



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RODRIGO XAVIER DA COSTA MARTINS GONÇALO

***Mastectomia bilateral como opção de tratamento de cancro da
mama unilateral***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MESTRE INÊS RAQUEL CARDOSO GANTE

JANEIRO/2022

MASTECTOMIA BILATERAL COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO DE CANCRO DA MAMA UNILATERAL

Rodrigo Gonçalo¹; Inês Gante^{1,2}, MD; Margarida Figueiredo Dias^{1,2}, MD PhD

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2. Clínica Universitária de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Índice

Resumo

Abstract

Lista de abreviaturas

1.	Introdução.....	1
2.	Materiais e Métodos.....	3
3.	Resultados.....	4
3.1	Características sociodemográficas, clínicas e psicossociais das mulheres submetidas a mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR)	4
3.1.1	Percepção dos riscos	4
3.1.2	Impacto das celebridades	5
3.1.3	Opinião do cirurgião	5
3.2	Risco de cancro da mama contralateral (CMC) e a sua redução após MCRR	6
3.2.1	Doentes com alto risco de CMC	8
3.3	Fatores que potenciam a realização de MCRR	9
3.3.1	Avaliação do risco genético	9
3.3.2	O uso da ressonância magnética	11
3.3.3	O papel das técnicas de reconstrução mamária	12
3.4	Consequências da realização da MCRR.....	13
3.4.1	Riscos e complicações cirúrgicas.....	13
3.4.2	Impacto no tratamento oncológico.....	15
3.4.3	Sequelas físicas e psicológicas	16
3.4.4	Impacto na sobrevivência global e na sobrevivência livre de doença	16
3.4.5	Impacto na qualidade de vida	18
4.	Discussão e Conclusão.....	19
5.	Agradecimentos	21
6.	Referências Bibliográficas	22

Resumo

Introdução: Nas últimas duas décadas, verificou-se a prática crescente da mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR), apesar das complicações documentadas e da evidência limitada dos seus benefícios. Constitui ainda um desafio discernir quais os fatores que conduzem as mulheres à realização desta intervenção e qual o seu benefício em termos de sobrevivência.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa de publicações entre 2010 e 2021 na base de dados PubMed, utilizando os termos MeSH “prophylactic mastectomy”, “unilateral breast neoplasms”, “contralateral mastectomy” e “breast neoplasms”.

Resultados: Observa-se uma sobrestimação do risco de cancro da mama contralateral por parte das mulheres com cancro da mama unilateral, sendo fundamental a determinação correta desse risco, tendo em conta fatores modificadores como a história familiar e a presença de mutações em genes de suscetibilidade para o cancro da mama. O interesse na MCRR acentuou-se com a divulgação pelas figuras públicas de experiências com a cirurgia mamária profilática, com o desenvolvimento das técnicas de sequenciação genética, da reconstrução mamária e dos meios complementares imagiológicos. O aumento para o dobro do risco de complicações, a maior necessidade de re-intervenções precoces, o aumento do tempo de internamento, o atraso na terapêutica adjuvante, o impacto negativo no bem-estar físico, emocional e sexual são possíveis consequências associadas à realização da MCRR. A melhoria da sobrevivência com a MCRR é verificada apenas nas mulheres portadoras de mutação BRCA.

Conclusão: A escolha da MCRR assenta numa interligação de fatores psicossociais, crenças e sentimentos. Por se tratar de uma intervenção extensa e com riscos associados, importa fazer-se uma abordagem multidisciplinar e adaptada a cada doente, permitindo a seleção das que realmente beneficiam da MCRR.

Palavras-chave: mastectomia profilática redutora de risco, mastectomia bilateral, cancro da mama unilateral, cancro da mama contralateral, BRCA, reconstrução mamária.

Abstract

Introduction: The last two decades have seen the increasing practice of risk-reducing contralateral mastectomy, despite documented complications and limited evidence of its benefits. It is still a challenge to discern which factors lead women to undergo this intervention and its benefit in terms of survival.

Methods: Research of articles published between 2010 and 2021 was conducted in PubMed database using the MeSH terms "prophylactic mastectomy", "unilateral breast neoplasms", "contralateral mastectomy" and "breast neoplasms".

Results: An overestimation of contralateral breast cancer risk is observed in women with unilateral breast cancer, and its correct determination is essential, considering modifying factors such as family history and the presence of mutations in breast cancer susceptibility genes. Risk-reducing contralateral mastectomy interest has increased with the dissemination of celebrities's experiences with prophylactic breast surgery, the development of genetic sequencing techniques, breast reconstruction and breast imaging. A twofold increase in the risk of complications, increased need for early re-interventions, longer hospital stays, delay in adjuvant therapy, and negative impact on physical, emotional, and sexual well-being are possible consequences associated with performing risk-reducing contralateral mastectomy. Improved survival with this intervention is only seen in women carrying BRCA mutation.

Conclusion: The choice of risk-reducing contralateral mastectomy is based on an interconnection of psychosocial factors, beliefs, and feelings. Because it is an extensive surgery with associated risks, it is important to take a multidisciplinary and tailored approach to each patient, allowing the selection of those who really benefit from this intervention.

Keywords: prophylactic risk-reducing mastectomy, bilateral mastectomy, unilateral breast cancer, contralateral breast cancer, BRCA, breast reconstruction.

Lista de abreviaturas

ASBrS – American Society of Breast Surgeons

BRCA – Breast Cancer Susceptibility Gene

CMC – Cancro da Mama Contralateral

CMU – Cancro da Mama Unilateral

DFS – Disease Free Survival

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

MB – Mastectomia Bilateral

MBRR – Mastectomia Bilateral Redutora de Risco

MCCR – Mastectomia Contralateral Redutora de Risco

MU – Mastectomia Unilateral

NCCN – National Cancer Comprehensive Network

NGS – Next Generation Sequencing

OS – Overall Survival

QT – Quimioterapia

RE – Recetores de Estrogénio

RH – Recetores Hormonais

RM – Ressonância Magnética

RR – Risco Relativo

RT – Radioterapia

VUS – Variant of Unknown Significance

1. Introdução

A mastectomia bilateral (MB) no tratamento de um cancro da mama unilateral (CMU) engloba uma mastectomia ipsilateral para excisão do tumor e da restante glândula mamária e uma mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR) para remoção da glândula mamária contralateral livre de doença. O objetivo da MCRR consiste na redução do risco relativo (RR) de desenvolvimento de um segundo tumor primário na mama contralateral, diminuição essa que pode atingir os 90-95%.^{1,2}

Nas últimas duas décadas, verificou-se a prática crescente da MCRR, nomeadamente nos Estados Unidos da América e Reino Unido, apesar da evidência limitada dos seus benefícios.¹⁻³

O risco de complicações cirúrgicas aumenta para o dobro quando a MCRR é realizada em conjunto com a mastectomia ipsilateral.² Destaca-se o risco aumentado de infeção, hemorragia, seroma, dificuldade de cicatrização, trombose venosa profunda, complicações anestésicas e dor crónica pós-cirúrgica.¹⁻⁴ Associadamente, verifica-se, ainda, um aumento do tempo de intervenção e de internamento hospitalar, comparativamente com a mastectomia unilateral (MU).^{4,5} É de frisar que estas complicações poderão condicionar um atraso nos tratamentos adjuvantes do tumor índice primário, quer seja quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT) pós-cirúrgica.²

Em mulheres com CMU, o risco de desenvolvimento de cancro da mama contralateral (CMC), ou seja, de um segundo tumor primário, ultrapassa o risco da população geral, rondando os 0,1-0,6% por ano.^{2,3,6} Estes valores aumentam ainda mais na presença de fatores de risco como a presença de uma variante patogénica BRCA (*Breast Cancer Susceptibility Gene* - que confere um risco de 30-40% de CMC nos 10 anos seguintes), diagnóstico do primeiro cancro em idades mais jovens, história familiar (um ou mais familiares em primeiro grau com cancro da mama), primeiro tumor primário com recetores hormonais (RH) negativos ou densidade mamária aumentada.^{3,6,7}

Na prática clínica são cada vez mais frequentes situações de mulheres com CMU esporádico, que não evidenciam risco genético aumentado de desenvolvimento de CMC, mas que pretendem MCRR.⁸ Kelly *et al.* demonstraram que apenas 42% das doentes apresentavam uma justificação médica documentada para a realização de MCRR, como mutação genética patogénica ou histologia lobular do tumor, evidenciando que mais de metade das intervenções realizadas não estariam indicadas.⁴

