

Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2

Breast cancer associated to BRCA 1 and 2 genetic mutations

SALVADOR ALBERTO CALDERÓN DEL VALLE¹, LUIS JAVIER GALLÓN VILLEGAS²
Forma de citar: Calderón Del Valle SA, Gallón Villegas LJ. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2. Rev CES Med 2012; 26(2): 185-199

RESUMEN

Entre el 5 al 10 % de los cánceres de ovario y mama son atribuidos a una transmisión autosómica dominante de mutaciones heredadas en los genes BRCA 1 y BRCA 2. Estos explican el 90 % y el 50 % de los cánceres hereditarios de ovario y mama, respectivamente. Las mujeres que heredan la mutación en el gen BRCA tienen mayor riesgo de cáncer de mama, de ovario y los varones poseedores de dicho gen tienen un riesgo de cáncer de próstata. Las mujeres con la mutación en el gen BRCA 2 también tienen riesgo (aunque menor) de presentar cáncer de mama y de ovario, y en varones hay un riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, hay otros síndromes que explican el cáncer hereditario de mama y ovario y otros genes que aún están por descubrirse. Entre estos están el Lynch II, el síndrome Li-Fraumeni, el síndrome de ataxia – telangiectasia, el síndrome de Cowden y el síndrome de Bloom. En la actualidad es posible ofrecer la identificación de estas mutaciones con base en el DNA y en una historia familiar completa, pero la utilidad de la predicción de las pruebas genéticas requiere de una adecuada asesoría para la interpretación de sus resultados.

1 Ginecólogo, Máster en Senología. Clínica Universitaria Bolivariana
2 Ginecólogo mastólogo en medicina fetal SAS y de SaludCoop en Medellín

Recibido: octubre 17 de 2012. **Revisado:** noviembre 23 de 2012. **Aceptado:** noviembre 28 de 2012

PALABRAS CLAVE

Cancer mamario

Mutaciones genéticas

Mastectomía profiláctica

BRCA

ABSTRACT

Between 5 and 10 % of breast and ovarian cancers can be traced to an autosomal dominant mode of inheritance of hereditary mutations in a pair of genes known as BRCA 1 and BRCA 2. They explain 90 % and 50 % of hereditary breast and ovarian cancer, respectively. Women carrying a mutation in the BRCA 1 gene, have a life risk for developing breast cancer and for ovarian cancer, a higher risk of colon cancer and men have a high risk of prostatic cancer. Women having the BRCA 2 gene mutation also have the same risk to develop breast cancer but the ovarian cancer is lower (10 % at 70 years) and is characterized for a risk of 6 % of breast cancer in men. Besides there are other known causes of these hereditary syndromes, other implicated genes still to be discovered. The more renoume syndromes are Lynch II, Li-Fraumeni, Ataxia – Telangiectasia, Cowden and Bloom syndromes, etc. Currently, it is possible to convey detection of carriers of these mutations based on DNA and a complete family history, but the useful prediction of genetic tests requires a formal counseling to interpret the results.

KEY WORDS

Breast cancer

Genetic mutations

Prophylactic mastectomy

BRCA

INTRODUCCIÓN

En el mundo en el año 2008, el cáncer de mama fue el que se presentó con mayor incidencia, con 39 casos por cada cien mil mujeres. En Antioquia, en el periodo 2007 a 2009, este cáncer fue el diagnosticado con mayor frecuencia entre las mujeres. En el análisis de este periodo aportó el 29,3 % de los diagnósticos de malignidad (1), observándose un continuo aumento con respecto a otros períodos, tal como lo refiere GLOBOCAN 2008, en donde se menciona que este tumor es el más importante, seguido por el cáncer de cérvix y colon. Al analizar el comportamiento de este tumor por grupo de edad, se identificó que el 16,3 % corresponde al grupo de las pacientes entre 45 a 49 años, con un porcentaje acumulado del 38 % en menores de 50 años (6). En Estados Unidos, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres (2, 3,4).

Se estima que el 5 al 10 % de los cánceres de mama y ovario son atribuidos a síndromes hereditarios con transmisión autosómica dominante (5). Estos se caracterizan por una edad de aparición más temprana que la del cáncer esporádico, transmisión vertical, presentación bilateral o de múltiples cánceres primarios en un individuo y asociación familiar con otros cánceres (6).

La biología molecular, ha detectado entre otras explicaciones, la inestabilidad genética y diversas mutaciones en genes supresores tumorales. Dentro de este grupo de genes están los denominados BRCA 1 y BRCA2 (por sus siglas en inglés *breast related cancer allele 1 y 2*), los cuales están asociados a una mayor presentación de cáncer de mama y ovario y contribuyen al 90 % de los cánceres de ovario hereditarios y por lo

menos al 50 % de los mamarios correspondientes (7-10).

