



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cirugía profiláctica en síndrome de cáncer hereditario de mama



Ismael Vial L. ^{a,*}, Rosario Fuenzalida R. ^b, Felipe Pizarro C. ^a,
Vicente Rojas O. ^c y Gabriel Vial L. ^d

^a Hospital Félix Bulnes C, Santiago, Chile

^b Hospital Luis Tisné, Santiago, Chile

^c Hospital de Carabineros, Santiago, Chile

^d Hospital San Juan de Dios, San Fernando, Chile

Recibido el 10 de mayo de 2016; aceptado el 16 de junio de 2016

Disponible en Internet el 26 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Cirugía;
Mutaciones

Resumen

Introducción: Se estima que del total de los cánceres, el 5-10% tendría una base genética. Actualmente es posible identificar a los individuos con predisposición genética a desarrollar cáncer de mama, una manera de intervenir precozmente en el desarrollo de esta enfermedad. **Objetivos:** Evaluar la utilidad de la cirugía profiláctica en el síndrome de cáncer hereditario de mama.

Material y métodos: Este trabajo es una revisión de literatura de diferentes estudios extraídos de bibliotecas electrónicas como Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed y UpToDate, mediante la construcción de preguntas clínicas y términos MeSH enfocados principalmente en la búsqueda específica de información del síndrome de cáncer hereditario de mama.

Resultados: Los estudios revisados demuestran que la mastectomía bilateral profiláctica (MBP) disminuye en un 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de *BRCA1* o *BRCA2*. En cuanto a la salpingooforectomía (SO), reduciría entre un 50-56% el riesgo de cáncer de mama dependiendo de la mutación a la que se asocie.

Conclusiones: La cirugía profiláctica ha demostrado importante disminución del riesgo de cáncer de mama, por lo que su uso es recomendado al hallazgo de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. © 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.vial.l@gmail.com (I. Vial L.).

KEYWORDS

Cancer;
Surgery;
Mutation

Prophylactic surgery in breast hereditary cancer syndrome**Abstract**

Introduction: Approximately 5-10% of global cancer has a genetic base. Nowadays it is possible to identify those who have a genetic predisposition for breast cancer, so they can be treated in short term.

Objectives: Evaluate how useful is prophylactic surgery on Hereditary Breast cancer Syndrome.

Materials and methods: This investigation is a literature review of different research papers from electronic databases such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed and UpToDate. The research was made with clinical queries and MeSH terms, specially focused on Hereditary Breast cancer Syndrome.

Results: This research shows that prophylactic bilateral mastectomy (PBM) decreases 90% risk of developing breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. On the other hand, Salpingo-oophorectomy (SO) technique decreases around 53% chances of breast cancer, depending on the associated mutation.

Conclusion: Prophylactic surgery has shown an important role decreasing the risk on Hereditary Breast cancer Syndrome. So on, in cases of *BRCA1* and *BRCA2* carriers we suggest to perform prophylactic surgery.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en Chile, así como también en Estados Unidos, representando un 23 y 22,8% de la mortalidad respectivamente. Se estima que, del total de los cánceres, el 5-10% tendría una base genética. Con el pasar de los años y con el desarrollo exponencial de la investigación, la base genética de ciertos tipos de cáncer es cada vez más conocida, lo que ha hecho posible la identificación de individuos con predisposición genética a esta enfermedad, propiciando un mejor enfrentamiento. Dentro de las posibilidades con las que se cuenta para enfrentar el cáncer se encuentran el seguimiento, la quimioprevención y la cirugía profiláctica, existiendo aún discrepancia sobre su manejo.

Las entidades clínicas que deben hacer sospechar la susceptibilidad hereditaria a un cáncer incluyen:

- Cáncer que se presenta a edades más tempranas que lo usual.
- Desarrollo de múltiples tumores en un órgano o tumores bilaterales.
- Desarrollo de más de un tumor primario de cualquier tipo.
- Historia familiar de cáncer del mismo tipo o relacionados en uno o más familiares de primer grado.
- Alta incidencia de cáncer en una familia.
- Cáncer que se manifiesta en un individuo o una familia con anomalías congénitas o defectos de nacimiento.

Con respecto a la implementación de la cirugía profiláctica, se han considerado 5 criterios para evaluar en individuos de riesgo: 1) la penetrancia asociada a la mutación genética, que idealmente debiera ser completa; 2) la existencia de un test genético con alta sensibilidad y especificidad para la identificación de mutaciones, y a la

vez que diferencie qué personas podrían beneficiarse de las pruebas genéticas; 3) un procedimiento quirúrgico con baja morbimortalidad asociada; 4) la existencia de un sustituto adecuado para la preservación de la función del órgano extraído, y 5) la existencia de un medio para determinar si el paciente está libre o no de desarrollar la enfermedad luego de la cirugía.

En este trabajo se abordará de manera general el síndrome de cáncer hereditario de mama, dando énfasis al rol de la cirugía profiláctica, sus ventajas, desventajas y alternativas en individuos con predisposición hereditaria al cáncer.

Objetivos**General**

Evaluar la utilidad de la cirugía profiláctica en el síndrome de cáncer hereditario de mama.

Específicos

Describir la epidemiología y la importancia de los cánceres hereditarios; determinar los pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer hereditario, a los cuales se les debe realizar cribado genético; determinar el riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes que presentan mutaciones positivas; determinar cuál es la cirugía más apropiada para cada síndrome hereditario y la reducción del riesgo que conlleven; comparar los resultados del seguimiento vs. la cirugía profiláctica en la reducción del riesgo, y decidir conductas basadas en la evidencia frente a un paciente que presenta mutaciones genéticas, con predisposición al cáncer hereditario.

