

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA PORTADORA DE MUTACIONES GENÉTICAS

SURGICAL MANAGEMENT OF BREAST CANCER IN GENETIC MUTATIONS CARRIERS

DR. JUAN MANUEL DONAIRE (1), DR OCTAVIO PERALTA (1), DRA. M. EUGENIA BRAVO (1)

(1) Centro Integral de la Mama. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: jdonaire@clc.cl

RESUMEN

La incorporación de estudios genéticos en el manejo habitual del cáncer de mama ha tenido un impacto en la determinación del riesgo individual de desarrollar la enfermedad así como establecer modificaciones específicas en el tratamiento de un cáncer ya diagnosticado, que afecten su sobrevida. Actualmente se considera que 5 a 10% de los cánceres de mama son hereditarios portadores de mutaciones germinales. Existe una variabilidad en la penetrancia de estas mutaciones explicada hasta el momento por la presencia de genes modificadores, factores ambientales, estilos de vida y factores hormonales. Esto determina un amplio rango de incidencia para las portadoras de mutaciones. Sumado a esta variabilidad en el riesgo de desarrollar la enfermedad, en el caso de portadoras de una mutación diagnosticadas de cáncer de mama, se suman factores propios de su cáncer a considerar en la evaluación, lo que hace necesario ser prudente en las indicaciones de tratamiento considerando todos los factores que impactan en la toma de decisión.

El objetivo de esta revisión es responder algunas inquietudes de la práctica diaria que influyen en el manejo de pacientes portadoras de mutaciones germinales diagnosticadas de cáncer de mama y que pueden dar espacio a cirugías más agresivas, de mayor morbilidad que no impactan en la sobrevida.

Palabras Clave: Cáncer de mama hereditario, Profilaxis, BRCA, cirugía conservadora, radioterapia, recurrencia, contralateral.

SUMMARY

The use of genetic studies in the management of breast cancer has had an impact on the determination of the individual risk of developing the disease as well as to establish specific changes in the treatment of an already diagnosed cancer that impact in the disease free survival and overall survival. It is now estimated that 5 to 10% of breast cancers are hereditary, carriers a germline mutations. There is a variability in the penetrance of these mutations explained so far by the presence of SNAPs, environmental factors, lifestyles and hormonal factors. This determine a wide range of risk for carriers of a specific mutation. In addition to this variability in risk, in the case of mutations diagnosed in patients with breast cancer, factors associated with their cancer must be considered in the evaluation, which impact on decision making.

The objective of this review is to answer some concerns of daily practice that influence the management of patients and that can give space to more aggressive surgeries do not impact on survival.

Key words: Hereditary breast cancer, prophylaxis, BRCA, breast, conserving therapy, radiotherapy, recurrence, contralateral.

INTRODUCCIÓN

La incorporación de estudios genéticos en el manejo habitual del cáncer de mama ha tenido un impacto importante en la búsqueda de la determinación del riesgo individual de desarrollar la enfermedad así como establecer modificaciones específicas en el tratamiento de un cáncer ya diagnosticado que afecten su sobrevida. Actualmente se considera que 5 a 10% de los cánceres de mama son hereditarios, portadores de mutaciones germinales en genes BRCA1, BRCA2 y CHEK-2 (1100delC), que corresponde alrededor de 40% de los casos con menor contribución de otros genes de alta y mediana penetrancia (1). El efecto patogénico de estas mutaciones está en constante evaluación, sin duda los genes más estudiados son BRCA1 y BRCA2 cuya mutación confiere un riesgo elevado de cáncer de mama, ovario y otros. Sin embargo, la magnitud exacta de este riesgo es incierta. De acuerdo al análisis prospectivo del estudio EMBRACE, el riesgo estimado de cáncer de mama para portadoras de mutación en BRCA1 va de 40 a 87% y 18 a 88% para portadoras de mutación en BRCA2 (2).

