

Data de publicação: 28 de Julho de 2017

Mastectomia profilática contralateral

Ricardo dos Santos Simões^{1,3}, Wanderley Marques Bernardo^{2,3}, Antônio Silvinato^{3,4}

1. Médico assistente, Disciplina de Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

2. Livre Docente – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

3. Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira.

4. Unimed Regional da Baixa Mogiana – Federação das Unimed do Estado de São Paulo (FESP)

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a realização da Mastectomia Profilática Contralateral (MPC), em mulheres com câncer de mama unilateral, encontra-se associada à redução da incidência de câncer de mama na mama contralateral.

Material e método: Foi realizada revisão sistemática segundo as recomendações do PRISMA. As bases de dados primárias MEDLINE e Cochrane foram consultadas, utilizando-se de termos específicos. Não se fez restrição quanto ao idioma ou ano de publicação. Os dados foram analisados por meio de instrumento qualitativo específico. A metanálise foi conduzida pelo programa RevMan 5.3 fornecido pela Colaboração Cochrane. A apresentação dos dados foi realizada por Forest Plot.

Resultados: De um total de 424 artigos, foram considerados para inclusão nesta revisão cinco estudos observacionais retrospectivos que demonstram alguma limitação metodológica. Conduzindo-se análise de 5.532 mulheres com câncer de mama unilateral, das quais 57% foram submetidas a mastectomia profilática contralateral, verificou-se redução na incidência de câncer de mama na mama contralateral e metástase a distância (RR=0,05 com IC95%: 0,02 a 0,11 e RR=0,65 com IC95%: 0,46 a 0,91, respectivamente).

Conclusões: Em mulheres que já foram diagnosticadas com câncer de mama, a indicação da mastectomia profilática na mama contralateral reduz a incidência de câncer de mama e metástase a distância.

Palavras-chaves: Prophylactic Mastectomy, prevention and control, contralateral

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres no Brasil e no mundo, sendo que no Brasil, para o ano de 2016, são esperados 57.960 novos casos¹.

As mulheres com história de câncer de mama apresentam maior risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral, estando este risco relacionado a uma variedade de fatores dentre os quais

Revisão SISTEMÁTICA



podemos destacar os fatores genéticos, história familiar e características do próprio câncer primário^{2,3}. Apesar dos estudos demonstrarem a eficácia da terapia endócrina adjuvante na redução do risco de câncer na mama contralateral, proporção crescente de mulheres em estágio inicial do câncer de mama têm sido submetidas à remoção cirúrgica da mama não acometida por meio da mastectomia redutora de risco da mama contralateral^{4,5}. Apesar dos benefícios substanciais associados principalmente à redução do risco do câncer de mama propriamente dito, seu risco-benefício é controverso em virtude dos impactos negativos que a cirurgia ocasiona sobre a autoimagem, sexualidade e qualidade de vida além das complicações relacionadas ao próprio procedimento⁶. Desta maneira, com o propósito de lastrear a tomada de decisão pela indicação ou não da mastectomia profilática contralateral em evidências robustas, objetivou-se a realização de revisão sistemática que procurou avaliar se a MPC em mulheres com câncer de mama unilateral associa-se à redução da incidência de câncer de mama na mama não comprometida.

MÉTODO

Foi realizada revisão sistemática de artigos com delineamento observacional que tiveram por objetivo avaliar se a realização da mastectomia profilática da mama contralateral sincrônica ao tratamento do tumor primário encontra-se associada a uma menor incidência de câncer de mama. Outros desfechos analisados foram sobrevida global, sobrevida livre de doença e metástase a distância. Esta revisão foi conduzida conforme as recomendações estabelecidas pelo Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)⁷.

Na seleção dos estudos foram incluídos somente aqueles que analisavam mulheres com diagnóstico de câncer de mama unilateral e que foram submetidas a mastectomia profilática contralateral, sendo estas comparadas a grupo controle, ou seja, mulheres que não foram submetidas a mastectomia profilática contralateral, mantidas sob rastreamento. Como procedimentos relacionados a mastectomia profilática ou redutora de risco da mama contralateral foram considerados a mastectomia simples ou total, adenomastectomia preservadora de pele e do complexo aréolo-papilar e adeno-mastectomia com preservação da pele, realizada em mama sem evidência clínica ou radiológica da presença de malignidade.

