

**PERFIL DAS ADENOMASTECTOMIAS NO
A.C.CAMARGO CANCER CENTER: INDICAÇÕES,
RESULTADOS E SEGURANÇA**

MARINA SONAGLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi

Co-Orientadores: Drs. Hirofumi Iyeyasu e Eduardo Bertolli

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

S698 Sonagli, Marina
Perfil das adenomastectomias no A.C.Camargo Cancer Center: indicações, resultados e desafios / Marina Sonagli – São Paulo, 2020.
84p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientadora: Fabiana Baroni Alves Makdissi

Descritores: 1. Mastectomia Subcutânea/Mastectomy, Subcutaneous, 2. Mastectomia Profilática/Prophylactic Mastectomy. 3. Mutação/Mutation. 4. Neoplasias da Mama/Breast Neoplasms.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marcos Cesar e Juracy, pelo incentivo e apoio incondicional.
Ao meu irmão, Marcos André, pelos conselhos e pela constante fonte de inspiração.

“Tudo vale a pena se a alma não é pequena”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao observar as adenomastectomias realizadas no M.D. Anderson Cancer Center em Houston, Texas, durante estágio optativo da residência de cirurgia oncológica, surgiram as perguntas que, posteriormente, fundamentaram a realização desta pesquisa: para quem indicamos as adenomastectomias? Quais são e qual é a incidência das complicações pós-operatórias deste tipo de cirurgias realizadas no A.C.Camargo? Afinal, para podermos melhorar, precisamos descobrir os nossos defeitos.

Simples perguntas feitas em 2017, que começaram a amadurecer em ideias em 2018, e se tornaram o objetivo desta pesquisa, a qual se conclui em 2020, graças a orientação e entusiasmo da **Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi**, que recebe os meus sinceros agradecimentos. Faltam palavras para agradecer à Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi, pelo incentivo e conselhos que foram muito além da orientação desta pesquisa.

Também gostaria de estender meus agradecimentos a todos as pessoas que estiveram direta ou indiretamente envolvidas neste projeto, me apoiando e incentivando até a conclusão da pesquisa.

Ao **Dr. Eduardo Bertolli** que sempre esteve disponível para ensinar, ouvir e aconselhar durante este período;

Ao **Dr. Hirofumi Iyeyasu**, ao **Dr. Cesar Cabelo**, a **Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga** e ao **Dr. Alexandre Katalinic**, pelas críticas e sugestões durante e após a finalização desta pesquisa;

À **Silvana Soares do Santos**, enfermeira de pesquisa que me ajudou não só com a busca inicial das pacientes operadas no A.C.Camargo, mas também com a formatação desta dissertação;

À **Barbara Bettin**, pela paciência e inúmeras reuniões para a confecção da estatística desta pesquisa;

À **Carla Curi**, enfermeira de pesquisa que me apoiou e me ajudou na revisão e correção do resumo em inglês;

À **Suely Francisco**, pela ajuda na formatação desta dissertação;

À equipe da Mastologia do A.C.Camargo, que no início deste projeto eram meus professores e que, no momento, são meus colegas de trabalho. Agradeço imensamente pelos ensinamentos, apoio, discussões de casos, incentivo à pesquisa e pela oportunidade de fazer

parte desta equipe de excelência no tratamento do câncer de mama. Sou muito grata e muito orgulhosa de poder estar entre eles;

E, por fim, às pacientes operadas pelo Departamento de Mastologia ao longo destes anos. Sem a confiança delas nesta Instituição, este trabalho não poderia ter sido realizado.

RESUMO

Sonagli M. **Perfil das adenomastectomias no A.C.Camargo Cancer Center: indicações, resultados e desafios.** [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

A Adenomastectomia (AM) tem sido cada vez mais indicada para fins terapêuticos e profiláticos devido aos melhores resultados cosméticos atingidos com a manutenção do complexo aréolo-papilar (CAP). Entretanto, a taxa de complicações pós-operatória relacionada à AM reportada na literatura pode chegar a 53%, e não há um consenso entre os seus fatores de risco. Ainda, nenhum estudo comparou as complicações pós-operatórias de pacientes submetidas a AM terapêutica e contralateral profilática no mesmo tempo operatório.

Objetivos: o objetivo geral é de avaliar as características epidemiológicas das pacientes submetidas a AM no A.C.Camargo Cancer Center e a incidência das AM profiláticas (AMP) e AM terapêuticas (AMT) em 10 anos. O objetivo específico é de avaliar a taxa de complicações pós-operatórias e determinar quais foram seus fatores de risco. **Materiais e**

Métodos: estudo retrospectivo de pacientes submetidas a AM no A.C.Camargo Cancer Center entre 2007 e 2017. **Resultados:** 367 AM foram realizadas em 290 pacientes, 74 AMP bilaterais, 16 AMT bilaterais, 64 AMT e AMP contralateral, 122 AMP unilaterais e 91 AMT unilaterais. Entre 2007-2009, foram realizadas 116 AMP e 20 AMT, entre 2010-2013, 40 AMP e 32 AMT, e entre 2014-2017, 71 AMP e 88 AMT. Entre as indicações das AMP aos dos 10 anos avaliados, houve redução progressiva devido o “histórico familiar de alto risco” e por desejo da paciente e aumento paulatino devido a mutações patogênicas. Quanto às complicações pós-operatórias, AMT e AMP contralateral no mesmo tempo operatório associou-se com maior chance de complicações pós-operatórias (OR 3.42, p 0.002), especialmente necrose do retalho cutâneo (OR 3.79, p 0.004), hematoma (OR 7.1, p 0.002), infecção de ferida operatória (FO) (OR 3.45, p 0.012) e perda do CAP (OR 9.63, p 0.003). AM unilateral associou-se com menores taxas de complicações pós-operatórias (OR 0.44, p 0.003), principalmente necrose do retalho cutâneo (OR 0.32, p 0.001), hematoma (OR 0.29, p 0.008), infecção de FO (OR 0.22, p 0.0001) e reoperações (OR 0.38, p 0.008). A lateralidade e a indicação das AM não se associaram ao atraso no início do tratamento adjuvante.

Conclusões: ao longo dos 10 anos, houve aumento progressivo das AMT e das AMP baseadas no resultado do teste genético, em declínio das AMP baseadas no histórico familiar

ou no desejo da paciente. Ainda, sugerimos que realizar AMT e AMP contralateral em tempos operatórios distintos pode ser uma estratégia para minimizar a chance de complicações pós-operatórias.

Descritores: Mastectomia Subcutânea. Mastectomia Profilática. Mutação Neoplasias da Mama.

ABSTRACT

Sonagli M. **[Profile of nipple-sparing mastectomies in A.C.Camargo Cancer Center: indications, results and challenges]**. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Therapeutic and prophylactic nipple-sparing mastectomy (NSM) is increasingly indicated due to better cosmetic results of nipple maintenance. Nonetheless, post-operative complication rates are reported to be up to 53%, in addition to a lack of consensus of the risk factors. Up to date, no study has compared postoperative complications in patients who underwent simultaneous therapeutic and contralateral prophylactic NSM. **Objectives:** the general endpoint is to evaluate epidemiological characteristics of patients who underwent NSM at the A.C.Camargo Cancer Center and to determine the incidence of prophylactic NSM (PNSM) and therapeutic NSM (TNSM) over a 10 year period. The specific endpoint is to evaluate the incidence and the risk factors of NSM postoperative complications. **Materials and Methods:** This is a retrospective study of patients who underwent NSM between 2007 and 2017 at the A.C.Camargo Cancer Center. **Results:** 367 NSMs were performed in 290 patients, of which 74 bilateral PNSM, 16 bilateral TNSM, 64 simultaneous therapeutic and contralateral prophylactic NSM, 122 unilateral PNSM and 91 unilateral TNSM. From 2007 to 2009, 116 PNSM and 20 TNSM were performed, from 2010 to 2013, 40 PNSM and 32 TNSM, and from 2014 to 2017, 71 PNSM and 88 TNSM. In reference to PNSM indications, occurred a progressive reduction of PNSM due to positive family risk and patients' desire and a progressive increase of PNSM due to pathogenic genetic mutations. In reference to postoperative complications, therapeutic and contralateral prophylactic NSM performed in the same surgery was associated to more postoperative complications (OR 3.42, p 0.002), mainly skin flap necrosis (OR 3.79, p 0.004), hematoma (OR 7.1, p 0.002), wound infection (OR 3.45, p 0.012), and NAC loss (OR 9.63, p 0.003). Unilateral NSM was associated to lower rates of postoperative complications (OR 0.44, p 0.003), especially skin flap necrosis (OR 0.32, p 0.001), hematoma (OR 0.29, p 0.008), wound infection (OR 0.22, p 0.0001) and reoperations (OR 0.38, p 0.008). Neither laterality nor indication of NSM were associated to delay in initiating adjuvant treatment. **Conclusions:** We observed an increase in TNSM and in PNSM due to genetic mutations, as well as a decline of PNSM based on family history or

patients' desire. In addition, our results suggest that performing therapeutic and contralateral prophylactic NSM at different operative times could be a good strategy to minimize chances of postoperative complications.

Keywords: Mastectomy, Subcutaneous. Prophylactic Mastectomy. Mutation. Breast Neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Número de pacientes e de adenomastectomias (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.....	34
Figura 2	Número adenomastectomias (AM) profiláticas e terapêuticas no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	38
Figura 3	Número de adenomastectomias profiláticas (AMP) em pacientes de acordo com a presença de mutações patogênicas e histórico familiar de alto risco, no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	39
Figura 4	Curva de sobrevida livre de doença nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e epidemiológicas das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.....	35
Tabela 2	Tumores mais prevalentes nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	36
Tabela 3	Frequência dos genes e dos tipos de mutações encontradas nas pacientes submetidas a pesquisa genética e à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.....	37
Tabela 4	Associações entre variáveis qualitativas e a presença de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	40
Tabela 5	Regressão Logística Simples e Múltipla entre variáveis e a presença de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	41
Tabela 6	Médias das idades das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, quanto à finalidade da cirurgia	41
Tabela 7	Médias das idades das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, quanto à presença ou ausência de complicações pós-operatórias.....	42
Tabela 8	Idades das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, divididas em subgrupos, em relação à presença ou ausência de complicações pós-operatórias	42

Tabela 9	Frequência dos tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.....	43
Tabela 10	Associações entre finalidade da adenomastectomia e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	44
Tabela 11	Regressão logística simples entre a finalidade da cirurgia e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	45
Tabela 12	Associações entre lateralidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	46
Tabela 13	Regressão logística simples entre a lateralidade da cirurgia e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	46
Tabela 14	Associações entre obesidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	47
Tabela 15	Regressão logística simples entre obesidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	48
Tabela 16	Associações entre distância tumor-CAP, tamanho do tumor (cT) e quimioterapia neoadjuvante com complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. $*p < 0.05$	49

Tabela 17	Frequências absoluta e relativa dos tipos de tratamento adjuvante realizado nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	50
Tabela 18	Tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	50
Tabela 19	Frequência absoluta e relativa das recidivas loco-regionais e à distância nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcionais Orais
ACS	American Cancer Society - Sociedade Americana do Câncer
AM	Adenomastectomia
AMPB	Adenomastectomia Profilática Bilateral
AMPC	Adenomastectomia Profilática Contralateral
AMT	Adenomastectomia Terapêutica
ANS	Agência Nacional de Saúde
A-T	Síndrome Ataxia-Telangiectasia
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm – Algoritmo para Estimar a Incidência de Portadores e Doenças da Mama e Ovário
CAP	Complexo Aréolo-Papilar
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
cm	centímetros
CS	Síndrome de Cowden
DP	Desvio Padrão
EC	Estadio Clínico
FO	Ferida Operatória
GLOBOCAN	Global Cancer Statistics - Estatística Global em Câncer
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Syndrome - Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário
HDGC	Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário
IARC	International Association of Research on Cancer - Associação Internacional de Pesquisa em Câncer
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer

ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
LFS	Síndrome de Li-Fraumeni
mm	milímetros
MMG	Mamografia
MPC	Mastectomia profilática contralateral
MRA	Margem retroareolar
MRM	Mastectomia radical modificada
MRR	Mastectomia redutora de risco
MT	Mastectomia total
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Rede de Abrangência Nacional do Câncer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência
OR	<i>Odds Ratio</i> - Razão de Chances
PAP	Placa Aréolo-Papilar
PJS	Síndrome de Peutz-Jeghers
RL	Recorrência Local
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco Relativo
SG	Sobrevida Global
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central
SOB	Salpingo-Oforectomia Bilateral
SS	Skin-Sparing Mastectomy - Mastectomia Poupadora de Pele
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UDLT	Unidades Ducto-Lobulares Terminais
US	Ultrassonografia
VUS	Variante de Significado Incerto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	3
2.1	Objetivo Geral	3
2.2	Objetivos Específicos	3
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1	Incidência e Fatores de Risco para câncer de mama	4
3.2	Câncer de mama hereditário	6
3.3	Avaliação do Risco Genético.....	14
3.4	Rastreamento e redução de risco nas Síndromes Hereditárias	17
3.5	Efeito Angelina Jolie	20
3.6	Adenomastectomia Terapêutica.....	21
3.7	Complicações pós-operatórias das adenomastectomias	25
3.8	Resultados cosméticos das adenomastectomias	27
3.9	Adenomastectomia Robótica	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	Desenho do Estudo	30
4.2	Seleção dos Sujeitos	30
4.3	Coleta de Dados	30
4.4	Análise dos Dados	32
5	RESULTADOS	34
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES.....	65
8	REFERÊNCIAS.....	66

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa – CEP
- Anexo 2** Critérios do NCCN® para avaliação de risco genético
- Anexo 3** Protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center para referência ao oncogeneticista
- Anexo 4** Recomendações do NCCN® para testagem genética
- Anexo 5** Recomendações do NCCN® para manejo das síndromes genéticas de alto risco para câncer de mama
- Anexo 6** Incidência das complicações pós-operatórias relacionadas às adenomastectomias reportadas na literatura

APÊNDICES

- Apêndice 1** Relação das variáveis do estudo
- Apêndice 2** Pôster apresentado no 23º Congresso Brasileiro de Mastologia

1 INTRODUÇÃO

A adenomastectomia (AM) é também conhecida como adenectomia mamária, mastectomia subcutânea ou mastectomia poupadora de mamilo e consiste na remoção quase completa de toda a glândula mamária mas preservando o envelope cutâneo e o complexo aréolo-papilar (CAP), também chamado de placa aréolo-papilar (PAP) ¹. A principal vantagem em preservar o CAP na AM é obter melhores resultados cosméticos ^{2,3}.

O primeiro relato desta técnica ocorreu em 1962, por Freeman, e tinha por objetivo tratar doenças benignas extensas ⁴. No Brasil, a primeira AM foi realizada em 1975, no A.C.Camargo Cancer Center, sendo relatada em 1980 em conjunto com outras 60 AM por Gentil et al. ⁵. Nesta coorte, a AM foi indicada para fins terapêuticos e preventivos, uni e bilateralmente. Até então, esta técnica era indicada para as pacientes de alto risco, definidas como: paciente com forte história familiar de câncer de mama; história pessoal de neoplasia na mama contralateral, em especial carcinoma lobular e com comedonecrose; e para tratamento de doença fibrocística da mama associada a atipia epitelial ⁶.

Quando as mutações de *BRCA* foram descobertas nos anos 90, cogitou-se a realização da AM em âmbito profilático, porém a sua eficácia ainda era incerta. Entre 1999 e 2004 foram publicados estudos que mostraram uma redução do risco de câncer de mama em 90% nas pacientes submetidas a AM redutora de risco, dados que foram confirmadas por estudos subsequentes ⁷.

A AM também pode ser indicada para o tratamento do câncer de mama. O objetivo desta cirurgia, nestes casos, segue o preceito da cirurgia conservadora (resseção segmentar da mama seguido de radioterapia), em que se busca preservar a estrutura e a forma da mama sem comprometer o tratamento oncológico, com a vantagem de que, ao se retirar todo o tecido mamário, pode-se poupar a realização da radioterapia ⁸. A AM terapêutica (AMT), entretanto, demorou mais de duas décadas para ser aceita como uma opção à mastectomia total devido ao receio quanto à sua segurança oncológica ⁹.

Diversos estudos demonstraram que a AMT é um procedimento oncollogicamente seguro, associado a baixas taxas de recorrência local (RL) no CAP ^{8,10-17}. Ainda, quando comparadas a AM com a Mastectomia Poupadora de Pele, ou Skin-Sparing Mastectomy (SSM) e com a Mastectomia Radical Modificada (MRM), foi observado que a manutenção do CAP não está associado a pior sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e RL ¹⁸.

Apesar disto, são reportadas complicações pós-operatórias em 12.4 a 53.7% das AMs^{2,8,10,15,19-28}. As principais complicações pós-operatórias associadas às AMs incluem necrose do CAP, necrose do retalho de pele, infecção de ferida operatória (FO), deiscência de FO, necessidade de remoção do implante mamário devido a infecção ou deiscência e hematoma que necessite de drenagem^{2,8,10,15,19-28}.

Foram descritos importantes fatores que aumentam o risco de complicações das AM, como tabagismo, diabetes, aumento do índice de massa corpórea (IMC) e tamanho das mamas, cirurgia prévia para redução mamária, ptose, radioterapia torácica prévia e tempo de procedimento cirúrgico. A associação destes fatores com a incidência de complicações pós-operatórias, entretanto, divergem de acordo com a literatura^{10,15,26,29}.

A AM pode ser ofertada para diferentes situações: bilateral redutora de risco (profilática), para pacientes portadoras de mutações genéticas que conferem maior risco de câncer de mama; bilateral terapêutica, para pacientes com tumores sincrônicos bilaterais; bilateral terapêutica e contralateral profilática, para pacientes portadoras de mutações genéticas que desenvolvem câncer de mama; unilateral terapêutica; ou unilateral profilática. Estudos compararam as complicações pós-operatórias entre as AMs bilaterais e unilaterais^{19,24} e entre as AMs terapêuticas e profiláticas^{3,8,15}. Entretanto, não há estudos comparando todos os cenários listados acima.

Para isto, optamos por avaliar retrospectivamente as AM realizadas no A.C.Camargo Cancer Center, entre 2007 e 2017 e determinar quais foram as complicações pós-operatórias e quais são os fatores relacionados a maior risco de complicações nesta coorte. Além disso, propomos analisar qual foi a indicação para a realização da AM (se profilática ou terapêutica) e a lateralidade (se unilateral ou bilateral), relacionando-os com a taxa de complicações operatórias e com os tipos de complicações pós-operatórias. Os resultados deste estudo poderão contribuir para estabelecer uma padronização tanto nos critérios de indicação, quanto no melhor momento para realização desta cirurgia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar qual é o perfil das adenomastectomias (AM) realizadas no A.C.Camargo Cancer Center ao longo de 10 anos, em relação ao tempo, indicações e segurança.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as características epidemiológicas das pacientes operadas.
- Descrever as razões para a indicação das AM profiláticas.
- Analisar a taxa das AM ao longo do tempo, de acordo com a indicação, se profilática ou terapêutica
- Avaliar a taxa de complicações pós-operatórias de acordo com sua principal indicação.
- Estimar quais foram os fatores de risco associados às complicações pós-operatórias.
- Analisar a segurança oncológica das AMT, quanto a sobrevida livre de doença e ao tempo para início do tratamento adjuvante.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

A Estatística Global sobre Câncer (Global Cancer Statistics-GLOBOCAN) é um relatório da Associação Internacional de Pesquisa em Câncer (International Association of Research on Cancer-IARC) que reúne informações a respeito da incidência e mortalidade para 36 tipos de câncer em 185 países. Segundo GLOBOCAN 2018, o câncer de mama é a neoplasia de maior incidência e mortalidade na população mundial feminina, sendo estimados, mundialmente, mais de 2 milhões de casos novos e mais de 626 mil mortes por esta neoplasia em 2018 ³⁰. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados 66,280 novos casos de câncer de mama para o biênio 2020-2022, com uma incidência estimada em 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres ³¹ e taxa de mortalidade estimada em 13,22 por 100 mil mulheres ³².

Existem diferenças no perfil epidemiológico do câncer de mama em diversos países devido a fatores culturais, estilo de vida e campanhas nacionais de rastreamento ³³. Na estimativa para o biênio 2018-2019, haviam diferenças regionais na incidência do câncer de mama no Brasil, sendo o câncer de colo de útero o tumor mais incidente na Região Norte do país ³⁴. Nas atuais estimativas, entretanto, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, o câncer de mama é a neoplasia mais frequente em todo o país, com as maiores taxas acometendo as Regiões Sudeste (81,06/100,000 mulheres) e Sul (71,16/100,000 mulheres), e as menores taxas ocorrendo na Região Norte (21,34/100,000 mulheres) ³¹. Isto também ocorre para a mortalidade por câncer de mama, a qual é maior nas regiões Sul (14,10/100,000 mulheres) e Sudeste (14,14/100,000 mulheres) e menor na região Norte (9,7/100,000 mulheres) ³².

Historicamente, observa-se que houve aumento na incidência do câncer de mama entre 1980 e 1990, em parte devido ao aumento na exposição aos fatores de risco e na melhora do rastreamento populacional ^{35,36}. Apesar disto, este aumento na incidência não se traduziu em aumento na mortalidade por câncer de mama na Inglaterra e nos Estados Unidos, o que pode ser explicado pela maior detecção de tumores iniciais e indolentes após a implementação dos programas de rastreamento populacionais ³⁵⁻³⁷. No Brasil, observa-se um aumento paulatino na incidência do câncer de mama *in situ* e invasivo, principalmente nas capitais e nas regiões mais desenvolvidas ^{38,39}. Segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), a

mortalidade por câncer de mama está em crescimento desde 1979, porém apresenta uma tendência à estabilidade, assim como ocorre nos países desenvolvidos ^{32,39}. Estudo realizado no A.C.Camargo Cancer Center, através da análise de 5095 mulheres tratadas de câncer de mama entre 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2012, demonstrou que houve aumento progressivo na SG, sendo maior nas pacientes tratadas entre 2010-2012 ⁴⁰. Em relação às disparidades regionais, Gonzaga et al. ⁴¹ demonstrou que as variações da mortalidade por câncer de mama são tão menores quanto maior é o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), sendo maior nas regiões com níveis socioeconômicos mais baixos e menor ou estável nos locais onde há maior acesso aos programas de rastreamento e aos cuidados em saúde.

Os principais fatores de risco para o câncer de mama incluem o sexo feminino e o envelhecimento ⁴². Fatores reprodutivos como menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação acima dos 35 anos e baixa paridade relacionam-se principalmente ao aumento do risco de câncer de mama que expressam receptores hormonais ⁴³. A exposição ao estrógeno também está vinculada a maior risco de câncer de mama, seja através do uso de anticoncepcionais orais (ACO), seja após o uso de terapia de reposição hormonal (TRH) ^{42,44-46}. Além destes, etilismo e tabagismo são fatores de risco modificáveis associados ao câncer de mama, cujo risco pode ser 54% maior nas pacientes etilistas e tabagistas ⁴⁷⁻⁴⁹.

Nas pacientes na pré-menopausa, a influência do grau de obesidade é controversa na literatura ⁵⁰. Nas pacientes na pós-menopausa, por sua vez, a relação entre obesidade e câncer de mama é estabelecido por diversos estudos, sendo que este aumento do risco pode variar entre 11 a 29% ^{50,51}. Além disso, o tipo de câncer de mama mais frequente nestas pacientes possui receptor de estrógeno positivo, com risco relativo (RR) que varia entre 1,2 a 2,6 ^{50,51}. O sedentarismo também é um dos fatores de risco para o câncer de mama e são observadas associações inversas entre atividade física e risco de câncer de mama na pós-menopausa ⁵¹.

Além destes, a influência do histórico familiar no risco de câncer de mama é bem definida por diversos estudos. Segundo estudo prospectivo realizado no Reino Unido que acompanhou 103,738 mulheres sem histórico pessoal de câncer de mama, 15% das mulheres acompanhadas relatou ter pelo menos 1 familiar tratado de câncer de mama. Este estudo demonstrou que o risco de desenvolver câncer de mama é maior nas pacientes com histórico familiar e que ele aumenta à medida que mais familiares são acometidos (RR 1,77 para 1 parente de primeiro grau, RR 2,5 para 2 ou mais familiares de primeiro grau). Ainda, este estudo demonstrou que há influência da idade na qual o familiar foi diagnosticado com câncer de mama, sendo este risco 2,47 vezes maior para as pacientes que relataram possuir pelo menos 1

familiar com câncer de mama antes dos 45 anos, em comparação com 1,63 vezes para as pacientes com familiares diagnosticados após os 45 anos ⁵².

Resultados parecidos também foram demonstrados para mulheres mais velhas em estudo prospectivo americano que acompanhou 403,268 mulheres acima de 65 anos. Braithwaite et al. ⁵³ observaram que as mulheres com 1 familiar de primeiro grau com câncer de mama apresentavam risco 1,44 a 1,48 vezes maior para desenvolver esta neoplasia.

Além destes, o estudo WECARE demonstrou a importância da história familiar no risco do câncer de mama contralateral, em pacientes jovens não portadoras de mutação genética de alto risco para câncer de mama. Este é um estudo multicêntrico (Canadá, EUA e Dinamarca), caso-controle, que incluiu pacientes que tiveram câncer de mama com menos de 55 anos e um segundo tumor primário da mama (contralateral) em até 1 ano (WECARE I) ou até 2 anos após o tratamento do primeiro tumor (WECARE II) e comparou com um grupo pareado de pacientes que tiveram câncer de mama unilateral. Neste estudo, foi estimado que o risco de uma paciente desenvolver câncer de mama contralateral foi 1,8 vezes maior se histórico familiar positivo para neoplasia de mama em parentes de primeiro ou segundo grau, podendo chegar a 3,4 vezes em casos de história familiar de câncer de mama bilateral. Além disso, o risco cumulativo foi maior quando o familiar acometido foi diagnosticado antes dos 40 anos (13,5%) e quando o parente de primeiro grau foi portador de neoplasia de mama bilateral com diagnóstico antes dos 40 anos (36,3%) ⁵⁴.

3.2 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

Estima-se que a maior parte das neoplasias de mama são esporádicas, ou seja, ocorrem devido à instabilidade genética acrescida de vários danos ao genoma para seu desenvolvimento ⁵⁵. Em contrapartida, apenas 10% dos cânceres de mama estão relacionados com uma síndrome de câncer hereditário e ocorrem devido a uma mutação germinativa que tem o potencial de ser transmitida às próximas gerações ⁵⁶.

Segundo Consenso do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e da Associação de Patologia Molecular, publicado em 2015, os termos “mutação” e “polimorfismo” tem sido amplamente utilizados de forma errônea, levando a suposições incorretas de efeitos patogênicos e benignos, sendo então recomendado que sejam substituídos pelo termo “variante”, e esta classificada em (1) patogênica, (2) provavelmente patogênica, (3) de significado incerto, (4) provavelmente benigna ou (5) benigna. Quanto a interpretação destes resultados, uma variante classificada como “patogênica” pode ser considerada como causa da doença e uma

variante classificada como “provavelmente patogênica”, quando combinado com as manifestações clínicas, possui evidência suficiente de patogenicidade e pode ser utilizada na prática clínica. A “variante de significado incerto” (VUS), por sua vez, não deve ser usada na tomada de decisão clínica e devem ser realizados esforços para que esta variante seja reclassificada como patogênica ou benigna. Ainda, a variante “provavelmente benigna”, e a variante “benigna” não devem ser consideradas como motivo da doença ⁵⁷.

Diversas mutações em genes supressores tumorais estão relacionadas com maior risco de câncer de mama, entre eles *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *PALB2*, *CHECK2*, *ATM*, *CDH1*, *STK11* e *NF1* ^{33,58}. Estes genes podem ser classificados de acordo com sua penetrância, que é a capacidade do genótipo em se traduzir em fenótipo. Entre os genes relacionados a maior risco de câncer de mama listados acima, os genes *BRCA*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* e *STK 11* são classificados como genes de alta penetrância, *PALB2*, de alta a moderada penetrância e *CHEK2*, *ATM* e *NF1* de moderada a baixa penetrância ³³.

