



Abordagem clínica dos grupos de risco elevado para câncer de mama

Autores

Renato Zocchio Torresan¹,
Daniel Guimarães Tiezzi²,
Gil Facina³,
Cesar Cabello dos Santos¹

Descritores

Câncer de mama; Alto risco;
Quimioprevenção; Câncer de
mama hereditário; Rastreamento

Como citar?

Torresan RZ, Tiezzi DG, Facina G, Santos CC. Abordagem clínica dos grupos de risco elevado para câncer de mama. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 83/Comissão Nacional Especializada em Mastologia).

1. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Mastologia e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 83, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

INTRODUÇÃO

Define-se com alto risco para câncer de mama quando um indivíduo apresenta risco cumulativo no decorrer da vida de desenvolver a doença acima de 20% a 30% ou quando o risco relativo (RR) é maior do que 2,5. O câncer de mama representa a neoplasia mais comum na população feminina, com aproximadamente 2,4 milhões de casos diagnosticados anualmente em todo o mundo. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, esperam-se, para 2018, 57.900 novos casos, o que representa 28% das neoplasias malignas na população feminina. Em um país continental como o Brasil e com tantas diferenças socioeconômicas entre as diferentes regiões, os dados sobre percentagem de casos iniciais e taxas de mortalidade variam muito. No entanto, pelo menos um terço dos casos é diagnosticado em fases avançadas (estádios III e IV), o que implica taxas de mortalidade elevadas, chegando a 25% do número de casos diagnosticados ao ano.⁽¹⁾ A mortalidade por câncer de mama está associada diretamente a fatores relacionados à biologia tumoral, ao estágio no momento do diagnóstico e, também, ao acesso

ao tratamento. Em todos os países desenvolvidos, as taxas de mortalidade vêm apresentando queda desde a última década, enquanto no Brasil ela é estável ou mesmo levemente crescente. O rastreamento organizado tem papel na queda da mortalidade, mas o impacto do tratamento, em tempo hábil e com arsenal terapêutico recomendado, é muito importante. Exemplo disso é a disponibilização de drogas como trastuzumabe no tratamento do câncer de mama com expressão de HER2, que mudou radicalmente o cenário do prognóstico dessa patologia. Estima-se que pelo menos 70% dos casos – chamados de esporádicos – tenham em sua gênese uma característica multifatorial. Uma vez que não há relação direta de causa-efeito com fatores ambientais ou pessoais específicos, o estudo deles torna-se muito importante. É de extrema valia, na prática clínica, o conhecimento de fatores que possam aumentar o risco e do impacto de cada um deles na chance em desenvolver a doença, pois, em várias situações, é possível intervir e minimizar os riscos. Diminuir risco significa diminuir incidência e, muito provavelmente, mortes

pela doença. Em cerca de 20% dos casos, há uma história familiar presente, mas sem a caracterização de um *pedigree* compatível com alguma síndrome genética conhecida e, por fim, nos 5% a 15% restantes – chamados de hereditários – é possível estabelecer um padrão de herança autossômica ou iniciar a investigação genética quando não há casos na família, mas a apresentação da doença sugere mutações deletérias compatíveis com alta probabilidade em desenvolver câncer de mama, como, por exemplo, mulheres muito jovens com câncer de mama triplo-negativo ou *basal-like* sem o antecedente familiar.⁽²⁾

FATORES DE RISCO

No quadro 1, verificam-se uma descrição dos principais fatores de risco e uma compilação dos resultados de diversos estudos sobre o impacto na elevação do risco atribuído a cada um deles.⁽³⁾

Importante salientar que, quando o RR é menor que 1,5, o impacto específico é muito baixo, no entanto a associação de vários fatores com RR baixo pode levar a paciente a um nível de risco mais alto. Por isso, a correta identificação dessas situações é muito importante, a fim de estabelecer estratégias de prevenção primária e/ou secundária. Alguns fatores de risco são modificáveis por intervenção médica e mudança de hábitos de vida. Para outros, há implicação direta com fatores socioculturais (por exemplo, idade da primeira gestação, número de gestações), e a modificação desses, apesar de possível, depende muito mais da sociedade como um todo do que da intervenção médica. Os fatores de risco relacionados à história familiar podem ser diminuídos mediante condutas particularizadas e específicas como as cirurgias redutoras de risco e hormonioterapia. Nesse sentido, há modelos estatísticos que podem auxiliar na mensuração do risco e da probabilidade de haver mutação associada ao câncer de mama hereditário. A partir desse ponto, podem-se estabelecer as estratégias de intervenção baseadas em evidência com fundamentação científica.

MODELOS DE AVALIAÇÃO DE RISCO

O modelo de Gail (www.cancer.gov/bcrisktool) contempla basicamente fatores relacionados à história pessoal e deve ser utilizado para os casos sem antecedente familiar muito evidente. Foi utilizado em importantes estudos de quimioprevenção, e o valor de RR > 1,67 foi considerado como limite para recrutamento de pacientes. É possível mensurar o risco atual e cumulativo durante a vida, em comparação com a população com RR < 1,67. Quando se acessa esse modelo de avaliação de risco em seu *site*, há duas perguntas que contemplam informações sobre antecedente pessoal de carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular *in situ* ou conhecimento de mutação associada ao

Quadro 1. Fatores de risco para câncer de mama

Fatores pessoais	RR/OR*
Menarca precoce	1,3-1,5
Menopausa tardia	1,2-1,6
Ausência de amamentação	1,2-1,4
Nuliparidade ou 1ª gestação após 30 anos	1,5-1,9
Uso de contracepção hormonal	1,1-1,3
Uso de TH na pós-menopausa (E + P, tibolona)	1,1-1,3
Obesidade na pós-menopausa	1,2-1,9
Consumo de álcool (≥ 2 doses/dia)	1,2-1,3
Níveis de estrógeno circulante	2,0-3,5
Biópsia mamária com atipia ou carcinoma <i>in situ</i>	3,5-4,0
Doença proliferativa sem atipias	1,5-2,0
Densidade mamária elevada	3,6-5,9
Irradiação torácica antes dos 30 anos	2,0-8,0
Fatores familiares	RR/OR
Mutação patogênica conhecida	4,0-8,0
Câncer de mama ou ovário (1 parente 1º grau ≥ 50 anos)	1,5-1,8
Câncer de mama ou ovário (1 parente 1º grau ≤ 50 anos)	3,5
Câncer de mama ou ovário (1 parente 2º grau)	1,5
Câncer de mama ou ovário (2 parentes 1º grau ≥ 50 anos)	3,6
Câncer de mama masculino	3-5

