

552 D. Rubio
C. Sánchez
I. Martín

Cáncer de mama y ovario heredofamiliar. Reflexiones basadas en la evidencia

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. D. Rubio.
Ctra. Húmera, 87, P-15, 2.º A. 28223 Pozuelo de Alarcón.
Madrid. España.
Correo electrónico: rubiol@jazzfree.com

Fecha de recepción: 1/4/03
Aceptado para su publicación: 8/7/03

Familial breast and ovarian cancer. Reflections based on evidence

RESUMEN

La determinación de *BRCA 1* y *2* identifica a un grupo de pacientes con alto riesgo de cáncer de mama y ovario. Actualmente, las opciones para estas mujeres incluirían la vigilancia, quimioprevención y cirugía profiláctica. Esta situación requiere un enfoque multidisciplinario y el propósito de este estudio es analizar las diversas estrategias disponibles.

PALABRAS CLAVE

BRCA. Hereditario. Cáncer de mama. Cáncer de ovario.

ABSTRACT

The availability of *BRCA 1* and *2* determination identifies a patient group at high risk for breast and ovarian cancer. Currently, the therapeutic options for these women include close follow-up, chemoprevention and prophylactic surgery. This situation requires a multidisciplinary approach, so the purpose of this study is to analyze the various available strategies.

KEY WORDS

BRCA. Hereditary. Breast cancer. Ovarian cancer.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que en los años setenta Lynch et al^{1,2} comunicaron, en estudios epidemiológicos, la asociación entre los cánceres de mama y ovario y su alta incidencia en determinadas familias, no es hasta 1990 cuando el equipo de King³ identificó el gen de susceptibilidad, denominado *BRCA 1*, y la localización de la mutación en el cromosoma 17q. Dicho gen fue clonado en 1994⁴. Ese mismo año Wooster et al⁵ identificaron un segundo gen de susceptibilidad para los cánceres de mama y ovario, localizado en el cromosoma 13q, denominado *BRCA 2*, que fue clonado un año después^{6,7}.

Si bien estos hallazgos supusieron un impacto tanto científico como social, todavía hoy muchos profesionales se siguen sorprendiendo al conocer que las mutaciones hereditarias *BRCA 1* y *2* confieren una fuerte predisposición no sólo al cáncer de mama sino también al de ovario⁸. En los años ochenta, la penetrancia de *BRCA 1* se estimaba en un 50% para el cáncer de mama y en un 40% para el cáncer de ovario, y en el *BRCA 2* era del 75 y el 15%, respectivamente (datos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). Estos datos pueden oscilar ligeramente según las publicaciones consultadas y la población estudiada.

En la actualidad, la determinación de *BRCA 1* y *2* está al alcance de gran parte de los profesionales, bien a través de los servicios de genética, bien a través del Registro Nacional de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. La disponibilidad de los resultados plantea múltiples dilemas no sólo al médico, sino también a la paciente y sus familiares: entre otros, la confidencialidad y el derecho del paciente a no conocer los resultados. En el momento actual la gran mayoría de las determinaciones se están realizando en pacientes con cáncer de mama y/o ovario con carga familiar, ya que al tener necesariamente que tratarlas y después controlarlas por un largo período, no presentan tantas dudas en la práctica clínica. Sin embargo, consultan de forma creciente mujeres, la mayoría jóvenes y sanas, con familiares con *BRCA 1* y *2* que demandan la determinación y, lógicamente, asesoramiento.

Ante esto el profesional se encuentra con que no existen protocolos ni estudios prospectivos y aleatorizados, que la mayoría son trabajos retrospectivos y los escasos estudios prospectivos son observacionales, con limitada casuística y corto seguimiento, que

requieren validación. En la actualidad, a partir de ellos solamente se puede emitir recomendaciones basadas en la evidencia.

