados 24
3.8.2 Medidas de efeito das intervenções 24
3.8.3 Avaliação da heterogeneidade 25
3.9 Risco de viés entre os estudos 25

4 RESULTADOS.....27
4.1 Resultados da seleção de estudos.....27
4.2 Estudos Incluídos.....29
4.2.1 Participantes.....29
4.2.2 Eventos.....29
4.2.3 Resultados.....29
4.3 Avaliação da qualidade dos estudos.....31
4.4 Risco de viés e confundimento nos estudos incluídos.....31
4.5 Síntese de resultados dos estudos incluídos.....34
4.5.1 Mortalidade Global.....34
4.5.2 Mortalidade específica por câncer de mama.....36
4.6 Meta-análise dos resultados.....38
4.6.1 Mortalidade Global.....38
4.6.2 Mortalidade específica para câncer de mama.....39
4.7 Análise de viés de publicação.....40
4.7.1 Mortalidade global.....40
4.7.2 Mortalidade específica para câncer de mama.....41

5 DISCUSSÃO.....43
5.1 Principais resultados.....43
5.2 Completude geral e aplicabilidade da evidência.....45
5.3 Limitações.....45

6 CONCLUSÕES.....48
6.1 Implicações para prática clínica.....48
6.2 Implicações para pesquisa.....49

7 FINANCIAMENTO.....51

8 REFERÊNCIAS.....53

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da Condição

A importância do risco familiar para o desenvolvimento do câncer de mama é clinicamente reconhecida há várias décadas. Os dados iniciais derivam de observações epidemiológicas. A primeira evidência da ocorrência de padrão de herança autossômica dominante foi publicada em 1988(1,2) e do gene BRCA2, no cromossomo 13 ocorreram nos anos (3). O primeiro teste molecular para a detecção de mutações nestes genes foi introduzido pela empresa *Myriad Genetics* em 1996. Desde então foram identificados diversos outros genes de alto e moderado risco para o desenvolvimento do câncer de mama.

Estudos observacionais demonstraram que pacientes portadoras de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 podem apresentar um risco cumulativo de câncer de mama de 72% e 69%, respectivamente. E uma vez que apresentam tal condição existe um risco cumulativo de doença em mama contralateral de 40% nas portadoras de mutação em BRCA e 26% em mutação em BRCA2 (4).

A evolução do conhecimento a respeito dos tumores hereditários da mama tem levado a diversos avanços na prática clínica. Foram introduzidas estratégias para a redução de risco como a mastectomia bilateral e salpingooforectomia profiláticas, estratégias para rastreamento específicas para mulheres de alto risco e mais recentemente terapêuticas que levam em conta a presença das mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2. Tradicionalmente as terapias sistêmicas eram indicadas sem considerar a presença de mutação genética, no entanto dados quanto ao uso de platinas e de inibidores de PARP nestas pacientes vêm mudando tais paradigmas.

No câncer de ovário é bem estabelecido que a presença, tanto de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 associam-se a melhor sobrevida nos primeiros cinco anos pós-tratamento (5), entretanto no câncer de mama os resultados ainda são controversos. Os primeiros estudos publicados no assunto no início dos anos 90 apontavam para um melhor prognóstico nas pacientes com mutações do gene BRCA1 com uma maior taxa de sobrevida após cinco anos quando comparado as pacientes da mesma faixa etária que não apresentavam a mutação. Porém tais estudos apresentavam diversas limitações metodológicas incitando a necessidade de estudos mais refinados para confirmação de tal hipótese.

Ao decorrer dos anos estudos surgiram com melhoras significativas para superar tais limitações metodológicas, porém tais estudos não conseguiram comprovar, em sua maioria, diferenças significativas quanto ao prognóstico de mulheres portadoras de mutação do gene BRCA quando comparadas aquelas com câncer (6). Em novos estudos evidências moderadas e de um índice pior de sobrevida livre de doença foram encontradas e alguns dados apontaram para piora de sobrevida, porém os mesmos foram considerados heterogêneos e as conclusões consideradas indecisas (7).

1.2 Descrição da intervenção e como ela deve funcionar

Pensando no risco elevado de tumores na mama contralateral em pacientes com doença primária unilateral em mulheres com mutação patogênica em BRCA foi introduzido o conceito de mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR), que consiste na remoção cirúrgica da mama contralateral saudável da paciente com câncer de mama unilateral. Metcalfe et al(1) demonstrou que a realização de tal intervenção reduz de 33,5% para 0,16% a chance de uma paciente com mutação BRCA apresentar novo tumor na mama contralateral. Porém uma vez que pacientes com diagnóstico de mutação BRCA encontram-se sobre alta vigilância sabe-se que tais tumores são frequentemente diagnosticados em menores tamanhos e sem acometimento linfonodal, podendo não intervir na sobrevida final.

Para que tal intervenção surta efeito na sobrevida dessas mulheres é necessário que elas sobrevivam ao primeiro tumor tempo suficiente para que um segundo tumor em mama contralateral incida e esse tenha efeito sobre a mortalidade das mesmas. Há que se ressaltar que a sobrevida das pacientes com câncer de mama vem se tornando cada vez maior com as terapias atuais e novas drogas de precisão e é possível que diante do cenário atual essa situação seja possível.

1.3 A importância dessa revisão

Por tratar-se de assunto ainda controverso é necessária uma análise mais ampla dos impactos da mastectomia contralateral redutora de risco em termos de sobrevida das pacientes com mutação patogênica em BRCA, uma vez que se percebe um importante aumento dessa prática, sendo a presença de tal mutação uma indicação formal da mesma.

Levando-se em conta que se trata de um procedimento cirúrgico de grande porte e que para a mulher pode vir a acarretar consequências físicas e psicossociais é importante que tenhamos mais dados quanto ao real impacto dessa intervenção em sobrevida para que estejamos mais seguros ao indicar a remoção cirúrgica de um órgão, até então, sadio. A justificativa desse projeto encontra-se na finalidade de apresentar evidências mais conclusivas quanto ao assunto.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da mastectomia contralateral redutora de risco no prognóstico de mulheres com câncer da mama unilateral com mutação patogênica dos genes BRCA1 e BRCA2.

2.2 Objetivos específicos

Analisar a taxa de recorrência local de mulheres com câncer de mama e mutações BRCA1 e BRCA2 em comparação com mulheres sem as mutações, analisando as intervenções terapêuticas e profiláticas cirúrgicas como método de melhora do prognóstico

Analisar a mortalidade global e específica para câncer de mama de mulheres com câncer de mama unilateral e mutações patogênicas BRCA1 e BRCA2 que foram submetidas à mastectomia contralateral redutora de risco em comparação com mulheres que possuem tais mutações e não realizaram a cirurgia redutora de risco.

Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

O protocolo do presente estudo foi registrado no PROSPERO (http://www.crd.york.ac.uk/prospero/): sob o número CRD42018088749.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Tipos de estudo

Foram buscados estudos clínicos randomizados devido ao fato destes apresentarem melhor evidência. Como já prevíamos que não seriam encontrados nenhum devido à natureza do tema, expandimos o critério de seleção para todas as metodologias incluindo coortes, estudos de caso-controle, série de casos e estudos longitudinais observacionais. Foram incluídos estudos que apresentavam comparação entre mulheres com câncer de mama que sejam portadoras de mutação nos genes BRCA 1 e 2 que foram submetidas a cirurgia redutora de risco contralateral e mulheres com câncer de mama e presença da mutação que não foram submetidas a tal intervenção.

3.2.2 Tipos de participantes

As participantes dos estudos foram mulheres com câncer de mama e portadoras de mutação patogênica nos genes BRCA 1 e BRCA 2.

3.2.3 Tipo de intervenção

Foram incluídos todos os tipos de mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR), incluindo mastectomia total simples, mastectomia total radical ou radical modificada, mastectomia poupadora de pele e mastectomia poupadora de complexo aréolo-papilar (CAP).

3.3 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.3.1 Termos de busca

A estratégia de pesquisa incluiu vocabulário controlado (MeSH) e palavras chaves. Foram pesquisados os termos (Breast *tumour* ou *breast neoplasm* ou *breast cancer*) E (BRCA1 ou BRCA2 ou BRCA *mutation)* E (*survival* ou *outcome* ou *death* ou *recurrence* ou *relapse* ou *prognosis*) E ou *surgery* ou *prophylactic*) assim como sinônimos e termos truncados.

Não foram impostas restrições na busca para idioma, data de publicação, ou status de publicação.

3.3.2 Buscas eletrônicas

As buscas pelos estudos foram realizadas nos seguintes bancos de dados eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- Pubmed;
- EMBASE;
- CINAHAL;
- Web of Science.

Também foram realizadas buscas por protocolos de estudos em andamento nos seguintes bancos de registros de estudos clínicos:

- ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/ct2/search);
- ISRCTN Registry (http://www.isrctn.com/)
- The World Health Organization International Trials Registry Platform search portal (http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx).

3.3.3 Outras fontes de buscas

Os autores realizaram buscas manuais baseadas nas listas de referências dos estudos incluídos e das revisões relacionadas ao tema, procurando por registros adicionais de estudos potencialmente elegíveis.