Existe una variabilidad en la penetrancia de las mutaciones BRCA explicada hasta el momento por la presencia de genes modificadores, factores ambientales, estilos de vida y factores hormonales. Esto determina un amplio rango de incidencia para las portadoras de mutaciones. Estudios iniciales de estas mutaciones fueron evaluados en familias seleccionadas con gran número de casos de cáncer de mama y ovario en su árbol familiar. La alta penetrancia de las mutaciones identificadas en este escenario lleva a riesgos calculados de cáncer de mama superiores a 87% a la edad de 70 años (3). Estudios posteriores basados en familias seleccionadas por etnia, por ejemplo Judíos Ashkenazi portadores de la mutación sin expresión en la familia, estimaron el riesgo a los 70 años en 56% (4) e incluso en un estudio poblacional en Islandia para mutaciones BRCA 2, el riesgo asociado de cáncer de mama a los 70 años fue 37% (5).

Sumado a esta variabilidad en el riesgo, en el caso de portadoras de una mutación y diagnosticadas de cáncer de mama, se suman factores propios de su cáncer a considerar en la evaluación, lo que hace necesario ser prudente en las indicaciones de tratamiento considerando todos los factores que impactan en la toma de decisión.

La mayoría de las portadoras de una mutación serán sometidas en algún momento del tratamiento a evaluación o tratamiento quirúrgico. La discusión surge en relación a la adecuada vigilancia y la potencial eficacia de las estrategias de reducción de riesgo que deben ser consideradas en este grupo de pacientes. Una vez que el diagnóstico de cáncer de

mama ha sido establecido, el pronóstico parece ser similar a los cánceres esporádicos a pesar de la prevalencia de características adversas del tumor primario en portadoras de mutación. Sin embargo, el rol de la terapia conservadora para estas mujeres y el aumento en el riesgo de cáncer de mama contralateral (CBC) aún no está claramente definido. Algunas interrogantes surgen en el manejo clínico de estas mujeres:

¿Los tumores son diferentes de los esporádicos?

¿El hecho de estar asociado a una mutación impacta en la sobrevida?

¿Es la terapia conservadora segura (riesgo de recurrencia local)?

¿Cómo debo manejar la mama contralateral (riesgo de cáncer contralateral)?

¿Existe algún factor de riesgo que determine un subgrupo de pacientes que obtengan beneficios con un procedimiento quirúrgico más agresivo? (impacto en la sobrevida).

La evidencia que sustenta nuestras conductas actuales están basada sobre información, la mayoría retrospectiva, muestras pequeñas y seguimientos acotados.

El objetivo de esta revisión es responder algunas inquietudes de la práctica diaria que influyen en el manejo de pacientes y que pueden dar espacio a cirugías más agresivas, de mayor morbilidad que no impactan en la sobrevida. Ello, basado en un análisis parcial de los riesgos que determinan ciertas mutaciones en el contexto de una mujer diagnosticada de cáncer de mama.

No hay que olvidar que en la actualidad se privilegia el uso de cirugía conservadora en aquellos casos donde sea técnicamente posible, valiéndose de la ayuda de tratamientos sistémicos, neoadyuvantes y de técnicas de cirugía oncológica. Ello permite resecar mayor volumen de tejido con resultado cosmético adecuado de la mama. Existen estudios que muestran similares resultados en recurrencia locoregional y sobrevida global, mejorando la calidad de vida de las pacientes (6). Se analizará cómo esto se modifica en la paciente portadora de una mutación genética.

SEGURIDAD ONCOLÓGICA DE LA MASTECTOMÍA PARCIAL EN PORTADORAS DE MUTACIONES BRCA

Un meta-análisis y revisión de la literatura de Valachis (2014) (7), analiza el riesgo de recurrencia ipsilateral post mastectomía parcial en portadoras BRCA versus no portadoras. Se analizan 10 estudios (6 cohorte y 4 casos-contróles). En total 526 pacientes con mutación BRCA y 2320 controles. La recurrencia ipsilateral (IBR) BRCA-mutados v/s controles fue 17.3% (95% CI 11.4-24.2%) y 11% (95%

CI 6.5-15.4%). No hubo diferencias significativas en IBR entre portadores y controles (RR 1.45, 95% CI 0.98-2.14, $p=0.07$).