* Razão de risco (*odds ratio*).

câncer de mama hereditário, ressaltando-se, então, um alerta de que, para esses casos específicos, essa não é a melhor ferramenta para o cálculo do risco. As variáveis levadas em consideração são: idade (válida acima de 35 anos), idade na menarca, idade da primeira gestação a termo, raça/etnia, número de parentes de primeiro grau acometidos (mas apenas 0,1 ou > 1) e história de biópsia prévia com e sem hiperplasia atípica. Os resultados indicam o risco de desenvolver câncer de mama nos próximos cinco anos e no decorrer da vida, em comparação com a mulher norte-americana de risco habitual.⁽⁴⁾ O modelo de Tyrer-Cuzick é mais abrangente e estima, também, a probabilidade de haver mutação de BRCA1 e BRCA2. Segundo esse modelo, quando o indivíduo apresentar chance de desenvolver câncer de mama acima de 20% no decorrer da vida, deve ser considerado de alto risco e, quando a probabilidade de mutação for superior a 10%, a pesquisa genética deve ser solicitada. As variáveis estudadas são: idade, menarca, peso e altura, paridade e idade da primeira gestação, biópsia prévia (inclui resultados de hiperplasia atípica e

carcinoma lobular *in situ*), *status* de menopausa, uso de terapia hormonal pós-menopausa e por quanto tempo, densidade mamária e história familiar detalhada, ascendência de judeus *ashkenazi* e resultado de teste genético. Os resultados são mostrados em gráfico que compara a probabilidade no desenvolvimento de câncer de mama no decorrer da vida com mulheres de risco habitual. Estima também a chance de a paciente ser portadora de mutação BRCA1 e BRCA2 e de não ser mutada.⁽⁵⁾ Outros modelos como o de Clauss, BRCAPRO, Myriad e BOADICEA devem ser utilizados apenas em casos com forte história familiar. As diferenças entre as variáveis empregadas no cálculo em cada um desses modelos podem levar a sub ou superestimação do risco. Portanto, uma vez feita a opção por utilizá-los, a escolha correta é fundamental para a utilização adequada a cada caso.

RISCO ELEVADO PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

A identificação dessas pacientes está fundamentada na (1) história familiar e/ou na (2) apresentação clínica da doença independente de antecedentes familiares. No primeiro caso, a anamnese e o heredograma são os pontos-chave para a suspeição de câncer de mama hereditário. As informações referentes à etnia, ao tamanho das famílias, à percentagem entre homens e mulheres, às mortes precoces não relacionadas ao câncer, à consanguinidade, ao número e à idade de indivíduos acometidos, aos outros tumores primários, aos tipos histológicos, entre outras, são muito importantes, pois diversas síndromes genéticas associadas ao câncer de mama podem apresentar padrão familiar de transmissão e penetrância gênica diversa, assim como a ocorrência de diversos

outros tipos de tumores. No segundo caso, em que a paciente tem câncer de mama, independentemente de familiares acometidos, o fenótipo da doença pode estar ligado ao câncer hereditário e, por algum motivo, aquele pode ser o primeiro caso de manifestação na família.⁽⁶⁾ No quadro 2 são listadas situações em que há suspeita de câncer de mama hereditário, em pacientes com e sem história pessoal de câncer de mama.

Nesses casos, há indicação de aconselhamento genético e da solicitação de testes para pesquisa de mutações, pois os resultados podem interferir nas condutas a serem realizadas com a paciente em questão (seja rastreamento diferenciado para outros tumores, cirurgias redutoras de risco etc.) e também com os familiares. Nas famílias de alto risco, mas sem informações sobre mutações, o teste deve ser feito em um dos membros afetados, preferencialmente, naqueles em que mais provavelmente possa ocorrer uma mutação: jovens, câncer de mama bilateral ou com outros tumores associados. Uma vez detectada a mutação, pesquisa-se apenas a mutação específica no restante da família. Quando realizado o teste em um indivíduo não acometido, mas com forte história familiar, o resultado negativo não deve ser considerado conclusivo. Pode existir uma mutação ainda não conhecida ou mesmo um resultado negativo pode ser decorrente de técnica empregada pelo teste genético.⁽⁷⁾ Os testes podem detectar mutações pontuais em determinados genes predeterminados ou a partir de plataformas de sequenciamento multigênicas (NGS – *next generation sequencing*), que apresentam a vantagem da leitura de múltiplos genes em uma única reação. Há estudos que mostram que esses testes aumentam a capacidade de detecção em relação aos testes pontuais e podem ser úteis nos casos em que mais de um gene pode estar envolvido com as características clíni-

Quadro 2. Fatores associados ao câncer de mama hereditário

Paciente com câncer de mama	Paciente sem câncer de mama e com história familiar positiva
Idade ≤ 40 anos Idade ≤ 50 anos e ascendência judaica <i>ashkenazi</i>	≥ 2 cânceres primários de mama em um ou mais parentes do mesmo lado da família
2 cânceres primários de mama, sendo o 1º antes dos 50 anos	Parente de 1º grau com câncer de mama ≤ 45 anos
Câncer de mama triplo-negativo ≤ 60 anos	Câncer de mama em homem
Diagnóstico em qualquer idade e: ≥ 1 parente com câncer de mama ≤ 50 anos ≥ 2 parentes com câncer de pâncreas ou próstata agressivo em qualquer idade ≥ 2 parentes com câncer de mama em qualquer idade	Mutação patogênica conhecida na família
≥ 1 parente com câncer de mama masculino em qualquer idade	Mutação patogênica conhecida na família
≥ 1 parente com câncer epitelial de ovário em qualquer idade	≥ 1 câncer epitelial de ovário do mesmo lado da família
Diagnóstico de outros tumores: ovário e/ou tireoide e/ou endométrio e/ou gástrico e/ou adrenocortical e/ou cerebral e/ou sarcoma	Diagnóstico de outros tumores: ovário e/ou tireoide e/ou endométrio e/ou gástrico e/ou adrenocortical e/ou cerebral e/ou sarcoma