Estudos aos quais não tínhamos acesso ao texto completo foram excluídos da análise. A recuperação

Revisão SISTEMÁTICA

dos artigos relevantes foi conduzida por meio da estratégia descrita no Quadro 1 utilizando como bases de dados primária Medline e Cochrane, com busca finalizada em abril de 2017, sem estabelecer restrição quanto ao ano de publicação ou idioma. O processo de recuperação dos trabalhos, assim como avaliação dos títulos e resumos obtidos foram conduzidos por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas (W.M.B. e R.S.S.) de forma independente e cegada, seguindo os critérios de inclusão e exclusão conforme os componentes do P.I.C.O.⁸. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados criticamente para serem incluídos ou não na revisão. Quando havia discordância sobre a seleção dos estudos entre os investigadores, um terceiro revisor foi consultado (A.S.). Para analisar a qualidade metodológica dos artigos incluídos foi utilizada ferramenta da Colaboração Cochrane, excluindo-se três domínios relacionados a avaliação dos ensaios clínicos randomizados (geração adequada da sequência aleatória, ocultação da alocação e cegamento), não aplicáveis a esta revisão⁹.

As informações obtidas a partir dos estudos selecionados para realização da revisão sistemática foram dispostas em tabela onde foram descritas as seguintes características quando presentes nos artigos: nome dos autores e ano de publicação, desenho do estudo, número de pacientes que desenvolveram câncer de mama, número de pacientes submetidas e não submetidas a mastectomia profilática contralateral, idade, tempo de seguimento e desfechos analisados (Tabela 1). Para a realização metanálise, empregada para o cálculo do risco relativo da incidência de câncer de mama contralateral e metástase a distância, foi utilizado o programa RevMan versão 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). O modelo de efeito randômico foi utilizado na vigência de heterogeneidade.

RESULTADOS

O processo de busca, identificação e seleção dos artigos é demonstrado na Figura 1. A partir das estratégias de busca elaboradas, foram recuperados 424 artigos, dentre os quais 32 foram selecionados após leitura do título e resumo. Destes estudos, cinco foram selecionados para inclusão na revisão sistemática e metanálise. Não foram recuperados ensaios clínicos randomizados. O principal motivo de exclusão dos artigos foi o fato destes não estarem relacionados com os componentes do P.I.C.O. A avaliação metodológica dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane é apresentada nas Figuras 2 e 3. Na Figura 4 identificamos avaliação do viés de publicação

por meio do gráfico de Funnel plot.

Dados referentes a um total de 5.532 pacientes foram analisados sendo que destas, 2.700 mulheres foram submetidas a mastectomia profilática contralateral, após história pessoal de câncer de mama unilateral. A média etária dessas pacientes foi de 46 anos (Tabela 1). Com tempo médio de seguimento variando de 3,5 a 17,3 anos, observou-se que a mastectomia profilática contralateral esteve associada a redução na incidência de câncer de mama na mama contralateral, com valores variando de 78 a 98% e redução global do risco de 95% (RR=0,05 com IC95%: 0,02 a 0,11).

Com relação aos dados referentes a sobrevida global, estudos apresentam resultados conflitantes sendo demonstrado aumento na sobrevida (Boughey et al., 2010) e outros não confirmando este ganho^{11,12,13}. Dois estudos analisaram a incidência de metástase a distância, sendo identificada diferença entre mulheres submetidas e não submetidas a MPC (RR=0,65 com IC95%: 0,46 a 0,91) (Tabela 3)^{10,17}.

DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado que a mastectomia profilática contralateral encontra-se associada à redução na incidência do câncer de mama contralateral em cerca de 95% das mulheres com história pessoal de câncer de mama unilateral^{14,15}. Nossa revisão sistemática, em corroboração a estes achados, verificou redução de 95% na incidência de câncer de mama. Contudo, o impacto sobre a sobrevida global ou mesmo sobrevida livre do câncer de mama é incerto como evidenciado em outra revisão sistemática que incluiu estudos observacionais¹⁵.