OPCIONES DE PREVENCIÓN

Dentro de la prevención debemos distinguir entre prevención primaria, encaminada a evitar la aparición de un cáncer invasor, donde se encontrarían la quimioprevención y la cirugía profiláctica, y la prevención secundaria o diagnóstico temprano, encaminada a identificar la enfermedad en sus fases iniciales, que incluiría la vigilancia tanto de la mama como del ovario.

Quimioprevención

La quimioprevención estudia la interacción entre lesiones premalignas y agentes farmacológicos o naturales específicos que puedan frenar la carcinogénesis impidiendo el desarrollo de un cáncer invasivo.

La quimioprevención en el cáncer de mama está basada en los antiestrógenos, y su teórica potencia preventiva estaría en relación con la dependencia de los estrógenos de la mayoría de los cánceres de mama. Basándose en la evidencia de su demostrada potencia terapéutica en el cáncer de mama y sobre todo en la disminución de la incidencia de carcinomas contralaterales⁹, a partir de estas observaciones en 1986 se dio luz verde a los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno.

De los 4 ensayos realizados, el estadounidense National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel (NSABP) P-1¹⁰ encuentra una reducción de la incidencia de cáncer invasivo del 49% y de no invasivos del 50%. Comunican también una disminución del 69% de cánceres RE+ en el grupo de pacientes tratadas con tamoxifeno, pero no encuentran diferencias significativas respecto a la incidencia de cánceres RE-. Sin embargo, en el estudio inglés del Madsen Hospital¹¹ y en el estudio italiano¹² no encuentran diferencias entre los 2 grupos. No entraremos en el análisis de estos ensayos, ya que existe abundante bibliografía al respecto^{13,14}, pero sí conviene señalar que una de las diferencias entre ellos estribaba en los criterios de inclusión. Mientras que el NSABP P-1 utilizaba el modelo Gail¹⁵, el estudio inglés se basaba en la carga

554 familiar: antecedentes de cáncer de mama en primera generación en mujer menor de 50 años, 2 o más casos de cáncer de mama en familiares en primera generación en una mujer de cualquier edad y pacientes con historia de exéresis de lesiones benignas de la mama. Mientras que en el cáncer de mama esporádico la mayoría de los tumores son RE+⁹, en las portadoras de *BRCA* ocurre lo contrario¹⁶, y esto podría explicar en parte las diferencias tan significativas entre los 2 estudios.

Recientemente se han publicado los primeros resultados del International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I)¹⁷, que parecen confirmar una disminución del riesgo de cáncer de mama del 32% en el grupo de pacientes tratadas con tamoxifeno. Estos resultados se corresponderían con los obtenidos si combinásemos los 3 ensayos anteriores.

Duffy y Nixon¹⁸ realizan un metaanálisis para estimar el efecto preventivo del tamoxifeno en mujeres con *BRCA 1* y 2. Los resultados indican que no existiría beneficio para las pacientes *BRCA 1*, pero sí una disminución de la incidencia de cánceres en *BRCA 2*, del 25-35%. Esto confirmaría el escaso efecto del tamoxifeno en la prevención de los cánceres RE-, los cuales son más frecuentes en *BRCA 1*. En contraposición, Narod et al¹⁹, en un estudio de casos y controles, encuentran una reducción de cánceres contralaterales en pacientes *BRCA 1* y 2 tratadas con tamoxifeno.

La bibliografía no es, por tanto, concluyente y en la actualidad se aconseja optar por otras estrategias en estas pacientes¹⁸. Deberemos esperar a los resultados de ensayos en marcha, como el NSABP P-2 o el estudio STAR, que incluye a 22.000 pacientes aleatorizadas en 2 grupos de tratamiento, tamoxifeno frente a raloxifeno, y cuyos primeros resultados está previsto que se comuniquen en 2006.

Seguimiento

El seguimiento intentaría ofrecer a estas pacientes de alto riesgo una prevención secundaria o un diagnóstico temprano de los cánceres de mama y ovario.

