



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**1º CONCURSO ESPECIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE POR LICENCIADOS  
EM MEDICINA PELA FMUC PRÉ-BOLONHA**

**RAQUEL PATRÍCIA SILVA RAPOSO**

**ORIENTAÇÃO CLÍNICA DAS MULHERES COM  
TESTE POSITIVO PARA MUTAÇÕES EM  
BRCA1 OU BRCA2**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**INV. DOUTORA LUÍSA MARIA QUENTAL MOTA VIEIRA**

**PROF. DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS**

**SETEMBRO 2009**

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**ORIENTAÇÃO CLÍNICA DAS MULHERES COM**  
**TESTE POSITIVO PARA MUTAÇÕES EM**  
**BRCA1 OU BRCA2**

**RAQUEL PATRÍCIA SILVA RAPOSO**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**INV. DOUTORA LUÍSA MARIA QUENTAL MOTA VIEIRA**

**PROF. DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS**

**SETEMBRO 2009**



## **AGRADECIMENTOS**

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que este artigo fosse realizado. A todos eles deixo aqui o meu agradecimento sincero.

Em primeiro lugar, é com muito carinho que agradeço à Investigadora Doutora Luísa Mota Vieira por se ter disponibilizado para coordenar o meu trabalho, apesar dos desafios presentes desde o início desta jornada. Graças à sua vasta experiência, boa vontade e dedicação, foi possível concretizar este projecto que tanto contribuiu para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Em segundo lugar, agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias pelos conhecimentos transmitidos, apoio prestado e pela motivação demonstrada.

Gostaria também de agradecer à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra por ter proporcionado a oportunidade de realizar o Mestrado Integrado em Medicina, fundamental para o meu futuro profissional.

Para finalizar, é com grande amor e amizade que agradeço aos meus pais, irmãs e amigos, pela força e coragem transmitida e pelo apoio incondicional.

# ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	<i>i</i>
<i>Índice de Figuras</i>	<i>iii</i>
<i>Índice de Tabelas</i>	<i>iii</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>iv</i>
<i>Lista de Websites úteis</i>	<i>v</i>
<i>Resumo</i>	<i>vi</i>
<i>Abstract</i>	<i>vii</i>
<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Teste genético para identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 nas mulheres de risco elevado</b>	<b>4</b>
<b>3. Orientação clínica das mulheres portadoras de mutações BRCA</b>	<b>6</b>
<b>3.1. Prevenção primária</b>	<b>7</b>
3.1.1. Mastectomia profilática	7
3.1.2. Anexectomia bilateral profilática	10
3.1.3. Quimioprevenção	14
<b>3.2. Prevenção secundária</b>	<b>17</b>
3.2.1. Vigilância mamária	17
3.2.1.1. Novas modalidades diagnósticas	20
3.2.2. Vigilância ginecológica	20
<b>3.3. Prevenção terciária</b>	<b>22</b>
3.3.1. Acompanhamento sem realização de cirurgia profilática	22
3.3.2. Acompanhamento após cirurgias profiláticas	22
3.3.2.1. Mastectomia profilática	23
3.3.2.2. Anexectomia bilateral profilática	24
3.3.2.3. Mastectomia profilática e anexectomia bilateral profilática	25
3.3.3. Acompanhamento psicológico	25
<b>4. Cancro no homem portador de mutações BRCA</b>	<b>28</b>
<b>5. Considerações finais</b>	<b>29</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>31</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Relação entre o cancro da mama esporádico, familiar, hereditário e associado a <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> numa dada população (Verhoog <i>et al</i> ,2000).-----	2
--	---

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Risco de cancro estimado associado a alterações em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .....	2
<b>Tabela 2.</b> Idade média de diagnóstico de cancro da mama em mulheres de alto risco em duas gerações: antecipação genética (Adaptado de Dagan and Gershoni-Baruch, 2002).....	3
<b>Tabela 3.</b> Critérios sugestivos de referência para aconselhamento e teste genético (Adaptado de Nusbaum and Isaacs, 2007).....	5
<b>Tabela 4.</b> Resultados do teste genético (Adaptado de Allain 2008).....	5
<b>Tabela 5.</b> Estudos que comparam a eficácia da vigilância com a da cirurgia profilática.....	8
<b>Tabela 6.</b> Tipos de mastectomia profilática (Adaptado de Jatoi and Anderson, 2008).....	9
<b>Tabela 7.</b> Estudos que avaliam o impacto da anexectomia bilateral profilática no risco de cancro da mama ou ginecológico associado a mutações em <i>BRCA</i> .....	12
<b>Tabela 8.</b> <i>Guidelines</i> recomendadas na vigilância mamária das portadoras de mutações <i>BRCA1/2</i>	17
<b>Tabela 9.</b> Estudos que comparam a especificidade e sensibilidade das técnicas imagiológicas utilizadas na vigilância mamária. ....	18

## ABREVIATURAS

<i>BRCA</i>	Breast cancer gene
CA-125	Cancer antigen 125
<i>CDH1</i>	Cadherin 1, type 1, E-cadherin
<i>CHEK2</i>	<i>CHK2</i> checkpoint homolog
CIS	Cancro <i>in situ</i>
FDA	Food and drug administration
MSRE	Moduladores selectivos dos receptores de estrogénio
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
<i>p53</i>	Tumor protein <i>p53</i>
PET	Tomografia por emissão de protões
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog
<i>STK11/LKB1</i>	Serine/threonine kinase 11
RM	Ressonância magnética
THS	Terapêutica hormonal de substituição
RE	Receptores de estragéneos

## LISTA DE WEBSITES ÚTEIS

Human Genome Project

[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)

The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

UpToDate

<http://www.uptodate.com/home/index.html>

Breas Cancer Risk Assessment Tool

<http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>

VI Reunião de Consenso Nacional do Cancro da Mama

<http://www.spsenologia.pt/wp-content/uploads/2008/07/vi-reuniao-de-consenso-nacional-do-cancro-da-mama.pdf>

U.S. Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov/>

Clinical Trials

<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>

National Comprehensive Cancer Network

<http://www.nccn.org/index.asp>

Digital Mammographic Imaging Screening Trial

<http://www.cancer.gov/dmist>

NIH Consensus Development Program

<http://consensus.nih.gov/>



## RESUMO

**Enquadramento:** Os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares e genéticos do cancro levaram a uma gestão mais “personalizada” da doença. Este conceito aplicado ao cancro da mama e/ou ovário permitiu revelar que as mulheres portadoras de mutações germinativas em *BRCA* apresentam uma maior probabilidade de desenvolver este tipo de cancro. Além disso, essa informação contribuiu para a elaboração de *guidelines* direccionadas para a orientação clínica destas mulheres, uma vez que a decisão a tomar é complexa.

**Objectivos e métodos:** A presente revisão visa abordar a problemática da prevenção do cancro da mama e/ou ovário, bem como o acompanhamento – clínico e psicológico – das mulheres portadoras de mutações em *BRCA*, após a realização do teste genético. A metodologia escolhida baseou-se em artigos indexados na PubMed e *guidelines* disponíveis em websites clínicos.

**Resultados:** A orientação clínica destas pacientes inclui a profilaxia e vigilância do cancro. A cirurgia profilática é a estratégia actualmente mais recomendada, tendo a anexectomia bilateral profilática uma eficácia superior à mastectomia bilateral profilática. As alternativas que podem ser consideradas abrangem a vigilância e quimioprevenção. A vigilância mamária apresenta bons resultados comparativamente à ginecológica. A quimioprevenção está reservada para as mulheres que optam por participar em ensaios clínicos com os fármacos disponíveis (*i.e.*, tamoxifeno e raloxifeno).

**Conclusões:** A orientação clínica das portadoras saudáveis de mutações em *BRCA* requiere uma estratégia preventiva individual, na qual a intervenção de uma equipa multidisciplinar e especializada é fundamental. A decisão não cabe ao clínico, mas sim à própria paciente após esta ter sido totalmente informada e esclarecida em consultas de aconselhamento genético.

**Palavras-chave:** Cancro da mama e/ou ovário; mutações em *BRCA*; cirurgia profilática; quimioprevenção; vigilância; orientação clínica; *guidelines*.

## **ABSTRACT**

**Background:** Advances in understanding molecular and genetic mechanisms of cancer have led to an "individualized" management of the disease. This concept applied to breast and/or ovarian cancer has revealed that women with *BRCA* germ-line mutations have a higher risk on the development of this type of cancer. Furthermore, this information contributed to the development of guidelines projected for the clinical orientation of these women, considering that the decision is complex.

**Objectives and methods:** This review aims to address the problematic of preventing breast and/or ovarian cancer, as well as the monitoring - clinical and psychological - of women with *BRCA* mutations, after concluding the genetic testing. The methodology chosen was based on articles indexed in PubMed and guidelines available on clinic websites.

**Results:** The clinical orientation of these patients includes cancer prophylaxis and surveillance. Prophylactic surgery is currently the most recommended strategy, with prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy having a superior efficacy compared to bilateral prophylactic mastectomy. Other alternatives include surveillance and chemoprevention. Breast surveillance yields good results compared to gynaecologic surveillance. Chemoprevention is reserved for women who choose to join clinical trials with the available drugs (*i.e.* tamoxifen and raloxifene).

**Conclusions:** A clinical practice guideline of healthy carriers of *BRCA* mutations requires an individual preventive strategy, in which the intervention of a multidisciplinary and specialist team is crucial. The decision is not the physician responsibility, but the patient herself after being fully informed and enlightened on genetic counselling.

**Key-words:** breast and/or ovarian cancer; *BRCA* mutations; prophylactic surgery, chemoprevention; surveillance; clinical management; guidelines.