OBJETIVO

Esta es una revisión de la literatura publicada desde el año 1994 hasta la fecha, sobre los cánceres de mama debidos a mutaciones en los genes supresores tumorales BRCA 1 y 2. El propósito de dicha revisión es brindar al clínico información sobre las mutaciones genéticas que llevan al cáncer hereditario de mama, para que el grupo médico, en general, participe en futuras investigaciones e identifique los grupos de mujeres con mayor riesgo de presentación de una alteración genética heredada expresada como cáncer mama.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó la literatura científica publicada en inglés y castellano durante los últimos 18 años en las bases de datos de MEDLINE, en el directorio del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, Pubmed y en el Uptoday. Se utilizó para la búsqueda las siguientes palabras clave en ambos idiomas: mutaciones BRCA, cáncer hereditario de mama, mastectomía profiláctica. El proceso de búsqueda y revisión fue realizado por los dos autores, de forma independiente, y posterior acuerdo entre ambos, con lo cual se obtuvo una considerable cantidad de artículos que cumplían criterios de calidad metodológica y contenido.

De manera adicional fueron tenidas en cuenta las publicaciones realizadas por la Sociedad Americana de Cáncer, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, el Grupo Americano de Ginecología Oncológica, el Consorcio de Estudios Genéticos del Cáncer de los Estados Unidos, el grupo del Proyecto Quirúrgico Nacional

Adyuvante para la mama y colon, el Grupo Colaborador en los Estudios del Cáncer de Mama de los Estados Unidos, el Grupo Americano de Operaciones en Servicios Preventivos y la Sociedad Europea de Oncología.

Valoración del riesgo genético del cáncer de mama basado en la historia familiar

El análisis genealógico de las familias con una incidencia alta de cáncer mamario y ovárico, brindó la primera prueba de la existencia de los síndromes hereditarios de cáncer. La menor edad al diagnóstico en los casos familiares se interpretó como prueba de apoyo de una base genética, dado que es más probable que el inicio a edad temprana sea producto de una mutación en la línea germinal (11).

Los estudios de Lynch *et al.*, en familias con cáncer hereditario de ovario y mama reportan una edad promedio, al momento del diagnóstico, de 52,4 años para el cáncer de ovario, en comparación con la edad promedio de 59 años en la población general y una edad de inicio del cáncer de mama generalmente antes de los cuarenta años. Encontró, también, una mayor frecuencia de cáncer de mama bilateral y de cáncer de ovario simultáneo en mujeres con cáncer de mama de inicio temprano (12).

Un antecedente familiar de cáncer de mama aumenta el riesgo, especialmente si el familiar es diagnosticado en etapa premenopáusica. Además, el antecedente familiar de cáncer mamario coloca a una mujer en mayor riesgo de cáncer de colon, ovario y a sus hermanos de próstata (13-16).

Para determinar el riesgo individual es necesario definir la estructura familiar, por medio del árbol genealógico de tres generaciones (11). Debe ser realizado por un asesor genético quien recopila una información de los integrantes del grupo familiar e identifica un patrón de transmisión de la

enfermedad y presenta una imagen precisa de la gravedad del riesgo (17).

Historia familiar como factor de riesgo para cáncer de mama

Entre 5 a 10 % de las mujeres tienen una hermana o la madre con cáncer de mama y hasta un 20 % a un familiar de segundo grado de consanguinidad con este cáncer (18,19). Hay muchos estudios que coinciden en dar un valor de riesgo a la historia familiar. Al respecto, un meta análisis realizado por Pharoah *et al.*, encontró que un familiar en primer grado con cáncer de mama, confiere un riesgo relativo de 2,1 y el riesgo varía con la edad de inicio del familiar afectado: a menor edad, mayor riesgo (20).

En general, se considera que el riesgo de herencia es mayor según el número de familiares afectados y la cercanía del parentesco (14-16). El número de mujeres en la familia influye sobre la utilidad de la historia familiar: aquellas con pocas mujeres dificultan identificar la susceptibilidad genética, mientras que las numerosas, la proporción de las afectadas sobre las no afectadas, da un mejor indicador de riesgo que el número absoluto de los familiares afectados (18-20).

La historia familiar de cáncer de ovario se asocia con un riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se ha encontrado un riesgo moderado de 1,27 para un familiar de primer grado con cáncer de ovario (21,23).

Aproximadamente en el 5 al 10 % de los cánceres de mama y ovario se evidencia una herencia autosómica dominante, caracterizada por la transmisión de la predisposición al cáncer de generación en generación y la presentación de la alteración genética heredada en el 50 % de los individuos susceptibles. Los síndromes asociados a cáncer de mama de transmisión autosómica dominante son: el síndrome debido a mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2, el

síndrome Li-Fraumeni, el síndrome de Cowden, el síndrome de Peutz-Jeghers y el cáncer de colon no polipósico hereditario (3,23).

Síndromes familiares de cáncer de mama: relacionados a los genes BRCA 1 BRCA 2

Algunos estudios evalúan la frecuencia en las mutaciones BRCA 1 ó 2 en mujeres con cáncer de mama y ovario concluyendo que hay características personales que predicen la probabilidad de tener una mutación en los genes BRCA como cáncer de mama a edad temprana, cáncer de mama bilateral, historia de cáncer de mama y ovario o la presencia de cáncer de mama en miembros masculinos y, como características familiares, la presentación de múltiples casos de cáncer de mama y ovario, uno o más miembros de la familia con dos cánceres primarios o la descendencia judía – Ashkenazi (15,24,25).