Assim, surge a questão fulcral sobre o impacto da MCRR na sobrevivência. A revisão sistemática da Cochrane por Carbine *et al.*, após a análise de 61 estudos observacionais, concluiu que, apesar da MCRR demonstrar uma diminuição da incidência de CMC, a evidência de que existe uma melhoria da sobrevivência livre de doença é reduzida.^{1,6,9}

Devido à escassez de dados prospectivos, os estudos até à data não permitem discernir quais os fatores que permitem a escolha de mulheres para realização de MCRR e qual o benefício em termos de sobrevivência após a realização desta intervenção.¹⁰ A falta de modelos que integrem todos as variáveis de risco, dificulta um cálculo preciso do risco de CMC, dificultando a personalização da estimativa de sobrevivência livre de doença com e sem a realização da MCRR.⁷ Em suma, a seleção das doentes que beneficiam desta abordagem constitui ainda um desafio. Salienta-se, ainda, a existência de estudos retrospectivos que demonstram resultados contraditórios relativamente ao efeito da MCRR no prognóstico das doentes.¹⁰

Este tema adquire ainda maior relevância, se tivermos em conta que existem cada vez mais mulheres com CMU submetidas a uma MB.¹¹ Esta é uma cirurgia mais agressiva, com aumento de riscos pós-cirúrgicos, aumento de comorbilidades futuras e cujo benefício na sobrevivência é ainda muito discutível. Importa não só perceber quais os motivos que levam as mulheres a tomarem esta decisão, mas também os fatores de risco que pesam na probabilidade de virem a desenvolver um segundo tumor primário.

Assim, o objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão da literatura, identificando quais os grupos de mulheres com CMU que melhor beneficiarão da MB, bem como os riscos e benefícios associados.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão narrativa, procedeu-se a uma pesquisa na base de dados da PubMed, através dos termos MeSH “prophylactic mastectomy”, “unilateral breast neoplasms”, “contralateral mastectomy” e “breast neoplasms”. Foram também aplicados os seguintes filtros: “Humans”, “English”, “Portuguese” e “from 2010-2021”.

Foram incluídos artigos científicos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e também *guidelines* (normas orientadoras). Num total de 368 artigos, foi feita uma seleção tendo por base a relevância do título e/ou *abstract*. Da seleção, resultaram 67 artigos, os quais foram analisados para a elaboração deste trabalho. De forma a alargar a pesquisa, procedeu-se a uma outra seleção a partir das referências bibliográficas dos artigos inicialmente recolhidos.

3. Resultados

3.1 Características sociodemográficas, clínicas e psicossociais das mulheres submetidas a mastectomia contralateral redutora de risco (MCRR)

As mulheres submetidas a MCRR apresentam, geralmente, idade mais jovem, raça caucasiana, maior nível educacional, rendimentos mais elevados e detenção de um seguro de saúde.¹²⁻¹⁵ O tratamento destas mulheres em centros especializados em cancro da mama, também se associa à realização deste procedimento.¹³

Salientam-se, ainda, fatores clínicos, como a existência de história familiar de cancro da mama, histologia lobular do tumor primário, doença multicêntrica, realização de teste genético (com resultado positivo ou negativo), ressonância magnética (RM) pré-cirúrgica e a disponibilidade de cirurgia de reconstrução mamária.^{12,14,15} Yu *et al.* demonstraram que as doentes submetidas a MCRR têm tendencialmente marcadores patológicos de menor gravidade, tais como baixo grau, RH positivos e tumor de pequenas dimensões.¹⁰

O medo extremo do cancro (receio de recorrência do cancro e de possuir um tumor maligno oculto) e baixo nível de otimismo (capacidade de acreditar num futuro com desfecho favorável) conduzem frequentemente a uma decisão que culmina na MCRR. As mulheres que decidem por si próprias o seu tratamento (ao contrário daquelas que preferem uma decisão por parte do médico) e que evidenciam menor conhecimento relativamente ao cancro da mama, também consideram mais frequentemente a MCRR.^{12,15,16} Para certas mulheres, a principal preocupação que as leva a ponderar a MCRR, reside no receio de serem submetidas a nova QT caso desenvolvam outro tumor primário.¹⁷ Para outras, é a insegurança na capacidade de deteção da mamografia de um novo foco tumoral, principalmente se o seu primeiro tumor primário não foi detetado mamograficamente.¹⁷ A procura de melhores resultados estéticos e de simetria mamária após a reconstrução são uma prioridade para algumas mulheres que optam pela MCRR.¹⁷

3.1.1 Perceção dos riscos

O diagnóstico de cancro da mama é um acontecimento cuja magnitude despoleta um estado de stress psicológico. À custa disso, as doentes, tendencialmente, sobrestimam o risco cumulativo de desenvolvimento de CMC nos 10 anos seguintes em até seis vezes, independentemente do estadiamento do seu tumor, da sua história familiar de cancro ou da idade.^{13,18} Abott *et al.* referem uma perceção de risco de desenvolvimento de CMC, previamente à cirurgia, que ronda os 31,4%.¹⁹

Denota-se, ainda, uma sobrestimação dos benefícios da MCRR, nomeadamente no seu efeito de melhoria da sobrevivência e uma tendência para menosprezar o risco de complicações

após uma MCRR, culminando numa falsa sensação de segurança das mulheres que optam por este procedimento.¹⁸

3.1.2 Impacto das celebridades

Em 2013, a atriz e celebridade norte-americana, Angelina Jolie, anunciou ter realizado uma mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR), devido a ser portadora de uma mutação patogénica BRCA 1, acontecimento esse que foi reportado mundialmente.²⁰

Este evento, muitas vezes designado por “Efeito Jolie”, não só alterou a perceção das mulheres acerca do cancro da mama, mas alertou também para as diversas opções de tratamentos profiláticos, e ainda para o risco de cancro da mama em mulheres com história familiar e/ou pessoal de cancro da mama ou ovário.^{20,21} Como efeito quase imediato, verificou-se um aumento das pesquisas online referentes a testagem genética e à MBRR, comprovando o impacto mediático deste acontecimento.^{22,23} Foi ainda reportado um aumento do aconselhamento e testagem genética em países como os Estados Unidos da América, Canadá, Reino Unido e Austrália desde a divulgação de Angelina Jolie.²⁴

No estudo de Basu *et al.*, cuja população de mulheres apresentava um diagnóstico de CMU e risco elevado de CMC, demonstrou-se uma diferença significativa na taxa de realização de MCRR entre os períodos pré e pós-Angelina Jolie, que se traduziu num aumento para o dobro (23,9% para 50,0%) da escolha dessa intervenção.²⁰ Em particular, no subgrupo de mulheres portadoras de mutação BRCA (1 ou 2), a escolha da MCRR foi ainda mais elevada, rondando os 90% (contrastando com 47,6% no período pré-Angelina Jolie).²⁰

O mediatismo em torno da MBRR gerou um sentimento de incerteza nas mulheres com diagnóstico de CMU, levando-as a questionar se a MCRR seria ou não indicada na sua situação particular.²

3.1.3 Opinião do cirurgião

De acordo com um consenso da ASBrS (*American Society of Breast Surgeons*), a MCRR não está recomendada em mulheres com CMU e risco intermédio de desenvolvimento de CMC.³ No entanto, consideram fundamental a valorização dos objetivos e preferências das doentes, de forma a otimizar o processo de decisão partilhada entre o cirurgião e a doente.³

Schellenberg *et al.*, verificaram que quase todos os cirurgiões incluídos no seu estudo referiram que a MCRR é geralmente omitida nas discussões de decisão clínica, a não ser que seja mencionada por iniciativa das doentes.¹² Também de acordo com Bellavance *et al.*, as discussões sobre a MCRR são mais frequentemente iniciadas por parte das doentes, seguidas pelo cirurgião e familiares.²⁵ Uma vez que a MCRR não está recomendada na

maioria das mulheres com cancro da mama, os cirurgiões consideram que não lhes compete mencionar rotineiramente a MCRR como opção de tratamento.¹² Contudo, existem situações em que os cirurgiões abordam a MCRR, nomeadamente na presença de mutações de elevado risco ou história familiar de cancro da mama ou ovário.²⁵

A opinião dos cirurgiões parece ter uma grande influência na tomada de decisão das doentes com cancro da mama.²⁶ Naquelas que são desaconselhadas a avançar para uma MCRR, verifica-se uma prática menos frequente deste procedimento (1,9%), comparativamente com aquelas que não obtiveram nenhuma recomendação do cirurgião (19,0%).¹²