cas apresentadas em determinada família. No entanto, podem não detectar tipos específicos de mutações (principalmente deleções) usualmente diagnosticadas nos testes que pesquisam genes isolados. Além disso, aumenta o número de variantes de significado clínico incerto (VUS), cujo manuseio ainda é controverso.⁽¹⁾ Dentre as síndromes relacionadas ao câncer de mama, destacam-se a síndrome da predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (mutações de BRCA1 e BRCA2), a síndrome de Li-Fraumeni (mutação de TP53), a síndrome de Cowden (mutação de PTEN), a síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (mutação de CDH1) e a síndrome de Peutz-Jeghers (mutação de STK11). Outros genes com mutações associadas ao câncer de mama, embora mais raras, são PALB2, CHECK2, ATM, BRIP1, RAD51C, RAD51D e NBN.⁽⁶⁾ Para as mutações com alta penetrância, como BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN e PALB2, a probabilidade em desenvolver câncer de mama no decorrer da vida é acima de 50%. Já quando a penetrância é moderada, a chance é de 25% a 50% (CHECK2, BARD1, ATM). As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 relacionam-se a mais de 50% dos casos de câncer de mama hereditário e determinam risco cumulativo alto no decorrer da vida para o desenvolvimento de câncer de mama e ovário. No caso de BRCA1, o risco cumulativo é de 72% e 44%, respectivamente, e para BRCA2, de 69% e 17%, respectivamente. Além disso, há maior prevalência de câncer de pâncreas, melanoma e próstata na população mutada. Em alguns casos, como para os portadores de mutação de TP53, com frequência relativamente alta nas regiões Sul e Sudeste do Brasil em comparação com outros países que têm maior incidência de câncer de mama, sistema nervoso central, adrenais e múltiplos sarcomas, há protocolos específicos de rastreamento desde a infância, e as condutas são muito influenciadas pelo tipo de manifestação de câncer em cada família. No entanto, a maior parte das estratégias de redução de risco reportadas na literatura foi descrita para a população de pacientes com mutação BRCA e extrapoladas para as outras mutações, respeitando-se algumas particularidades.

INTERVENÇÕES – TRATAMENTO

Conforme mencionado, alguns fatores de risco não são modificáveis, como idade e idade da menarca; outros podem ser influenciáveis, como paridade, idade da primeira gestação, amamentação, densidade mamária e idade da menopausa. Mas há aqueles em que, claramente, modificações de hábito de vida, medicamentos e cirurgias redutoras de risco podem influenciar diretamente a redução de risco para câncer de mama.

RISCO MODIFICÁVEL POR MEDIDAS COMPORTAMENTAIS

HÁBITOS DE VIDA

Dentre os hábitos de vida, destacam-se o consumo de álcool, a terapia hormonal para a pós-menopausa,

a contracepção hormonal e a obesidade, esta, por sua vez, diretamente relacionada a hábitos alimentares e atividade física. O consumo de álcool está associado a aumento do risco para câncer de mama, e a base dessa associação pode estar na desnutrição crônica, na interferência no metabolismo do estrogênio; talvez, como efeito carcinogênico direto do álcool e seus metabólitos nas células mamárias. No caso da obesidade, o aumento do risco, muito provavelmente, ocorre pela conversão estrogênica periférica, pelo aumento das taxas séricas desse hormônio e pelo contínuo estímulo nas células mamárias.⁽³⁾ Em recente revisão sistemática elaborada pelo *World Cancer Research Fund* e *American Institute for Cancer Research*, publicada em 2017, sobre dieta, nutrição, atividade física e câncer de mama, os autores analisaram estudos com mais de 12 milhões de mulheres e cerca de 260 mil casos de câncer de mama. Entre uma série de variáveis estudadas, os autores encontraram fortes evidências na **pós-menopausa** associadas à diminuição de risco como atividade física, amamentação, sobrepeso ou mesmo obesidade entre 18 e 30 anos e limitadas evidências para diminuição de risco com alimentos vegetais sem amido (para câncer receptor de estrógeno negativo), alimentos ricos em carotenoides e com alta dosagem de cálcio. Ainda na **pós-menopausa**, o sobrepeso ou a obesidade por toda a vida adulta, o ganho de peso no decorrer da vida adulta e o consumo de álcool associaram-se fortemente ao aumento de risco. Quando avaliaram mulheres na **pré-menopausa**, a diminuição de risco com fortes evidências ocorreu com as seguintes variáveis: atividade física vigorosa, sobrepeso ou mesmo obesidade entre 18 e 30 anos, sobrepeso ou obesidade durante a vida adulta antes da menopausa, amamentação e evidências limitadas para diminuição de risco com alimentos vegetais sem amido (para câncer receptor de estrógeno negativo), alimentos ricos em carotenoides, com alta dosagem de cálcio, laticínios, bem como ser fisicamente ativa. Já os fatores associados fortemente ao aumento de risco nessa população **pré-menopausa** foram consumo de álcool e fatores antropométricos, como altura elevada.⁽⁸⁾ Outro estudo norte-americano, *DM Trial*, publicado em 2016, pesquisou o efeito de dieta pobre em gordura e rica em frutas/vegetais/grãos e a associação com câncer de mama, câncer colorretal e doença cardíaca nas mulheres após a menopausa. Foram avaliadas mais de 48 mil mulheres, que se submeteram à diminuição de 20% da gordura e ao aumento para cinco porções de frutas e seis de grãos ao dia. Houve redução não significativa de 9% na incidência de câncer de mama em relação ao grupo controle.⁽⁹⁾

TERAPIA HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA (TH)

No tocante à TH na pós-menopausa, inúmeros estudos têm mostrado aumento de risco de baixa magnitude, em torno de RR 1,2 a 1,4. Os principais estudos avaliaram a

posologia combinada (estrógeno e progesterona), isolada (estrogênio) e também com tibolona, mas, entre todos, o mais importante foi o WHI, por ter sido um grande ensaio clínico prospectivo e aleatorizado com longo seguimento. Esse estudo avaliou regimes de TH combinada somente com estrógeno, mas foi interrompido após 5,6 anos por ter verificado aumento do risco para câncer de mama na ordem de 25% (RR = 1,25 1,07-1,46). No mesmo estudo, o grupo de mulheres histerectomizadas que utilizaram somente o estrogênio apresentou menor incidência de câncer em comparação com o grupo controle, embora sem diferença estatística na primeira análise com 5,6 anos de seguimento (RR = 0,77 0,57-1,06), mas significativa após 10,7 anos (RR = 0,77 0,62-0,95). (10) Outro importante estudo foi o The Million Women Study and Breast Cancer, que avaliou, por questionário, 1.084.110 mulheres e mostrou que o uso de tibolona associou-se a aumento de risco para câncer de mama (RR = 1,45 1,25-1,68). (11) No grupo de pacientes com alto risco para câncer de mama hereditário, as informações quanto ao uso de TH são escassas e derivadas de séries muito menores do que as supramencionadas. No estudo de coorte prospectivo PROSE, Rebbeck *et al.* avaliaram a incidência de câncer de mama em 462 mulheres portadoras de mutação BRCA (média de idade de 42 anos), sendo 155 submetidas à salpingo-oufrectomia bilateral redutora de riscos (SOBRR) e 307 não. Dessas mulheres, 114 utilizaram TH (93 das 155 com SOBRR e 21 das 307 sem SOBRR). Na análise de toda a coorte, a SOBRR associou-se à redução significativa no risco de câncer de mama [hazard ratio (HR): 0,40, intervalo de confiança (IC) 95%: 0,18-0,92], e não foi observado aumento de risco para câncer de mama com a TH (HR: 0,37, IC 95%: 0,14-0,96). No entanto, foi um estudo com seguimento muito curto (3,6 anos) e com sérias limitações metodológicas. (12) Outros dados também provêm de estudos limitados. Eisen *et al.*, em 2008, avaliaram, em estudo de caso controle, 472 mulheres portadoras de mutação de BRCA1; 28 delas fizeram TH com estrógeno isolado e 19 com regime combinado. Observaram relação inversa entre uso de estrógeno isolado e risco para câncer de mama [odds ratio (OR): 0,51, IC 95%: 0,27-0,98] e ausência dessa associação com a TH combinada (OR: 0,66, IC 95%: 0,34-1,27). Em relação ao tempo de uso de TH, as mulheres foram estratificadas em dois grupos: maior e menor que três anos, e não houve diferenças entre os grupos. (13)