3.4 Seleção dos estudos

Os títulos e resumos dos estudos encontrados foram revisados independentemente por dois autores (NPM e FJCR). Após exclusão de duplicatas, estes revisores usaram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Os mesmos autores (NPM e FJCR) avaliaram os textos completos dos estudos considerados potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os autores. Os autores se corresponderam por e-mail com pesquisadores para esclarecer a elegibilidade de estudos, quando necessário.

3.5 Coleta de dados

3.5.1 Processo de coleta de dados

Dois autores (NPM e FJCR) independentemente extraíram os dados dos estudos incluídos de forma padronizada, usando um formulário piloto de extração de dados planejado e testado pelos autores. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Em estudos com múltiplas publicações, os autores utilizaram o artigo principal como referência, e detalhes adicionais foram obtidos de artigos secundários. Os autores se corresponderam por e-mail com os pesquisadores dos estudos quando foi necessário, para esclarecer dúvidas sobre os dados.

3.5.2 Características dos estudos

Em relação às características dos estudos, foram coletadas as seguintes informações: autores, país, instituição, ano de publicação, fontes de financiamento, conflitos de interesse, aprovação ética, desenho do estudo, período de recrutamento, critérios de elegibilidade, número de participantes em cada grupo, características das participantes (idade, estágio da doença), metodologias, protocolo do estudos incluindo tipo de tratamento e resultados dos estudos.

3.5.3 Desfechos avaliados

O desfecho primário foi a mortalidade das pacientes com câncer de mama e mutação no gene BRCA, tanto geral quanto específica para câncer de mama.

3.6 Análise do risco de viés dos estudos incluídos

Não foram encontrados estudos clínicos randomizados (ECR) para essa revisão e meta-análise, portanto os vieses tipicamente avaliados como geração de sequência randômica, ocultação de alocação e mascaramento não se aplicam a esse trabalho. Dois autores (NPM e FJCR) avaliaram independentemente os seguintes riscos de viés individualizados para cada estudo:

- Viés de seleção: diferenças sistemáticas entre os grupos comparados quanto a prognóstico e resposta a intervenção. O controle para variáveis que podem influenciar os resultados é a melhor estratégia para reduzir esse tipo de viés estudos observacionais e minimizar fatores de confundimento;
- Viés de performance: diferenças sistemáticas em demais tratamentos realizados além da intervenção sendo avaliada;
- Viés de detecção: diferenças sistemáticas entre os grupos comparados em como os desfechos foram apurados, diagnosticados e verificados;
- Viés de atrito: diferenças sistemáticas entre os grupos comparados em exclusões e retiradas de participantes dos resultados de um estudo;

Seguindo o modelo de revisão recente publicada pela Cochrane em 2018 (8), utilizamos as seguintes questões para aplicar objetivamente as definições acima:

1. Os fatores de risco e proteção (confundimento e co-intervenções que possam vir a alterar o prognóstico da paciente) foram ajustados a fim de assegurar comparabilidade entre os grupos?

Para os desfechos de mortalidade e sobrevida avaliar ajuste para as seguintes variáveis: idade, estágio ao diagnóstico, tratamento, status de receptores hormonais, status de receptor de fator de crescimento humano 2 (HER2), número de linfonodos positivos, tempo de seguimento, comprovação de mutação em gene BRCA.

2. A intervenção avaliada – mastectomia contralateral redutora de risco – foi confirmada de maneira objetiva?

Dados extraídos de prontuários médicos ou registros cirúrgicos e não apenas de relatos de pacientes em questionários.

3. Os desfechos foram avaliados com metodologias válidas e iguais para ambos os grupos?

4. As taxas de perda de seguimento foram baixas ou as perdas foram suficientemente contabilizadas para que o revisor esteja convencido de que não houve razões diferenciais entre os grupos para as perdas?

As divergências entre os autores foram resolvidas por consenso.

3.7 Avaliação da qualidade dos estudos

Além da avaliação dos riscos de viés seguindo o modelo da Cochrane também foi realizado levantamento da qualidade dos estudos incluídos utilizando a escala validada de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos não randomizados (9), como caso-controle e coortes. A NOS avalia a qualidade dos estudos de acordo com um *score.* Um *score* máximo de 9 pontos pode ser obtido por cada estudo. Ao avaliar estudo de coorte são utilizados três parâmetros: qualidade na seleção, comparabilidade, qualidade de desfecho, enquanto nos estudos caso-controle são avaliados qualidade de seleção, comparabilidade, qualidade de exposição.

3.8 Análise de resultados

3.8.1 Síntese de resultados

Os resultados foram combinados para revisão sistemática e meta-análise com o *Review Manager* 5.3.5 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) e na plataforma *RedCap.* Na meta-análise, o aumento da chance de um desfecho, tanto benéfico (exemplo: aumento da sobrevida global) quanto deletério (exemplo: aumento da mortalidade câncer específica), foi representado graficamente à direita da linha central, ao passo que uma diminuição de chance foi representada à esquerda da linha central.

3.8.2 Medidas de efeito das intervenções

Variáveis dicotômicas foram resumidas como risco relativo (RR), e a precisão da estimativa foi avaliada pelo intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram considerados clinicamente relevantes quaisquer achados de significância estatística.

3.8.3 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através do I^2. Heterogeneidades importantes (I^2>50%) entre os estudos foram analisadas, primeiramente, através da confirmação de que os dados foram corretamente extraídos. Interpretativamente, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos (10).

3.9 Risco de viés entre os estudos

Tendo em vista a dificuldade de se detectar e corrigir um possível viés de publicação, tentamos minimizar o seu potencial impacto realizando uma busca apropriada de estudos elegíveis e permanecendo alerta à duplicação de dados publicados. Sempre que possível, os protocolos de pesquisa dos estudos incluídos foram analisados, com intenção de excluir viés de relato. Para análise de risco de viés de publicação, foi realizado um “gráfico de funil” com os estudos incluídos na análise.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da seleção de estudos

A última busca eletrônica foi realizada em 02 de junho de 2019, com um total de 632 registros selecionados das bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 462 títulos e resumos foram revisados. Nenhum registro adicional foi obtido no *Controlled-trials*, ou através de busca manual nas listas de referências dos estudos potencialmente elegíveis e revisões relacionadas. Foram excluídos 400 registros após leitura de títulos e resumos, sendo eleitos 62 artigos para avaliação do texto completo. Após a mesma 51 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de seleção.

- Onze estudos foram considerados elegíveis para revisão sistemática;

- Sete estudos foram considerados elegíveis e foram incluídos na meta-análise de mortalidade global;

- Seis estudos foram considerados elegíveis e foram incluídos na meta-análise de mortalidade específica para câncer de mama.

O fluxograma da seleção dos estudos está retratado na **figura 1**.