Bellavance *et al.* realizaram um estudo cuja população incluía cirurgiões membros da ASBrS e onde se avaliou o nível de conforto dos mesmos na execução de uma MCRR, tendo em consideração diversos cenários.²⁵ A quase totalidade dos cirurgiões (95,6%) afirmaram estar confortáveis na realização de uma MCRR em doentes portadoras de mutações BRCA e que, por si só, seria uma razão para eles próprios iniciarem a discussão sobre este procedimento.²⁵ Segundo este autor, 61% dos cirurgiões apoiavam a execução da MCRR em doentes que desejavam melhores resultados cosméticos, como a simetria mamária.²⁵ Em contrapartida, nas doentes que apresentavam como motivo de realização da MCRR a preocupação de desenvolvimento de CMC ou o desejo por um benefício na sobrevivência, a percentagem de cirurgiões dispostos a realizá-la foi menor (32,9% e 34,0%, respetivamente).²⁵

Apesar das doentes confiarem frequentemente na sugestão dos cirurgiões, estes poderão não ter opiniões totalmente informadas, conduzindo a recomendações díspares no que toca à realização ou não de uma MCRR.²⁶ A existência de uma correta decisão partilhada, implica que tanto o cirurgião como a doente tenham acesso à melhor evidência disponível até à data sobre a MCRR e o risco de desenvolvimento de CMC.²⁶ Um elevado conhecimento sobre CMC conduz, tendencialmente, a uma recomendação contra a realização de MCRR.²⁶ Contrariamente a um menor conhecimento, que se associa significativamente ao favorecimento desta intervenção.²⁶

3.2 Risco de cancro da mama contralateral (CMC) e a sua redução após MCRR

Para todas as mulheres com CMU e que ponderam uma MCRR, importa avaliar objetivamente qual o risco ao longo da vida de desenvolver um CMC. Nas doentes com CMU sem história familiar, o risco absoluto de desenvolverem um CMC pode atingir os 0,6% por ano.³ Este valor ultrapassa o risco absoluto de uma mulher na população geral desenvolver cancro da mama ao longo da vida (12,3% ou 1 em cada 8 mulheres).²⁷ De forma global, tem-se assistido a uma diminuição na incidência de CMC, devido ao sucesso da introdução das terapêuticas adjuvantes (redução do risco em cerca de 20% com o uso de QT, 50% com o tamoxifeno e 60-70% com os inibidores da aromatase).¹⁷ Desta forma, para as mulheres que são

submetidas a estas terapêuticas, o risco de CMC é, na realidade, mais baixo, rondando os 0,2-0,5% por ano.³

A existência de uma variante patogénica BRCA confere um risco de CMC de 2-3% por ano (RR de 4,0), sendo provavelmente maior nas portadoras da mutação do gene TP53 (associado à síndrome de Li-Fraumeni).¹⁷

A caracterização do status dos RH do tumor primário e a história familiar de cancro revelam-se também de extrema importância no cálculo deste risco. A determinação da expressão dos RH é fundamental na determinação do prognóstico da doença e na escolha da terapêutica sistémica adequada.²⁸ A positividade para recetores de estrogénio (RE), confere menor risco de CMC que a sua negatividade (RR de 1,0 para RE positivos e 1,3 para RE negativos).¹⁷ Para além disso, a sua positividade torna estas mulheres candidatas a hormonoterapia, potenciando uma redução de 50% a 70% do risco de CMC.¹⁷

A história familiar de cancro da mama encontra-se bem estabelecida enquanto fator de risco para CMC, mesmo após exclusão de mutação genética patogénica.²⁹ Uma forte história familiar é definida como a existência de 2 ou mais familiares em primeiro grau com cancro da mama ou ovário e sem mutação genética detetada.³⁰ Nestas situações, o mais provável é existir uma alteração genética subjacente que confere um risco aumentado de cancro da mama, mas que ainda não foi totalmente descodificada.³¹ Segundo Reiner *et al.*, o diagnóstico de CMU antes dos 45 anos tanto no caso índice como no familiar de primeiro grau, associa-se a um risco aumentado de CMC, cujo RR é de 2,5 (comparativamente a uma doente não portadora de mutação BRCA 1 ou 2 e sem história familiar de cancro).²⁹ Quando ambos são diagnosticados em idades compreendidas entre 45 e 55 anos, o RR baixa para 1,5.²⁹ Verificou-se ainda neste estudo que a história de cancro da mama bilateral em familiar de primeiro grau é um preditor de maior risco do que a idade de diagnóstico do primeiro tumor primário no familiar (com RR de 3,6), traduzindo-se num risco cumulativo de CMC nos 10 anos seguintes similar às portadoras de variantes patogénicas BRCA.²⁹ Outros fatores de risco que aumentam a probabilidade de CMC são o diagnóstico em idades inferiores a 30 anos (risco anual de 0,5-1,3%) e combinação de tumor primário de histologia lobular com história familiar de cancro da mama (RR de 2,0).¹⁷

Na presença de diversos fatores, é importante termos em conta a sua interação de forma coletiva na modificação do risco de desenvolvimento de CMC. Contudo, não existem ferramentas ou modelos de cálculo que integrem todas as variáveis e que permitam uma determinação precisa do risco de CMC.⁷

Na tentativa de ultrapassar este obstáculo, o grupo de Manchester elaborou um cálculo que, apesar de não validado, é usado regularmente, servindo como guia para estratificação do risco de CMC e facilitando a orientação por parte dos clínicos.¹⁷ A partir da esperança média

de vida (calculada tendo em conta o prognóstico do tumor índice e das comorbilidades da doente), determinam o número de anos com risco de CMC, multiplicando de seguida pela incidência anual de CMC (0,5% por ano).^{17,32} A partir do valor calculado, serão integrados os fatores de risco específicos da doente, dos quais são exemplo os RE, história familiar e mutação BRCA.¹⁷ Resultam assim 4 categorias com diferentes valores de risco cumulativo de desenvolvimento de CMC ao longo da vida (risco baixo: <10%; risco superior à população: 10-20%; risco moderado: 20-30%; risco elevado: >30%).¹⁷

Apesar da ausência de ensaios clínicos randomizados que demonstrem a eficácia da MCRR na redução de risco de CMC, os estudos retrospectivos e prospetivos observacionais existentes, comprovam um efeito na redução de CMC de até 90-95%.^{3,33} Contudo, o risco de CMC não é totalmente eliminado com a MCRR.³ Na revisão sistemática da Cochrane foram documentadas incidências de CMC em mulheres com e sem MCRR com valores de 0,13% e 1,6%, respetivamente.⁹

3.2.1 Doentes com alto risco de CMC

Consideram-se doentes de alto risco, aquelas cuja probabilidade de desenvolverem um CMC ao longo da vida é superior a 20%.¹³ É o caso particular de doentes com tumor primário triplo negativo antes dos 60 anos de idade.^{13,34} Este tipo de tumores da mama são frequentemente o fenótipo de apresentação dos tumores associados à variante patogénica BRCA 1.³⁴ Há ainda outros critérios que, caso se verifiquem, implicam alto risco de vir a desenvolver CMC. Destacam-se a existência na doente ou familiar em primeiro grau de cancro da mama antes dos 35 anos; dois casos de cancro da mama (com pelo menos um deles antes dos 50 anos); três casos de cancro da mama antes dos 60 anos; um caso de cancro da mama e um caso de cancro do ovário; dois casos de cancro do ovário; um caso de cancro da mama no homem; e história pessoal de cancro epitelial do ovário.^{13,34} Importa salientar que, na existência de cancro da mama bilateral em familiar de primeiro grau, contabilizam-se como dois casos de cancro da mama para a determinação do risco.^{13,34}

No grupo de alto risco ainda se enquadram as doentes portadoras de mutação BRCA 1 ou 2, ou de uma variante de significado desconhecido (*variant of unknown significance* - VUS).^{13,34} A VUS é uma alteração genética cuja associação a risco aumentado de cancro ainda não foi estabelecida à luz do conhecimento médico atual.^{33,34} Apesar disso, esta alteração pode ainda vir a ser reclassificada como mutação patogénica ou polimorfismo.^{33,34} Desta forma, recomenda-se que as doentes portadoras de VUS sejam orientadas tendo em conta a sua história pessoal e familiar de cancro da mama.³³

Salientam-se, por último, as mulheres com história de RT mediastínica antes dos 30 anos de idade, para tratamento de linfoma de Hodgkin.^{3,13,33,34}

3.3 Fatores que potenciam a realização de MCRR

3.3.1 Avaliação do risco genético

Apesar da maioria dos cancros da mama serem esporádicos, estimam-se que 5-10% apresentem uma transmissão hereditária, causada por mutações germinativas em genes com papel na carcinogénese, nos quais as variantes patogénicas BRCA (1 e 2) perfazem 60 a 80% dos diagnósticos de cancro da mama hereditário.^{35,36}