CONTRACEPÇÃO HORMONAL (CH)

A associação entre uso de CH e câncer de mama vem sendo discutida há vários anos, com resultados nem sempre claros e conclusivos. Há vários estudos publicados que não mostram associação de anticoncepcionais orais (ACO) com câncer de mama, e naqueles em que houve associação positiva, o impacto foi um pequeno incremento do risco. Kahlenborn *et al.*, em 2006, publicaram metanálise de 34 estudos de mulheres pré-me-

nopausadas, conduzidos após 1980, que mostrou odds ratio de 1,19 (1,09-1,29, IC 95%) para uso atual de ACO, 1,44 (1,28-1,62) para uso de ACO antes da primeira gestação a termo e 1,15 (1,06-1,26) para uso de ACO após a primeira gestação a termo. (14) Recentemente, foi feito um grande estudo, por Morch *et al.*, com 1,8 milhão de mulheres dinamarquesas usuárias de métodos contraceptivos hormonais, com idade entre 15 e 49 anos, sem antecedente pessoal para câncer de mama, tromboembolismo ou tratamento para infertilidade. Essas mulheres foram seguidas por um tempo médio de 10,9 anos, e os resultados demonstraram RR de 1,20 em comparação com as não usuárias, chegando a RR de 1,38 nas mulheres acima de 35 anos e com mais de 10 anos de uso. Esses dados referem-se a todos os tipos de contracepção hormonal utilizados naquele país, e não apenas às formulações orais. O aumento de risco absoluto foi de 13 casos por 100 mil mulheres, mas apenas 2 por 100 mil mulheres com menos de 35 anos. (15) Com relação ao impacto do uso de CH nas pacientes com alto risco genético, especialmente as portadoras de mutação BRCA1 e BRCA2, há pouca informação na literatura. O risco parece ser maior durante o tratamento, sobretudo para as que iniciaram a terapia antes da primeira gestação a termo. Metanálise de três estudos caso controle evidenciou aumento de risco apenas para as mulheres portadoras de mutação genética do tipo BRCA1 (HR: 1,48; IC 95%: 1,14-1,92). Essa análise também revelou redução significativa de 43% na incidência de câncer de ovário (OR: 0,57; IC 95%: 0,47-0,71; p < 0,001). Os autores concluíram que dados da associação entre uso de ACO e câncer de mama, em portadoras de mutação BRCA, são heterogêneos, inconsistentes e consideraram a prevenção medicamentosa com ACO para o câncer de ovário em pacientes jovens (< 30 anos) portadoras de mutação do tipo BRCA que não aceitam a SOBRR como medida de prevenção. (16) Dolle *et al.* analisaram os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama triplo-negativo em mulheres com idade ≤ 45 anos e notaram que o uso de ACO por um ano ou mais foi associado com aumento de risco de 2,5 vezes. Para as mulheres com idade ≤ 40 anos que usaram a medicação por ≥ 1 ano, o RR para o câncer de mama triplo-negativo foi de 4,2 (RR: 4,2, IC 95%: 1,9-9,3). Conclui-se que o uso de ACO eleva minimamente as chances de desenvolvimento do câncer de mama e o risco é maior quando se inicia a terapia antes da primeira gestação a termo e/ou se utiliza a droga por mais de cinco anos. Após a interrupção da CH, o risco decresce com o passar do tempo. (17) Outra metanálise recente avaliou, em pacientes portadoras de mutação BRCA1/BRCA2 ou com forte história familiar, a associação do uso de ACO e a chance de desenvolver cânceres de mama e de ovário. Os autores notaram redução significativa da incidência do câncer de ovário (RR: 0,58, IC 95%: 0,46-0,73) e não encontraram aumento significativo da incidência do câncer de mama (RR: 1,21; IC 95%: 0,93-1,58). A partir desses resultados, pôde-se concluir que

a associação entre uso de ACO e desenvolvimento de cânceres de mama e ovário, em portadoras de mutação genética tipo BRCA1/BRCA2, é semelhante às observadas na população geral e que o ACO deveria ser prescrito para pacientes jovens portadoras de mutação BRCA para a prevenção medicamentosa do câncer de ovário. (18) Pelo exposto, fica claro o conceito de que a associação de diversos fatores de risco é importante, sendo pouco útil a análise de um único fator isolado. A CH e a TH na pós-menopausa apresentam inúmeras vantagens para a vida das mulheres, no entanto a prescrição deve passar por uma avaliação individual a fim de que não seja acrescido mais risco para câncer de mama, embora de pequena magnitude, para quem já possui risco alto por outros fatores.

RISCO MODIFICÁVEL POR QUIMIOPREVENÇÃO

O grupo é formado por pacientes que possuem risco aumentado, geralmente calculado pelos modelos de risco, mas que não têm *pedigree* compatível com câncer de mama hereditário. A quimioprevenção é realizada pelos moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERMs) ou pelos inibidores de aromatase (IAs). Os esteroides sexuais desempenham papel primordial na promoção dos cânceres mamários, em especial nos subtipos luminais, e o bloqueio da via hormonal acar-

reta redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Estudos prospectivos robustos mostraram que essa diminuição da incidência do câncer mamário, em população de risco moderado, ou seja, nas portadoras de hiperplasias ductais ou lobulares atípicas, neoplasia lobular *in situ* ou com idade superior a 59 anos, foi da ordem de 50%.⁽¹⁹⁾ Essa contenção de risco ocorreu à custa da menor incidência de tumores receptores estrogênicos positivos. Entre os SERMs, a droga mais utilizada e inicialmente testada como prevenção primária foi o tamoxifeno (TMX), seguida pelo raloxifeno (RLX). Mais recentemente, estudos mostraram eficácia semelhante na pós-menopausa com a utilização dos IAs, em especial anastrozol e exemestano.⁽²⁰⁾ O quadro 3 mostra um resumo dos principais estudos e seus desfechos.