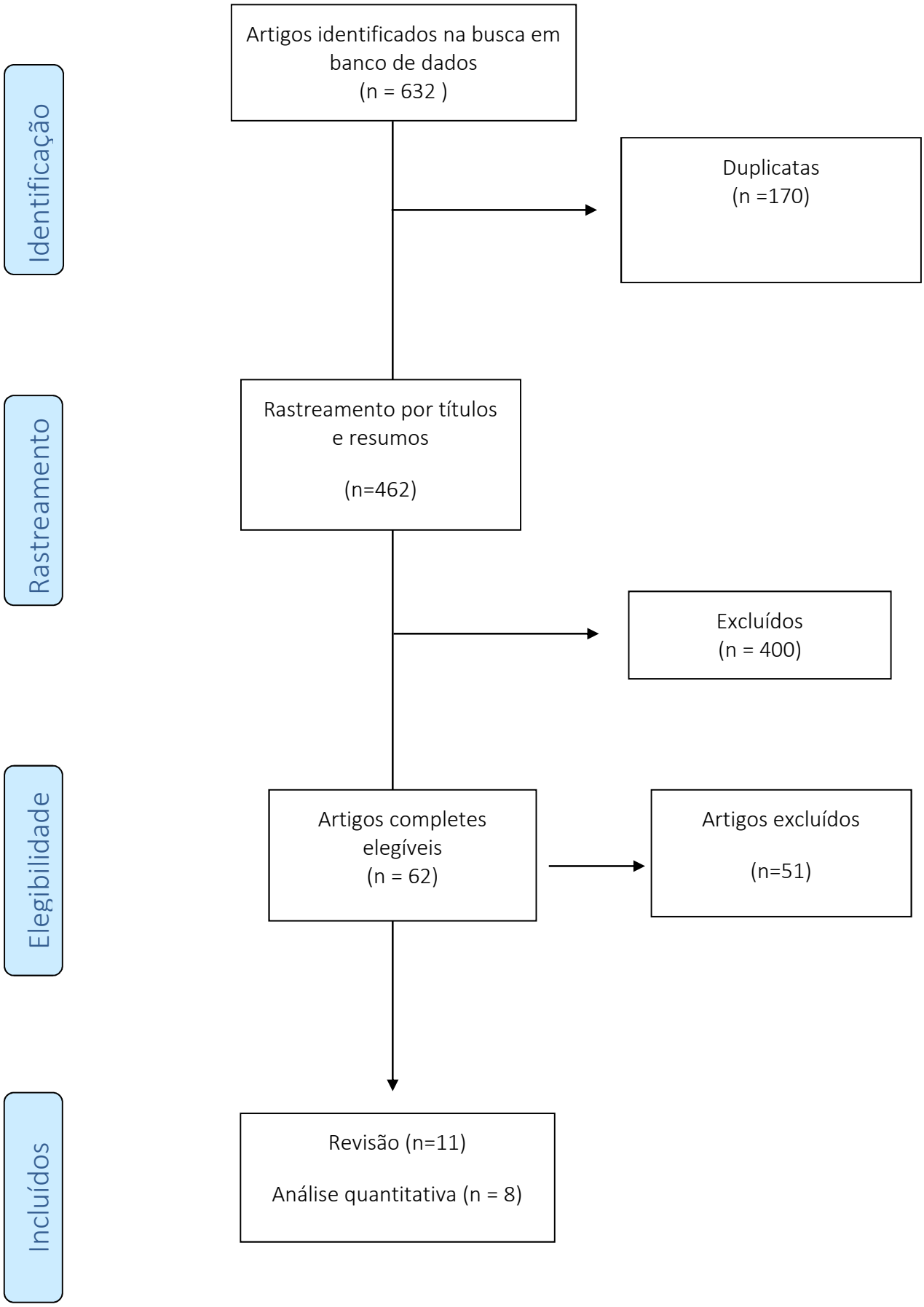

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

4.2 Estudos Incluídos

Onze estudos foram incluídos na revisão sistemática e 8 na análise quantitativa. Suas características estão reportadas na **Tabela 1**. Nove estudos incluídos (11–19) tinham desenho de Coorte e dois (20,21) caso-controle. Quatro estudos foram conduzidos na Holanda (11,14,16,19), dois na Inglaterra (12,13), dois nos Estados Unidos da América (18,20), um no Canadá (21), um na Dinamarca (17) e um na Austrália e Nova Zelândia (15). Foi realizada tentativa de contato com os autores, porém não houve captação de dados adicionais. Todos os cinco estudos incluídos foram publicados como artigos completos.

4.2.1 Participantes

Um total de 4027 mulheres com câncer de mama unilateral e mutação patogênica germinativa de BRCA foram incluídas na análise quantitativa. Dessas 1170 foram submetidas, em algum momento de seu tratamento à mastectomia contralateral redutora de risco, enquanto 2857 foram acompanhadas sem a realização da retirada da mama contralateral.

4.2.2 Eventos

Todos os estudos avaliaram a realização da mastectomia contralateral redutora de risco em correlação com sobrevida.

4.2.3 Resultados

- 10 estudos reportaram mortalidade global;
- 6 estudos reportaram mortalidade específica por câncer de mama;

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Ano	Critérios de elegibilidade	Tipo de estudo	Casos	Controle	Perfil biológico tumoral	EC	*Score* de qualidade NOS
Brekelmans et al(11).	Holanda	2006	Mulheres com tumor de mama e análise genética de mutações patogênicas.	Coorte	51	209	Todos	Todos	9
Chung et al(20).	Estados Unidos	2012	Mulheres com câncer de mama unilateral tratadas com mastectomia	Caso-controle	13	3	Todos	0-III	1
Copson et al (12)	Inglaterra	2018	Mulheres com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 40 anos com genotipagem de DNA para mutação	Coorte	107	231	Todos	Todos	6
Evans et al(13).	Inglaterra	2013	Mutação BRCA confirmada e câncer de mama unilateral;	Coorte	105	593	Todas	I-III	8
Heemskerk-Gerritsen et al(14).	Holanda	2015	Mutação BRCA confirmada e câncer de mama unilateral, sem história de câncer de ovário.	Coorte	242	341	Todas	Todas	8
Kiely et al (15).	Austrália e Nova Zelândia.	2010	Mulheres em família com mutação BRCA confirmada com história de câncer de mama unilateral;	Coorte	154	864	Todas	I-III	0
Metcalfe et al (21).	Canadá	2014	Mulheres em famílias com mutação BRCA confirmada com câncer de mama unilateral em estádio I ou II abaixo de 65 anos e tratadas na América do Norte.	Caso-controle	181	209	Todas	Inicial	3
Schmidt et al (16).	Holanda	2017	Mulheres com tumores de mama com avaliação genética do DNA.	Coorte	42	210	Todos	Tumores operáveis	8
Soenderstrup et al (17).	Dinamarca	2018	Mutação BRCA confirmada até dois anos após tratamento câncer de mama;	Coorte	147	90	Todas	I, II e III	8
Tung et al (18).	Estados Unidos	2014	Mulheres com tumor primário de mama triplo negativo submetida a avaliação de mutação BRCA1.	Coorte	49	38	Triplo negativo	I-III	3
van Sprundel et al (19).	Holanda	2005	Mutação BRCA confirmada e câncer de mama unilateral;	Coorte	79	69	Todas	I-III	9

4.3 Avaliação da qualidade dos estudos

Cada estudo recebeu um score de acordo com a escala NOS de qualidade dos estudos. O Score de cada estudo está descrito na tabela 1.

4.4 Risco de viés e confundimento nos estudos incluídos

Potenciais fatores causadores de viés e confundimento foram avaliados em cada estudo de acordo com os critérios descritos no item 3.6.

Alto risco de viés de seleção foi identificado em 6 estudos (1,11,15,18–20), em sua maioria devido a fatores de confundimento não avaliados ou não corrigidos nas análises. Os tratamentos aplicados que poderiam causar tal confundimento deveriam ser corrigidos em análise multivariada (exemplo: SOBP) ou apresentarem-se uniformes entre os grupos em comparação (exemplo: tipo de quimioterapia adjuvante). Um estudo incluído apresentou alto risco para viés de performance (15) devido ao método de extração dos dados. Em dois estudos (13,15) não foi possível avaliar presença de risco de viés de detecção e 2 estudos (1,12) apresentaram alto risco para viés de atrito devido à perda de seguimento significativa ou diferença de seguimento entre os grupos comparados enquanto em um (15,15) estudo faltaram dados para avaliação de tal risco.

Em vista que a análise de risco de viés dos estudos incluídos é de grande importância para este modelo de publicação realizamos uma breve explicação da análise de cada estudo:

No estudo publicado por Brekelmans et al (11) foi avaliado um risco alto de viés de seleção devido a dois fatores; a inclusão de pacientes com a mutação comprovada em familiares e a inclusão de pacientes não BRCA na análise. A fim de diminuir tal viés foi incluída na análise de sobrevida apenas casos não selecionados.

A publicação de Chung et al (20) foi classificada como alto risco de viés de seleção e detecção uma vez que a maioria das pacientes analisadas não possuíam comprovação do status do gene BRCA. Apenas 4% das pacientes incluídas apresentavam mutação patogênica comprovada, não sendo feita análise específica de mortalidade nesse subgrupo. Nesse mesmo estudo não há dados suficientes para avaliar risco de viés de atrito. Tal estudo não foi incluído em nossa análise quantitativa.

Na análise de van Sprundel et al (19) foi identificado uma diferença significativa na idade média das pacientes no momento do diagnóstico da mutação germinativa entre os grupos caso e controle (41.5 versus 46.7; p<0.001), podendo corresponder a um viés de seleção, devido a heterogeneidade dos grupos, dado que também afetou o intervalo entre diagnóstico do câncer de mama primário e início do seguimento nos grupos (4.0 anos versus 6.8 anos; p = 0.001).

Evans et al (13) apresentou uma diferença significativa em tempo de seguimento entre os grupos caso e controle, não sendo possível avaliar como baixo risco para viés de detecção.

A coorte australiana de Kiely et al(15) foi avaliada como alto risco de viés de seleção e performance uma vez que apenas 29% das pacientes foram identificadas como portadoras de mutação genética BRCA comprovada e pelos dados terem sido coletados de questionários respondidos pelas pacientes, portanto não utilizamos os dados para a nossa meta-análise.

Na seleção de pacientes de Metcalfe et al (21) foram incluídas 54 (14%) pacientes com mutação detectada em família e não necessariamente a paciente que apresentou o tumor de mama realizou estudo genético, classificando alto risco para viés de seleção. Esse mesmo estudos apresentou uma perda de seguimento importante para análise de 20 anos, configurando alto risco para viés de atrito.

Um estudo (14) identificou que a análise de pacientes que tornaram-se metastáticas em curto período de tempo (menor que dois anos), poderia ser um fator de viés de seleção, uma vez que as mesmas ao não realizar a MCRR seriam incluídas no grupo controle e devido ao prognóstico reservado da neoplasia primária poderiam superestimar a realização da cirurgia como fator protetor, optando por incluir apenas pacientes que se tornaram metastáticas após esse período no grupo controle. Esse mesmo estudo apresentou uma diferença significativa entre a idade das pacientes em cada grupo, não sendo possível definir baixo risco para viés de seleção.