Entre as neoplasias hereditárias, destaca-se a Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário (Hereditary Breast and Ovarian Cancer-HBOC) relacionada a mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* ⁵⁹. O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17, na posição 21 (17q21) e relaciona-se com a manutenção da estabilidade genômica ao atuar na regulação do ciclo celular e no reparo ao dano celular ^{60,61}. O gene *BRCA2* localiza-se no braço longo do cromossomo 13 na posição 12 (13q12) e desempenha um papel importante no reparo do DNA através da interação com a proteína RAD51 ⁶².

A prevalência desta síndrome foi reportada entre 0,6 a 36,9% quando avaliada na população geral e entre 21,7 a 26,5% quando incluídas somente pacientes com histórico familiar de câncer de mama ⁶³. Além disso, a prevalência das mutações em *BRCA 1* e *BRCA 2* varia entre grupos étnicos, sendo menor entre asiáticos (4%) e nativos americanos (4%) seguido pelos africanos americanos (6%), hispânicos (14%) e judeus (70%), principalmente os de origem Ashkenazi (12%) ⁶⁴. Mais de 2000 alterações (mutações e rearranjos) nos genes *BRCA* foram descritas mas poucas foram encontradas de maneira repetida em famílias sem relação entre si, como por exemplo, mutações fundadoras nas famílias de Judeus Ashkenazi ³³. Nestas famílias, estima-se que 1 em 40 indivíduos de origem judia Ashkenzi possui uma das três mutações fundadoras nos genes *BRCA* ⁶⁵.

Em relação ao risco para neoplasias nesta síndrome, segundo estudo prospectivo que avaliou 2492 mulheres portadoras de mutação de *BRCA* (1271 - *BRCA 1* e 1221 - *BRCA 2*), o risco cumulativo para câncer de mama aos 70 anos foi estimado em 60% para portadoras de mutação de *BRCA 1* e em 55% para portadoras de mutação de *BRCA 2*. Nesta coorte, 654

mulheres com história prévia de câncer de mama foram incluídas na análise do risco de câncer de mama contralateral, que, aos 70 anos, foi de 83% para mutação de *BRCA 1* e de 62% para mutação de *BRCA 2* ⁶⁶.

Estes dados foram posteriormente corroborados por Kuchenbaecker et al. ⁶⁷ em 2017, em outro estudo prospectivo que avaliou os riscos de câncer de mama, ovário e de mama contralateral em 3886 pacientes portadoras de mutação de *BRCA* (2276 - *BRCA 1* e 1610 - *BRCA 2*). Neste estudo, o risco cumulativo de câncer de mama foi estimado, aos 80 anos, em 72% para pacientes com mutação patogênica de *BRCA 1* e em 69% nas pacientes com mutação de *BRCA 2*. Além disso, nas pacientes com mutação de *BRCA 1*, o pico de incidência da neoplasia ocorreu entre 41 e 50 anos, enquanto que nas pacientes com mutação *BRCA 2*, ele ocorreu 10 anos mais tarde.

Em relação ao risco de câncer de mama contralateral, foram estimados riscos mais baixos, variando entre 21,1 a 32% para portadoras de mutação de *BRCA 1* (30% para pacientes com histórico da neoplasia antes de 40 anos *versus* 25% se o diagnóstico ocorreu após os 50 anos) e entre 10,8 a 21% para portadoras de mutação de *BRCA 2*, em comparação com pacientes não mutadas (5,1%), após 10 anos de seguimento oncológico ^{67,68}.

A Síndrome HBOC está relacionada ao aumento do risco para outros tumores, como câncer de ovário, câncer de próstata e mama no homem, pâncreas, colorretal e melanoma ⁶⁹⁻⁷³. Metanálise realizada por Chen e Parmigiani ⁶¹ demonstrou que o risco cumulativo para câncer de ovário aos 70 anos foi de 39% nas mulheres portadoras de mutação do gene *BRCA 1* e de 17% nas portadoras de mutação de *BRCA 2*. Segundo resultados do estudo EMBRACE, o risco cumulativo aos 70 anos para portadoras de mutação de *BRCA 1* foi de 59%, maior que para mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA 2* (16,5% aos 70 anos) ⁶⁶. Kuchenbaecker et al. ⁶⁷ também estimaram os riscos de câncer de ovário nas pacientes portadoras de mutação de *BRCA* e demonstraram que o aumento na incidência do câncer de ovário ocorre principalmente a partir dos 61 anos e que o risco cumulativo aos 80 anos pode chegar a 44% para portadoras de mutação de *BRCA 1* e a 17% para portadoras de mutação de *BRCA 2*.

No homem, a presença de mutação de *BRCA* pode acarretar maior risco de câncer de mama e de próstata. Homens portadores de mutação de *BRCA* possuem risco cumulativo para câncer de mama, aos 70 anos, de 1,2% para mutações de *BRCA 1* e 6,8 a 7,1% para *BRCA 2*, em comparação a não-portadores (0,1%) ^{69,70}. O câncer de mama masculino relaciona-se principalmente com mutações de *BRCA 2* e, ao contrário do que ocorre nas mulheres, o RR decresce com o aumento da idade, sendo aos 30 anos 22 vezes maior que aos 70 anos ⁷⁰. Em relação ao câncer de próstata, é estimado que a frequência de mutações nos genes *BRCA 1* e

BRCA 2 em pacientes com câncer de próstata seja de 0,9% e 2,2%, respectivamente, e que o risco de câncer de próstata é 1,35 vezes maior nos casos de mutação de *BRCA 1* e 2,64 vezes maior na mutação de *BRCA 2*, sendo este associado a neoplasia mais agressiva com pior prognóstico ⁷¹.

As mutações de *BRCA* também são as causas mais comuns de câncer pancreático de origem hereditária. Nos pacientes com câncer de pâncreas com um ou mais parentes de primeiro grau também acometidos, são encontradas mutações de *BRCA 2* em 5 a 10% dos casos. Ainda, o risco de desenvolver câncer de pâncreas é 2 a 4 vezes maior nas pessoas com mutação de *BRCA 1* e 3 a 8 vezes maior se mutação de *BRCA 2* ⁷².

A relação entre mutação de *BRCA* e câncer colorretal é imprecisa, porém em recente metanálise que avaliou 14 estudos demonstrou que os indivíduos portadores de mutação de *BRCA 1* possuem maior chance de desenvolver câncer colorretal (OR 1,49). Estas diferenças não foram observadas para portadores de mutação em *BRCA 2* ⁷⁴. Além destas neoplasias, foi descrita a associação entre melanoma e mutação de *BRCA 1*. Estudo americano observou que a incidência de melanoma em portadores de mutação de *BRCA 1* é 3,3 vezes maior do que a esperada para a população em geral ⁷³.

Segundo a última versão da Rede de Abrangência Nacional do Câncer (National Comprehensive Cancer Network-NCCN[®]), v.1.2020, o manejo das pacientes portadoras de mutação patogênica ou provavelmente patogênica de *BRCA* inclui: autoconhecimento das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 25 anos, ressonância magnética (RM) das mamas anual entre os 25 e 29 anos, mamografia (MMG)/tomossíntese e RM das mamas anual entre 30 e 75 anos, também para as pacientes com histórico de câncer de mama que não receberam mastectomia redutora de risco (MRR). Ainda, para estas pacientes, é recomendado discutir MRR e salpingooforectomia bilateral (SOB) redutora de risco quando prole constituída ou entre 35 e 40 anos para portadoras de mutação de *BRCA 1* e entre 40 e 45 anos para portadoras de mutação de *BRCA 2* ⁷⁵.

Outra síndrome hereditária relacionada a mutação de gene de alta penetrância é a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), que se caracteriza por mutações germinativas do gene *TP53* que codifica a proteína p53. Este gene é conhecido como “o guardião do genoma” pois a perda de sua função reduz a probabilidade de as células com erros genéticos serem sinalizadas para reparo do DNA ou para sofrerem apoptose. Assim, as células com DNA danificado continuam se proliferando, levando a uma colônia de células anormais e, posteriormente, a uma neoplasia maligna ^{76,77}.

Esta é uma síndrome rara cuja prevalência na população em geral foi estimada em 17%⁷⁸. No Brasil, principalmente no Sul e Sudeste do país, a prevalência do risco aumentado de câncer associado ao gene *TP53* foi relatada em 0,3 a 13%, em especial devido a presença da mutação fundadora *TP53* p.R337H⁷⁹⁻⁸³. Presume-se que a introdução do alelo mutante de *TP53* ocorreu durante o início da colonização do Sul e Sudeste do Brasil e disseminado através das rotas para comércio (“Rotas dos Tropeiros”). Entretanto, ainda se questiona como uma mutação associada a maior risco de neoplasias se manteve ao longo do tempo, em frequência elevada e em uma grande população⁸⁴.

Mais de 200 tipos de mutações de *TP53* estão listadas no banco de dados de *TP53* do IARC⁸⁵. No Brasil, em especial, a mutação fundadora *TP53* p.R337H encontrada nos indivíduos com LFS no Sul e Sudeste é responsável por diferenças entre os tumores mais prevalentes e suas idades de manifestação em relação a LFS relatada em outros países^{83,86,87}.

A LSF está relacionada pelo aumento do risco de diversos tipos de tumores em crianças e adultos jovens, em especial sarcomas de tecidos moles, osteossarcoma, câncer de mama, tumores cerebrais e carcinoma adrenocortical^{76,77}. Segundo banco de dados do IARC para *TP53*, o câncer de mama foi o tumor mais prevalente, correspondendo a 30,6% dos tumores, seguido dos sarcomas de partes moles (17,8%), neoplasia de SNC (14%), sarcomas ósseos (13,4%), carcinoma de adrenal (6,5%), câncer de pulmão (3,4%), leucemia/linfoma (3%) e, em menor prevalência, câncer gástrico (2,4%), colorretal (1,6%), ovário (1,4%) e melanoma (1,2%)⁸⁸.

Prevalência ainda maior para câncer de mama entre portadores de mutação de *TP53* foi demonstrado por Bougeard et al.⁷⁷. Segundo este estudo, câncer de mama foi observado em 79% dos adultos, seguido pelo sarcoma de partes moles (27%). Além disso, 31% das mulheres com mutação *TP53* desenvolveram câncer de mama contralateral, sendo a maior parte deles diagnosticada em até 4 anos de seguimento⁷⁷.

Em revisão realizada por Amadou et al.⁸⁵, câncer de mama foi reportado em 45% das mulheres com LFS, 58% antes dos 50 anos. Neste estudo, a neoplasia de mama foi o tipo de câncer mais prevalente na síndrome, correspondendo a 26,4% dos tumores, seguido por neoplasia de Sistema Nervoso Central (SNC - 13,1%), sarcomas de tecidos moles (11,6%), osteossarcoma (9,5%), entre outros.

A média de apresentação do câncer de mama na LFS é reportada entre 33 a 35 anos^{77,88}. O risco cumulativo de câncer de mama ao 60 anos para portadores de mutação de *TP53* é estimado em 50% e o risco relativo em torno de 10,5, comparável às mutações de *BRCA1* (RR 11,4) e *BRCA2* (RR 11,7)³³

No Brasil, o câncer de mama também é o tipo de neoplasia mais encontrado na LFS, correspondendo a 30,4% dos tumores em indivíduos com a mutação *TP53* p.R337H, seguido por sarcomas de partes moles (10,7%) e tumores de SNC (10,7%) e de adrenal (8,9%)⁸³. Existem diferenças na apresentação dos tumores da mutação *TP53* p.R337H em relação às demais mutações. Em relação ao câncer de mama, a mutação *TP53* p.R337H apresenta menor penetrância (15 a 20% aos 30 anos, comparado a aproximadamente 50% nas pacientes com as mutações clássicas) e estes tumores tendem a ocorrer em mulheres um pouco mais velhas (40 anos para p.R337H *versus* 32 anos para mutações clássicas)⁸⁴. Ainda, os portadores da mutação *TP53* p.R337H apresentam-se com maior risco de carcinoma papilífero de tireoide, o que não é observado nos portadores das demais mutações⁸⁷. Moreira et al.⁵⁹ encontraram a mutação *TP53* p.R337H em 4% das pacientes com critérios para pesquisa de mutação de *BRCA*, e, baseado nisto, sugeriram que seja incluído a análise de *TP53* no teste para mutações de *BRCA* nas mulheres brasileiras.

Os demais tumores que compreendem a LFS, como tumores de adrenal, cérebro e sarcoma de partes moles, acometem principalmente crianças, com apresentação antes dos 10 anos de idade. Os sarcomas ósseos, por sua vez, apresentam-se mais frequentemente na adolescência⁸⁸.

O manejo das pacientes com LFS recomendado pelo NCCN[®] difere quanto ao manejo da Síndrome HBOC, visto que as pacientes portadoras de mutações patogênicas de *TP53* apresentam tumores em idades mais jovens. Para estas pacientes, é recomendado o autoconhecimento das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 20 anos, RM das mamas anual entre os 20 e 29 anos, MMG/tomossíntese e RM das mamas anual entre 30 e 75 anos e é sugerido ofertar a MRR. A SOB redutora de risco não está incluída no manejo destas pacientes. Ainda, como a LFS está associada a outras neoplasias, é recomendado realizar rastreamento neurológico com exame clínico a cada 6-12 meses, colonoscopia e endoscopia digestiva alta a cada 2-5 anos iniciando aos 25 anos ou 5 anos antes do caso mais novo na família, exame dermatológico anual a partir dos 18 anos e RM de corpo inteiro e de crânio anuais⁷⁵.

A Síndrome de Cowden (CS), que ocorre devido a mutações no gene *PTEN*, também se associa a maior risco de câncer de mama. Essa é uma doença que engloba manifestações benignas, como pólipos hamartomatosos gastrointestinais, triquilemomas cutâneos, macrocefalia e doença de Lhermitte-Duclos, e maior risco de desenvolvimento de múltiplos tumores, como câncer de mama, tireoide, câncer de endométrio, câncer colorretal, carcinoma renal e melanoma

O risco ao longo da vida de desenvolver câncer de mama nestas pacientes varia de 67,3% a 85,2%, comparável ao risco de pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* ⁸⁹⁻⁹². A incidência do câncer de mama nesta síndrome é estimada em 25,4% a 45%, com média de apresentação aos 42 anos e aumento progressivo do risco cumulativo a partir dos 30 anos ⁸⁹⁻⁹². Ainda, após avaliação de 368 indivíduos portadores de mutação de *PTEN*, Tan et al. estimaram os riscos ao longo da vida para câncer de tireoide (35,2%), endométrio (28,2%), colorretal (9%), rim (33,6%) e melanoma (6%) ⁹¹.

Segundo avaliação retrospectiva de pacientes portadores de mutação de *PTEN* no A.C.Camargo, 60% dos pacientes apresentaram câncer de mama, entre 31 e 58 anos, 60%, câncer de tireoide, 20%, neoplasia de endométrio e 20%, carcinoma colorretal ⁹³.

Em relação ao rastreamento das pacientes com mutações de *PTEN*, é indicado autoconhecimento das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 25 anos, assim como para mutações de *BRCA*. A partir dos 30-35 anos, ou 5 a 10 anos antes do caso familiar mais recente de câncer de mama, é indicado MMG/tomossíntese e RM das mamas anuais. A MRR também é uma opção que deve ser discutida com as pacientes portadoras de CS. Também é recomendado o rastreamento para outros tipos de tumores relacionados com esta síndrome com ultrassonografia (US) de tireoide anual a partir dos 7 anos de idade, colonoscopia a cada 5 anos, a partir dos 35 anos ou 5-10 anos antes do primeiro caso de câncer colorretal na família, US renal anual ou bianual a partir dos 40 anos e exame dermatológico anual. Pode-se considerar ainda a realização de biópsias endometriais a cada 1-2 anos devido ao risco de neoplasia de endométrio ⁷⁵.

Além destas síndromes, mutações nos genes *PALB2* e *CHEK 2* relacionam-se a maior risco de câncer de mama. O gene *PALB2* codifica uma proteína que interage com *BRCA2*, auxiliando no reparo do DNA. Desta forma, a interação *BRCA2-PALB2* é uma chave crucial para que o *BRCA2* funcione como um gene supressor tumoral ⁹⁴. Nas pacientes com mutações de *PALB2*, o risco de câncer de mama aos 70 anos pode variar entre 33% (mulheres sem histórico familiar de câncer de mama) e 58% (dois ou mais parentes com câncer de mama) ⁷². Ainda, em comparação a população em geral, o RR de câncer de mama chega a ser 8 a 9 vezes maior nas pacientes portadoras de mutação patogênica de *PALB2* com menos de 40 anos, 6 a 8 vezes maior nas mulheres entre 40 e 60 anos e 5 vezes maior nas pessoas acima de 60 anos ⁹⁵. A mutação em *PALB2* também pode estar associada a maior risco de câncer de pâncreas, porém a magnitude deste risco ainda não está clara ⁷². As mutações germinativas de *PALB2* relacionadas ao maior risco de tumores são monoalélicas, sendo mutações bialélicas causa de Anemia de Fanconi ³³.

O gene *CHEK2* regula a divisão celular ao prevenir que a célula com DNA danificado sofra mitose. Foram identificadas inúmeras mutações em *CHEK2* que diferem na associação com risco de desenvolver câncer de mama ⁹⁶. Por exemplo, a *CHEK2* 1100delC proteína truncada está associada a risco de câncer de mama 2 vezes maior para mulheres e 3 vezes maior para os homens e risco cumulativo aos 80 anos em torno de 32% ^{58,97,98}. Este tipo de mutação pode também aumentar o risco de tumores colorretais, com risco cumulativo aos 85 anos em torno de 12% ⁹⁹. Já as mutações “missense” estão associadas a menor risco de câncer de mama, com risco cumulativo aos 80 anos estimado em 18% para a mutação I157T ⁹⁸. Entretanto, é relatado que as mutações “missense” estão relacionadas a maior risco de outros tipos de tumores, como próstata, rim, colón e tireoide ⁹⁶. Para pacientes com mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas de *PALB2*, a diretriz do NCCN[®] orienta a realização de MMG/tomossíntese e RM das mamas anuais a partir dos 30 anos e a discussão a respeito de MRR. Nas pacientes portadoras de mutação de *CHEK2*, é recomendada a realização de MMG/tomossíntese e RM de mamas anuais a partir dos 40 anos ⁷⁵.

Além do exposto, na última versão da diretriz do NCCN[®], foi adicionada uma seção específica para rastreamento de câncer de pâncreas, o qual deve ser considerado para pacientes com mais de 50 anos, história familiar de neoplasia pancreática exócrina e portadoras de mutações de *BRCA*, *PALB2* e *TP53*, entre outros ⁷⁵.

A Síndrome Ataxia-Telangiectasia (A-T) é uma síndrome autossômica recessiva que ocorre devido a mutações no gene *ATM* e caracteriza-se por degeneração cerebelar progressiva, telangiectasias, imunodeficiência, sensibilidade à radiação, infecções pulmonares recentes, envelhecimento precoce e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, entre outros ¹⁰⁰. Mulheres portadoras da mutação de *ATM* possuem risco 2,78 vezes maior de desenvolver câncer de mama em relação a população em geral ⁵⁸. Ademais, metanálise contendo 19 estudos estimou que o risco cumulativo de câncer de mama em portadores de mutação de *ATM* é de 6% aos 50 anos e de 32% aos 80 anos ¹⁰¹. Estudo retrospectivo que avaliou 443 pacientes BRCA-negativo com história familiar de câncer de mama identificou mutações patogênicas de *ATM* em 12 pacientes (prevalência de 2,7%) ¹⁰².

Outro gene de alta penetrância que está relacionado a maior risco de câncer de mama é o gene *STK11*, que é um gene supressor tumoral envolvido na regulação do ciclo celular e mediação da apoptose ¹⁰³. Mutações deletérias neste gene causam a Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) que caracteriza-se por pólipos hamartomatosos gastrointestinais, pigmentação mucocutânea e predisposição ao desenvolvimento de tumores (RR 15,2 a 18 e risco cumulativo de 93% entre as idades 15 e 64 anos) ¹⁰⁴. A neoplasia mais comum relacionada a PJS é o câncer

colorretal, seguido pela neoplasia de mama, intestino delgado, estômago e pâncreas. Para o câncer de mama, o risco ao longo da vida foi estimado em 32 a 54%, variando de 5 a 8% aos 40 anos e chegando aos 45% aos 70 anos ¹⁰⁵. Além disso, as mulheres com PJS possuem maior risco de câncer de ovário não-epitelial ¹⁰³.

Para que se possa identificar quais são estas pacientes de maior risco que devem ser referenciadas ao geneticista, é de suma importância obter uma história familiar adequada, contendo informações de pelo menos três gerações, do lado materno e paterno, visto que a maior parte das síndromes hereditárias que conferem risco aumentado de câncer de mama são autossômicas dominantes e podem ocorrer pela transmissão masculina e feminina. Informações essenciais incluem a idade do diagnóstico do câncer, tipo do câncer, grau de parentesco, idade do óbito e estas informações devem ser atualizadas a cada consulta ¹⁰⁶.

Apesar de sua relevância ser amplamente conhecida, nem sempre a história familiar do paciente é obtida e atualizada. Estudo americano avaliou a qualidade a história familiar documentada em 10,466 prontuários de pacientes com câncer de mama ou colorretal e demonstrou que a idade do familiar acometido por neoplasia foi registrada em 41,7% dos prontuários e que a história familiar foi completamente documentada em apenas 29,1%, sendo maior no grupo das paciente tratadas por câncer de mama (32,9%). Ainda, somente 43% dos pacientes que preencheram os critérios para a presença de história familiar de alto risco para câncer hereditário foram encaminhados para aconselhamento genético ou realização do teste genético ¹⁰⁷. Outro estudo inglês demonstrou que apenas 20 a 30% dos pacientes elegíveis através de critérios clínicos são referenciados e possuem acesso ao teste genético ¹⁰⁸.

3.3 AVALIAÇÃO DO RISCO GENÉTICO

Com o objetivo de auxiliar na identificação das pacientes com alto risco para câncer de mama, foram criados inúmeros modelos e calculadoras de risco que, baseado no tipo de informação que requerem, podem ser divididos em três categorias diferentes: aqueles que estimam o risco de desenvolver câncer de mama, os que estimam o risco de carrear uma mutação germinativa de alto risco e aqueles que estimam ambos ¹⁰⁹.

Entre os modelos que predizem o risco de câncer de mama, os mais conhecidos e utilizados são os modelos de Gail e Claus. O modelo de Gail permite estimar o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama invasivo nos próximos 5 anos e ao longo da vida (até os 90 anos) ^{109,110}. Este modelo não é recomendado para identificar candidatas ao rastreamento de alto risco com RM das mamas mas é indicado para reconhecer as pacientes que podem se beneficiar

de quimioprevenção (risco em 5 anos acima de 1,67%) ¹¹¹. Este modelo está disponível online em <https://bcrisktool.cancer.gov/>.

O modelo de Claus foi descrito antes da descoberta dos genes *BRCA*. Este modelo prediz o risco de desenvolvimento de câncer de mama invasivo ou *in situ* baseado na suspeita de que o risco de câncer de mama é transmitido por uma herança autossômica dominante ^{109,110}. Estudo comparativo entre os modelos de Gail e de Claus demonstrou que o modelo de Claus possui menor sensibilidade e maior especificidade. Estes resultados não são surpreendentes visto que o modelo de Gail engloba mais fatores de risco enquanto que o modelo de Claus é focado primariamente no risco genético ¹¹².

Entre os modelos que estimam o risco de carregar uma mutação germinativa de alto risco, os mais utilizados são os modelos Penn e Penn II e o Escore de Manchester. O modelo Penn foi descrito em 1997 por COUCH et al. com o objetivo de estimar a probabilidade de existir uma mutação de *BRCA1* na paciente e nos seus familiares, baseado na relação de parentesco entre eles e a pessoa afetada com câncer de mama ou ovário ¹¹³. Este modelo foi atualizado para o modelo Penn II, o qual prediz a probabilidade de identificar uma mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* de um indivíduo e sua família ¹¹⁴. Este modelo está disponível online em <https://pennmodel2.pmacs.upenn.edu/penn2/>. O Escore de Manchester, criado em 2004 e atualizado em 2005 e 2009, permite calcular a probabilidade de existir mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* nas famílias suspeitas para síndrome HBOC ¹¹⁵. Baseado neste escore, o teste genético é recomendado se houver probabilidade de mutação entre 10 e 20% ¹⁰⁹.

Entre os modelos que predizem tanto o risco de câncer de mama, quanto a presença de mutação genética de alto risco, os mais conhecidos são o modelo BRCAPRO, o modelo BOADICEA e o modelo de Tyrer-Cuzick. A BRCAPRO é uma calculadora de risco que prediz a probabilidade de uma pessoa ser portadora de mutação de *BRCA*, de desenvolver carcinoma invasivo da mama ou câncer de ovário (para pessoas não diagnosticadas com câncer) e de apresentar câncer de mama contralateral (para pessoas com histórico pessoal de câncer) ¹¹⁶. O modelo *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*-BOADICEA (Algoritmo para Estimar a Incidência de Portadores e Doenças da Mama e Ovário) é semelhante ao BRCAPRO nos critérios de avaliação e na intenção para predição. A principal diferença, entretanto, é que o modelo BOADICEA inclui informações a respeito de outros genes além do *BRCA*, como *PALB2*, *CHEK2* e *ATM* ¹¹⁷. Por fim, o modelo Tyrer-Cuzick leva em consideração não só informações hereditárias de câncer de mama ou ovário, mas também incluiu fatores de risco reprodutivos e hormonais (menarca, menopausa, IMC, uso de TRH), informações patológicas sobre biópsias prévias e resultados de testes genéticos. Como

resultados, ele prediz o risco de câncer de mama em 10 anos, o risco de câncer de mama ao longo da vida (aos 85 anos), ambos para carcinoma mamário invasivo e *in situ*, e a probabilidade de existir uma mutação em *BRCA 1* ou *BRCA 2* ^{109,110}. Estudo brasileiro que aplicou os modelos de Gail, BRCAPRO e Tyrer-Cuzick em 382 mulheres entre 35 e 69 anos mostrou que, para esta população, o modelo de Tyrer-Cuzick estimou riscos maiores de câncer de mama em 5 anos e ao longo da vida, BRCAPRO apresentou maior sensibilidade e o de Gail maior especificidade ¹¹⁸.

Segundo diretriz da Sociedade Americana do Câncer (American Cancer Society-ACS), deve-se considerar a incorporação da RM no rastreamento de mulheres com risco de câncer de mama ao longo da vida maior que 20%, calculado pelos modelos de Claus, BRCAPRO e Tyrer-Cuzick ¹¹⁹. De acordo com diretriz do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência (National Institute for Health and Care Excellence-NICE), devem ser referenciados para o geneticista, os pacientes cuja família possuir mais de 10% de chance de serem portadores de mutação genética, ou se houver risco maior que 8% de câncer de mama nos próximos 10 anos ou risco ao longo da vida maior que 30%, calculados através dos modelos de risco ¹²⁰.

Os critérios sugeridos pelo NCCN[®] para referenciar um paciente para o geneticista estão dispostos no **Anexo 2** ¹²¹. O protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center (não publicado) para encaminhar as pacientes para aconselhamento genético está disposto no **Anexo 3**.

Ao analisar o Consenso do NCCN[®] versão 3.2019, é possível observar que os critérios mencionados para avaliação do risco genético são diferentes dos critérios para solicitação do teste genético ¹²¹. Entretanto, na última versão publicada do NCCN[®] (versão 1.2020), os critérios para encaminhamento ao geneticista foram suprimidos e incluídos somente os critérios para indicação do teste genético ⁷⁵. Tabela contendo os critérios atualizados para testagem genética de acordo com a última versão do NCCN[®] (versão 1.2020) está disponível no **Anexo 4**.