Seguimiento para el cáncer de mama

El protocolo de seguimiento aconsejado para estas pacientes sería autoexamen mensual desde los 18

años, exploración clínica cada 6 meses y mamografía anual desde los 25 o 35 años^{20,21}.

El cribado del cáncer de mama ha demostrado su beneficio a la hora de reducir la mortalidad por cáncer de mama (hasta un 30% en mujeres de 40 a 74 años)²² en la población general y, aunque hay discusiones sobre su eficacia en mujeres jóvenes, también parece ser beneficioso en población *BRCA 1* y 2. Un reciente estudio observa una baja sensibilidad para el cribado y un estadio tumoral en el momento del diagnóstico relativamente más desfavorable en pacientes *BRCA 1* comparadas con la población general²³, mientras que otro indica que la realización de una resonancia magnética anual podría aumentar la supervivencia²⁴. Para algunos autores el cáncer de mama en pacientes portadoras de la mutación *BRCA 1* es biológicamente distinto de otros cánceres de mama, y por tanto los protocolos de cribado podrían resultar inadecuados para este tipo de pacientes²⁵.

Al contrario de lo que ocurre en el cáncer de mama esporádico, la gestación en estas mujeres no sólo no parece proteger²⁶, sino que podría aumentar el riesgo, y además éste se incrementaría con cada embarazo²⁷.

Meijers-Heijboer et al²⁸ estiman que entre el 10 y el 20% de las mujeres que eligen seguimiento morirán por cáncer de mama antes de 20 años.

Seguimiento para el cáncer de ovario

Los programas de cribado para el cáncer de ovario en pacientes de riesgo comprenden exploración clínica, ecografía transvaginal y determinación de CA-125, generalmente con una periodicidad semestral o anual²¹. El objetivo del cribado en estas pacientes de riesgo sería el diagnóstico temprano del cáncer de ovario (estadio I) para de esta forma disminuir la mortalidad.

La ecografía transvaginal, a pesar de haber demostrado ser útil a la hora de discriminar masas ováricas benignas y malignas²⁹, como método de cribado se asocia a una alta tasa de falsos positivos y negativos que puede ocasionar una no despreciable morbilidad y ansiedad en estas pacientes³⁰.

El CA-125 es probablemente el marcador tumoral de cáncer de ovario más estudiado, y por tanto es el que se ha aplicado a los programas de cribado³¹. Sin embargo, no es específico del cáncer de ovario, ya

que se puede encontrar elevado en otros procesos malignos ginecológicos y no ginecológicos, procesos benignos e incluso con la toma de anticonceptivos orales³². Quizá nuevos marcadores más específicos de cáncer de ovario, como el ácido lisofosfatídico, puedan tener alguna relevancia³³.

En 1995 el Panel de Consenso sobre el Cáncer de Ovario de los National Institutes of Health estadounidenses recomendaba la entrada en programas de cribado para pacientes de alto riesgo³⁴, a pesar de que no hay datos sobre la disminución de la mortalidad ni siquiera en esta población de alto riesgo. Dichos programas son generalmente multimodales, combinan un primer escalón donde se determina el CA-125, y en los elevados se realiza ecografía transvaginal³⁵.

El uso de anticonceptivos orales podría reducir el riesgo de cáncer de ovario y ser una opción de prevención en mujeres jóvenes con mutaciones *BRCA 1* o *2*³⁶.

Cirugía profiláctica

Dadas las limitaciones del seguimiento para realizar un diagnóstico temprano en el cáncer de mama en mujeres jóvenes, y sobre todo de ovario, así como la falta de datos validados sobre quimioprevención en pacientes con *BRCA 1* y *2*, en los últimos años han surgido numerosos trabajos sobre cirugía profiláctica en mama y ovario como opción con favorables expectativas para mejorar la supervivencia en estas mujeres³⁷. La cirugía profiláctica incluiría, en el caso de la mama, la mastectomía bilateral y, en el del ovario, la ooforectomía bilateral.