Para la identificación de la susceptibilidad familiar al cáncer se requiere una historia familiar de cáncer detallada que incluya los sitios anatómicos, información del estado de salud de los parientes de primer y segundo grado, con particular atención a la edad de inicio del cáncer, presencia de múltiples cánceres primarios, bilateralidad de los tumores; adicionalmente, debe consignarse el patrón de distribución del cáncer en la familia y la exposición a agentes carcinógenos (26).

Actualmente, el riesgo de cáncer en portadores de una mutación en la línea germinal BRCA 1 ó 2 puede ser determinado con alto grado de precisión, lo que ha llevado a establecer que la etiología de la mayor parte de los cánceres ováricos hereditarios y por lo menos la mitad de los mamarios correspondientes, son debido a estas mutaciones (25,26).

Gen supresor tumoral BRCA 1

En 1994 se identificó el gen BRCA 1 en el brazo largo del cromosoma 17 q 21 y se demostró que sus mutaciones se asocian con el cáncer mamario y ovárico en familias afectadas, con una fre-

cuencia en la población general estimada entre 0,04 y 0,2 %. El BRCA 1 es un gen grande que contiene 22 exones, con funciones de interacción proteica y reparativa en el DNA (27,28).

Jensen y colaboradores demostraron que el gen BRCA 1 era una proteína de la familia granina, activada por adenosin monofosfato cíclico (AMPC). Su expresión es regulada por estrógenos, en diversos tejidos neuroendocrinos tales como el cerebro, la hipófisis, las glándulas suprarrenales y el tiroides (29) Holt *et al.* evidenciaron que la proteína BRCA 1 era un inhibidor selectivo del crecimiento de células ováricas y mamarias. Esto demostró que el gen BRCA 1 era un mediador del crecimiento celular al inhibir la proliferación de células epiteliales de la mama, encontraron actividades supresoras tumorales del gen y llevó a la consideración que el BRCA 1 es necesario para el crecimiento y desarrollo tisular normal. (30,31)

Los estudios iniciales en familias con antecedentes de inicio de cáncer a edad temprana, sugieren que las mutaciones en el gen BRCA 1 son responsables de aproximadamente el 50 % de los cánceres hereditarios de mama y del 90 % de los ováricos correspondientes. Las familias con mutaciones en el gen BRCA 1, tienen un riesgo de presentar cáncer de mama de 80 a 90 % y un riesgo de 30 a 60 % para el de ovario, con un riesgo global hasta un 95 % para ambos tumores. Los portadores de la mutación con un cáncer primario de mama tienen un riesgo de 64 % de desarrollar enfermedad contralateral y un riesgo de 44 % de desarrollar un cáncer de ovario a la edad de 70 años.

Además, la posibilidad de presentar cáncer de colon es de cuatro veces respecto a la población general (riesgo de 6 % a los 70 años de edad) y de la presentación de cáncer de próstata en los varones es de tres veces (riesgo de 8 % a los 70 años de edad) (32). La posición intragénica de las mutaciones del gen BRCA 1, tiene influencia sobre la relación de cáncer de mama y ovario, las mutaciones en el extremo carboxilo

(3´) producen una frecuencia más alta de cáncer mamario y las mutaciones en el extremo amino - proximal del gen (5´) confieren un riesgo mayor para el cáncer ovárico (32).

La proporción de cáncer de mama en la población general debido a la mutación de BRCA 1 es de 5,3 % para las mujeres menores de 40 años, 2,2 % para las mujeres entre 40 y 49 años y de 1,1 % para las mayores de 50 años y para el cáncer de ovario es 5,7 %, 4,6 % y 2,1 %, respectivamente (33).

Los cánceres de mama relacionados con BRCA 1 son, en su mayoría, ductales infiltrantes, también se presenta un exceso de la forma medular (13 %); además, exhiben un pobre grado histológico, un índice mitótico alto, mayor aneuploidía y usualmente tiene receptores hormonales negativos y no sobre-expresan el HER 2 (9). Se diagnostican en etapas más tempranas, y presentan tasas similares de recurrencia y mortalidad si se compara con el cáncer de mama no hereditario (34). Exhiben una mayor sensibilidad a la quimioterapia, parecida a la de los tumores de mama, que se caracterizan por tener una tasa de proliferación elevada (36). Los carcinomas de ovario en mujeres portadoras de la mutación en BRCA 1, tienen una mayor sobrevida media (77 meses) comparada con la del cáncer no hereditario (29 meses) (34).

Gen supresor tumoral BRCA 2

En 1995 se identificó un segundo gen que fue denominado BRCA 2, al encontrar una mutación en el cromosoma 13 (13q12 – q13). (35). La mutación de BRCA 2 confiere un alto riesgo para cáncer mamario pero no para el ovárico. El riesgo para toda la vida de cáncer de mama en portadores del gen se estima entre el 80 al 90 %, y para el cáncer de ovario oscila entre 10 y 20 % (3).

Se le atribuye la aparición de cáncer de mama masculino en los grupos familiares. La mutación del gen BRCA 2, explica el 40 % de los cánceres de mama hereditarios y el 5 al 10 % de los ová-

ricos correspondientes. El riesgo es de 7 % para el cáncer mamario masculino, 8 % para el cáncer de próstata, además, presenta una asociación con los carcinomas de páncreas, cabeza y cuello, colon, esófago, pulmón, tumores hematopoyéticos y el melanoma maligno (3).