Boughey et al., em estudo retrospectivo que apresentou tempo médio de seguimento ao redor de 17 anos, relataram incidência 94% menor de câncer de mama contralateral em mulheres com câncer de mama estágio I ou II que haviam sido submetidas a mastectomia terapêutica associada a mastectomia profilática contralateral¹⁰. Neste estudo, com acompanhamento significativo em longo prazo, a mastectomia profilática contralateral também esteve associada a resultados superiores de sobrevida global e sobrevida livre de doença, não sendo verificado, contudo diferença com relação a incidência de metástase a distância¹⁰. Por outro lado, van Sprundel et al., analisando mulheres portadoras das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e previamente tratadas para câncer de mama invasivo unilateral (estágio I - IIIa) não verificaram aumento na sobrevida global após condução de

Revisão SISTEMÁTICA

ajuste para ooforectomia profilática bilateral¹². Na verdade, estes autores, na ausência de condução de ajuste para a ooforectomia profilática, verificaram maior sobrevida global em cinco anos nas pacientes submetidas a mastectomia profilática contralateral, mas atribuíram estes achados a maior mortalidade verificada no grupo de pacientes mantidas sob vigilância¹².

Em corroboração a estes achados, outro estudo retrospectivo no qual foram analisadas mais de 1.000 pacientes com câncer de mama, a mastectomia profilática contralateral não esteve associada a maior sobrevida global¹³. Com tempo de seguimento médio de 6,8 anos, Peralta et al., verificaram maior sobrevida livre de doença para pacientes submetidas a mastectomia profilática contralateral (55% versus 28%, $p=0,01$), sem, contudo identificar diferença para a taxa de sobrevida global (64% versus 48%, $p=0,2$)¹¹. Mesmo após conduzir ajuste dos grupos por fatores prognósticos, não encontraram melhora na taxa de sobrevida global após 15 anos de acompanhamento¹¹.

A ausência de tradução em benefício do controle do câncer na mama contralateral, em termos de maior sobrevida global e sobrevida livre de doença, a partir da redução na incidência de câncer de mama com a indicação da MPC não é inusitada. Para muitas mulheres com câncer de mama em estadió inicial, o risco de doença metastática é maior do que o verificado para o câncer de mama contralateral². Desta maneira, é possível que os benefícios da MPC em termos de sobrevida livre da doença sejam observados apenas em certos subgrupos de pacientes. De fato, Bedrosian et al., utilizando o banco de dados Seer (Surveillance, Epidemiology, and End Results), verificaram que em pacientes com câncer de mama receptor de estrogênio positivo, a mastectomia profilática contralateral não esteve associada a maior sobrevida específica relacionada ao câncer de mama¹⁶.

Uma das limitações do presente estudo refere-se a busca dos artigos conduzida em apenas duas bases de dados e a natureza retrospectiva dos trabalhos selecionados, tornando-os sujeitos a limitações metodológicas de seleção, detecção e viés de atrito. O que faz com que esta revisão sistemática seja diferente daquela elaborada pela Cochrane em 2010 é o estabelecimento, como critério de seleção e inclusão dos estudos, da obrigatoriedade da comparação entre grupos de mulheres com história pessoal de câncer de mama submetidas e não submetidas a mastectomia profilática contralateral, fato que levou a exclusão de 28 trabalhos durante o processo de elegibilidade para incorporação na revisão sistemática, o que agregou maior especificidade ao presente estudo. Ponto forte a ser destacado, refere-se a utilização de instrumento de avaliação metodológica consensuado.

CONCLUSÃO

Para as mulheres que já foram diagnosticadas com câncer de mama unilateral, a mastectomia profilática contralateral reduz a incidência de câncer de mama na mama contralateral e metástase a distância. Com relação a sobrevida (global ou livre de doença) as evidências mostram-se limitadas.

Conflito de interesse: Os autores não declaram conflito de interesse.

Referências

1. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp> (consultado em maio 2017).
2. Schairer C, Brown LM, Mai PL. Inflammatory breast cancer: high risk of contralateral breast cancer compared to comparably staged non-inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):117-24. PubMed PMID: 21390499.
3. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer.* 1986;54(3):483-92. PubMed PMID: 3756084.
4. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group., Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):45-53. PubMed PMID: 18083636.
5. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998;351(9114):1451-67. PubMed PMID: 9605801.
6. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, Petty PM, Donohue JH, Grant CS, Sloan JA, Sellers TA, Hartmann LC. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7849-56. PubMed PMID: 16204003.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535
8. Bernardo W.M, the systematic review in the evidence based clinical practice. *Jun.* 2008 *Femina.indb335.*
9. Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1* (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.
10. Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, Sellers TA, Johnson JL, Kasner MJ, Hartmann LC, Frost MH. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2702-9. PubMed PMID: 20853163.
11. Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180(6):439-45.