Mastectomía profiláctica

El tejido mamario está extensamente distribuido por toda la pared anterolateral del tórax y ninguna técnica quirúrgica, por agresiva que sea, es capaz de eliminar todo el tejido mamario³⁸. Esto queda demostrado en los casos comunicados de cáncer de mama tras mastectomía³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, es indudable el papel protector de la mastectomía profiláctica, pues se estima que es capaz de extirpar hasta el 95% del tejido mamario²⁰. Como ya hemos comentado, la identificación de pacientes *BRCA 1* y *2* ha renovado el interés por este tipo de cirugía.

Un estudio retrospectivo⁴² analiza todas las mastectomías profilácticas bilaterales realizadas en la Clínica Mayo entre 1960 y 1993. Estudia a 639 pacientes sometidas a mastectomía total simple o subcutánea. Después de un seguimiento medio de 14 años, encuentra una reducción del 90% de los cánceres esperados. Los 7 carcinomas presentados están en el grupo de la mastectomía subcutánea.

El estudio de Meijers-Heijboer et al²⁸ es el primer trabajo prospectivo que investiga la eficacia de la mastectomía profiláctica en pacientes *BRCA 1* y *2*. El interés de este trabajo estriba, en primer lugar, en que hasta el momento sólo disponíamos de estudios retrospectivos y, por otro lado, en que en todos ellos el riesgo para cáncer de mama se había establecido según los antecedentes familiares, no por la determinación de la mutación. Meijers-Heijboer et al estudian a 139 pacientes *BRCA 1* y *2*, sin historia de cáncer de mama. De ellas, 76 eligieron la mastectomía profiláctica, y 63, sólo control. Tras 3 años de seguimiento, en el grupo de cirugía no se había identificado ningún cáncer de mama, y en el de control se habían detectado 8, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,003$). Todos los cánceres ocurrieron en pacientes *BRCA 1*. Esta cifra es concordante con la incidencia de cáncer de mama en mujeres con *BRCA 1* y *2*⁴³. Los propios autores concluyen que el seguimiento es corto y que hay que ser cautelosos en la interpretación de los resultados.

Si se decide realizar la cirugía, inmediatamente surgen más interrogantes:

1. *¿Qué técnica es más adecuada?* A pesar de que la mastectomía subcutánea implica un mejor resultado cosmético, como técnica quirúrgica profiláctica es superior la mastectomía total simple. Las técnicas de reconstrucción, inmediata o no, disponibles hoy día permiten obtener un buen resultado estético. No existen estudios aleatorizados entre ambas técnicas^{20,28,42}.

2. *¿A qué edad se debe realizar?* La máxima incidencia de cáncer parece darse entre los 38 y 43 años en el *BRCA 1* y entre los 41 y 45 años en el *BRCA 2*⁴⁴⁻⁴⁶. Por tanto, se estima que el mayor beneficio se obtendría cuando la cirugía se realiza en mujeres jóvenes⁴⁷.

3. *¿Es proporcional el riesgo de cáncer con el tejido residual?* En animales de experimentación la mastectomía profiláctica no es eficaz en la reducción de la incidencia de cánceres si permanece el estímulo car-

556 cinogénico^{48,49}. La relevancia de estos hallazgos en mujeres con cáncer de mama hereditario es desconocida, y no son aplicables a los seres humanos²⁰.

