

# Ocena efektów leczenia chorych na raka piersi ze zdiagnozowaną mutacją w genie *BRCA 1*

Maksymilian Kruczała<sup>1</sup>, Marek Jasiówka<sup>2</sup>, Elżbieta Marczyk<sup>3</sup>, Paweł Blecharz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Kierownik Kliniki: dr n. med. Marek Ziobro

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Paweł Blecharz

<sup>3</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Wojciech Wysocki

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i na świecie. Jednym z czynników ryzyka są mutacje w genach *BRCA 1* i *2* odpowiadając za rozwój 5-10% raków piersi. Raki zależne od mutacji *BRCA1* występują wcześniej (średnio w wieku 42-45 lat) i często są to związane z gorszym rokowaniem tak zwane „raki trójjumne”. W niniejszej pracy oceniono efekty leczenia 40 pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA 1*.

**Materiał i metody.** W pracy przeanalizowano historie chorób 196 pacjentek konsultowanych w Poradni Genetycznej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Krakowie w latach 2005-2016 ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*. Do dalszej analizy pod kątem oceny efektu leczenia onkologicznego wybrano historie chorób 40 kolejnych pacjentek, u których doszło do zachorowania na raka piersi.

**Wyniki.** Mediana czasu obserwacji wyniosła 10 lat [1-32 lat]. Do rozsiewu odległego choroby doszło u 8 pacjentek z medianą czasu wolnego od choroby (DFS) wynoszącą 31,5 miesiąca (11-182 miesięcy). W całej obserwowanej grupie nie osiągnięto mediany DFS. Pięcioletnie przeżycie całkowite (OS) w opisywanej grupie osiągnięto 87,5% chorych. Do rozwoju nowotworu metachronicznego doszło u 21 (52,5%) pacjentek.

**Wnioski.** Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że mutacja *BRCA 1* nie jest czynnikiem gorszego rokowania w przypadku rozpoznania raka piersi. Wysoki odsetek nowotworów metachronicznych sprawia, że konieczne wydaje się być uważne prowadzenie badań kontrolnych w celu wczesnego wykrycia ewentualnego wystąpienia kolejnego nowotworu.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, mutacja *BRCA1*, przeżycie całkowite

**Adres do korespondencji:** Maksymilian Kruczała  
ul. Norymberska 10c/23, 30-376 Kraków  
Tel. 531-532-423, e-mail: m\_kruczala@onet.pl

**Liczba słów:** 1409 **Tabele:** 3 **Ryciny:** 1 **Piśmiennictwo:** 37

**Received:** 08.02.2018

**Accepted:** 19.02.2018

**Published:** 31.03.2018

## WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i na świecie [1,2]. Spośród wielu poznanych czynników ryzyka wymienia się m.in. mutacje w genach *BRCA 1* i *2* [3]. Częstość występowania wspomnianych mutacji genetycznych w populacji ogólnej jest trudna do stwierdzenia. Uważa się, że łącznie mutacje w genach *BRCA 1* i *2* odpowiadają za 20-25% tzw. dziedzicznych raków piersi (HBC - *hereditary breast cancer*) [4] i 5-10% raków piersi w ogóle [5]. Szacunkowo 55-65% nosicielek mutacji *BRCA 1* i 45% nosicielek mutacji *BRCA 2* zachoruje na raka piersi przed ukończeniem 70 roku życia [6,7]. Dla porównania przewiduje się, że w populacji ogólnej w ciągu całego życia na raka piersi zachoruje do 12% kobiet [8]. Najczęstszymi mutacjami *BRCA 1* występującymi w Polsce są 5382insC, C61G i 4153delA [9-11], co znacząco ułatwia diagnostykę genetyczną chorych oraz osób z nimi spokrewnionych. Odpowiednie leczenie raka piersi daje szansę na długoletnie przeżycie. 5- i 10-letnie przeżycie całkowite u kobiet leczonych w Anglii i Walii w latach 2010-2011 wynosi odpowiednio ok. 87% i 78% [12,13]. W Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć dla chorych zdiagnozowanych w latach 1995-1999 wynosi 73,8% [14]. Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania raka piersi w populacji ogólnej, mutacje *BRCA 1* i *2* wydają się być istotnym problemem klinicznym dotyczącym stosunkowo dużej ilości kobiet. Rak piersi u nosicielek mutacji genetycznej częściej dotyczy młodszych pacjentek (nawet przed 40 rokiem życia) [15], częściej występuje też tak zwany rak „trójjumny” związany z gorszym rokowaniem [16,17]. Celem niniejszej pracy jest ocena efektów leczenia pacjentek chorych na raka piersi ze zdiagnozowaną mutacją *BRCA 1*.