Las características clínicas y patológicas de los cánceres mamaros parecen ser similares a los esporádicos, el mayor tipo histológico es el ductal infiltrante. Hay un exceso de presentación de la forma lobular-tubular, y muestran unas características patológicas menos agresivas. Hay pocos estudios disponibles sobre los receptores hormonales y la expresión del HER 2, pero parece que su expresión es similar a los cánceres esporádicos (36)

Mutaciones de fundador en los genes BRCA 1 Y BRCA 2

Las mutaciones de fundador son las surgidas de un solo ancestro o una población específica. Los judíos Ashkenazi conforman el grupo con mayor prevalencia de ellas, hasta en un 2,5 %. Struwing encontró que las mutaciones más frecuentes eran 185 del AG para BRCA1 y 6174 del T para BRCA2, y por lo menos una de las tres mutaciones se presentaban en el 2,3 % de la población. La frecuencia fue mayor para mujeres afectadas por cáncer en estado premenopáusico (14 %).

La mutación 185 del AG posee la mayor penetrancia para desarrollar cáncer de ovario (19 % de las mujeres con cáncer de ovario diagnosticado antes de los 50 años) dando un riesgo de 70 % para desarrollar cáncer de ovario o mama. Una de cada 50 mujeres judías son portadoras de la mutación 185 del AG ó 6174 del T, correspondiendo al 25 % del cáncer de mama de inicio temprano y al 90 % de los cánceres familiares de mama y ovario múltiples (37).

La presencia de mutaciones específicas o de fundador tiene implicaciones prácticas para las

pruebas genéticas, ya que así los laboratorios pueden ofrecer pruebas dirigidas específicamente para alelos propios de los grupos étnicos. En Colombia, en dos estudios reportados por Torres y colaboradores en la población bogotana, encuentra cinco mutaciones fundadoras para los BRCA (38,39).

Pruebas genéticas e implicaciones clínicas

Se debe considerar la realización de pruebas genéticas para las mujeres con una alta probabilidad de ser portadoras de las mutaciones en los genes BRCA 1 o BRCA 2 basadas por una historia personal y familiar detallada. Los expertos recomiendan las pruebas sólo cuando el análisis del árbol genealógico sugiere la presencia de un síndrome de cáncer hereditario donde es posible la identificación de una mutación específica (40). La información es más útil se presenta cuando el primer individuo estudiado es el afectado por el cáncer, por que así se determina la base genética. Una prueba negativa en una persona sana familiar del caso índice no tiene un valor determinado, debido a que un resultado negativo no descarta la presencia de susceptibilidad genética al cáncer de su familia ni a la misma persona que se realizó la prueba; también deben considerarse las implicaciones de un resultado falso positivo (40).

Debido a que estas mutaciones suceden a todo lo largo de los genes, el método más confiable de detección se logra al secuenciar toda la región de codificación del gen. La secuenciación del DNA puede definir la localización y la naturaleza de la mutación, presentando una tasa muy baja de falsos negativos. Aunque la secuenciación automatizada del DNA es una prueba costosa sigue siendo el método estándar para detectar mutaciones en los genes BRCA (40).

Aunque se han encontrado las mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2 en algunas mujeres sin antecedente familiar de cáncer mama o de ovario, su baja incidencia y las consideraciones en cuanto al costo prohíben el muestreo de mutaciones

en la población general (probabilidad menor al 5 %). En el otro extremo, en las familias con dos casos de cáncer de mama y dos de cáncer de ovario, la probabilidad de hallar una mutación puede ser de 80 % a 90 %. (41)

Algunos autores recomiendan realizar estas pruebas genéticas cuando el riesgo familiar de cáncer hereditario estimado según modelos predictivos sea por lo menos entre 10 a 20 % (42).

La *Sociedad Americana de Genética Humana*, el *Grupo de Genética del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos* y el *Comité de Genética del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia* recomiendan un consentimiento informado como parte integral de la consejería genética, en forma previa a la realización de las pruebas moleculares (40).

RECOMENDACIONES

La *Sociedad Americana de Cáncer* estima que una de cada ocho mujeres presentará cáncer de mama y este riesgo es mayor ante la presencia de antecedentes familiares. Con el descubrimiento de los genes de susceptibilidad genética, como el BRCA 1 y BRCA 2, hoy se puede identificar con mayor precisión el grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer (41).

Crterios para remitir a la unidad de consejería genética

En los siguientes casos está aceptado y justificado el estudio genético de los genes BRCA1 y BRCA2 (3, 4).

1. Familias con un único caso de cáncer de mama: diagnosticado antes de los 30 años, o primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores), o presencia simultánea con cáncer de ovario.
2. Familias con dos casos en familiares de primer grado: dos casos de cáncer de mama o

bilateral, (al menos uno diagnosticado antes de los 50 años), o dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o cáncer de mama y cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama o de ovario en una mujer (independientemente de la edad).

3. Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, y al menos dos en familiares de primer grado.
4. Mujer Ashkenasi con cáncer de mama antes de los 60 años.
5. Probabilidad del 10 al 20 % de encontrar una mutación basado en modelos predictivos tales como BRCAPRO, BOADICEA, IBIS o la puntuación de Manchester.
6. Además de las características patológicas del cáncer de mama, tales como carcinoma medular y el fenotipo triple negativo en mujeres menores de 50 ha sido evaluada como una estrategia costo efectiva.