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro da mama é considerado um enorme desafio na área da saúde oncológica da mulher, com mais de 1 milhão de casos diagnosticados anualmente em todo o mundo (Bramley *et al.* 2006). A predisposição hereditária para o desenvolvimento deste tipo de cancro foi descrita, pela primeira vez, em 1866 pelo neurocirurgião francês Dr. Paul Broca (Warner, 2008). Contudo, as alterações genéticas responsáveis pelo cancro da mama hereditário e a sua localização só começaram a ser investigadas com o projecto de sequenciação do genoma humano (*Human Genome Project*<sup>1</sup>, 1980 – 2003).

Actualmente, o cancro hereditário corresponde a 5-10% dos tumores malignos da mama, dos quais cerca de 50% está associado a mutações germinativas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, localizados, respectivamente, em 17q12-q21 e 13q12.3 (Miki *et al.* 1994; Wooster *et al.* 1994) (Figura 1). Apesar da prevalência destes casos ser baixa, o risco cumulativo de cancro da mama durante a vida varia entre 47% e 66% nas mulheres americanas portadoras de mutações em *BRCA1* e entre 37% e 85% nas portadoras de mutações em *BRCA2*. Além disso, durante a vida, o risco estimado de cancro do ovário é de 35% a 46% para portadoras de mutações em *BRCA1* e ligeiramente mais baixo (de 13% a 23%) nas portadoras de mutações em *BRCA2* (Tabela 1).

---

<sup>1</sup> [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=BRCA1>

<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=BRCA2>

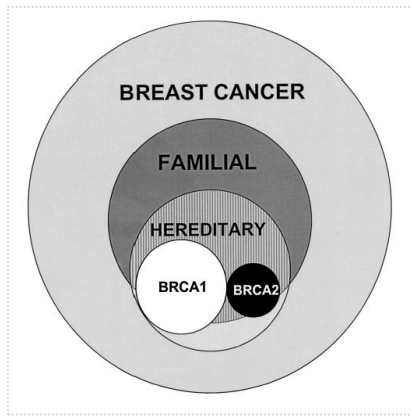


Figura 1. Relação entre o cancro da mama esporádico, familiar, hereditário e associado a *BRCA1* e *BRCA2* numa dada população (Verhoog *et al*, 2000).

Tabela 1. Risco de cancro estimado associado a alterações em *BRCA1* e *BRCA2*<sup>2</sup>

Tipo de cancro	Risco estimado (%)		
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	População em geral
Mama	47-66	37-85	12,5
Mama contralateral <sup>a</sup>	≤65	≤50	0,5-1
Ovário <sup>b</sup>	35-46	13-23	1,5
Cólon <sup>a</sup>	Baixo ou ligeiramente aumentado	Baixo ou ligeiramente aumentado	5
Próstata <sup>a</sup>	8-16	35-40	15
Mama masculin <sup>c</sup>	0,2-2,8	3,2-12	0,1
Pâncreas <sup>a</sup>	<10	<10	1,3

<sup>a</sup> Dados compilados de estudos de: Ford, D, *et al.* (1998) *Am J Hum Genet*; 62:676, Struewing, JP, *et al.* (1997) *N Engl J Med*; 336:1401, Antoniou, A, *et al.* (2003) *Am J Hum Genet*; 72:1117, Brose, MS, *et al.* (2002) *J Natl Cancer Inst*; 94:1365, King, MC, *et al.* (2003) *Science*; 302:643, Ford, D, *et al.* (1994) *Lancet*; 343:692, Breast Cancer Linkage Consortium. (1999) *J Natl Cancer Inst*; 91:1310, Thompson, D, *et al.* (2002) *J Natl Cancer Inst*; 94:1358, Garber, JE, *et al.* (2004) *J Natl Cancer Inst*; 96:2, Liede, A, *et al.* (2004) *J Clin Oncol*; 22:735, and Nusbaum and Isaacs (2007) *Mol Diag Ther*; 11:134.

<sup>b</sup> Dados retirados de: Chen, S, *et al.* (2007) *J Clin Oncol*; 25:1329.

<sup>c</sup> Dados retirados de: Tai, YC, *et al.* (2007) *J Natl Inst*; 99:1811.

É importante referir um fenómeno muito comum no cancro da mama em mulheres de risco elevado, designado “antecipação genética”. Este fenómeno é caracterizado por 3 situações clínicas: início da doença em idade precoce, aumento da gravidade da doença e maior número de indivíduos afectados nas gerações consecutivas. Um estudo foi realizado em mulheres de risco elevado, de origem Ashkenazi, divididas em dois grupos principais, um composto por

<sup>2</sup> Tabela adaptada de: Nusbaum and Isaacs (2007) e [http://www.uptodate.com/online/content/image.do?imageKey=prim\\_pi/cancer\\_r.htm&title=Cancer%20risks%20BRCA1%20and%20BRCA2](http://www.uptodate.com/online/content/image.do?imageKey=prim_pi/cancer_r.htm&title=Cancer%20risks%20BRCA1%20and%20BRCA2)

mães e o outro pelas respectivas filhas, portadoras ou não de mutações *BRCA*. Este estudo demonstrou que as filhas portadoras de mutações *BRCA* desenvolveram cancro da mama em idades significativamente mais jovens do que as não portadoras e que a geração de mães portadoras de mutações *BRCA1* desenvolveu cancro da mama mais cedo em comparação às portadoras de mutações *BRCA2* e às não portadoras. Tanto as mães como as filhas portadoras de mutações *BRCA1* apresentam a predisposição de cancro em idades mais jovens, enquanto nas *BRCA2* está associado uma predisposição mais jovem na 2ª geração (Tabela 2) (Dagan and Gershoni-Baruch, 2002).

**Tabela 2. Idade média de diagnóstico de cancro da mama em mulheres de alto risco em duas gerações: antecipação genética (Adaptado de Dagan and Gershoni-Baruch, 2002)**

Estatuto genético	Nº de participantes do estudo		Idade média de diagnóstico de cancro da mama na 1ª geração (anos)	Idade média de diagnóstico de cancro da mama na 2ª geração	
Portadoras <i>BRCA1</i>	435	17	55,25 ± 14,21	44 ± 10,18	48,17 ± 9,32
Portadoras <i>BRCA2</i>		12		61,75 ± 14	
Sem mutação		406		57,08 ± 13,7	

Estas mutações seguem um padrão de transmissão autossómico dominante, o que significa que as familiares directas do indivíduo portador da mutação em *BRCA* têm uma probabilidade de 50% de possuir a mesma mutação (Saslow *et al.*, 2007).

Os portadores de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* apresentam ainda um risco acrescido de desenvolver outros cancros, por exemplo da próstata, pâncreas, cólon, vias biliares, estômago, pele ou carcinoma peritoneal primário (Goldberg and Borgen, 2006; Lux *et al.*, 2006). No entanto, a prevalência destes cancros é mais baixa quando comparada com a do cancro da mama e/ou ovário (Tabela 1).

A identificação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e a caracterização dos grupos de risco elevado permitiram um melhor entendimento da história natural e da patogénese do cancro da mama,

levando ao desenvolvimento de novas *guidelines* e a uma abordagem multidisciplinar das pacientes com predisposição genética para este cancro.

## **2. TESTE GENÉTICO PARA IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* NAS MULHERES DE RISCO ELEVADO**

É essencial identificar mulheres de alto risco e providenciar aconselhamento genético para que se possa avaliar o risco individual da doença, calcular a probabilidade de ser portadora da mutação, oferecer a possibilidade de realizar uma análise genética, aconselhar e promover cuidados preventivos primários e secundários, bem como oferecer apoio psicológico (Lux *et al.*, 2006).

O teste genético para as mutações em *BRCA1* e *BRCA2* tornou-se uma parte integrante do estudo das mulheres que apresentam história familiar sugestiva para cancro da mama e/ou ovário. Quando preconizado, pode identificar até 88% de todos os indivíduos que têm predisposição genética para este cancro, sendo os falsos negativos frequentemente associados a mutações mais raras, por exemplo, nos genes *p53*, *PTEN*, *STK11/LKB1*, *CDH1* e *CHEK2* (Oseni and Jatoi, 2008).

Se uma mulher apresentar uma probabilidade superior a 10% de ser portadora de mutação nos genes *BRCA*, o aconselhamento e teste genético devem ser considerados (Jatoi and Anderson, 2008; American Society of Clinical Oncology, 2003). Este valor pode ser calculado a partir de dados positivos da história familiar (Tabela 3) ou de modelos de avaliação de risco<sup>3</sup> que foram desenvolvidos para este propósito (Saslow *et al.*, 2007; Schwartz *et al.*, 2009).

---

<sup>3</sup> A título de exemplo, pode-se citar o Modelo de Gail, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad, bem como o modelo de Gail modificado que se encontra disponível online: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>

**Tabela 3. Critérios sugestivos de referência para aconselhamento e teste genético (Adaptado de Nusbaum and Isaacs, 2007)**

- 2 ou mais casos de cancro da mama diagnosticados com idade  $\leq 50$  anos na família
- Cancro do ovário e cancro da mama diagnosticado em idade precoce, num ramo da família
- Um indivíduo com cancro da mama ou mulher com cancro do ovário
- Homem com cancro da mama
- Descendência de Judeus Ashkenazi
- Familiares portadores de mutações em *BRCA1* e/ou *BRCA2* conhecida

O consentimento informado deve ser obtido antes da realização do teste genético e, na consulta, são discutidos detalhadamente os potenciais riscos e benefícios. As utentes devem compreender que este teste é “preditivo” e não “diagnóstico” (Taylor, 2001).