Solo dos estudios (893 pacientes) presentaron datos separados de las verdaderas recurrencias y nuevos primarios. No hubo diferencias significativas en las verdaderas recurrencias (RR 1.37, 95% CI 0.44-4.21, $p=0.59$), pero existe tendencia a mayor número de primarios (RR 2.07, 95% CI 0.99-4.36, $p=0.05$) en BRCA mutados versus no mutados.

El análisis de subgrupo basado en el tiempo de seguimiento encontró que no hubo diferencias en IBR para BRCA mutados versus no mutados en estudios con seguimiento menor a 7 años (6 estudios; 1212 pacientes) (11.7% BRCA-mutados con 95% CI 8.2-15.6 y 8.9% controles con 95% CI 4.8-14.2%, RR 1.38, 95% CI 0.53-3.60, $p=0.51$). Mientras se observa un significativo mayor riesgo de IBR en BRCA mutados en estudios con seguimiento mayor a 7 años (5 estudios; 1634 pacientes) (23.7 % BRCA- mutados con 95 % CI 12.1-37.8 y 15.9 % para controles con 95 % CI 8.7-24.8 %, RR 1.51, 95 % CI 1.15-1.98, $p=0.003$) (p para la interacción 0.09).

Sin embargo, estos datos deben ser analizados con cautela, ya que en los trabajos citados por los autores se observa un riesgo de recurrencia similar en pacientes mutadas y no mutadas con seguimientos de 10 a 15 años en los que influyen múltiples factores como radioterapia, quimioterapia, edad de la paciente, ooforectomía profiláctica, los cuales reducen el riesgo a 1.2% por año, siendo la recurrencia local de 1% por año para los cánceres esporádicos.

En una serie reportada por Pierce et al., (8) 73 portadoras de mutación BRCA sometidas a mastectomía parcial (MP) y radioterapia (RT) por cáncer de mama en etapas iniciales fueron comparados con 219 mujeres con cánceres considerados esporádicos también sometidas a MP. El seguimiento a 5 años, no muestra diferencias en las tasas de falla loco regional (96% cánceres esporádicos vs. 99% cánceres asociados a BRCA) o sobrevida global (91% cánceres esporádicos vs. 86% para cánceres asociados a BRCA). Tampoco hubo diferencias significativas en toxicidad a radiación.

Robson et al. (9) evaluó 305 pacientes Ashkenazi con cáncer de mama sometidas a MP e identificó 28 con mutaciones BRCA. Observó un pequeño aumento del riesgo IBR de 1.79 en portadores BRCA lo que no fue estadísticamente significativo.

Cuando se analiza el riesgo de IBR comparando portadores de mutación BRCA 1 versus BRCA 2, no se observan diferencias (RR 0.76, 95 % CI 0.49-1.16, $p=0.20$).

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN LA SOBREVIDA

Dos estudios (9,10) analizan la sobrevida específica por cáncer de mama (BCSS) y la sobrevida global (OS) posterior a tratamiento conservador en portadoras de mutación versus no portadoras. En la OS no hubo diferencias estadísticamente significativas entre portadores y no portadores, sobrevida global a 5 años 86% para portadores y 9% para no portadores.

Con relación a BCSS, existen datos de dos estudios. El primero (mediana de seguimiento: 5.3 años) no encuentra diferencias en la tasa de BCSS a 5 años (92% para portadoras versus 91% para no portadoras) mientras el segundo (mediana de seguimiento de 116 meses) revela un significativo mayor riesgo de muerte debido a cáncer de mama en pacientes con mutación BRCA (HR en análisis multivariable: (2.39, 95% CI 1.20-4.75).