Requieren mención aparte las pacientes *BRCA 1* y *2* con cáncer de mama unilateral diagnosticado y tratado. En estas pacientes el riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral es del 60%⁵⁰. Dicho de otra forma, se estima que para cualquier paciente con cáncer de mama el riesgo estimado de desarrollar un cáncer contralateral es del 0,5 al 1% por año^{51,52}, y en pacientes *BRCA* se estima del 5% por año⁵³. Existen series retrospectivas que analizan los hallazgos en las mastectomías contralaterales profilácticas, pero en la mayoría de ellas no se especifican los antecedentes familiares. Aun así, aproximadamente en el 5% se identifica un carcinoma oculto invasor, y entre el 8 y el 51%, un carcinoma *in situ*^{20,54-56}. El elevado riesgo de estas pacientes, así como el hecho de que la cirugía profiláctica se pueda hacer coincidir con la cirugía reparadora de la otra mama, motiva menos incertidumbres a la hora de la decisión, tanto para el médico como para la paciente.

La mastectomía profiláctica nunca debe ser una indicación absoluta y continúa siendo una decisión personal de las pacientes, quienes, si bien deben ser informadas del efecto protector frente al cáncer de mama, han de sopesar el riesgo quirúrgico, los problemas psicológicos⁵⁷ y el impacto en la calidad de vida⁵⁸. Además, insistimos en que son necesarios estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes para poder establecer el beneficio y las posibles complicaciones a largo plazo en este tipo de pacientes²⁸⁻⁴³.

Ooforectomía profiláctica

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte en mujeres en Estados Unidos, y le corresponde la mayor tasa de mortalidad de todos los cánceres ginecológicos⁵⁹. Las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA 1* y *2* tienen un incremento de riesgo de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida que varía entre el 16 y el 60%⁵⁰⁻⁶⁰.

Se calcula que aproximadamente un 10% de los cánceres de ovario son hereditarios⁶¹. La media de edad de diagnóstico sería de 51,2 años en *BRCA 1* y de 57,5 años en *BRCA 2*⁶². En estas últimas existe una región denominada OCCR (*ovarian cancer cluster re-*

gion), y las mutaciones ahí localizadas confieren un riesgo de desarrollar cáncer de ovario 4 veces superior⁶³. La mayoría de los cánceres de ovario observados en estas pacientes son serosos y poco diferenciados, y ocasionalmente, endometrioides y de células claras⁶².

En 1995 un panel de expertos de los National Institutes of Health³⁴ recomendó la ooforectomía profiláctica en mujeres de alto riesgo a partir de los 35 años o cuando hubieran cumplido sus deseos genésicos. Narod y Boyd⁶² proponen realizar la cirugía a partir de los 35 años en *BRCA 1* y entre los 45 y 50 en *BRCA 2*.

La ooforectomía bilateral protegería frente al cáncer de ovario en un 95% de los casos⁶⁴, y persistiría un riesgo residual del 5% para el carcinoma peritoneal primario, más frecuente en este grupo que en la población normal⁶⁵.

Recientes estudios comunican que la ooforectomía disminuiría el riesgo de cáncer de ovario en pacientes *BRCA 1* y *2*, pero también parece disminuir la incidencia del cáncer de mama esperado hasta en un 50%^{20,66,67}, especialmente si se realiza en mujeres menores de 40 años⁶⁵⁻⁶⁸. El razonamiento sería que la extirpación del tejido ovárico reduciría el riesgo de cáncer de ovario, pero en mujeres premenopáusicas además disminuiría la exposición hormonal, lo cual parece lógico, ya que la ooforectomía se ha utilizado para tratar el cáncer de mama^{69,70}.

Rebbeck⁷¹ estudia a 122 pacientes *BRCA 1* sin antecedentes de cáncer de mama ni ovario. De ellas, se había realizado una ooforectomía profiláctica a 43, y 79 eran controles. Un total de 40 pacientes (32,8%) desarrollaron cáncer de mama. En el grupo quirúrgico aparecieron 10 cánceres de mama (23,3%), y en el de seguimiento, 30 (38%). La diferencia es estadísticamente significativa. El autor concluye que la ooforectomía bilateral reduciría el riesgo de cáncer de mama en un 43% y que esta reducción a su vez depende del tiempo de seguimiento. Reconoce como limitación de su estudio el pequeño tamaño de la muestra.