Um dos problemas da prática clínica, fora dos ensaios clínicos, é a adesão das pacientes a esses regimes de medicamentos, tendo em vista o custo, o longo tempo de uso e os efeitos colaterais. De maneira geral, segundo orientações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), as melhores indicações são:

- TMX 20 mg ao dia, por cinco anos: pacientes na pré e pós-menopausa, consideradas de alto risco pelo modelo de Gail (RR > 1,67), e história pessoal de hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ*;
- RLX 60 mg ao dia, por cinco anos: pacientes na

Quadro 3. Principais estudos de quimioprevenção para câncer de mama

Estudo	Nº de casos	Seguimento	Intervenção	Critérios de seleção	Redução de risco (odds ratio)
NSABP P1	13.338	5 anos	TMX <i>versus</i> placebo	> 60 anos ou 35-39 com Gail > 1,66 ou CLIS/HDA	0,51 (0,39-0,66)
RMT	2.471	5,8 anos	TMX <i>versus</i> placebo	30-70 anos Parente de 1º grau com câncer de mama	0,83 (0,58-1,16)
STAR	19.700	5 anos	RLX 60 <i>versus</i> TMX 20	Pós-menopausa com Gail > 1,66	Ambos efetivos na redução de risco, mas TMX superior ao RLX em relação a carcinoma invasor – HR 1,24 (1,05-1,47)
IBIS-1	7.139	4,1 anos	TMX 20 <i>versus</i> placebo	35-70 anos RR aumentado	0,67 (0,49-0,91)
IBIS-2	3.864	7 anos	Anastrozol <i>versus</i> placebo	Pós-menopausa, Tyrer Cuzick RR 2x entre 40-44 Tyrer Cuzick RR 1,5 entre 45-60 Tyrer Cuzick > 5% 10 anos	0,50 (0,32-0,76)
MORE	7.705	40 meses	RLX 60 <i>versus</i> placebo	Osteoporose < 80 anos 2 anos de menopausa	0,35 (0,21-0,58)
MAP3	4.560	35 meses	Exemestano <i>versus</i> placebo	Pós-menopausa Gail > 1,66 ou > 60 anos ou lesão precursora	0,35 (0,18-0,70)

TMX: tamoxifeno; RLX: raloxifeno.

pós-menopausa de alto risco pelo modelo de Gail (RR > 1,67) e história pessoal de hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ*;

- Anastrozol 1 mg ao dia, por cinco anos, ou exemestano 2,5 mg ao dia, por cinco anos: pacientes na pós-menopausa com indicação de quimioprevenção, mas com contraindicação ou efeitos adversos ao TMX e RLX.

Entre os principais efeitos colaterais associados ao TMX, estão: carcinoma de endométrio, eventos tromboembólicos, catarata e acidente vascular cerebral; ao RLX: eventos tromboembólicos; e aos IAs: dor muscular, dor óssea, elevação de níveis de pressão arterial e osteoporose, além da exacerbação de sintomas climatéricos como um todo.

QUIMIOPREVENÇÃO EM MULHERES COM ALTO RISCO HEREDITÁRIO

Aproximadamente 80% dos carcinomas mamários associados à mutação do gene supressor BRCA1 são receptores hormonais negativos, contudo as com mutação do gene BRCA2 possuem, em média, 75% de tumores receptores hormonais positivos; logo, espera-se que, ao bloquear a via hormonal, a prevenção seja mais efetiva para o segundo grupo. No estudo NSABP-P1, havia apenas 19 pacientes com mutação do tipo BRCA, e o TMX reduziu o risco em 62% nas pacientes com mutação BRCA2 (RR: 0,38, IC 95%: 0,06-1,56), não sendo efetivo naquelas com mutação BRCA1.(21) A literatura não é consistente em relação à hormonioterapia no grupo de pacientes mutadas. Gronwald *et al.* avaliaram a incidência de câncer de mama contralateral em 1.504 pacientes com câncer de mama portadoras de mutação BRCA1 ou BRCA2. Aquelas que usaram o TMX como tratamento endócrino adjuvante por mais de um ano tiveram redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama contralateral de 63%, e esse benefício foi similar entre os tipos de mutação BRCA.(22) Ainda sobre a prevenção medicamentosa, o RLX e os IAs mostraram-se efetivos para mulheres menopausadas pertencentes ao grupo de risco elevado, porém, naquelas com mutação tipo BRCA, ainda não existem estudos disponíveis que possam validar tal utilização.

RISCO MODIFICÁVEL POR CIRURGIAS REDUTORAS DE RISCO

As cirurgias redutoras de risco, assim como a quimioprevenção, são formas de prevenção primária do câncer de mama, em que se entende o conjunto de medidas que busca evitar que a mulher venha a ter a doença. O termo cirurgias “redutoras de risco” é mais adequado do que “cirurgias profiláticas”, porque, na prática, essas cirurgias não são capazes de excluir totalmente o evento câncer. Apesar disso, os dois termos ainda são utilizados. A população candidata a tais medidas é de mulheres que apresen-

tam alto risco para o câncer de mama, mais propriamente aquelas com risco de síndromes hereditárias associadas aos cânceres de mama e ou de ovário, como as portadoras de mutações deletérias nos genes BRCA, lesões de alto risco na impossibilidade de quimioprevenção e nas mulheres que foram submetidas à radioterapia em tórax antes dos 30 anos, para tratamento de doenças linfoproliferativas. As três formas de cirurgias redutoras de risco são: as mastectomias bilaterais redutoras de risco (MBRRs), indicadas para mulheres sem câncer de mama; as mastectomias contralaterais redutoras de risco (MCRRs), indicadas para pacientes com câncer de mama unilateral; e a salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco (SOBRR), realizada em mulheres com ou sem câncer de mama.