Além disso, o aconselhamento genético deve ser feito por pessoas especializadas, com acompanhamento pré e pós-teste pois tem como propósito educar o paciente sobre a relevância do teste não só para o tratamento, mas também para o rastreamento e prevenção de tumores. Ainda, o teste genético não deve ser realizado em uma pessoa que não possui diagnóstico de câncer, a exceção de quando o familiar afetado estiver indisponível para testagem ¹²¹.

3.4 RASTREAMENTO E REDUÇÃO DE RISCO NAS SÍNDROMES HEREDITÁRIAS

A importância em identificar as mulheres de alto risco é poder ofertar, de acordo com o tipo de mutação patogênica, rastreamento intensificado e precoce, cirurgias redutoras de risco e tratamento com novas drogas (por exemplo, inibidores de PARP), além de possibilitar a testagem dos familiares^{33,122,123}.

Diferentes protocolos para rastreamento e redução de risco foram estabelecidos para cada síndrome genética relacionada ao aumento do risco de câncer de mama ou de outras neoplasias. As opções para estas pacientes incluem: rastreamento intensificado, diferente do qual é sugerido para a população em geral, quimioprevenção e cirurgias redutoras de risco¹⁰⁶. Um quadro-resumo com as recomendações do NCCN® para manejo das síndromes genéticas de alto risco para câncer de mama está disponível no **Anexo 5**. Nestas recomendações, a opção de redução de risco com MRR, ou mastectomia profilática, deve ser abordada com as pacientes com Síndrome HBOC, LFS, CS e mutações de *PALB2*. Ainda, este procedimento deve ser discutido com a paciente em relação ao grau de proteção, às opções para reconstrução e os riscos de complicações⁷⁵.

Diversos estudos demonstraram a eficácia da MRR. O primeiro destes estudos demonstrou redução em 92% no risco de câncer de mama e em 80,9% nas mortes por câncer de mama nas pacientes com história familiar de câncer de mama submetidas a MRR bilateral. Este estudo incluiu 639 pacientes com histórico familiar de câncer de mama e 401 pacientes sem histórico familiar, mas que foram submetidas a MRR para o tratamento de doenças benignas da mama. Nestes estudo foram incluídas pacientes submetidas à mastectomia total e à AM¹²⁴.

Estes resultados foram posteriormente corroborados por Heemskerk-Gerritsen et al.¹²⁵. Neste estudo, 570 mulheres portadoras de mutação de *BRCA* sem história pessoal de câncer de mama foram acompanhadas prospectivamente. Destas, 358 pacientes foram submetidas a AM profilática bilateral (AMPB) e 212 pacientes foram vigiadas com MMG, RM de mamas e exame clínico anuais. Após acompanhamento médio de 6,3 anos, não houve nenhum caso de câncer de mama no grupo operado *versus* 57 casos no grupo de vigilância. Todos os tumores diagnosticados neste grupo foram iniciais, de estadió clínico (EC) I e II. Dessa forma, este estudo confirmou a associação entre AMPB com redução do risco de câncer de mama e mostrou que o rastreamento de alto risco é capaz de diagnosticar tumores em estádios iniciais.

Em metanálise que avaliou os resultados de 6 estudos (2555 pacientes) que compararam a AMPB *versus* acompanhamento das pacientes portadoras de mutação patogênica de alto risco, em mulheres sem histórico pessoal de câncer de mama, corroborou que há redução do risco em 89% nas pacientes submetidas a AMPB ¹²⁶.

Ainda, estima-se que o risco cumulativo em 10 anos de uma mulher com mutação patogênica de *BRCA1* para desenvolver câncer de mama metacrônico contralateral é em torno de 23,8%, para portadoras de mutação patogênica de *BRCA2*, em torno de 19,1% e, para pacientes com história familiar porém sem mutações de *BRCA*, em torno de 9,8% ¹²⁷. Logo, a AM profilática contralateral (AMPC) também foi estudada com o objetivo de reduzir os riscos. Em estudo de 745 mulheres com histórico de câncer de mama que foram submetidas a AMPC (41%) ou mastectomia profilática contralateral - MPC (59%), foi observado que estas cirurgias associaram-se a redução do risco de câncer de mama em 94,8% (mulheres na pré-menopausa) e 96,3% (mulheres na pós-menopausa) ¹²⁸.

Metanálise de Fayangu et al. ¹²⁹ demonstrou que a MPC associou-se a uma redução no risco de câncer de mama metacrônico em 96%. Entretanto, a análise de subgrupo demonstrou que o benefício da redução do risco do câncer de mama contralateral ocorreu somente nas pacientes de alto risco. Li et al. ¹²⁶ avaliaram 4 estudos (1672 pacientes) de pacientes com mutação de *BRCA* e histórico pessoal de câncer de mama submetidas a AMPC e também mostrou que a AMPC pode reduzir o risco de câncer de mama em 93%. Ainda, estudo multicêntrico americano, publicado posteriormente, ratificou que a AM profilática (bilateral e contralateral) é altamente preventiva nas pacientes portadoras de mutação de *BRCA*. Neste estudo, foram avaliadas 548 AM profiláticas (58,4% bilaterais e 41,6% unilaterais) em pacientes portadoras da Síndrome HBOC e, após 34 a 56 meses de seguimento, nenhuma paciente desenvolveu câncer de mama ¹³⁰.

Além da mastectomia, foi demonstrado que a SOB também está relacionada a redução do risco de câncer de mama nas pacientes com mutações patogênicas de *BRCA*, conforme resultados de metanálise que incluiu 10 estudos e 2840 pacientes ¹³¹. Neste trabalho, a redução do risco de câncer de mama relacionado a SOB foi de 53% tanto para pacientes portadoras de mutação de *BRCA1*, quanto para pacientes com mutação de *BRCA2* ¹³¹.

Estudo “Prevention and Observation of Surgical Endpoints Consortium”-PROSE, prospectivo e multicêntrico, avaliou o impacto da MRR e da SOB em pacientes portadoras de mutação de *BRCA*. Neste estudo, a SOB associou-se com redução do câncer de mama em 37% e 64% em portadoras de mutação de *BRCA 1* e *BRCA 2*, respectivamente. Esta redução do risco, todavia, foi observada apenas para as mulheres submetidas a SOB antes dos 50 anos ¹³². Com a

intenção de minimizar potenciais vieses, estudo alemão excluiu as mulheres com histórico de câncer de mama e ovário e considerou a MRR como um evento para censura, seus resultados, entretanto, não associaram a SOB com redução do risco de câncer de mama ¹³³. O estudo EMBRACE também avaliou o papel da ooforectomia profilática bilateral na redução do risco de câncer de ovário e de câncer de mama contralateral nestas pacientes com mutação de *BRCA* e concluiu que este procedimento possui efeito protetor (RR 0,16) no risco de câncer de mama contralateral somente nas pacientes portadoras de mutação de *BRCA* 2, em especial se realizada antes dos 45 anos ⁶⁶.

Em relação a sobrevida, a maior parte dos estudos falharam em demonstrar maior SG após a MRR bilateral. Heemskerk-Gerritsen et al. ¹²⁵, que comparou mulheres com a Síndrome HBOC submetidas a AMPB *versus* acompanhamento, não encontrou diferença na SG entre os grupos, sendo, em 10 anos, de 99% no grupo de pacientes mastectomizadas e de 96% no grupo acompanhado. Apesar de a taxa de mortalidade por câncer de mama ter sido maior no grupo acompanhado, não houve diferenças estatisticamente significativas. Uma explicação é que todos os tumores diagnosticados durante o rastreamento eram iniciais, EC I e II, e, portanto, relacionados com altos índices de SG. Atualização deste estudo com cinco vezes mais pacientes (570 no estudo de 2013 e 2857 no presente estudo), obteve resultados diferentes, mostrando que a AMPB relacionou-se a redução da mortalidade global em 60% e da mortalidade por câncer de mama em 96% nas pacientes portadoras de mutação de *BRCA* 1, benefício este que não foi observado nas pacientes com mutação de *BRCA* 2. Potencial viés não relatado neste estudo, é que 77% das pacientes com mutação de *BRCA* 1 também foram submetidas a SOB, comparado com 57% das pacientes do grupo acompanhado ¹³⁴.

A relação entre a AMPC e a sobrevida também exhibe resultados divergentes na literatura. Estudo realizado por Bedrosian et al. ¹³⁵ que avaliou 8902 pacientes com diagnóstico de câncer de mama (90% EC I e II) submetidas a MPC mostrou que, nas pacientes com diagnóstico do câncer antes dos 50 anos, a MPC associou-se a maior sobrevida câncer-específica. Nas pacientes que tiveram o diagnóstico entre 50 e 59 anos, houve tanto maior sobrevida não relacionada ao câncer, quanto maior sobrevida câncer-específica e, nas pacientes com diagnóstico após os 60 anos, a MPC não impactou na sobrevida por câncer de mama, mas aumentou a sobrevida não relacionada a neoplasia. Os autores sugerem que possa existir um viés de seleção das pacientes cuja MPC é realizada, sendo esta oferecida a pacientes mais jovens e mais saudáveis.

Metcalf et al. ¹³⁶ demonstraram que, para cada 100 mulheres tratadas com mastectomia contralateral, 87 estarão vivas em 20 anos, em comparação com 66 de 100 mulheres tratadas com mastectomia unilateral. Neste estudo, a MPC associou-se com uma redução na mortalidade

por câncer de mama em 52% em 20 anos. Em contrapartida, metanálise realizada por Li et al.¹²⁶ não mostrou associação entre AM profilática (bilateral e contralateral) com redução da mortalidade por câncer de mama. A respeito destes resultados, Bedrosian et al.^{137,138} reiteraram que a sobrevida associada a MPC é um assunto complexo e que os dados disponíveis atualmente são limitados e não evidenciam este benefício. Ainda, reforçaram que os cirurgiões devem informar de modo claro que não há recomendações oncológicas para a MPC, visto que foi demonstrado que a RM das mamas é uma alternativa à MPC nas pacientes de alto risco.

A SOB, por sua vez, está associada com maior SG, sendo capaz de reduzir a mortalidade tanto nas pacientes com história prévia de câncer de mama (redução em 57% das mortes por todas as causas e em 67% da mortalidade câncer-específica), quanto nas que nunca trataram desta neoplasia (redução em 65% das mortes por todas as causas)¹²⁶.

3.5 EFEITO ANGELINA JOLIE

Cada vez mais as mulheres que possuem alto risco de câncer de mama têm optado pela realização da MRR. Este aumento ocorreu, sobretudo, após a decisão da atriz Angelina Jolie em se submeter a AMPB após descobrir que é portadora de mutação patogênica do gene *BRCA1*. Após esta divulgação, a procura por serviços especializados de pessoas preocupadas com seu histórico familiar mais que dobrou nos dois maiores hospitais australianos, sendo esta mobilização chamada de “Efeito Angelina Jolie”¹³⁹.

O Efeito Angelina Jolie teve impacto na procura por serviços especializados em câncer de mama no mundo todo¹⁴⁰. Na Austrália, Freedman et al.¹⁴¹ reportou que houve aumento mensal em 285% no número de pacientes referenciadas para serviços especializados. No Reino Unido, as taxas de encaminhamento aumentaram em 2,5 vezes e na demanda pelo teste genético aumentou em 80%¹⁴². Nos EUA, foi observado um aumento em 37% na realização dos testes genéticos de *BRCA*¹⁴³, assim como no Canadá, onde houve um aumento em 88% no encaminhamento e em 68% no número dos testes genéticos¹⁴⁴.

Além disso, estudos tem demonstrado uma tendência ao aumento progressivo da AMPC desde a década de 90. A AMPC é realizada de modo preventivo na mama oposta à mastectomia, nas pacientes já submetidas a mastectomia para o tratamento de câncer. Segundo Tuttle et al.¹⁴⁵, houve um aumento paulatino em 150% nas AMPC de 1998 a 2003 nos EUA. Neste estudo, os fatores associados às maiores taxas desta cirurgia foram: pacientes em idade jovem, raça branca, diagnóstico recente de tumores invasivo e *in situ*, carcinoma lobular (invasivo ou *in situ*) e história pessoal de outros tumores de origem não mamária. Além disso, outros fatores como

maior nível educacional e melhor condição socioeconômica também foram associados ao aumento nas taxas de AMPC ¹⁴⁶.

Estudo alemão avaliou 612 pacientes quanto a opção de realizar AM profilática mostrou que a decisão pela AMPB foi maior no grupo de mulheres com mutação de *BRCA* sem histórico de câncer (44%). Entre as mulheres com história prévia de câncer de mama, AM profilática (bilateral ou contralateral) foi optada por 27% das pacientes com mutação patogênica de *BRCA*, 27% das pacientes com VUS em *BRCA* e 20% das pacientes sem teste genético realizado. Quanto às suas motivações, uma maior carga emocional familiar e preocupações com os filhos, além do risco genético, foram fatores significativos para esta escolha. Baseado nestes resultados, o autor conclui que estas mulheres podem ser mais beneficiadas por um acompanhamento psicológico do que pela própria AM profilática ¹⁴⁷.

Outro estudo demonstrou que o médico possui influência na decisão da paciente de alto risco em 85% dos casos e que esta participação ocorre principalmente através do fornecimento de informações sobre os riscos e benefícios do procedimento ¹⁴⁸. Assim sendo, é de suma importância que os médicos envolvidos no atendimento destas pacientes detenham informações a respeito da AM, tanto profilática, quanto terapêutica, suas vantagens e possíveis complicações, auxiliando da melhor forma as suas pacientes na tomada de suas decisões.

3.6 ADENOMASTECTOMIA TERAPÊUTICA

A principal preocupação em se indicar a AMT consiste na segurança oncológica em se manter o CAP. Esta técnica mostrou-se ser uma opção segura do ponto de vista oncológico por diversos estudos. Estudo multicêntrico retrospectivo avaliou 123 pacientes submetidas a AM profilática e terapêutica. Destes, 95 procedimentos foram realizados em pacientes com câncer de mama, 68 AMT e 27 AMPC. Nesta casuística, ocorreram 4 RL, nenhuma envolvendo o CAP ²³. Outro estudo que analisou 49 AMT, não demonstrou RL durante seguimento médio de 3 anos e 7 meses ⁸.

Além destes, estudo italiano que avaliou 1001 AMT, a taxa de RL após seguimento médio de 20 meses foi de 1,4%, nenhuma envolvendo o CAP. Neste estudo, entretanto, todas as pacientes receberam radioterapia no CAP, 800 delas no intraoperatório (ELLIOT) e 201 no pós-operatório ²¹. Atualização deste estudo com 861 AM com tratamento do CAP com ELLIOT obteve, após seguimento médio de 50 meses, RL de 4,1% (36/861), sendo 1,2% das recorrências no CAP (11/861) ¹³.

Ainda, em estudo retrospectivo de 728 AM (269 AMT) realizadas no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, não foi reportado RL durante o seguimento médio de 49 meses. A maior parte das pacientes submetidas a AMT, no entanto, possuíam tumores pré-invasivos ou em EC iniciais (96%) ²⁷. Dados semelhantes foram obtidos após seguimento de 73 AMT, em que foi relatado 1 recorrência, sendo esta na parede torácica, e não no CAP ¹⁵. Orzalesi et al. ¹⁰ revisou 1006 AM (882 AMT) do banco de dados nacional italiano e reportou uma taxa de RL de 2,9% (0,7% no CAP) e tempo médio para recorrência de 19 meses. Neste estudo, tumores maiores que 3 cm associaram-se com maior risco de RL.

Estudo mais recente realizado por Galimberti et al. ¹⁶ analisou os desfechos oncológicos de 1989 AM realizadas para tratamento de tumores invasivos (1711 AM) ou *in situ* (278 AM). Neste estudo, a taxa de RL foi de 5,3% nas pacientes tratadas de neoplasia invasiva e 4% nas pacientes tratadas de neoplasia *in situ*, sendo somente 1,8% de todas as recorrências no CAP. Apesar de 70,9% das pacientes do grupo *in situ* e 78,4% das pacientes do grupo invasivo terem recebido radioterapia intraoperatória no CAP, não houve diferença entre a RL entre os grupos que receberam ou não radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante. Ao contrário, as maiores taxas de RL ocorreram nas pacientes com tumores HER2 ou luminal B-HER2, demonstrando que a recorrência pode estar mais fortemente associada à biologia tumoral do que à abordagem cirúrgica.

Recente estudo asiático avaliou a taxa de RL no CAP em 944 pacientes submetidas a AMT. Esta cirurgia foi ofertada para todas as pacientes com tumores sem acometimento clínico do CAP ou da pele, independentemente da sua distância ao CAP. Durante seguimento médio de 85 meses (variou de 14 a 185 meses), foi encontrada recorrência no CAP em 4,1% das AMT e na parede torácica ou no retalho de pele em 4,4%. A taxa cumulativa de RL em 5 anos foi de 3,5% no CAP e 3,4% em outros locais. Os fatores associados a maior recorrência no CAP identificados neste estudo foram: tumores multifocais ou multicêntricos, alto grau histológico, presença de componente intraductal extenso e tumores com expressão de HER2. Em relação a SG e a SLD, não houve diferença entre as pacientes de recorreram e as que não recorreram, visto que as recorrências no CAP foram tratadas com regaste cirúrgico ¹⁷.

Compilando os resultados de diversos estudos, Smith e Coopey ¹¹, em revisão de literatura, reportaram taxas gerais de RL entre 0 e 20% e no CAP em até 7% após AMT.

Segundo metanálise que comparou AM, SSM e MRM, em 20 estudos e 4663 pacientes (1380 submetidas a AMT, 698 a SSM e 2567 a MRM), a diferença entre SG, SLD e RL entre os grupos AM *versus* SSM/MRM foi de 3,4%, 9,6% e 0,4%, respectivamente, todos em favor à AM, porém sem significância estatística. Entre as pacientes submetidas a AM, seguidas por mais

de 5 anos, a SG média foi de 86,8% (76,4 - 100%), a SLD foi de 76,1% (51,3 - 100%), a RL foi de 11,4% (0 - 25,7%) e a recorrência no CAP foi de 3,4% (0 - 3,7%)¹⁸.

Estes dados foram confirmados por estudos mais recentes. Smith et al.¹⁴⁹ avaliou 2182 AM profiláticas e terapêuticas, sendo 311 AM realizadas para tratamento de câncer de mama em 297 pacientes. Nestas, RL ocorreu em 11 (3,7%) pacientes e a recorrência a distância em 8 (2,7%) pacientes. Entre as RL, nenhuma envolveu o CAP ou o local onde o CAP foi excisado nos casos de comprometimento da margem retroareolar (MRA). Ainda, a SLD foi de 92,3% em 5 anos. No estudo realizado por Galimberti et al.¹⁶, por sua vez, após seguimento médio de 94 meses de 1989 pacientes submetidas a AM para o tratamento de tumores invasivos (1711) ou *in situ* (278), a SG em 5 anos e 10 anos foi 99,2% e 98,8% no grupo *in situ* e de 96,1% e 90% no grupo invasivo.

A AMT foi inicialmente indicada para pacientes portadoras de tumores menores que 3 cm, periféricos ou com mais de 2 cm de distância do CAP em axilas clinicamente negativas e com congelação intraoperatória da MRA negativa¹⁵⁰. Entre as contraindicações a este procedimento, as relativas incluíam histórico de tabagismo, mamas volumosas e ptóticas, e as absolutas englobavam o envolvimento da pele ou CAP, tumores acima de 5 cm, tumores próximos ao CAP (distância menor que 2 cm) ou presença de descarga papilar sangüinolenta¹⁴.

Não há um consenso na literatura na associação da distância do tumor ao CAP e o comprometimento da MRA. Brachtel et al.¹⁵¹ avaliou a MRA de 316 mastectomias e observou que, na maior parte dos casos, o envolvimento do CAP ocorreu pelo carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Outros fatores preditivos para o comprometimento do CAP foram tumores maiores que 2 cm, a menos de 4 cm do CAP e com amplificação de HER2.

Estudo italiano avaliou a margem retroareolar de 138 AMT cuja indicação foi para tratamento de tumores em qualquer distância do CAP, desde que na ausência de acometimento clínico ou radiológico deste. Em 33% das pacientes, a distância do tumor ao CAP era menor que 1 cm (no momento da cirurgia ou antes da quimioterapia neoadjuvante). Em 16% das 138 AMT, o CAP foi retirado devido à proximidade da MRA do tumor (menor que 2 mm). Entre as pacientes com tumores a menos de 1 cm do CAP, a excisão do CAP por acometimento neoplásico ou margens menores que 2 mm na congelação intraoperatória foi de 35%, ao passo que, nas pacientes com tumores mais distantes que 1 cm do CAP, a remoção do CAP foi necessária em 12,9% dos casos. Logo, é maior a probabilidade de se encontrar acometimento do CAP quando a distância tumor-CAP é menor que 1 cm. Este estudo também demonstrou que a congelação intraoperatória da MRA é um bom parâmetro para a decisão de se retirar ou não o mamilo pois possui alta sensibilidade (81%), especificidade (97%) e valor preditivo negativo

(97%)²⁰. Outro estudo também demonstrou resultados semelhantes quanto a aplicabilidade da congelação intraoperatória da MRA, com sensibilidade de 92%, especificidade de 96,2%, valor preditivo positivo de 82,1%, valor preditivo negativo de 98,4% e acurácia de 95,4%¹⁵².

Em relação ao ponto de corte entre a distância do tumor ao CAP, Mariscotti et al.¹⁵³ mostraram que a RM de mamas é ideal para identificar lesões a 1 cm do CAP, possuindo sensibilidade de 82% e especificidade de 72%. Para lesões a menos de 0,5 cm do CAP, a sua sensibilidade aumenta para 92%, entretanto, a especificidade cai para 57%, e, para lesões distantes mais de 15 mm, a sensibilidade decresce para 69% e a especificidade aumenta apenas para 77%. Ainda, Dent et al.¹⁵⁴ investigaram 195 AMT quanto a duas distâncias tumor-CAP: menor que 2 cm e menor que 1 cm, avaliadas por US e/ou RM das mamas. Neste estudo, o CAP foi excisado nas pacientes não candidatas a AM baseado nos dois pontos de corte pré-estabelecidos. Como resultados, não houve diferenças significativas no acometimento do CAP, confirmado pela patologia, entre os diferentes pontos de corte e quando utilizados US e/ou RM para sua determinação.

Frey et al.¹⁵⁵ avaliaram a RL de 171 AMT de acordo com a distância tumor-CAP avaliada por RM de mamas e concluíram que, após seguimento médio de 48 meses, a RL foi maior para as pacientes com tumores ≤ 1 cm do CAP (25%), em comparação com pacientes com tumores > 1 cm do CAP (2,4%). Outro estudo avaliou o desfecho oncológico de 245 paciente submetidas a AMT divididos em 2 grupos baseado na distância do tumor ao CAP, medida pela RM de mamas pré-operatória: longa distância (≥ 2 cm, 117 pacientes) ou curta distância (< 2 cm, 125 pacientes). Todas as pacientes foram submetidas a biópsia por congelação da MRA e excisão do CAP nos casos de comprometimento por carcinoma *in situ* ou invasivo, HDA e neoplasia lobular. Após acompanhamento de 5 anos, ocorreram 4 RL (3,8%) no grupo de curta distância e 6 RL (5,8%) no grupo de longa distância. Ainda, não houve diferenças na mortalidade, sobrevida livre de doença e na sobrevida livre de recorrência entre os grupos¹⁵⁶.

Mesmo que a RM de mamas pré-operatória seja uma importante ferramenta para definir a distância entre o tumor e o CAP, a biópsia por congelação intraoperatória da MRA ainda é a referência padrão para confirmar a ausência de células tumorais. Contudo, a congelação intraoperatória não está presente em todos os centros de tratamento de câncer de mama. Chan et al.¹⁵⁷ avaliaram 434 AMT divididas em 3 grupos de risco baseado no tamanho do tumor e na distância tumor-CAP: baixo risco (tumor ≤ 2 cm/ > 2 cm do CAP), risco intermediário (tumor < 2 cm/ < 2 cm do CAP ou tumor > 2 cm/ > 2 cm do CAP) e alto risco (tumor > 2 cm/ < 2 cm do CAP). Eles concluíram que a biópsia por congelação da MRA não é custo-efetiva nas pacientes

de baixo risco e que pode ser evitada neste grupo de pacientes, visto que o risco de invasão do CAP foi de 0% e que a RM de mamas apresenta alto valor preditivo negativo (98,4%).

Seki et al.¹⁵⁸ construíram um indicador de probabilidade de acometimento do CAP na AMT, baseado nas seguintes características: tumores ≥ 4 cm, distância tumor-CAP < 1 cm na mamografia, distância tumor-CAP < 1 cm na RM de mamas, contraste do mamilo na RM de mamas, tumores centrais, tumores multicêntricos/multifocais e acometimento linfonodal. Adiciona-se 1 ponto para cada critério presente, classificando nas seguintes categorias: baixo risco (0-3 pontos), risco intermediário (4 pontos) e alto risco (5-7 pontos). A probabilidade de envolvimento do CAP foi de 3,5%, 68,9% e 90% para as categorias baixo, intermediário e alto, respectivamente.

Apesar destes resultados, existe consenso que presença de neoplasia na MRA avaliada por congelação intraoperatória ou pelo resultado anátomo-patológico final é mandatória para exérese do CAP. Permanecem as contraindicações absolutas como envolvimento clínico do CAP, descarga papilar sanguinolenta, tumores inflamatórios ou localmente avançados¹⁴⁹.

3.7 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS DAS ADENOMASTECTOMIAS

As principais complicações pós-operatórias relacionadas a AM incluem: necrose do retalho de pele (1,5 a 37,5%), necrose do CAP (2,1 a 29,6%), excisão do CAP devido a necrose (0,6 a 7,5%), infecção de FO (0,9 a 8%), retirada do implante por infecção ou deiscência (0,5 a 4,5%), deiscência ou abertura da FO (1,9 a 4,1%) e hematoma com necessidade de drenagem (1 a 2,8%). Tabela contendo a frequência das complicações relacionadas a AM relatadas na literatura está disponível no **Anexo 6**.

Mais da metade (66%) da vascularização do mamilo ocorre através do retalho cutâneo, por isto, uma das possíveis complicações da AM, e a mais temida, é a necrose do CAP¹⁵⁹. Outra possível complicação inerente às mastectomias que preservam grande parte do envoltório de pele é a necrose do retalho, cujo risco é tanto maior quanto maior a quantidade de pele preservada¹⁶⁰. Estas necroses podem ser completas ou parciais, as quais podem ser tratadas conservadoramente.

Wagner et al.²⁴ avaliaram as complicações pós-operatórias de 54 AM (37 AMP e 17 AMT) e relatou 3 (5,5%) necroses totais e 11 (20,3%) necroses parciais do CAP e necessidade de excisão do CAP devido a necrose em 4 (7,4%) AM. Garcia-Etienne et al.¹⁶¹ avaliaram as complicações pós-operatórias de 42 AM realizadas no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. A isquemia do CAP foi a principal complicação e ocorreu em 20 (48%) casos,

entretanto, somente 2 (5%) CAP foram excisados devido a necrose completa. Manning e Sacchini²⁷ relataram 728 AM com 273 (37,5%) descamação do retalho de pele sem necessidade de intervenção cirúrgica para tratamento e 47 (6,5%) necroses de pele tratadas com desbridamento. Galimberti et al.¹⁶ relataram 66 (3,5%) necroses do CAP em 1989 AM. Metanálise realizada por Daar et al.¹⁶² incluiu 51 estudos e 9975 AM mostrou uma taxa global de necrose parcial do CAP em 4,6% e de necrose total do CAP em 2,5%.

Ainda, Galimberti et al.²⁸ observou que a taxa de necrose do CAP foi reduzindo com o passar dos anos, de 4,8% (2003 – 2005) para 1,4% (2009 – 2011), demonstrando que a experiência do cirurgião pode ser um fator que contribui com as complicações pós-operatórias. Quando comparadas AM e SSM, Gould et al.²⁵ constatou que a AM não está relacionada com maiores taxas de complicações. Além disso, Wang et al.¹⁹ confirmou os resultados de Gould et al.²⁵ e também verificou que a AM não está associada a maiores taxas de readmissões hospitalares e reoperações e com tempo de internação mais prolongado.

