

Prevenção do câncer de mama: estado atual

Daniel Guimarães Tiezzi

Professor Doutor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Serviço de Mastologia e Oncologia Ginecológica

Jurandyr Moreira de Andrade

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Serviço de Mastologia e Oncologia Ginecológica

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais acomete as mulheres em todo o mundo [1]. Em 2008 foram registrados em todo o mundo 691 mil novos casos de câncer de mama em países de renda baixa/moderada e 692 mil em países desenvolvidos. No entanto, o número total de mortes pela doença em países em desenvolvimento foi de 268 mil, em contraste com 189 mil mortes nos países desenvolvidos. Esses dados resultam em uma taxa de mortalidade/incidência de 0,38 e 0,27 em países de baixa/moderada renda e de alta renda, respectivamente [1]. No relatório de 2002 da Union Internationale Contre le Cancer (UICC), foi registrada uma incidência global de 514 mil casos novos com 221 mil mortes em países em desenvolvimento (taxa de mortalidade/incidência de 0,43) e 636 mil casos novos com 190 mil mortes pela doença em países desenvolvidos (taxa de mortalidade/incidência de 0,30) [2]. Esses dados permitem estimar o aumento na incidência de câncer de mama nesses dois grupos de países. Para os países de renda baixa/moderada, o aumento da incidência bruta foi de 25,6% e, nos países desenvolvidos, de 8,1%. Este cenário permite tirarmos algumas conclusões. O desenvolvimento sócio-econômico

está diretamente associado com o aumento na incidência do câncer de mama e que, nos países em desenvolvimento, o aumento da incidência do câncer de mama associado à falta de programas de detecção precoce e à dificuldade de acesso ao tratamento especializado resulta na desproporcional taxa de fatalidade em comparação com regiões já desenvolvidas. Portanto, a preocupação com a introdução de medidas que possam reduzir a mortalidade e o custo do tratamento da doença parece ser apropriada para a nossa realidade. Nesta revisão, iremos abordar os aspectos atuais da prevenção do câncer de mama.

Objetivos

Ao final desta revisão, o leitor poderá:

- Ter uma visão crítica das influências do meio ambiente e do comportamento sócio-econômico e cultural na epidemiologia do câncer de mama;
- Com base no conhecimento da etiologia e progressão da doença, conhecer os mecanismos de ação das medidas de prevenção;
- Identificar grupos de mulheres de alto risco e ter conhecimento teórico para orientação sobre as medidas de redução de risco.

Esquema conceitual:

Epidemiologia do câncer de mama

Identificando pacientes de alto risco

Rastreamento do câncer de mama

Rastreamento do câncer de mama em mulheres de alto risco

Estratégias para redução do risco

Conclusões

Casos Clínicos

Respostas comentadas

Epidemiologia do câncer de mama

A incidência do câncer de mama está diretamente relacionada com o sexo e a idade. A doença é rara no sexo masculino (incidência de 1/100 em mulheres) [3]. Em mulheres, a incidência é muito baixa antes dos 40 anos de idade quando, à partir de então, tem índices crescentes [4]. Outro fator importante é o estado sócio-econômico. Em áreas rurais da Ásia e África, a incidência cumulativa não ultrapassa 2% aos 70 anos enquanto que, em países desenvolvidos, ela atinge cerca de 7% [5]. Essa diferença pode ser influenciada por uma série de fatores comportamentais e ambientais que estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores de risco para o câncer de mama.

Fatores de Risco	Grupo de Risco		
	Baixo	Alto	RR
Idade	30 - 34	70 - 74	1.8
Idade da menarca	>14	<12	1.5
Idade do 1° parto	<20	>30	1,9 - 3,5
Idade da menopausa	<45	>55	2.0
Uso de ACO	não	passado/presente	1,07 - 1,2
TRH (E2 + Pg)	não	atual	1.2
Álcool	não	2 - 5 doses/dia	1.4
Densidade mamográfica (%)	0	≥75	1,8 - 6,0
Densidade óssea	< quartil	> quartil	2,7 - 3,5
Aleitamento natural (meses)	≥16	0	0,73
Paridade	≥5	0	0,71
IMC pós-menopausa (kg/m²)	<22,9	>30,7	0,63
Exercício físico	Sim	Não	0,79

Adaptado de [6]

Lembrar: Segundo dados epidemiológicos obtidos na população norte americana, a incidência do câncer de mama veio aumentando gradualmente nos últimos 30 anos e decorrente da introdução da mamografia de rastreamento, da modificação do estilo de vida e da utilização de hormônios sexuais como forma de reposição para mulheres no climatério. Entre 2002 e 2003, foi observado um declínio na incidência. Esta redução de incidência tem sido atribuída à dois fatores. O primeiro é decorrente do impacto da publicação do estudo WHI que demonstrou um aumento do risco de câncer de mama em mulheres que utilizam terapia de reposição hormonal [7]. A utilização mais criteriosa de esteróides sexuais tem sido a responsável pela redução da incidência no grupo de mulheres com mais de 50 anos de idade. Adicionalmente, a ampliação do rastreamento populacional por longo período de tempo leva uma redução na prevalência de casos de carcinoma invasor [8].