Para tentar minimizar um risco de seleção devido a longevidade das pacientes, Soenderstrup et al (17) excluiu pacientes que receberam o diagnóstico de mutação BRCA patogênica mais de dois anos após o tratamento de câncer de mama inicial. Tal exclusão foi realizada pois o estudo também tinha como objetivo avaliar impacto de demais tratamentos nessas pacientes com mutação. Para avaliação do impacto da MCRR essa exclusão pode ser

prejudicial uma vez que exclui pacientes que se encontrariam naturalmente no grupo controle por não terem indicação formal de MCRR no momento da cirurgia primária.

No estudo de Schmidt et al (16) não foi possível incluir pacientes com mutação BRCA 2 devido ao baixo número de pacientes desse grupo submetidas à MCRRM.

Alto risco de viés de seleção foi detectado no estudo de Tung et al (18) em pacientes com tumores triplo negativos pois foram incluídas pacientes sem mutação BRCA tanto no grupo caso quanto no grupo controle.

O sumário do risco de viés dos estudos de acordo com a tabela Cochrane está resumido na **Figura 2** e na **Figura 3** é apresentando um gráfico *plot* com a avaliação de risco de viés em forma de porcentagem.

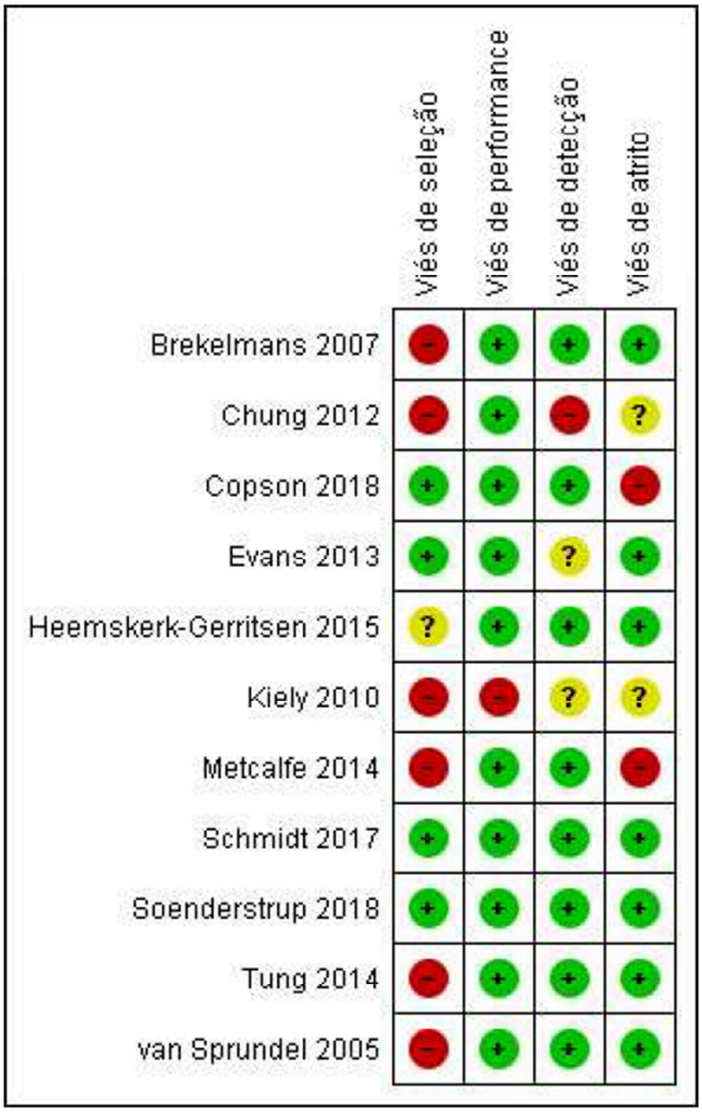

Figura 2. Sumário da avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

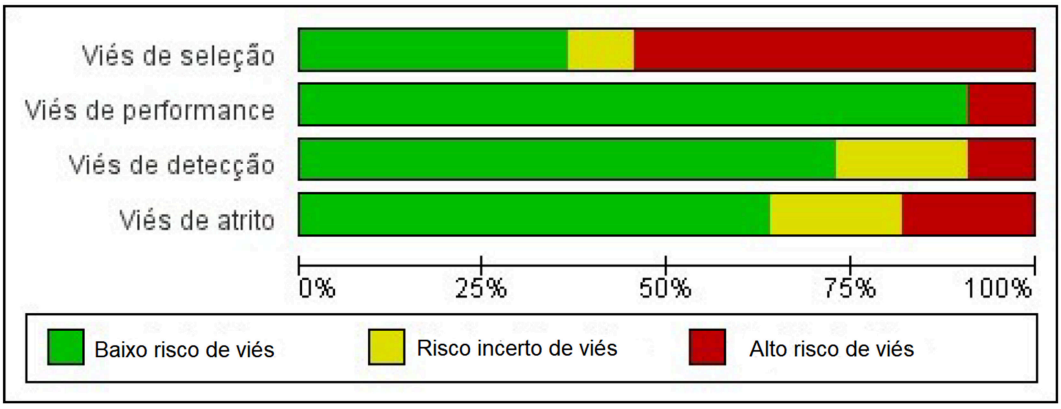

Figura 3. Gráfico da avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão sistemática.

4.5 Síntese de resultados dos estudos incluídos.

4.5.1 Mortalidade Global

4 estudos (13,14,17,21) demonstraram que a realização da mastectomia contralateral redutora de risco melhorou a sobrevida global das pacientes enquanto em 6 estudos (4,11,12,15,16,19)a realização da MCRR não teve impacto em mortalidade.

Ao analisar a diferença em prognóstico entre mulheres com câncer de mama com mutação BRCA, Brekelmans et al não apresentou uma melhora significativa na mortalidade das pacientes submetidas a MCRR. [RR 0.88 (0.4-1.94)].

No coorte POSH publicado por Copson et al não houve associação entre MCRR imediata com melhora da sobrevida. Há ainda a afirmação de que o subtipo triplo negativo apresentou uma leve vantagem em sobrevida para as pacientes que não foram submetidas a MCRR. No entanto, eles não apresentaram dados no artigo que embase tal afirmação (artigo original e index suplementar) e por isso não foi incluído em nossa análise.

Chung et al apresentou coorte de comparação entre pacientes submetidas a mastectomia unilateral ou bilateral em pacientes com tumores unilaterais. Em sua coorte há uma pequena representatividade de pacientes com mutação BRCA comprovada em ambos os grupos (4%). Após um seguimento de 61 meses, na análise geral das pacientes não há impacto em sobrevida nas pacientes submetidas a MCRR. Tal dado é apresentado em uma curva de Kaplan-Meier e não há descrição de RR. Devido a baixa representatividade de pacientes com mutação BRCA e ausência de dados o estudo não foi incluído na nossa análise quantitativa.

No primeiro estudo publicado dentre estes, após análise ajustada para SOBP e outros fatores, van Sprundel et al não demonstrou impacto na sobrevida global das pacientes que realizaram MCRR [(RR 0.31 (0.07 -1.38)].

Kiely et al realizou uma coorte para avaliar incidência e preditores da realização de MCRR em pacientes com tumor de mama unilateral e que faziam parte de uma família com comprovação de mutação BRCA. É descrito que em apesar da melhora incidência de MCBC não há impacto significativo para sobrevida (93.5% para o grupo caso e 92.6% para o grupo controle). Como não foram apresentados dados para análise de RR o estudo não foi incluído na meta-análise.

Evans et al descreveu uma melhora em sobrevida global em pacientes submetidas a MCRR apenas, bem como naquelas que foram também submetidas à SOBP, [(RR 0.48 (0.19-1.14)] e [(RR 0.16 (0.06-0.44)], respectivamente. Essa melhora também foi demonstrada após ajuste para as pacientes que realizaram salpingooforectomia bilateral profilático como possível fator de confundimento, mantendo a MCRR como fator independente de melhora [(RR 0.43 (0.20-0.95)].

Heemskerk-Gerritsen (14) descreveu uma taxa menor de mortes em pacientes submetidas à MCRR (8% vs 19%, p< 0.001), com uma análise Cox apresentando um RR de 0.49 (0.29-0.82), quando ajustada para a realização de SOBP. Além do ajuste para realização de SOB foi realizada ajuste de análise de dados apenas após 2 anos de câncer de mama primário (CMP), afim de reduzir a possibilidade de superestimação do benefício da CPM ao incluir pacientes que faleceram ou tornaram-se metastática em um breve período após o diagnóstico, apresentando um RR 0.55 (0.32-0.95) . A sobrevida global após 15 anos nessa coorte foi melhor no grupo da MCRR (86%) do que no grupo submetida à vigilância apenas (74%).

Na análise ajustada para fatores de confundimento de sobrevida global de Metcalfe et al foi descrita um RR 0.58 (0.34 – 0.97; p= 0,04). Este estudo inclui pacientes com diagnóstico presumível de mutação de BRCA devido ao diagnóstico comprovado de familiares. Após exclusão de tais pacientes (54 mulheres) com diagnóstico presumível o RR ajustado foi 0.55 (0.27 -1.13).