OPCIONES DE MANEJO

Fueron desarrolladas para individuos conocidos como portadores de la mutación BRCA 1 o BRCA 2, también pueden ser apropiadas para quienes desconocen este estado pero tienen una alta probabilidad de ser mutantes, ya sea porque provienen de familias con mutación ya conocida o porque presentan una predisposición autosómica dominante de cáncer de ovario o de mama de inicio temprano (3,42).

Opciones de vigilancia para el cáncer de mama

Auto examen de mama

Realizarlo mensualmente desde los 18 años de edad. Dada la limitada sensibilidad de la mamografía

grafía en la mujer joven, hace que el autoexamen de las mamas tenga un valor potencialmente mayor para las mujeres portadores de la mutación BRCA que para mujeres con un riesgo promedio (3).

Examen clínico de la mama

Efectuarse semestral desde los 25 años de edad. Sólo el 10 % de los cánceres de mama, aproximadamente, pueden ser detectados por el examen físico de forma exclusiva. Su sensibilidad es variable (entre 17 y 89 %) y es afectada por el estadio de la enfermedad, el tamaño del tumor y la experiencia del examinador. No obstante, es considerado útil especialmente en las mujeres con riesgo de presentar cáncer de mama de inicio temprano (3, 42,43).

Mamografía

La susceptibilidad genética al cáncer confiere una sensibilidad mayor a la radiación y sumado a la sensibilidad disminuida de la mamografía en las mujeres jóvenes, genera controversias en el uso del examen para las mujeres jóvenes con riesgo genético. Sin embargo, la mayoría de las asociaciones americanas y de expertos consideran que el beneficio sobrepasa el riesgo en este grupo de mujeres y recomiendan la mamografía anual desde los 25 a 35 años en las portadoras de una mutación en los genes BRCA 1 o 2 (3, 44,45).

Ecografía mamaria

Tiene una sensibilidad entre 32 y 44 % en mujeres con riesgo hereditario. La adición de la ecografía a la mamografía incrementa ligeramente la sensibilidad del cribado, ya que permite detectar cánceres ocultos a la mamografía, especialmente en mujeres jóvenes con mamas densas (3,46).

Resonancia magnética mamaria (RM)

Es una prueba con ventajas sobre la mamografía. No tiene riesgo de irradiación, es útil en

mamas densas y, aunque más inespecífica, su sensibilidad es superior a la de la mamografía. Las series publicadas corresponden a estudios prospectivos no-aleatorizados, que afirman congruentemente que la RM mamaria es mucho más sensible (71-100 %) que la mamografía para la detección de cáncer de mama (3). Entre sus inconvenientes se destacan su elevado costo económico, el tiempo requerido por exploración, la sensación claustrofóbica que experimentan algunas pacientes, la contraindicación en portadoras de implantes metálicos y su menor especificidad.

La *American Cancer Society* ha recomendado la utilización de la RM mamaria anual en el cribado de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, particularmente en portadoras de mutación en BRCA y familiares no testados de portadores de BRCA (3,47)

En las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario en las que tras realizarse el estudio genético no se ha detectado ninguna mutación patogénica, las medidas de seguimiento clínico y radiológico que se recomiendan son similares a las de las pacientes portadoras de mutación (4).

Seguimiento clínico en varones portadores de mutaciones en BCRA

Solo se recomienda el seguimiento clínico con autoexploración mamaria mensual y advertir al individuo ante la aparición de cualquier anomalía. En estos casos se realizará una exploración clínica y valoración con mamografía o ecografía mamaria. Dado el aumento de riesgo de cáncer de próstata que conllevan estas mutaciones, especialmente con BRCA2, también se recomienda cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40-50 años (48)

Quimioprevención

En las pacientes con cáncer hormonodependiente, el tratamiento con tamoxifeno obtiene

una reducción del 39 % en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral (49). La quimiopreención con tamoxifeno durante cinco años reduce la incidencia de cáncer de mama en aproximadamente 50 por ciento en las mujeres con un riesgo moderadamente mayor de cáncer de mama (mujeres mayores de 35 años de edad con antecedentes de carcinoma lobular in situ o aquellas con un riesgo a cinco años estimada de al menos 1,66 por el modelo de Gail, pero que no tienen el síndrome de cáncer heredo familiar), beneficio que se mantiene durante 5 a 10 años después de la interrupción del tratamiento (49).

El uso de tamoxifeno se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica, cáncer de endometrio y síntomas relacionados con la menopausia; pese a ello, la utilización de tamoxifeno como preventivo en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y bajo riesgo de complicaciones es una opción a considerar. En mujeres con bajo o moderado riesgo no está indicado de forma rutinaria, ya que sus inconvenientes pueden superar las ventajas (49).

Con respecto al uso de tamoxifeno como agente quimiopreventivo en portadoras de mutación en BRCA los datos son escasos y contradictorios. En un sub-análisis del estudio de quimiopreención con tamoxifeno NSABP-P1, entre las mujeres que desarrollaron cáncer de mama, en sólo el 6,6 % se encontró una mutación en BRCA1 o BRCA2. Este sub.-análisis muestra una reducción ligeramente significativa del riesgo entre las portadoras de mutación BRCA2, pero no en portadoras de BRCA1 (51).

Sin embargo, en un gran estudio retrospectivo de casos y controles en portadoras de BRCA Gronwald *et al.* demostraron una significativa reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral entre pacientes en tratamiento adyuvante con tamoxifeno por su primer cáncer de mama. El tamoxifeno protegía contra el cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación

en BRCA1 o BRCA2 y este efecto se observó tanto en mujeres premenopáusicas como en mujeres con una menopausia natural, pero no en las mujeres ooforectomizadas (52). El tamoxifeno tiene un perfil de toxicidad favorable en mujeres menores de 50 años, y podría ser considerado una opción razonable para la reducción del riesgo de cáncer de mama, especialmente en portadoras de mutación en BRCA2 (mayor propensión a cánceres con receptor estrogénico-positivo) que escogen la vigilancia intensiva (52).

Los resultados del estudio NSABP P-2 (STAR), que comparaba los efectos de tamoxifeno y raloxifeno como agentes quimiopreventivos en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama, mostró que el raloxifeno es tan efectivo como tamoxifeno en la reducción de riesgo de cáncer de mama invasivo, tiene menor riesgo de complicaciones (eventos tromboembólicos y cataratas), y de cáncer uterino, aunque no significativo. No obstante hubo una mayor reducción de casos de carcinomas no-invasivos con tamoxifeno, estas diferencias no fueron significativas. No hay datos de raloxifeno en mujeres premenopáusicas (49). Sin embargo, actualmente no hay suficientes datos para hacer recomendaciones con un alto grado de evidencia, a favor o en contra del uso de estos fármacos en quimiopreención en pacientes con las mutaciones de los BRCA (53).

Se está investigando el papel de los inhibidores de aromataza en la reducción de riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Los inhibidores de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado ser superiores a tamoxifeno en la reducción del riesgo de recaída en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama operable, y apuntan a una reducción de mortalidad con un mayor seguimiento (17). Ofrecen un perfil de toxicidad más favorable (artralgias y osteoporosis) pero con un costo más elevado.

En los estudios de adyuvancia se observó que los inhibidores de aromataza reducían aproxi-

madamente un 50 % la incidencia de nuevos cánceres de mama contralaterales con respecto a tamoxifeno (17). Debido a estos resultados prometedores se han puesto en marcha varios estudios clínicos cuyo objetivo es demostrar una reducción en la incidencia de cáncer en mujeres postmenopáusicas sanas con elevado riesgo de cáncer de mama: el IBIS-II (compara cinco años de anastrozol frente a placebo), MAP-3/EXCEL (cinco años de exemestano frente a placebo) o el APRES (exemestano vs. placebo en postmenopáusicas portadoras de mutación en BRCA) (17).

Algunos datos preliminares sugieren que la adición de selenio en la dieta podría reducir la tasa de rotura cromosómica en tejidos normales de portadores de la mutación en BRCA1, por lo que actualmente está siendo investigado como un posible agente de quimioprevención (36).

Opciones quirúrgicas

La decisión de una mastectomía bilateral profiláctica y el momento de su realización es muy compleja. Es de un procedimiento irreversible, con una morbilidad quirúrgica asociada, supone un cambio en la imagen corporal y en la sexualidad de la mujer, con un claro impacto psicológico. Se ofrece a la mujer como una opción preventiva, no como una recomendación directiva. No hay unanimidad en el modelo quirúrgico. Se dispone de dos opciones: la mastectomía simple o total (y una variante de ésta, denominada mastectomía ahorradora de piel) y la mastectomía subcutánea (54).

Mastectomía simple y la mastectomía ahorradora de piel

Elimina la totalidad de la mama incluido la areola y el pezón. Parece ser muy eficaz a pesar de que no se hayan realizado estudios formales aleatorizados (3). Algunos análisis retrospectivos con periodos de seguimiento de 13-14 años indican que la mastectomía bilateral reduce el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en un 90 % en

mujeres con riesgo portadoras de mutación en BRCA1/2 (55,56).

Una variante es la mastectomía ahorradora de piel o *skin-sparing mastectomy*, en la cual se reduce la cantidad de piel extirpada que incluye la areola y pezón, permite con más facilidad la reconstrucción inmediata, porque recubre mejor el material empleado para crear el volumen mamario (57). Con esta técnicas se ha demostrado reducción de el riesgo de padecer cáncer de mama en un 90 %, según los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en la Universidad de Rotterdam en un programa de cáncer familiar, en portadoras de mutaciones de BRCA 1 ó 2 (58).

Los datos disponibles con un seguimiento mayor corresponden a pacientes que ya habían sufrido un cáncer de mama, a las que se les practicó, con carácter profiláctico, una mastectomía simple con reconstrucción inmediata en la mama contralateral, e indican que la tasa de carcinomas aparecidos es menor del 1 % y la reducción de mortalidad por cáncer de mama de un 43 % (3,59). Como algunos autores detectan hasta un 10 % de carcinomas ocultos tras la mastectomía profiláctica se ha propuesto combinarla con resonancia previa o con la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (60).