El estudio de Pierce investiga el riesgo de IBR en portadoras BRCA posterior a mastectomía total (MT) versus MP. Aquellas que se sometieron a MP tuvieron mayor riesgo de IBR que los pacientes con mastectomía (15 años riesgo estimado acumulativo 23.5 vs. 5.5%). Sin embargo, ambos BCSS y OS fueron similares entre los dos grupos a 15 años (93.5 vs. 92.8 y 91.8 vs 89.8%, respectivamente).

Dos estudios (11,12) (556 portadores de mutación BRCA) investigaron factores de riesgo potenciales para IBR posterior a MP en portadores de mutación BRCA. Dos factores son protectores contra IBR apoyados por un moderado nivel de evidencia, el uso de quimioterapia adyuvante (RR 0.51, 95% CI 0.31-0.84), y someterse a ooforectomía (RR 0.42, 95% CI 0.22-0.81). La quimioterapia y la ooforectomía se asociaron con una reducción del 50% en el riesgo de desarrollar IBR. Como se mencionó, tumores relacionados a BRCA 1 y 2 pueden aumentar su sensibilidad a quimioterapia lo que explica la disminución del riesgo de IBR.

Dada la mayor sensibilidad a radioterapia, está también aparece en algunos estudios reduciendo el riesgo de IBR. De acuerdo a datos de la cohorte de Banting, Toronto (13) el riesgo a 10 años de recurrencia ipsilateral posterior a cáncer invasor es 13% con radioterapia, 24% sin RT. En portadoras de mutación sometidas a radioterapia la recurrencia es 9%. El uso de tamoxifeno adyuvante presenta datos contradictorios. Probablemente debido a la mayor presencia de receptores de estrógeno negativos en pacientes BRCA 1.

En resumen, la reducción de riesgo de IBR que se aprecia en portadoras sometidas a ooforectomía fue similar a la reducción de riesgo de cáncer de mama observado en portadoras sin historia previa de cáncer de mama después de ooforectomía.

rectomía (14). Como resultado, en portadoras que no se han sometido a Ooforectomía, un abordaje quirúrgico más agresivo (mastectomía unilateral o mastectomía terapéutica unilateral con mastectomía de reducción de riesgo contralateral concomitante) pudiera resultar más apropiado.

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA CONTRALATERAL E IMPACTO DE LA MASTECTOMÍA CONTRALATERAL EN LA SOBREVIDA (MORTALITY RISK RATE CONTRALATERAL)

11 estudios (7 cohortes y 4 de casos-controles) presentan datos en relación a riesgo de Cáncer de Mama Contralateral (CBC) entre portadoras y no portadoras de mutación BRCA (807 portadoras y 3163 no portadoras). Las tasas agrupadas de CBC para pacientes mutadas y controles fue 23.7% (95% CI 17.6-30.5%) y 6.8% (95% CI 4.2-10%), respectivamente. Aquellas con mutación BRCA tuvieron alto riesgo de CBC comparados con no portadoras (RR 3.56, 95% CI 2.50-5.08, $p<0.001$).

Al analizar el riesgo para CBC entre portadoras de mutación BRCA 1 y BRCA 2 (1532 BRCA1/950 BRCA2), las portadoras de mutación BRCA1 tuvieron aumento del riesgo de CBC comparados con portadoras de mutación BRCA2 (21.1% para BRCA1 con 95% CI 15-28.2% y 15.1% para BRCA 2 con 95% CI 10-21%, RR 1.42, 95% CI 1.01-1.99, $p=0.04$).