Os indivíduos com mutações herdadas em genes de suscetibilidade para cancro da mama de elevada penetrância são aqueles que apresentam maior risco de cancro ao longo da vida (igual ou superior a 50%), sendo por isso, fundamental a determinação de quais as doentes portadoras destas alterações.^{33,35,36} Ao longo da vida, o risco de desenvolvimento de um primeiro tumor primário da mama numa portadora de mutação BRCA 1 ou 2 varia entre 43 e 84%.³⁵ Comparativamente com as não portadoras, as doentes BRCA positivas demonstram um risco aumentado em 3,5 vezes de desenvolverem um CMC após o diagnóstico do primeiro cancro da mama, o que se traduz numa probabilidade ao longo da sua vida de 65%.^{35,37} Outras mutações em genes de elevada penetrância como PALB2, TP53 (associado à síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (associado à síndrome de Cowden), STK11 (associado à síndrome de Peutz-Jeghers) e CDH1 (associado ao carcinoma gástrico difuso hereditário), apesar de raras, apresentam de forma similar, não só um aumento de risco de desenvolvimento de cancro da mama ao longo da vida, mas também de CMC.^{33,35,36}

Tem-se assistido a um rápido crescimento do estudo genético através da tecnologia de NGS (*Next Generation Sequencing*), permitindo uma análise simultânea de diversos genes que predis põem para cancro da mama e demonstrando atualmente uma boa relação custo-efetividade.^{33,35,38} Este painel de NGS informa, não só acerca do risco de tumores associados às mutações identificadas, mas fornece também informações potencialmente vitais aos familiares da doente testada. Adicionalmente, os resultados do painel providenciam à doente informação concreta relativa ao risco de CMC, facilitando a decisão acerca da MCRR e, consequentemente, diminuindo a sua realização em mulheres de risco intermédio.³⁹

Contudo, com exceção das mutações BRCA (1 e 2), o impacto clínico que outras variantes patogénicas detetadas no estudo genético apresentam sobre o risco de CMC permanece pouco claro, dificultando a tomada de decisões terapêuticas por parte dos médicos.³⁵

A interpretação dos resultados de um estudo genético, apesar de desafiante, constitui um passo crítico em todo este processo. A partir de um teste genético, poderemos retirar três resultados possíveis: positivo, negativo e não informativo.³³ Um resultado positivo indica a presença de uma mutação patogénica.³³ Em contrapartida, os resultados negativos, revelam-se mais complexos em termos de interpretação, visto que requerem uma avaliação conjunta com o *pedigree* da família da doente em causa.³³ Estamos perante um verdadeiro negativo

quando, numa família com transmissão de uma variante patogénica, a doente submetida a teste genético apresenta resultado negativo para a mesma.³³ Estas doentes apresentam um menor risco de cancro que um membro da família portador da mutação.³³ Um resultado negativo, na ausência de uma mutação de transmissão familiar, implica uma interpretação cautelosa, uma vez que não elimina o risco de CMC na doente em estudo.³³ Muitas mulheres com extensa história familiar de cancro, mesmo testando negativo para uma determinada mutação, apresentam risco aumentado de CMC, devendo-se presumivelmente a uma anomalia genética não detetada pelo teste.³⁶ O estudo simultâneo de múltiplos genes leva, inevitavelmente, a resultados inconclusivos ou não informativos, como é o caso dos VUS, cujas consequências clínicas são atualmente pouco claras. Para muitos dos genes de penetrância intermédia identificados no painel de NSG (também designados por genes de risco intermédio), pouca ou nenhuma informação existe associada ao risco de CMC.³⁴ Desta forma, o impacto clínico de muitas mutações não se encontra ainda clarificado, dificultando um consenso no que toca à forma mais adequada da implementação de programas de vigilância e de cirurgias profiláticas nestas doentes.³⁴

Várias *guidelines* estabelecem normas de orientação, de forma a guiar os clínicos na escolha dos doentes que beneficiam do estudo genético. É o caso da *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) que elaborou critérios para testagem de genes com suscetibilidade para cancro da mama e ovário com elevada penetrância.^{39,40} Apesar de serem as mais objetivas e utilizadas internacionalmente, o estudo por Childers *et al.* revela que 70% das mulheres com cancro da mama elegíveis para teste genético nunca realizaram o estudo.⁴¹ Para além disso, Armstrong *et al.* concluíram que mais de metade das doentes diagnosticadas com cancro da mama e submetidas a teste genético, não receberam os resultados a tempo de influenciar a escolha do tratamento cirúrgico.⁴² Relataram ainda que em doentes que desconheciam o seu resultado negativo para mutação BRCA1 ou 2, optaram mais facilmente pela MCRR do que aquelas que possuíam essa informação.⁴²

De acordo com a ASBrS, a testagem genética deverá estar disponível para todas as mulheres com história pessoal de cancro da mama, aumentando assim o acesso desta ferramenta e permitindo uma melhor adequação do tratamento e estratégia de vigilância, tendo em conta o risco de CMC.⁴³

Segundo Metcalfe *et al.*, após comunicação de resultado negativo para mutação BRCA (1 ou 2), apenas 15% das mulheres optaram pela MCRR (face aos 37% que pretendiam MCRR antes de conhecerem o resultado do teste genético).⁴⁴ Este estudo concluiu que mesmo um resultado negativo de um teste genético, consegue ser informativo na tomada de decisão do tratamento cirúrgico, indo de encontro à recomendação da ASBrS.⁴⁴

Os estudos que analisam o impacto da avaliação genética na escolha da MCRR, nem sempre demonstram resultados concordantes entre si. Alguns referem taxas de MCRR significativamente superiores nas doentes portadoras de mutação BRCA.^{37,45} Outros reportam não haver diferença na taxa de MCRR entre as portadoras de mutação BRCA e as não portadoras da mesma mutação, sendo que a realização do teste genético, independentemente do seu resultado, é que se associa a maiores taxas de realização de MCRR.^{35,46} Wang *et al.*, reportaram que a maioria das doentes que testaram negativo para mutações deletérias optaram mesmo assim pela MCRR (58%), especialmente quando se referiam a doentes mais jovens, na presença de uma forte história familiar de cancro ou quando existia um familiar afetado mais jovem.³⁸

A introdução e desenvolvimento recente das técnicas de sequenciação genética, surgem enquanto aliados na orientação terapêutica das mulheres diagnosticadas com CMU. No entanto, também trazem incertezas à medida que novas variantes genéticas são descobertas e cujo significado clínico não é ainda conhecido.

3.3.2 O uso da ressonância magnética

A RM é usada na deteção de cancro da mama, evidenciando uma sensibilidade superior à mamografia (superior a 90%) e uma especificidade variável (30 a 90%), o que justifica a frequência considerável de falsos positivos.^{4,47}

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento da utilização da RM pré-operatória em mulheres diagnosticadas com cancro da mama, servindo como ferramenta no planeamento do tratamento cirúrgico.^{46,48} Paralelamente a este aumento, também se tem observado uma prática crescente da MCRR.²⁶ Desta forma, poder-se-á questionar sobre a existência de uma possível correlação entre estes dois fatores, já que ambos apresentam uma tendência de aumento no mesmo período temporal.⁴⁸

A ASBrS definiu normas orientadores relativamente ao uso da RM no diagnóstico e rastreio de cancro da mama. Numa delas, recomenda-se o uso da RM em mulheres com diagnóstico provado de cancro da mama, na determinação da extensão tumoral, de tumores multifocais ou multicêntricos ou presença de CMC, quando a informação clínica e imagiológica (por técnicas convencionais) identifica achados suspeitos de malignidade. Neste grupo, estão incluídas as mulheres com carcinoma lobular invasivo, tecido mamário de elevada densidade (fator que limita a sensibilidade da mamografia) e nas situações onde se verifique uma discrepância significativa na estimativa do tamanho tumoral avaliado pelo exame físico, mamografia e ecografia mamária.⁴⁷

Num estudo que analisou 100 doentes submetidas a MCRR, após exclusão das portadoras de mutação BRCA (1 e 2) e dos tumores com histologia lobular, 13% optaram pela MCRR

tendo por base a existência de achados suspeitos na RM da mama contralateral. Para além disso, das mulheres com lesão suspeita na RM pré-operatória, apenas 4% apresentavam carcinoma invasivo e 6% carcinoma in situ na análise patológica da mama contralateral. Conclui-se que em 90% das situações, a RM originou preocupações desnecessárias no que viriam a ser lesões benignas, potenciando a escolha da MCRR numa percentagem significativa de doentes.⁴