## MATERIAŁ I METODY

Celem identyfikacji chorych na raka piersi ze stwierdzoną mutacją *BRCA1* przeanalizowano historie chorób 196 pacjentek konsultowanych w Poradni Genetycznej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddziału w Krakowie w latach 2005-2016 ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1*. Do dalszej analizy wybrano historie chorób 42 kolejnych pacjentek, u których doszło do zachorowania na raka piersi. U wszystkich chorych mutację w genie *BRCA1* stwierdzono po rozpoznaniu raka piersi, potwierdzono z dwóch niezależnych pobrań krwi, a obecność mutacji została odnotowana przez lekarza prowadzącego odpowiednim wpisem w indywidualnej dokumentacji medycznej każdej z pacjentek. U wszystkich chorych przeprowadzono leczenie onkologiczne o charakterze radykalnym. Dwie pacjentki wyłączono z dalszej analizy z powodu stwierdzenia zachorowania na raka jajnika przed zachorowaniem na raka piersi (odpowiednio 2 i 3 lata przed zachorowaniem na raka piersi), co w opinii autorów mogło istotnie wpłynąć na ocenianie w pracy parametry. U jednej pacjentki stwierdzono zachorowanie na raka szyjki macicy na 17 lat przed rozpoznaniem raka piersi. W związku z długim czasem od rozpoznania oraz radykalnym charakterem leczenia włączono ją do dalszej oceny. U pozostałych pacjentek rak piersi był pierwszą chorobą nowotworową. Dokumentację medyczną opisanej grupy (ostatecznie 40 chorych) analizowano pod kątem skuteczności terapii ocenianej za pomocą czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu wolnego od choroby (DFS). Dodatkowo zebrano dane na temat lokalizacji przerzutów odległych oraz nowotworów metachronicznych rozumianych jako występujące w okresie co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania raka piersi [18].

## WYNIKI

W przeanalizowanej grupie pacjentek mediana wieku w momencie rozpoznania raka piersi wyniosła 45 lat [26-79 lat]. Pierwsze objawy choroby nowotworowej zostały stwierdzone w samobadaniu piersi u 22, badaniu fizykalnym przeprowadzonym przez lekarza u 12, a kontrolnych badaniach obrazowych (USG piersi lub mammografia) u 6 chorych. Stan sprawności wg skali Światowej Organizacji Zdrowia w chwili rozpoznania u wszystkich pacjentek określono jako bardzo dobry lub dobry. Stopień klinicznego zaawansowania choroby (cTNM wg VII edycji klasyfikacji UICC) określono retrospektywnie jako I u 10, IIA u 16, IIB u 10, IIIA u 3 pacjentek, w jednym przypadku w dokumentacji medycznej nie istniały informacje pozwalające na określenie stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy. U 15 pacjentek stwierdzono cechę cN1. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10 lat [1-32 lat]. Opis badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Opisywana grupa była leczona na przestrzeni 26 lat – u pierwszej pacjentki leczenie z powodu raka piersi rozpoczęto w sierpniu 1981 roku, u ostatniej w listopadzie 2007 roku. W każdym przypadku przeprowadzono leczenie onkologiczne o założeniu radykalnym. U wszystkich pacjentek leczenie rozpoczęto od zabiegu operacyjnego. W 8 przypadkach miał on charakter leczenia oszczędzającego (breast conserving therapy – BCT), u 32 pacjentek wykonano mastektomię z lub bez limfadenektomii. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym w zdecydowanej większości przypadków (82%) rozpoznano tzw. raka przewodowego [wg aktualnej klasyfikacji WHO rak o niespecyficznym utkaniu (ang. *not otherwise specified* – NOS)] (Ryc. 1). W 36 przypadkach oceniono ekspresję receptorów steroidowych w komórkach guza, dodatnią ekspresję receptora estrogeno-

Tab. 1. Opis badanej grupy chorych

	n	%
Całkowita liczba chorych	40	100
Kliniczny stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy		
I	10	25
II A	16	40
II B	10	25
III A	3	7,5
brak danych	1	2,5
Stan sprawności w momencie diagnozy wg WHO		
PS - 0	35	87,5
PS - 1	5	12,5
PS – stan sprawności, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia		

wego (ER) i progesteronowego (PgR) stwierdzono u 8 pacjentek (22%), u 2 ekspresję jedynie ER (5%), a u 26 nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych (72%). U 30 pacjentek oceniono ekspresję receptora HER-2, stwierdzając jego nadekspresję metodą immunohistochemiczną lub FISH w 3 przypadkach (10%). W zdecydowanej większości przypadków (85%) zastosowano chemioterapię uzupełniającą. U wszystkich pacjentek z dodatnią ekspresją ER oraz nieznanym statusem ER/PgR stosowano uzupełniającą hormonoterapię tamo-

xyfenem (łącznie 14 chorych). Radioterapię uzupełniającą zastosowano w 26 przypadkach (65%). U żadnej pacjentki nie zastosowano uzupełniającej immunoterapii trastuzumabem. Opis prowadzonego leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Do rozszew odległego choroby doszło u 8 pacjentek z medianą czasu wolnego od choroby (DFS) wynoszącą 31,5 miesiąca (11-182 miesięcy). W całej obserwowanej grupie nie osiągnięto mediany DFS. W 6 przypadkach doszło do przerzutów w narządach miękkich (płuca -