Entre os fatores relacionados a estas complicações, Orzalesi et al.¹⁰ demonstraram que o tabagismo é um dos fatores associados a maior risco de necrose de pele e do CAP nas AM. Neste estudo, ocorreram 44 necroses de CAP em 923 AM, sendo 9 delas em pacientes tabagistas. Nesta coorte, também aconteceram 23 necroses do retalho de pele em 1001 AM, sendo 5 delas em pacientes tabagistas. Os autores não encontraram associação entre as necroses de CAP e do retalho com o tipo de incisão, o tipo de reconstrução, quimioterapia e radioterapia pre-operatória.

Esta associação entre tabagismo e necrose do CAP, entretanto, não foi observada por Fortunato et al.²⁰. Eles também não encontraram associação entre o tamanho das mamas com estes tipos de complicações. Após avaliação prospectiva de 606 mastectomias (511 SSM e 95 AM), Matsen et al.²⁹ verificaram que história prévia de mamoplastia redutora, tempo operatório, dissecação com bisturi ou tesoura e uso de expansores também são fatores de risco para necrose do retalho de pele.

Em metanálise realizada por Zheng et al.¹⁶³ que englobou 7 estudos e 3692 pacientes, não foi encontrada associação entre radioterapia pré ou pós AM com maior chance de necrose do CAP, mas encontrou associação entre a radioterapia e maior chance de necrose do retalho. Webb et al.¹⁶⁴ demonstraram que a obesidade (IMC acima de 40 kg/m²) está associada a maior tempo operatório e maior chance de isquemia do CAP (OR 1.09).

Em relação à técnica operatória, as principais incisões utilizadas são as incisões radiais (46%), periareolares (27%), inframamárias (20%), “wise pattern” (4%), entre outras. As incisões radiais são realizadas no quadrante súperolateral, podendo ou não apresentar extensão

periareolar em até 50% do diâmetro do CAP. Em casos selecionados, as incisões radiais permitem a abordagem da axila sem a necessidade de uma segunda incisão. As incisões periareolares podem ser completas (“round block”) ou parciais e, em geral, são indicadas para pacientes com mamas pequenas, pouco ptóticas e com diâmetro areolar suficiente para garantir bom acesso operatório. A incisão inframamária é realizada no sulco inframamário e é realizada principalmente em mamas pequenas. Esta incisão apresenta dificuldade técnica para acesso aos polos superiores e à região axilar. A incisão de mastopexia “wise pattern” convencional é utilizada para redução mamária e conhecida no Brasil como mamoplastia de Pitanguy. Esta incisão é indicada para mamas volumosas e com grande ptose. Como vantagem, ela permite grande campo operatório para acesso a todos os quadrantes da mama e possibilita a redução do excesso de pele do retalho, reduzindo o espaço morto entre a prótese e a pele ¹⁶⁵.

Colwell et al. ²⁶ constataram que as incisões mamárias com maior e menor taxa de complicações são as incisões periareolares e no sulco inframamário, respectivamente. Dull et al. ¹⁵ encontraram maior perda do CAP por necrose nas pacientes cuja AM foi realizada com incisão periareolar, em comparação com as incisões lateral e inframamária. Segundo metanálise realizada por Daar et al. ¹⁶², 32 diferentes incisões foram descritas na literatura, sendo divididas pelo autor em 6 grupos: sulco inframamário, radial, periareolar, na cicatriz de mamoplastia redutora prévia, endoscópica e outras. Neste estudo, a taxa geral de necrose do CAP foi de 6,9%, sendo maior nas incisões periareolares (18,1%), seguido pela incisão radial (8,2%), inframamária (6,8%), na cicatriz prévia (5,8%), endoscópica (4,9%) e outras (5,3%). Além disso, De Vita et al. demonstrou que as incisões relacionadas a melhores resultados cosméticos nas AM são a “Lazy-S” (incisão no quadrante súperolateral em forma de “S”) e a inframamária, e com piores resultados, as incisões verticais e periareolar com prolongamento lateral ².

3.8 RESULTADOS COSMÉTICOS DAS ADENOMASTECTOMIAS

A principal vantagem em se manter o CAP na AM são os resultados cosméticos que favorecem a autoestima da paciente. Em estudo brasileiro em que se avaliou o grau de satisfação das pacientes submetidas a AM com reconstrução imediata, em uma amostra de 64 pacientes, a maior parte das pacientes mostrou-se muito satisfeitas (26,5%) ou satisfeitas (37,5%) com os resultados cosméticos desta cirurgia ⁹. Resultados semelhantes também foram obtidos por De Vita et al. ² após avaliação de 2023 AM, em que 21,4% das pacientes julgaram os resultados cosméticos excelentes e 58,6% bons, contra 13,3% moderado e 6,2% ruins.

Todavia, apesar dos resultados cosméticos que a AM pode oferecer, uma das desvantagens desta técnica é a insensibilidade dos mamilos preservados. Estudo prospectivo, multi-institucional liderado por Mitchell et al.³ avaliou 1935 AM em 1170 pacientes e obteve resultados cosméticos bons/excelentes em 95% das pacientes submetidas a AMT e 98% das pacientes submetidas a AMP. Entretanto, quanto à sensibilidade do mamilo, até 50% das mulheres não recuperaram a sensibilidade após a AM, 20% relataram sensibilidade parcial do mamilo e somente 3,5% das pacientes mantiveram a sensibilidade do CAP. Neste estudo também não houve diferenças na sensibilidade do CAP quando comparadas AMP e AMT. No estudo de Fortunato et al.²⁰, somente 17% das pacientes submetidas a AM apresentaram sensibilidade parcial do CAP após 6 meses da cirurgia. Outra desvantagem é que pode ocorrer um mal posicionamento do CAP após a reconstrução mamária. Choi et al.¹⁶⁶ relataram 7,4% (77/1037 AM) de mamilos mal posicionados que necessitaram de correção cirúrgica. Neste estudo, os fatores relacionados a maior chance de mal posicionamento do CAP foram: história de radioterapia prévia (OR 3,6), incisão vertical radial (OR 1,8), reconstrução com retalho (OR 1,7). O IMC, histórico de tabagismo, indicação da AM (profilática ou terapêutica) e lateralidade da AM (bilateral ou unilateral) não se associaram a maior chance de mal posicionamento do CAP.

Em relação às incisões na AM e os resultados cosméticos, Corso et al.¹⁶⁷ demonstraram que não houve diferenças na satisfação pessoal e no bem-estar psicossocial, sexual e físico entre as pacientes cuja AM foi realizada com incisões periareolares incompletas e completas, verticais e “wise pattern”. Ainda, estudo comparou AM e a mastectomia total (MT) constatou que as pacientes submetidas a AM e a MT diferem em características que podem impactar na satisfação após o procedimento. As pacientes mais jovens, mais magras, submetidas a mastectomia bilateral e sem tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia apresentaram melhores avaliações na pesquisa de satisfação. Ainda, pacientes submetidas a AM apresentaram melhor avaliação do bem-estar psicossocial (que engloba imagem pessoal, saúde emocional e autoestima) e do bem-estar sexual (que inclui atratividade e conforto sexuais)¹⁶⁸.

3.9 ADENOMASTECTOMIA ROBÓTICA

A AM é uma técnica que tem se tornado cada vez mais aceita devido aos bons resultados cosméticos aliados à segurança oncológica. Contudo, a busca por menores incisões e melhores resultados cosméticos têm suscitado pesquisas para a utilização do robô Da Vinci Si® na AM. O primeiro relato da AM robótica foi realizado por Toesca¹⁶⁹, em 3 pacientes portadoras de

mutação de *BRCA* e histórico de câncer de mama, submetidas a AMPC. Posteriormente, as indicações da AM robótica foram ampliadas para pacientes portadoras de mutação genética de alto risco e para tratamento de tumores pequenos e distantes mais de 1 cm do CAP, em pacientes magras, com mamas pequenas e pouco ptóticas ¹⁷⁰⁻¹⁷².

Uma das vantagens em se utilizar o sistema Da Vinci Si® na AM, segundo os autores, é a realização da AM e da dissecação axilar através de um corte único na linha axilar média, oferecendo melhores resultados cosméticos e menor dano à vascularização do retalho cutâneo. Outra vantagem reportada é que a câmera do robô e os braços robóticos permitem melhor visualização dos planos teciduais e dissecação facilitada de áreas mais distantes do corte na mama, possibilitando uma dissecação anatômica mais completa ¹⁷³. As principais desvantagens incluem o custo do robô, maior tempo operatório e maior curva de aprendizado ¹⁷⁰. Foram relatados baixos índices de complicações pós-operatórias (necrose do CAP em 1,1%) e nenhuma RL no seguimento médio de 19 meses ¹⁷³. Apesar disso, além dos estudos atuais apresentarem uma coorte pequena e com tempo de seguimento curto, não existem estudos caso-controle entre a AM robótica e AM aberta que possam determinar as suas reais vantagens.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo tipo coorte histórica, retrospectiva, baseado em levantamento de dados de prontuários de pacientes submetidas a adenomastectomia (AM) no serviço de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2007 até dezembro de 2017. Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta instituição (Parecer Número 2.652.486) (Anexo 1). Por se tratar de estudo retrospectivo observacional, foi concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) das participantes.

4.2 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

As pacientes foram identificadas no banco de dados eletrônico RECRUIT[®] do Registro Hospitalar do A.C.Camargo Cancer Center utilizando as palavras-chaves: adenomastectomia, mastectomia subcutânea, mastectomia profilática e mutação de BRCA. Devido ao desenho retrospectivo e descritivo deste estudo, não foi realizado cálculo do tamanho da amostra.

Foram incluídas todas as pacientes submetidas a adenomastectomia no serviço de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2007 até dezembro de 2017. Foram excluídas as pacientes operadas em outra instituição, pacientes masculinos submetidos a adenomastectomia por ginecomastia e pacientes cujos dados oncológicos não puderam ser recuperados nos prontuários.

4.3 COLETA DE DADOS

Para todas as pacientes desta coorte, foram avaliados dados epidemiológicos das pacientes (sexo, idade e estado de menopausa), características clínicas (ptose mamária, comorbidades, tabagismo e obesidade), histórico de radioterapia torácica ou de cirurgias mamárias prévias à adenomastectomia, histórico oncológico pessoal (atual e pregresso), histórico familiar de neoplasias, investigação de síndromes genéticas de alto risco para câncer de mama e complicações pós-operatórias. Para as pacientes submetidas a adenomastectomia terapêutica, foram descritas as características do câncer de mama (resultado anatomopatológico

e localização pré-operatória das lesões em relação ao complexo aréolo-papilar) e tipo de tratamento instituído (tipo de cirurgia axilar e de reconstrução, radioterapia adjuvante ou quimioterapia neo/adjuvante). Todas as informações das variáveis foram consideradas para o momento da realização da adenomastectomia.

A classificação em cirurgias profiláticas ou terapêuticas foram realizadas de acordo com a indicação expressa pelo cirurgião quando o procedimento foi programado. Além disso, as AM realizadas sem biópsias mamárias prévias ou com biópsias de lesões marcadoras de risco (hiperplasia ductal atípica, atipia epitelial plana, hiperplasia lobular atípica, adenose esclerosante) foram consideradas como procedimentos profiláticos. As AM com biópsia prévia de carcinoma ductal *in situ* – CDIS, carcinoma lobular *in situ* – CLIS (indicação vigente na época) e carcinoma invasivo e as que foram realizadas devido a impossibilidade de obtenção de margens livres em cirurgia conservadora foram considerados procedimentos terapêuticos.

Para avaliação do status menopausal, foram consideradas pós-menopáusicas as pacientes com relato de ausência de menstruação por mais de 12 meses ou comprovada por exames laboratoriais ou retirada cirúrgica dos ovários ou para pacientes acima de 50 anos nos casos em que esta informação não foi encontrada no prontuário. Para inclusão no critério obesidade, o IMC acima de 30 kg/cm² foi considerado como ponto de corte, segundo Diretrizes Brasileiras de Obesidade ¹⁷⁴, e foi calculado com o peso e a altura informadas na ficha de avaliação anestésica pré-operatória para a adenomastectomia. A ptose mamária foi considerada para 4 graus (sem ptose, ptose leve, moderada e acentuada), de acordo com a avaliação dos cirurgiões plásticos durante consulta. As cirurgias mamárias prévias englobaram qualquer procedimento cirúrgico na mama antes da AM (mamoplastia redutora, mamoplastia para aumento, ressecção de nódulos, biópsia cirúrgica ou cirurgias conservadoras). A radioterapia prévia englobou pacientes submetidas a radioterapia torácica para tratamento de Linfoma Não-Hodgkin e a radioterapia mamária após tratamento conservador de câncer de mama.

Para a avaliação da segurança, foram incluídas todas as complicações relatadas nas consultas médicas e de enfermagem, mesmo que não tenha sido necessária intervenções para o tratamento. Foram avaliadas as seguintes complicações: necrose do CAP e necrose do retalho de pele (abrangendo desde epidermólise até necrose completa), deiscência de ferida operatória (qualquer deiscência foi considerada, sem discriminação quanto ao tamanho), hematoma, infecção de ferida operatória, necessidade de reoperações e perda do CAP (excisão por necrose completa). As complicações foram consideradas através dos relatos de enfermagem no momento do curativo das pacientes, sendo agrupadas as necroses parciais e totais e as deiscências parciais e completas.

Para análise do histórico familiar de neoplasias, foi considerado “história familiar de alto risco para neoplasia de mama” as pacientes cujo histórico familiar preencheriam os critérios para encaminhamento desta paciente ao geneticista, conforme protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center, disponível no **Anexo 3**. Nesta instituição, os testes genéticos são solicitados pelo oncogeneticista após referenciamento pela mastologista. É realizado o aconselhamento genético pré e pós-teste para todas as pacientes. As informações a respeito do tipo de teste genético realizado e do tipo de mutação encontrada são disponibilizadas somente ao oncogeneticista, de maneira sigilosa. Dessa forma, através da análise retrospectiva, foi possível ter acesso somente à classificação da mutação (patogênica, variante de significado incerto – VUS, ou benigna) e a qual gene esta mutação pertence, de acordo com o registrado em prontuário geral pelo oncogeneticista após aconselhamento genético.

Segundo Consenso do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e da Associação de Patologia Molecular, as variantes “provavelmente patogênicas” e “provavelmente benignas” são manejadas de forma semelhante às variantes “patogênicas” e “benignas”, respectivamente. Por isto foi optado por agrupar os resultados dos testes genéticos deste estudo em ausência de mutações/mutações benignas, VUS e patogênicas.

Para o cálculo da distância entre o tumor e o CAP, foi considerada a distância medida através da ressonância magnética das mamas. Foi utilizada a medida da ultrassonografia nas pacientes que não dispunham de ressonância das mamas.

Os dados foram compilados no banco de dados no sistema RedCap[®] para posterior análise estatística. O sistema de coleta de dados RedCap[®] é composto por diversas fichas que contém grupos de variáveis a serem preenchidos. As fichas que são repetitivas podem ser requisitadas quantas vezes forem necessárias, pois são utilizadas quando há mais de um evento para o mesmo paciente, possibilitando uma análise longitudinal dos acontecimentos. A relação das variáveis deste estudo está disponível no **Apêndice 1**.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote SPSS versão 20.0 (Chicago) para Microsoft Windows. Foram utilizados métodos estatísticos descritivos para as características epidemiológicas e clínicas das pacientes e as complicações referentes à AM. A presença de associação e dependência entre as características foi feita com os testes de Qui-Quadrado e exato de Fisher entre variáveis qualitativas. Para comparação de variáveis

quantitativas e qualitativas, foram utilizados os testes T de Student, teste U de Mann-Whitney e ANOVA. Variáveis com associações presentes no teste de hipóteses foram submetidas a análise em regressão logística simples e múltipla para obtenção da Razão de Chances (*Odds Ratio* – OR). Para análise de sobrevida livre de doença, foi construída Curva de Kaplan-Meier. Em cada análise de forma global, o nível de significância considerado será igual a 0,05.

5 RESULTADOS

Através da busca no banco de dados eletrônico RECRUIT do Registro Hospitalar do A.C.Camargo Cancer Center utilizado as palavras-chaves descritas na metodologia, foram identificadas 622 pacientes operadas entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017. Quando aplicados os critérios de exclusão, restaram 290 pacientes para análise. Das 622 pacientes selecionadas pelo sistema RECRUIT, 335 (53.3%) foram excluídas devido a ausência de dados disponíveis nos prontuários, pacientes que não foram submetidas a adenomastectomia (AM) e pacientes que operaram em outra instituição. Ainda, o sistema RECRUIT filtra as palavras-chaves escolhidas, portanto, mesmo que a adenomastectomia não tenha sido realizada, somente por ter sido proposta para o paciente e isto registrado no prontuário, este sistema fornecerá o número de registro desta paciente para a pesquisa. Este é outro motivo que contribuiu para que mais da metade das pacientes fossem excluídas.

Destas 290 pacientes operadas, foram realizadas 367 Mas, sendo 154 (42%) bilaterais e 213 (58%) unilaterais. A maior parte das cirurgias bilaterais foram profiláticas (48%), seguidas das AM profiláticas e terapêuticas (41,6%). Entre as AM unilaterais, 57,3% foram profiláticas e 42,7% foram terapêuticas (Figura 1).

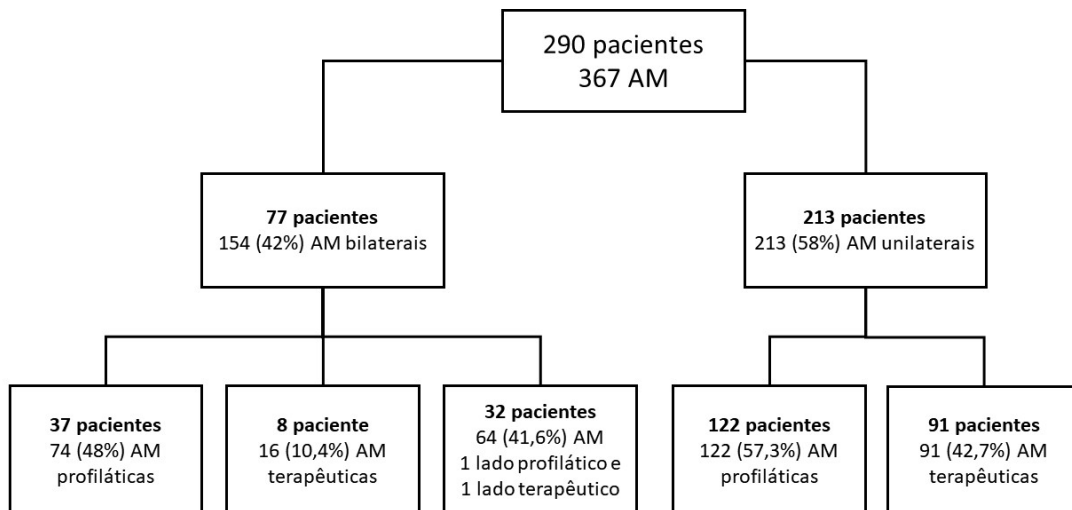


Figura 1 – Número de pacientes e de adenomastectomias (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

As características clínicas e epidemiológicas das pacientes incluídas no estudo estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade das pacientes foi de 47 anos ($47 \pm 9,7$ anos), sendo que a paciente mais jovem a ser submetida a AM possuía 26 anos e a mais velha 74 anos, no momento da cirurgia. Em relação ao tabagismo, 24,8% das pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas. As comorbidades mais prevalentes nesta população foram: hipotireoidismo (19,3%), hipertensão arterial sistêmica (15,9%), dislipidemia (9,3%) e diabetes (5,9%). Das 290 pacientes avaliadas, 35 (12,1%) pacientes eram obesas. Em relação a menopausa, a maior parte das pacientes (172 pacientes – 59,3%) não haviam atingido a menopausa.

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Variável	Categoria	n (%)	
Tabagismo	Não Tabagista	217	74,8%
	Tabagista	29	10,0%
	Ex-Tabagista	43	14,8%
	Não avaliável	1	0,4%
Comorbidades	Diabetes Mellitus	17	5,9%
	Hipertensão Arterial Sistêmica	46	15,9%
	Dislipidemia	27	9,3%
	Hipotireoidismo	56	19,3%
	Outros	28	9,6%
	Sem comorbidades	116	40%
Obesidade	Peso Normal	169	58,3%
	Sobrepeso	85	29,3%
	Obesidade	35	12,1%
	Não avaliável	1	0,3%
Menopausa	Pré-menopausa	172	59,3%
	Pós-menopausa	118	40,7%

Quando avaliados o histórico oncológico destas pacientes, pode-se observar que 264 pacientes (91%) tiveram o diagnóstico de neoplasia de mama (carcinoma mamário invasivo ou carcinoma ductal *in situ*) a qual foi tratada antes ou no mesmo tempo da adenomastectomia. Ainda, foram observadas outras neoplasias nestas pacientes: carcinoma de tireoide (15 pacientes), melanoma (8 pacientes), carcinoma colorretal e linfoma não-Hodgkin (7 pacientes para cada), carcinoma de ovário (5 pacientes), carcinoma uterino (4 pacientes), neoplasia de

SNC (2 pacientes), sarcoma de partes moles (2 pacientes) e, em menor número, neoplasia de pâncreas, pulmão, suprarrenal, estômago e leucemia (Tabela 2).

Tabela 2 – Tumores mais prevalentes nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Sítio da neoplasia		n (%)	
Mama	Sim	264	91,0%
	Não	26	9,0%
Tireoide	Sim	15	5,2%
	Não	275	94,8%
Melanoma	Sim	8	2,8%
	Não	282	97,2%
Colorretal	Sim	7	2,4%
	Não	283	97,6%
Linfoma não-Hodgkin	Sim	7	2,4%
	Não	283	97,6%
Ovário	Sim	5	1,7%
	Não	285	98,3%
Útero	Sim	4	1,4%
	Não	286	98,6%
SNC	Sim	2	0,7%
	Não	288	99,3%
Sarcoma	Sim	2	0,7%
	Não	288	99,3%
Outros (pâncreas, pulmão, suprarrenal, estômago e leucemia)	Sim	14	4,8%
	Não	276	95,2%

Em relação ao histórico familiar, 160 (55,2%) pacientes foram classificadas como pacientes com “histórico familiar de alto risco”, baseado em protocolo institucional disponível no Anexo 3. Destas, o teste genético foi realizado em 93 (58,1%) pacientes. Além destas, a pesquisa genética foi feita em 18 (13,8%) pacientes não classificadas como portadoras de “história familiar de alto risco”. Importante salientar que parte desta coorte foi composta por pacientes tratadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em que não há o fornecimento dos testes genéticos mesmo para as pacientes com critérios para testagem.

Entre as 93 pacientes com critérios para encaminhamento ao geneticista que foram testadas, 33 (35,5%) pacientes não possuíam mutações ou possuíam mutações benignas, 8 (8,6%) pacientes possuíam VUS e 52 (55,9%) foram diagnosticadas com mutações patogênicas.

Os resultados dos testes genéticos das 18 pacientes sem “histórico familiar de alto risco” mas que foram submetidas a pesquisa genética mostraram 8 (44,4%) resultados negativos (sem mutações/mutações benignas), 3 (16,7%) VUS e 7 (38,9%) mutações patogênicas. Em relação aos achados nos testes genéticos, as mutações no gene *BRCA1* foram as mais prevalentes (32 mutações patogênicas e 1 VUS), seguido das mutações em *BRCA2* (19 mutações patogênicas e 6 VUS), *TP53* (4 mutações patogênicas), *PTEN* (2 mutações patogênicas) e *PALB2* (1 mutação patogênica), respectivamente. Ainda, foram encontradas VUS nos genes *ATM* e *STK11*. A Tabela 3 dispõe a frequência dos genes e dos tipos de mutações encontradas nas pacientes submetidas a pesquisa genética.

Tabela 3 – Frequência dos genes e dos tipos de mutações encontradas nas pacientes submetidas a pesquisa genética e à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. Teste foi realizado em 111 pacientes, sendo 41 não apresentaram mutações ou apresentaram mutações benignas.

Gene	VUS		Mutação Patogênica	
		n (%)		n (%)
BRCA 1	1	9,1%	32	54,2%
BRCA 2	6	54,5%	19	32,2%
TP 53	0	0	4	6,8%
PTEN	0	0	2	3,4%
PALB2	0	0	1	1,7%
ATM	2	18,2%	0	0
STK11	1	9,1%	0	0
Outros (BRIP1)	0	0	1	1,7%
Outros	1	9,1%	0	0
Total	11	100%	59	100%

Em relação à incidência das AM no A.C.Camargo Cancer Center, nos períodos de 2007 a 2017, entre 2007 e 2009, foram realizadas 116 AM profiláticas (AMP) e 20 AMT, entre 2010 a 2013, foram 40 AMP e 32 AMT, e entre 2014 a 2017 foram 71 AMP e 88 AMT. A análise longitudinal após construção do gráfico permite observar que houve um aumento progressivo nas AMT, principalmente a partir de 2011. Em relação às AMP, houve declínio importante a partir de 2008 com retomada a partir de 2012. Ainda, pode-se notar que, em 2017, a incidência da AM profilática e terapêutica se equivaleram (Figura 2).

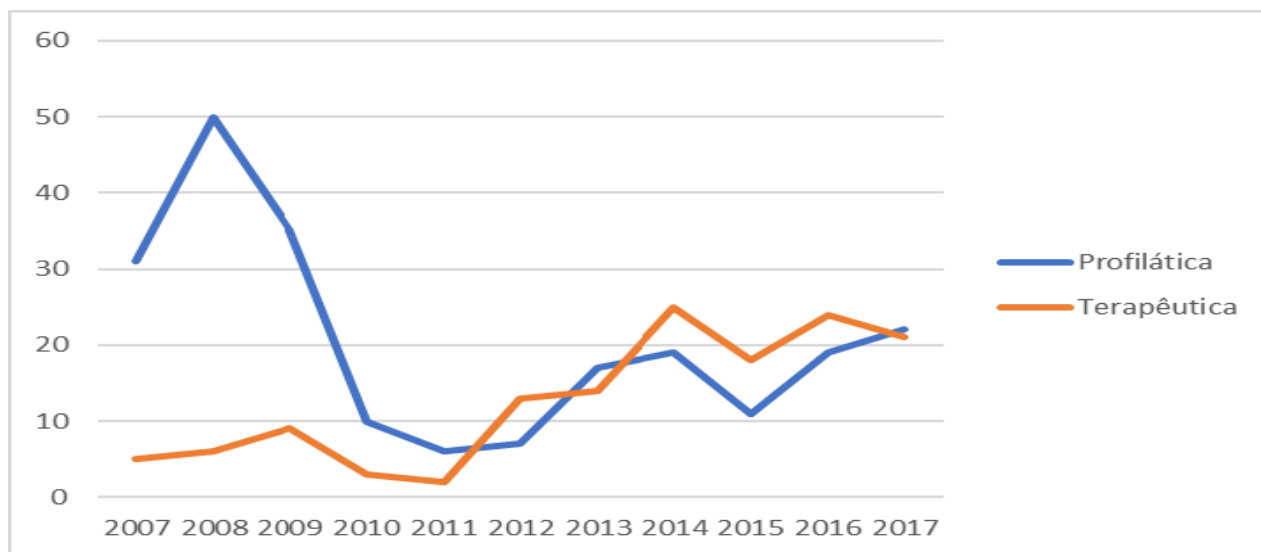


Figura 2 – Número adenomastectomias (AM) profiláticas e terapêuticas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Quando avaliamos as AMP quanto ao resultado dos testes genéticos e o histórico familiar de alto risco, podemos obter 3 grupos para análise longitudinal: pacientes com mutações patogênicas (linha azul), pacientes sem mutação patogênica e sem histórico familiar de alto risco (linha alaranjada) e pacientes sem mutação patogênica porém com histórico familiar de alto risco (linha cinza) (Figura 3). As indicações das AMP neste período foram: entre 2007 e 2009, 7 AMP devido a mutações patogênicas, 50 por “histórico familiar de alto risco” e 59 pelo desejo da paciente; entre 2010 e 2013, foram realizadas 14 AMP por mutações patogênicas, 12 por “histórico familiar de alto risco” e 14 pela vontade da paciente e, entre 2014 e 2017, 45 AMP deveram-se a mutações patogênicas, 18 ao “histórico familiar de alto risco” e 8 devido ao desejo da paciente. Ao analisar o gráfico, podemos constatar que houve aumento progressivo nas AM para pacientes com mutações patogênicas a partir de 2012 e que houve redução das AM nas pacientes sem mutação genética ou histórico familiar e nas pacientes somente com histórico familiar de alto risco (Figura 3).