En un reciente estudio prospectivo realizado por Kauff et al⁷² se estudia a 170 pacientes mayores de 35 años *BRCA 1* y *2* identificadas entre 1995 y 2001. A todas se ofrece seguimiento y ooforectomía profiláctica; de ellas, 98 eligen salpingooforectomía bilateral, y 72, control. Tras 24 meses de seguimiento los autores encuentran en el grupo de la cirugía 4 carcino-

mas (3 cánceres de mama y un carcinoma peritoneal), y en el grupo de seguimiento, 13 (8 cánceres de mama, 4 de ovario y uno peritoneal). Dicha diferencia es estadísticamente significativa y supondría una reducción del 70%, si bien el seguimiento es muy corto.

La ooforectomía profiláctica, sea realizada vía laparoscópica o vía laparotómica, debe ir siempre acompañada de lavado peritoneal^{73,74}, encaminado fundamentalmente a la detección del carcinoma peritoneal y a la hipotética estadificación si en el estudio anatomopatológico apareciese un carcinoma oculto de ovario, que en algunos estudios es de hasta un 17% en este grupo de pacientes⁷⁵. La posibilidad de realizar histerectomía o no deberá evaluarse. A favor estaría la posibilidad de utilizar tiotropina sin gestágenos y tamoxifeno a largo plazo sin riesgo de carcinoma endometrial, y en contra, una mayor morbilidad quirúrgica y complicaciones a largo plazo.

Entre los inconvenientes de la ooforectomía estarían el riesgo quirúrgico inherente y la menopausia temprana, con el consabido riesgo a medio y largo plazo de osteoporosis y riesgo vascular. No está claro si el empleo de tiotropina en estas pacientes aumentaría el riesgo de cáncer de mama. Parece lógico pensar que si se ha realizado una mastectomía profiláctica y no hay antecedentes de cáncer de mama se podría utilizar dicha hormona, pero en mujeres con mamas todavía no hay datos y, si se utiliza, se deben evitar los gestágenos⁶². Otro problema es el posible impacto psicológico del procedimiento, aunque algunos estudios publicados recientemente demuestran una disminución de la ansiedad frente al cáncer de ovario, expresado como un alto grado de satisfacción por la decisión tomada⁷⁶.

COMENTARIOS

La determinación de *BRCA 1* y *2* permite identificar un nuevo grupo de pacientes con alto riesgo para cáncer de mama y ovario, que requerirán un asesoramiento apropiado e individualizado. Actualmente no existen protocolos y tan sólo disponemos de recomendaciones basadas en la evidencia (tabla 1). La información a las pacientes de las diversas opciones debería incluirse en un consentimiento informado específico en que figurasen todas ellas y constase la

Tabla 1	Estrategias de prevención
<i>Mastectomía y ooforectomía profiláctica</i>	
Ventajas	
Protección del 90% del cáncer de mama	
Protección del 95% del cáncer de ovario	
Inconvenientes	
Falsa sensación de seguridad	
Riesgo quirúrgico asociado	
Irreversible	
Posibles repercusiones psicológicas	
Menopausia prematura	
Impacto en la calidad de vida	
<i>Ooforectomía profiláctica y seguimiento de mama</i>	
Ventajas	
Protección del 95% del cáncer de ovario	
Diagnóstico temprano del cáncer de mama	
Inconvenientes	
Riesgo quirúrgico asociado	
No evita el cáncer de mama	
Menopausia prematura	
<i>Mastectomía profiláctica y seguimiento de ovario</i>	
Ventajas	
Protección del 90% del cáncer de mama	
Diagnóstico temprano de cáncer de ovario	
Inconvenientes	
Riesgo quirúrgico asociado	
No evita el cáncer de ovario	
Posibles repercusiones psicológicas	
Impacto en la calidad de vida	
<i>Seguimiento de mama y ovario</i>	
Diagnóstico temprano en mama y ovario	
No evita la enfermedad	

elección de la paciente, así como la libertad de cambiar de opción cuando lo decidiese o cambiasen sus circunstancias.