MASTECTOMIAS BILATERAIS REDUTORAS DE RISCO

Os primeiros relatos de mastectomias “subcutâneas profiláticas” foram apresentados na década de 1960. Nessa época, o procedimento era indicado para diversas situações: dor mamária, mamas multinodulares, cancerofobia, carcinoma lobular *in situ*, antecedente familiar para câncer de mama, entre outras. Desde então, surgiu um dos principais problemas dessa intervenção: a padronização da técnica. A técnica cirúrgica mais realizada passou a ser a “mastectomia subcutânea”, que orientava a preservação da pele da mama, bem como do complexo areolopapilar. Porém, a dimensão da radicalidade do procedimento permaneceu não padronizada e as tentativas de utilizar como referência da dissecação do retalho e a fâscia superficial não se mostraram adequadas.(23) Beer *et al.* observaram que, em 50% dos casos, não se encontra a fâscia, bem como pode existir tecido mamário além dela.(24) Atualmente, a cirurgia conhecida como adenectomia, adenomastectomia ou, ainda, mastectomia com preservação do complexo areolopapilar (nipple sparing mastectomy) é a preferencial para esse procedimento. Preconiza-se nessa cirurgia maior cuidado em termos da ressecção do máximo de tecido mamário possível, bem como a busca por espessuras de retalhos mais finos. A espessura de retalho cutâneo menor ou igual a 5 mm é a recomendada, pois parece ser a mais adequada em termos de segurança oncológica.(25) O primeiro estudo “robusto” que avaliou o impacto da MBRR na incidência do câncer de mama e da mortalidade da doença foi o estudo da Clínica Mayo feito por Hartmann *et al.*, composto por uma coorte retrospectiva com 639 mulheres submetidas a mastectomias “profiláticas” comparadas a um grupo controle de irmãs ou parentes mais próximos possíveis, entre 1960 e 1993. Foram 214 mulheres de alto risco e 425 com risco moderado, segundo os critérios dos pesquisadores. Em um seguimento médio de 14 anos, houve diminuição de 90% dos casos de câncer de mama entre as mulheres submetidas à MBRR. Em relação à mortalidade por câncer de mama, houve diminuição de 100% entre as

de risco moderado e 81% a 94% no grupo de alto risco.(26) Nessa publicação inicial, as mulheres não foram avaliadas em relação às mutações deletérias em genes associados ao risco de câncer de mama como o BRCA1 e BRCA2. Esses genes foram descritos nos anos de 1990 e 1994. A partir da descoberta desses genes, foram publicados estudos que avaliaram o papel das MBRRs na população com mutação em BRCA1 e/ou BRCA2. Os mais relevantes foram as publicações de Meijers-Heijboer *et al.*(27) e Rebbeck *et al.*(28) Os primeiros autores conduziram um estudo prospectivo em 139 mulheres sadias com mutações deletérias em BRCA1 e BRCA2, das quais 76 foram submetidas à MBRR e 63 permaneceram sob seguimento regular. Em um seguimento de três anos, nenhum caso de câncer foi observado no grupo de mastectomias e oito foram detectados no grupo de acompanhamento clínico. No estudo de Rebbeck *et al.*, 483 mulheres com mutações deletérias de BRCA1 e/ou BRCA2 foram estudadas e 105 mulheres foram submetidas à MBRR e 378, a acompanhamento. Após um tempo médio de 6,4 anos, foram observados dois casos de câncer de mama no grupo de MBRR (1,9%) e 105 no grupo de acompanhamento (48,7%). Houve diminuição de 95% do câncer de mama em mulheres que também realizaram a SORR e de 90% nas mulheres que mantiveram os ovários intactos. Em 2010, Lostumbo *et al.* realizaram uma revisão de artigos publicados, até aquela data, a respeito das MBRRs. Foram mais de 7 mil mulheres estudadas e concluiu-se que a cirurgia como prevenção primária diminui o risco de câncer de mama e a mortalidade por causa dessa doença de forma significativa, principalmente em mulheres de alto risco, como as portadoras de mutações deletérias em BRCA1 e/ou BRCA2.(29) Mais recentemente, Li *et al.*, em 2016, realizaram uma meta-análise em 15 estudos até 2014 e, também, observaram redução significativa de incidência e morte por câncer de mama em mulheres sadias portadoras de BRCA1 e/ou BRCA2.(30) Dessa forma, apesar de não terem sido publicados ensaios clínicos referentes a esse tema e a totalidade dos dados ser proveniente de avaliações retrospectivas, a MBRR em mulheres de risco muito elevado, como as portadoras de mutações em BRCA, deve ser considerada. Inúmeros estudos têm relatado diferentes níveis de satisfação das mulheres com essas técnicas e, recentemente, dados do Mastectomy Reconstruction Breast Cancer Consortium mostraram incremento de qualidade vida em mulheres submetidas à MBRR.(31)

MASTECTOMIA CONTRALATERAL REDUTORA DE RISCO

A MCRR é indicada para as pacientes que têm câncer de mama, já tratado ou não, e desejam a mastectomia na mama oposta como medida de diminuição de risco de novo câncer. Existem vários fatores associados a tal escolha por parte das pacientes, como idade jovem, antecedente familiar de câncer de mama, reconstrução ma-

mária imediata, desejo de simetrização, dificuldade de rastreamento, cancerofobia, entre outros. As pacientes realmente beneficiadas, todavia, são as que apresentam alto risco para câncer de mama hereditário. Quando a MCRR é realizada na população geral de pacientes com câncer de mama, os dados não demonstram benefício em termos de prognóstico. As séries mais antigas falharam em demonstrar benefícios em termos de sobrevida global da técnica. Porém, Herrinton *et al.*, estudando 1.072 submetidas à MCRR e 367 controles, observaram diminuição significativa de doença contralateral, bem como diminuição de morte geral e específica por câncer de mama em comparação ao grupo controle.(32) Após esses dados iniciais, outros estudos realizados em mulheres de alto risco para hereditariedade confirmaram a indicação da cirurgia contralateral. Boughy *et al.* estudaram 385 pacientes submetidas à MCRR com alto risco familiar para câncer de mama e câncer de mama estágio I ou II e as compararam com 385 pacientes controle. Foi observado aumento de sobrevida global e tempo livre de doença entre as pacientes submetidas à MCRR.(33) Metcalfe *et al.* estudaram a MCRR em um grupo de 181 pacientes com câncer de mama estágio I ou II e com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 comparadas com um grupo controle, também, de mulheres mutadas. O seguimento médio foi de 14,3 anos e a MCRR associou-se a 48% de redução de mortalidade por câncer de mama. Esse efeito passou a ser significativo após os primeiros 10 anos do tratamento do câncer ipsilateral.(34) Provavelmente, após os primeiros 10 anos, a morte por câncer passa a ser mais associada a um novo tumor primário contralateral do que à progressão sistêmica da doença ipsilateral. De forma geral, a MCRR é muito bem aceita pelas pacientes quando bem indicada. Segundo Frost *et al.*, cerca de 90% das mulheres sentem-se satisfeitas e fariam a cirurgia novamente. (35) Apesar disso, essa técnica, quando associada à reconstrução mamária, é considerada um procedimento complexo, com taxas de complicação altas, chegando a 30%. Entre essas complicações, as mais frequentes são necrose de retalhos, perda parcial ou total do complexo areolopapilar, bem como perda de implantes mamários. Independentemente de complicações, o resultado final também influencia o nível de satisfação das pacientes.