Referências

PubMed PMID: 11182394.

12. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, Van't Veer LJ, Tollenaar RA. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005;93(3):287-92. PubMed PMID: 16052221.

13. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, Harris EL, Rolnick S, Pardee R, Husson G, Macedo A, Fletcher SW. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4275-86. PubMed PMID: 15795415.

14. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8). pii: dju160. PubMed PMID: 25031308.

15. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD002748. Review. PubMed PMID: 21069671.

16. Bedrosian I, Hu CY, 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. PubMed PMID: 20185801.

17. King TA, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, Morrow M. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2158-64. PubMed PMID: 21464413.

QUADRO 1: BASES UTILIZADAS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Medline: (Prophylactic Mastectomy OR Prophylactic Mastectomies OR (Mastectomy AND prevention and control)) AND contralateral

Cochrane: Prophylactic Mastectomy AND contralateral

TABELA 1: ESTUDOS SELECIONADOS

Autores e ano de publicação	Tipo de estudo	Idade	N/MPC	N/Controle	Tempo de seguimento	Desfechos
Peralta et al., 2000	Coorte retrospectiva	45,5	0/64	36/182	6,2 anos para MPC e 6,8 anos para grupo controle	Sobrevida global, sobrevida livre de doença, incidência de câncer na mama contralateral
van Sprundel et al., 2005	Coorte retrospectiva	MPC=41,5±0,9 Controle=46,7 ±1,1	1/79	6/69	3,5 anos	Sobrevida global, incidência de câncer na mama contralateral
Boughhey et al., 2010	Coorte retrospectiva	ND	2/385	31/385	17,3 anos	Sobrevida global, sobrevida livre de doença, incidência de câncer na mama contralateral, metástase a distância
Herrinton et al., 2005	Coorte retrospectiva	MPC=50 Controle=58	5/1.072	69/317	5,7 anos	Incidência de câncer na mama contralateral, sobrevida global
King et al., 2011	Coorte retrospectiva	MPC=44,8 Controle=53,2	0/407	14/2.572	4,4 anos para MPC e 6,8 anos para grupo controle	Incidência de câncer na mama contralateral, metástase a distância

Idade: anos ± desvio padrão; N: Casos com câncer de mama; MPC: Mastectomia profilática contralateral; Controle: Não submetidas a MPC; Tempo de seguimento: anos; ND: Não disponível

FIGURA 2: RISCO DE VIÉS, JULGAMENTO DO AUTOR E CRITÉRIOS PARA JULGAMENTO

	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bouayer et al. 2010		+	
Herinton et al. 2005	+	+	
King et al. 2011	+	+	
Peralta et al. 2000	+	-	
van Sprundel et al. 2005	+	+	+

FIGURA 3: GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS EXPRESSO EM PORCENTAGEM

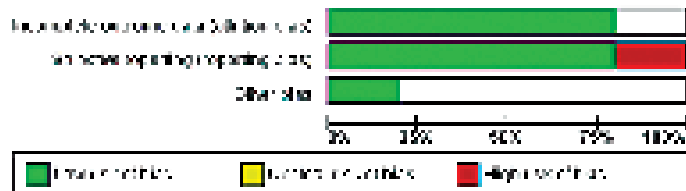


TABELA 2: INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA NA MAMA CONTRALATERAL

Estudo (Primeira Autoria)	MCF		Câncer de Mama		Efeito Pooled (MCF) (95% CI)
	Resposta (n/N)	IC95%	Resposta (n/N)	IC95%	
Liaw et al. (2011)	4/114	3,5	11/114	9,6	95% (2,2-17,0)
Liaw et al. (2012)	5/292	1,7	11/292	3,8	95% (1,1-6,5)
Wang et al. (2011)	5/47	10,6	20/47	42,6	95% (5,2-24,9)
Chen et al. (2011)	1/34	2,9	11/34	32,4	95% (1,1-6,5)
van't Veer et al. (2007)	4/80	5,0	6/80	7,5	95% (2,2-10,8)
Total (95% CI)	19/374	5,1	59/374	15,8	95% (3,2-8,1)
Total (95% CI)	19/374	5,1	59/374	15,8	95% (3,2-8,1)

Diagrama de Floresta: Incidência do Câncer de Mama na Mama Contralateral. O eixo horizontal representa a incidência em porcentagem, variando de 0 a 20%. A linha vertical indica o efeito pooled a 5,1%. Cada ponto representa o estudo individual com seu intervalo de confiança de 95%.