A coorte de Schimdt et al, também realizada na Holanda, avaliou mortalidade das pacientes BRCA1 submetidas a cirurgias redutoras de risco em seu tratamento e não demonstrou uma melhora significativa [RR 0.49 (0.21-1.14)].

Já Soenderstrup et al apresentou uma melhora da sobrevida global nas pacientes submetidas à MCRR em sua análise ajustada [(RR 0.42 (0.21 -0.84)]

4.5.2 Mortalidade específica por câncer de mama

Seis(11,13,17–19,21) dos onze estudos incluídos apresentaram dados de mortalidade por câncer de mama, sendo que 3 (13,18,21) apresentaram impacto positivo em BCS.

No modelo multivariado descrito por Brekelmans et al não houve efeito em BCS nas pacientes com tumores hereditários apresentando um RR para mortalidade por câncer de mama de 0.98 (05-1.91).

Evans et al apresentou uma taxa de morte por câncer de mama de 29% nas pacientes que não foram submetidas a cirurgias redutoras de risco e de 12% e 5% nas que foram submetidas a MCRR e MCRR mais SOBP, respectivamente.

Metcalfe et al apresentou um RR após análise ajustada de 0.52 (0.29 – 0.93; p =0.03). Após realizar uma análise com 79 casos pareados a associação entre mortalidade específica para câncer de mama e MCRR não foi tão forte e não mais estatisticamente significativa [(RR 0.6 (0.34 -1.06)]. Devido ao fato da mortalidade por um segundo câncer de mama ser improvável de aparecer em um seguimento curto, Metcalfe et al analisou esse impacto em todo o tempo de seguimento, que foi o utilizado em nossa avaliação de risco, nos primeiros 10 anos, e na segunda década se seguimento. Na análise na primeira década não houve associação entre a realização de MCRR e melhora em sobrevida.

Tung et al realizou uma comparação entre os desfechos pacientes com tumores de mama triplo negativo e presença de mutação BRCA 1 e pacientes com tumores triplo negativos na ausência comprovada da mutação. Na análise com regressão de variável única para realização de MCRR nessas pacientes houve melhora da BCS com RR 0.25 (0.08 -0.81), p = 0.02.

Em estudo que avalia as características clínicas e moleculares de pacientes com câncer de mama e mutação patogênica em BRCA, Soenderstrup et al demonstrou uma análise multivariada onde não há melhora da sobrevida específica para câncer com realização de MCRR [(RR 0.70 (0.38 -1.329)]

Na análise de van Sprundel a não houve melhora significativa na sobrevida específica para câncer de mama RR 0.35 (0.10 – 1.15; p=0.11).

A síntese dos estudos incluídos na meta-análise e seus resultados encontram-se na **tabela 2.**

Tabela 2. Síntese dos resultados dos estudos incluídos na meta-análise.

Estudo	Idade média (casos/controle)	Seguimento (casos/controle) em anos	Tempo médio entre diagnóstico de câncer e MCRR em anos	Sobrevida Global	Sobrevida específica para câncer de mama RR	Incidência de câncer de mama contralateral (casos/Controle)
Brekelmans et al (11)	42 (BRCA1)a 44 (BRCA2)a	4.3b	N/A	0.88 (0.4 – 1.94)	0.98 (0.5 – 1.92)	N/A
Evans et al(13).	40.3/41.5	3.6 / 8.6	1.1 (0 – 13.3)	0.28 (0,14 – 0,55)	0.33 (0.16 – 0.66)c	0/118(25%)
Heemskerk-Gerritsen et al (14).	41/47 (p<0001)	9.6 / 7.4 (p <0.001)	2.0 (0 -20.2)	0.55 (0.32 – 0.95)	N/A	4 (2%)/ 64(19%)
Metcalfe et al (21).	41.3/43.6	14.3b	2.3	0.58 (0.34 – 0.97)	0.52 (0.29 – 0.93)	1 (0,6%)/70(33.5%)
Schmidt et al (16).	39 (BRCA1)a 42 (BRCA2)a	11.9 (BRCA1)b 11.5 (BRCA2)b	N/A	0.49 (0.21-1.14)	N/A	49 (23%) BRCA1d 15(20%) BRCA2d
Soenderstrup et al (17).	42 (BRCA1)a 46 (BRCA 2)a	9.01b	1.6 (0 -10.6)	0.42 (0.21 – 0.84)	0.70 (0.38 -1.29)	N/A
Tung et al (18).	41.8a	4.9b	N/A	N/A	0.25 (0.08-0.8)	11 (12.4%)d
van Sprundel et al (22)	38.0/39.4	7.4/10.5 (p= 0.035)	3.9	0.31 (0.07 – 1.38)	0.35 (0.10 -1.15)c	1(1.3%)/32(46.4%)

a Não houve análise de média de idade individual entre pacientes submetidas a MCRR e as não submetidas. **b**. Seguimento de ambos os grupos. Não foi apresentada análise separada do grupo caso e controle. **c**. Calculado a partir de dados fornecidos no estudo. **d**. Incidência em ambos os grupos. Não foi apresentada análise separada do grupo caso e controle.

4.6 Meta-análise dos resultados

4.6.1 Mortalidade Global

Dos onze estudos incluídos, 7 avaliaram a associação entre mastectomia contralateral redutora de risco e sobrevida global. Após análise dos dados com modelos fixos e randômicos observamos uma diminuição do risco de morte por todas as causas em mulheres com câncer de mama unilateral e mutação patogênica do gene BRCA submetidas a mastectomia contralateral redutora de risco com um RR combinado de 0.50 (95% CI 0.38 – 0.65). A estimativa dos efeitos individuais e combinados estão representadas na figura 4. Baseado no I2 a proporção da variabilidade atribuída total entre os estudos foi próxima de 0 (0 - 0.6876371). O teste para heterogeneidade também não foi significativo (Q =5.6071952, p = 0.4685965).

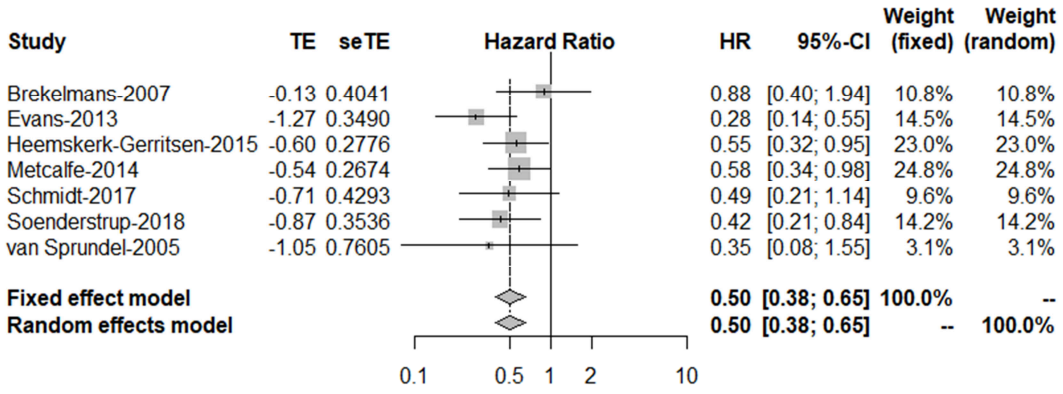

Figura 4. Gráfico de *forest plot* da associação de MCRR e mortalidade por todas as causas.

4.6.2 Mortalidade específica para câncer de mama

Dos 11 estudos incluídos 6 avaliaram a associação entre mastectomia contralateral redutora de risco e mortalidade específica para câncer de mama. Após análise dos dados com modelos fixos e randômicos observamos uma diminuição do risco de morte por câncer de mama em mulheres com câncer de mama unilateral e mutação patogênica do gene BRCA submetidas a mastectomia contralateral redutora de risco com um RR combinado de 0.54 (95% CI 0.40 – 0.73). A estimativa dos efeitos individuais e combinados estão representadas na **figura 5**. Base no I2 a proporção da variabilidade atribuída total entre os estudos fo de 0.3578916 (0 - 0.7434623) O teste para heterogeneidade também não foi significativo (Q =7.7868469, p = 0.1683808).

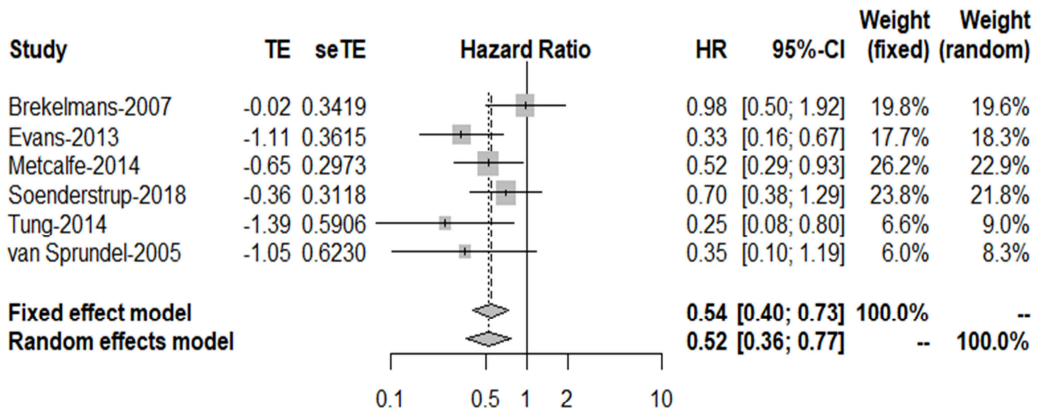

Figura 5. Gráfico de *forest plot* da associação de MCRR e mortalidade específica para câncer de mama.