Após o teste, é importante realizar uma nova consulta de aconselhamento genético, uma vez que a interpretação apropriada dos resultados é crítica. Existem quatro resultados possíveis para este teste, que são descritos na Tabela 4.

**Tabela 4. Resultados do teste genético (Adaptado de Allain 2008)**

Resultado	Interpretação
Verdadeiro positivo (delecção)	A mutação identificada está associada a aumento do risco para cancro
Verdadeiro negativo	Não foi identificada mutação num indivíduo com mutação conhecida na família. Portanto, este indivíduo não tem risco elevado para desenvolver cancro
Não informativo	Nenhuma mutação foi identificada no indivíduo nem previamente na família. O indivíduo e os seus familiares podem mesmo assim apresentar risco elevado para cancro da mama, e as recomendações médicas devem ser baseadas na história familiar
Variante de significância indeterminada	A mutação foi identificada mas a sua significância clínica não é conhecida. O indivíduo e os seus familiares podem continuar a ter um risco elevado para desenvolver cancro e as recomendações médicas baseam-se na história familiar.

A informação do resultado do teste pode ter um impacto na avaliação médica. As mulheres que apresentam um resultado positivo para uma mutação familiar conhecida podem tomar decisões informadas sobre quando devem iniciar a vigilância do cancro, o tipo de rastreio necessário, e se devem ou não considerar a realização de cirurgias profiláticas. Nas mulheres

com resultado verdadeiro-negativo esta abordagem não será necessária (Allain 2008). Os resultados indeterminados estão fora do âmbito deste artigo.

### **3. ORIENTAÇÃO CLÍNICA DAS MULHERES PORTADORAS DE MUTAÇÕES *BRCA***

Desde a identificação dos genes *BRCA*, vários clínicos têm publicado *guidelines* delineando opções para um acompanhamento clínico adequado das portadoras de mutações em *BRCA*. Se uma mulher apresentar história familiar de cancro da mama e for portadora de mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, as intervenções médicas e/ou cirúrgicas demonstraram reduzir o risco do cancro (Rosman *et al.*, 2007).

A orientação clínica mais adequada para as portadoras de mutações em *BRCA* pode-se dividir em prevenção primária, secundária e terciária. A prevenção primária envolve todas as acções exequíveis para prevenir o desenvolvimento inicial do cancro, incluindo quimioprevenção e cirurgias que diminuem o risco, nomeadamente a mastectomia e anexectomia bilateral profiláticas. A prevenção secundária incorpora todos os métodos necessários para detectar cancro relacionado com mutações em *BRCA* num estadio precoce e inclui, entre outros, o uso regular da mamografia, ecografia mamária e transvaginal, bem como ressonância magnética (RM) mamária. (Goldberg and Borgen, 2006). A prevenção terciária inclui, por definição, o acompanhamento das portadoras de mutações em *BRCA* e já com cancro, quer do ponto de vista clínico, quer psicológico, tendo em vista melhorar a qualidade de vida, travar o processo neoplásico já instalado e prevenir recorrências, metastização e novas neoplasias. No âmbito do presente artigo, será apenas abordado o acompanhamento das portadoras de mutações em *BRCA* sem cancro, independentemente da sua escolha profilática.



### **3.1. Prevenção primária**

A identificação dos factores de risco e a sua eliminação podem ser úteis nas portadoras de mutações *BRCA*. Alguns autores referem que um baixo índice de massa corporal, realizar exercício físico, ter filhos, apresentar a primeira gravidez em idade jovem e amamentar pode modificar, de forma não significativa, o risco hereditário e atrasar o início precoce do cancro da mama. Contudo, não existem estudos suficientes para apoiar esta estratégia como a única intervenção preventiva (Narod, 2006; King *et al.*, 2003; Roukos and Briasoulis, 2007).

Com o objectivo de reduzir o risco de cancro e a mortalidade, as portadoras de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* podem querer ponderar a cirurgia profilática. As opções cirúrgicas incluem mastectomia bilateral profilática, anexectomia bilateral profilática ou ambas (Fatouros *et al.*, 2007).

#### **3.1.1. Mastectomia profilática**

Estudos cohort descritivos de mastectomia bilateral profilática realizados em mulheres de risco elevado demonstraram uma redução do risco de cancro da mama em 85% a 100%. Hartmann *et al.* (1999) conduziram uma análise retrospectiva de mulheres que apresentam história familiar de cancro da mama e que foram submetidas a mastectomia profilática na Clínica Mayo entre 1960 e 1993. A fim de estimar o número de cancros de mama esperados na ausência de mastectomia profilática, os autores aplicaram o modelo de Gail nas mulheres com risco moderado. Nas mulheres com risco elevado, os autores compararam irmãs que optaram por realizar ou não mastectomia profilática. Neste estudo, verificou-se que a cirurgia levava a uma diminuição do risco de cancro da mama em 90%. Mais recentemente, outros estudos têm demonstrado uma redução do risco semelhante, em especial nas portadoras de mutações em *BRCA* (Tabela 5).

**Tabela 5. Estudos que comparam a eficácia da vigilância com a da cirurgia profilática.**

Estudo	Nº mulheres	Método escolhido	Follow-up (anos)	Nº de cancros da mama diagnosticados		
Hartmann (1999; 2001)	639	Mastectomia (risco moderado)	425	14	4	
		Mastectomia (risco elevado)	214		196 <sup>a</sup>	3 <sup>c</sup>
					18 <sup>b</sup>	0
MeijersHeijboer (2001)	139	Mastectomia profilática	76	3	0	
		Vigilância mamária	63		8	
Rebbeck (2004)	483	Mastectomia profilática	105	6,4	2	
		Vigilância mamária	378		184	

<sup>a</sup> Hartmann *et al.* (2001): não portadoras de mutações no *BRCA*

<sup>b</sup> Hartmann *et al.* (2001): portadoras de mutações no *BRCA*

<sup>c</sup> Mastectomia subcutânea

As técnicas profiláticas mais utilizadas são a mastectomia total e a mastectomia sub-cutânea (*skin-sparing*), que inclui a *nipple-sparing* (Tabela 6). A primeira – mastectomia total – envolve a remoção de 95% a 99% do tecido mamário, mamilo, aréola e a maioria da pele que reveste a mama, resultando numa diminuição do risco de cancro na ordem de 100% (Jatoi and Anderson, 2008; Fatouros *et al.*, 2007). Pelo contrário, a mastectomia subcutânea (*skin-sparing*) compreende a remoção do tecido mamário, mamilo e aréola, preservando a pele; este tipo de mastectomia facilita a reconstrução mamária, tendo por consequência um melhor resultado cosmético comparativamente à mastectomia total (Ueda *et al.*, 2008). A redução do risco de cancro da mama é equivalente à anterior. A mastectomia subcutânea com *nipple-sparing* (remoção do tecido mamário com preservação do complexo aréolo-mamilar) parece ser ligeiramente menos eficaz, não estando ainda determinado se o risco de cancro da mama é significativamente superior (Tabela 6) (Guillem *etal.*, 2006; Petit *et al.*, 2006; Gerber *et al.*, 2003). Um estudo alargado e multicêntrico de cancro da mama evidenciou a segurança da mastectomia subcutânea como uma estratégia eficaz para diminuir o risco deste tipo de cancro nestas mulheres (Sacchini *et al.*, 2006). Neste estudo, 55 mulheres não afectadas foram

submetidas a mastectomia subcutânea com reconstrução imediata. No *follow-up* médio de 24 meses, 2 mulheres desenvolveram cancro da mama, mas nenhum dos tumores surgiu no complexo aréolo-mamilar. Conclui-se, actualmente, que a mastectomia subcutânea é uma opção segura e eficaz; contudo, o número limitado de casos estudados e o curto *follow-up* sugerem a necessidade de mais estudos para afirmar e impôr como *standard* este tipo de prevenção nestas mulheres de alto risco genético.

Se existir uma boa coordenação de acompanhamento entre cirurgiões plásticos e oncológicos – cirurgia oncoplástica –, a mastectomia subcutânea oferece resultados cosméticos excelentes e está associada a um risco reduzido no desenvolvimento de cancro tardio e de complicações pós-cirúrgicas. Na abordagem estratégica de uma prevenção óptima, esta nova técnica deve ser considerada preferencial (Fatouros *et al.*, 2007).

**Tabela 6. Tipos de mastectomia profilática (Adaptado de Jatoi and Anderson, 2008)**

Procedimento	Descrição do procedimento	Recomendação
Mastectomia total	Remoção do tecido mamário, mamilo, aréola e pele	Aceitável
Mastectomia subcutânea	<i>Skin-sparing</i> Remoção do tecido mamário, mamilo e aréola <i>Nipple-sparing</i> <sup>a</sup> Remoção do tecido mamário	Recomendada

<sup>a</sup> Este procedimento apresenta uma segurança ligeiramente inferior às restantes, mas tem uma aceitação quase total e universal com resultados estéticos perfeitos; É, actualmente, a técnica mais utilizada.

Em geral, a reconstrução mamária é realizada simultaneamente com a mastectomia profilática, através do uso exclusivo de próteses ou de tecido autogénico com ou sem prótese (Carlson, 1994).

É importante referir que apesar de a mastectomia profilática parecer ser o método mais eficaz para reduzir o risco de cancro da mama, muitas portadoras de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* têm preocupações referentes à sua qualidade de vida e aos resultados cosméticos após a cirurgia. No entanto, a mastectomia profilática bilateral não parece afectar a qualidade de

vida das portadoras que optam por este procedimento cirúrgico sob a pressão psicológica dos riscos neoplásicos conhecidos (Nusbaum and Isaacs, 2007; Fatouros *et al.*, 2007). Um estudo recente realizado em mulheres com cancro da mama demonstrou que as pacientes que optaram por mastectomia da mama afectada e mastectomia profilática contralateral não referiram uma diminuição da qualidade de vida ou aumento do *stress* (Tercyak *et al.*, 2007).