A grande maioria dos carcinomas de mama têm um padrão esporádico. Somente 25% dos casos estão associados à um padrão familiar ou hereditário [9]. Desta forma, a história familiar e o diagnóstico de síndromes genéticas associadas com o câncer de mama são, sabidamente, fatores de risco importantes. Aspectos étnicos e os relacionados à herança familiar estão diretamente relacionados com um aumento na probabilidade de carrear mutações sabidamente deletérias em genes específicos relacionadas com o aumento no risco do desenvolvimento da doença. Com relação à história familiar, os parâmetros de maior risco são aqueles onde existe o diagnóstico de câncer de mama em um parente de primeiro grau antes da menopausa, ou câncer de mama bilateral ou câncer de ovário em parente de primeiro grau em qualquer idade e a câncer de mama em parente do sexo masculino [10, 11]. Em relação à síndromes genéticas conhecidas, a Síndrome do câncer de mama e ovário, que está associada com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 é a mais freqüente [12]. Na população geral, essa mutação é encontrada em 1 para cada 500 pessoas (0,2%). Alguns grupos são mais suscetíveis para carrear uma mutação deletéria no BRCA. A prevalência das mutações 185delAG e 5382insC no gene BRCA1 ou a 6174delT no BRCA2 ocorre em cerca de 2,5% em judeus Askenazi [13]. Outras síndromes menos frequentes são descritas como a Li-Fraumeni (mutação do p53), doença de Cowden (mutação

PTEN), Síndrome de Peutz-Jeghers (mutação no gene STK11), Ataxia-telangectasia (mutação no gene ATM), entre outras [14]. Na Tabela 2 está resumida a associação dos fatores de risco familiar e hereditários com a incidência do câncer de mama.

Lembrar: Devem ficar claros que dois aspectos relacionados à síndrome do câncer de mama familiar ou hereditário. A presença de um genótipo favorável para o desenvolvimento da doença não necessariamente estará associado ao fenótipo correspondente. Essa observação é explicada pelo que chamamos de penetrância. O oposto também é verdadeiro. A não identificação de um genótipo relacionado com a síndrome não exclui completamente aquele indivíduo do risco. O aspecto multifatorial da doença e o desconhecimento de outras síndromes genéticas de risco fazem que, a presença de uma história familiar sugestiva já determine um aumento de risco para aquele indivíduo.

Tabela 2. Síndromes hereditárias associadas com aumento significativo no risco de câncer de mama.

Gene	Síndrome	Penetrância
BRCA1	Câncer de mama e ovário hereditários	40% - 80%
BRCA2	Câncer de mama e ovário hereditários	30% - 60%
TP53	Li-Fraumeni	90%
PTEN	Cowden	25% - 50%

Adaptado de [15].

O câncer de mama se desenvolve principalmente na unidade ducto-lobular terminal e sua etiologia é multifatorial . No processo da carcinogênese mamária, um acúmulo de mutações ocorre e, conseqüentemente, alterações da morfologia ductal. Dentro deste contexto, existe uma evolução no padrão arquitetural do epitélio ductal que é determinante no diagnóstico das doenças proliferativas da mama. Durante o processo de desenvolvimento do carcinoma invasor, uma progressão temporal envolvendo a hiperplasia simples, hiperplasia com atipia, carcinoma ductal in situ (CDIS) de baixo grau e o CDIS de alto grau pode ser observada [16, 17]. Esse modelo é suportado pelas evidências epidemiológicas de que mulheres com diagnóstico de lesões epiteliais proliferativas da mama têm um risco aumentado para o desenvolvimento do carcinoma invasivo [18-31]. Esse risco é mais significativo conforme mais tardiamente é feito o diagnóstico dentro do processo de evolução da doença. Na Tabela 3 resumimos a relação entre o diagnóstico dessas lesões e o risco de desenvolvimento de carcinoma invasor.

Tabela 3.

Achado histológico	RR	Referencias
Hiperplasia Usual	1,5 – 2,0	[18-21]
Hiperplasia Atípica	3,7 – 5,3	[20, 21, 23, 24]
Neoplasia lobular	7 – 18	[26-32]

Identificando mulheres de alto risco

Como vimos anteriormente, uma série de fatores ambientais, comportamentais e hereditários podem estar envolvidos no aumento do risco de desenvolver o câncer de mama. Do ponto de vista prático, parece ser algo complicado a compilação de todas essas informações para a definição de um grupo de risco para uma pessoa em particular. Desta forma, iremos traçar estratégias para que possamos fazer essa estratificação aplicável à clínica diária. O primeiro passo a ser tomado é identificar mulheres que sofreram alguma intervenção cirúrgica ou diagnóstica na mama. Nos casos positivos, podemos separar as pacientes de alto risco conforme os achados histológicos. O segundo passo é a identificação de um padrão familiar ou hereditário.

Nos casos onde a mulher não se enquadra como alto risco por nenhum dos padrões anteriores, o terceiro passo seria a utilização de ferramentas de estimativa de risco baseada em cálculos matemáticos. Essas ferramentas podem ser adquiridas facilmente na internet. Os modelos matemáticos mais utilizados globalmente são os de Gail, Tyrer-Cuzick e o BRCAPRO, e podem ser adquiridos ou utilizados gratuitamente online nos seguintes endereços:

- www.cancer.gov/bcrisktool/
- www.ems-trials.org/riskevaluator/
- bcb.dfci.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php

Lembrar: as ferramentas de predição de risco expressam o risco clínico de desenvolvimento da doença em porcentagem e o risco individual de ser portadora de uma síndrome hereditária. A paciente deve compreender que a maioria das mulheres, mesmo aquelas consideradas de alto risco, não vão desenvolver a doença e o teste genético não irá encontrar mutações relevantes. No entanto, mulheres com risco estimado de desenvolver câncer de mama durante toda a vida (ou até os 70 anos) maior que 20% - 25% ou com história familiar sugestiva devem receber orientação de equipe multidisciplinar especializada.