Dos factores se asociaron con disminución del riesgo de CBC: en BRCA2 Ooforectomía (RR 0.52, 95% CI 0.37-0.74) y edad mayor de 40 años. Un factor adicional que reduce el riesgo para CBC fue el uso de tamoxifeno adyuvante (RR 0.57, 95% CI 0.43-0.75). Este efecto protector del tamoxifeno parece ser más fuerte en pacientes que no se han sometido a ooforectomía (RR 0.42, 95% CI 0.27-0.63), sin embargo, el nivel de evidencia para esta observación es bajo. La quimioterapia adyuvante no altera el riesgo de CBC (RR 0.90, 95% CI 0.66-1.22). En general se observa reducción del 50% en el riesgo de CBC con tamoxifeno adyuvante y/o la realización de ooforectomía

Con una mediana de seguimiento de 3.85 años, no hubo diferencia en BCSS entre pacientes con mutación BRCA sometidas a mastectomía profiláctica contralateral y pacientes con mutación BRCA sin mastectomía profiláctica (HR 0.78, 95% CI 0.44-1.39, $p=0.40$).

Efectos sobre la supervivencia global (OS)

Un estudio (15) informa que la OS es 94% para el grupo de mastectomía profiláctica versus 77% para el grupo sin MRR ($p=0.03$). Sin embargo, cuando se ajusta para ooforectomía profiláctica, mujeres del grupo de mastectomía no tuvieron mayor supervivencia que aquellas sin mastectomía (HR 0.35, $p=0.14$). Como resultado, pacientes jóvenes que no

se someten a ooforectomía y no reciben tamoxifeno adyuvante pueden constituir un subgrupo de pacientes que se pudieran beneficiar de mastectomía terapéutica unilateral con mastectomía profiláctica contralateral concomitante.

Si bien las portadoras de mutación BRCA tienen 3.2 veces más riesgo de CBC comparados con no portadoras, la mastectomía bilateral puede prevenir el aumento del riesgo de CBC en portadoras (16). Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia al realizar mastectomía contralateral.

Muchos estudios han documentado alta incidencia de cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación BRCA con cáncer de mama unilateral. En casos de cánceres de mama esporádicos se espera un 1% por año de riesgo de enfermedad contralateral. Este riesgo se cuadruplica en portadoras de mutaciones BRCA llegando a 14-31% a 5 años

Por ello, resulta razonable para pacientes portadoras de mutaciones BRCA considerar la MRR contralateral una vez detectado el cáncer unilateral, considerando que el beneficio en supervivencia para esta cirugía adicional es discutible. Las pacientes con historia de cáncer de mama son habitualmente controladas más frecuentemente y los segundos tumores son usualmente detectados en etapas iniciales, por lo que la supervivencia tiende a estar dada por el pronóstico del primer cáncer que desarrolle.

De acuerdo al modelo de Schrag para predecir impacto en la supervivencia en cirugía de reducción de riesgo, una mujer de 30 años portadora de mutación BRCA con un cáncer en estadio inicial, la cirugía contralateral la beneficia en una ganancia de 0.6 a 1.2 años de vida.

Datos a favor de MRR contralateral

Desde 2014 existe nueva evidencia que apoyaría un beneficio en la supervivencia global de la MRR contralateral en pacientes portadoras de mutación BRCA. La MRR contralateral reduce en 97% el riesgo de cáncer de mama contralateral. Recientemente tres estudios han demostrado que la MRR mejoraría la OS. Evans et al. (17) estudia 105 mujeres BRCA 1 y 2 con cáncer de mama unilateral sometidas a MRR comparándolas a controles (593 portadoras de mutación y 105 controles) no sometidos a MRR. La OS a 10 años fue 89% en mujeres sometidas a MRR versus 71% en no sometidas, $p<0.001$. La ventaja en supervivencia se mantuvo al ajustar por ooforectomía, genes, grado y etapa [hazard ratio (HR): 0.37, 95% (CI): 0.17-0.80, $p<0.008$]. La MRR contralateral parece actuar independiente de la salpingo-ooforectomía de reducción de riesgo.