Apesar das reduções significativas na incidência do cancro da mama após a mastectomia profilática bilateral, é importante que tanto médicos como pacientes entendam que o cancro da mama pode ocorrer após a cirurgia. As mulheres que consideram este método devem ser claramente informadas sobre a possibilidade de vir a desenvolver cancro da mama a longo prazo após a cirurgia.

Em conclusão, após completo esclarecimento com informação detalhada e objectiva, as mulheres são encorajadas a optarem pela abordagem que melhor se adequa às suas preferências pessoais. Os dados actuais referentes à mastectomia profilática são geralmente satisfatórios em termos psicológicos; no entanto, existem estratégias alternativas para a orientação do risco de cancro da mama que podem ser concretizados, tendo em consideração a elevada taxa de sobrevivência após o diagnóstico de cancro da mama (Frost *et al.*, 2005; Geiger *et al.*, 2006; Tercyak *et al.*, 2007).

### **3.1.2. Anexectomia bilateral profilática**

A anexectomia bilateral profilática tem sido uma componente importante na estratégia de acompanhamento das portadoras de mutações em *BRCA1* e/ou *BRCA2*, uma vez que não existe um rastreio eficaz para cancro do ovário. Esta técnica está associada a uma redução de risco na incidência dos cancros do ovário (mais de 95%) e da mama (até 50%) (Ang and Garber, 2001).

Apesar de ser muito eficaz a nível do ovário e mama, alguns estudos relataram uma percentagem significativa de mulheres que desenvolveram carcinomatose peritoneal após a cirurgia (Tobacman *et al.*, 1982; Piver *et al.*, 1993; Rutter *et al.*, 2003; Olivier *et al.*, 2004).

*Kauff et al.* (2002) iniciou um estudo prospectivo de *follow-up* para avaliar a eficácia das estratégias redutoras de risco em portadoras de mutações em *BRCA*. Desde 1995 a 2001, 173 mulheres com mais de 35 anos de idade, ovários *in situ* e identificadas como tendo uma mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* foram recrutadas para um de três estudos de *follow-up*. Entre estas, 101 (58%) foram seleccionadas para realizar anexectomia bilateral cerca de 3,6 meses após obterem os resultados dos testes genéticos, com o objectivo de reduzir o risco de cancro. Três cancros ocultos dos ovários e trompas de Falópio foram diagnosticados no momento da cirurgia. Durante os dois anos de *follow-up*, em 98 mulheres saudáveis que realizaram anexectomia foram diagnosticados 1 carcinoma seroso do peritoneu e 3 cancros da mama. Pelo contrário, 5 cancros ginecológicos associados a *BRCA* e 8 cancros da mama foram diagnosticados nas 72 mulheres que optaram pelo rastreio. A anexectomia bilateral profilática esteve associada a uma redução de 75% do risco combinado de cancro da mama e ginecológico. Simultaneamente com esta observação, um estudo retrospectivo de *Rebbeck et al.* (2002) também evidenciou uma redução significativa no número de casos de cancros da mama e ginecológicos associados a *BRCA* com a realização da anexectomia bilateral profilática. Posteriormente, outros estudos, listados na Tabela 7, avaliaram o impacto desta técnica no risco deste tipo de cancro.

**Tabela 7. Estudos que avaliam o impacto da anexectomia bilateral profilática no risco de cancro da mama ou ginecológico associado a mutações em *BRCA***

Estudo	Tipo de estudo	Pacientes submetidas a anexectomia bilateral profilática (N°)	Cancro ginecológico		Cancro da mama	
			HR	CI 95%	HR	CI 95%
Kauff et al. (2002)	Prospectivo	98	0.15	0.02-1.31	0.32	0.08-1.20
Rebbeck et al. (2002)	Retrospectivo	259	0.04	0.01-0.16	0.53	0.33-0.84
Rutter et al. (2003)	Restrospectivo	251	0.29	0.12-0.73	-	-
Eisen et al. (2005)	Restrospectivo	1439	-	-	0.46	0.32-0.65
Domchek et al. (2006)	Prospectivo	155	0.11	0.03-0.47	0.36	0.20-0.67
Finch et al. (2006)	Combinado	1045	0.20	0.07-0.58	-	-

De acordo com estes estudos, a anexectomia bilateral profilática deve ser discutida com todas as mulheres com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* confirmadas. São vários os factores que podem interferir no período ideal para realizar cirurgia profilática. Nas mulheres com mutações em *BRCA1*, o risco de cancro do ovário começa a aumentar a partir dos 35 anos idade, observando-se em 2-3 % das portadoras de cancro ginecológico aos 40 anos. Nas mulheres com mutações em *BRCA2*, o risco de cancro ginecológico surge muito mais tarde, desenvolvendo-se em 2-3 % aos 50 anos (King *et al.*, 2003; Satagopan *et al.*, 2002). Portanto, numa perspectiva de cancro do ovário, pode ser razoável considerar o adiamento da anexectomia bilateral profilática em pacientes com mutações *BRCA2* até à fase perimenopausica ou menopausica. No entanto, as portadoras que consideram esta opção devem estar conscientes que também têm uma probabilidade de 26-34 % de desenvolver cancro da mama aos 50 anos de idade, e que, ao adiar a anexectomia bilateral profilática até à menopausa, perdem o benefício substancial que esta cirurgia apresenta contra o cancro da mama (Kehoe and Kauff, 2007). Além destas condições, estas mulheres devem igualmente ponderar a realização da cirurgia, após completar o seu planeamento familiar (Schrag *et al.*,

1997; Piver *et al.*, 1993). Na Europa, a anexectomia bilateral profilática é recomendada após os 40 anos nas mulheres de risco elevado (Ang and Garber, 2001).

Em muitos casos, a anexectomia bilateral profilática realizada laparoscopicamente tem sido associada a uma incidência baixa de complicações e a um tempo de recuperação menor quando comparada com a laparotomia, não eliminando a necessidade de esclarecimento acerca das complicações comuns a qualquer procedimento cirúrgico/anestésico. Mais importante, as pacientes podem apresentar sintomatologia típica e agravada, decorrente da menopausa induzida e cirúrgica. Estas complicações, assim como as estratégias de tratamento, devem ser discutidas antes da cirurgia (Kehoe and Kauff, 2007). A maioria das portadoras de mutações em *BRCA* decide efectuar uma terapêutica hormonal de substituição (THS) após a anexectomia. Apesar de a THS poder aumentar a incidência do cancro da mama, um estudo caso/controlo sugere não confirmar esta hipótese em mulheres de risco genético elevado. De facto, a anexectomia bilateral profilática foi associada a uma diminuição do risco de cancro da mama nas mulheres portadoras de mutações em *BRCA1*, mesmo naquelas que aderiram à THS (Rebbeck *et al.*, 1999; 2005). Nesta última situação, as pacientes devem considerar descontinuar o tratamento no momento da menopausa natural esperada (Armstrong *et al.*, 2004). Uma vez que a menopausa cirúrgica vai aumentar o risco de osteoporose, bem como o risco cardiovascular, a THS deve, também, ser abordada no período perioperatório, sendo avaliada e orientada em cada mulher que for submetida a anexectomia bilateral profilática (Kehoe and Kauff, 2007; Russo *et al.*, 2009).

Uma vez que as trompas de falópio podem representar um local electivo de malignidade nas portadoras de mutações em *BRCA*, a histerectomia é frequentemente recomendada com o objectivo de remover o segmento ístmico das trompas uterinas, apesar de a incidência real de

tumores com esta localização ser desconhecida e de a maioria dos cancros das trompas de Falópio terem origem na porção distal ou média (Paley *et al.*, 2001).

Concluindo, actualmente, a anexectomia bilateral profilática é uma estratégia eficaz para a redução do risco de cancro da mama nas portadoras de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* na pré-menopausa, podendo ser substituída por histerectomia total e anexectomia bilateral, uma vez que apresenta maior índice de segurança preventiva. A opção por esta técnica é sempre realizada após completo esclarecimento da mulher.

### 3.1.3. Quimioprevenção

Existe um interesse considerável no desenvolvimento de métodos de prevenção não-cirúrgica nas portadoras de mutações *BRCA*. As estratégias de quimioprevenção de cancro da mama envolvem o uso de moduladores selectivos dos receptores de estrogénio (MSRE), como o tamoxifeno e raloxifeno, enquanto os contraceptivos orais têm sido estudados como um meio de quimioprevenção de cancro do ovário (McLaughlin *et al.*, 2007).

A investigação da quimioprevenção aponta para a redução ou mesmo eliminação do risco hereditário de cancro da mama e/ou ovário nas portadoras de mutações *BRCA*. Por isso, a participação em ensaios clínicos pode ser oferecida às portadoras saudáveis, visto não existirem evidências científicas sobre a eficácia clínica dos agentes de quimioprevenção<sup>4</sup>.

A via de sinalização dos receptores de estrogénio tem um papel importante na tumorigénese da mama e sua progressão. Por esta razão, a interferência nesta via constitui abordagem terapêutica atractiva (Schiff and Osborne, 2005).

---

<sup>4</sup> <http://www.spsenologia.pt/wp-content/uploads/2008/07/vi-reuniao-de-consenso-nacional-do-cancro-da-mama.pdf>



O tamoxifeno é uma molécula complexa que funciona como um agonista dos estrogéneos em alguns tecidos e como um antagonista em outros; está comprovado que diminui a incidência de recorrências de cancro da mama invasivo quando administrado em combinação com quimioterapia (Fisher *et al.*, 1986).