Ryc. 1. Typy histologiczne nowotworów piersi w badanej populacji



Tab. 2. Opis zastosowanego leczenia

	n	%
Zabieg operacyjny (rodzaj)	40	100
BCT	8	20
Mastektomia	32	80
Chemioterapia uzupełniająca (schemat)	34	85
AC	17	42,5
CMF	11	27,5
FAC	3	7,5
TAC	3	7,5
Hormonoterapia uzupełniająca	14	35
Radioterapia uzupełniająca	26	65

AC – doksorubicyna, cyklofosfamid, BCT – zabieg oszczędzający, CMF – cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, FAC – 5- fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid, TAC – docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid

Tab. 3. Wyniki leczenia

	n	%
1-roczyń OS	39	97,5
2-letni OS	37	92,5
3-letni OS	36	90
4-letni OS	35	87,5
5-letni OS	35	87,5
Rozszew odległy	8	20
Wznowy miejscowe	0	0
Nowotwory metachroniczne	21	52,5

OS – przeżycie całkowite

3, mózg - 2, wątroba - 1), w 1 przypadku do izolowanego rozsiewu do kości, w 1 do rozsiewu do kości, płuc i wątroby. U żadnej pacjentki nie wystąpiła wznowa miejscowa. Pięcioletnie przeżycie całkowite (OS) w opisywanej grupie osiągnęło 87,5% chorych. Do rozwoju nowotworu metachronicznego doszło u 21 (52,5%) pacjentek, w tym: 16 zachorowań na raka drugiej piersi, 2 przypadki raka jajnika, 1 mięsak trzonu macicy, 1 mięsak Kaposiego, 1 rak jasnokomórkowy nerki. Mediana czasu do zdiagnozowania drugiego nowotworu wyniosła 5,5 roku (1-17 lat) od rozpoczęcia leczenia raka piersi. W trakcie trwania obserwacji u 17 pacjentek wykonano profilaktyczne usunięcie narządu rodno (histerektomia z obustronną adnekspektomią). U żadnej chorej nie wykonano profilaktycznej mastektomii. Wyniki leczenia podsumowano w tabeli 3.

## DYSKUSJA

W badanej grupie rak piersi wystąpił wcześniej (mediana 45 lat) w stosunku do populacji ogólnej (w Polsce 80% zachorowań po 50-tym roku życia) [2]. Według danych pochodzących z literatury średni wiek zdiagnozowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA 1* wynosi od 42 do 45 lat [19,20]. W zgodności z danymi pochodzącymi z innych badań wydaje się być także typ biologiczny zdiagnozowanych nowotworów w badanej populacji. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjentki rozpoczynały leczenie w długim okresie czasu (1981-2007), nie w każdym przypadku dokonano oceny EgR, PR i HER-2. U 72% pacjentek nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych, a nadekspresję HER-2 stwierdzono tylko u 10% chorych. Według literatury odsetek tzw. raków „trójjemnych” wśród nosicielek mutacji *BRCA 1* waha się od 42-100% [21-33]. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek nowotworów niewykazujących ekspresji EgR i PR i HER-2, a co za tym idzie ograniczone możliwości prowadzenia leczenia uzupełniającego, można by spodziewać się gorszego rokowania niż u chorych w populacji ogólnej. Dodatkowo, pacjentki rozpoczęły leczenie na przestrzeni 26 lat (ostatnia chora w roku 2007), stosowano u nich różne schematy chemioterapii uzupełniającej, oraz u żadnej z 3 pacjentek ze stwierdzoną nadekspresją HER-2 nie zastosowano trastuzumabu w ramach terapii adjuwantowej. Pomimo to, 5-letni OS w badanej populacji wyniósł 87,5%. Do rozsiewu odległego w trakcie wieloletniej obserwacji (mediana 10 lat) doszło u 20%