El estudio de Heemskerk-Gerritsen et al. (18) también examina la eficacia de MRR en OS en portadoras de mutación con historia de cáncer de mama unilateral en una cohorte

de 583 pacientes. Luego de seguimiento de 11.4 años, 2% de CBC en el grupo de MRR contra 19% en el grupo de vigilancia ($p < 0.001$). La mortalidad fue menor en el grupo MRR, 86% vs 74% (HR: 0.49). El beneficio fue visto especialmente en menores de 40 años, etapas 1 y 2, no triple negativos y mujeres no tratados con quimioterapia.

Estudio retrospectivo de Metcalfe et al. (19) Luego de una mediana de seguimiento de 14.3 años, la OS para mujeres con MRR contralateral fue 88% (95% CI: 83%-93%) y para las que no la recibieron 66%. El análisis multivariado controlando la edad al diagnóstico, tratamiento y otros factores pronósticos, MRR se asoció con reducción de 48% en muertes por cáncer de mama (HR: 0.52, 95% CI: 0.29 a 0.93; $P < 0.03$). Basados en estos resultados el estudio predice que de 100 mujeres tratadas con MRR, 87 estarán vivas a 20 años comparadas con 66 de 100 tratadas con mastectomía unilateral.

El meta análisis de 10 estudios reporta una significativa reducción del riesgo de CBC y de cáncer de ovario en pacientes mutadas sometidas a RRSO (44) 51% de reducción de riesgo de cáncer de mama (HR: 0.49; 95% CI: 0.37-0.65). Similares reducciones en el riesgo se observaron en BRCA1 (HR: 0.47; 95% CI: 0.35-0.64) y BRCA2 (HR: 0.47; 95% CI: 0.26-0.84).

Estudio PROSE (20) muestra que la RRSO se asocia con reducción del riesgo de cáncer de mama y ovario en pacientes mutadas sin historia previa de cáncer. Mujeres con mutación BRCA 1 o BRCA 2 sin cáncer sometidas a RRSO experimentan reducción de 77% en el riesgo de muerte a los 70 años. [HR 1/4 0.23; 95% CI, 0.13-0.39; $P < 0.001$]. Narod reporta que en 2011 pacientes sin MRR contralateral, se espera que 0.4% mueran de cáncer mamario contralateral a 5 años y 6.8% a 20 años desde el diagnóstico. Por ello sugiere MRR.

Un aspecto importante en la decisión de mastectomía profiláctica, es el potencial riesgo psicosocial y emocional de la intervención. Estudios han reportado que los problemas psicosociales y calidad de vida son similares entre mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama que eligen mastectomía profiláctica y aquellas que no. La adecuada consejería con las portadoras con cáncer de mama unilateral sobre el abordaje quirúrgico más apropiado debe incluir la dimensión psicosocial de cada intervención quirúrgica.

Radioterapia y cáncer en portadoras de mutación

Un tema a considerar es la radio sensibilidad que producen determinadas mutaciones. Los tumores BRCA+ se han considerado como radio sensibles y no han demostrado mayor toxicidad ni segundos primarios después de la radioterapia (21). No ocurre lo mismo en tumores asociados a mutaciones

p53 o ATM donde la alteración de la replicación de DNA produce mayor presencia de segundos primarios asociados a radioterapia lo que induce a intentar evitar radioterapia y preferir cirugías más radicales como mastectomía total versus tratamiento conservador.

CONCLUSIÓN

La evidencia actual no permite la formulación de guías clínicas para pacientes portadoras de mutación BRCA independiente del manejo quirúrgico del cáncer unilateral. Las portadoras con cáncer de mama unilateral deben ser analizadas caso a caso.

La discusión debe incluir varios puntos, considerando la evidencia actual de la seguridad oncológica de la mastectomía parcial, el aumento en el riesgo de 3.5 veces de CBC con impacto discutible en la sobrevida, los aspectos psicosociales después de la MRR y la presencia de cualquier factor identificado que altere el riesgo de IBR y CBC.