Rastreamento do câncer de mama

O rastreamento do câncer de mama é baseado na identificação de lesões sub-clínicas pela utilização de métodos de imagem da mama. A idéia é baseada na redução do risco de morte pela doença secundária ao diagnóstico e tratamento precoces. O método de imagem padrão preconizado para o rastreamento populacional é a mamografia bilateral em duas incidências (crânio-caudal e médio-lateral oblíqua). A sensibilidade, especificidade e o impacto do rastreamento na mortalidade está diretamente relacionado com a faixa etária da população que está sendo rastreada [33].

Para mulheres com idade inferior à 40 anos, devido a alta densidade radiológica do parênquima mamário bem como pela baixa incidência do câncer de mama e alta prevalência de doenças benignas, a sensibilidade da mamografia é baixa. Se considerarmos somente mulheres de alto risco, a sensibilidade gira em torno de 40% [34]. Desta forma, ela não está recomendada na população em geral. No entanto, à partir dos 40 anos, sua eficácia é comprovada.

O intervalo entre os exames nos diversos estudos varia de um a três anos. Os intervalos menores levam a detecção de maior número de lesões, mas estão associados a maiores taxas de exames falsos positivos e aumento dos custos devido ao grande número de biópsias negativas [35]. Vários protocolos governamentais como o do ministério da Saúde do Brasil estabelecem intervalos de até 2 anos entre os exames.

Mamografia digital: a precisão no diagnóstico de lesões não palpáveis em programas de rastreamento é similar quando utilizamos a mamografia digital ou convencional. No entanto, a técnica digital é mais acurada em mulheres com menos de 50 anos de idade, com mamas densas e na peri ou pré-menopausa.

À partir dos 70 anos, o impacto do rastreamento reduz pelo aumento no risco de morte por outras doenças (doenças cardio-vasculares e outras doenças malignas). Além disto as neoplasias detectadas clinicamente ou pela própria paciente têm melhor

prognóstico nesta faixa etária. Na Tabela 4 resumimos o impacto que a mamografia de rastreamento tem na redução de mortalidade pela doença de acordo com a faixa etária.

Lembrar: O rastreamento com mamografia aumenta a incidência de câncer de mama em uma população. Este aumento na incidência é decorrente do diagnóstico precoce de lesões que seriam diagnosticadas mais tardiamente com a adição de casos que nunca seriam clinicamente evidentes. Um estudo recente demonstrou que cerca de 15% a 25% de todos os casos de carcinoma invasivo da mama diagnosticados durante o rastreamento não necessitariam de tratamento (sobrediagnóstico) [36]. Desta forma, a cada 2500 mulheres convidadas ao rastreamento por 10 anos, 6 a 10 mulheres seriam tratadas desnecessariamente, 20 receberiam o tratamento adequado e apenas uma morte pela doença seria prevenida. Com os conhecimentos atuais de biologia celular e molecular, não é possível identificar as lesões que não evoluiriam. Do ponto de vista de saúde pública, a relação de custo / efetividade do rastreamento com mamografia na população em geral é um motivo atual de preocupação para os órgãos gestores.

Tabela 4. Impacto do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade pelo câncer de mama conforme a faixa etária,

Grupo de idade	Taxa de mortalidade por câncer de mama	Número de mulheres convidadas para o rastreamento para prevenir uma morte por câncer de mama
39 – 49	0,85 (0,75 – 0,96)	1904 (929 – 6378)
50 – 59	0,86 (0,75 – 0,99)	1399 (322 – 7455)
60 – 69	0,68 (0,54 – 0,87)	377 (230 – 1050)
70 – 74	1,12 (0,73 – 1,72)	Não avaliado

Adaptado de [37]

Rastreamento do câncer de mama em mulheres de alto risco

Mulheres consideradas de alto risco devem ser orientadas a realizar um rastreamento diferenciado. Dois fatores são determinantes nesta decisão. Primeiro,

mulheres portadoras de síndromes genéticas confirmada ou suspeita (história familiar) tendem a desenvolver câncer de mama em idade precoce. A mamografia como exame de rastreamento tem uma baixa sensibilidade. A utilização da RM nesse grupo de pacientes pode ser benéfica. Estudos consistentemente têm demonstrado que a RM é mais sensível que a mamografia. Desta forma, uma maior taxa de detecção da doença subclínica é observada [38-42]. A Tabela 5 resume o resultado de estudos clínicos que comparam a eficácia da RM e mamografia em mulheres de alto risco.

Tabela 5. Resumo dos resultados de estudos clínicos que analisaram a eficácia da RM e da mamografia em mulheres de alto risco para o câncer de mama.