Mastectomía subcutánea

Consiste en la exéresis del tejido glandular mamario, preservando la totalidad de la piel de la mama, incluidos la areola y el pezón. No obstante deja como mínimo un 5 % de parénquima mamario en la zona retroareolar y en la prolongación axilar, el cual es susceptible de cancerización. Esta técnica no ha sido estudiada mediante ensayos aleatorizados como una forma válida de tratamiento y tampoco se dispone de datos de seguimiento a largo plazo que confirmen su eficacia, por lo que se considera en fase de investigación. Con todo, es muy atractiva porque consigue un resultado estético superior y los datos preliminares sobre el fracaso de la técnica son anecdóticos (3,61, 62).

En el estudio retrospectivo con más tiempo de seguimiento (mediana de 13,4 años), la reducción del riesgo calculado en portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2 después de la mastectomía profiláctica bilateral fue del 89,5 y 100 % (63,64).

La mastectomía profiláctica contra lateral es una opción a considerar en las portadoras de las mutaciones BRCA con diagnóstico de cáncer unilateral, para disminuir el riesgo en la mama sana. Todavía hay datos limitados para demostrar la disminución de la mortalidad después de MPC, ya que el pronóstico está dado por el diagnóstico de la mama afectada (3).

Ooforectomía profiláctica bilateral

Se asocia a una reducción de riesgo de cáncer de mama y de ovario, y de una disminución general de la mortalidad, en mujeres premenopáusicas portadoras de la mutación BRCA. La reducción es más significativa en las mutaciones BRCA 2. Se recomienda efectuar después de los 35 años y con paridad satisfecha. (3).

Tratamiento de cáncer mamario en las portadoras de la mutación

Cirugía

Se ha demostrado supervivencia global comparable en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA 2 tratados con cirugías conservativas (3). La falta de quimioterapia es el único factor predictor independiente de fracaso local en las tratadas con cirugías conservadoras. La decisión sobre el tratamiento quirúrgico debe basarse en los mismos parámetros que se usan para el tratamiento del cáncer esporádico, teniendo en cuenta el mayor riesgo de cáncer de mama contralateral (3)

Es objeto de investigación si la ooforectomía profiláctica se asocia con una significativa disminución de riesgo de cáncer de mama en las

pacientes con cáncer de mama anteriormente diagnosticadas tanto en BRCA1 y BRCA2. Estudios recientes no muestran ningún efecto de la ablación ovárica en un segundo primario de mama (3)

Tratamiento sistémico

El pronóstico global es similar a los cánceres esporádicos, la mutación en los BRCA parece ser predictiva de la quimiosensibilidad, especialmente a agentes que dañan ADN (3). Se ha informado de un aumento de la sensibilidad de BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama metastático en la primera línea de quimioterapia con antraciclinas, comparado con los cánceres esporádicos. Se ha observado una respuesta patológica muy alta (83 %) para el tratamiento de cisplatino en el manejo neoadyuvante en BRCA1, en comparación con otras quimioterapias (3). Sin embargo, no hay una conclusión definitiva sobre el mejor régimen de quimioterapia para pacientes con cáncer de mama BRCA, y las características estándar de pronóstico se deben utilizar para decidir el tratamiento en los portadores de mutaciones (3).

Los inhibidores de Poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) se han desarrollado como agentes terapéuticos individuales de cáncer de mama BRCA. Inhiben una vía de ADN e impiden la reparación de la célula neoplásica y conducen a la apoptosis. Dos ensayos de fase II con el olaparib oral, en cáncer de mama y de ovario avanzado en pacientes con mutaciones BRCA, han proporcionado una prueba positiva del concepto de la eficacia y la tolerabilidad de la terapia en estos tumores. La eficacia clínica de 400 mg dos veces al día, ha proporcionado una tasa de respuesta del 41 % y una supervivencia libre de progresión de 5,7 meses. Otros inhibidores de la PARP se están evaluando ya sea solos o en combinación con quimioterapia para estos tipos de carcinomas (3, 65,66).

REFERENCIAS

1. Antioquia. Situación del cáncer en el departamento de Antioquia. Análisis de la información preliminar años 2007 a 2009. Registro poblacional de cáncer de Antioquia (RPCA).
2. ACOG Committe Opinion. Breast –Ovarian Cancer Screening. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Dec; 75(3):339-340.
3. Abu-Rustum NR, Chi DS, Curtin JP. Epithelial ovarian cancer. *Curr Probl Surg* 1999; 36 (1):1-53.
4. Siegel R, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62(4):220-241.
5. Balman J, Diez O, Rubio IT, Cardosol F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22(6): 31- 34.
6. National Cancer Institute. Cancer genetics risk assessment and counseling (PDQ). Hallado en URL: <http://cancernet.nci.nih.gov/genesrch.shtml>. Accessed 24-07-2012.
7. Buller Richard E. BRCA 1: What do we know? What do we think we know? What do we really need to know? *Gynecol Oncol* 2000; 76: 291-293.
8. España. Guía practica en cáncer hereditario. Comunidad Valenciana 2009.
9. Kim S, Rimm D, Carter D, Khan A, Parisot N, Franco MA, Bale A, Haffty BG. BRCA status, molecular markers, and clinical variables in early conservatively managed breast cancer. *The Breast Journal* 2003; 9 (3):167–174.
10. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA 1 and BRCA 2. *JAMA* 1997; 277(12): 997-1003.
11. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(3):191-198.
12. Lynch HT, Linch JF. Breast cancer genetics: family history, heterogeneity, molecular genetic diagnosis and genetic counseling. *Curr Pobl Cancer* 1996; 20(6): 332-365.
13. Coldtz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168 (5): 1473-1480.
14. Couch FJ, Hartmann LC. BRCA 1 testing: advances and retreats. *JAMA* 1998; 279 (12): 955-957.
15. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA 1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336 (20):1409-1415.
16. Dly Mary, Orams Iris. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (3): 255-264.
17. Powel Brown. Risk assessment: controversies and management of moderate- to high risk individuals. *The Breast Journal* 2005;11(Suppl. 1): 11–19
18. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Naros SA, Goldgar DE. Risk of cancer in BRCA 1-mutation carriers. *Lancet*. 1994; 343:692-695.
19. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA 1 and BRCA 2: correlation