Considerando los estudios diseñados para portadoras y no portadoras, la tasa de IBR posterior a MP entre portadoras y no portadoras, la sobrevida similar del cáncer de mama independiente del tipo de manejo quirúrgico, podemos inferir que no esperamos diferencias entre portadores y no portadores posteriores a MP.

Solo un estudio compara directamente mastectomía total versus MP en portadores con cáncer unilateral. A pesar del riesgo aumentado de IBR con MP comparado con MT observada en estos estudios no hubo diferencias en BCSS u OS. Cuando IBR es analizado en cada grupo, en el grupo de MP consistió en nuevos primarios mientras en el grupo de mastectomía fueron verdaderas recurrencias. La falta de diferencia en sobrevida entre mastectomía total y MP refleja las diferencias en el tipo de IBR entre los grupos dado que los nuevos primarios son biológicamente fenotipos menos agresivos que las verdaderas recurrencias.

La interrogante es la mastectomía contralateral confiere beneficio en la sobrevida en portadores de mutación permanece abierta.

El manejo y la actualización constante de estos datos es relevante para poder entregar una información adecuada en la consejería a la paciente portadora de una mutación, saber identificar el riesgo específico y balancearlo con el pronóstico de su enfermedad. En la actualidad la discusión respecto a cirugías más radicales solo se concentra en etapas I y II donde el pronóstico de sobrevida puede equilibrarse con el riesgo de recurrencia local y cáncer de la mama contralateral.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brekelmans C, Tilanus-Linthorst M, Seynaeve C et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2, BRCA1 and non BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. 2007; *Eur J Cancer* 43:867-876.
2. EMBRACE Consortium. 2013; *J Natl Cancer* 105:812-822
3. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. 2007; *J Clin Oncol* 25:1329-1333.
4. Chappuis P, Kapusta L, Begin L et al. Germline BRCA1/2 mutations and p27(Kip1) protein levels independently predict outcome after breast cancer. 2007; *J Clin Oncol* 18:4045-4052.
5. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. 1997; *N Engl J Med* 336:1401-8.
6. Boughie J, Attai J, Chen S, Cody H et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. 2016; *Ann Surg Oncol* 23:3100-3105.
7. Valachis A, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144(3):443-55.
8. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. 2010; *Breast Cancer Res Treat* 121:389-398.
9. Robson M, Chappuis P, Satagopan J et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. 2004; *Breast Cancer Res* 6:R8-R17.
10. Pierce L, Strawderman M, Narod S et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. 2000; *J Clin Oncol* 18:3360-3369.
11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Risk of ipsi- lateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. 2011; *Breast Cancer Res Treat* 127:287-296.
12. Pierce L, Levin A, Rebbeck T et al. Ten-year multi- institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. 2006 *J Clin Oncol* 24:2437-2443.
13. Goodwin P, Phillips K, West D et al. Breast Cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: an international prospective breast cancer family registry population-based cohort study. 2012; *J Clin Oncol* 30:19-26.
14. Rebbeck T, Kauff N, Domchek S. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. 2009; *J Natl Cancer Inst*;101(2):80e7.
15. Van Sprundel T, Schmidt M, Rookus R, Van Asperen C, Rutgers ES. Risk reduction of contralateral prophylactic mastectomy in BRCA 1, BRCA2 mutation carriers. 2005; *Br J Cancer* 93:287-292.
16. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. 2010; *Cochrane Database sys Rev*.
17. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, Ross GL, Laloo F, Buchan I, et al. Contra- lateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. 2013; *Breast Cancer Res Treat*;140(1):135e42.
18. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136(3):668e77.
19. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. 2014; *BMJ*: 348:g226.
20. Domchek SM, Friebe 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. 2014; *JAMA*.304(9):967e975.
21. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. 2010; *Breast Cancer Res Treat* 120:119-126.