Não existem na literatura estudos suficientes sobre o uso de tamoxifeno como método de quimioprevenção no cancro da mama nas mulheres portadoras de mutações em *BRCA*. No entanto, Fisher *et al.* (1998) examinaram durante 5 anos o efeito do tamoxifeno *vs* placebo sobre a incidência do cancro da mama nas mulheres de alto risco, e verificou uma diminuição de 50% no risco de desenvolver este tipo de cancro com este fármaco. Subsequentemente, o teste genético para *BRCA1* ou *BRCA2* foi efectuado nas 288 mulheres que manifestaram tumores mamários após o tratamento com o tamoxifeno *vs* placebo. Das 8 mulheres que possuíam mutação em *BRCA1* e desenvolveram cancro da mama, 5 foram submetidas tamoxifeno e 3 receberam placebo. Das 11 com mutação *BRCA2*, 3 receberam tamoxifeno, enquanto 8 fizeram placebo. Os autores concluíram que o tamoxifeno parece diminuir a incidência de cancro da mama em portadoras de mutações em *BRCA2* mas não nas portadoras de mutações em *BRCA1* (King *et al.*, 2001). Esta observação poder-se-á dever ao facto de os cancros associados às mutações *BRCA1* e *BRCA2* serem, em geral, receptores de estrogéneos (RE) negativos e RE positivos, respectivamente (Kote *et al.*, 2007). No entanto, este estudo incluiu um número pequeno de portadoras de mutações; consequentemente, os intervalos de confiança eram muito grandes, e os resultados não foram estatisticamente significativos.

As diferentes taxas de resposta entre as portadoras de mutações *BRCA* no ensaio de Fisher *et al.* (1998) e no estudo de casos controlo de Narod *et al.* (2000) podem estar relacionadas com o *timing* da quimioprevenção. No primeiro estudo, 60% das participantes tinham 50 ou mais anos de idade, enquanto cerca de 90% das participantes do segundo apresentavam idade

inferior a 50 anos. Dado que a anexectomia bilateral profilática é eficaz em prevenir tumores *BRCA1*, o tamoxifeno pode também ser viável se administrado antes da menopausa.

O modulador selectivo dos receptores de estrogéneo (MSRE) ideal deveria impedir a actividade proliferativa das células mamárias, mas sem sujeitar a paciente a riscos negativos. O raloxifeno é um MSRE aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>5</sup> para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, e a evidência preliminar observada pelo seu uso sugere uma actividade semelhante ao tamoxifeno na prevenção do cancro da mama, mas com menos efeitos adversos, nomeadamente a nível do endométrio e cardiovasculares (Newman and Vogel, 2007). Vogel *et al.* (2006) realizaram um ensaio prospectivo randomizado, duplamente cego, que comparou tamoxifeno com raloxifeno em 19.747 pacientes de risco elevado durante um período máximo de 5 anos. Não foram evidenciadas diferenças significativas entre tamoxifeno e raloxifeno na incidência de cancro da mama invasivo (163 no grupo do tamoxifeno/168 no grupo do raloxifeno). No grupo do tamoxifeno, verificaram-se menos casos de cancro; no entanto, no grupo do raloxifeno, foram registados menos efeitos secundários, tais como eventos tromboembólicos e cancro do endométrio. Não existem estudos relativos à eficácia do raloxifeno nas portadoras de mutações *BRCA*.

Estão em curso ensaios para testar os inibidores da aromatase na prevenção primária de cancro da mama<sup>6</sup>. Até que nova informação esteja disponível, devem ser oferecidos às pacientes a oportunidade de participar em ensaios clínicos.

Apesar de outros estudos terem confirmado o efeito benéfico, o uso a longo prazo (mais de 5 anos) dos contraceptivos orais tem permanecido controverso, nomeadamente no que se refere ao potencial aumento do risco de cancro da mama, em especial nas portadoras de mutações

---

<sup>5</sup> <http://www.fda.gov/>

<sup>6</sup> <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=aromatase+inhibitors+BRCA>

em *BRCA1* (Narod *et al.*, 2002; McGuire *et al.*, 2004; Grenader *et al.*, 2005; Gronwald *et al.*, 2006).

### 3.2. Prevenção secundária

A ideia de realizar uma vigilância satisfaz as exigências e os desejos de algumas portadoras de mutações *BRCA* que não aceitam cirurgia preventiva (Fatouros *et al.*, 2007).

#### 3.2.1. Vigilância mamária

As portadoras de mutações *BRCA* interessadas no rastreio de cancro da mama devem ser referenciadas a um Especialista {1}. As *guidelines* actuais recomendadas na vigilância mamária das portadoras de mutações *BRCA* estão descritas, de forma sumária, na Tabela 8.

**Tabela 8. *Guidelines* recomendadas na vigilância mamária das portadoras de mutações *BRCA*<sup>7</sup>**

Exame	Recomendações para a realização do exame	
	Periodicidade	Idade mínima
Auto-exame mamário <sup>a</sup>	Mensal	18 anos
Exame clínico	Semestral	25 anos 5 a 10 anos antes da idade de diagnóstico do cancro da mama com aparecimento precoce na família
Mamografia (digital)	Anual	
Ressonância Magnética	Anual	
Ecografia mamária	Sempre que se justificar <sup>b</sup>	

a Hackshaw e Paul (2003) analisaram 20 estudos e 3 ensaios clínicos, não encontrando uma redução significativa da taxa de mortalidade associada à auto-palpação. O auto-exame mamário foi associado a um aumento do número de biópsias. Todavia, mulheres com uma história familiar de cancro da mama e/ou ovário podem beneficiar mais que a população geral com este método.

b Warner *et al.* (2001) efectuaram uma vigilância a 196 portadoras de mutações *BRCA* utilizando exames clínicos, ecografia, RM e mamografia. A ecografia mamária apresentou uma sensibilidade de 60% e especificidade de 93%, podendo por isso ser benéfica nas mulheres com risco familiar, quando combinada com outros métodos. A ecografia mamária deve ser considerada uma técnica complementar das mencionadas na Tabela 8.

Uma vez que o cancro da mama familiar tende a surgir em idades cada vez mais novas, a mamografia digital mostrou ser o teste mais eficaz no rastreio das mulheres jovens, quando

<sup>7</sup> <http://www.nccn.org/index.asp>

comparada com a mamografia analógica. O *Digital Mammographic Imaging Screening Trial*<sup>8</sup> demonstrou que a mamografia digital, apesar de não apresentar diferença na acuidade diagnóstica em relação à mamografia analógica, possui outras vantagens, nomeadamente melhor acesso a imagens e diagnóstico assistido por computador, aperfeiçoamento dos meios de transmissão, recuperação e armazenamento de imagens, bem como uso de doses baixas de radiação sem compromisso da sensibilidade. Há quem considere que o aumento da precisão da mamografia digital nas mulheres com idade inferior a 50 anos, em menopausa ou com tecido mamário denso justifica a sua realização (Pisano *et al.*, 2005).

**Tabela 9. Estudos que comparam a especificidade e sensibilidade das técnicas imagiológicas utilizadas na vigilância mamária.**

Estudo	Pacientes Nº	População portadora de mutação <i>BRCA</i>		Tipo de exame	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)
		Nº	Freq. (%)				
Kriege et al. (2004)	1909	358	19	Mamografia	33.3	95	48
				RM	79.5	90	32
Warner et al (2004)	236	236	100	Mamografia	36	99.8	≈90
				RM	77	95.4	≈45
Leach et al. (2005)	649	120	19	Mamografia	40	93	10
				RM	77	81	7
Kuhl et al (2005)	529	42	8	Mamografia	33	97	24
				RM	91	97	50

Nos últimos anos, as vantagens da RM mamária têm sido evidenciadas: avaliação da extensão da doença conhecida e a detecção de malignidades multifocais, multicêntricas e colaterais. Na prática clínica, a RM pode ser utilizada no planeamento cirúrgico e acompanhamento de mulheres com cancro da mama. Parece que o diâmetro de um tumor medido pela RM tem maior sensibilidade do que os valores fornecidos pela mamografia e ecografia, quando comparados com o real volume histológico (Lehman *et al.*, 2007). Utilizada igualmente na

<sup>8</sup> <http://www.cancer.gov/dmist>

orientação de mulheres de risco elevado, a RM detecta um maior número de tumores do que a mamografia, uma vez que apresenta uma sensibilidade de 79,5% comparativamente com 33,3% da mamografia. (Tabela 9) (Kriege *et al.*, 2006). Ao adicionar a RM à avaliação mamográfica anual nas portadoras de mutações *BRCA1*, verificou-se que a sensibilidade do rastreio aumentou de 35% para 85% e que a incidência de diagnóstico de cancro não detectável no exame clínico aumentou de 57% para 81%, ambas contribuindo para a diminuição potencial da mortalidade de cancro da mama em 23% (Plevritis *et al.*, 2006).

No entanto, é importante referir que alguns estudos indicam que a RM aumenta a sensibilidade na detecção de cancro da mama invasivo, mas não existem dados que demonstrem o impacto da detecção precoce na mortalidade relacionada com cancro. Além disso, a RM pode não ser tão sensível como a mamografia na detecção de carcinoma *in situ* (CIS). Por exemplo, no estudo efectuado por Kriege *et al.* (2004), a mamografia detectou 83% dos CIS (cinco dos seis cancros), enquanto a RM revelou 17% dos casos de CIS (um dos seis cancros).