4.7 Análise de viés de publicação

4.7.1 Mortalidade global

Foi realizado gráfico de funil para mortalidade, desfecho reportado por todos os 7 estudos, o qual não foi sugestivo de viés de publicação como demonstrado a seguir na **figura 6.**

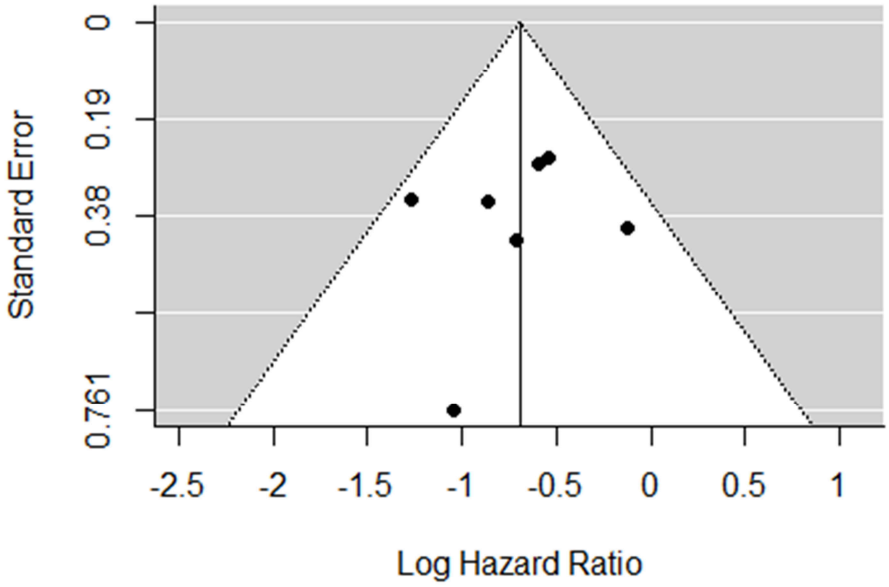

Figura 6. Gráfico de funil. Mortalidade para todas as causas.

4.7.2 Mortalidade específica para câncer de mama

A mesma análise também foi conduzida para o desfecho de mortalidade específica para câncer de mama que também não evidenciou viés de publicação, apresentado na **figura 7**.

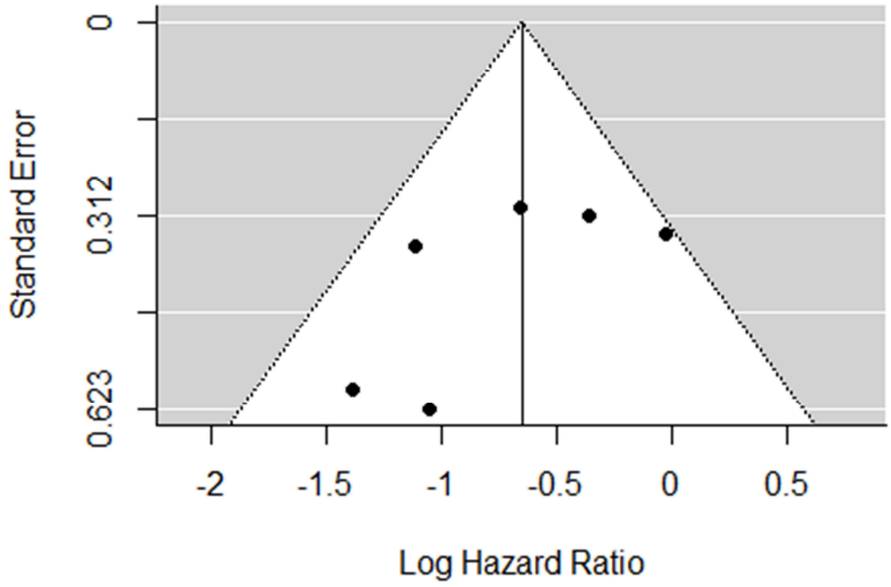

Figura 7. Gráfico de funil. Mortalidade específica para câncer de mama.

Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais resultados

Em nossa meta-análise a realização da mastectomia contralateral redutora de risco em pacientes com tumor unilateral de mama e mutação patogênica no gene BRCA foi significativamente associada com melhora da mortalidade geral quando comparado com pacientes que não foram submetidas a tal procedimento. O mesmo efeito foi observado quando o desfecho avaliado foi a mortalidade específica para câncer de mama.

Como esperado, na revisão sistemática de estudos publicados MCRR também foi significativamente associada a redução de tumor de mama contralateral. Apesar do objetivo principal ser análise de sobrevida, é importante a discussão quanto a câncer de mama contralateral pois é o dado menos sensível para possíveis fatores de confundimento e os dados apresentados vão ao encontro à maior incidência de câncer de mama contralateral nessas pacientes (4). Há um número maior de covariáveis conhecidas e não conhecidas associadas com a sobrevida de uma paciente com câncer de mama do que com a probabilidade de um câncer de mama contralateral metacrônico. O que vai de acordo com o fato das taxas de redução em MCBC (23) serem maiores do que a taxas de melhora em sobrevida global e sobrevida específica para câncer de mama.

A realização da MCRR previne, em teoria, a morte devido à MCBC, portanto para que haja um benefício em sobrevida devido ao procedimento a paciente deve sobreviver ao primeiro tumor tempo o suficiente para desenvolver um tumor metacrônico contralateral e este ser a causa de sua morte, o que corrobora os achados em estudos de que a melhora em sobrevida é melhor após longo tempo de seguimento(21). Mulheres jovens com câncer de mama inicial são as que provavelmente se beneficiariam da MCRR. Entretanto é preciso destacar que MCBC são diagnosticados em estágios mais iniciais (23), ou seja, mais tumores *in situ*, menores tumores, e maior proporção de pacientes com status axilar negativo, que pode vir a ser uma consequência da vigilância implementada nas pacientes com câncer de mama primário. Portanto o benefício em sobrevida da MCRR não é em sua totalidade explicado pela diminuição da incidência de MCBC.

Ao comparar com literatura já publicada os achados do nosso estudo vai ao encontro da meta-análise publicada por Xiao Li et al (23), onde foi avaliada a efetividade de cirurgias

redutoras de risco em pacientes com mutação BRCA. Ao analisar o impacto da realização de MCRR em pacientes com tumores de mama unilaterais o autor descreve melhora na mortalidade global das pacientes [(RR 0.51 (0.36 – 0.71)]. Ao analisar um número maior de pacientes devido a inclusão de mais estudos (2568 *versus* 1819) encontramos um resultado similar e concordante para essa população [RR 0.49 (0.38 – 0.64)]. Já Fayanju et al publicou uma revisão sistemática e meta-análise avaliando o impacto da realização de MCRR, realizando análise de subgrupo de acordo com a estratificação de risco familiar/genético (FGR) das (24). Na análise geral – FGR normal e elevado - o autor descreve melhora em sobrevida global das pacientes [RR 1.09 (1.06-1.11)], em contraste com dados previamente publicados. E ao realizar uma análise estratificada do subgrupo com FGR elevada (apenas estudos com pacientes com mutação BRCA ou história familiar de câncer de mama positiva) esse mesmo efeito não foi evidenciado [RR 1.09 (0.97 -1.24)], resultado discordante do encontrado em nosso estudo. Nem todos os estudos avaliados nessa meta-análise encontram-se englobados pela nossa avaliação, uma vez que a presença de mutação BRCA é critério obrigatório para inclusão em nossa análise. Uma possível explicação do autor para essa discordância e o fato de que pacientes com alta FGR são mais propensas a realizar uma vigilância clínica e radiológica mais acurada, o que poderia refletir como diagnóstico de tumores em estado mais inicial do que as pacientes com FGR não elevada.

Assim como na análise de mortalidade global, em nossa meta-análise a realização da mastectomia contralateral redutora de risco em pacientes com tumor unilateral de mama e mutação patogênica no gene BRCA foi significativamente associada com melhora da mortalidade específica para câncer de mama quando comparado com pacientes que não foram submetidas a tal procedimento [RR 0.54 (0.40 – 0.73)]. Essa mesma meta-análise descrita anteriormente também apresentou resultados conflitantes com o apresentado em nosso estudo (24) quando o desfecho analisado foi BCM. Nas pacientes com FGR normal foi descrito um RR de 0.69 (0.56-0.85), porém da mesma maneira que apresentado na análise de pacientes com FGR elevada, esse benefício não foi sustentado [RR 0.66 (0.27 -1.64)]. Esses dados são conflitantes com a maioria dos dados previamente publicados que mostram que o subgrupo que mais se beneficiaria da realização de MCRR são as pacientes com altos risco genético e (12,25).

5.2 Completude geral e aplicabilidade da evidência

A qualidade de uma meta-análise é definida pela qualidade dos estudos incluídos, que idealmente seriam ensaios clínicos randomizados (ECR). Nenhum dos estudos nessa meta-análise eram ECRs devido ao fato de não haver nenhum na literatura quando à MCRR. Em uma avaliação de qualidade geral dos estudos incluídos, todos os 5 estudos são de moderado rigor em metodologia para análises quantitativas. A maioria apresentou esforços importantes para tentar reduzir viés de seleção e informação, bem como fatores de confundimento, porém reconhecemos que nem todos esses fatores podem ser eliminados pelas estratégias estatísticas aplicadas. Nós gostaríamos de ter analisado outras características específicas de pacientes e doença que poderiam estar relacionadas a uma melhor ou pior sobrevida nas pacientes submetidas a MCRR bem como à incidência de MCBC, porém não foi possível realizar extração de dados para isso.

Idealmente os dados para definir se MCRR de fato tem impacto em sobrevida deveriam ser extraídos de ECRs porém devido ao perfil dessas pacientes, dificilmente estes serão realizados e portanto a melhor qualidade de evidência que temos vem de meta-análise de estudos observacionais.

5.3 Limitações

A análise de sobrevida é diretamente influenciada pelo momento de inclusão das pacientes em cada grupo. Nos estudos analisados muitas pacientes do grupo controle foram diagnosticadas como portadoras da mutação BRCA após a realização do primeiro procedimento cirúrgico, enquanto a proporção de pacientes com o diagnóstico prévio à cirurgia do tumor primário no grupo caso é maior, o que pode ter influenciado a decisão do tratamento eleito, bem como na escolha da terapia adjuvante o que pode alterar a sobrevida dessas pacientes.

Estudos recentes demonstram que a quimioterapia pode ser um fator independente de prognóstico para sobrevida global em mulheres com câncer de mama e mutação patogênica de BRCA. Em todos os estudos analisados as pacientes começaram a ser recrutadas há mais de 20 anos, portanto muitas das pacientes incluídas não foram expostas

aos tratamentos atuais para câncer de mama e isso deve ser levado em consideração como mais uma limitação.

Além disso, um dos estudos era limitado a pacientes em estágio inicial e entre todos os estudos incluídos não houve descrição da diversidade racial e étnica. Levando em conta que MCBC é mais comum em mulheres com tumores es estágios mais avançados (26,27) e em mulheres com ascendência africana (28), o benefício nessa população de pacientes pode ser benéfico e a não representação delas pode alterar o resultado em sobrevida.

MCRR é mais comumente realizada em mulheres que possuem algum tipo de seguro de saúde (29,30) e, portanto, a representatividade das pacientes com uma situação socio-econômica menos privilegiada pode estar prejudicada nessas amostras, uma vez que o acesso a MCRR está prejudicado nessa população.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

6.1 Implicações para prática clínica

Um desafio importante no manejo da paciente com tumor unilateral de mama e com mutação patogênica BRCA é a decisão do tratamento cirúrgico a ser indicado. Existe uma tendência em favor da mastectomia contralateral redutora de risco nos últimos anos baseada principalmente em estudos retrospectivos e modelos teóricos (21,31). A maioria dos estudos demonstram uma redução significativa da incidência de MCBC e aumento significativo em sobrevida global e sobrevida específica para câncer de mama, sendo esse mais evidente após 10 anos de seguimento.

A realização de MCRR adiciona substancial morbidade e mortalidade ao tratamento primário de câncer de mama em pacientes com tumores iniciais unilaterais, sendo assim é desejável uma evidência forte de que há melhora na sobrevida e na incidência de MCBC. A MCRR reduz significativamente a incidência de MCBC o que por si só pode justificar sua indicação, uma vez que um segundo tratamento para câncer de mama nessas pacientes também adiciona grande morbidade e custo. Porém é preciso reconhecer que ainda há uma fraca evidência para sugerir que tal intervenção terá impacto em sobrevida ao indicar o procedimento. Recomendamos que as pacientes com câncer de mama unilateral e mutação em gene BRCA sejam informadas que a MCRR reduz a significativamente a chance de MCBC, porém não há evidências de que isso prolongaria a vida delas.

Os avanços no tratamento e diagnóstico de câncer de mama também são fatores que devem mitigar a indicação de CMCRR. Por exemplo, pacientes com tumores de mama unilaterais tratadas com hormonioterapia, terapias alvo e quimioterápicos de última geração não só têm uma queda na chance de metástase de câncer de mama, como também recebem tratamento para qualquer malignidade oculta ou atipia que possa existir na mama contralateral. Além disso, os tumores primários, sincrônicos ou metacrônicos de mama são cada vez mais diagnosticados em estágio inicial devido a melhores índices de rastreamento, melhoras nas técnicas de mamografia e aumento do uso de ressonância magnética. Tais tumores iniciais tem menor probabilidade de serem relacionados a recorrência e (32,33). Atualmente a Sociedade Americana de Cirurgia Oncológica (SSO) recomenda que MCRR seja considerada para pacientes com difícil vigilância da mama contralateral, nas pacientes de alto risco para MCBC, como as portadoras de mutações germinativas ou com biópsias com

alterações patológicas de alto risco, principalmente nas com tumores iniciais de bom prognóstico e com baixa probabilidade de morte por outras causas (34,35). Nós concordamos com a consideração da realização de MCRR em tais pacientes, porém suspeitamos que uma análise mais refinada quanto a subtipos moleculares e estágio da doença primária possa especificar ainda mais quais são as pacientes que se beneficiariam de tal procedimento.

Já foi demonstrado que a recomendação do médico assistente apresenta um impacto significativo na decisão da paciente de ser submetida à MCRR (36). Em de responsabilidade do médico prover o paciente com o máximo de informação levando em contas aspectos de sobrevida bem como suas opções para tratamento e possíveis alterações estéticas finais. Enquanto algumas mulheres reportam um bom nível de satisfação com resultado cosmético de suas reconstruções, outras queixam-se de alteração em sua autoestima, imagem corporal e saúde mental e sexual (36–38). Médicos em geral e especialmente cirurgiões de mama devem se encarregar de informar as pacientes dos custos e benefícios da realização de MCRR em cada caso bem como de suas alternativas como vigilância com ressonância magnética (RM) e quimioprofilaxia.

6.2 Implicações para pesquisa

Assumimos que o impacto benéfico da MCRR em sobrevida global e sobrevida específica para câncer de mama vista em nossa meta-análise pode ser proveniente de fatores de confundimento. Mas em nosso conhecimento essa é a maior análise quantitativa realizada em pacientes com mutação BRCA até o momento.

Dado a baixa probabilidade de um futuro ECR quanto ao assunto, mais trabalhos prospectivos ajudariam a esclarecer os possíveis resultados da realização da MCRR e a interação entre tais fatores como idade ao diagnóstico, biologia molecular tumoral, nível de rastreamento das pacientes, uso de quimioprofilaxia, entre outros. Além de avaliar a variação entre tais fatores regionalmente e internacionalmente em diversas populações. O tempo e financiamento necessários para a condução de um ECR tornam-se sua realização improvável. Seria necessário um seguimento de no mínimo 10 a 20 anos após seleção das pacientes para extrair dados significativos em eventos de câncer de mama.

Portanto a contribuição do nosso estudo é significativa mesmo ainda permanecendo um nível de incerteza sobre seu impacto em sobrevida, e, portanto, embasando a indicação de tal prática para esse grupo específico de pacientes.

Financiamento

7 FINANCIAMENTO

Este estudo não recebeu qualquer financiamento.

Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ. 11 de fevereiro de 2014;348:g226.

2. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. Proc Natl Acad Sci. 1º de maio de 1988;85(9):3044–8.

3. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. Sci New Ser. 1994;265(5181,):2088–90.

4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 20 de 2017;317(23):2402–16.

5. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, Cunningham JM, Fridley BL, Larson MC, et al. Germline Mutation in *BRCA1* or *BRCA2* and Ten-Year Survival for Women Diagnosed with Epithelial Ovarian Cancer. Clin Cancer Res. 1º de fevereiro de 2015;21(3):652–7.

6. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Res Treat. janeiro de 2010;119(1):13–24.

7. van den Broek AJ, Schmidt MK, van ‘t Veer LJ, Tollenaar RAEM, van Leeuwen FE. Worse Breast Cancer Prognosis of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: What’s the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis. Adamovic T, organizador. PLOS ONE. 27 de março de 2015;10(3):e0120189.

8. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 3 de junho de 2019]; Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002748.pub4

9. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [citado 14 de fevereiro de 2018]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

10. Chandler J, Higgins JP, Deeks JJ, Davenport C, Clarke MJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. :50.

11. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Bruggenwirth HT, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. Ann Oncol. 2006;17(3):391–400.

12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. fevereiro de 2018;19(2):169–80.

13. Evans DGR, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. julho de 2013;140(1):135–42.

14. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer. 1º de fevereiro de 2015;136(3):668–77.