	Dutch MRISC Study [43]	Toronto, Canada [44]	MARIBS [45]	HIBCRIT Study [46]	Weinstein et al [47]
RM - sensibilidade (IC 95%)	71.1% (55.7-83.6)	77.3% (54.6-92.2)	77% (60-90)	93.8% (71.7-98.9)	71.0%
MMG - sensibilidade (IC 95%)	40.0% (25.7-55.7)	36.4% (17.2-59.3)	40% (24-58)	58.8% (36.0-78.4)	39.0%
RM - especificidade (IC 95%)	89.8% (88.9-90.7)	95.4% (93.0-97.2)	81% (80-83)	-	79.0%
MMG - especificidade (IC 95%)	95.0% (94.3-95.6)	99.8% (98.7-100)	93% (92-95)	-	91.0%

Lembrar: Embora a taxa de detecção precoce seja baixa com altos índices de câncer de intervalo em mulheres com mutação do BRCA submetidas ao rastreamento regular e a RM tenha demonstrado um real benefício sobre estes parâmetros [48-51], ainda não existem evidências de que a adição da RM de rotina nesse grupo de pacientes seja capaz de reduzir o risco de morte pela doença. Toda paciente onde o rastreamento com RM é oferecido deve ser alertada de que existe um aumento nas taxas de falso positivo com a adição do exame. Isso acarreta um aumento na chance da paciente ser submetida à uma biópsia de mama desnecessária.

Estratégias para redução do risco

Os métodos atuais para redução de risco são baseados em estratégias de redução da exposição do tecido mamário aos esteróides sexuais. Desta forma, os procedimentos podem ser baseados na redução de risco pela utilização de medicamentos ou em abordagens cirúrgicas. A definição da estratégia deve ser baseada na magnitude e na duração do efeito protetor.

A quimioprofilaxia do câncer de mama foi baseada na observação da redução do risco do desenvolvimento de câncer de mama contra-lateral em pacientes submetidas à hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno (um modulador seletivo do receptor de estrogênio). Dois grandes estudos que incluíram mulheres consideradas de alto risco baseado em . demonstraram que existe uma redução na ordem de 50% no risco de desenvolver um CDIS ou um carcinoma invasor em mulheres que utilizam o tamoxifeno na dose de 20mg ao dia por 60 meses. No entanto a redução da incidência é restrita aos tumores que expressam receptores para estrogênio e progesterona não havendo redução no número de tumores com outros perfis prognósticos. Mais recentemente, foi demonstrado que a utilização do raloxifeno [52-55] e de inibidores da aromatase (exemestane) [56] apresenta eficácia semelhante ao esquema padrão.

Algumas considerações a respeito dessa abordagem devem ser feitas. Em termos de eficácia, o tamoxifeno tem uma ação superior em mulheres com diagnóstico de hiperplasia com atipia (redução de risco em torno de 86%) [57]. Estima-se que o uso de 5 anos de tamoxifeno confere proteção contra o câncer de mama por 15 anos (5 anos de terapia mais 10 anos após). Mulheres portadoras de mutação do BRCA1 tem um risco elevado de desenvolvimento da doença desde os 25 até os 70 anos de idade. Desta forma, a utilização de quimioprofilaxia para este grupo de pacientes fica limitada. Embora a utilização do tamoxifeno como tratamento adjuvante no câncer de mama RH+ em mulheres com mutação do BRCA 1 e 2 esteja associado com uma redução de 50% na incidência de câncer de mama contralateral [58], a sua eficácia como profilaxia da doença primária não foi evidente em mulheres com mutação no BRCA1 no único estudo publicado. No entanto, mulheres com mutação no BRCA2, o tamoxifeno foi associado com uma redução de risco na ordem de 62% [59]. A Tabela 6 resume os

resultados dos estudos clínicos com a utilização de tamoxifeno e raloxifeno na prevenção do câncer de mama.

Tabela 6. Efeito do tamoxifeno e raloxifeno na redução do risco de câncer de mama receptor hormonal positivo.

Tamoxifeno 20mg/dia	N	Tempo de seguimento	RR (IC 95%)	População
Royal Marsden trial [60]	2.471	158	0.61 (0.43– 0.86)	Alto risco
NSABP P-1 [57]	13.388	84	0.38 (0.28– 0.50)	Alto risco
Italian study [61]	5.408	132	0.77 (0.51– 1.16)	Não alto risco e histerectomizadas
IBIS [62]	7.139	96	0.66 (0.50– 0.87)	Alto risco
Raloxifeno 60mg/dia	N	Tempo de seguimento	RR (IC 95%)	População
CORE [52]	4.011	96	0.24 (0.22– 0.40)	Baixa MDO e menopausa
RUTH [63]	10.101	67	0.45 (0.28– 0.72)	Menopausa e cardiopatia isquêmica.
STAR [53, 55]	19.747	81	1.24 (1.05– 1.47) vs tamoxifeno	Alto risco e menopausada

Medida de densidade óssea

A salpingooforectomia redutora de risco (SORR) está associada com uma redução tanto do risco de câncer de ovário (80%) como de câncer de mama em portadoras de mutação do BRCA . Cerca de 50% das mulheres neste grupo desenvolvem o câncer de mama antes dos 40 anos. Desta forma, quanto mais precoce for realizado o procedimento, maior a sua eficácia. Em um estudo caso-controle, a ooforectomia antes dos 40 anos de idade reduziu o risco de câncer de mama em 64% em mulheres com mutação do BRCA1 e em 31% em mulheres com mutação no BRCA2.

Em relação à mastectomia redutora de risco (MRR), sua eficácia gira em torno de 90%. Um estudo de coorte prospectivo que analisou a eficácia das cirurgias redutoras de risco em pacientes portadoras de mutação do BRCA1 ou BRCA2 demonstrou que a MRR foi associada com menor risco de câncer de mama e a salpingooforectomia foi associada com menor risco de câncer de mama e ovário e menor risco de morte pela doença [64]. Devemos lembrar que esse procedimentos podem ser seguidos de efeitos indesejáveis. No caso da MRR, até 30% das pacientes podem ficar insatisfeitas com o resultado [65]. Já a SORR pode cursar com sintomas climatéricos bem como osteoporose decorrente da falência ovariana precoce [66]. A utilização de reposição hormonal por tempo limitado após a SORR parece não interferir no efeito benéfico do procedimento sobre o risco de câncer de mama [67]. As Tabelas 7 e 8 resumem os resultados de estudos que analisaram a eficácia das cirurgias redutoras de risco.

Tabela 7. Salpingooforectomia redutora de risco em mulheres com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2.

Mutação em	Câncer de mama		Câncer de ovário	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
BRCA1/2	0,49	0,37 – 0,65	0,21	0,12 – 0,39
BRCA1	0,47	0,35 – 0,64	NA	NA
BRCA2	0,47	0,26 – 0,84	NA	NA

Adaptado de [68].

Tabela 8. Mastectomia redutora de risco em mulheres com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2.

Estudo	HR	IC 95%
L Hartmann (1999) [69]	0,08	0,02 – 0,24
H Maijers-Heijboer (2001) [70]	0,05	0 – 0,36
T Rebbeck (2004) [71]	0,09	0,02 – 0,38

Conclusões

A indicação de rastreamento do câncer de mama deve levar em consideração o risco individual ou populacional. O risco individual deve ser baseado em resultados de biópsias da mama prévias, a história familiar e a estimativa de risco segundo os modelos matemáticos disponíveis.

Na população em geral:

O rastreamento com mamografia deve ser discutido com todas as mulheres à partir dos 40 anos de idade. Entre 40 e 50 anos, os riscos e benefícios devem ser expostos e a indicação deve ser baseada em concordância com a paciente. Entre 50 e 70 anos de idade, a rastreamento é recomendado para todas as mulheres e, para mulheres acima de 70 anos, o rastreamento deve ser mantido em casos de indivíduos saudáveis e alta expectativa de vida.

O intervalo ideal é desconhecido. Os estudos demonstram a eficácia do rastreamento com mamografias com intervalo a cada um ou dois anos. O exame físico deve fazer parte do rastreamento, especialmente em mulheres mais idosas. O valor do auto-exame nunca foi demonstrado como eficaz em redução do risco de morte pela doença.

Pacientes de alto risco:

Pacientes de alto risco (acima de 20% - 25% de risco cumulativo durante toda a vida) deve ser encaminhada para atenção multidisciplinar especializada para definição de conduta. A adição de RM à mamografia aumenta as taxas de detecção precoce, especialmente em mulheres portadoras de mutação do BRCA. Nessa situação, a

utilização de métodos cirúrgicos de redução de risco são opções aceitáveis e devem ser discutidos com a paciente.

Questões

1. Mencionar três fatores que agravam o risco para câncer de mama e três fatores protetores

Resposta: Agravantes do risco: menarca antes dos 12 anos; idade; primeiro parto após os 30 anos. Protetores: exercício físico regular; alta paridade e aleitamento natural.

2. Quais as explicações para a redução na incidência de câncer de mama invasor nos Estados Unidos a partir de 2003?

Resposta: redução no uso de terapia hormonal combinada (estrogênio e progesterona) e efeito do rastreamento populacional.

3. A respeito do rastreamento radiológico (mamográfico) para câncer de mama podemos afirmar que:

- a. A avaliação da eficiência do rastreamento é baseada na taxa de lesões in situ detectadas
- b. A taxa de falsos negativos da mamografia independe da faixa etária
- c. A eficiência do rastreamento após os 70 anos não foi ainda avaliada
- d. A redução do intervalo entre as mamografias aumenta a taxa de biópsias negativas

Resposta d. Quando comparado o rastreamento anual com o bianual, observa-se um aumento significativo no número de biópsias desnecessárias (aumento no número de falsos-positivos).

4. Quanto as estratégias para redução de risco para câncer de mama,

- a. a quimioprevenção com tamoxifeno é eficaz enquanto a droga está sendo usada
- b. o tamoxifeno é capaz de oferecer proteção para mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2
- c. raloxifeno e exemestane apresentam atividade comparável à do tamoxifeno
- d. há redução proporcional de tumores de todos os tipos definidos pela imunohistoquímica

Resposta c. Estudos mais recentes demonstram que leve benefício do tamoxifeno sobre o raloxifeno, especialmente na redução de carcinomas invasivos.

5. Quais os potenciais riscos do rastreamento mamográfico?

Resposta: sobrediagnóstico (detecção e tratamento de lesões indolentes); resultados falso-negativos (de uma forma global, a mamografia não detecta cerca de 20% dos carcinomas de mama que estavam presentes no momento do rastreamento); resultados falsos-positivos (realização de procedimentos invasivos desnecessários); exposição à radiação ionizante (o risco da exposição é baixo, a mamografia emite doses de radiação muito baixas).

6. Quais as principais síndromes genéticas e os genes envolvidos que são conhecidamente relacionados com o aumento do risco de câncer de mama?

Resposta: Síndrome hereditária do câncer de mama e ovário (mutação nos genes BRCA1 e 2); Síndrome de Li-Fraumeni (mutação do gene p53), Síndrome de Cowden (mutação no gene PTEN).

7. Quais os métodos de prevenção primária do câncer de mama disponíveis atualmente para as mulheres sabidamente de alto risco?

Resposta: quimioprofilaxia e cirurgias redutoras de risco (salpingooforectomia e mastectomia bilateral).

8. Atualmente, a conduta decorrente do resultado do rastreamento mamográfico é baseado na classificação BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Database System) da American College of Radiology. Complete a tabela abaixo:

Classificação BI-RADS®	Interpretação	Conduta
0	Necessita de investigação radiológica adicional	Exames de imagens adicionais são necessários para definição do BI-RADS
1	Negativa	Manter o rastreamento convencional
2	Achados benignos	Manter o rastreamento convencional
3	Achados provavelmente benignos	Repetir os exames em 6 meses
4	Anormalidade suspeita	A biópsia é recomendada
5	Altamente sugestivo de malignidade	A biópsia é necessária
6	Malignidade já comprovada por biópsia	Diagnóstico confirmado, programação terapêutica

Informação adicional pode ser encontrada online em:

http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRAD_SFAQs.aspx

Casos clínicos

Caso 1. Identificação: L.G.T., 52 anos, casada, branca.

Antecedentes gineco-obstétricos: G0 (infertilidade conjugal), menarca ao 13 anos.

Antecedentes familiares: mãe faleceu de câncer de mama. O diagnóstico foi feito aos 67 anos de idade.

Antecedentes pessoais: submetida à biópsia de mama há 3 anos.

Motivo da consulta: comparece à consulta ginecológica de rotina. Refere que não vai ao médico há 5 anos e que, naquela ocasião, foram feitos uma série de exames de sangue e imagem (US e mamografia). A mamografia teve uma alteração e foi submetida à uma biópsia em mama direita. Ela refere que o exame foi compatível com uma doença benigna. Nega qualquer queixa ginecológica ou mamária. Tem ciclos menstruais regulares.

O exame ginecológico e mamário é completamente normal.

9. No retorno a paciente volta com uma nova mamografia (BI-RADS 2 - presença de calcificações distróficas em QSL da mama direita). O laudo da biópsia feita há 3 anos é: Lesão epitelial proliferativa com atipia (Hiperplasia ductal atípica). Esta paciente se enquadra em uma categoria de risco aumentado para o câncer de mama? Qual(is) a(s) opção(ões) de prevenção da doença para esta paciente?

Resposta: A paciente tem um risco 4 vezes maior de desenvolver câncer de mama quando comparada com a população geral. Existem duas opções de prevenção. A primeira é manter o rastreamento com mamografia anual (prevenção secundária). A segunda seria oferecer medidas de redução de risco. Os estudos mostram que a utilização de tamoxifeno reduz o risco de desenvolver câncer de mama na ordem de 86% para mulheres com diagnóstico de hiperplasia ductal com atipia. Esta seria a melhor intervenção preventiva para esta paciente.

Caso 2. Identificação: A.P., 32 anos, solteira, branca.

Antecedentes gineco-obstétricos: G0, menarca ao 12 anos.

Antecedentes familiares: mãe faleceu de câncer ovário com 48 anos. A irmã mais velha foi tratada de um carcinoma de mama *in situ*. O diagnóstico foi feito aos 37 anos de idade.

Antecedentes pessoais: apendicetomizada aos 14 anos.

Motivo da consulta: comparece à consulta ginecológica de rotina. Nega qualquer queixa ginecológica ou mamária. Refere que gostaria de fazer alguns exames de rotina pré-nupcial. Está utilizando anticoncepcional injetável e pretende suspender a medicação pois pretende engravidar.

O exame ginecológico e mamário é completamente normal.

10. Qual a grupo de risco de desenvolver câncer de mama que esta paciente se enquadra?

Resposta: a paciente tem uma história familiar expressiva (mãe com câncer de ovário e irmã com câncer de mama no menacme) e, desta forma, se enquadra em um grupo de alto risco.

11. Ela teria indicação para aconselhamento e teste genético? Se sim, quais os riscos e prejuízos que este procedimento pode trazer para a paciente?

Resposta: o aconselhamento genético está indicado devido ao alto risco da paciente carrear uma mutação genética deletéria. No caso do desejo de realizar o teste genético, o melhor seria investigar a irmã mais velha. Caso seja encontrada uma mutação relevante, a paciente deveria ser investigada. O grande prejuízo da investigação genética é baseado na observação de que na maioria das mulheres com história familiar não se detecta qualquer anormalidade genética e, desta forma, não é possível descartar o risco nesta paciente.