Esta informação suporta resultados de estudos similares. Chung *et al.*, concluíram que o grupo de mulheres submetidas a MCRR realizou duas vezes mais RM pré-operatórias, comparativamente com grupo da MU. Quanto aos achados suspeitos de malignidade na RM pré-operatória, foram identificados mais frequentemente no grupo da MCRR do que no grupo da MU, sugerindo que a existência dos mesmos contribuiu para a escolha da MCRR em detrimento da MU.⁴⁸ Xia *et al.* demonstraram no seu estudo que, por si só, a RM pré-operatória não era um preditor independente da escolha da MCRR. Em vez disso, eram os resultados suspeitos de malignidade detetados que se associavam a um aumento de 7 vezes na probabilidade de optar pela MCRR.⁴⁹ King *et al.* verificaram uma baixa taxa de neoplasias invasivas ocultas no grupo das MCRR (1,2%), pelo que sugeriram o desaconselhamento da utilização rotineira da RM pré-operatória no processo de decisão sobre a MCRR.⁵⁰

Outros trabalhos, contrariam os resultados dos estudos anteriores, referindo não haver associação entre a RM pré-operatória e a MCRR, podendo estar em causa alguns fatores não determinados.^{46,51,52}

3.3.3 O papel das técnicas de reconstrução mamária

Ultimamente, tem-se verificado um aumento da taxa de reconstrução mamária, coincidente com o aumento da realização da MCRR, nomeadamente em mulheres jovens com tumores em estadiamento inicial, e seguindo uma tendência para o uso de implantes protésicos.^{53,54} Apesar do medo de recorrência de cancro ser a principal razão para a escolha da MCRR, o desejo por simetria parece desempenhar um papel significativo na tomada de decisão destas mulheres, principalmente quando apresentam ptose mamária ou mamas de grandes dimensões.^{3,26,54} No estudo de Huang *et al.* verificou-se que em 52,7% das mulheres, o desejo de simetria mamária era um fator de elevada importância na escolha da MCRR.⁵⁵

Diversos autores referem que as mulheres submetidas a MCRR realizam mais frequentemente reconstrução mamária imediata que aquelas que optam pela MU, sendo também a utilização de implantes mamários um forte preditor para esta intervenção.^{11,46,50,53}

A simetria pode ser atingida após MU, através da manipulação da mama nativa contralateral, quer seja por aumento mamário, mastopexia ou redução.⁵⁴ É tipicamente mais fácil igualar a mama nativa contralateral recorrendo a uma reconstrução unilateral com tecido autólogo,

apesar de ser igualmente possível atingir a simetria com recurso a um implante sintético.⁵⁴ No entanto, a longo prazo, as doentes com um implante sintético unilateral, irão necessitar, com maior probabilidade, de uma nova intervenção.⁵⁴

Apesar de alguns autores referirem a possibilidade de se atingir simetria mamária apenas com MU, a ASBrS considera que a reconstrução bilateral no mesmo tempo cirúrgico possibilita uma maior liberdade e menores restrições quanto às opções de técnicas cirúrgicas reconstrutivas, culminando possivelmente em melhores resultados estéticos.³

O papel da reconstrução mamária na escolha da MCRR tem crescido, particularmente com o aumento de oferta das técnicas reconstrutivas autólogas.³¹ Quando se opta por um enxerto autólogo, importa explicar às doentes que certas zonas do corpo dadoras de tecido apenas poderão ser usadas uma única vez.⁵⁶ É o caso do enxerto autólogo da região abdominal, que ao ser usado apenas para reconstrução unilateral, condiciona uma exclusão de metade desse tecido, impedindo o seu uso posterior numa reconstrução contralateral.^{3,56} Buchanan *et al.* referem que a escolha da reconstrução autóloga influencia algumas doentes a optar pela MCRR, ao considerar-se que a região abdominal dadora do excerto apenas pode ser manipulada uma única vez para reconstrução.⁵⁴ A MB, permite assim, um aproveitamento total do tecido dador desta região.

O avanço na cirurgia reconstrutiva da mama, nomeadamente através da introdução da mastectomia poupadora de complexo aréolo-mamilar, parece ter tido impacto na escolha da MCRR.⁴⁸ Esta técnica possibilita uma reconstrução mamária com uma aparência mais natural, com preservação da pele nativa e do complexo aréolo-mamilar.⁵⁶ Nas situações de MBRR sem diagnóstico prévio de cancro, considera-se que a mastectomia poupadora de complexo aréolo-mamilar apresenta uma diminuição de risco equivalente a outras técnicas cirúrgicas como a mastectomia poupadora de pele e a mastectomia simples.⁵⁶

Importa também relatar que, apesar do tempo cirúrgico poder ser mais extenso, o tempo de recuperação no pós-operatório não é muito maior na reconstrução bilateral, comparativamente com a unilateral.⁵⁶

3.4 Consequências da realização da MCRR

3.4.1 Riscos e complicações cirúrgicas

Qualquer cirurgia implica um risco de complicações, que podem surgir tanto no imediato como de forma mais diferida. É o exemplo da infeção, hemorragia, necrose tecidular, trombose venosa profunda e das complicações anestésicas.³ Existem riscos e complicações próprias da realização de uma mastectomia, como é o caso do seroma, necrose cutânea do enxerto, necrose mamilar, hematoma, contratura capsular, síndrome da mama fantasma, alterações na mobilidade do membro superior e linfedema.^{14,33} Importa também considerar as

complicações secundárias à reconstrução mamária, particularmente no lado da MCRR (desde perda do implante, perda do enxerto, revisões antecipadas), bem como os procedimentos posteriores necessários para a finalização dessa mesma reconstrução.³

O consenso da ASBrS afirma que o risco de complicações cirúrgicas no local cirúrgico é aproximadamente o dobro quando a MCRR é realizada, e também que a MCRR, quando feita em conjunto com a reconstrução mamária, aumenta o número de cirurgias necessárias.^{2,3} A presença de comorbidades aumenta ainda mais o risco de complicações (patologia cardíaca, pulmonar, obesidade, diabetes, tabagismo, toma de corticosteroides ou anticoagulantes), devendo ser considerado o seu impacto na relação risco-benefício da MCRR.³

A MCRR é um procedimento com impacto a nível físico e que impede, por exemplo, a amamentação.¹ Exerce também um impacto a nível psicológico, podendo condicionar uma imagem corporal negativa e disfunção sexual.¹ Apesar da reconstrução mamária poder atenuar algumas destas consequências, a taxa de complicações após MB com reconstrução pode variar de 15 a 20%, com necessidade de re-intervenção precoce em 30-49% dos casos.¹ A ocorrência de complicações tardias como dor crónica e perda de contorno mamário devido a contratura capsular surge em até 3% das doentes.¹

No estudo por Ozturk *et al.*, foram observadas mais complicações no lado da mastectomia terapêutica do que na MCRR (23,9% vs 16,5%), sendo uma possível explicação a maior agressividade cirúrgica no lado terapêutico, a excisão ganglionar e a RT.¹⁴ A infeção foi considerada a complicação mais comum em ambos os lados (12,8% na mastectomia terapêutica e 8,3% na profilática), seguida por problemas da ferida cirúrgica (necrose cutânea e atraso da cicatrização) e formação de seroma.

Um outro estudo retrospectivo comparou, numa população de 1117 mulheres com CMU submetidas a MB, a taxa de complicações pós-cirúrgicas da mastectomia terapêutica e da MCRR, seguidas por reconstrução bilateral imediata com implantes.⁵⁷ A taxa global de complicações no lado da mastectomia terapêutica foi de 10,4%, enquanto na MCRR foi de apenas 5,6%. No entanto, concluíram que a realização da MCRR conferia um risco adicional de complicações em 3,3%. A contratura capsular e infeção foram mais prováveis de ocorrer no decurso da mastectomia terapêutica do que na MCRR. A possível razão da maior incidência de complicações na mastectomia terapêutica recai uma vez mais nos tratamentos adicionais (biópsia do gânglio sentinela e/ou linfadenectomia axilar). Apesar do que seria expectável, a taxa de revisão cosmética foi significativamente mais elevada na MCRR, comparativamente com a mastectomia terapêutica (2,8% vs 1,4%). As revisões cosméticas correspondem, na sua maioria, a procedimentos de mastopexia para melhoria de simetria, diminuição do espessamento das cicatrizes ou a transferência de tecido adiposo para correção do contorno mamário irregular.