15. Kiely BE, Jenkins MA, McKinley JM, Friedlander ML, Weideman P, Milne RL, et al. Contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and other high-risk women in the Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). BREAST CANCER Res Treat. 2010;120(3):715–23.

16. Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RAEM, Smit VTHBM, Westenend PJ, Brinkhuis M, et al. Breast Cancer Survival of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women. JNCI-J Natl CANCER Inst. 2017;109(8).

17. Soenderstrup IMH, Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Gerdes AM, Hansen TVO, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG. Acta Oncol Stockh Swed. janeiro de 2018;57(1):95–101.

18. N. T, E. G, M.R. H, L.J. L, B. A, E. P, et al. Outcome of triple negative breast cancer: comparison of sporadic and BRCA1-associated cancers. BREAST CANCER Res Treat. 2014;146(1):175–82.

19. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 8 de agosto de 2005;93(3):287–92.

20. Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim M-S, Giuliano A. Comparison of Patient Characteristics and Outcomes of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Unilateral Total Mastectomy in Breast Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 2012;19(8):2600–6.

21. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ-Br Med J. 2014;348.

22. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 8 de agosto de 2005;93(3):287–92.

23. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1º de agosto de 2016;22(15):3971–81.

24. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral Prophylactic Mastectomy After Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. dezembro de 2014;260(6):1000–10.

25. Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, Degnim AC, Farley DR, Boughey JC, et al. Cost-Effectiveness of Contralateral Prophylactic Mastectomy Versus Routine Surveillance in Patients With Unilateral Breast Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(22):2993–3000.

26. Khan SA. Contralateral Prophylactic Mastectomy: What Do We Know and What Do Our Patients Know? J Clin Oncol. junho de 2011;29(16):2132–5.

27. Vichapat V, Garmo H, Holmqvist M, Liljegren G, Wärnberg F, Lambe M, et al. Tumor Stage Affects Risk and Prognosis of Contralateral Breast Cancer: Results From a Large Swedish-Population–Based Study. J Clin Oncol. outubro de 2012;30(28):3478–85.

28. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: A population-based study. Int J Radiat Oncol. julho de 2003;56(4):1038–45.

29. McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: Trends in use from 1995 through 2005. Cancer. 1º de dezembro de 2009;115(23):5404–12.

30. Miller SH. Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomy for Unilateral Cancer: A Report From the National Cancer Data Base, 1998–2007. Yearb Plast Aesthetic Surg. janeiro de 2012;2012:188–9.

31. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. BREAST CANCER Res Treat. 2011;128(2):581–3.

32. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:13.

33. Richards M, Westcombe A, Love S, Littlejohns P, Ramirez A. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. The Lancet. abril de 1999;353(9159):1119–26.

34. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. Ann Surg Oncol. outubro de 2016;23(10):3100–5.

35. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. Ann Surg Oncol. fevereiro de 2017;24(2):375–97.

36. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, et al. Issues of Regret in Women With Contralateral Prophylactic Mastectomies. Ann Surg Oncol. setembro de 1999;6(6):546–52.

37. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction After Contralateral Prophylactic Mastectomy: The Significance of Mastectomy Type, Reconstructive Complications, and Body Appearance. J Clin Oncol. novembro de 2005;23(31):7849–56.

38. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, DeMarco T, Pennanen MF, Willey SC, et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. J Clin Oncol. 2007;25(3):285–91.

39. Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Menke M, van Putten W, Bartels C, van den Ouweland A, et al. Prophylactic (bilateral) mastectomy prevents contralateral breast cancer (CBC), without positive impact on survival in BRCA mutation carriers with a previous history of unilateral breast cancer. BREAST CANCER Res Treat. 2003;82(1):S179–S179.

40. Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2- A clinic-based series. CANCER. 2005;103(1):44–51.

41. Evans DGR, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. BREAST CANCER Res Treat. 2013;140(1):135–42.

42. Fatouros M, Ziogas D, Roukos DH. Outcomes of breast cancer patients with and without BRCA1/2 mutations. Int J CANCER. 2008;122(8):1918–9.

43. Meijers-Heijboer H, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, van Putten W, Tilanus-Linthorst M, Crepin E, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with previous unilateral breast cancer. Eur J CANCER. 2002;38(3):S99–S99.

44. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. BMC CANCER. 2016;16.

45. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J CANCER. 2005;93(3):287–92.

46. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, Crepin CMG, et al. Long-term survival (OS) and prognostic factors of BRCA1-associated versus sporadic breast cancer (BC), results of an extended series. BREAST CANCER Res Treat. 2005;94(1):S24–5.

47. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. LANCET. 2002;359(9316):1471–7.

48. Pierce L, Phillips K, Griffith K, Buys S, Gaffney D, Moran M, et al. Local therapy options in BRCA1/2 carriers with operable breast cancer: the importance of adjuvant chemotherapy. EJC Suppl. 2010;8(3):55–55.

49. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. JAMA-J Am Med Assoc. 2000;283(5):617–24.

50. Metcalfe K, Lynch HT, Chadirian P, Tung N, Olivotto V, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2004;22(12):2328–35.

51. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. BREAST CANCER Res Treat. 2011;127(1):287–96.

52. Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. BREAST CANCER Res Treat. 2007;104(3):321–9.

53. Heemskerk-Gerritsen BAM, Hooning MJ, Jager A, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, van den Ouweland A, et al. Is risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer beneficial with respect to distant disease free survival and overall survival? EJC Suppl. 2010;8(3):206–206.

54. Hooning MJ, Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Collee M, van den Ouweland A, Menke-Pluymers MBE, et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers: Risk Assessment by Age at Diagnosis of the First Primary Breast Cancer. CANCER Res. 2009;69(24):531S-532S.

55. Tuttle TM, Habermann EB, Virnig B. Re: Population-Based Study of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Survival Outcomes of Breast Cancer Patients. J Natl CANCER Inst. 2010;102(17).

56. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. JAMA-J Am Med Assoc. 2010;304(9):967–75.

57. Wright FC, Hong NJL, Quan ML, Beyfuss K, Temple S, Covelli A, et al. Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology. Ann Surg. 2018;267(2):271–9.

58. Robson M, Holcombe T, McCormick B, Borgen P, Gulati T, Jhanwar S, et al. Feasibility of breast conserving treatment for breast cancer in women with germline BRCA mutations: A clinic-based series. J Clin Oncol. 2004;22(14):864S-864S.

59. Heemskerk-Gerritsen BAM, Hooning MJ, Van Asperen CJ, Ausems MGEM, Jansen L, Kets M, et al. Efficacy of risk-reducing mastectomy (RRM) on overall survival (OS) in BRCA1/2-associated breast cancer (BC) patients. Eur J CANCER. 2013;49(2):S433–S433.

60. Jonasson JG, Stefansson OA, Johannsson OT, Sigurdsson H, Agnarsson BA, Olafsdottir GH, et al. Oestrogen receptor status, treatment and breast cancer prognosis in Icelandic BRCA2 mutation carriers. Br J CANCER. 2016;115(7):776–83.

61. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J CANCER. 2011;104(9):1384–92.

62. Ozmen V. Surgical Treatment of Breast Cancer in BRCA-Mutation Carriers. J BREAST Health. 2015;11(3):101–5.

63. Pierce LJ, Phillips K-A, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. BREAST CANCER Res Treat. 2010;121(2):389–98.

64. Eccles DM, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Lalloo F, Evans G, et al. Management of hereditary breast cancer. Dis MARKERS. 1999;15(1):187–9.

65. Carroll PA, Nolan C, Clarke R, Farrell M, Gleeson N, Boyle T, et al. Surgical management of an Irish cohort of BRCA-mutation carriers. BREAST. 2011;20(5):419–23.

66. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: The hereditary breast cancer clinical study group. J Clin Oncol. 2008;26(7):1093–7.

67. K.R. D, A. B, I. B, P. P, M.A. C, S.K. P, et al. Outcomes of contralateral prophylactic mastectomy in relation to familial history: A decision analysis (BRCR-D-16-00033). Cancer Res [Internet]. 2016 [citado 1º de janeiro de 2007];18(14). Disponível em: ["http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612225168", "http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0752-y", "http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613608747", "http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-"]

68. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival Outcomes After Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Decision Analysis. JNCI-J Natl CANCER Inst. 2014;106(8).

69. Podo F, Santoro F, Di Leo G, Manoukian S, de Giacomi C, Corcione S, et al. Triple-Negative versus Non-Triple-Negative Breast Cancers in High-Risk Women: Phenotype Features and Survival from the HIBCRIT-1 MRI-Including Screening Study. Clin CANCER Res. 2016;22(4):895–904.

70. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. julho de 2011;128(2):581–3.

71. Silver K. Cancer survival “unaffected by faulty gene”. BBC News [Internet]. 12 de janeiro de 2018 [citado 16 de fevereiro de 2018]; Disponível em: http://www.bbc.com/news/health-42648761

72. Covidence systematic review software [Internet]. Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia.; [citado 14 de fevereiro de 2018]. Disponível em: http://www.covidence.org/

73. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis. Ann Surg. dezembro de 2014;260(6):1000–10.

74. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de maio de 2004;22(10):1823–9.

75. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de junho de 2004;22(12):2328–35.