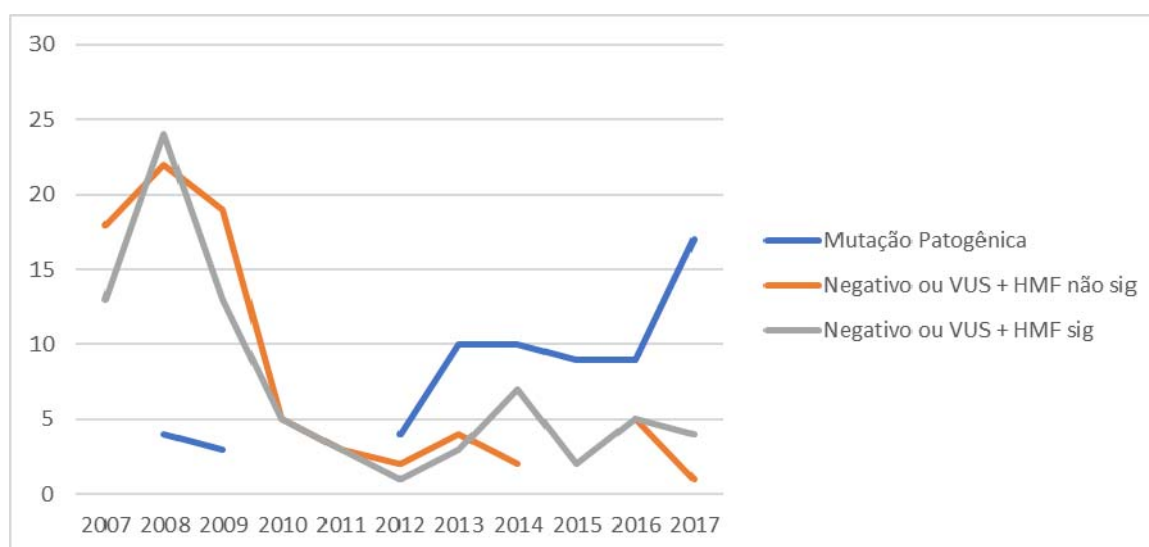


Figura 3 – Número de adenomastectomias profiláticas (AMP) em pacientes de acordo com a presença de mutações patogênicas (linha azul), histórico familiar de alto risco (linha cinza) e desejo da paciente (linha alaranjada), no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Em relação às complicações pós-operatórias, foram encontradas complicações em 116 (40%) pacientes, sendo 74 (63,8%) submetidas a AM unilaterais e 42 (54,5%) submetidas a AM bilaterais. A finalidade da AM foi dividida em 3 grupos: cirurgias profiláticas, cirurgias terapêuticas e cirurgias profiláticas e terapêuticas (em que uma das mamas foi operada de modo profilático e o outro lado de modo terapêutico, no mesmo tempo cirúrgico). De acordo com esta divisão, foram encontradas complicações em 52 (32,7%) pacientes submetidas a AM profiláticas, em 44 (44,4%) pacientes que AM terapêutica foi realizada e em 20 (62,5%) pacientes operadas com AM profilática e terapêutica em cada uma das mamas. Quando aplicado teste de hipótese, foi encontrada associação entre a lateralidade (p 0.004) e a finalidade da AM (p 0.004) com o número de complicações em geral (Tabela 4).

Através do modelo de regressão logística simples, pode-se observar que as pacientes submetidas a cirurgias unilaterais apresentam menor chance de complicação (OR 0.44; IC 95% 0.26 – 0.75, p 0.003) e que as pacientes submetidas a cirurgia profilática e terapêutica no mesmo tempo operatório apresentam 3 vezes mais chances de complicações (OR 3.42; IC 95% 1.55 – 7.54; p 0.002) (Tabela 5).

Quando avaliados os fatores de risco para complicações, observou-se que, das 72 pacientes tabagistas ou ex-tabagistas desta coorte, 44 (61,1%) pacientes apresentaram algum tipo

de complicação na AM, sendo 23 pacientes ex-tabagistas e 11 pacientes tabagistas. Entretanto, esta associação não foi estatisticamente significativa (p 0.138). Em relação à obesidade, pode-se observar que há associação com as complicações das AM (p 0.015). Neste estudo, 21 (60%) das 35 pacientes obesas apresentaram complicações na AM. Não foi possível obter informações a respeito de tabagismo e obesidade em 1 paciente. A ptose mamária foi avaliada em 171 pacientes e, as complicações pós-operatórias foram observadas em 26 (35,6%), 23 (41,1%) e 16 (57,1%) pacientes com ptose leve, moderada e acentuada, respectivamente. Estas diferenças não foram significativas entre si (p 0.189). Dezesesseis pacientes tinham histórico de radioterapia prévia na mama submetida a AM e, destas, 6 (37,5%) pacientes apresentaram complicações na AM. Em relação a presença de cirurgia mamária prévia, 34 (45,3%) pacientes apresentaram complicações pós-operatórias, porém, quando aplicado teste de hipótese, não houve diferenças entre o número de complicações nas pacientes com e sem história de cirurgia mamária anterior à AM (p 0.338). Quando aplicados os modelos de regressão, somente a obesidade relacionou-se com maior chance de complicações da AM (OR 2.55; IC 95% 1.24 – 5.25 – modelo simples e OR 3.57; IC 95% 1.33 – 9.55) (Tabela 5).

Tabela 4 – Associações entre variáveis qualitativas e a presença de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$

Variável	Categorias	Complicações				Teste Qui-Quadrado/Teste Exato de Fischer p
		Não n (%)		Sim n (%)		
Lateralidade	Unilateral	139	65,3%	74	34,7%	0,004 *
	Bilateral	35	45,5%	42	54,5%	
Finalidade	Profilática	107	67,3%	52	32,7%	0,004 *
	Terapêutica	55	55,6%	44	44,4%	
	1 Lado profilático e 1 Lado Terapêutico	12	37,5%	20	62,5%	
Tabagismo	Não	136	62,7%	81	37,3%	0,138
	Sim	18	62,1%	11	37,9%	
	Ex-tabagista	20	46,5%	23	53,5%	
Obesidade	Não	160	63,0%	94	37,0%	0,015 *
	Sim	14	40,0%	21	60,0%	
Grau de Ptose	Sem ptose	10	71,4%	4	28,6%	0,189
	Leve	47	64,4%	26	35,6%	
	Moderada	33	58,9%	23	41,1%	
	Acentuada	12	42,9%	16	57,1%	
Radioterapia	Não	164	59,9%	110	40,1%	1
Prévia	Sim	10	62,5%	6	37,5%	
Cirurgia	Não	133	61,9%	82	38,1%	0,338
Prévia	Sim	41	54,7%	34	45,3%	

Tabela 5 – Regressão Logística Simples e Múltipla entre variáveis e a presença de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. Modelo de regressão logística simples e Modelo de regressão logística múltipla. * $p < 0.05$.

Variável	Categorias	Modelo de Regressão Logística Simples			Modelo de Regressão Logística Múltipla		
		p	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%
Lateralidade	Bilateral		Ref			Ref	
	Unilateral	0,003	0,44	0,26 – 0,75	0,449	0,69	0,26 – 1,78
Finalidade	Profilática		Ref			Ref	
	Terapêutica	0,059	1,64	0,98 – 2,76	0,62	1,18	0,60 – 2,35
	1 Lado profilático e 1 Lado Terapêutico	0,002	3,42	1,55 – 7,54	0,03 *	3,12	1,09 – 8,95
Tabagismo*	Não		Ref				
	Sim	0,95	1	0,46 – 2,28			
	Ex-tabagista	0,05	1,9	0,99 – 3,73			
Obesidade*	Não		Ref			Ref	
	Sim	0,011	2,55	1,24 – 5,25	0,01 *	3,57	1,33 – 9,55
Grau de Ptose*	Sem ptose		Ref				
	Leve	0,612	1,38	0,39 – 4,84			
	Moderada	0,394	1,74	0,48 – 6,24			
	Acentuada	0,087	3,33	0,83 – 13,25			
Radioterapia	Não		Ref				
Prévia	Sim	0,834	0,89	0,31 – 2,53			
Cirurgia	Não		Ref				
Prévia	Sim	0,274	1,34	0,79 – 2,28			

Em relação à idade das pacientes, a média de idade das pacientes submetidas a AM profilática, a AM terapêutica, e a AM profilática em uma das mamas e terapêutica na mama contralateral foi de 46,6 anos, 48,1 anos e 45,4 anos, respectivamente. Ao aplicar o teste de hipóteses, pode-se observar que não há diferenças estatísticas entre médias das idades nos diferentes grupos (p 0,304) (Tabela 6).

Tabela 6 - Médias das idades das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, quanto à finalidade da cirurgia. DP – desvio-padrão.

Finalidade das adenomastectomias	Idade na cirurgia (anos)	ANOVA
	(Mín – Máx), média $\pm$ DP	p
Profiláticas	(26 – 74), 46,6 $\pm$ 9,5	0,304
Terapêuticas	(26 – 71), 48,1 $\pm$ 9,9	
1 lado profilático e 1 lado terapêutico	(28 – 67), 45,4 $\pm$ 10	

Quando avaliamos a média de idades entre as pacientes que apresentaram ou não complicações pós-operatórias, podemos observar que a média de idade das pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias foi de 47,9 anos e das que não apresentaram complicações foi de 46,3 anos, não havendo diferença entre estes grupos (p 0,169) (Tabela 7). Ainda, quando estratificado por grupos de idades, podemos observar que as pacientes acima de 51 anos apresentaram mais complicações pós-operatórias, entretanto, quando aplicado o teste de hipóteses, não foi observado diferença estatística entre as idades (p 0,131) (Tabela 8).

Tabela 7 - Médias das idades das pacientes submetidas à adenomastectomia no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, quanto à presença ou ausência de complicações pós-operatórias. DP – desvio-padrão.

Complicações pós-operatórias	Idade na cirurgia (anos)	Teste T de Student	
	(Mín – Máx), média $\pm$ DP	p	IC 95%
Não	(26 - 46), 46,3 $\pm$ 9,6	0,169	-3,89 – 0,68
Sim	(26 – 71), 47,9 $\pm$ 9,7		

Tabela 8 - Idades das pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017, divididas em subgrupos, em relação à presença ou ausência de complicações pós-operatórias.

Idade na adenomastectomia	Complicações pós-operatórias		Testes Qui-Quadrado / Exato de Fischer
	Sim	Não	P
	n (%)	n (%)	
Menos de 30 anos	7 (50%)	7 (50%)	0,131
31 a 40 anos	16 (28%)	41 (72%)	
41 a 50 anos	41 (37,6%)	68 (62,4%)	
51 a 60 anos	41 (51,2%)	43 (48,8%)	
Mais de 60 anos	11 (56%)	14 (44%)	

Em relação aos tipos de complicações das AM, os principais tipos foram, em ordem decrescente: necrose parcial ou total do CAP (21,7%), deiscência parcial ou completa da ferida operatória (FO) (21,4%), necrose parcial ou total do retalho de pele (14,5%), infecção de FO (10,3%) e hematoma (7,2%). Trinta e oito (13,1%) pacientes foram reoperadas, sendo que em 20 (6,9%) delas, o CAP foi excisado (Tabela 9). Destes, 13 (4,5%) CAP foram excisados devido a necrose, 5 (1,7%) por comprometimento da MRA por carcinoma invasivo e 2 (0,7%) por comprometimento da MRA por carcinoma *in situ*. Entre os 5 CAP excisados devido a presença

de carcinoma invasivo, 4 MRA foram congeladas, não evidenciando tumor e 1 delas não foi congelada por ter sido em AMP. Todas as MRA com a presença de carcinoma in situ foram negativas na congelação intra-operatória.

Tabela 9 - Frequência dos tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. CAP – Complexo Aréolo-Papilar, FO – Ferida Operatória.

Tipos de Complicações			Total n (%)
Necrose do CAP	Sim	63	21,7%
	Não	227	78,3%
Necrose do Retalho	Sim	42	14,5%
	Não	248	85,5%
Hematoma	Sim	21	7,2%
	Não	269	92,8%
Infecção de FO	Sim	30	10,3%
	Não	260	89,7%
Deiscência de FO	Sim	62	21,4%
	Não	228	78,6%
Reoperação	Sim	38	13,1%
	Não	252	86,9%
Perda do CAP	Sim	20	6,9%
	Não	270	93,1%

Quando analisados quais foram os fatores relacionados às complicações em geral, foi verificado que a finalidade da cirurgia (1 lado profilático e 1 lado terapêutico), a lateralidade (bilaterais) e a obesidade foram fatores associados a maior chance de complicações em geral (Tabela 5). Com o objetivo de discriminar quais foram os tipos de complicações relacionados a estas variáveis, foi realizado teste de hipótese seguido pelo modelo de regressão logística simples nas variáveis com associações positivas. Dessa forma, ao analisar os tipos de complicações com a finalidade da cirurgia, foi demonstrado que as pacientes submetidas a AM terapêutica ou AM terapêutica em 1 das mamas e profilática na mama contralateral apresentam maiores taxas de necrose do retalho (p 0,011), hematoma (p 0,003), infecção de FO (p 0,015) e perda do CAP (p 0,001) (Tabela 10).

No modelo de regressão logística simples, pode-se observar que a chance de ocorrer necrose do retalho foi 3,79 vezes maior nas pacientes submetidas a AM terapêutica em uma das mamas e AM profilática na mama contralateral, fato não observado para as pacientes submetidas

somente a AM terapêutica. Semelhante ocorre para infecção de FO, em que as pacientes operadas de um lado terapêutico e outro profilático apresentaram chance 3,45 vezes maior de infecção, o que não ocorreu para as pacientes que foram tratadas apenas com AM terapêutica. Em relação ao hematoma e perda do CAP, tanto as pacientes submetidas a AM terapêutica ou AM terapêutica em um lado e profilática no lado contralateral apresentaram maiores chances de formação destas complicações. A chance de ocorrer um hematoma, entretanto, foi maior nas pacientes submetidas a AM terapêutica em uma mama e profilática na mama contralateral (OR 7,1) em comparação com as pacientes submetidas somente a AM terapêutica (OR 3,46). As chances de perda do CAP foram ainda maiores para as pacientes submetidas a AM terapêutica (OR 7,17) e a AM terapêutica em um lado e profilática no lado contralateral (OR 9,63) (Tabela 11).

Tabela 10 - Associações entre finalidade da adenomastectomia (AM) e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$. CAP – Complexo Aréolo-Papilar, FO – Ferida Operatória.

Tipos de Complicações		Total n (%)		Profiláticas n (%)		Terapêuticas n (%)		1 lado profilático e 1 lado terapêutico n (%)		Teste Qui- Quadrado/Teste Exato de Fischer p
Necrose do CAP	Sim	63	21,7%	28	17,6%	26	26,3%	9	28,1%	0,169
	Não	227	78,3%	131	82,4%	73	73,7%	23	71,9%	
Necrose do Retalho	Sim	42	14,5%	17	10,7%	15	15,2%	10	31,3%	0,011 *
	Não	248	85,5%	142	89,3%	84	84,8%	22	68,8%	
Hematoma	Sim	21	7,2%	5	3,1%	10	10,1%	6	18,8%	0,003 *
	Não	269	92,8%	154	96,9%	89	89,9%	26	81,2%	
Infecção de FO	Sim	30	10,3%	14	8,8%	8	8,1%	8	25,0%	0,015 *
	Não	260	89,7%	145	91,2%	91	91,9%	24	75,0%	
Deiscência de FO	Sim	62	21,4%	30	18,9%	23	23,2%	9	28,1%	0,435
	Não	228	78,6%	129	81,1%	76	76,8%	23	71,9%	
Reoperação	Sim	38	13,1%	20	12,6%	11	11,1%	7	21,9%	0,280
	Não	252	86,9%	139	87,4%	88	88,9%	25	78,1%	
Perda do CAP	Sim	20	6,9%	3	1,9%	12	12,1%	5	15,6%	0,001 *
	Não	270	93,1%	156	98,1%	87	87,9%	27	84,4%	

Tabela 11 - Regressão logística simples entre a finalidade da cirurgia e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$.

Tipos de Complicações	Categoria	Modelo de Regressão Logística Simples		
		OR	IC 95%	p
Necrose do Retalho	Profiláticas	Ref		
	Terapêuticas	1,49	0,70 – 3,14	0,293
	1 lado profilático e 1 lado terapêutico	3,79	1,54 – 9,34	0,004 *
Hematoma	Profiláticas	Ref		
	Terapêuticas	3,46	1,14 – 10,44	0,02 *
	1 lado profilático e 1 lado terapêutico	7,10	2,02 – 24,99	0,002 *
Infecção de FO	Profiláticas	Ref		
	Terapêuticas	0,91	0,36 – 2,25	0,84
	1 lado profilático e 1 lado terapêutico	3,45	1,30 – 9,10	0,012 *
Perda do CAP	Profiláticas	Ref		
	Terapêuticas	7,17	1,97 – 26,1	0,003 *
	1 lado profilático e 1 lado terapêutico	9,63	2,17 – 42,6	0,003 *

Quando avaliadas as pacientes submetidas a cirurgias unilaterais e bilaterais, pode-se observar que houve maiores taxas de complicações nas AM bilaterais e que esta diferença foi significativa para necrose do retalho (p 0,002), hematoma (p 0,012), infecção de FO (p 0,0001) e taxa de reoperação (p 0,012) (Tabela 12). O modelo de regressão logística simples demonstrou que as cirurgias unilaterais apresentam menores chances de necrose do retalho (OR 0,32), hematoma (OR 0,29), infecção de FO (OR 0,22) e reoperações (OR 0,38) (Tabela 13).

Tabela 12 - Associações entre lateralidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$. CAP – Complexo Aréolo-Papilar, FO – Ferida Operatória.

Tipos de Complicações		Total n (%)		Unilaterais n (%)		Bilaterais n (%)		Teste Qui- Quadrado/Teste Exato de Fischer p
Necrose do CAP	Sim	63	21,7%	45	21,1%	18	23,4%	0,803
	Não	227	78,3%	168	78,9%	59	76,6%	
Necrose do Retalho	Sim	42	14,5%	22	10,3%	20	26,0%	0,002 *
	Não	248	85,5%	191	89,7%	57	74,0%	
Hematoma	Sim	21	7,2%	10	4,7%	11	14,3%	0,012 *
	Não	269	92,8%	203	95,3%	66	85,7%	
Infecção de FO	Sim	30	10,3%	13	6,1%	17	22,1%	0,0001 *
	Não	260	89,7%	200	93,9%	60	77,9%	
Deiscência de FO	Sim	62	21,4%	42	19,7%	20	26,0%	0,324
	Não	228	78,6%	171	80,3%	57	74,0%	
Reoperação	Sim	38	13,1%	21	9,9%	17	22,1%	0,012 *
	Não	252	86,9%	192	90,1%	60	77,9%	
Perda do CAP	Sim	20	6,9%	13	6,1%	7	9,1%	0,532
	Não	270	93,1%	200	93,9%	70	90,9%	

Tabela 13 - Regressão logística simples entre a lateralidade da cirurgia e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$.

Tipos de Complicações	Categoria	Modelo de Regressão Logística Simples		
		OR	IC 95%	p
Necrose do Retalho	Bilateral	Ref		
	Unilateral	0,32	0,16 – 0,64	0,001 *
Hematoma	Bilateral	Ref		
	Unilateral	0,29	0,12 – 0,72	0,008 *
Infecção de FO	Bilateral	Ref		
	Unilateral	0,22	0,10 – 0,49	0,0001 *
Reoperação	Bilateral	Ref		
	Unilateral	0,38	0,19 – 0,77	0,008 *

Em relação às pacientes obesas, não foi possível avaliar os dados de 1 paciente. Na análise de 289 pacientes, houve associação entre obesidade e taxa de hematoma (p 0,02), reoperações (p 0,03) e perda do CAP (p 0,02) (Tabela 14). Ao aplicar o modelo de regressão logística simples, observa-se que as pacientes obesas possuem chance 3,54 vezes maior de apresentarem hematoma, 2,68 vezes maior de necessitarem de reoperações e 3,54 vezes maior de perda do CAP do que as pacientes não-obesas (Tabela 15).

Tabela 14 - Associações entre obesidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$. CAP – Complexo Aréolo-Papilar, FO – Ferida Operatória.

Tipos de Complicações		Total n (%)		Pacientes Obesas n (%)		Pacientes Não-obesas n (%)		Teste Qui-Quadrado/Teste Exato de Fischer p
Necrose do CAP	Sim	62	21,5%	10	28,6%	52	20,5%	0,382
	Não	227	78,5%	25	71,4%	202	79,5%	
Necrose do Retalho	Sim	42	14,5%	8	22,8%	34	13,4%	0,217
	Não	247	85,5%	27	77,2%	220	86,6%	
Hematoma	Sim	20	7,0%	6	17,1%	14	5,5%	0,022 *
	Não	269	93%	29	82,9%	240	94,5%	
Infecção de FO	Sim	29	10,0%	6	17,1%	23	9%	0,139
	Não	260	90,0%	29	82,9%	231	91%	
Deiscência de FO	Sim	62	21,4%	9	25,7%	53	20,9%	0,663
	Não	227	78,6%	26	74,3%	201	79,1%	
Reoperação	Sim	38	13,1%	9	25,7%	29	11,4%	0,03 *
	Não	251	86,9%	26	74,3%	225	88,6%	
Perda do CAP	Sim	20	6,9%	6	17,1%	14	5,6%	0,022 *
	Não	269	93,1%	29	82,9%	240	94,4%	

Tabela 15 - Regressão logística simples entre obesidade e os tipos de complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. * $p < 0.05$.

Tipos de Complicações	Categoria	Modelo de Regressão Logística Simples		
		OR	IC 95%	<i>p</i>
Hematoma	Não – Obesa	Ref		
	Obesa	3,54	1,26 – 9,94	0,016 *
Reoperação	Não – Obesa	Ref		
	Obesa	2,68	1,14 – 6,29	0,023 *
Perda do CAP	Não – Obesa	Ref		
	Obesa	3,54	1,26 – 9,94	0,016 *

Quando avaliamos as AM terapêuticas, foi possível resgatar informações a respeito da distância entre o tumor e o CAP de 54 pacientes. Esta distância foi maior ou igual a 2 cm em 49 (90,7%) AM e menor que 2 cm em 5 (0,3%) cirurgias. A distância tumor-CAP não se associou com maiores taxas de complicações pós-operatórias ($p = 0,184$). Das 99 pacientes submetidas somente a AMT, os dados a respeito do tamanho do tumor e do tratamento adjuvante não estavam disponíveis no prontuário de 1 paciente. Entre as 98 pacientes restantes, 26 (26,5%) foram tratadas de carcinoma ductal *in situ* e 69 (70,4%) apresentavam carcinoma invasivo em EC inicial (31 cT1 e 38 cT2). Ainda, destas 98 pacientes, 13 (13,3%) pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante antes da AM. O estadiamento clínico ($p = 0,127$) e a quimioterapia neoadjuvante ($p = 0,138$) não se associaram com maiores índices de complicações pós-operatórias (Tabela 16).

Tabela 16 - Associações entre distância tumor-CAP, tamanho do tumor (cT) e quimioterapia neoadjuvantes com complicações pós-operatórias nas pacientes submetidas à adenomastectomia (AM) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. CAP – Complexo Aréolo-Papilar.

Variável	Categorias	Complicações				Teste Qui- Quadrado/Teste Exato de Fischer
		Não n (%)		Sim n (%)		P
Distância tumor-CAP	< 2 cm	4	80,0%	1	20,0%	0,184
	≥ 2 cm	22	44,9%	27	55,1%	
Tamanho do tumor (cT)	Tis	17	65,4%	9	34,6%	0,127
	T1	15	48,4%	16	51,6%	
	T2	23	60,5%	15	39,5%	
	T3/T4	0	0	3	100%	
Quimioterapia	Não	46	54,1%	39	45,9%	0,138
Neoadjuvante	Sim	8	61,5%	5	38,5%	

Quando avaliamos todas as pacientes submetidas a AM terapêutica, incluindo as pacientes com AM de um lado profilático e no outro terapêutico, apresentamos uma coorte de 131 pacientes. Destas, não foi possível resgatar as informações sobre o tratamento adjuvante em 2 pacientes. Entre as demais, 47 (35,9%) pacientes receberam somente hormonioterapia adjuvante, 21 (16%) receberam quimioterapia e hormonioterapia adjuvante, 17 (13%) pacientes receberam quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia adjuvantes e 14 (10,7%) pacientes não recebeu nenhum tratamento adjuvante (Tabela 17).

Pode-se observar também que 68 pacientes submetidas a AMT receberam quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes. Destas, 19 pacientes foram submetidas a cirurgias bilaterais e 46 a procedimentos unilaterais. O tempo médio para o início do tratamento adjuvante não pode ser avaliado em 1 paciente. Nas 130 pacientes submetidas a AMT, o tempo para o início do tratamento adjuvante foi maior para as pacientes submetidas a AM bilateral (2,1 meses), em comparação com as pacientes submetidas a AM unilateral (1,5 mês), entretanto, quando aplicado teste de hipótese, não foi obtida diferença estatística entre elas (p 0,078). Também não foram encontradas diferenças estatísticas (p 0,449) entre o tempo médio para início do tratamento adjuvante nas pacientes submetidas a AMT (1,64 mês) e nas pacientes submetidas a AMT em uma das mamas e AMP contralateral (1,8 mês), conforme mostrado na Tabela 18.

Durante o seguimento oncológico, 6 (4,6%) pacientes submetidas a AMT apresentaram recidivas loco-regionais. As recidivas locais ocorreram no retalho de pele (5 eventos), no CAP

(2 eventos), na parede torácica (1 evento) e nos linfonodos axilares (1 evento). Houve 5 (3,8%) recidivas à distância, que ocorreram em ossos (3 eventos), fígado (1 evento) e linfonodos mediastinais (1 evento) (Tabela 19). O tempo médio até a recidiva nestas pacientes foi de 127,2 meses (média $\pm$ EP; IC 95% - 127,2 $\pm$ 4,4; 118,5 – 135,8). Através da análise da curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença, pode-se observar que, após 125 meses de acompanhamento, é esperado que 80% das pacientes submetidas a AM terapêutica não apresentem recidivas (Figura 4).

Tabela 17 - Frequência absoluta e relativa dos tipos de tratamento adjuvante realizados nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Tipo de tratamento adjuvante	n (%)	
Somente Quimioterapia	3	2,3%
Somente Radioterapia	8	6,1%
Somente Hormonioterapia	47	35,9%
Quimioterapia e Radioterapia	7	5,3%
Quimioterapia e Hormonioterapia	21	16,0%
Radioterapia e Hormonioterapia	12	9,2%
Quimioterapia, Radioterapia e Hormonioterapia	17	13,0%
Nenhum	14	10,7%
Total	129	98,5%
Sem informações	2	1,5%

Tabela 18 - Tempo entre a cirurgia e o início do tratamento adjuvante nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017. DP – desvio-padrão.