A incidência elevada de alterações inespecíficas na RM resulta em ansiedade da paciente, em avaliações radiológicas adicionais e na realização de biópsias frequentes. Além disso, a localização de lesões e a biópsia, ambas guiadas por RM, não estão ainda amplamente disponíveis. Estas desvantagens associadas ao alto custo, tornam a RM uma candidata improvável para substituir a mamografia como o exame padronizado no rastreio de cancro da mama, devendo, por isso, ser efectuada apenas como exame complementar. Assim, mamografia e a RM devem ser realizadas alternadamente a cada 6 meses, ou executadas uma vez por ano em simultâneo para possível comparação (Axelrod *et al.*, 2008; Nusbaum and Isaacs, 2007).

### **3.2.1.1. Novas modalidades diagnósticas**

A tomografia por emissão de protões (PET), a cintimamografia (imagem gamma) e a tomossíntese mamária digital estão actualmente em fase de desenvolvimento e investigação. A PET pode visualizar alterações biológicas, detectando materiais radioactivos (lesões, metastização, outros tumores, etc.); no entanto, é ainda um exame dispendioso e de resolução limitada. A cintimamografia é controversa, fundamentalmente por expôr todo o corpo à radiação. A tomossíntese é um método de rastreio que utiliza imagens tridimensionais susceptíveis de serem analisadas na detecção de massas; porém, os algoritmos de reconstrução destas imagens ainda não estão completamente optimizados (Smith and Andreopoulou, 2004; Reiser *et al.*, 2006).

### **3.2.2. Vigilância ginecológica**

A detecção precoce de cancro do ovário é uma opção nas mulheres com risco familiar elevado, incluindo as portadoras de mutações *BRCA*. Actualmente, não existem *guidelines* detalhadas para o rastreio precoce, nem evidências se este diminui a taxa de mortalidade (Pichert *et al.*, 2003). O *NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer*<sup>9</sup> (1995) recomenda a ecografia transvaginal e o doseamento sérico do marcador tumoral *cancer antigen 125* (CA-125) nas mulheres portadoras de mutações em *BRCA*, com periodicidade semestral a anual, iniciando-se aos 35 anos de idade. Numa clínica genética interdisciplinar na Alemanha, a ecografia transvaginal bianual e o exame pélvico são recomendados a partir dos 25 anos de idade (Beckmann and Lux, 2004). Em Portugal, está recomendado iniciar-se a

---

<sup>9</sup> <http://consensus.nih.gov/1994/1994OvarianCancer096html.htm>

vigilância ginecológica a partir dos 35 anos, com periodicidade semestral incluindo a ecografia transvaginal com *doppler* a cores e doseamento sérico do CA-125<sup>10</sup>.

A recomendação de monitorização do doseamento sérico do CA-125 é baseada na presença de cancro do ovário associada a níveis elevados deste marcador. Porém, 50% das doentes com tumores do ovário em estadios iniciais apresentam valores normais de CA-125 e, ao contrário, patologias não malignas, tais como endometriose ou alterações benignas do ovário, podem apresentar-se com valores significativamente elevados deste marcador sérico. Os cancros não ginecológicos podem também conduzir ao aumento dos valores de CA-125, assim como patologias não neoplásicas extra-ginecológicas, intra-abdominais. Desta forma, a vigilância ginecológica nas mulheres de risco elevado deve ser realizada com alguma prudência (Beckmann and Lux, 2004).

Baseando-se em critérios morfológicos (uni ou bilateralidade, volume da massa anexial, espessura da parede / septos, percentagem do componente sólido, vegetações intra-quísticas, derrame peritoneal), a ecografia transvaginal pode distinguir entre lesões benignas e malignas, embora com margem de erro considerável. Esta técnica é um método não invasivo, de baixo custo e bem tolerada pela maioria das pacientes. A utilização da ecografia com *doppler* a cores, ao objectivar a avaliação, aumenta o seu valor, com níveis de sensibilidade da ordem dos 100% e especificidade de 94.9% (Alcázar *et al.*, 2003; Pichert *et al.*, 2003).

Não existe, actualmente, uma estratégia de rastreio com eficácia comprovada, devido ao comportamento biológico dos tumores do ovário (Cannistra, 2004). Numa compilação de estudos publicados entre 1998 e 2003, Hogg e Friedlander (2004) verificaram que a maioria dos cancros do ovário diagnosticados nas mulheres com mutações hereditárias nos genes

---

<sup>10</sup> <http://www.spsenologia.pt/wp-content/uploads/2008/07/vi-reuniao-de-consenso-nacional-do-cancro-da-mama.pdf>

*BRCA* consistia em cistadenocarcinomas serosos de alto grau, com rara detecção destes tumores em estádios iniciais. O diagnóstico tardio de cancro do ovário é frequente nas portadoras de mutações em *BRCA* e está associado a um mau prognóstico. No entanto, as pacientes devem ser informadas da eficácia do rastreio precoce de cancro do ovário, independentemente dos escassos estudos actualmente disponíveis (Lux *et al.*, 2006).

### **3.3. Prevenção terciária**

Durante o *International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, & Risk Management*, que decorreu em 2007, foi decidido que seria apropriado um *follow-up* a longo prazo de todas as mulheres portadoras de mutações *BRCA*, independentemente de terem optado ou não pela cirurgia preventiva (Schwartz *et al.*, 2009).

#### **3.3.1. Acompanhamento sem realização de cirurgia profilática**

A monitorização das mulheres que não realizam anexectomia bilateral profilática, associada ou não a histerectomia, deve ser a mesma daquelas que só optam pela cirurgia no período da menopausa ou após a conclusão do projecto reprodutivo, consistindo numa vigilância ginecológica tal como mencionado acima. Nas mulheres que optam por não realizar a mastectomia profilática, a vigilância mamária deve cumprir os requisitos das *guidelines* publicadas (Tabela 8) (Schwartz *et al.*, 2009).

#### **3.3.2. Acompanhamento após cirurgias profiláticas**

A abordagem na orientação das portadoras de mutações em *BRCA*, no período pós-cirúrgico, é questionada com frequência nas sessões de aconselhamento genético. Neste contexto, são considerados três cenários: se a mulher decide realizar 1) apenas mastectomia bilateral profilática, 2) anexectomia bilateral profilática, ou 3) ambas. Assim, após a cirurgia, o



acompanhamento deverá ser individualizado e respeitar a decisão tomada por cada mulher (Allain *et al.*, 2007).

### 3.3.2.1. *Mastectomia profilática*

Além do risco elevado de cancro da mama, as portadoras de mutações *BRCA* também apresentam probabilidade aumentada de desenvolver cancro da mama contralateral. Por esta razão, algumas pacientes optam pela realização de mastectomia profilática. Por haver falta de estudos que avaliem o risco de cancro nestas mulheres, não existem *guidelines* ou consensos publicados a respeito da orientação clínica após a mastectomia profilática. Assim, as recomendações de monitorização são baseadas em estudos de *follow-up*, realizados em doentes afectadas pelo cancro da mama e que foram sujeitas a mastectomia terapêutica e/ou mastectomia profilática contralateral. As pacientes submetidas a mastectomia profilática devem efectuar exame físico anual, independentemente de ter sido realizada ou não reconstrução mamária. O objectivo desta abordagem é detectar massas na pele da mama residual, tórax ou axila (locais, loco-regionais ou regionais) que possam representar cancro da mama. Existem algumas controvérsias e poucas evidências em relação à utilização da mamografia, ecografia ou RM nas mulheres com mutações *BRCA* após a mastectomia profilática sem reconstrução. Até ao momento, apenas um estudo avaliou o uso da ecografia, verificando que esta só é útil no esclarecimento de alterações identificadas no exame clínico {10[57]}. Por esta razão, a imagiologia de rotina não é, em geral, recomendada após a mastectomia profilática sem reconstrução. Não existem estudos relativos à eficácia do tamoxifeno, raloxifeno ou dos inibidores da aromatase na diminuição do risco de cancro da mama nas portadoras de mutações *BRCA* que realizaram a mastectomia profilática.

A orientação do risco de cancro do ovário nas mulheres portadoras de mutações *BRCA* que realizaram mastectomia profilática é idêntica à aplicada nas portadoras de mutações em *BRCA*

que optaram por não realizar a cirurgia. Independentemente da opção, a vigilância semestral, que inclui exame pélvico, ecografia transvaginal e *doppler* a cores, bem como doseamento de CA-125, deve ser efectuada até à realização da anexectomia bilateral profilática recomendada. Contudo, a eficácia desta vigilância mantém-se duvidosa. Além disso, existem várias controvérsias relativas ao benefício dos contraceptivos orais, e à sua utilização como uma estratégia redutora de risco (Allain *et al.*, 2007).

### 3.3.2.2. *Anexectomia bilateral profilática*

Considerando que a remoção dos ovários está associada à redução do risco de cancro da mama e ovário, mulheres com mutações nos genes *BRCA* podem optar por realizar anexectomia bilateral profilática, sem serem submetidas a mastectomia profilática. Estudos relativos à orientação das portadoras de mutações em *BRCA* após a anexectomia bilateral profilática são escassos (Allain *et al.*, 2007).

O risco residual (3-4%) de carcinomatose peritoneal merece especial atenção pois não existem estudos que avaliem a exequibilidade do rastreio de adenocarcinoma seroso do peritoneu (Domchek *et al.*, 2006; Finch *et al.*, 2006). O doseamento sérico de CA-125 na detecção deste cancro não parece eficaz, uma vez que esta técnica não demonstrou benefícios no rastreio de mulheres com os ovários intactos. No entanto, esta questão permanece em aberto. Ainda não foi avaliado o papel dos contraceptivos orais na redução do risco de carcinoma peritoneal primitivo nas mulheres com mutações *BRCA* que realizaram anexectomia bilateral profilática. Apesar de existirem evidências relativas ao benefício dos contraceptivos orais na redução do risco de cancro do ovário, não há estudos que demonstrem este benefício no que se refere à redução do risco do carcinoma peritoneal primário nas portadoras de mutações *BRCA*, considerando a extrema raridade desta situação (Allain *et al.*, 2007).