No estudo de Schroeder *et al.*, verificou-se não haver diferença na taxa de complicações entre MU e MB, aquando da estratificação para realização ou não de reconstrução mamária.⁵⁸ O grupo de mulheres submetidas a reconstrução mamária, independentemente do tipo de mastectomia, apresentou uma maior taxa de complicações. Concluíram que a maior taxa de complicações associada à MCRR é atribuída à realização mais frequente de reconstrução mamária neste grupo.

Haug *et al.*, relataram uma maior duração de internamento hospitalar no grupo da MCRR, comparativamente com o grupo da MU (3 vs. 2 dias), apesar não haver diferença nas complicações entre ambos.⁵

Um maior número de cirurgias associa-se a uma maior probabilidade de complicações. Assim, importa não só alertar que o risco cirúrgico de uma MU não é o mesmo que uma MB, mas que a reconstrução mamária, muitas vezes realizada na sequência de uma MB, contribui para aumentar ainda mais o risco de complicações.

3.4.2 Impacto no tratamento oncológico

O impacto que o atraso na terapêutica adjuvante exerce no tratamento oncológico é ainda pouco claro.¹³ Apesar disso, a ASBrS sugere que a MCRR afete negativamente os resultados do tratamento oncológico do cancro conhecido, principalmente em mulheres com baixo risco de desenvolvimento de CMC.^{2,3}

Sharpe *et al.*, demonstraram que o atraso no início da terapêutica adjuvante foi significativamente maior no grupo de mulheres submetidas a MCRR, independentemente de fazerem ou não reconstrução mamária, comparativamente com as doentes submetidas a MU ou tumorectomia.⁵⁹

Como referido anteriormente, o risco de complicações cirúrgicas inerentes à realização de uma MB é superior ao de uma MU. Por sua vez, essas complicações, poderão ser responsáveis pelo atraso no início da terapêutica adjuvante, como a QT e RT, que seriam recomendadas após o tratamento cirúrgico.³

Gagliato *et al.*, afirmam que, em doentes de alto risco (tumores de estádios mais avançados, triplos negativos ou HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2* - positivos), a ocorrência de atrasos na terapêutica adjuvante, derivados de complicações cirúrgicas major da MCRR, condiciona piores resultados oncológicos.⁶⁰

Assim, estando a MB associada a maior taxa de complicações, originará com maior probabilidade atrasos no início da terapêutica adjuvante, afetando negativamente o tratamento do tumor conhecido.

3.4.3 Sequelas físicas e psicológicas

As implicações da MCCR vão muito além da redução do risco de CMC, sendo a imagem corporal e o impacto psicológico fatores a ter em conta na tomada da decisão terapêutica. Enquanto muitas mulheres lidam favoravelmente com a MCCR, experienciando uma diminuição da ansiedade relacionada com o cancro, outras mantêm níveis aumentados de ansiedade e sofrimento após a intervenção.³⁶

As doentes que desejam a MCCR apresentam normalmente elevada preocupação com o cancro e elevados níveis de ansiedade, encarando esta cirurgia como a solução para os seus medos e receios. De facto, a longo prazo, quando questionadas acerca da satisfação sobre a MCCR, 80 a 90% afirmam estar satisfeitas, e que não só escolheriam repetir a intervenção como também a recomendariam a outras mulheres.^{2,6,61} No entanto, pode estar associada a um impacto negativo a nível físico, emocional e sexual, com aproximadamente 10% das doentes a arrependem-se desta intervenção.²

O impacto da MCCR na imagem corporal e sexualidade é notório. Apesar da satisfação global reportada pela maioria das mulheres, 20 a 30% também referem descontentamento relativamente à imagem corporal, dor crónica, problemas com implantes e disfunção sexual.²

Atualmente, a maioria das doentes submetidas a MCCR realiza simultaneamente uma reconstrução mamária.⁶ O estudo de Anderson *et al.*, refere que os scores de imagem corporal são piores no grupo de mulheres submetidas a MCCR, comparativamente com a cirurgia conservadora de mama, apesar da elevada satisfação com a decisão de realizar a MCCR.⁶¹ Verificaram ainda que o grupo submetido a MCCR sem reconstrução relatou a menor satisfação com a aparência mamária. Já o grupo submetido a MCCR com reconstrução atingiu níveis tão elevados de satisfação quanto o grupo da cirurgia conservadora da mama.

Num estudo transversal cuja população era composta por mulheres submetidas a MCCR, concluiu-se que a cirurgia se associou a resultados piores que o inicialmente expectável.⁶² Trinta e três por cento das mulheres referiram que o número de intervenções necessárias ultrapassou o esperado. Vinte e oito por cento relataram maior dormência e formigueiros que o expectável e 42% referiram maior disfunção sexual após a cirurgia. Apesar destes resultados, 80% das mulheres afirmaram estar extremamente confiantes na escolha da MCCR, e ainda 90% afirmam que escolheriam novamente repetir a intervenção.

3.4.4 Impacto na sobrevivência global e na sobrevivência livre de doença

Não existem estudos prospetivos randomizados sobre o impacto da MCCR na sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de doença (DFS).³

A revisão sistemática de 2018 da Cochrane analisou 61 estudos, num total de 15077 mulheres, com uma variedade de fatores de risco para cancro da mama e que foram submetidas a MCRR.⁹ Reportou-se que, apesar da MCRR demonstrar uma redução na incidência de CMC, não existiu diferença significativa na OS. Para além disso, alertou-se para a necessidade de estudos que controlem múltiplas variáveis confundidoras, uma vez que a existência de vieses de seleção (mulheres mais jovens, com menos comorbilidades, com tumores em estádios mais precoces) contribui para obter melhores resultados de OS nos grupos da MCRR.

Yu T. concluiu que a MCRR não oferecia benefício na OS nas doentes com carcinoma lobular invasivo.¹⁰ No estudo de Chung *et al.*, não houve diferença estatisticamente significativa da OS entre os grupos da MCRR e MU.⁴⁸ Contudo, verificou-se uma tendência para a melhoria da DFS no grupo da MCRR. Pesce *et al.*, referiram que em mulheres jovens (<45 anos) com tumor negativo para RE e submetidas a MCRR, não houve melhoria na OS, comparando com as mulheres submetidas a MU.⁶³

Apesar de reduzir o risco de CMC, a MCRR não altera o risco de recorrência associado ao tumor índex. Os CMC que se chegam a desenvolver apresentam, na maioria das vezes, estágio I, T1, N0 e RE positivos. Por este motivo, para a maioria das doentes, o CMC apresenta um reduzido impacto na sobrevivência.³³

Já para doentes com risco elevado de CMC, como é o caso das portadoras de mutação nos genes BRCA (1 ou 2), os estudos retrospectivos indicam benefício na OS após MCRR.³ É o exemplo de Metcalfe K., que sugere que mulheres com mutação BRCA e diagnóstico de CMU de estágio I ou II, apresentam maior taxa de sobrevivência quando submetidas a MB, do que quando tratadas apenas com MU (88% vs 66%).⁶⁴ Estes resultados estão de acordo com o estudo de Evans D. *et al.*⁶⁵ Na sua população de mulheres com mutação BRCA e diagnóstico de CMU, a taxa de sobrevivência nos 10 seguintes era de 89% no grupo da MCRR e 77% no grupo da MU, pelo que se concluiu haver uma melhoria na sobrevivência após MCRR. Boughey *et al.* apresentaram o seguimento mais longo, com média de 17,3 anos, tendo verificado uma melhoria da sobrevivência nas mulheres com história familiar de cancro da mama quando submetidas a MCRR para tratamento de CMU.⁶⁶

Mantém-se a questão sobre se a MCRR melhora a sobrevivência. Para obtermos uma resposta, necessitaríamos de um grande ensaio clínico randomizado. No entanto, os desafios éticos e psicossociais associados, acabam por limitar a sua execução.⁴⁸

3.4.5 Impacto na qualidade de vida

A satisfação com a decisão de realizar a MCRR e com resultado cosmético, o bem-estar psicológico, o impacto na imagem corporal, nas relações interpessoais e na sexualidade são fundamentais para a preservação da qualidade de vida destas mulheres.

Num estudo prospetivo com uma população de 60 mulheres submetidas a MCRR para tratamento de CMU e reconstrução imediata, o resultado da avaliação da qualidade de vida 2 anos após a MCRR foi equiparável à da população geral, sem diferenças a nível da ansiedade, depressão e sexualidade.⁶⁷ No entanto, mais de metade das mulheres reportaram pelo menos um problema relacionado com imagem corporal (pior aparência das cicatrizes, menor atratividade e feminidade) nos dois anos após a intervenção.