Son necesarios estudios prospectivos a largo plazo y con un número suficiente de pacientes que definan rigurosamente los beneficios de cada opción. Hasta entonces el abordaje multidisciplinario e individualizado de cada caso, el asesoramiento genético, el establecimiento del riesgo en pacientes que no deseen realizarse la determinación y tengan historia familiar de alto riesgo, el apoyo psicológico, la oferta de técnicas quirúrgicas vanguardistas, incluida la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata, y el seguimiento adecuado e integral de la mama y el ovario continúan siendo las opciones más sensatas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and the ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:644-8.
2. Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA, Maloney K, Carmody I, Lynch JF. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer* 1978;41:1543-8.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.
4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Edens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA 1*. *Science* 1994;266:66-71.
5. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene *BRCA2*, to chromosome 13q12. *Science* 1994;265:2088-90.
6. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995;378:789-92.
7. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete *BRCA2* gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996;12:333-7.
8. Boyd J. *BRCA*: the breast, ovarian and other cancer genes. *Gynecol Oncol* 2001;80:337-40.
9. Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-7.
10. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmon CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:371-88.
11. Powles T. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital Tamoxifen Randomised Chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
12. Veronesi U. Prevention of breast cancer with tamoxifen. Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
13. Bruzzi P. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Important questions remain unanswered, an existing trials should continue. *BMJ* 1998;316:1181-2.
14. Kinsinger LS, Harris R. Chemoprevention of breast cancer: a promising idea with an uncertain future. *Lancet* 2002;360:813-4.
15. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualised probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
16. Johanson OT, Idvall I, Anderson C, Borg A, Barkadottir RB, Egilsson V, et al. Tumor biological features of *BRCA1* induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:362-71.
17. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
18. Duffy SW, Nixon RM. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Br J Cancer* 2002;86:218-21.
19. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers: a case control study. *Lancet* 2000;356:1876-81.
20. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1980-95.
21. Vasen HF, Haites NE, Evans DG, Steel CM, Møller P, Hodgson S, et al. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. European Familial Breast Cancer Collaborative Group. *Eur J Cancer* 1998;34:859-60.
22. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. What have we learned from screening? *Cancer* 1999;86:449-62.
23. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Bartels CCM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in *BRCA1/2* gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19:924-30.
24. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging in women with hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;1095-102.
25. Møller P, Borg A, Evans DG. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, *BRCA*, mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002;101:555-9.
26. Kerber RA, Slattery ML. The impact of family history on ovarian cancer risk: the Utah population database. *Arch Intern Med* 1995;155:905-12.
27. Jerstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2*. *Lancet* 1999;354:1846-50.
28. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
29. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998;208:103-10.
30. Andolf E, Jorgensen C, Astedt B. Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups. *Obstet Gynecol* 1990;75:106-9.
31. Jacobs IJ, Skates SJ, McDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-210.