Além disso, o risco pós-cirúrgico de desenvolver cancro da mama nas portadoras de mutações *BRCA* continua a ser mais elevado do que a população em geral, apesar da ABP estar associada a uma redução, na ordem dos 46-56%, do risco de desenvolver este tipo de cancro (Antoniou *et al.*, 2003; King and *et al.*, 2003; Eisen *et al.*, 2005). Esta situação requer acompanhamento contínuo, como mencionado acima, e recurso a estratégias adicionais na redução do risco, designadamente a mastectomia profilática ou os agentes quimiopreventivos (Allain *et al.*, 2007).

### **3.3.2.3. Mastectomia profilática e anexectomia bilateral profilática**

A realização de mastectomia profilática e anexectomia bilateral profilática nas portadoras de mutações *BRCA* resultou na diminuição significativa do risco de cancro sem, no entanto, o eliminarem completamente. Não existem estudos em relação ao acompanhamento deste grupo, recomendando-se, porém, o *follow-up* de rotina anual ou semestral. Este deve centrar-se na identificação de qualquer massa presente na pele, tórax ou axila que possa representar cancro da mama primário no tecido mamário residual ou ganglionar. Além disso, qualquer queixa abdominal deve ser investigada para excluir a possibilidade de um carcinoma primitivo do peritoneu. Por último, tem sido postulado que a terapêutica hormonal de substituição poderá ser instituída, uma vez que o tecido mamário residual é mínimo, não se verificando risco acrescido (Allain *et al.*, 2007).

### **3.3.3. Acompanhamento psicológico**

Os indivíduos que apresentam risco elevado de cancro recorrem ao aconselhamento genético por vários motivos, entre os quais se inclui a necessidade de obter informações sobre o seu risco individual, bem como avaliar o risco de cancro nos seus familiares mais próximos. As mulheres portadoras de mutações *BRCA*, saudáveis ou com história pessoal de cancro,

enfrentam um conjunto complexo de decisões que inevitavelmente terão de tomar em relação ao seu acompanhamento a longo prazo.

As pacientes já diagnosticadas com cancro da mama e/ou ovário devem decidir se realizam o teste genético, se comunicam o resultado à família, além de serem participativas no que respeita à melhor estratégia a optar na sua vigilância e orientação clínica. Estas preocupações e o conhecimento do estatuto genético têm um grande impacto psicológico nestas mulheres. Portanto, o teste genético deve ser oferecido somente a indivíduos que apresentem os critérios específicos e, apenas, após uma reunião com alguém formado e treinado em aconselhamento genético. Nesta sessão deverão ser abordados a avaliação do risco baseado na história pessoal e familiar, os resultados possíveis do teste genético, e as várias opções disponíveis para cada resultado (Fossland *et al.*, 2005).

As cirurgias profiláticas, como mencionado acima, são algumas das técnicas possíveis de realizar nas portadoras saudáveis ou com história pessoal de cancro da mama e/ou ovário. Existem vários estudos que avaliaram os efeitos psicológicos da mastectomia profilática na orientação das pacientes com risco elevado de cancro. Os factores que podem interferir com a decisão de realizar ou não a mastectomia profilática são a idade da mulher no momento da cirurgia ou do diagnóstico, a fase do ciclo de reprodução, a história pessoal e o estatuto genético (Uyei *et al.*, 2006; Heemskerk-Gerritsen *et al.*, 2007). As mulheres que optam pela mastectomia profilática são, em geral, as de idade mais jovem e aquelas que já foram diagnosticadas com cancro da mama e tratadas com mastectomia (Metcalf *et al.*, 2008). O grau de satisfação associado a este método cirúrgico varia entre 60% e 97%, apesar de apresentar uma taxa relativamente elevada de complicações (cerca de 2/3 dos casos), sendo de salientar a dor e a infecção, embora estas complicações estejam significativamente diminuídas em Centros de Referência. O estudo realizado por Tercyak *et al.* (2007) destacou a

importância da relação entre a reconstrução mamária e suas complicações. De modo a obterem uma informação completa e um grau de satisfação mais elevado, foi recomendado que as mulheres que optarem por reconstrução discutam com o seu médico este procedimento detalhadamente.

A maioria dos estudos realizados no âmbito da anexectomia bilateral profilática tem demonstrado níveis elevados de satisfação em relação à cirurgia e à qualidade de vida da paciente. No entanto, existem estudos que revelaram insatisfação por parte de algumas mulheres submetidas à anexectomia bilateral (Fry *et al.*, 2001; Robson *et al.*, 2003; Bresser *et al.*, 2007). Este grau de insatisfação esteve associado ao período longo de recuperação pós-operatória (que é significativamente reduzido quando utilizada a via laparoscópica), aos sintomas de menopausa, e ao compromisso da actividade sexual (Elit *et al.*, 2001; Meiser *et al.*, 2000). Além disso, outro estudo demonstrou a existência de instabilidade psicológica em 20% das mulheres que realizaram a anexectomia, devido ao facto de estas ainda apresentarem algum receio em relação ao risco de cancro residual que permanece após a cirurgia (Robson *et al.*, 2003).

Uma vez que as cirurgias profiláticas são de carácter irreversível, é importante realizar uma consulta, de modo a identificar as mulheres mais susceptíveis à insatisfação do método utilizado e que podem beneficiar de um acompanhamento médico e psicológico mais rigoroso (Meijers-Heijboer *et al.*, 2001; Bresser *et al.*, 2007; Madalinska *et al.*, 2007).

A avaliação genética do cancro da mama hereditário pode também reflectir-se psicossocialmente, uma vez que o teste genético pode ter um efeito negativo na qualidade de vida de muitas mulheres. Quando realizam o teste no âmbito de consultas de aconselhamento genético, o efeito negativo parece diminuir consideravelmente (Hackshaw an Paul, 2003). Em geral, as mulheres com resultado negativo beneficiam pelo facto de não possuírem mutações,

enquanto as mulheres com resultado positivo podem organizar da melhor forma a abordagem estratégica para a sua orientação clínica. Além disso, verifica-se um maior registo de ansiedade nas três situações seguintes: 1) quando existe dificuldade de comunicação, na partilha dos resultados, destas mulheres com os seus familiares de maior grau de parentesco biológico; 2) quando existem resultados duvidosos; e 3) quando há uma maior percepção do risco de cancro por parte das pacientes de risco elevado. Os médicos devem estar conscientes deste assunto e preparados para referenciar as pacientes a outros profissionais de saúde quando o estatuto genético é identificado. Tais profissionais incluem especialistas em aconselhamento genético, assistentes sociais, psicólogos, psiquiatras e associações de apoio ao paciente (Fosslund *et al.*, 2008).

#### **4. CANCRO NO HOMEM PORTADOR DE MUTAÇÕES *BRCA***

Os homens que possuem mutações nos genes *BRCA* apresentam risco elevado de cancro da mama e próstata. Nos portadores de mutações em *BRCA1* o risco de cancro da próstata é mínimo (8-16%), enquanto nos portadores de mutações em *BRCA2* varia entre 35-40%. Apesar de ser baixo ( $\leq 10\%$ ), o risco absoluto de desenvolver cancro da mama no homem portador de mutações *BRCA* é maior do que o da população em geral. (Tabela 1). Quando um homem apresenta cancro da mama, a probabilidade deste possuir mutações no *BRCA2* varia entre os 4% e 40% <sup>11</sup>

As *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network*<sup>12</sup> (NCCN) recomendam que o teste genético seja efectuado nos homens que desenvolvem cancro da mama, que têm familiares com mutações *BRCA* identificadas, que têm um caso de cancro da mama masculina

---

<sup>11</sup>[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/17177&selectedTitle=4~11&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/17177&selectedTitle=4~11&source=search_result)

<sup>12</sup> <http://www.nccn.org>

na família, bem como naqueles que possuem familiares do sexo feminino com história pessoal de cancro da mama e/ou ovário sugestivo de síndrome hereditário.

O *follow-up* de rotina recomendado nos portadores de mutações em *BRCA* masculinos engloba treino de auto-exame da mama, exame clínico da mama semestral, mamografia com reavaliação imagiológica anual (se existir ginecomastia ou tecido mamário glandular parenquimatoso) e, por último, adesão às *guidelines* recomendadas para o rastreio de cancro da próstata.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Actualmente, as mulheres portadoras de mutações *BRCA*, após realizarem o teste genético, podem considerar três hipóteses principais para a sua orientação clínica. O rastreio do cancro da mama e/ou ovário é a opção geralmente escolhida, estando, no entanto, associada a um número elevado de falsos positivos, o que provoca ansiedade desnecessária. Além disso, os carcinomas que não são detectados por este rastreio (*i.e.* falsos negativos) podem também afectar, negativamente, a qualidade de vida da mulher. A segunda hipótese – a cirurgia profilática – tem como vantagem reduzir até 90% o risco de cancro da mama e ovário; porém, apresenta algumas desvantagens, das quais se salienta o facto de a mastectomia profilática afectar a auto-estima de algumas mulheres em relação ao seu corpo e, por outro lado, a anexectomia bilateral profilática impossibilitar as pacientes de terem filhos. Por último, a quimioprevenção reduz em cerca de 50% o risco de cancro da mama; no entanto, duplica a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários, como o cancro do endométrio e o tromboembolismo.