A influência que a MCRR exerce sobre a qualidade de vida das mulheres é notável, merecendo ser discutida no processo de discussão terapêutica.

4. Discussão e Conclusão

As doentes com CMU esporádico apresentam um risco não desprezível de desenvolverem CMC, rondando os 2-6% em 10 anos. Apesar da maioria não vir a desenvolver um segundo cancro da mama primário, as estratégias de redução desse risco, como a MCRR, poderão ser apropriadas para algumas mulheres.

Nos últimos anos, o interesse na realização da MCRR acentuou-se, a partir do momento que as figuras públicas partilharam as suas experiências com a cirurgia mamária profilática. Também o desenvolvimento das técnicas de sequenciação genética, da reconstrução mamária e os próprios meios complementares imagiológicos contribuíram de forma substancial para impulsionar a prática da MCRR.

A literatura é consensual relativamente à redução do risco de CMC após uma MCRR, podendo ser razão suficiente para muitas mulheres se sentirem motivadas a realizar esta intervenção. Saliencia-se, contudo, uma sobrestimação do risco de CMC por parte destas mulheres, pelo que o papel dos médicos é fundamental, ao assegurar que as doentes tenham a informação mais precisa relativamente ao seu risco de CMC. Para esse cálculo, deve-se ter em conta fatores modificadores de risco, como a história pessoal e familiar de cancro da mama e ovário, mas também a pesquisa, através de técnicas de sequenciação genética, de eventuais mutações em genes de suscetibilidade de cancro da mama.

Algumas mulheres procuram a MCRR como forma de obter melhor simetria mamária após reconstrução, enquanto outras valorizam mais a ansiedade relacionada com os exames imagiológicos de seguimento. Há, no entanto, quem decida submeter-se a esta cirurgia com a expectativa de que lhe vai trazer uma melhoria na sobrevivência.

Apesar de não haver ensaios clínicos randomizados até à data que avaliem o impacto na OS e DFS, os estudos retrospectivos não sugerem um benefício claro na sobrevivência para a maioria das mulheres com CMU e que optam pela MCRR. No entanto, os estudos parecem demonstrar benefício na OS para as mulheres portadoras de mutação patogénica nos genes BRCA, que apresentam um risco de CMC de 20-40% em 10 anos.

Ainda assim, é fundamental que as doentes tenham consciência dos riscos e complicações quando escolhem submeter-se a uma MCRR. Trata-se de uma intervenção muito mais extensa, uma vez que é uma MB, e cujo potencial de complicações ainda é maior quando se associa a reconstrução mamária bilateral. Os estudos evidenciam um aumento para o dobro do risco de complicações, maior necessidade de re-intervenções precoces e um possível aumento do tempo de internamento. Tudo isto pode culminar num atraso do tratamento adjuvante do cancro conhecido, nomeadamente na QT e RT pós-cirúrgicas. O impacto negativo a nível físico, emocional e no bem-estar sexual é coerente ao longo dos estudos, apesar de prevalecer sempre uma elevada satisfação das mulheres relativamente à MCRR.

A MB parece, contudo, oferecer melhores resultados cosméticos, ao atingir-se uma melhor simetria mamária. As mulheres deixarão também de necessitar de rastreios periódicos como a mamografia, podendo ter algum impacto na redução da ansiedade das mesmas.

Apesar da escassa evidência da eficácia clínica da MCRR (sem melhoria na sobrevivência e com aumento das complicações cirúrgicas) e da existência de alguns consensos com recomendações sobre o tema (ASBrS, NCCN, Manchester), cada vez mais mulheres sem história familiar de cancro da mama ou mutação patogénica BRCA optam por uma MB para tratamento de CMU.

Os estudos referem que as mulheres com CMU e risco intermédio de CMC não apresentam benefício com a realização da MCRR, devendo ser desaconselhada.

Contudo, há situações que acarretam elevado risco de CMC, e que por esse motivo, a MCRR deverá ser considerada. É o caso de mulheres com mutação BRCA (1 ou 2), uma forte história familiar de cancro da mama ou ovário na ausência de mutação conhecida ou a presença de antecedentes de irradiação mediastínica antes dos 30 anos, na sequência de tratamento de linfoma de Hodgkin. Outras mutações em genes de elevada penetrância como PALB2, TP53, PTEN, STK11 e CDH1, apesar de mais raras, apresentam elevado risco de CMC, pelo que a MCRR também poderá ser equacionada.

Nas doentes com diagnóstico de CMU em estágio avançado, no qual é urgente o início da terapêutica adjuvante e em que o risco de recorrência do cancro atual supera o risco de surgimento de CMC, a MCRR deverá ser desaconselhada. O mesmo acontece na presença de comorbilidades que tornem o risco de complicações cirúrgicas superior aos benefícios, desaconselhando-se a MCRR. Por fim, quando uma doente com CMU apresenta resultado negativo para mutação BRCA e possui familiares portadores dessa mesma mutação, a MCRR deve igualmente ser desaconselhada.

Em conclusão, a comunicação com as doentes sobre a MCRR é particularmente desafiante, uma vez que os motivos que presidem à escolha de uma cirurgia mais invasiva são baseados numa complexidade de crenças e sentimentos. Uma abordagem multidisciplinar adaptada individualmente a cada doente é de extrema importância. Os cirurgiões são responsáveis por informar acerca dos riscos e benefícios da MCRR, incluindo a doente no processo de decisão terapêutica, e assegurando assim que as escolhas estejam de acordo com os valores e objetivos pessoais.

5. Agradecimentos

Agradeço à minha coorientadora, Dra. Inês Gante, e orientadora, Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, por toda a atenção e disponibilidade na orientação deste trabalho, pelo rigor que sempre inculcaram, pelos conselhos e dúvidas esclarecidas.

À minha família e amigos, o meu eterno agradecimento, pois sem eles, não seria a pessoa que sou hoje.

Dedico este trabalho à minha mãe, que venceu corajosamente a luta contra o cancro da mama.

6. Referências Bibliográficas

1. Lester-Coll NH, Lee JM, Gogineni K, Hwang WT, Schwartz JS, Prosnitz RG. Benefits and risks of contralateral prophylactic mastectomy in women undergoing treatment for sporadic unilateral breast cancer: a decision analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(1):217–26.
2. Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Additional Considerations and a Framework for Shared Decision Making. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3106–11.
3. 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.* 2016;23(10):3100–5.
4. Fairbairn K, Cervantes A, Rayhrer C, Steen S. Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(2):323–9.
5. Huang J, Chagpar A. Complications in patients with unilateral breast cancer who undergo contralateral prophylactic mastectomy versus unilateral mastectomy. *Surg (United States)* [Internet]. 2018;164(6):1347–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.044>
6. Rutgers EJT. Is prophylactic mastectomy justified in women without BRCA mutation? *Breast* [Internet]. 2019;48:S62–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(19\)31126-9](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(19)31126-9)
7. Bedrosian I, Parker PA, Brewster AM. Who should get a contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer? *Cancer.* 2019;125(9):1400–3.
8. Ramaswami R, Morrow M, Jagsi R. Contralateral Prophylactic Mastectomy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 27;377(13):1288–91. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMclde1708293>
9. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(4).
10. Yu TJ, Liu YY, Hu X, Di GH. No survival improvement of contralateral prophylactic mastectomy among women with invasive lobular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2018;118(6):928–35.
11. Jerome-D’Emilia B, Kushary D, Suplee PD. Rising Rates of Contralateral Prophylactic Mastectomy as a Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Nurs.* 2019;42(1):12–9.