SALPINGO-OOFORRECTOMIA BILATERAL REDUTORA DE RISCO

A SOBRR como método de redução de risco de câncer de ovário tem sido proposta há décadas para mulheres com mutação germinativa dos genes BRCA1 e BRCA2. A remoção cirúrgica de ambos os ovários reduz drasticamente a produção endógena de esteroides sexuais e há evidências de que essa redução da exposição da glândula mamária aos estrogênios pode reduzir o risco de câncer de mama. Assim, a SOBRR como método de redução de risco de câncer de mama e ovário foi pro-

posta para mulheres portadoras do que, hoje, se denomina síndrome do câncer de mama e ovário hereditário. Ela deve ser realizada principalmente em mulheres com prole constituída, entre 35 e 40 anos de idade ou mais precocemente, a depender do padrão de incidência familiar do câncer de ovário em casos especiais. Essa técnica não só reduz o risco de câncer de mama e de ovário nessa população como apresenta evidências de redução da mortalidade. As evidências que suportam a indicação do procedimento são:

- a. Um estudo prospectivo internacional incluiu 2.482 pacientes com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, em que 993 (40%) foram submetidas à SOBR. Marchetti *et al.* mostraram que esse procedimento foi associado à redução de 72% no risco de câncer de ovário (HR: 0,28, IC 95%: 0,12-0,69) e redução no risco de câncer de mama em mulheres com mutação tanto no BRCA1 (HR: 0,63, IC 95%: 0,41-0,96) como, principalmente, no BRCA2 (HR: 0,3, IC 95%: 0,12-0,82);⁽³⁶⁾
- b. Em estudo do tipo observacional, Finch *et al.* obtiveram informações de 5.783 mulheres com mutação no BRCA por meio de um questionário e identificaram que a SOBR reduziu em 80% o risco de câncer de ovário, de tuba ou de peritônio (HR: 0,20, IC 95%: 0,13-0,30) e houve redução de 77% no risco de morte (HR: 0,23, IC 95%: 0,13-0,39), incluindo redução significativa em mulheres que tiveram câncer de mama (HR: 0,32, IC 95%: 0,26-0,39).⁽³⁷⁾ Embora uma série de estudos tenha demonstrado redução significativa no risco de câncer de mama em mulheres com mutação do BRCA e submetidas à SOBR, um estudo recente relata que esses dados podem estar superestimados. Nesse estudo, Heemskerck-Gerritsen *et al.* incluíram 800 mulheres com mutação no BRCA e sem história prévia de câncer. A razão de risco para o câncer de mama em mulheres submetidas à SOBR foi de 1,09 (IC 95%: 0,67-1,77). Apesar do período de seguimento curto se comparado aos outros estudos, mas como o benefício do procedimento sobre o risco de câncer de ovário foi muito evidente, a indicação do procedimento permanece inalterada.⁽³⁸⁾ A SOBR não é um procedimento isento de riscos e, quando realizado em mulheres na menacme ou na perimenopausa, pode estar associado a morbidades crônicas que envolvem diminuição da libido, disfunção sexual e sintomas climatéricos. Adicionalmente, efeitos crônicos indesejáveis que são secundários à menopausa precoce podem ocorrer, como é o caso da osteoporose, das fraturas patológicas e suas complicações e da doença coronariana. Assim, a discussão pormenorizada com a paciente, expondo-lhe, de forma clara, os possíveis benefícios e os potenciais riscos do procedimento, deve ser

realizada. A TH é uma opção efetiva para reduzir os efeitos colaterais do procedimento em mulheres na pré-menopausa. No entanto, existe a preocupação de que a utilização de esteroides sexuais exógenos possa interferir no benefício do procedimento de redução de risco ou até mesmo aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama. O estudo de coorte prospectivo PROSE, conduzido por Rebbeck *et al.*, com 462 portadoras de mutação no BRCA, em que 139 pacientes foram submetidas à SOBR e, entre elas, 89 receberam algum tipo de reposição hormonal, assinala que não houve redução do benefício da SOBR.⁽³⁹⁾ Uma reavaliação do estudo multinacional PROSE com 1.299 mulheres encontrou resultados similares.⁽⁴⁰⁾ Deve-se lembrar que esses estudos têm um número limitado de pacientes, o tipo e a duração da reposição hormonal são muito variáveis e não existem estudos clínicos randomizados que suportem o uso com segurança. Assim, os resultados atuais devem ser absorvidos com cautela e o oferecimento da terapia hormonal em mulheres com mutação do BRCA submetidas à SOBR, na menacme, deve ser criterioso.

RASTREAMENTO NO ALTO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Há consenso na literatura de que mamografia com mamas densas deve ser complementada por ultrassonografia. A prevalência de mamas densas na população é alta, e a sensibilidade da mamografia nessa situação é baixa, em torno de 30% a 45%, comparada com mais de 90% na população sem mamas densas. Um estudo japonês randomizado – J-START – avaliou 72.998 mulheres com mamas densas e idade entre 40 e 49 anos, rastreadas duas vezes, com intervalo anual e randomizadas para mamografia apenas ou associada à ultrassonografia (US). Houve diminuição de câncer de intervalo em que foi realizada US e maior frequência de estádios iniciais.⁽⁴¹⁾ O estudo ACRIN 6666, randomizado com 2.809 mulheres, indica que a adição de US ou de ressonância magnética (RM) nas mulheres com risco aumentado para câncer de mama resultou em maior taxa de detecção de câncer, no entanto à custa de mais falsos-positivos. A adição da US detectou 3,7 casos/mil mulheres rastreadas. A sensibilidade da mamografia foi de 0,52 (IC 95%: 0,40-0,64) e a especificidade, de 0,91 (IC 95%: 0,90-0,92). Com a adição da US, os valores foram de 0,76 (IC 95%: 0,65-0,85) e 0,84 (IC 95%: 0,83-0,85); nas mulheres submetidas também à RM, os valores foram de 1,00 (IC 95%: 0,79-1,00) e 0,65 (IC 95%: 0,61-0,69), respectivamente.⁽⁴²⁾ Há, também, evidências de que, se o risco cumulativo em desenvolver câncer de mama é superior a 20% no decorrer da vida, a RM deve fazer parte do rastreamento anual.⁽⁴³⁾ Quanto ao alto risco para câncer hereditário, não há estudos randomizados que compararam o rastreamento do cân-