Tendo em consideração todos estes factores, os clínicos com formação e treino adequados a esta área deveriam analisar, em conjunto, com as pacientes portadoras de mutações nos genes *BRCA* e em consultas de aconselhamento genético, os benefícios e riscos destas abordagens.

Além disso, a importância do *timing* da intervenção deveria ser também discutido, apesar de este tema ainda não estar totalmente esclarecido, podendo diferir entre as portadoras *BRCA1* e *BRCA2*.

Em síntese, o aconselhamento genético deve ser oferecido a todas as mulheres de risco elevado, e abranger o esclarecimento do estatuto genético, do risco individual e familiar da paciente, bem como dos tipos de técnicas de prevenção primária e secundária disponíveis para um bom acompanhamento clínico (onde se inclui os seus riscos e benefícios), garantido sempre um acompanhamento a longo prazo. Assim, a escolha da abordagem que garante a melhor orientação clínica é uma opção da própria paciente, após competente e cabal informação e esclarecimento.



## BIBLIOGRAFIA

Alcázar JL, Merce LT, Laparte C, *et al.* (2003) A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 188:685–91.

Allain DC, Sweet K, Agnese DM (2007) Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations: A review. *Cancer Control* 14:330-7.

Allain DC (2008) Genetic Counseling and Testing for Common Hereditary Breast Cancer Syndromes. *J Molec Diagn* 10:383-95.

American Society of Clinical Oncology (2003) American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 21:2397-406.

Anderson WF, Brawley OW, Chang S (2002) Oophorectomy in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 347:1037–40.

Ang P, Garber JE (2001) Genetic susceptibility for breast cancer – risk assessment and counseling. *Semin Oncol* 28:419-33.

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al.* (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130.

Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, *et al.* (2004) Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 22:1045–54.

Axelrod D, Smith J, Kornreich D, *et al.* (2008) Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 206:1193–1203.

Beckmann MW, Lux MP (2004) Prädiktive diagnostik und präventive massnahmen-hereditäres mammakarzinom. *onkologe* 10:20–8.

Bramley M, Clarke RB, Howell A, *et al.* (2006) Effects of oestrogens and anti-oestrogens on normal breast tissue from women bearing BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 94:1021–28.

Bresser PJ, Seynaeve C, Van Gool AR, *et al.* (2007) The course of distress in women at increased risk of breast and ovarian cancer due to an (identified) genetic susceptibility who opt for prophylactic mastectomy and/or salpingo- oophorectomy. *Eur J Cancer* 43:95-103.

Cannistra SA (2004) Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351:2519–29.

Carlson GW. (1994) Breast reconstruction. Surgical options and patient selection. *Cancer* 74:436–9.

Dagan E, Gershoni-Baruch R. (2002) Anticipation in hereditary breast cancer. *Clin Genet* 62:147-50.

Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, *et al.* (2006) Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 7:223-9.

Eisen A, Lubinski J, Klijn J, *et al.* (2005) Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: An international case control study. *J Clin Oncol* 23:7491-6.

Elit L, Esplen MJ, Butler K, *et al.* (2001) Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer* 1:149-156.

Fatouros M, Baltoyiannis G, Roukos DH (2007) The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations. *Ann Surg Oncol* 15:21-33.

Finch A, Beiner M, Lubinski J, *et al.* (2006) Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 296:185-92.

Fisher B, Costantino JP, Wicherham DL, *et al.* (1998) Tamoxifen for prevention of breast cancer:report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371-88.

Fisher B, Redmond C, Brown A, *et al.* (1986) Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer:5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. *J Clin Oncol* 4:459-71.

Fossland V, Stroop J, Schwartz R, *et al.* (2008) Genetic issues in patients with breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 18:53-71

Frost MH, Slezak JM, Tran NV, *et al.* (2005) Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 23:285-91.

Fry A, Busby-Earle C, Rush R, *et al.* (2001) Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. *Psychooncology* 10:231-41.

Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, *et al.* (2006) Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 24:1350-6.

Gerber B, Krause A, Reimer T, *et al.* (2003) Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 238:120-127.

Goldberg J, Borgen P. (2006) Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticanc* 6:1205-1214.

Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, *et al.* (2005) BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use. *Breast* 14:264-8.

Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, *et al.* (2006) Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 95:105-9.

Guillem JG, Wood WC, Moley JF, *et al.* (2006) ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 24:4642-60.

Hackshaw AK, Paul EA (2003) Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88:1047–1053.

Hallowell N (2000) A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. *Psychooncology* 9:486-95.

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, *et al.* (1999) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340:77-84.

Hartmann LC, Sellars TA, Schaid DJ, *et al.* (2001) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 93:1633-7.

Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Pluymers MB, *et al.* (2007) Prophylactic mastectomy in *BRCA1/2* mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 14:3335-44.

Hogg R and Friedlander M (2004) Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 22:1315–27.

Jatoi I, Anderson WF. (2008) Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin N Am* 88:845-61.

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, *et al.* (2002) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 346:1609-15.

Kehoe S, Kauff N (2007) Screening and prevention of hereditary gynecologic cancers. *Semin Oncol* 34:406-10.

King MC, Marks JH, Mandell JB (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 302:643-6.

King MC, Wieand S, Hale K, *et al.* (2001) Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 286:2251–6.

Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, *et al.* (2007) *BRCA1/BRCA2* mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. *Cancer Lett* 247:259–65.

Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, *et al.* (2004) Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-37.

Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, *et al.* (2006) Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100:109–19.

Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, *et al.* (2005) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23:8469-76.

Leach MO, Boggis, CR, Dixon AK, *et al.* (2005) Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 365:1769–78.

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, *et al.* (2007) MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356:1295–305.

Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW (2006) Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 84:16-28.

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, *et al.* (2007) Predictors of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with gynecologic screening use in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 25:301-7.

McGuire V, Felberg A, Mills M, *et al.* (2004) Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 160:613-8.

McLaughlin JR *et al.* (2007) Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 8:26–34.

Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, *et al.* (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345:159–64.

Meiser B, Tiller K, Gleeson MA, *et al.* (2000) Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. *Psychooncology* 9:496-503.

Metcalf KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, *et al.* (2008) International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 122:2017-22.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, *et al.* (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66-71.

Narod SA (2006) Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832-6.

Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, *et al.* (2000) Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 356:1876–81.

Narod SA, Dubé MP, Klijn J, *et al.* (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1773-9.

Newman L, Vogel V (2007) Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin N Am* 87:207-316.

NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer (1995) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 273:491–7.

Nusbaum R, Isaacs C (2007) Management updates for women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Mol Diag Ther* 11:133-144.

Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, *et al.* (2004) Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 90:1492-97.

Oseni T, Jatoi I (2008) An overview of the role of prophylactic surgery in the management of individuals with a hereditary cancer predisposition. *Surg Clin North Am* 88:739–58.



Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, *et al.* (2001) Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 80:176–80.

Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, *et al.* (2006) Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 96:47-51.

Pichert G, Bollinger B, Buser K, Pagani O (2003) Evidence based management for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 14:9–19.

Pisano E., Gatsonis C, Hendrick E, *et al.* (2005) Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 353; 17:1773-840.

Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, *et al.* (1993) Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 71:2751-5.

Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM (2006) Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 295:2374–84.

Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, *et al.* (2004) Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22:1055–62.

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, *et al.* (2005) 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* 23:7804–10.

Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, *et al.* (1999) Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475-9.

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, *et al.* (2002) Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-1622.

Reiser I, Nishikawa RM, Giger ML, *et al.* (2006) Computerized mass detection for digital breast tomosynthesis directly from the projection images. *Med Phys* 33:482-91.

Robson M, Hensley M, Barakat R, *et al.* (2003) Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 89:281-7.

Rosman D, Kaklamani V, Pasche B (2007) New insights into breast cancer genetics and impact on patient management. *Curr Treat Options Oncol* 8:61-73.

Roukos DH, Briasoulis E (2007) Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 4:578-90.

Russo A, Calò V, Bruno L, *et al.* (2009) Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 69:28–44.

Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, *et al.* (2003) Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: An Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 95:1072-8.

Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, *et al.* (2006) Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg.* 203:704-14  
Epub 2006 Sep 11.

Saslow D, Boetes C, Burke W, *et al.* (2007) American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Cancer J Clin* 57:75-89.

Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, *et al.* (2002) Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 8:3776-81.

Schiff R, Osborne CK (2005) Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: new insight into estrogen receptor- $\alpha$  function and its implication for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Breast Cancer Res* 7:205-11.

Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC (1997) Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 336:1465-71.

Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* (2009) Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics & Risk Management. *Breast J* 15:4-16.

Smith JA, Andreopoulou E (2004) An overview of the status of screening technology for breast cancer. *Ann Oncol* 15:18-26.

Taylor MR (2001) Genetic testing for inherited breast and ovarian cancer syndromes: important concepts for the primary care physician. *Postgrad Med J* 77:11-5.

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

Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, *et al.* (1982) Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2:795-7.

Ueda S, Tamaki Y, Yano K, *et al.* (2008) Cosmetic outcome and patient satisfaction after skinsparing mastectomy for breast cancer with immediate reconstruction of the breast. *Surgery* 143:414–25.

Uyei A, Peterson SK, Erlichman J, *et al.* (2006) Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent BRCA1 and BRCA2 testing: a single-institution study. *Cancer* 107:2745-51.

Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, *et al.* (2006) Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295:2727–41.

Warner E, Plewes DB, Hill KA, *et al.* (2004) Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*, 292:1317–25.

Warner E, Plewes DB, Shumark RS, *et al.* (2001) Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 19:3524–31.

Warner E. (2008) The role of magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer. *Top Magn Reson Imaging* 19:163-9.

Wooster R, Neuhausen SL, KMangion J, *et al.* (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-90.