12. Schellenberg AE, Stypulkowski A, Cordeiro E, Holloway CMB, Eisen A, Scheer AS. Practitioner Opinion on Contralateral Prophylactic Mastectomy: How Do We Steer a Patient-Driven Discussion? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(11):3489–94. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07432-6>
13. Bjelic-Radisic V, Singer C, Tamussino K, Kölbl H, Petru E, Volgger B, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer without a family history or genetic predisposition: Consensus statement from the Austrian Gynecologic Oncology Working Group of the Austrian Society of Obstetrics and Gynecology. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;
14. Ozturk CN, Ozturk C, Soucise A, Ahsan N, Kuhn J, Platek M, et al. Bilateral immediate two-stage breast reconstruction in patients with unilateral breast cancer: Outcomes analysis and risk assessment. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2021;74(3):480–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.136>
15. Montagna G, Morrow M. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer: what to discuss with patients. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2020;20(3):159–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1732213>
16. Metcalfe KA, Retrouvey H, Kerrebijn I, Butler K, O'Neill AC, Cil T, et al. Predictors of uptake of contralateral prophylactic mastectomy in women with nonhereditary breast cancer. *Cancer*. 2019;125(22):3966–73.
17. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015;13(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-015-0638-y>
18. Portschy PR, Abbott AM, Burke EE, Nzara R, Marmor S, Kuntz KM, et al. Perceptions of Contralateral Breast Cancer Risk: A Prospective, Longitudinal Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3846–52.
19. Abbott A, Rueth N, Pappas-Varco S, Kuntz K, Kerr E, Tuttle T. Perceptions of contralateral breast cancer: An overestimation of risk. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3129–36.
20. Basu NN, Hodson J, Chatterjee S, Gandhi A, Wisely J, Harvey J, et al. The Angelina Jolie effect: Contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–10.
21. Dunlop K, Kirk J, Tucker K. In the wake of Angelina - Managing a family history of breast cancer. *Aust Fam Physician*. 2014;43(1):76–8.
22. Sabel MS, Cin SD. Trends in Media Reports of Celebrities' Breast Cancer Treatment Decisions. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2795–801.
23. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing

- mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):435–42.
24. Mao J, Jorm L, Sedrakyan A. Trends in Use of Risk-Reducing Mastectomy in a Context of Celebrity Decisions and Media Coverage: An Observational Study in the United States and Australia. *Health Serv Res.* 2018;53:2682–95.
 25. Bellavance E, Peppercorn J, Kronsberg S, Greenup R, Keune J, Lynch J, et al. Surgeons' Perspectives of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):2779–87.
 26. Scheepens JCC, Veer L van 't, Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast* [Internet]. 2021;56:61–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.02.003>
 27. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(4):651–72.
 28. Dutta SW, Trifiletti DM, Grover S, Romano KD, Janowski EM, Showalter SL. The Effect of Receptor Status on Mastectomy and Contralateral Prophylactic Mastectomy Rates in Early Stage Invasive Breast Carcinoma. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(2):121–7.
 29. Reiner AS, John EM, Brooks JD, Lynch CF, Bernstein L, Møller L, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: A report from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):433–9.
 30. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing use of contralateral prophylactic mastectomy despite no improvement in long-term survival for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2017;265(3):581–9.
 31. Kenny R, Reed M, Subramanian A. Mastectomy for risk reduction or symmetry in women without high risk gene mutation: A review. *Int J Surg* [Internet]. 2018;50:60–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.12.022>
 32. Bramley M, Barber M, Fowler C, Grimsey E, Hu J, MacNeill F, et al. Contralateral mastectomy for unilateral breast cancer: Association of Breast Surgery summary statement. 2017;(1). Available from: <https://associationofbreastsurgery.org.uk/media/64199/abs-summary-statement-contralateral-mx.pdf>
 33. Krontiras H, Farmer M, Whatley J. Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):677–85.
 34. Singer CF, Tea MK, Pristaux G, Hubalek M, Rappaport C, Riedl CC, et al. Clinical

- Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(23–24):981–6.
35. Elsayegh N, Webster RD, Gutierrez Barrera AM, Lin H, Kuerer HM, Litton JK, et al. Contralateral prophylactic mastectomy rate and predictive factors among patients with breast cancer who underwent multigene panel testing for hereditary cancer. *Cancer Med.* 2018;7(6):2718–26.
 36. 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.* 2017;24(2):375–97.
 37. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, Cogswell JA, Heins CN, Couch FJ, et al. Impact that Timing of Genetic Mutation Diagnosis has on Surgical Decision Making and Outcome for BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3232–8.
 38. Wang F, Amara D, Peled AW, Sbitany H, Foster RD, Ewing CA, et al. Negative Genetic Testing Does Not Deter Contralateral Prophylactic Mastectomy in Younger Patients with Greater Family Histories of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3338–45.
 39. Tuttle TM, Burke EE, Hui JYC. Genetic Testing and De-escalation of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021;28(9):4764–6. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09892-1>
 40. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(1):77–102.
 41. Childers CP, Childers KK, Maggard-Gibbons M, Macinko J. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3800–6.
 42. Armstrong J, Lynch K, Virgo KS, Schwartz MD, Friedman S, Dean M, et al. Utilization, Timing, and Outcomes of BRCA Genetic Testing Among Women With Newly Diagnosed Breast Cancer From a National Commercially Insured Population: The ABOARD Study. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(2):e226–35.
 43. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(10):3025–31. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07549-8>
 44. Metcalfe KA, Eisen A, Poll A, Candib A, McCready D, Cil T, et al. Frequency of

- Contralateral Prophylactic Mastectomy in Breast Cancer Patients with a Negative BRCA1 and BRCA2 Rapid Genetic Test Result. Vol. 28, *Annals of Surgical Oncology*. 2021. p. 4967–73.
45. Terkelsen T, Rønning H, Skytte AB. Impact of genetic counseling on the uptake of contralateral prophylactic mastectomy among younger women with breast cancer. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2020;59(1):60–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1648860>
 46. Yi M, Hunt KK, Arun BK, Bedrosian I, Barrera AG, Do KA, et al. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res*. 2010;3(8):1026–34.
 47. Surgeons TASOB. Consensus Guideline on Diagnostic and Screening Magnetic Resonance Imaging of the Breast. 2017;76–99.
 48. Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim MS, 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.
 49. Xia C, Schroeder MC, Weigel RJ, Sugg SL, Thomas A. Rate of Contralateral Prophylactic Mastectomy is Influenced by Preoperative MRI Recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4133–8.
 50. King TA, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2158–64.
 51. Guilfoyle C, Christoudias M, Collett AE, Gracely EJ, Frazier TG, Barrio A V. Effect of Preoperative MRI on mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy rates at a community hospital by a single surgeon. *Breast J*. 2014;20(1):79–83.
 52. Rahbar H, Hanna LG, Gatsonis C, Mahoney MC, Schnall MD, DeMartini WB, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in the American College of radiology imaging network 6667 trial: Effect of breast MR imaging assessments and patient characteristics. *Radiology*. 2014;273(1):53–60.
 53. Chen H, Zhang P, Zhang M, Wang M, Bai F, Wu K. Growing Trends of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Reconstruction in Young Breast Cancer. *J Surg Res* [Internet]. 2019;239:224–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.02.002>
 54. Buchanan PJ, Abdulghani M, Waljee JF, Kozlow JH, Sabel MS, Newman LA, et al. An analysis of the decisions made for contralateral prophylactic mastectomy and breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(1):29–40.
 55. Huang J, Chagpar A. Factors associated with decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy versus unilateral mastectomy. *Am J Surg* [Internet].

- 2019;218(1):170–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.11.040>
56. Eisemann BS, Spiegel AJ. Risk-Reducing Mastectomy and Breast Reconstruction: Indications and Evidence for Current Management Strategies. *Clin Plast Surg*. 2018;45(1):129–36.
 57. Nealon KP, Sobti N, Gadd M, Specht M, Liao EC. Assessing the additional surgical risk of contralateral prophylactic mastectomy and immediate breast implant reconstruction. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2020;179(2):255–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05460-0>
 58. Schroeder MC, Tien YY, Erdahl LM, Lizarraga IM, Viyyuri BR, Sugg SL. The relationship between contralateral prophylactic mastectomy and breast reconstruction, complications, breast-related procedures, and costs: A population-based study of health insurance data. *Surg (United States) [Internet]*. 2020;168(5):859–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.06.030>
 59. Sharpe SM, Liederbach E, Czechura T, Pesce C, Winchester DJ, Yao K. Impact of bilateral versus unilateral mastectomy on short term outcomes and adjuvant therapy, 2003-2010: A report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2920–7.
 60. De Melo Gagliato D, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):735–44.
 61. Anderson C, Islam JY, Elizabeth Hodgson M, Sabatino SA, Rodriguez JL, Lee CN, et al. Long-Term Satisfaction and Body Image After Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1499–506.
 62. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hirshfield-bartek J, et al. Perceptions, Knowledge, and Satisfaction With Contralateral Prophylactic Mastectomy Among Young Women With Breast Cancer. *Ann Intern Med*. 2013;159:373–81.
 63. Pesce C, Liederbach E, Wang C, Lapin B, Winchester DJ, Yao K. Contralateral Prophylactic Mastectomy Provides No Survival Benefit in Young Women with Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(10):3231–9.
 64. 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 [Internet]*. 2014;348(February):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g226>
 65. 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.

66. 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.
67. Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B, Wickman M, Johansson H, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: A prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *Eur J Cancer [Internet]*. 2012;48(17):3150–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.023>