Adenomastectomias terapêuticas	Tempo (meses) até início do tratamento adjuvante	Teste U de Mann-Whitney
	(Mín – Máx), média $\pm$ DP	P
Bilaterais	(0 – 5), 2,1 $\pm$ 1,48	0,078
Unilaterais	(0 – 4), 1,5 $\pm$ 1,1	
Terapêuticas Unilaterais	(0 – 5), 1,64 $\pm$ 1,2	
1 Lado Profilático	(0 – 5), 1,8 $\pm$ 1,32	
1 Lado Terapêutico		

Tabela 19 - Frequências absoluta e relativa das recidivas loco-regionais e à distância nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

Recidivas Loco-Regionais	Total		Recidivas à distância	Total	
	n (%)			n (%)	
Sim	6	4,6%	Sim	5	3,8%
Retalho de pele	5		Ossos	3	
CAP	2		Fígado	1	
Parede torácica	1		Linfonodos Mediastinais	1	
Linfonodos axilares	1				
Não	123	93,9%	Não	124	94,7%
Não avaliável	2	1,5%	Não avaliável	2	1,5%

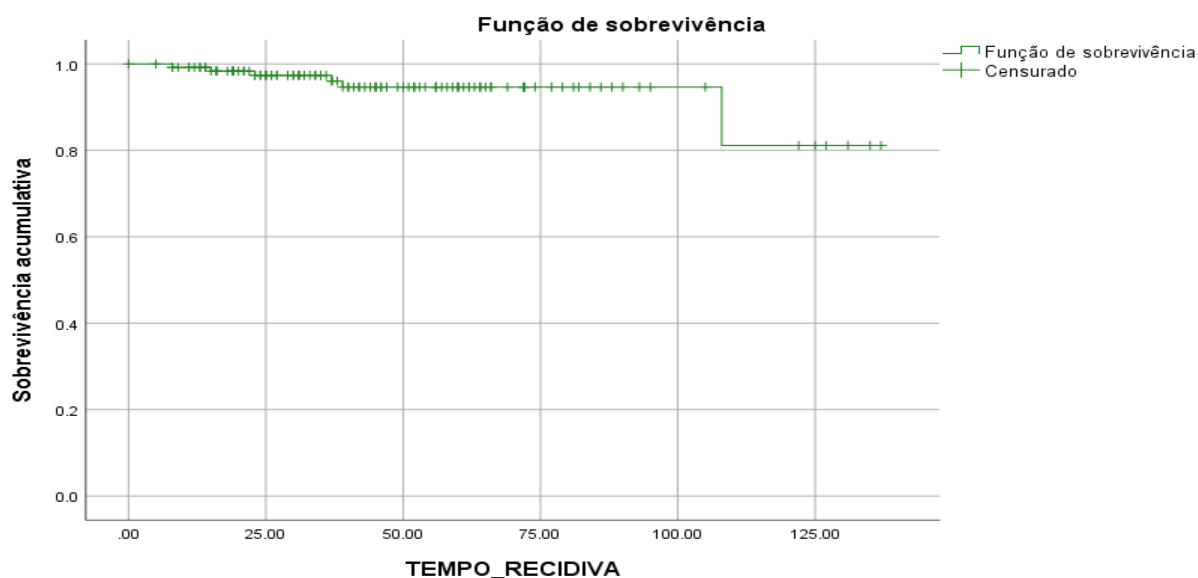


Figura 4 - Curva de sobrevida livre de doença nas pacientes submetidas à adenomastectomia terapêutica (AMT) no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

6 DISCUSSÃO

A adenomastectomia pode ser indicada de maneira profilática, na redução do risco de câncer de mama nas pacientes de alto risco, ou terapêutica, para o tratamento de câncer de mama. É importante conhecer a diferença entre os termos mastectomia redutora de risco (MRR) e AM redutora de risco ou profilática. Quando utilizada a nomenclatura de MRR, significa que o estudo engloba na análise tanto a mastectomia total, quanto a AM. Como no presente estudo foram avaliadas somente as AMs, foi optado por utilizar o termo AM profilática (AMP) para indicar as pacientes avaliadas neste estudo que foram submetidas a AM com o objetivo de redução do risco de câncer de mama.

De acordo com o NCCN[®] (v.1.2020), é sugerido que a opção da MRR (com ou sem a preservação do CAP) seja discutida com as pacientes portadoras de mutações patogênicas de *BRCA*, *TP53*, *PTEN* e *PALB2*⁷⁵. Nesta coorte, foram identificadas mutações patogênicas nos genes *BRCA*, *TP53*, *PTEN*, *PALB2* e *BRIP1*. Quando avaliamos o histórico oncológico das pacientes deste estudo, podemos observar que além da história de câncer de mama, muitas pacientes desenvolveram múltiplas neoplasias que fazem parte do conjunto de tumores que compõe as Síndromes Hereditárias relacionadas às mutações patogênicas encontradas neste estudo.

Em relação à prevalência destas mutações, estudo brasileiro determinou uma prevalência de mutações patogênicas de *BRCA* em 19,1% e de VUS em 5,7% entre os 418 indivíduos testados. Este estudo também avaliou a sensibilidade e especificidade dos critérios clínicos para testagem e concluiu que as pacientes que cumpriam pelo menos 4 destes critérios apresentavam chance 5,8 vezes maior de ser carreadora de mutação patogênica de *BRCA*¹⁷⁵. No nosso estudo, a prevalência de mutações patogênicas nos genes *BRCA* foi de 54,2% para o gene *BRCA 1* e 32,2% para o gene *BRCA 2*, e a prevalência de VUS foi de 9,1% e 54,5% para os genes *BRCA 1* e *BRCA 2*, respectivamente, muito acima da encontrado por Alemar et al.¹⁷⁵. O protocolo institucional do A.C.Camargo Cancer Center para referenciamento ao geneticista, disponível no anexo 3, dispõe de critérios menos específicos e mais amplos do que os critérios avaliados por Alemar et al.¹⁷⁵, o que pode ter contribuído para a maior prevalência de mutações patogênicas encontradas no nosso estudo.

Em relação aos perfil das mutações de *BRCA* no Brasil, estudo multicêntrico que avaliou 649 mutações “patogênicas” ou “provavelmente patogênicas” dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*,

encontrou 126 mutações distintas no gene *BRCA 1* e 103 tipos de mutações do gene *BRCA 2*, sendo que as 9 mutações mais prevalentes no gene *BRCA 1* corresponderam a 50,3% de todas as mutações deste gene. Já para o gene *BRCA 2*, foram encontradas mais mutações não recorrentes do que para *BRCA 1*. Segundo este estudo, definir quais são os tipos de mutação destes genes no Brasil é importante para construir painéis genéticos mais baratos, a fim de ampliar o acesso ao teste genético para a população brasileira ¹⁷⁶. Perspectiva futura para o presente estudo é de especificar cada tipo de mutação encontrada nas pacientes estudadas, a fim de construir este perfil genético das pacientes atendidas no A.C.Camargo Cancer Center.

Ainda, no nosso estudo foram identificadas pacientes portadoras de mutações patogênicas de *PTEN* e *PALB2*. É reportado na literatura, prevalência da CS de 8,8 a 18,1% ^{89,91}, maior que a encontrada no presente estudo que foi de 6,8%. A prevalência de mutações no gene *PALB2* relatada na literatura é de 0,1 a 4% nas famílias sem mutação de *BRCA* ¹⁷⁷. No presente estudo, a mutação de *PALB2* correspondeu a 1,7% das mutações encontradas, em conformidade ao relatado na literatura.

Uma paciente do nosso estudo apresentou mutação patogênica no gene *BRIP1*. Este gene é um gene de reparo que interage com o gene *BRCA 1* atuando na manutenção da estabilidade genômica. Mutações que acarretam perda da função do *BRIP1* podem estar associadas a maior risco de câncer de mama e de ovário em até de 1,63 a 2,3 vezes ^{12,58}. Seal et al. ¹⁷⁸ avaliaram 1212 mulheres com história pessoal e familiar de câncer de mama e 2012 controles e estimaram risco relativo 2 vezes maior para câncer de mama nas pacientes com mutação de *BRIP1* que leva à formação de uma proteína truncada. Todavia, o resultado de outro estudo multicêntrico europeu que sequenciou *BRIP 1* de 13213 casos e 5242 controles não demonstrou associação encontrada por Seal et al. ¹⁷⁹. De acordo com a diretriz do NCCN[®], nas pacientes com mutações de *BRIP1*, as evidências são insuficientes para que seja recomendado o rastreamento para câncer de mama de modo distinto da população em geral. Para estas pacientes, pode-se considerar a realização da SOB profilática entre 45 e 50 anos ⁷⁵.

A sensibilidade dos critérios clínicos para referenciamento ao aconselhamento genético varia entre os estudos, pois, em alguns casos, a história familiar falha em identificar portadores de mutação patogênica quando estes não apresentam parentes próximos acometidos. Segundo Manchanda et al. ¹⁰⁸, em estudo populacional inglês, apenas 2,6% das pessoas portadoras de mutação de *BRCA* são identificadas através dos critérios clínicos. Outro estudo demonstrou que 77% dos pacientes portadores de mutação de *BRCA* não apresentavam critérios clínicos para testagem, avaliados pela calculadora de risco BRCAPRO ¹⁸⁰.

Além destes, Beitsch et al.¹⁸¹ avaliaram os resultados do painel de 80 genes de 959 pacientes que cumpriram ou não os critérios do NCCN® v.2.2017 para testagem genética e observaram que 45,8% das pacientes cujo painel demonstrou mutações patogênicas/provavelmente patogênicas não abrangiam os critérios do NCCN®, sugerindo que os testes genéticos sejam realizados em todas as mulheres com câncer de mama.

Reforçando esta ideia, Sun et al.¹²² realizaram estudo de custo-efetividade do painel genético para *BRCA 1*, *BRCA 2* e *PALB 2* nas populações americana e inglesa, concluíram que o teste genético pode reduzir o número de casos futuros de câncer de mama e de ovário, bem como as mortes relacionadas a eles, e que apresenta melhor custo-efetividade do que as estratégias clínicas atuais, devendo ser ofertado para todas as mulheres com câncer de mama.

No presente estudo, 55,2% das pacientes foram classificadas como portadoras de história familiar de alto risco para síndromes de câncer hereditário, contudo, o teste genético foi realizado somente em 58,1% destas pacientes. Além destas, a pesquisa genética foi realizada em 13,8% das pacientes não incluídas no grupo de alto risco. Potencial viés de informação deste estudo é que, devido ao seu caráter retrospectivo, faltam dados para avaliar quantas pacientes foram de fato referenciadas ao médico geneticista, mas que não foram incluídas nos critérios para solicitação do teste ou que foram incluídas, porém não tiveram acesso ao teste genético. Além disso, parte desta coorte foi tratada pelo SUS, o qual não prevê a realização do teste genético mesmo após aconselhamento e indicação pelo médico geneticista.

Em relação à sensibilidade do nosso protocolo institucional para referenciamento ao oncogeneticista, 55,9% das pacientes submetidas a testagem foram diagnosticadas com mutações patogênicas. Todavia, entre as pacientes não elegíveis através do nosso protocolo, 38,9% foram identificadas com mutações patogênicas. O nosso protocolo inclui não só critérios clínicos para investigar mutações de *BRCA*, mas é mais amplo e inclui características sugestivas de LFS, o que pode justificar a alta taxa de identificação nas pacientes selecionadas. Caso mais critérios fossem incluídos no nosso protocolo institucional, talvez este abrangeria as quase 40% pacientes que seriam excluídas do aconselhamento genético mas que apresentaram mutações patogênicas.

Tem-se observado um aumento da demanda por serviços especializados em câncer de mama em todo o mundo, especialmente após o Efeito Angelina Jolie¹³⁹⁻¹⁴⁴. Estudos demonstraram uma tendência de crescimento na indicação de MRR bilateral e contralateral nas pacientes já tratadas de câncer de mama^{145,146,182,183}. Além disso, recente estudo demonstrou que, ao longo dos anos, a AM tem sido cada vez mais utilizada não só para redução do risco, de modo profilático, mas também para o tratamento de tumores cada vez maiores¹⁸⁴.

Assim como reportado na literatura, neste estudo, podemos observar que o número de AMP correspondeu a 5,8 vezes o número das AMT no período de 2007 a 2009 e que esta proporção foi se tornando menor nos períodos subsequentes, entre 2010 e 2013 e 2014 a 2017, até serem equivalentes em 2017. Ainda, foi possível perceber que houve um aumento na realização das AMP entre 2013 e 2014, época em que a atriz Angelina Jolie revelou que foi submetida a MRR bilateral.

Quando observamos a incidência das AMP devido a presença de mutações patogênicas, a história familiar de alto risco ou ao “desejo” das pacientes, concluímos que o aumento observado entre os anos de 2013 e 2014 ocorreu em razão do maior diagnóstico das pacientes com história familiar de alto risco para câncer de mama. Uma vez que o Efeito Angelina Jolie aumentou a procura das pacientes por serviços especializados e destacou a importância da história familiar na investigação de pacientes de risco, podemos cogitá-lo como causa deste aumento transitório nas AMP, entretanto, com os dados disponíveis neste estudo, não é possível confirmar esta hipótese.

Ainda, podemos constatar que houve redução progressiva na indicação da AMP não fundamentada na presença de mutação genética de alto risco e que, no último triênio avaliado, a incidência das AMP devido a mutação patogênica foi 2,5 vezes maior que as AMP devido ao histórico familiar de alto risco e 5,6 vezes maior que as AMP devido a vontade da paciente, quando nenhum dos critérios genético ou familiar foi cumprido. Estas mudanças ao longo dos 10 anos podem refletir o aprimoramento do nosso protocolo institucional para identificar pacientes de alto risco, o aumento do acesso aos testes genéticos, seja pela regulamentação destes pela Agência Nacional de Saúde (ANS), seja pela redução progressiva no custo, e a uniformização de condutas adotadas de maneira progressiva através da construção de protocolos institucionais.

Em relação às AMTs, o objetivo nestes casos segue o preceito da cirurgia conservadora de mama, que procura preservar a estrutura e o formato da mama sem comprometer o tratamento do câncer, com a vantagem de que, ao remover todo o tecido mamário, a radioterapia pode ser poupada ⁸. Diversos estudos demonstraram que a AMT é um procedimento oncológicamente seguro, associado a baixa recorrência local (RL) no CAP ^{8,10-17}. Orzalesi et al. ¹⁰, demonstraram que as taxas de RL nas AMTs não estão relacionadas com a manutenção do CAP, e sim com o tamanho do tumor (maiores que 3 cm). Ainda, conforme revisão de literatura realizada por Smith e Coopey ¹¹, as taxas de RL em geral e no CAP nas AMT variam de 0 a 20,8% e de 0 a 7%, respectivamente. Quando comparadas a AMT, a mastectomia poupadora de pele (skin-sparing mastectomy - SSM) e a mastectomia radical modificada (MRM), foi observado que a

manutenção do CAP na AMT não está associado a prejuízo na sobrevida global (SG), na sobrevida livre de doença (SLD) e na RL ¹⁸.

A taxa de RL do presente estudo é semelhante à taxa reportada na literatura, a qual, após avaliação das 131 AMT, foi de 4,6% (6/131). Duas pacientes apresentaram recidiva em mais de um lugar, sendo a maior parte no retalho de pele (3,8%) e somente 2 envolvendo o CAP (0,8%). A SLD nesta coorte também foi equivalente às taxas reportadas na literatura. Após seguimento médio de 127 meses, a SLD em 5 anos foi em torno de 95% e em 10 anos, em 81%. Um potencial viés para nossos resultados é que a maior parte das pacientes selecionadas para AMT possuíam tumores *in situ* (26,5%) e em EC clínico inicial (70,4%), os quais são relacionados a baixas taxas de RL e a altas taxas de SLD.

Entretanto, para que a AMT seja um procedimento oncológicamente seguro, é necessário garantir que o mínimo de unidades ducto-lobulares terminais (UDLTs) restem no tecido retroareolar mantendo, ao mesmo tempo, tecido suficiente para evitar a necrose do CAP. Estima-se que são removidos 90 a 95% do tecido mamário na AM ¹⁸⁵ e que 5 a 10% do tecido fibroglandular remanescente permaneça no retalho cutâneo, abaixo do CAP e na cauda de Spencer ¹⁸⁶.

A maior parte das neoplasias de mama surgem das UDLTs ¹³⁰. Torresan et al. ¹⁸⁷ demonstraram que quanto maior a espessura do retalho de pele da mastectomia, maior é a quantidade de UDLTs e de doença residual, especialmente se acima de 5 mm de espessura. Anatomicamente, os mamilos são formados por ductos dispostos em um feixe central sustentado por estroma fibromuscular. As UDLT são infrequentes no CAP, sendo encontrados em pequena quantidade em 9 a 26% dos mamilos, principalmente na sua base ¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Estudo relacionou o volume de tecido retroareolar preservado com a espessura do retalho abaixo do mamilo em 105 AM e concluiu que a espessura de tecido retroareolar com até 5 mm contém cerca de 1,3% de tecido retroareolar, e em torno de 3% quando é mantido até 1 cm de tecido abaixo do CAP ¹⁹¹. Ainda, a porção cutânea do CAP é recoberta por epitélio escamoso cuja transição para o epitélio colunar presente nos ductos lactíferos ocorre entre 1,2 a 3,6 mm da superfície mamilar ¹⁹². Logo, sugere-se que a porção cutânea do CAP não possui o mesmo risco biológico para desenvolvimento de neoplasia mamária ¹³⁰.

Ainda, Rusby et al. ¹⁹³ demonstraram que a excisão de todas as UDLT do CAP na AM é um processo complexo e que pode afetar a viabilidade do CAP por retirar a maior parte de sua vascularização. Dessa forma, não há um consenso na literatura de quanto tecido retroareolar deve ser mantido na AM, entretanto, foi possível observar que a espessura menor que 1 cm está relacionada a persistência de pequena quantidade de tecido fibroglandular, poucas UDLTs,

além de manter adequada vascularização do CAP, reduzindo as chances de necrose no pós-operatório ^{191,194}.

Em relação à margem retroareolar, nas pacientes sem evidências clínicas ou radiológicas de acometimento do CAP, as taxas de comprometimento microscópico do CAP podem variar entre 2,5 a 10% nas AMT e de 0 a 3% nas AM profiláticas. Nestes casos, é recomendada a excisão do CAP ^{8,11,14,24,149,161}. Na presente casuística, 2,4% (7/290) das pacientes tiveram o CAP excisado devido ao comprometimento da MRA por tumores invasivos ou *in situ*, sendo 5 de AMT e 2 de AMP, as quais corresponderam a 3,8% das AMT (5/131) e 1,2% das AMP (2/159), semelhante ao relatado na literatura. Entre as 5 MRA excisadas devido a presença de neoplasia nas AMT, a distância entre o tumor e o CAP era maior ou igual a 2 cm em 3 AMT, sendo as 2 AMT restantes não avaliáveis devido à ausência destas informações no prontuário.

As principais complicações pós-operatórias relacionadas a AM incluem: necrose do retalho de pele, necrose do CAP, excisão do CAP devido a necrose, infecção de FO, retirada do implante por infecção ou deiscência, deiscência da FO e hematoma com necessidade de drenagem. É reportado na literatura uma taxa de complicações gerais após AM em 12,4 a 53,7% ^{2,8,27,28,10,15,19,20,23-26}. Entre os fatores de risco para as complicações pós-operatórias nas AM, foram descritos: tabagismo, diabetes, aumento do IMC e tamanho das mamas, cirurgia prévia para redução mamária, ptose, radioterapia torácica prévia e tempo de procedimento cirúrgico.

Colwell et al. ²⁶, após avaliação de 500 AM, demonstrou que tabagismo, maior IMC e história de radioterapia prévia na mama foram fatores associados a maior risco de complicações. Outros estudos corroboraram os resultados de Colwell et al. ²⁶, mostrando que a AM relaciona-se com maior taxa de complicações nas pacientes tabagistas e com histórico de radioterapia torácica prévia ^{10,15}. de Vita et al. ², analisando 2023 AM, verificou que tabagismo, IMC acima de 24, ptose graus 2 e 3, quimioterapia neoadjuvante e retalho mais fino que 5 mm foram fatores que associaram-se com maiores taxas de complicações. Todavia, trabalho mais recente que avaliou 88 AM após quimioterapia neoadjuvante e comparou com 744 AMT como cirurgia primária, não encontrou associação entre quimioterapia neoadjuvante e complicações pós-operatórias ¹⁹⁵.

Em nossa casuística, 40% das pacientes apresentaram algum tipo de complicação pós-operatória, em conformidade com a taxa relatada na literatura. As principais foram: necrose do CAP, deiscência da FO, necrose do retalho de pele, infecção de FO e hematoma. Entre as características das pacientes, 24% eram tabagistas ou ex-tabagistas, 41,4% apresentaram sobrepeso ou eram obesas no momento da realização da AM, 5,5% receberam radioterapia

torácica prévia, 25,9% possuíam história de cirurgia mamária prévia e 49,1% possuíam ptose mamária moderada e acentuada.

Apesar de 37,9% das pacientes tabagistas e 53,5% das pacientes ex-tabagistas apresentarem complicações pós-operatórias, o tabagismo não foi um fator de risco associado a maior chance de complicações. Da mesma forma, apesar de 41,1% das pacientes com ptose mamária moderada e 57,1% das pacientes com ptose mamária acentuada apresentarem alguma complicação pós-operatória, o grau de ptose também não se configurou em fator de risco para complicações das AM. O histórico de radioterapia torácica e cirurgia prévia também não se associaram a maior chance de complicações. Todavia, 60% das pacientes obesas tiveram alguma complicação nas AM, e neste estudo, conseguimos demonstrar que a obesidade aumenta a chance de complicações pós-operatórias em até 3,57 vezes. As relações entre a idade da paciente, a distância tumor-CAP, o tamanho do tumor e quimioterapia neoadjuvante com a presença de complicações pós-operatórias também não foram confirmadas neste estudo.

Em relação ao impacto da lateralidade da AM (*unilateral versus bilateral*) na incidência de complicações pós-operatórias, Wagner et al.²⁴ compararam 21 AM bilaterais e 12 AM unilaterais e não encontraram diferenças estatísticas entre a lateralidade e a incidência de complicações pós-operatórias. Wang et al.¹⁹, por sua vez, avaliaram 217 pacientes submetidas a AM e 581 pacientes submetidas a SSM quanto às complicações pós-operatórias e tempo de internação e mostraram que, na análise multivariada, tanto nos casos terapêuticos, quanto nos casos profiláticos, as cirurgias bilaterais não se associaram com maior risco de complicações pós-operatórias, mas sim com maior tempo de permanência hospitalar. No estudo de Wang et al.¹⁹ foram comparadas AM e SSM em âmbito profilático e terapêutico, mas não as cirurgias profiláticas com as terapêuticas, como foi realizado no nosso estudo. Nesta coorte, podemos observar que na análise uni-variada, a unilateralidade configurou-se em um fator de proteção (OR 0,44), contudo, na análise multivariada, a lateralidade não se associou ao risco de complicações, como foi encontrado nos estudos anteriores.

Em relação à finalidade da cirurgia, este foi o primeiro estudo a comparar AMT, AMP e AM de um lado terapêutico e do outro profilático. Foi possível observar neste estudo que as AM terapêutica e profilática no mesmo tempo operatório apresentaram as maiores taxas de complicações pós-operatórias (62,5%), seguido pelas AMT (44,4%) e, por fim, pelas AMP (32,7%). Após aplicação do modelo de regressão logística, entretanto, somente as pacientes submetidas a AMT em uma das mamas e AMP na mama contralateral apresentaram maiores chances de complicações. Um dos questionamentos a este resultado é que a bilateralidade poderia estar contribuindo para esta associação, o que pode ser descartada, visto que este

aumento na chance foi observado tanto na análise uni-variada (OR 3,42), quanto na análise multivariada (OR 3,12), demonstrando que este é um fator de risco independente para complicações pós-operatórias. As AM bilaterais foram realizadas pela mesma equipe de cirurgiões. Faltam dados para elucidar quais são os fatores relacionados ao maior risco de complicações neste grupo de pacientes, como por exemplo, o cansaço da equipe cirúrgica. Também não foi avaliada qual das mamas operadas apresentou mais complicações: se foi o lado terapêutico ou o lado profilático. Estas perguntas podem constituir perspectivas futuras de pesquisa.

Como o objetivo da AM é a preservação do CAP, a necrose deste é a complicação pós-operatória mais temida após a AM. As taxas de necrose do CAP e do retalho cutâneo após as AMs relatadas na literatura variam de 0,8 a 29,6% (anexo 6). Entretanto, não são todas as necroses de CAP que necessitam ser tratadas com excisão do CAP. Wagner et al.²⁴ reportaram taxas de necrose do CAP de 29,6%, todavia, a maior parte delas (20,3%) foram parciais e somente 7,4% dos CAPs necessitaram de excisão. Em nosso estudo, descamação do CAP e necrose parcial ou completa do CAP foram agrupadas, o que pode ter contribuído para uma taxa de necrose do CAP de 21,7%. Em conformidade com o relatado pela literatura, somente 4,5% dos CAPs necessitaram de excisão devido a necrose completa. Tabagismo e obesidade foram descritos como fatores de risco associados a necrose do CAP^{10,164}. No presente estudo, no entanto, não foram encontrados fatores de risco específicos para este tipo de complicação.

A necrose do retalho de pele é também uma complicação pós-operatória comum às mastectomias em geral. Nas AMs, a taxa de necrose do retalho é reportada em 0,6 a 37,5% (Anexo 6). Assim como na necrose do CAP, nem todas as necroses de retalho cutâneo necessitam de desbridamento cirúrgico. Em nosso estudo, as necroses parciais e totais foram agrupadas, levando a uma taxa de 14,5%, que ainda assim está em conformidade com o relatado na literatura. Em relação aos fatores associados a maior chance de necrose do retalho cutâneo das AMs, cirurgia mamária prévia, radioterapia torácica prévia, tempo operatório, tipo de dissecação e volume da mama ressecada são reportados na literatura^{10,29,163}. No presente estudo, não foi encontrada associação da necrose do retalho cutâneo com cirurgia mamária prévia ou radioterapia torácica prévia. Todavia, foi possível observar que as mulheres submetidas a AM terapêutica e contralateral profilática apresentaram chance 3 vezes maior de desenvolver a necrose do retalho e que, as pacientes submetidas a AM unilateral tiveram 68% menos chance de desenvolver esta complicação.

A deiscência de FO, definida como uma abertura em uma incisão cirúrgica previamente fechada, pode ser classificada como superficial ou profunda e parcial ou completa. São

documentados fatores que aumentam as chances de deiscência da FO, entre eles: tabagismo, infecção, obesidade e diabetes ¹⁹⁶. As taxas de deiscência de FO nas AM variaram de 1,9% a 7,7% ^{10,19,24,197}. Em nosso estudo, a deiscência de FO ocorreu em 21,4% das pacientes. A finalidade da cirurgia, a lateralidade da cirurgia e obesidade não foram fatores que aumentaram as chances desta complicação. A taxa de deiscência de FO observada no presente estudo pode ter sido maior que a reportada na literatura devido a um viés de informação, visto que as deiscências não foram subdivididas em parciais ou completas e entre superficiais ou profundas, não havendo discriminação a respeito de quantas necessitaram de intervenção para tratamento.

É reportado na literatura uma incidência de hematomas ou sangramento pós-mastectomia em 2 a 11,6% e identificados como fatores de risco a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a idade avançada e o uso de corticóides ^{198,199}. Nas AM, a taxa de hematoma é relatada em 1 a 2,8% ^{2,8,14,15,19,26,197}. Neste estudo, a taxa de hematoma pós-operatório foi de 7,2%. Entretanto, foram considerados todo e qualquer sangramento em até 30 dias de pós-operatório, o que pode ter contribuído para que esta taxa seja maior do que a relatada na literatura.