12. Quais medidas de prevenção da doença podem ser propostas?

Reposta: Independentemente da investigação genética, esta paciente é considerada de risco. Desta forma, o início precoce do rastreamento seria indicado. Devemos levar em consideração o risco de uma Síndrome hereditária do câncer de

mama e ovário e o rastreamento do câncer de ovário deve ser incluído. Outras medidas de redução de risco, em especial se for confirmado uma mutação nos genes BRCA1/2, podem ser oferecidas. Devemos esperar a definição da prole antes de propor estas medidas.

Referências

1. J Ferlay HS, F Bray, D Forman, C Mathers and DM Parkin: **GLOBOCAN 2008 - Section of Cancer Information**. In.: International Agency for Cancer Research; 2008.
2. Ferlay J, Bray, F., Pisani, P., Parkin, DM.: **GLOBOCAN 2002. Cancer 19. Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. . Lyon: IARCPress; 2004.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: **Cancer Statistics, 2010**. *CA Cancer J Clin* 2010;277-300.
4. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF: **Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O2-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, **95**(14):7987-7992.
5. Ferlay J, International Agency for Research on Cancer., International Association of Cancer Registries.: **CI5VII electronic database of Cancer incidence in five continents, vol. VII**. In: *IARC cancerBase no 2*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer,; 1997: 2 computer disks.
6. Wikramanayake AH, Huang L, Klein WH: **beta-Catenin is essential for patterning the maternally specified animal-vegetal axis in the sea urchin embryo**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, **95**(16):9343-9348.
7. Kallio PJ, Wilson WJ, O'Brien S, Makino Y, Poellinger L: **Regulation of the hypoxia-inducible transcription factor 1alpha by the ubiquitin-proteasome pathway**. *J Biol Chem* 1999, **274**(10):6519-6525.
8. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A: **Breast cancer statistics, 2011**. *CA Cancer J Clin* 2011, **61**(6):409-418.
9. Lynch HT, Snyder C, Lynch J: **Hereditary Breast Cancer: Practical Pursuit for Clinical Translation**. *Ann Surg Oncol* 2012.
10. Krainer M, Silva-Arrieta S, FitzGerald MG, Shimada A, Ishioka C, Kanamaru R, MacDonald DJ, Unsal H, Finkelstein DM, Bowcock A *et al*: **Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer**. *N Engl J Med* 1997, **336**(20):1416-1421.
11. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, Jonasdottir TJ, Thompson JD, Ostrander EA: **Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases**. *Cancer* 2000, **88**(6):1393-1402.
12. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, Garber JE, Goorha S, Gruber SB, Hampel H *et al*: **Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian**. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, **8**(5):562-594.
13. Stuben G, Thews O, Pottgen C, Knuhmann K, Vaupel P, Stuschke M: **Recombinant human erythropoietin increases the radiosensitivity of xenografted human tumours in anaemic nude mice**. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001, **127**(6):346-350.
14. Vaupel P, Thews O, Kelleher DK: **Pancreatic tumors show high levels of hypoxia: regarding Koong et al. IJROBP 2000;48:919-922**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001, **50**(4):1099-1100.

15. Hemel D, Domchek SM: **Breast cancer predisposition syndromes.** *Hematology/oncology clinics of North America* 2010, **24**(5):799-814.
16. Vaupel P, Hockel M: **[Hypoxia in cervical cancer: pathogenesis, characterization, and biological/clinical consequences].** *Zentralblatt fur Gynakologie* 2001, **123**(4):192-197.
17. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D: **Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes.** *Oncologist* 2002, **7**(6):492-508.
18. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M, Kandel RA, Glass AG, Rohan TE: **A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer.** *Cancer Causes Control* 2010, **21**(6):821-828.
19. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA: **A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer.** *Jama* 1992, **267**(7):941-944.
20. Dupont WD, Page DL: **Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease.** *N Engl J Med* 1985, **312**(3):146-151.
21. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW *et al*: **Benign breast disease and the risk of breast cancer.** *N Engl J Med* 2005, **353**(3):229-237.
22. Tamimi RM, Byrne C, Baer HJ, Rosner B, Schnitt SJ, Connolly JL, Colditz GA: **Benign breast disease, recent alcohol consumption, and risk of breast cancer: a nested case-control study.** *Breast Cancer Res* 2005, **7**(4):R555-562.
23. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL *et al*: **Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(19):2671-2677.
24. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttann F, Kelly PA, Touraine P: **Benign breast diseases.** *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005, **10**(4):325-335.
25. Seo YL, Choi CS, Yoon DY, Yun EJ, Lee YJ, Park SJ, Moon JH, Cho SJ, Lee S, Han H *et al*: **Benign breast diseases associated with cyclosporine therapy in renal transplant recipients.** *Transplantation proceedings* 2005, **37**(10):4315-4319.
26. Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW: **Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease.** *Human pathology* 1991, **22**(12):1232-1239.
27. Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, Tomasulo JP, McIlvaine CH, Fitts WT, Jr., Kirshenbaum J: **Lobular carcinoma in situ of the breast. Long-term followup.** *Cancer* 1974, **34**(3):554-563.
28. Andersen JA: **Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment.** *Cancer* 1977, **39**(6):2597-2602.
29. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW, Jr.: **Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years.** *Am J Surg Pathol* 1978, **2**(3):225-251.
30. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R: **Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors.** *Cancer* 1996, **78**(5):1024-1034.

31. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N: **Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ.** *Cancer* 2004, **100**(2):238-244.
32. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, Aref A: **Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(24):5534-5541.
33. Hockel M, Vaupel P: **Biological consequences of tumor hypoxia.** *Seminars in oncology* 2001, **28**(2 Suppl 8):36-41.
34. Vaupel P, Kelleher DK, Hockel M: **Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy.** *Seminars in oncology* 2001, **28**(2 Suppl 8):29-35.
35. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, Huang H, Lee SJ, Munsell M, Plevritis SK *et al*: **Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms.** *Ann Intern Med* 2009, **151**(10):738-747.
36. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM: **Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the norwegian screening program.** *Ann Intern Med* 2012, **156**(7):491-499.
37. Gregory KD, Sawaya GF: **Updated recommendations for breast cancer screening.** *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2010, **22**(6):498-505.
38. Shakespeare W, Yang M, Bohacek R, Cerasoli F, Stebbins K, Sundaramoorthi R, Azimioara M, Vu C, Pradeepan S, Metcalf C, 3rd *et al*: **Structure-based design of an osteoclast-selective, nonpeptide src homology 2 inhibitor with in vivo antiresorptive activity.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(17):9373-9378.
39. Smith J, Ladi E, Mayer-Proschel M, Noble M: **Redox state is a central modulator of the balance between self-renewal and differentiation in a dividing glial precursor cell.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(18):10032-10037.
40. Smith JS, Brachmann CB, Celic I, Kenna MA, Muhammad S, Starai VJ, Avalos JL, Escalante-Semerena JC, Grubmeyer C, Wolberger C *et al*: **A phylogenetically conserved NAD⁺-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(12):6658-6663.
41. Grandjean V, Smith J, Schofield PN, Ferguson-Smith AC: **Increased IGF-II protein affects p57kip2 expression in vivo and in vitro: implications for Beckwith-Wiedemann syndrome.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(10):5279-5284.
42. Smith JD, Craig AG, Kriek N, Hudson-Taylor D, Kyes S, Fagan T, Pinches R, Baruch DI, Newbold CI, Miller LH: **Identification of a Plasmodium falciparum intercellular adhesion molecule-1 binding domain: a parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(4):1766-1771.
43. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM *et al*: **Efficacy of MRI and**

- mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition.** *N Engl J Med* 2004, **351**(5):427-437.
44. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ *et al*: **Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination.** *Jama* 2004, **292**(11):1317-1325.
 45. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P *et al*: **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* 2005, **365**(9473):1769-1778.
 46. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, Trecate G, Manoukian S, Morassut S, de Giacomo C *et al*: **Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results.** *Radiology* 2007, **242**(3):698-715.
 47. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD: **Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(36):6124-6128.
 48. Harrison L, Blackwell K: **Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy?** *Oncologist* 2004, **9 Suppl 5**:31-40.
 49. Vaupel P, Harrison L: **Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response.** *Oncologist* 2004, **9 Suppl 5**:4-9.
 50. Zabner J, Seiler MP, Launspach JL, Karp PH, Kearney WR, Look DC, Smith JJ, Welsh MJ: **The osmolyte xylitol reduces the salt concentration of airway surface liquid and may enhance bacterial killing.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(21):11614-11619.
 51. Reat V, Dunn R, Ferrand M, Finney JL, Daniel RM, Smith JC: **Solvent dependence of dynamic transitions in protein solutions.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(18):9961-9966.
 52. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secret RJ, Cummings SR: **Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene.** *J Natl Cancer Inst* 2004, **96**(23):1751-1761.
 53. Vogel VG: **The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial.** *Expert review of anticancer therapy* 2009, **9**(1):51-60.
 54. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL, 3rd, Dakhil S, Lockhart JB, Jr. *et al*: **Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial.** *Jama* 2006, **295**(23):2742-2751.
 55. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Jr., Wade JL, 3rd *et al*: **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* 2006, **295**(23):2727-2741.
56. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A, Robbins J, Johnson KC, Martin LW *et al*: **Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 2011, **364**(25):2381-2391.
 57. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J *et al*: **Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study.** *J Natl Cancer Inst* 1998, **90**(18):1371-1388.
 58. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, Stoppa-Lyonnet D, Lerman C, Pasini B, de los Rios P *et al*: **Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study.** Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000, **356**(9245):1876-1881.
 59. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J *et al*: **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* 2001, **286**(18):2251-2256.
 60. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M: **Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial.** *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**(4):283-290.
 61. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G *et al*: **Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy.** *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**(9):727-737.
 62. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T: **First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial.** *Lancet* 2002, **360**(9336):817-824.
 63. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK: **Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women.** *N Engl J Med* 2006, **355**(2):125-137.
 64. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R *et al*: **Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality.** *Jama* 2010, **304**(9):967-975.
 65. Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA: **Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study.** *Plast Reconstr Surg* 2004, **114**(2):360-366.
 66. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K: **Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status.** *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 1993, **14**(4):283-293.

67. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van 't Veer L *et al*: **Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(31):7804-7810.
68. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: **Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.** *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**(2):80-87.
69. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK *et al*: **Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.** *N Engl J Med* 1999, **340**(2):77-84.
70. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF *et al*: **Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.** *N Engl J Med* 2001, **345**(3):159-164.
71. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E *et al*: **Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(6):1055-1062.