chorych. Uzyskane wyniki są bardziej korzystne od wyniku uzyskanego dla ogólnej populacji chorych na raka piersi w Polsce (73,8% 5-letni OS dla chorych zdiagnozowanych w latach 1995-1999) [14]. Częściowym wytłumaczeniem dla uzyskanych wyników może być wykrycie nowotworu na stosunkowo wczesnym etapie w badanej grupie chorych (25% w I i 65% w II stopniu zaawansowania, brak pacjentek w IV stopniu zaawansowania w momencie diagnozy) oraz dobry stan sprawności w momencie rozpoczynania terapii. Uwagę zwraca występowanie wysokiego odsetka (52,5%) nowotworów metachronicznych w trakcie obserwacji, w tym 40% raków drugiej piersi. Mediana czasu do wystąpienia kolejnego nowotworu w badanej grupie wyniosła 5,5 roku. Według danych pochodzących z literatury ryzyko rozwoju raka drugiej piersi wynosi do 50% w trakcie 25 lat od postawienia pierwszej diagnozy [34,35]. U 42,5% badanych pacjentek wykonano profilaktyczne usunięcie narządu rodno. Takie postępowanie nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jajnika, ale także zmniejsza ryzyko zgonu z powodu raka piersi [36,37].

## WNIOSKI

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że mutacja *BRCA 1* nie jest czynnikiem gorszego rokowania w przypadku rozpoznania raka piersi. W przypadku wczesnego rozpoznania oraz prowadzenia leczenia onkologicznego zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami, nosicielki mutacji prawdopodobnie mogą liczyć na uzyskanie podobnych wyników, jak w populacji ogólnej. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek nowotworów metachronicznych, szczególnie istotne wydaje się być uważne prowadzenie badań kontrolnych mających na celu wczesne wykrycie ewentualnego drugiego, niezależnego ogniska pierwotnego.

1. <http://gco.iarc.fr/today/>
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2013; 12.
3. Jassem J. Rak piersi W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red) Onkologia Kliniczna, t.II. Via Medica. Gdańsk 2015; 644
4. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Research* 1999; 1(1):14-17. [PubMed Abstract]
5. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. *Human Genetics* 2008; 124(1):31-42. [PubMed Abstract]

6. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72(5):1117–1130. [PubMed Abstract]
7. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(11):1329–1333. [PubMed Abstract]
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/), based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
9. Górski B, et al.: Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000, 66: 1963-8.
10. Grzybowska E, et al.: High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer. *Hum Mut* 2000, 16: 482-90.
11. Górski B, et al.: A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer*. 2004, 110: 683-6.
12. Cancer Research UK Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine. Personal communication, 2014.
13. Twenty-year survival data for 2001-2003. Office for National Statistics (ONS). *Cancer survival rates, Long-term Breast Cancer Survival, England and Wales*. London: ONS; 2005.
14. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al.: Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCA-RE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8(9):784-96.
15. Lubiński J, et al.: BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat*. 2006, 99: 71-6.
16. Gluz O1, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer—current status and future directions. *Ann Oncol*. 2009 Dec;20(12):1913-27. doi: 10.1093/annonc/mdp492. Epub 2009 Nov 9.
17. Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C. BRCA1/2 MUTATIONS AND TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCERS. *Breast disease*. 2010;32(0):10.3233/BD-2010-0306. doi:10.3233/BD-2010-0306.
18. Krzemieniecki K. Szczególne sytuacje kliniczne. W: Rak sutka. Jassem J., Krzakowski M.(red). *Via Medica*. Gdańsk 2014; 238
19. Marcus JN, et al.: Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
20. Martin AM, et al.: Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast-ovarian families from a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2247-2253.
21. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:289–296.
22. Fostira F, Tsitlaidou M, Gogas H, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 284 women with triple-negative breast cancer. 2010 ASCO Annual Meeting (abstract 1511) *J Clin Oncol*. 28(15 Suppl)
23. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R28.
24. Saura C, Sanchez-Olle G, Bosch N, et al. High prevalence of BRCA1/2 germline mutations in female breast cancer patients with triple-negative phenotype (TNBC) and family history. 2010 ASCO Annual Meeting [abstract 1534] *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl)
25. Kwong A, Wong LP, Wong HN, et al. Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with BRCA related breast cancer. *Hugo J*. 2009;3:63–76.
26. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2302–2310.
27. Yip CH, Taib NA, Choo WY, Rampal S, Thong MK, Teo SH. Clinical and pathologic differences between BRCA1-, BRCA2-, and non-BRCA-associated breast cancers in a multiracial developing country. *World J Surg*. 2009; 33:2077–2081.
28. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:86.
29. Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4282–4288.
30. i WF, Hu Z, Rao NY, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in high-risk breast cancer patients of Chinese Han nationality: two recurrent mutations were identified. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110:99–109.
31. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast*. 2007; 16:280–292.
32. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5652–5657.
33. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S, et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I [abstract 508] *J Clin Oncol*. 2006;24(18S - June 20 Suppl)
34. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27:5887–5892.
35. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer*. 2006;118:2281–2284.
36. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304:967–975.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, V.1.2010. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf).