

BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama



BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama

Autores: Wanderley Bernardo, Ricardo Simões e Antonio Silvinato

Diagramação: Ana Paula Trevisan

BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama

INTRODUÇÃO

É o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo que no Brasil, a cada ano, cerca de 20% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. No Brasil, as taxas de mortalidade por esta neoplasia continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados ¹.

Os fatores relacionados ao risco para o desenvolvimento do câncer de mama incluem, com relação à vida reprodutiva da mulher, a menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos e

menopausa tardia ². Outros fatores a serem considerados fazem referência às doenças mamárias benignas, aos fatores dietéticos e endócrinos ^{3,4,5}.

Enquanto a grande maioria dos casos de câncer de mama é esporádico (isto é, surgem em indivíduos sem história familiar prévia positiva para esta neoplasia), pequena fração corresponde a formas hereditárias, causados predominantemente por uma alteração genética herdada. Estima-se que 5 a 10% dos casos de câncer de mama são identificados em indivíduos que apresentam mutações herdadas de maneira autossômica dominante, sendo que uma parcela destas está associada a mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* (*BR*east *C*ancer *t*ype 1 and 2) ^{6,7}. Outros genes também relacionados ao câncer de mama são o *TP53*, *PTEN*, *CHK2*, *ATM* e *STK11* ^{8,9,10}. Da mesma forma, os genes *BRCA* parecem ser responsáveis por uma parte (cerca de 5%) das

formas hereditárias de câncer de ovário, que são menos frequentes e muitas vezes assintomática⁶.

O gene *BRCA1*, identificado no braço longo do cromossomo 17 (17q12-q21) é composto por 24 exons e codifica uma proteína nuclear de 1.863 aminoácidos que participa da regulação do ciclo celular das células epiteliais da glândula mamária. Este gene, herdado de maneira autossômica dominante, tem papel na regulação da expressão gênica interagindo com inúmeros outros genes (*BARD1*, *BRCA2*, *CHK1* e *RAD51*) atuando como supressor tumoral importante na transcrição do DNA, estando, portanto envolvido na manutenção da integridade dos genes ^{11,12}.

O gene *BRCA2* encontra-se no cromossomo 13 (13q12-q13) e codifica uma proteína de 3.418 aminoácidos. Assim como o *BRCA1* apresenta papel na regulação da transcrição. As células com *BRCA1* e *BRCA2* funcionantes entram em apoptose após os pontos de checagem (*checkpoints*), mas células com *BRCA1* e 2 defeituosas não interrompem o ciclo celular, não estimulam o ciclo de reparo e apoptose, determinando instabilidade genômica e favorecendo a tumorigênese.

Os principais mecanismos que inativam a função desses genes são a perda da heteroziguidade (deleções e duplicações, mutações de ponto), metilação, alterações cromossômicas, e ganho de função auto-inibitória. Inúmeras mutações têm sido descritas para os genes *BRCA1* e *BRCA2* sendo que algumas alterações da sequência normal são variantes sem significado funcional sobre a

proteína, chamados polimorfismos e outras são variantes de significado incerto (na literatura internacional correspondem a 5-10%).

Indicações clínicas em avaliação nesta diretriz de utilização de tecnologia (DUT).

Risco de câncer de mama e teste genético para *BRCA1* e *BRCA2*

Mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* são herdadas de maneira autossômica dominante com elevada penetrância. Sendo assim, várias gerações de famílias afetadas estão sob risco de desenvolvimento da neoplasia de mama. Todavia, história familiar positiva para o câncer de mama, não representa sinônimo de herança de mutação, na medida em que muitos casos

de câncer familiar podem estar associados a outros genes de predisposição hereditária ou a neoplasias esporádicas, incluindo aquelas originárias de genes de baixa penetrância. Além do mais, o desenvolvimento do câncer de mama em portadores de mutação nos genes *BRCA1* e/ou *2* é variável e dependente de interações genéticas (tipos de mutação existente) e também de fatores ambientais bem como individuais nos quais estão incluídos a idade os fatores reprodutivos e hormonais. Desta maneira, na presença de história familiar positiva para câncer de mama, com familiares de primeiro e/ou segundo grau acometidos o teste deve ser indicado ? O primeiro passo é uma avaliação genética por profissional habilitado no diagnóstico diferencial do câncer de mama hereditário, para verificar se há indicação de teste de mutações em genes *BRCA1* e *BRCA2* (aconselhamento genético). Quando indicado, por critérios

bem definidos, o teste deve ser realizado pois mulheres e homens reconhecidamente portadores de mutação nos genes supressores tumorais BRCA1 e/ou BRCA2 apresentam risco cumulativo vital superior para câncer de mama e outras neoplasias do que a população geral,

Redução no risco de câncer de mama e teste genético para BRCA1 e BRCA2

Os avanços na área de biologia molecular e da genética nas últimas décadas permitiram o estabelecimento de uma correlação entre presença de mutação germinativa em genes de suscetibilidade e predisposição para o desenvolvimento do tumor. Desta maneira, o reconhecimento da presença de mutação nos genes supressores tumorais BRCA1 e/ou BRCA2 pode alterar ou contribuir na conduta de rastreamento ou de prevenção a ser seguida ?

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível relacionada às principais indicações do teste genético para reconhecimento de mutações deletérias nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* a fim de possibilitar uma abordagem preventiva (intervenções cirúrgicas profiláticas - mastectomia/salpingo-ooforectomia profilática bilateral) e de detecção precoce do tumor.

MATERIAL E MÉTODO

A obtenção da evidência a ser utilizada para sustentar a solicitação do teste genético para reconhecimento de mutação nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* seguiu os passos de: elaboração da questão clínica,

estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

Dúvida clínica

O reconhecimento da presença de mutação nos genes supressores tumorais BRCA1 e/ou BRCA2 pode alterar ou contribuir na conduta de rastreamento ou prevenção, através de intervenções cirúrgicas profiláticas, a ser seguida?

Pergunta estruturada

- ✓ A dúvida clínica é estruturada através dos componentes do P.I.C.O.
(P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (“Outcome”)).

Bases de informação científica consultadas

- ✓ Primária: PubMed-Medline, EMBASE.
- ✓ Secundária: Biblioteca Cochrane.

Estratégia de busca da evidência

PubMed-Medline

(Diagnosis/Narrow[filter]) AND (Breast Neoplasms OR Carcinoma, Human Mammary OR Neoplasm, Human Mammary OR Breast Tumors OR Breast Cancer) AND (BRCA1 OR BRCA2) OR (Prognosis/Narrow[filter]) AND (Breast

Neoplasms OR Carcinoma, Human Mammary OR Neoplasm, Human Mammary OR Breast Tumors OR Breast Cancer) AND (BRCA1 OR BRCA2).

EMBASE

'breast cancer'/exp AND 'tumor suppressor gene'/mj.

Biblioteca Cochrane

Breast Neoplasm AND BRCA

Trabalhos recuperados

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
--------------------	---------------------

Primária	
PubMed-Medline	860
EMBASE	1.066
Secundária	
Biblioteca Cochrane	123

Tabela - No de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

Critérios de inclusão dos trabalhos recuperados

Segundo o desenho de estudo

Foram incluídos estudos observacionais que incluíam grupo controle.

Segundo os componentes do P.I.C.O

✓ Paciente

-mulheres assintomáticas sem diagnóstico para câncer de mama e/ou ovário, mas com elevado risco para estas neoplasias (reconhecidamente portadoras de mutação para os genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2*; familiar de primeiro grau reconhecidamente portador de mutação para *BRCA1* e/ou *BRCA2*; história familiar positiva para câncer de mama e/ou ovário).

✓ Intervenção

-inclusão da ressonância magnética no programa de rastreamento de câncer de mama (análise da detecção precoce do tumor);

-mastectomia profilática bilateral;

-salpingo-ooforectomia profilática bilateral.

✓ **Comparação**

-programa de rastreamento ginecológico convencional (mamografia e exame clínico).

✓ **“Outcome” (desfecho)**

-detecção precoce do câncer de mama;

-incidência de câncer de mama e/ou ovário;

-mortalidade.

Segundo o idioma

Só foram incluídos trabalhos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Trabalhos selecionados

Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;

Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (13), EMBASE (02).

Na base secundária foram selecionados dois trabalhos.

RESULTADOS

Teste genético (BRCA1 e BRCA2) e rastreamento

A prevalência das mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* ou *BRCA2* varia amplamente entre os diferentes estudos de acordo com os grupos étnicos e áreas geográficas analisadas, sendo que a identificação de ancestralidade

judaica Ashkenazi é particularmente importante uma vez que mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são altamente frequentes nesta população^{13,14,15,16}.

Indivíduos portadores de mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* encontram-se sob elevado risco para o desenvolvimento do câncer de mama, sendo que nas mulheres com esta neoplasia (considerando-se a população em geral), mutações são encontradas em aproximadamente 0,3%, enquanto que nas mulheres judias Ashkenazi, as mutações ocorrem em 2%^{17,18,19}. Geralmente assume-se que o risco da ocorrência de neoplasia (tanto de mama quanto de ovário), entre mulheres portadoras da mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, são atribuídas primariamente à mutação “per se”, todavia, identificou-se que, para cada familiar de primeiro grau acometido por esta neoplasia em idade inferior aos 50 anos, o risco de câncer de mama (risco cumulativo de câncer em 10 anos)

aumentou, sobretudo nos portadores de mutação isolada no gene *BRCA2* e nos portadores da associação *BRCA1* e *BRCA2* ²⁰.

Diferentemente do câncer de mama esporádico, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* desenvolvem o câncer de mama em idade precoce, apresentando maior risco para o desenvolvimento subsequente de câncer de mama contralateral (risco relativo de diagnóstico de câncer de mama diminui conforme o passar do tempo sendo que para mulheres *BRCA1* positivo com idade inferior aos 35 anos, o RR=11 (IC95%: 3,4 a 34,6); entre 35 e 44 anos, RR=4 (IC95%: 2,1 a 7,5) e para aquelas com idade entre 45 a 54 anos, RR=2,6 (IC95%: 1,0 a 7,2)) ²¹. Em virtude deste fato, o rastreamento para o câncer de mama deve ser iniciado precocemente, entretanto limitação no rastreamento convencional, realizado através da mamografia, emerge

decorrente, sobretudo da elevada densidade do parênquima mamário nestas mulheres²².

Não há dados demonstrando redução de mortalidade por câncer de mama naquelas mulheres reconhecidamente portadoras de mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2* submetidas a programa de rastreamento que incluía a realização de exames anuais de ressonância magnética, apesar de se reconhecer que a associação deste método ao rastreamento convencional esteja acompanhado da identificação mais precoce de tumores de mama [a incidência acumulada de diagnóstico de câncer de mama *in situ* ou no estágio I (estádios iniciais), no período de seis anos, demonstrou ser significativamente maior para aquelas pacientes submetidas à RM (13,8% (IC95%: 9,1% a 18,5%)) em detrimento àquelas submetidas ao

rastreamento convencional composto por mamografia e exame clínico associados (7,2% (IC95%: 4,5 % a 9,9%))]²³.

Estudos prospectivos têm demonstrado elevados valores de sensibilidade mediante emprego da ressonância magnética em detrimento à mamografia, em programas de rastreamento de câncer de mama em mulheres que apresentam elevado risco para esta neoplasia, independentemente destas serem ou não portadoras de mutação (incluem-se nesta avaliação tanto aquelas assintomáticas para a neoplasia; portadoras de mutação nos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2*; familiar de primeiro grau portador de mutação dos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* e mulheres com história familiar positiva para câncer de mama e/ou ovário)^{24,25,26,27}.

Na avaliação de mulheres portadoras de mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* (58% e 42%, respectivamente) com média etária de 46,6 anos (26,4 a 64,8), eleitas para o rastreamento do câncer de mama por meio do emprego da mamografia, exame clínico, ultrassonografia e ressonância magnética, pelo período de três anos, observa-se que a adição da ressonância magnética e ultrassonografia de alta resolução à mamografia convencional e exame clínico, ocasiona uma significativa melhora na sensibilidade do rastreamento, determinando a detecção de câncer de mama em estádios iniciais. A combinação da ressonância magnética, ultrassonografia e mamografia, determinam uma sensibilidade de 95%, comparada a 45% com utilização da mamografia e exame clínico associados. O emprego da RM isolada apresenta sensibilidade de 77%,

detectando nesta população em estudo, 75% dos casos de câncer, não reconhecidos pelo rastreamento utilizando-se da mamografia e exame clínico ²⁴.

Entretanto, em virtude de sua reduzida especificidade, resultados falso-positivos têm sido relatados, ocasionando elevada taxa de reconvocação para complementação do exame e gerando elevado grau de ansiedade nas pacientes ^{25,28}.

Síntese da evidência quanto à solicitação do teste genético (*BRCA1* e *BRCA2*) e benefício do seu reconhecimento na detecção precoce do tumor de mama

O teste genético deve ser recomendado para indivíduos judeus de origem Ashkenazi; mulheres com câncer de mama e ovário e com história familiar para câncer de mama ou ovário em um ou mais familiares de primeiro ou de

segundo grau e em familiares de primeiro ou segundo grau (depende aqui do heredograma) de indivíduos com mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*.

O reconhecimento da presença de mutação nos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2* constitui indicação para que a ressonância magnética seja incluída no programa de rastreamento para o câncer de mama nestas mulheres consideradas de alto risco determinando uma elevada sensibilidade para a detecção da neoplasia, todavia, não existem dados que demonstrem redução da mortalidade.

Teste genético e mastectomia profilática bilateral

Mulheres portadoras de mutação nos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2* apresentam risco substancialmente elevado para o desenvolvimento do câncer de mama e ovário, sendo o risco estimado para a ocorrência de neoplasia mamária variável de 56 a 84%, enquanto que o risco para câncer de ovário é estimado, para portadores do *BRCA1*, em torno de 36 a 63% e para *BRCA2* em torno de 10 a 27%²⁹.As intervenções disponíveis atualmente visando a prevenção primária do câncer de mama em mulheres portadoras de mutações deletérias dos genes *BRCA1* e *BRCA2* ou de outros fatores de risco hereditários concorrentes para a neoplasia mamária, incluem o rastreamento rigoroso (clínico-radiológico), mastectomia e/ou ooforectomia profiláticas bilaterais, sendo que estudos prospectivos vêm apresentando resultados contundentes em

relação à redução da incidência de câncer em pacientes mutadas submetidas à mastectomia profilática³⁰.

Em mulheres com média etária de 37,7 anos (DP= \pm 7,7 anos), reconhecidamente portadoras de mutação nos genes supressores tumorais *BRCA1* ou *BRCA2*, e que foram submetidas à mastectomia total bilateral, observou-se, após período de seguimento de 2,9 anos (DP= \pm 1,4 anos) ausência de casos de neoplasia mamária em detrimento a oito casos de neoplasia diagnosticados naquelas submetidas voluntariamente ao rastreamento convencional para o câncer de mama, constituído de auto exame, exame clínico e mamografia anual³¹. No entanto, em termos de mortalidade, não parece haver diferença entre a realização de mastectomia redutora de risco e rastreamento com RM³⁶.

Todavia, a mastectomia profilática indicada como medida preventiva ainda é controversa. Potenciais benefícios incluem a redução do risco de câncer de mama e grau de ansiedade frente o reconhecimento de positividade para os testes *BRCA1* e *BRCA2*. Desvantagens potenciais incluem a irreversibilidade da conduta cirúrgica, invasividade do procedimento e consequente morbidade associada. Além disso, nenhuma mastectomia pode remover todo o tecido mamário e, portanto, não pode eliminar todos os riscos de câncer de mama, mesmo que esta cirurgia tenha demonstrado ser eficaz na redução do risco. Em adição, não devemos nos esquecer da morbidade física e psicológica associadas à mastectomia redutora de risco.

Síntese da evidência quanto à solicitação do teste genético (*BRCA1* e *BRCA2*) e benefício do seu reconhecimento na indicação da mastectomia profilática

Apesar do pequeno período de seguimento, a realização da mastectomia redutora de risco bilateral nas mulheres reconhecidamente portadoras de mutação dos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2* possibilita a redução dos casos de câncer de mama. Entretanto, estes estudos ainda não são capazes de demonstrar o real benefício na expectativa de vida destas pacientes

Teste genético e salpingo-ooforectomia redutora de risco bilateral

De maneira geral, estudos têm demonstrado que a realização da salpingo-ooforectomia redutora de risco bilateral em mulheres portadoras de mutação *BRCA1* e/ou *BRCA2* determinam impacto na redução do risco de câncer de mama e ovário^{29,32}.

Em estudo que analisou mulheres com elevado risco para o desenvolvimento de câncer de mama e/ou ovário (presença de mutação no gene supressor tumoral *BRCA1*) e que foram submetidas à ooforectomia redutora de risco bilateral, observou-se que, no período de seguimento de cinco anos, aquelas submetidas ao procedimento cirúrgico apresentaram redução significativa no risco de câncer de mama em detrimento ao grupo controle (HR=0,55 com IC95%: 0,36 a 0,85)³³.

Outro estudo com tempo de seguimento de seis anos, demonstrou que a realização da salpingo-ooforectomia bilateral esteve associada tanto à redução do câncer de mama quanto de ovário para pacientes *BRCA1* e/ou *BRCA2* positivas. Dentre as pacientes sem diagnóstico prévio de câncer de mama, houve redução no risco de câncer de ovário para aquelas portadoras da

mutação no gene supressor tumoral *BRCA1* (HR=0,31 com IC95%: 0,12 a 0,82) sendo que nenhum evento foi observado para as portadoras de mutação no gene *BRCA2*. Em contraste, 3% das mulheres não submetidas à cirurgia (salpingo-ooforectomia bilateral) foram diagnosticadas com câncer de ovário. Observou-se ainda que a realização da salpingo-ooforectomia profilática esteve associada à redução na mortalidade específica tanto para o câncer de mama (HR=0,44 com IC95%: 0,26 a 0,76) quanto para câncer de ovário (HR=0,24 com IC95%: 0,08 a 0,73)^{29,34}.

Com relação ao câncer de mama, observou-se que a realização da salpingo-ooforectomia bilateral, nas pacientes sem diagnóstico prévio para esta neoplasia, esteve relacionada à redução na sua incidência, tanto para portadoras

de mutação no gene *BRCA1* quanto *BRCA2* (HR=0,63 com IC95%: 0,41 a 0,96 e HR=0,36 com IC95%: 0,16 a 0,82, respectivamente)²⁹.

Analisando-se pelo período médio de 10,7 anos, observa-se efeito protetor induzido pela salpingo-ooforectomia bilateral, mostrando-se maior quando realizada em mulheres com idade inferior aos 35 anos ³⁵. Observa-se também que o câncer de mama é diagnosticado em idades mais avançadas, entre as mulheres submetidas à salpingo-ooforectomia profilática bilateral, quando comparadas a não realização (média etária no diagnóstico de câncer de mama de 52,5 *versus* 46,7 anos, respectivamente com $p=0,03$) ³⁵.

Síntese da evidência quanto à solicitação do teste genético (*BRCA1* e *BRCA2*) e benefício do seu reconhecimento na indicação da salpingo-ooforectomia profilática bilateral

A realização da salpingo-ooforectomia profilática bilateral em mulheres reconhecidamente portadoras de mutação deletéria dos genes supressores tumorais *BRCA1* e/ou *BRCA2* possibilita redução significativa no risco de desenvolver o câncer de mama e ovário. Considerando que nesse momento não há estratégia satisfatória de rastreamento do cancer de ovário, o procedimento é formalmente indicado nas portadoras de mutações em genes BRCA, diferente da mastectomia redutora de risco

DISCUSSÃO

As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 caracterizam-se por predisposição ao câncer de mama e ovário.

A magnitude do risco para desenvolvimento do câncer de mama e ovário na população geral permanece incerta, na medida em que são dependentes da história familiar, grupo étnico e fatores ambientais. Indivíduos de elevado risco devem ser encaminhados ao aconselhamento genético, sendo o teste genético recomendado para mulheres com câncer e história familiar de câncer de mama ou ovário em um ou mais familiares de primeiro ou de segundo grau e familiares de primeiro ou segundo grau de indivíduos com mutação nos genes BRCA1 ou 2 (no ramo da família no qual a mutação segrega, obviamente, ou seja, se a mutação é no lado materno da família, não há indicação para teste em familiares do lado paterno, a menos que lá exista história de câncer).

Várias abordagens foram sugeridas para reduzir o risco de câncer em indivíduos sabidamente portadores de mutações oncogênicas em BRCA1 e BRCA2 tais como, emprego da ressonância magnética no rastreamento para câncer de mama, mastectomia e salpingo-ooforectomia redutoras de risco bilaterais. Todavia, até o momento, nenhuma dessas estratégias foi estudada apropriadamente.

Estudos demonstram ótima sensibilidade da ressonância magnética em pacientes de alto risco, possibilitando o diagnóstico de câncer de mama em estádios mais precoces. .

A mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia profilática têm demonstrado resultados incisivos na redução do risco de câncer em pessoas com

predisposição genética para neoplasia de mama e ovário. Não existem ainda estudos controlados e randomizados que determinem o impacto destas abordagens na expectativa de vida destas pacientes mutadas. O processo de decisão deve ser feito após aconselhamento genético por profissional devidamente habilitado e exaustiva discussão com a paciente e seus familiares.

Revisar a síntese abaixo de acordo com os comentários anteriores

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

- ✓ O teste genético é recomendado para indivíduos judeus de origem Ashkenazi; mulheres com história familiar para câncer de mama ou ovário em dois ou mais parentes de primeiro ou de segundo grau e parentes de primeiro ou segundo grau de indivíduos com mutação nos genes BRCA1

ou 2 (se a mutação é no lado materno da família, não há indicação para teste em familiares do lado paterno, a menos que lá exista história de câncer);

✓ A identificação da mutação dos genes supressores tumorais BRCA1 e/ou 2 permite:

- Indicar Resonância Nuclear Magnética de mama com aumento na sensibilidade diagnóstica dos casos de Câncer;
- Indicar a mastectomia profilática bilateral com redução dos casos de Câncer de mama;
- Indicar a salpingo-ooforectomia profilática bilateral com redução no risco de Câncer de mama e de ovário.

REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2008-Incidência de câncer do Brasil. Brasília: Instituto Nacional do Cancer (INCA), Ministério da Saúde, 2005. www.inca.gov.br. Acesso setembro de 2011.
2. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald Ja, Marchbanks PA, Simon MS, Strom BL, Press MF, Folger SG, Burkman RT, Deapen D, Spirtas R, Ursin G, Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by

parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:1723, 2008.

3. Wu AH, Ziegler RG, Pike MC, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hoover RN. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Br J Cancer*. 1996 Mar;73(5):680-6.

4. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Grobbee D, Boeing H, Lahmann PH, Nagel G, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Thiébaud A, González CA, Quirós JR, Tormo MJ, Ardanaz E, Amiano P, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Trichopoulou A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Ferrari P, Norat T, Saracci R, Riboli E. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk:

the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec;12(4):1071-82.

5. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.

6. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2318-24.

7. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1993 Apr;52(4):678-701.

8. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*. 1978 Jun;41(6):2393-8.

9. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988 Sep 15;48(18):5358-62.
10. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M, Hartmann LC. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 1;128(11):896-9.
11. Huen MS, Sy SM, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb;11(2):138-48.
12. Zhang J, Powell SN. The role of the BRCA1 tumor suppressor in DNA double-strand break repair. *Mol Cancer Res.* 2005 Oct;3(10):531-9.

13. Nanda R, Schumm LP, Cummings S, Fackenthal JD, Sveen L, Ademuyiwa F, Cobleigh M, Esserman L, Lindor NM, Neuhausen SL, Olopade OI. Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. *JAMA*. 2005 Oct 19;294(15):1925-33.

14. Zhang J, Pei R, Pang Z, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, Xie Y. Prevalence and characterization of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21614564.

15. Steinberg KK, Pernarelli JM, Marcus M, Khoury MJ, Schildkraut JM, Marchbanks PA. Increased risk for familial ovarian cancer among Jewish

women: a population-based case-control study. *Genet Epidemiol.* 1998;15(1):51-9. PubMed PMID: 9523210.

16. Beristain E, Ibáñez B., Vergara I, Martínez-Bouzas C, Guerra I, Tejada M.I. Breast and ovarian cancer risk evaluation in families with a disease-causing mutation in BRCA1/2 *Journal of Community Genetics* 2010 1:2 (91-99).

17. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, Narod SA. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec 6;98(23):1694-706. PubMed PMID: 17148771.

18. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.* 1995 Dec;57(6):1457-62. PubMed PMID: 8533776.

19. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. 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. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117-30. Epub 2003

Apr 3. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):709. PubMed PMID: 12677558.

20. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, Neuhausen S, Tung N, Rosen B, Gronwald J, Ainsworth P, Sweet K, Eisen A, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 15;102(24):1874-8. Epub 2010 Nov 23. PubMed PMID: 21098759.

21. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, Xue S, Teraoka S, Bernstein L, Capanu M, Reiner AS, Riedel ER, Thomas DC, Mellekjaer L, Lynch CF, Boice JD Jr, Anton-Culver H, Bernstein JL.

Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2404-10. Epub 2010 Apr 5. PubMed PMID: 20368571.

22. van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Apr; 52(4):267-71.

23. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, Foulkes WD, Ghadirian P, Lynch H, Couch F, Wong J, Wright F, Sun P, Narod SA. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance

imaging. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1664-9. Epub 2011 Mar 28. PubMed PMID: 21444874.

24. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1317-25. PubMed PMID: 15367553.

25. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at

high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005 May 21-27;365(9473):1769-78. Erratum in: *Lancet*. 2005 May 28-Jun 3;365(9474):1848. PubMed PMID: 15910949.

26. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro LA, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Maschio AD; High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011 Feb;46(2):94-105. PubMed PMID: 21139507.

27. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, Vabø A, Apold J, Skaane P, Møller P. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast*. 2007 Aug;16(4):367-74. Epub 2007 Feb 21. PubMed PMID: 17317184.

28. Spiegel T.N., Esplen M.J., Hill K.A., Wong J., Causer P.A., Warner E. Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance *Breast* 2011 20:5 (424-430).

29. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010

Sep 1;304(9):967-75. PubMed PMID: 20810374; PubMed Central PMCID: PMC2948529.

30. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002748. Review. PubMed PMID: 21069671.

31. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001 Jul 19; 345(3):159-64.

32. Bermejo-Pérez MJ, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007 Jul 15;121(2):225-31. Review. PubMed PMID: 17471565.

33. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Sep 1; 91(17):1475-9.

34. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, Garber JE, Daly MB, Eeles R, Matloff E, Tomlinson GE, Van't Veer L, Lynch HT, Olopade OI, Weber BL, Rebbeck TR. Mortality after bilateral salpingo-

oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Mar;7(3):223-9. PubMed PMID: 16510331.

35. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1616-22. Epub 2002 May 20. PubMed PMID: 12023993.

36. Domchek SM, Rebbeck TR. Preventive surgery is associated with reduced cancer risk and mortality in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *LDI Issue Brief* 2010;16(2):1-4.