TABELA 3: INCIDÊNCIA DE METÁSTASE A DISTÂNCIA

Estudo (Primeira Autoria)	MCF		Câncer de Mama		Efeito Pooled (MCF) (95% CI)
	Resposta (n/N)	IC95%	Resposta (n/N)	IC95%	
Liaw et al. (2011)	15/114	13,2	10/114	8,8	95% (4,1-12,4)
Wang et al. (2011)	5/47	10,6	20/47	42,6	95% (5,2-24,9)
Total (95% CI)	20/161	12,4	30/161	18,6	95% (7,0-18,1)
Total (95% CI)	20/161	12,4	30/161	18,6	95% (7,0-18,1)

Diagrama de Floresta: Incidência de Metástase a Distância. O eixo horizontal representa a incidência em porcentagem, variando de 0 a 20%. A linha vertical indica o efeito pooled a 12,4%. Cada ponto representa o estudo individual com seu intervalo de confiança de 95%.

FIGURA 4: AVALIAÇÃO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO

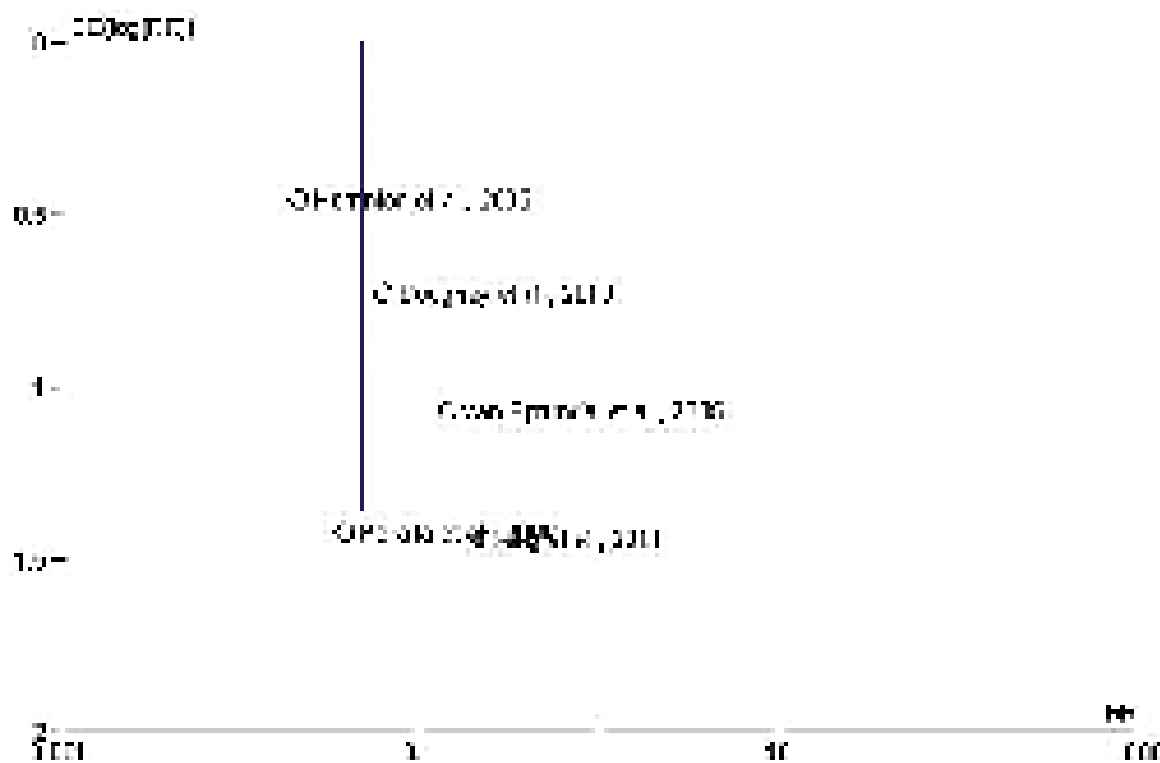


FIGURA 1: FLUXOGRAMA PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