cer de mama nessa população. Há, inclusive, alguns que questionam a eficiência dessa modalidade de prevenção secundária. As recomendações levam em conta alguns dados: (1) a grande parte dessas mulheres para as quais se recomenda alguma intervenção está em faixa etária abaixo daquelas preconizadas pelo rastreamento; (2) nos ensaios clínicos de mulheres com mutação BRCA1/ BRCA2, a sensibilidade da RM é maior que nos outros métodos, apesar da especificidade não ser tão alta; (3) há maiores taxas de câncer de mama intervalar e com comportamento clínico mais agressivo. A recomendação atual em vários protocolos assistenciais é de iniciar o rastreamento com RM aos 25 anos, em intervalos anuais, e aos 30 anos adicionar a mamografia, também, anualmente, mas alternando com a RM, de maneira que a paciente faça um dos exames a cada seis meses.⁽⁴⁴⁾ No tocante ao câncer de ovário, estudos mostram desempenho muito ruim dos métodos diagnósticos, sendo a maior parte dos casos diagnosticada em estádios III e IV, independentemente da realização de exames. Em estudo de coorte retrospectivo, Evans *et al.* mostraram que, entre 3.532 mulheres com câncer de ovário, a sobrevivência nas mulheres mutadas foi menor do que naquelas não mutadas.⁽⁴⁵⁾ Em outro estudo retrospectivo, Woodward *et al.* avaliaram o rastreamento com US transvaginal e CA-125 na população de alto risco e mostraram que a sensibilidade foi de apenas 50%, sendo a especificidade de 82%, valor preditivo positivo (VPP) de 1,3% e valor preditivo negativo (VPN) de 99%. Portanto, não há bases científicas adequadas para determinar o rastreamento ideal do câncer de ovário nessa população.⁽⁴⁶⁾ Para outras síndromes hereditárias associadas ao câncer de mama, os protocolos de rastreamento ainda são objeto de estudo, destacando-se as recomendações para portadores de síndrome de Li-Fraumeni (mutação TP 53), em que se recomenda a avaliação de RM de corpo total.⁽⁴⁷⁾ Já para outras, depende muito da apresentação clínica dos tumores. O desempenho do rastreamento na diminuição de mortalidade dessas mulheres com mutações deletérias não é conhecido.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

Na abordagem da paciente de risco elevado para câncer de mama, recomenda-se:

- Identificar todos os fatores de risco envolvidos;
- Quantificá-los com modelos de avaliação de risco e/ou testes genéticos, quando cabível;
- Uma vez determinado a qual ou quais grupos a paciente pertence, propor estratégias de redução de risco:
- Mudanças de hábito de vida, em especial quanto à obesidade, à prática de exercícios, ao consumo de álcool e à dieta pobre em gorduras (A);
- Discutir indicação de contracepção hormonal e terapia hormonal pós-menopausa (A);

- Quimioprevenção nos casos candidatos a tal modalidade (A);
- Cirurgias de redução de risco, quando cabível (B);
- Rastreamento diferenciado, com incorporação de US e/ou RM (B).

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativ/2018>. Acesso em: 16 ago. 2018.
2. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(6):589-94.
3. Willet WC, Tamimi RM, Hankinson SE. Nongenetic factors in the causation of breast cancer. In: Harris JR, editor. *Diseases of the breast.* 4th ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2010. p. 248-90.
4. Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(8):573-5.
5. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-30.
6. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(1):9-20.
7. Garicochea B, Guindalini RS. Aspectos práticos do aconselhamento genético. In: Frasson A, Novita G, organizadores. *Doenças da mama.* São Paulo: Atheneu; 2013. p. 163-70.
8. Word Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer: revised 2008. London: Word Cancer Research Fund International; 2017. Disponível em: <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/breast-cancer-report-2017.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.
9. Assaf AR, Beresford SA, Risica PM, Aragaki A, Brunner RL, Bowen DJ, et al. Low-fat dietary pattern intervention and health-related quality of life: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(2):259-71.
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-92.
11. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-27.
12. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al.; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7804-10.
13. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1361-7.
14. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1290-302.
15. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39.
16. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(8):1197-207.
17. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1157-66.

18. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4188-98.
19. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al.; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCC Guideline for Breast Cancer Risk Reduction. Washington: PA; National Comprehensive Cancer Network; 2018.
21. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-88.
22. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, Tung N, Lynch HT, Foulkes WD, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):421-7.
23. Pennisi VR. Subcutaneous mastectomy and fibrocystic disease of the breast. *Clin Plast Surg*. 1976;3(2):205-16.
24. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2002;94(6):1619-25.
25. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037-44.
26. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84.
27. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(3):159-64.
28. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1055-62.
29. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD002748. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD002748.
30. 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*. 2016;22(15):3971-81.
31. McCarthy CM, Hamill JB, Kim HM, Qi J, Wilkins E, Pusic AL. Impact of Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Reconstruction on Health-Related Quality of Life in Women at High Risk for Breast Carcinoma: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2502-8.
32. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4275-86.
33. Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, Sellers TA, Johnson JL, Kasner MJ, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(10):2702-9.
34. 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*. 2014;348:g226.
35. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3110-6.
36. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 2014;14(1):150.
37. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53.
38. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, et al.; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):djv033.
39. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al.; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10.
40. Domcheck SM, Friebel T, Neuhausen SL, Lynch HT, Singer CF, Eeles RA, et al.; PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingectomy (RRSO) in BRCA1- (B1)- and BRCA-2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? *J Clin Oncol*. 2011;29(15 Suppl):1501.
41. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF, et al.; J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341-8.
42. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al.; ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012;307(13):1394-404.
43. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18-27.
44. Torresan RZ, Uemura G, Carrara HA, Carelli I. Quando solicitar a pesquisa de mutação dos genes BRCA-1 e BRCA-2. O que fazer diante do resultado alterado. In: das Dores GB, Silva de Sá MF, organizadores. *Recomendações Sogesp*. Santo André: Farol Editora, 2017. v. 4, p. 117-35.
45. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dørum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet*. 2009;46(9):593-7.
46. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG*. 2007;114(12):1500-9.
47. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1295-305.