- of mutations with family history and ovarian cancer risk. In: *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2417-2425.
20. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J cancer* 1997; 71(5): 800-809
 21. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1669-1674.
 22. Gauthier Villars M, Gad S, Caux V, Pagès S, Blandy C, Stoppa Lyonnet D. Genetic testing for breast cancer predisposition. *Breast Cancer management. Surg Clin Nort Amer* 1999; 79(5): 1171 - 1187.
 23. Sonia Margarit. *Revista Chilena de Radiología* 2008;14 (3): 135- 141.
 24. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, *et al* . Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):562-594.
 25. Kaylene Ready, Jennifer K Litton, Banu K Arun. Clinical application of breast cancer risk assessment models. *Future Oncol* 2010; 6(3):355–365.
 26. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, Callif-Daley F, Grumet SC, *et al* Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2012; 21:151–161
 27. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, *et al*. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338 (8759): 82-83.
 28. Narod S, Lynch H, Conway T, Watson P, Feunteun J, Lenoir G. . Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA 1 mutation. *Lancet* 1993; 341(8852): 394-398.
 29. Jensen RA, Thompson ME, Jetton TL, Szabo CI, van der Meer R, Helou B. BRCA 1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nat Genet.* 1996; 12: 303-308.
 30. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, Robinson-Benion C, Arteaga CL, King MC, *et al*. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA 1. *Nat Genet* 1996;12:298-302.
 31. Brown P. Risk assessment: Controversies and management of moderate- to high-risk individuals. *The Breast Journal* 2005; 11 (Supl.1): 11–19.
 32. Merajver SD, Frank TS, Xu J, Pham TM, Calzone KA, Bennett-Baker P, *et al*. Germine BRCA Mutation and loss of the wild-type allele in tumors from families with early onset breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1995 ; 1(5):539-544.
 33. Trimble EL, Birrer MJ, Hoskins WJ, Marth C, Petryshyn R, Quinn M, *et al*. Current academic clinical trials in ovarian cancer: Gynecologic Cancer Intergroup and US National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting, May 2009. *Int J Gynecol Cáncer* 2010; 20(7):1290-1298.
 34. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Bebhakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, Boyd J. BRCA 1, BRCA 2 and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178 (4): 670-677.
 35. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, *et al*. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995;378 : 789-792.

36. Steven A. Narod , Kenneth Offit. Prevention and management of hereditary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 1656-63
37. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA 1 and BRCA 2 among ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997; 336 (20): 1401-1408.
38. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cáncer Res Treat* 2007; 103(2):225–232.
39. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF, et al. Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. *Univ Med Bogotá* 2009; 50(3):297–301.
40. Heidi D. Nelson, Laurie Hoyt Huffman, Rongwei Fu, Emily L. Harris. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143 (5) : 362-379.
41. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1997. *Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
42. Fletcher SW. Breast cancer screening: a 35-year perspective. *Epidemiol Rev* 2011; 33(1):165-75.
43. El Saghir NS, Anderson BO. Breast cancer early detection and resources: where in the world do we start? *The Breast* 2012; 21: 423-425.
44. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 51(10):716–726.
45. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, Horowitz, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer*. 2004;100:2079-2083.
46. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR* 2003;181(1):177-182.
47. 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. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):75-89.
48. Bonn D. Prostate-cancer screening targets men with BRCA mutations. *Lancet Oncol* 2002; 3 (12):714
49. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365 (9472):1687-1717.
50. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295(23):2727-2741.
51. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP- P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286(18):2251-2256.

52. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118(9):2281-2284.
53. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004; 9(1):13-24.
54. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer: prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *The Breast* 2010; 19: 462-469.
55. 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; 340:377-384.
56. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633-1637.
57. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008 ;143(1):38-45.
58. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA 1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health* 2010;10:28.
59. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4275-4286.
60. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):646-651.
61. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg* 2009 Jan;96(1):1-2.
62. Garwood ER, Moore D, Ewing C, Hwang ES, Alvarado M, Foster RD, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. *Ann Surg* 2009; 249 (1):26-32.
63. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, 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):967-975.
64. Geiger AM, Yu O, Herrinton LJ, Barlow WE, Harris EL, Rolnick S, et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. *Arch Intern Med* 2005; 165 (5):516-520.
65. Drew Y, Calvert H. The potential of PARP inhibitors in genetic breast and ovarian cancers. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1138: 136-145.
66. Tutt A, Robson M, Garber JE. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 245- 251.