Em relação aos fatores que podem estar relacionados a este tipo de complicação, estudo dinamarquês que avaliou 19,919 paciente com câncer de mama tratadas com mastectomia ou ressecção segmentar concluiu que pacientes acima de 80 anos, mastectomia e uso de corticoides são preditores de sangramento pós-operatório ¹⁹⁹. Outro estudo, contudo, demonstrou apenas que a ICC se relaciona com maior chance de sangramento pós-operatório (OR 2,48). Neste estudo, a idade da paciente, o tipo de mastectomia (AM, mastectomia simples, SSM ou MRM), o tipo de reconstrução mamária, comorbidades como obesidade, hipertensão e diabetes e hospital-escola não foram associadas a maior chance de complicações hemorrágicas no pós-operatório ¹⁹⁸. No presente estudo, 56% das pacientes acima de 60 anos apresentaram complicações pós-operatórias e 44% não apresentaram, não sendo possível confirmar os dados obtidos por Winther Lietzen et al. ¹⁹⁹. Ao contrário dos resultados de Nwaogu et al. ¹⁹⁸, a obesidade foi um fator relacionado a maior chance de hematoma (OR 3,54). Além disso, nosso estudo mostrou que o risco de hematoma no pós-operatório das AM também é maior nas cirurgias bilaterais e quando optado por realizar AMT ou AMT em uma das mamas e AMP na mama contralateral, dados inéditos na literatura.

A infecção de sítio cirúrgico (ISC) é definida como infecções da incisão operatória, dos órgãos ou espaços remanescentes, que ocorreu em até 30 dias após a cirurgia ²⁰⁰. As ISC podem ser consideradas superficiais, quando envolvem pele e tecido celular subcutâneo, ou profundas, quando envolvem fáscia, camadas musculares e cavidades. Entre os fatores de risco associados a ISC incluem: mau controle glicêmico, tabagismo, dispneia, obesidade, desnutrição, idade

avançada, radioterapia prévia, infecção pré-existente, preparação inadequada da pele, cirurgia de grande porte e de longa duração, entre outros ²⁰¹. Em nosso estudo, os seguintes critérios foram considerados para infecção de FO: relato de drenagem de secreção purulenta, celulite ou coleção associada a edema, rubor ou calor no local operado, em até 30 dias após a cirurgia. De acordo com relatos na literatura, as taxas de ISC em pacientes tratadas de câncer de mama variam de 3 a 20,7% ^{202,203}. Nas AM, foram reportadas taxas de infecção pós-operatórias entre 0 a 8% ^{2,3,8,10,14,15,19,24,26}. Entre estes trabalhos, Spear et al. ⁸ avaliaram as complicações pós-operatórias entre AM profiláticas e terapêuticas, relatando a mesma taxa de infecção sem necessidade de intervenção cirúrgica para os dois grupos (8%), e, com necessidade de intervenção para tratamento em 6% nas AMT e 4% nas AMP. Mitchell et al. ³ mostrou que a taxa de ISC foi estatisticamente menor nas AMP (3,8%) do que nas AMT (5,2%). Em relação a lateralidade da mastectomia (uni/bilateral) com a taxa de infecção de FO, Yang et al. ²⁰³ não encontrou associação entre estes fatores, assim como não comprovou diferenças nestas taxas quando utilizado cefazolina profilática.

Na presente coorte, a taxa de infecção de FO foi de 10,3%, ligeiramente acima das taxas reportadas na literatura. É protocolo institucional a realização de cefazolina 2g endovenosa durante a indução da anestesia para todas as pacientes submetidas a mastectomia (AM, SSM e MRM), entretanto, esta informação não foi objetivo de coleta para análise e checagem, configurando um potencial viés de informação. Ainda, assim como encontrado por Spear et al. ⁸, as taxas de infecção foram semelhantes nas pacientes submetidas a AMT (8,1%) e AMP (8,8%), entretanto, nós analisamos um terceiro grupo de pacientes submetidas a AMT e AMP no mesmo tempo operatório e, este grupo não só apresentou maior incidência de infecção de FO (25%), assim como associou-se a maior chance desta complicação (OR 3,45). Ao contrário dos resultados obtidos por Yang et al. ²⁰³, em nosso estudo, as AM bilaterais apresentaram maiores índices de infecção (22,1%), quando comparadas às AM unilaterais (6,1%), sendo a unilateralidade estabelecida como um fator de proteção.

Taxas de reoperação de pacientes submetidas a AM relatadas na literatura variam de 4,2 a 8,3% ^{19,26}. Wang et al. ¹⁹ compararam as taxas de reoperações em até 90 dias de pós-operatório entre AM e SSM e não encontraram diferenças entre estas cirurgias. Entre as pacientes submetidas a AMT, não encontraram diferenças entre as taxas de reoperações de cirurgias bilaterais e unilaterais, obesidade, idade e quimioterapia neoadjuvante. Entre as pacientes submetidas a AMP, a lateralidade da AM, o IMC e a idade das pacientes não aumentaram as chances de reoperações. No presente estudo, a taxa de reoperações foi de 13,1%, pouco maior que o relatado nos estudos prévios. Excluindo-se as pacientes reoperadas para excisão do tecido

a MRA comprometida por carcinoma *in situ* ou invasivo (2,4%), obtemos uma taxa de reoperações para tratamento de complicações pós-operatórias em 10,7%, mais próxima do reportado pelos demais estudos. Diferentemente dos resultados obtidos por Wang et al.¹⁹, no presente estudo foi demonstrado que as cirurgias unilaterais apresentam menor chance de reoperação e que a obesidade é um fator de risco para as reoperações nas AM. Ainda, nosso estudo não demonstrou associação entre a finalidade da AM com a taxa de reoperações, sendo estes resultados inéditos na literatura.

Os resultados do presente estudo mostraram que as cirurgias bilaterais se associaram a maior chance de complicações pós-operatórias, logo, uma das preocupações é o quanto isto pode implicar no atraso para o início do tratamento adjuvante. Foi demonstrado por Gagliato et al.²⁰⁴ que o início do tratamento adjuvante após 2 meses da cirurgia está relacionado com maior risco de óbito em 19%, sendo este risco ainda maior para as pacientes com doença em EC III (RR 1,76), tumores triplo-negativos (RR 1,74) e HER2 positivo tratados com trastuzumabe (RR 3,09). Nestes estudos, as pacientes com neoplasia EC III tratadas após 61 dias das cirurgias também apresentaram pior SLD. Outro estudo demonstrou que o início da quimioterapia adjuvante após 1,5 mês associou-se com pior SG apenas nas pacientes com tumores sem expressão de receptores hormonais²⁰⁵.

Estudo francês avaliou o impacto do tempo para o início da radioterapia adjuvante e demonstrou que o tempo cirurgia-radioterapia acima de 2,3 meses está associado a pior SG, e, acima de 3 meses, está associado a pior SLD²⁰⁶. Estudo mais recente holandês que avaliou pacientes com tumores triplo-negativos submetidas a tratamento conservador de mama e a mastectomia, demonstrou que o tempo entre a cirurgia e o início da quimioterapia adjuvante maior que 1 mês associou-se com pior SG em 10 anos apenas para o grupo tratado com cirurgia conservadora, independentemente de ter ou não recebido radioterapia após a quimioterapia²⁰⁷. Ainda, o início do tratamento adjuvante após 2 meses da cirurgia está associado a pior SDL e SG em 5 anos, principalmente nas pacientes com tumores luminais B, triplo-negativos e superexpressores de HER2²⁰⁸.

Quanto aos fatores relacionados a demora em iniciar o tratamento adjuvante, Riba et al.²⁰⁹ demonstraram que idade acima de 70 anos, readmissão hospitalar em até 30 dias após a cirurgia, margens positivas após cirurgia conservadora de mama, reconstrução com retalho autólogo e mastectomia associaram-se ao início do tratamento adjuvante após 3 meses da cirurgia. Neste estudo, a mastectomia bilateral não relacionou-se com maior chance de atraso no tratamento sistêmico. Metanálise realizada por He et al.²¹⁰ que incluiu 12 artigos e 186,982 pacientes reafirmou que as pacientes submetidas a mastectomia apresentam risco 35% maior de

atraso no início do tratamento adjuvante, em comparação com as pacientes tratadas com cirurgia conservadora. Neste estudo, contudo, não foi demonstrada associação entre os demais fatores mostrados por Riba et al.²⁰⁹ ao maior risco de atraso na terapia adjuvante. Albright et al.²¹¹ compararam o tempo do início no tratamento adjuvante em pacientes submetidas a AM e a SSM e não encontrou diferenças entre estas técnicas.

Estudo mais recente com 172,043 pacientes submetidas a cirurgia conservadora (52,6%), mastectomia sem reconstrução imediata (26,9%) e mastectomia com reconstrução imediata (20,5%) demonstrou que o tempo entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante não foi diferente entre as modalidades terapêuticas avaliadas. Entretanto, quando avaliado o tempo entre o diagnóstico e o início da quimioterapia adjuvante, as pacientes submetidas a mastectomia com reconstrução imediata apresentaram maior chance de atraso (acima de 4 meses) no início da quimioterapia (OR 1,71), sendo este atraso associado a pior SG (HR 1,29), principalmente nas pacientes com tumores triplo-negativos e superexpressores de HER2²¹². Resultados semelhantes foram obtidos por Jabo et al.²¹³, que demonstraram que a adição da reconstrução imediata nas pacientes submetidas a mastectomia, não está relacionado com aumento do tempo entre a cirurgia e a quimioterapia, mas com maior tempo entre o diagnóstico e a cirurgia, o qual associou-se a pior SG quando foi maior que 4 meses.

Em nosso estudo avaliamos o impacto da lateralidade e da finalidade no início do tratamento adjuvante e não encontramos associação entre eles. O tempo médio para início do tratamento adjuvante foi de 1,5 mês nas pacientes tratadas com AM unilateral e 2,1 meses nas pacientes submetidas a AM bilateral, consistente com reportado na literatura (1 a 1,3 mês)^{205,207,213}. Da mesma forma, as pacientes submetidas a AMT unilaterais e a AM terapêutica e profilática contralateral no mesmo tempo operatório não apresentaram diferenças no tempo para início do tratamento adjuvante. O presente estudo foi pioneiro em avaliar a associação da lateralidade e da indicação da AM no tempo para início do tratamento adjuvante. Pesquisa futura poderá ser realizada considerando as outras modalidades terapêuticas (mastectomia e cirurgia conservadora), assim como análise de SLD e SG.

Por fim, acreditamos que os resultados aqui apresentados permitem trabalhos subsequentes, tanto na avaliação do perfil de mutações presentes na população atendida no A.C.Camargo Cancer Center, quanto na análise dos resultados cosméticos destas pacientes. Foi possível observar que as pacientes obesas, submetidas a AM bilateral e a AM terapêutica e profilática contralateral ao mesmo tempo operatório apresentaram maiores chances de complicações no pós-operatório. Estes dados não constituem evidências concretas para que sejam contraindicadas as AM terapêutica e profilática contralateral no mesmo tempo operatório,

entretanto, podem ser utilizados para que se possa decidir em conjunto com a paciente sobre qual seria o melhor momento para que a AMP seja realizada, levando em consideração outras características, como obesidade.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo foi possível observar que ocorreu uma mudança nas indicações das AM ao longo dos 10 anos, com o aumento progressivo na indicação das AMT e das AMP baseado na presença de mutação genética patogênica, demonstrando um amadurecimento de nossas condutas baseado em evidências científicas.

Foi demonstrado que alguns fatores de risco para complicações pós-operatórias relatadas na literatura, como idade das pacientes, tabagismo, grau de ptose mamária, radioterapia e cirurgias prévias, tamanho do tumor, distância entre o tumor e o CAP e presença de quimioterapia neoadjuvante, não aumentaram a chance de complicações na população estudada.

Entretanto, observou-se que a obesidade apresenta maior chance de hematoma no pós-operatório, reoperações e de perda do CAP. Além disso, conseguimos apontar a unilateralidade como fator de proteção e associá-la a menor chance de necrose do retalho, hematoma, infecção de FO e reoperações nas AM.

De modo inédito na literatura, avaliamos as pacientes submetidas a AMT e contralateral profilática no mesmo tempo operatório e mostramos que este grupo de pacientes apresentou maiores taxas de complicações pós-operatórias, principalmente com necrose do retalho de pele, formação de hematoma, infecção de FO e excisão do CAP.

Por fim, apesar de observar que as AM bilaterais e as AMT e contralateral profiláticas se relacionam com maiores taxas de complicações pós-operatórias, isto não impactou em atraso no início do tratamento. Ainda, obtivemos dados semelhantes aos da literatura ao reafirmar que a AMT é oncológicamente segura, visto que está relacionada a alta SDL e a baixa ocorrência de RL sendo estas, em sua maioria, não relacionadas ao CAP preservado.

8 REFERÊNCIAS

1. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: From mutilation to medicine. *Gland Surg.* 2018;7(3):308–15.
2. De Vita R, Zoccali G, Buccheri EM, Costantini M, Botti C, Pozzi M. Outcome Evaluation after 2023 nipple-sparing mastectomies: our experience. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(2):345e-347e.
3. Mitchell SD, Willey SC, Beitsch P, Feldman S. Evidence based outcomes of the American Society of Breast Surgeons Nipple Sparing Mastectomy Registry. *Gland Surg.* 2018;7(3):247-257
4. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. Vol. 30, *Plast and Reconstr Surg Transplant Bull.* 1962;30:676-82.
5. Gentil F, Callia W, Cavalcanti S, Garcia E, Filho OG, Varella AD. Mammary carcinoma - multidisciplinary treatment with bilateral mastectomy and immediate reconstruction. *J Surg Oncol.* 1980; 14(2):173-93
6. Dinner MI, Labandter HP. Total mammary adenectomy with histologic evaluation and immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(4):505–9.
7. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(5):454-68.
8. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(5):1005-14.
9. Barros ACSD, Carvalho HA, Andrade FEM, Sampaio MMC, Makdissi FB, Mano MS. Dez anos de adenectomia mamária e reconstrução oncoplástica para tratamento do câncer de mama: experiência de inovação técnica com segurança oncológica e conforto estético. *Vencedor do Prêmio Pres da Acad Nac Med.* 2017;
10. Orzalesi L, Casella D, Santi C, Cecconi L, Murgo R, Rinaldi S, et al. Nipple sparing mastectomy: Surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. *Breast.* 2016;25:75–81.
11. Smith BL, Coopey SB. Nipple-sparing mastectomy. *Adv Surg.* 2018;52(1):113-26.

12. Moyer CL, Ivanovich J, Gillespie JL, Doberstein R, Radke MR, Richardson ME, et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4):857-67.
13. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: Clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1850–5.
14. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gland Surgery.* 2016;5(1):55-62.
15. Dull B, Conant L, Myckatyn T, Tenenbaum M, Cyr A, Margenthaler JA. Nipple-sparing mastectomies: clinical outcomes from a single academic institution. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(5):737-42.
16. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Kahler S, et al. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single- center experience of 1989 patients. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):3849–57.
17. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, Chung IY, Kim JS, Lee SB, et al. Breast cancer recurrence in the nipple-areola complex after nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *JAMA Surg.* 2019;154(11):1030-7.
18. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple–areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3241–9.
19. Wang M, Huang J, Chagpar AB. Is nipple sparing mastectomy associated with increased complications, readmission and length of stay compared to skin sparing mastectomy? *Am J Surg.* 2020;219(6):1030-5.
20. Fortunato L, Loreti A, Andrich R, Costarelli L, Amini M, Farina M, et al. When mastectomy is needed: Is the nipple-sparing procedure a new standard with very few contraindications? *J Surg Oncol.* 2013;108(4):207–12.
21. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: One thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(2):333-8.

22. Metere A, Fabiani E, Lonardo MT, Giannotti D, Pace D, Giacomelli L. Nipple-sparing mastectomy long-term outcomes: early and late complications. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(4):166.
23. Sacchini V, Pinotti JA, Barros ACS, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg*. 2006;203(5):704-14.
24. Wagner JL, Fearmonti R, Hunt KK, Hwang RF, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Prospective evaluation of the nipple-areola complex sparing mastectomy for risk reduction and for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1137-44.
25. Gould DJ, Hunt KK, Liu J, Kuerer HM, Crosby MA, Babiera G, et al. Impact of surgical techniques, biomaterials, and patient variables on rate of nipple necrosis after nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(3):330–8.
26. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: Predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(3):496–506.
27. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery : the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. 2016;5(1):55–62.
28. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims , oncological safety and contraindications. *The Breast*. 2018;34(2017):S82–4.
29. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, Capko D, Berg A, Stempel M, et al. Skin flap necrosis after mastectomy with reconstruction: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):257-64.
30. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
31. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
32. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade-SIM. Atlas online de mortalidade. Copyright© 1996-2014 INCA. Disponível em: <https://bit.ly/3hft7LQ>. [2020 jan 15]
33. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):66.

34. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
35. Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Wilson R. Long-term relationships between screening rates, breast cancer characteristics, and overdiagnosis in US counties, 1975–2009. *Int J Cancer*. 2019;144(3):476-88.
36. Oke JL, O’Sullivan JW, Perera R, Nicholson BD. The mapping of cancer incidence and mortality trends in the UK from 1980–2013 reveals a potential for overdiagnosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):14663.
37. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:191-206.
38. Lee BL, Liedke PER, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: Present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e95–102.
39. Brito É de AC, Lima MS, Siqueira HFF, Marques AD, Moura AR, Hora EC, et al. Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.
40. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM e, Oliveira MM de, Lopez RVM, et al. Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 2019;29(1):37–46.
41. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa ALL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: Ecological time-series study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1–9.
42. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
43. Rosato V, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Dal Maso L, Malvezzi M, et al. Reproductive and hormonal factors, family history, and breast cancer according to the hormonal receptor status. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(5):412-7.
44. Ji LW, Jing CX, Zhuang SL, Pan WC, Hu XP. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Med (Baltimore)*. 2019;98(36):e15719.
45. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women’s health initiative randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(24):3243–53.

46. Million T, Study W, Group C. The Million Women Study : design and characteristics of the study population The Million Women Study Collaborative Group. 1999;1:73–80.
47. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
48. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2204-9.
49. Knight JA, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, Langballe R, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Int J Cancer*. 2017;141(5):916-24.
50. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):378-97.
51. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera E V, et al. World Cancer Research Fund International : Continuous Update Project-systematic literature review and meta - analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior , adiposity , and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2019;30(11):1183–200.
52. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer : an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):193–200.
53. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-dietz A, Sprague B, et al. Family history and breast cancer risk among older women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):494-501.
54. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Møller L, et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women : an update from the women’s environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1513-20.
55. Alvarenga M, Cotta AC, Dufloth RM, Schmitt FCL. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. *J Bras Patol Med Lab*. 2003 Jun;39(2):168-77.

56. Ludwig KK, D M, Neuner J, S M, Butler A, D M, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers , a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212(4):660–9.
57. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24.
58. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-6.
59. Moreira N, Jr C, Marques A, Eneida DB, Oliveira S De, Castro F. Mutation screening of TP53 , CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. *Breast Cancer*. 2018;26(3):397-405.
60. Huen MSY, Sy SMH, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(2):138-48.
61. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–33.
62. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON*. 2018;23(4):862–6.
63. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-561.
64. Bayraktar S, Jackson M, Gutierrez-Barrera AM, Liu D, Meric-Bernstam F, Brandt A, et al. Genotype-phenotype correlations by ethnicity and mutation location in BRCA mutation carriers. *Breast J*. 2015;21(3):260-7
65. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996;14(2):185-7.
66. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812–22.
67. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K, Mooij TM, Jervis S, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
68. Broek AJ Van Den, Van LJ. Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1 / 2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2015;34(5):409-18.

69. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet.* 2010;47(10):710-1.
70. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-4.
71. Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate.* 2019;79(8):880-95.
72. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2019;(39):79–86.
73. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015;121(2):269-75.
74. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1178-89.
75. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/2ByXpKc>. [2020 jun12]
76. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; p.1993–2020.
77. Bougeard G, Renaux-petel M, Flaman J, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2345-52.
78. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1250–6.
79. Palmero EI, Schüller-Faccini L, Caleffi M, Achatz MIW, Olivier M, Martel-Planche G, et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett.* 2008;261(1):21-5.
80. Cury NM, Ferraz VEF, Silva WA. TP53 p.R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families. *Hered Cancer Clin Pract.* 2014;12(1):8.

81. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho F de A, et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012;10(1):3.
82. Assumpção JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer.* 2008;8:1–6.
83. Achatz MIW, Olivier M, Calvez F Le, Martel-Planche G, Lopes A, Rossi BM, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett.* 2007;245(1–2):96–102.
84. Achatz MI, Zambetti GP. The inherited p53 mutation in the Brazilian population. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016; 6(12):a026195.
85. Amadou A, Waddington Achatz MI, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: Temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(1):23–9.
86. Ferreira AM, Brondani VB, Helena VP, Charchar HLS, Zerbini MCN, Leite LAS, et al. Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian individuals with the TP53 p.R337H mutation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190:250-5.
87. Formiga MN da C, De Andrade KC, Kowalski LP, Achatz MI. Frequency of thyroid carcinoma in Brazilian TP53 p.R337H carriers with Li Fraumeni syndrome. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1400-2.
88. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and Related Syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 Genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643-50.
89. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50(4):255-63
90. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer.* 2014;13(1):57-63.
91. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7.

92. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8(1):6.
93. Sonagli M, Cagnacci Neto R, da Cruz Formiga MN, Soares DC de Q, dos Santos SS, Makdissi FBA. Cowden Syndrome: a single institution case series and literature review. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2020;33(2):57–60.
94. Zhang YX, Wang XM, Kang S, Li X, Geng J. Common variants in the PALB2 gene confer susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(12):7149-54.
95. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
96. Apostolou P, Papasotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;9:331-5.
97. Liang M, Zhang Y, Sun C, Rizeq FK, Min M, Shi T, et al. Association Between CHEK2*1100delC and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Diagnosis Ther.* 2018;22(4):397–407.
98. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):581-8.
99. Katona BW, Yurgelun MB, Garber JE, Offit K, Domchek SM, Robson ME, et al. A counseling framework for moderate-penetrance colorectal cancer susceptibility genes. *Genet Med.* 2018;20(11):1324-7.
100. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):159.
101. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM gene mutations in breast cancer: a meta-analysis of different measures of risk. *Genet Epidemiol.* 2016;40(5):425–31.
102. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* 1986;39(5):573-83.
103. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2019;58(2):135–46.
104. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. *Fam Cancer.* 2018;17(3):421–7.

105. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Van Leerdam ME. High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-64
106. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer Syndromes. *Oncologist*. 2004;9(1):13–24.
107. Wood ME, Kadluek P, Pham TH, Wollins DS, Lu KH, Weitzel JN, et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):824-9.
108. Manchanda R, Blyuss O, Gaba F, Gordeev VS, Jacobs C, Burnell M, et al. Current detection rates and time-to-detection of all identifiable BRCA carriers in the Greater London population. *J Med Genet*. 2018;55(8):538–45.
109. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(2):263–84.
110. Barke LD, Freivogel ME. Breast cancer risk assessment models and high-risk screening. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(3):457–74.
111. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. 2018;
112. McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(4):333-8.
113. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1409-15.
114. Lindor NM, Johnson KJ, Harvey H, Shane Pankratz V, Domchek SM, Hunt K, et al. Predicting BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: Comparison of PENN II model to previous study. *Fam Cancer*. 2010;9(4):495-502.
115. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, et al. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2352-61.
116. Mazzola E, Blackford A, Parmigiani G, Biswas S. Recent enhancements to the genetic risk prediction model BRCAPRO. *Cancer Inform*. 2015;14(Suppl 2):147-57.

117. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019; 21(8):1708-18.
118. Stevanato KP, Pedroso RB, Iora P, Santos L Dos, Pelloso FC, Melo WA de, et al. Comparative Analysis between the Gail, Tyrer-Cuzick and BRCAPRO Models for Breast Cancer Screening in Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(11):3407-13.
119. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(7):458–60.
120. NICE Guidelines. Familial breast cancer: classification , care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. *Natl Inst Heal Care Excell UK*. 2017; (June 2013).
121. National Comprehensive Cancer Network. Genetic / familial high-risk assessment : breast and ovarian (Version 3.2019). 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3jJnckf>. [2019 set. 7]
122. Sun L, Brentnall A, Patel S, Buist DSM, Bowles EJA, Evans DGR, et al. A cost-effectiveness analysis of multigene testing for all patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1718–30.
123. Wood ME, Isabelle R. Importance of family history and indications for genetic testing. *Breast J*. 2020;26(1):100-104.
124. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84.
125. Heemskerk-Gerritsen BAM, Menke-Pluijmers MBE, Jager A, Tilanus-Linthorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IMA, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2029-35.
126. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers : a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
127. Yoon K, Chae S, Kang E, Shin H, Kim JH, Kim IA, et al. Contralateral breast cancer and ipsilateral breast tumor recurrence in BRCA1 / 2 carriers and non-carriers at high-risk of hereditary breast cancer. *J Breast Cancer*. 2019;22(4):587-98.

128. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(19):3938-43.
129. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2014 ;260(6):1000-10.
130. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk J V., Sacchini V, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: A multi-institutional study. *JAMA Surg*. 2018;153(2):123–9.
131. 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):80-7.
132. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Gareth Evans D, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
133. Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Ausems MGEM, Collée JM, Van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):djv033.
134. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):723-33.
135. Bedrosian I, Hu C, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):401-9.
136. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: Retrospective analysis. *BMJ*. 2014;348:g226.
137. Bedrosian I, Yao K. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: An ongoing challenge. *Ann Surg Oncol*. 2014;1(11):3372-4.
138. Bedrosian I, Parker PA, Brewster AM. Who should get a contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer? *Cancer*. 2019;125(9):1400–3.
139. James PA, Mitchell G, Bogwitz M, Lindeman GJ. The Angelina Jolie effect. *Med J Aust*. 2013;199(10):646.

140. Troiano G, Nante N, Cozzolino M. The Angelina Jolie effect - Impact on breast and ovarian cancer prevention A systematic review of effects after the public announcement in May 2013. *Health Educat J.* 2017;6(6):707–15.
141. Freedman R, Mountain H, Karina D, Schofield L. A Retrospective Exploration of the Impact of the ‘Angelina Jolie Effect’ on the Single State-Wide Familial Cancer Program in Perth, Western Australia. *J Genet Couns.* 2017;26(1):52-62.
142. Evans DGR, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, et al. The Angelina Jolie effect: How high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):442.
143. Desai S, Jena AB. Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie’s New York Times editorial. *BMJ.* 2016;355:i6357.
144. Raphael J, Verma S, Hewitt P, Eisen A. The Impact of Angelina Jolie (AJ)’s Story on Genetic Referral and Testing at an Academic Cancer Centre in Canada. *J Genet Couns.* 2016;25(6):1309-16.
145. Tuttle TM, Abbott A, Arrington A, Rueth N. The increasing use of prophylactic mastectomy in the prevention of breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(1):16-21.
146. Jeon HJ, Park HS, Park JS, Nam EJ, Lee ST, Han J. Trends in contralateral prophylactic mastectomy rate according to clinicopathologic and socioeconomic status. *Ann Surg Treat Res.* 2019;97(3):113-8.
147. Schott S, Vetter L, Keller M, Bruckner T, Golatta M, Eismann S, et al. Women at familial risk of breast cancer electing for prophylactic mastectomy: frequencies, procedures, and decision-making characteristics. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1451–8.
148. Puski A, Hovick S, Senter L, Toland AE. Involvement and influence of healthcare providers, family members, and other mutation carriers in the cancer risk management decision-making process of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Genet Couns.* 2018;27(5):1291–301.
149. Smith BL, Tang R, Rai U, Plichta JK, Colwell AS, Gadd MA, et al. Oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in women with breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2017;225(3):361-5.
150. Spear SL, Hannan CM, Willey SC, Cocilovo C. Nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1665-73.

151. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: Clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):4948-54.
152. Morales Piato JR, Aguiar FN, Mota BS, Ricci MD, Dória MT, Alves-Jales RD, et al. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(8):986-90.
153. Mariscotti G, Durando M, Houssami N, Berzovini CM, Esposito F, Fasciano M, et al. Preoperative MRI evaluation of lesion–nipple distance in breast cancer patients: thresholds for predicting occult nipple–areola complex involvement. *Clin Radiol*. 2018;73(8):735–43.
154. Dent BL, Miller JA, Eden DJ, Swistel A, Talmor M. Tumor-to-nipple distance as a predictor of nipple involvement: expanding the inclusion criteria for nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):1e-8e.
155. Frey JD, Salibian AA, Lee J, Harris K, Axelrod DM, Guth AA, et al. Oncologic trends, outcomes, and risk factors for locoregional recurrence. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1575–85.
156. Alsharif E, Ryu JM, Choi HJ, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Oncologic outcomes of nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction in patients with tumor-nipple distance less than 2.0 cm. *J Breast Cancer*. 2019;22(4):613.
157. Chan S-E, Liao C-Y, Wang T-Y, Chen S-T, Chen D-R, Lin Y-J, et al. The diagnostic utility of preoperative breast magnetic resonance imaging (MRI) and/or intraoperative sub-nipple biopsy in nipple-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):76–84.
158. Seki H, Sakurai T, Mizuno S, Tokuda T, Kaburagi T, Seki M, et al. A novel nipple–areola complex involvement predictive index for indicating nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2019;26(6):808–16.
159. Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Am J Surg*. 2007;194(4):433–7.
160. Ito H, Ueno T, Suga H, Shiraishi T, Isaka H, Imi K, et al. Risk factors for skin flap necrosis in breast cancer patients treated with mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *World J Surg*. 2019;43(3):846–52.
161. Garcia-Etienne CA, Cody HS, Disa JJ, Cordeiro P, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the memorial sloan-kettering cancer center and a comprehensive review of literature. *Breast J*. 2009;15(4):440-9.

162. Daar DA, Abdou SA, Rosario L, Rifkin WJ, Santos PJ, Wirth GA, et al. Is there a preferred incision location for nipple-sparing mastectomy? a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(5):906e-919e.
163. Zheng Y, Zhong M, Ni C, Yuan H, Zhang J. Radiotherapy and nipple–areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Med*. 2017;122(3):171–8.
164. Webb C, Gupta N, Kosiorek H, Cronin PA, Pockaj BA, Gray RJ. The effects of body mass index on operative time and outcomes in nipple-sparing mastectomy. *Am J Surg*. 2019;220(2):395-400.
165. Pires D de M, Fonseca EJS da, Valadares CN, Andrade RL, Nascimento M dos S, Albuquerque AMF. Nipple sparing mastectomy: a literature review. *Mastology*. 2018;28(1):40–5.
166. Choi M, Frey JD, Salibian AA, Karp NS. Nipple-areola complex malposition in nipple-sparing mastectomy: a review of risk factors and corrective techniques from greater than 1000 reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(2):247e-257e.
167. Corso G, De Lorenzi F, Vicini E, Pagani G, Veronesi P, Sargenti M, et al. Nipple-sparing mastectomy with different approaches: surgical incisions, complications, and cosmetic results. Preliminary results of 100 consecutive patients at a single center. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2018;71(12):1751-60.
168. Romanoff A, Zabor EC, Stempel M, Sacchini V, Pusic A, Morrow M. A comparison of patient-reported outcomes after nipple-sparing mastectomy and conventional mastectomy with reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2909-16.
169. Toesca A, Peradze N, Galimberti V, Manconi A, Intra M, Gentilini O, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implant. *Ann Surg*. 2017;266(2):e28–30.
170. Lai HW, Chen ST, Lin SL, Chen CJ, Lin YL, Pai SH, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with gel implant: technique, preliminary results and patient-reported cosmetic Outcome. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):42-52.
171. Sarfati B, Struk S, Leymarie N, Honart JF, Alkhashnam H, Tran de Fremicourt K, et al. Robotic prophylactic nipple-sparing mastectomy with immediate prosthetic breast reconstruction: a prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2579-86.
172. Toesca A, Peradze N, Manconi A, Galimberti V, Intra M, Colleoni M, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: feasibility and safety study. *Breast*. 2017;31:51-6.

173. Toesca A, Invento A, Massari G, Girardi A, Peradze N, Lissidini G, et al. Update on the feasibility and progress on robotic breast surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3046–51.
174. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4ª ed. São Paulo. ABESO. Disponível em: <https://bit.ly/2P1FpeB>. [2020 jun 13]
175. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Bittar CM, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigalas O, et al. BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? *PLoS One*. 2017;12(11):e0187630.
176. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MAM, Ribeiro-dos-Santos Â, Abe-Sandes K, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*. 2018;8(1):9188.
177. Poupouridou N, Kroupis C. Hereditary breast cancer: beyond BRCA genetic analysis; PALB2 emerges. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(3):423-34.
178. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006;38(11):1239-41.
179. Easton DF, Lesueur F, Decker B, Michailidou K, Li J, Allen J, et al. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet*. 2016;53(5):298-309.
180. Møller P, Hagen AI, Apold J, Maehle L, Clark N, Fiane B, et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–7.
181. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol*. 2019;37(6):453–60.
182. Frasson AL, Lichtenfels M, Anton A, Souza B De, Vollbrecht B. Risk - reducing mastectomy: a case series of 124 procedures in Brazilian patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(1):69-75.
183. Grobmyer SR, Pederson HJ, Valente SA, Al-Hilli Z, Radford D, Djohan R, et al. Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy. *BJS Open*. 2019;3(2):169–73.

184. Valero MG, Muhsen S, Moo T-A, Zabor EC, Stempel M, Pusic A, et al. Increase in utilization of nipple-sparing mastectomy for breast cancer: indications, complications, and oncologic outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):344–51.
185. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1,244 patients. *Ann Plast Surg*. 1984;12(4):340–7.
186. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E, Urbanski SJ. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg*. 1991;161(4):413-5.
187. Torresan RZ, Santos CC Dos, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037–44.
188. Kryvenko ON, Yoon JY, Chitale DA, Lee MW. Prevalence of terminal duct lobular units and frequency of neoplastic involvement of the nipple in mastectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(7):955–60.
189. Stolier AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy. Terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):438–42.
190. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Breast duct anatomy in the human nipple: Three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(2):171–9.
191. Baltzer HL, Alonzo-Proulx O, Mainprize JG, Yaffe MJ, Metcalfe KA, Narod SA, et al. MRI volumetric analysis of breast fibroglandular tissue to assess risk of the spared nipple in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1583–8.
192. Askew JB. Nipple Micro-anatomy: ductal epithelial types. *J Am Coll Surg*. 2012;214(3):377.
193. Rusby JE, Kirstein LJ, Brachtel EF, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Nipple-sparing mastectomy: Lessons from ex vivo procedures. *Breast J*. 2008;14(5):464–70.
194. Yugueros P, Bite U. Current concepts and techniques in subcutaneous mastectomy. *Oper Tech Gen Surg*. 2000;2(2):110-17.
195. Bartholomew AJ, Dervishaj OA, Sosin M, Kerivan LT, Tung SS, Caragacianu DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nipple-sparing mastectomy: timing and postoperative complications. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2768–72.
196. Sandy-Hodgetts K, Carville K, Leslie GD. Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review. *Int Wound J*. 2015;12(3):265–75.

197. DellaCroce FJ, Blum CA, Sullivan SK, Stolier A, Trahan C, Wise MW, et al. Nipple-sparing mastectomy and ptosis: perforator flap breast reconstruction allows full secondary mastopexy with complete nipple areolar repositioning. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(1):1e-9e.
198. Nwaogu IY, Bommarito K, Olsen MA, Margenthaler JA. Economic impact of bleeding complications after mastectomy. *J Surg Res*. 2015;199(1):77–83.
199. Winther Lietzen L, Cronin-Fenton D, Garne JP, Kroman N, Silliman R, Lash TL. Predictors of re-operation due to post-surgical bleeding in breast cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(5):407–12.
200. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784–91.
201. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg*. 2017;224(1):59–74.
202. Barbosa, Hermes de Freitas; Reis, Francisco José Candido dos; Carrara, Hélio Humberto Angotti; Andrade JM de. Fatores de risco para infecções de sítio cirúrgico em pacientes operadas por câncer de mama / Risk factors for wound infection in operated breast cancer patients. *Rev Bras Ginecol Obstetr*. 2004;26(3):227-32.
203. Yang S, Liu G, Tang D, Cai D. Evaluation intravenous drip cephazolin prophylaxis of breast cancer surgery site infection. *J Craniofac Surg*. 2017; 28(6):e527-e531.
204. Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):735–44.
205. Abdel-Rahman O. Impact of timeliness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on the outcomes of breast cancer; a pooled analysis of three clinical trials. *Breast*. 2018;38:175–80.
206. Lesage M, Pilloy J, Fleurier C, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Impact pronostique du délai d'induction de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. *Gynécologie Obs Fertil Sénologie*. 2019;47(6):516–21.
207. Heeg E, Marang-van de Mheen PJ, Van Maaren MC, Schreuder K, Tollenaar RAEM, Siesling S, et al. Association between initiation of adjuvant chemotherapy beyond 30 days after surgery and overall survival among patients with triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(1):152-9.

208. Yu K-D, Fan L, Qiu L-X, Ling H, Jiang Y-Z, Shao Z-M. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. *Oncotarget*. 2017;8(28):46549-56.
209. Riba LA, Gruner RA, Fleishman A, James TA. Surgical risk factors for the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1904–11.
210. He X, Ye F, Zhao B, Tang H, Wang J, Xiao X, et al. Risk factors for delay of adjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis involving 186982 patients. Lafrenie RM, editor. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173862.
211. Albright EL, Schroeder MC, Foster K, Sugg SL, Erdahl LM, Weigel RJ, et al. Nipple-sparing mastectomy is not associated with a delay of adjuvant treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1928-35.
212. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of surgery type on time to adjuvant chemotherapy and impact of delay on breast cancer survival: a National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3240–9.
213. Jabo B, Lin AC, Aljehani MA, Ji L, Morgan JW, Selleck MJ, et al. Impact of breast reconstruction on time to definitive surgical treatment, adjuvant therapy, and breast cancer outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):3096–105.
214. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer. 2017. Breast cancer.

Anexo 1 - Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **08/05/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2523/18** intitulado: **“Perfil das Adenomastectomias no AC Camargo Cancer Center: indicações, resultados e desafios.”**

Pesquisador responsável: Fabiana Baroni Makdissi.

Aluna: Marina Sonagli (Mestrado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 14 de maio de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano

2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Critérios do “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN®) para avaliação de risco genético e referenciamento para geneticista (NCCN 2019):

- mutação patogênica relacionada a susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer na família;
- pessoa com mutação patogênica encontrada em teste genético;
- indivíduo com câncer de ovário, ou pâncreas, ou próstata metastático;
- pessoa com câncer de próstata de alto grau ou mama e descendência Judia Ashkenazi;
- mulher com câncer de mama antes dos 50 anos ou câncer de mama triplo negativo antes dos 60 anos ou dois tumores primários de mama;
- mulher com câncer de mama em qualquer idade e um ou mais parentes com câncer de mama antes dos 50 anos, ou câncer de ovário, ou câncer de mama masculino, ou câncer de pâncreas, ou câncer de próstata de alto grau;
- mulher com câncer de mama em qualquer idade e dois ou mais parentes com câncer de mama;
- indivíduo com um ou mais parentes com câncer de mama antes dos 45 anos, ou câncer de ovário, ou câncer de mama masculino, ou câncer de pâncreas, ou câncer de próstata metastático;
- pessoa com um ou mais familiares com 2 ou mais tumores primários da mama;
- pessoa com dois ou mais familiares com câncer de mama (da mesma linhagem) sendo pelo menos uma pessoa diagnosticada antes dos 50 anos;
- indivíduo com história pessoal ou familiar de 3 ou mais tumores de mama, sarcoma, adrenal, SNC e leucemia;
- indivíduo com história pessoal ou familiar de 3 ou mais tumores de cólon, endométrio, tireoide e rim e manifestações dermatológicas suspeitas para Síndrome de Cowden, macrocefalia ou pólipos hamartomatosos gastrointestinais;
- indivíduo com história pessoal ou familiar de carcinoma lobular de mama e câncer gástrico difuso e;
- indivíduo com história pessoal ou familiar de 3 ou mais tumores de mama, gastrointestinal, ovário (tumores de cordão sexual), pâncreas, testículo e pigmentação da pele.

Anexo 3 - Protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center para referência ao oncogeneticista:

1. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 1 familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama antes dos 50 anos ou carcinoma de ovário ou câncer de mama masculino;
2. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama em qualquer idade;
3. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de pâncreas ou próstata (escore Gleason 7) em qualquer idade;
4. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 1 familiar com tumor típico de Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de Sistema Nervoso Central, carcinoma adrenocortical, leucemia e adenocarcinoma de pulmão).

Anexo 4 - Recomendações do NCCN[®] versão 1.2020 para testagem genética (NCCN 2020):

- mutação patogênica relacionada a susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer na família;
- indivíduo que preenche os critérios abaixo porém possui teste genético limitado (por exemplo, teste de um gene);
- história pessoal de câncer de mama diagnosticado antes dos 45 anos;
- história pessoal de câncer de mama diagnosticado entre 46 e 50 anos com história familiar desconhecida, segundo tumor primário de mama em qualquer idade, ≥ 1 parente de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata de alto grau;
- história pessoal de câncer de mama triplo negativo antes dos 60 anos;
- história pessoal de câncer de mama em qualquer idade com ascendência Judia Ashkenazi ou ≥ 1 familiar com câncer de mama antes dos 50 anos, ou câncer de ovário, pâncreas ou próstata metastático em qualquer idade ou ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama no paciente e/ou nos familiares;
- câncer de mama masculino em qualquer idade;
- câncer de ovário epitelial, ou pâncreas, ou próstata metastático, em qualquer idade;
- pessoa com câncer de próstata de alto grau ou mama e descendência Judia Ashkenazi ou ≥ 1 familiar com câncer de mama antes dos 50 anos, ou câncer de ovário, pâncreas ou próstata metastático em qualquer idade ou ≥ 2 parentes com história de câncer de mama ou próstata em qualquer idade;
- pessoa com familiar de primeiro ou segundo grau que preencha os critérios acima;
- indivíduos que não preenchem os critérios acima porém possui probabilidade $>5\%$ de apresentarem mutação patogênica de *BRCA1/2* nos modelos de risco;

Anexo 5 - Recomendações do NCCN® para manejo das síndromes genéticas de alto risco para câncer de mama (NCCN 2020):

Síndrome (gene)	Idade	Recomendações
HBOC (<i>BRCA 1</i> e <i>BRCA 2</i>)	Mulheres	
	> 25 a	Exame Clínico a cada 6-12 meses
	25 – 29 a	RM com contraste anual (TS se RM não disponível)
	30- 75 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * Discutir MRR * <i>BRCA 1</i> - Discutir SOB redutora de risco entre 35 – 40 anos, se prole constituída * <i>BRCA 2</i> - Discutir SOB redutora de risco entre 40 – 45 anos, se prole constituída
	> 75 a	Rastreamento individualizado
	Homens	
	> 35 a	Exame clínico anual
	> 45 a	Rastreamento para câncer de próstata
Li-Fraumeni (<i>TP53</i>)	Câncer de mama	
	> 20 a	Exame Clínico a cada 6-12 meses
	20 – 29 a	RM com contraste anual (TS se RM não disponível)
	30 – 75 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * Discutir MRR
	> 75 a	Rastreamento individualizado
	Outros tumores	
		Exame físico completo (incluindo exame neurológico) a cada 6 – 12 meses
	> 25a ou 5a antes do 1º caso	Colonoscopia e EDA a cada 2 a 5 anos
	> 18 a	Exame dermatológico anual
		RM de corpo inteiro anual, incluindo RM cérebro * Evitar radioterapia terapêutica

Cont/ Anexo 5

Síndrome (gene)	Idade	Recomendações
Síndrome de Cowden (<i>PTEN</i>)	Mulheres	
	> 25 a ou 5-10 a antes do 1º caso de câncer de mama	Exame Clínico a cada 6-12 meses
	30 – 35 a ou 5-10 a antes do 1º caso de câncer de mama	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * Discutir MRR Rastreamento de câncer de endométrio com biópsias a cada 1 a 2 anos
	> 75 a	Rastreamento individualizado
	Homens e Mulheres	
	> 7 a	US de tireoide anual
	> 35 a ou 5-10 a antes do 1º caso de câncer colorretal	Colonoscopia a cada 5 anos
	> 40 a	US de abdome (rim) a cada 1 a 2 anos * Acompanhamento dermatológico anual * RM cerebral se sintomas
<i>PALB2</i>	> 30 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * Discutir MRR
<i>CHEK2</i>	> 40 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * MMR – evidência insuficiente; discutir baseada na história familiar (risco > 20% por modelos)
Síndrome Ataxia-Telangiectasia (<i>ATM</i>)	> 40 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * MMR – evidência insuficiente; discutir baseada na história familiar (risco > 20% por modelos) * SOB – evidência insuficiente
Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário (<i>CDH1</i>)	> 30 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * MMR – evidência insuficiente; discutir baseada na história familiar (risco > 20% por modelos)

Cont/ Anexo 5

Síndrome (gene)	Idade	Recomendações
Neurofibromatose tipo 1 (<i>NF1</i>)	> 30 a	MMG (considerar TS) anual
	>30-50 a	MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais * MMR – evidência insuficiente; discutir baseada na história familiar (risco > 20% por modelos)
Síndrome de Peutz-Jeghers (<i>STK11</i>)	> 25 a	Exame clínico semestral MMG (considerar TS) e RM com contraste anuais Colonoscopia e EDA a cada 2 a 3 anos * MMR – evidência insuficiente; discutir baseada na história familiar (risco > 20% por modelos)
	> 8 - 10 a	Avaliação do intestino delgado (TC ou enterografia) a cada 2 a 3 anos
	> 30 – 35 a	colangiograma a cada 1 a 2 anos
	> 18 – 20 a	Citopatológico Cérvico-vaginal
	> 10 a	Exame testicular anual

Fonte: NCCN (2020)

RM – Ressonância Magnética, TS – tomossíntese, MMG – mamografia, US – ultrassonografia, EDA – Endoscopia Digestiva Alta, TC – tomografia computadorizada, MMR – Mastectomia Redutora de Risco, SOB – Salpingooforectomia Bilateral

Anexo 6 - Incidência das complicações pós-operatórias relacionadas às adenomastectomias reportadas na literatura. CAP – Complexo Aréolo-papilar (NCCN 2020):

	Nº AM	Taxa geral de Complicações	Necrose do CAP	Necrose do retalho de pele	Hematoma	Infecção de Ferida Operatória	Deiscência de Ferida Operatória	Falha de Reconstrução	Excisão do CAP devido a necrose
Sacchini et al. 2006	192	43 (22.3%)	22 (11%)	19 (10%)				2 (1%)	
Petit et al. 2009	1001	358 (35.7%)	90 (9%)			20 (2%)		43 (4.3%)	50 (5%)
Spear et al. 2011	162	46 (28.4%)	11 (6.8%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	20 (8%)		5 (3%)	3 (1.8%)
Wagner et al. 2012	54	29 (53.7%)	16 (29.6%)	6 (11.1%)			1 (1.9%)		4 (7.4%)
Gould et al. 2013	113	28 (24.7%)	21 (19%)						
Fortunato et al. 2013	138	39 (28%)	6 (4.3%)	14 (10 %)				2 (1.4%)	6 (4.3%)
Colwell et al. 2014	500	60 (12.4%)	21 (4.4%)	25 (5.2%)	8 (1.7%)	16 (3.3%)		9 (1.9%)	
DellaCroce et al. 2015	116	16 (13.8%)		4 (3.4%)	3 (2.5%)		9 (7.7%)		
Tang et al. 2015	982	115 (11.7%)	27 (2.7%)	32 (3.2%)				28 (2.8%)	14 (1.4%)
Manning; Sacchini, 016	728	341 (46.8%)		273 (37.5%)	7 (1%)	31 (4.3%)		20 (2.8%)	
Orzalesi et al. 2016	1006	222 (22%)	44 (4.8%)	23 (2.3%)		15 (1.5%)	22 (2.2%)	26 (2.6%)	6 (0.6%)
DeVita et al. 2017	2023	318 (15.7%)	34 (2.1%)	101 (6.1%)	24 (1.4%)	19 (0.9%)		91 (4.5%)	
Dull at al., 2017	197	34 (17.3%)	9 (4.5%)	3 (1.5%)	5 (2.5%)	11 (5.5%)			9 (4.5%)
Galimberti et al. 2018	1989		66 (3.3%)						
Wang et al. 2019	217	60 (27.6%)	36 (16.5%)	10 (4.6%)	6 (2.8%)	13 (6%)	9 (4.1%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Frasson et al. 2020	124	2 (1.6%)	1 (0.8%)			1 (0.8%)			
Valero et al. 2020	467	221 (47.3%)	7 (1.5%)	38 (8.1%)		28 (6%)		16 (3.4%)	7 (1.5%)
Metere et al. 2020	894	150 (16.8%)	82 (9.2%)	5 (0.6%)		20 (2.2%)		34 (3.8%)	
Atual estudo	367	158 (43%)	81 (22%)	66 (18%)	32 (8.7%)	47 (12.8%)	82 (22.3%)		13 (3.5%)

Apêndice 1 - Relação das variáveis do estudo

Ficha Principal: data de Nascimento, menopausa, peso, altura, IMC, tabagismo, comorbidades, recidiva, local da recidiva do câncer de mama, data da recidiva, data da última informação ou óbito, condição na data da última informação

Ficha diagnóstico: CID 10 referentes a todas as neoplasias da paciente

Ficha resultado dos testes genéticos: qual tipo de gene e resultado do teste

Ficha Histórico Familiar de Câncer: parentesco, idade do familiar e tipo de câncer de acordo com CID 10

Ficha Lesão: resultado da biópsia de mama das pacientes em relação à lateralidade, método para guiar a biópsia, data, resultado do laudo anátomo-patológico

Ficha Imagem: resultados dos exames de imagem da mama em relação ao tipo do exame, data, BIRADS, tipo de lesão encontrada no exame de imagem, tamanho da lesão, distância em relação ao CAP, localização da lesão na mama, multicentricidade e/ou multifocalidade e resposta radiológica após quimioterapia neoadjuvante

Ficha Cirurgia: tipo do procedimento cirúrgico na mama, axila e para reconstrução, lateralidade da mama, data da cirurgia, grau de ptose mamária, peso da peça cirúrgica da mastectomia, resultado da congelação da margem retroareolar, resultado do laudo anátomo-patológico da peça cirúrgica e da margem retroareolar, resposta patológica à neoadjuvância de acordo com critérios RCB, tamanho do tumor na peça cirúrgica, complicações cirúrgicas da mama (independente do tempo de pós-operatório), se houve reoperação e tipo de reoperação e razão da reoperação, data da reoperação e se houve retirada do CAP na reoperação

Ficha tratamento adjuvante / neoadjuvante: tratamento adjuvante / neoadjuvante, tipo do tratamento, data de início e fim do tratamento oncológico

Ficha estadiamento: foi utilizado para estadiamento o TNM 8 ed ²⁰⁴

Apêndice 2 - Pôster apresentado no 23º Congresso Brasileiro de Mastologia.

INDICAÇÕES DA ADENOMASTECTOMIA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: O QUE TEM MUDADO A DECISÃO DO CIRURGIÃO?

Marina Sonagli, Eduardo Bertolli, Hirofumi Iyeyasu, Fabiana Baroni Alves Makdissi

INTRODUÇÃO

A Adenomastectomia (AM) consiste na remoção quase completa da glândula mamária mas preservando o envelope cutâneo e o complexo aréolo-papilar (CAP). Esta técnica foi inicialmente indicada para mulheres com história familiar de câncer de mama e para o tratamento de doença fibrocística da mama (1). Atualmente, pode ser realizada de modo profilático, nas pacientes portadoras de mutações genéticas associadas a maior risco de câncer de mama e de modo terapêutico, para o tratamento de tumores menores que 3 cm, periféricos ou distantes mais de 2 cm do CAP e com congelação intraoperatória da margem retroareolar negativa. Entre as vantagens em se manter o CAP na AM estão os resultados cosméticos que favorecem a autoimagem e a autoestima (2).

OBJETIVO E METODOLOGIA

Através de estudo retrospectivo de pacientes submetidas a AM no A.C. Camargo entre 2007 a 2017, buscou-se avaliar a incidência de AM profiláticas (AMP) e de AM terapêuticas (AMT) e relacionar as AMP com a presença de história familiar de neoplasias, mutações genéticas de alto risco para câncer de mama ou desejo da paciente (ausência destes critérios).

RESULTADOS

Incluídas **290 pacientes**: 77 foram submetidas a AM bilaterais (154 AM) e 213 pacientes, a AM unilaterais, totalizando 367 AM.

Incidência das AMP e AMT (figura 1):

- Entre 2007-2009: 116 AMP e 20 AMT
- Entre 2010-2013: 40 AMP e 32 AMT
- Entre 2014-2017: 71 AMP e 88 AMT

Indicações das AMP (figura 2):

- Entre 2007-2009: 7 AMP devido a mutações patogênicas, 50 por "histórico familiar de alto risco" e 59 por desejo da paciente;
- Entre 2010-2013: 14 por mutações patogênicas, 12 por "histórico familiar de alto risco" e 14 por desejo da paciente;
- Entre 2014-2017: 45 por mutações patogênicas, 18 por "histórico familiar de alto risco" e 8 pelo desejo da paciente.

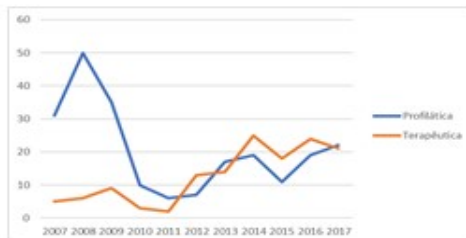


Figura 1. Número adenomastectomias (AM) profiláticas e terapêuticas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

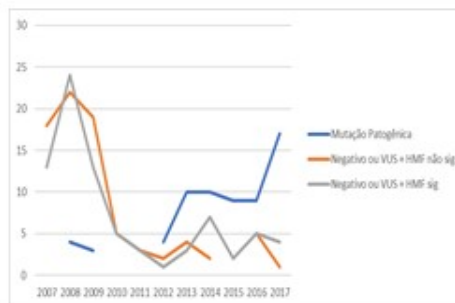


Figura 2. Número de adenomastectomias profiláticas (AMP) em pacientes de acordo com a presença de mutações patogênicas e histórico familiar de alto risco, no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2007 a 2017.

DISCUSSÃO

- Entre 2007 e 2017, houve aumento progressivo na incidência das AMT, principalmente a partir de 2010, ao mesmo tempo em que ocorreu declínio nas AMP, por fim, se equivalendo em 2017.
- O declínio na incidência das AMP no primeiro triênio ocorreu devido a redução na indicação da AMP baseada somente na história familiar ou no desejo da paciente e que a retomada das AMP ocorreu à medida que houve aumento no diagnóstico das síndromes hereditárias. Ao final da década, a maior parte das AMP foram realizadas devido a presença de mutações patogênicas, como é orientado pelo NCCN (3).

CONCLUSÃO

Com o passar do tempo, inúmeros trabalhos demonstraram que a AMT é um procedimento oncológicamente seguro, encorajando os cirurgiões a adotarem esta técnica para um número cada vez maior de pacientes. A AMP, por sua vez, tem sido cada vez menos indicada para pacientes de modo empírico, sem a comprovação de benefício através da investigação de síndromes genéticas que conferem maior risco de câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinner MI, Labandier HP. Total Mammary Adenectomy with Histologic Evaluation and Immediate Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1981 Oct;68(4):505-9.
2. Spear SL, Hannan CM, Willey SC, Cocciolo C. Nipple sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2009;
3. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. 2020.