32. Muto MG, Cramen DW, Brown DL, et al. Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer centre. *Gynecol Oncol* 1993;51:12.
33. Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 1998;280:719-23.
34. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-7.
35. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum Ca-125 in ovarian cancer screening. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:165-9.
36. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998;339:424-8.
37. Lynch HT, Murray JC. Current status of prophylactic surgery for hereditary breast and gynecologic cancers. *Curr Op Obstet Gynecol* 2001;13:25-30.
38. Hicken NF. Mastectomy: clinical pathologic study demonstrating why most mastectomies result in incomplete removal of mammary gland. *Arch Surg* 1940;0:6-14.
39. Ziegler LD, Kroll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1991;14:451-4.
40. Eldar S, Meguid MM, Beatty JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984;148: 692-3.
41. Goodnight JE Jr, Quagliana JM, Morton DL. Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984;26:198-201.
42. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PD, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
43. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of *BRCA1* mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from Three US population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997;60:496-504.
44. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadotir H, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60:1079-84.
45. Johansson OT, Rastan J, Borg A, et al. Survival of *BRCA1* breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16:397-404.
46. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P, et al. Mutation analysis of the *BRCA2* gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13:120-2.
47. Eerola H, Aittomäki K, Asko-Seljavaara S, et al. Hereditary breast cancer and handling of patients at risk. *Scand J Surg* 2002;91:280-7.
48. Klammer TW, Donegann WL, Max MH. Breast tumor incidence in rats after partial mammary resection. *Arch Surg* 1983;118:933-5.
49. Nelson H, Miller SH, Buck D, et al. Effectiveness of prophylactic mastectomy in the prevention of breast tumors in C3H mice. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:662-9.
50. Easton DF, Ford D, Bishop DT and the Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995;56:265-71.
51. Robbins GF, Berg SW. Bilateral primary breast cancer. *Cancer* 1964;17:1501-27.
52. Mamounas EP, Bryant J, Fisher B, et al. Primary breast cancer (PBC) as a risk factor for subsequent contralateral breast cancer (CBC): NSABP experience from the nine randomised adjuvant trials [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:230.
53. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of *BRCA1* and *BRCA2*: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16:2417-25.
54. Hoffman E. The contralateral breast in ipsilateral breast carcinoma. *South Med J* 1990;151-61.
55. Beller FK, Nienhaus H, Niedner W, et al. Bilateral breast cancer: the frequency of undiagnosed cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:247-55.
56. Ringberg A, Palme B, Linell F. The contralateral breast at reconstructive surgery after breast cancer operation. A histopathological study. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:151-61.
57. Looder LN, Frets PG, Trijsburg RW, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for *BRCA-1* and *BRCA-2*: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:97-112.
58. Newman LA, Kuerer HM, Hung KK, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. Prophylactic mastectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:322-30.
59. American Cancer Society. Cancer facts and figures-2002. Atlanta: American Cancer Society, 2002.
60. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA-1* and *BRCA-2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
61. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
62. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of *BRCA1* and *BRCA2* mutations for ovarian cancer. *Curr Op Obstet Gynecol* 2002;14:1926.
63. The Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks by mutation position in *BRCA2* mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2001.
64. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, et al. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer: a report of the Hilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993;71:2751-5.
65. Van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, Van Daal WA. Decision of prophylactic surgery or screening for *BRCA1* mutation carriers: a more prominent role of oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:2092-100.

560

66. Cook LS, White E, Schwartz SM, et al. A population-based study of contralateral breast cancer following a primary breast cancer. *Causes Control* 1996;7:382-90.
67. Krieger N, Sloan M, Cotterchio M, Kirsh V. The risk of breast cancer following reproductive surgery. *Eur J Cancer* 1999;35:97-101.
68. Eisen A, Rebbeck TR, Lynch HT, et al. Reduction in breast cancer risk following bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers [abstract 250]. Proceedings of Fiftieth Annual Meeting of the American Society of Human Genetics; 2000, October 3-7; Philadelphia, PA.
69. Meijers WJ, Van Lindert AC. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47:59-65.
70. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Francheschi S. Hysterectomy, ooforectomy and premenopause and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90:453-6.
71. Reebeck TR. Breast cancer risk after prophylactic oophorectomy in *BRCA1* mutation carriers.
72. Kauff ND, Stagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Huddis CA, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
73. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, et al. Occult ovarian tumors in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2728-32.
74. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DEC, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002;85:397-403.
75. Leeper K, García R, Swisher E. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. *Gynecol Oncol* 2002;87:52-6.
76. Tiller K, Meiser B, Butow P. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk of developing ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2002;86:212-9.