Material y método

Este trabajo es una revisión de literatura de diferentes estudios relevantes para esta investigación extraídos principalmente de bibliotecas electrónicas como Scientific Electronic Library Online (SciELO), MedLine-PubMed y UpToDate, mediante la construcción de preguntas clínicas y términos MeSH enfocados principalmente en la búsqueda específica de información del síndrome de cáncer hereditario de mama, como la epidemiología, prevalencia del cáncer, prevalencia de mutaciones específicas (*BRCA*), riesgo que conllevan estas mutaciones, métodos de cribado, tratamiento, mejores técnicas quirúrgicas e importancia de la cirugía profiláctica en la reducción del riesgo de cáncer. Además, se consultaron diferentes revistas como *Revista Chilena de Cirugía*, *Journal of Clinical Oncology*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *British Journal of Cancer*, *European Journal of Cancer*, *Nature Genetics Journal*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* y *International Journal of Pediatric Endocrinology*. También se consultaron instituciones como Washington University School of Medicine, International Agency for Research on Cancer, National Cancer Institute, Surgical Clinics of North America, National Center for Biotechnology Information (NCBI), American Society of Breast Surgeons, American Society of Clinical Oncology y la American Cancer Society.

Resultados

Cáncer de mama

Epidemiología: se estima que a nivel mundial el cáncer de mama sería el cáncer más frecuente en la mujer, siendo diagnosticados 1,67 millones de casos nuevos durante el año 2012. En países no desarrollados constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer con un total de 324.000 muertes el 2012, lo que corresponde a un 14,3% del total. En países desarrollados, corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer, luego del cáncer de pulmón, con un total de 198.000 muertes, lo que corresponde a un 15,4%. Entre los años 2008 y 2012, el cáncer de mama aumentó en un 20% su incidencia y en un 14% su mortalidad. En Chile, entre los años 1990 y 2011, la mortalidad de este cáncer ha aumentado en un 20%.

Contexto genético: del 5 al 10% de los cánceres de mama involucran una predisposición genética^{1,2}. Dentro de los genes involucrados se encuentran: *p53*, *PTEN*, *STK11/LKB1*, *CDH1*, *CHEK2*, *BRCA1* y *BRCA2*; estos últimos son genes supresores de tumores ubicados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente^{3,4}, de alta penetrancia y que en conjunto constituyen entre un 20-25% de todos los cánceres de mama hereditarios⁵⁻⁸. La incidencia de *BRCA1* y *BRCA2* en la población general es de 1 en 800 a 1.000 individuos, varía según la localización geográfica, y es mayor en algunas poblaciones, como los judíos ashkenazi^{2,4}. Esta mutación se asocia también a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, colon, páncreas y próstata, presentándose con mayor frecuencia como síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario⁹⁻¹².

En la población general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es de 12%⁸. En los individuos portadores de

mutaciones *BRCA*, el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida varía entre 40-80%. Según Mavaddat et al., si se es portador de *BRCA1*, el riesgo es de un 60%, mientras que para portadores *BRCA2*, el riesgo es de 55%¹³.

Cribado genético: en la actualidad la indicación de test genético está basada en la historia personal y familiar del paciente, para lo cual existen ciertos criterios como los de la National Comprehensive Cancer Network^{12,14-16}:

- Antecedente familiar de portación de mutación *BRCA1* o *BRCA2*.
- Historia personal de cáncer de mama, más uno de los siguientes:
 - Diagnóstico en menores de 45 años.
 - Diagnóstico en menores 50 años con uno o más familiares con cáncer de mama en menor de 50 años o con cáncer de ovario.
 - Dos tumores de mama primarios diagnosticados en menores de 50 años.
 - Diagnóstico a cualquier edad con más de 2 familiares con diagnóstico de cáncer de mama u ovario a cualquier edad.
 - Familia con antecedente de cáncer de mama en hombres.
 - Historia personal de cáncer de ovario.
 - Individuo perteneciente a etnia con mayor grado de *BRCA*.
- Historia personal de cáncer de ovario, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario.
- Historia personal de cáncer de mama en hombres.

Además de los criterios anteriormente mencionados, la American Society of Breast Surgeons incluye como criterio el diagnóstico previo a los 60 años de un cáncer de mama «triple negativo» (sin mutación en los genes *ER*-, *PR*- y *HER2*) y además el antecedente de cáncer pancreático asociado a historia familiar de cáncer de mama y ovario.

Los métodos utilizados para la detección de la mutación se basan principalmente en el análisis directo del ADN por técnicas como PCR. Un test positivo significa que el paciente tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero no necesariamente que lo desarrollará, ya que esta mutación presenta una penetrancia incompleta, la cual es aún desconocida¹⁶.

Manejo quirúrgico: en cuanto al manejo quirúrgico, se cuenta con mastectomía profiláctica (MP) y la salpingooforectomía (SO), siendo la primera efectiva para reducir solo el riesgo de cáncer de mama, mientras que la SO reduce tanto el riesgo de cáncer de mama como de ovario.

La MP se puede realizar de manera bilateral (MPB) para aquellas mujeres a las que nunca se les ha diagnosticado un cáncer de mama, y contralateral (MPC) para las que ya poseen el diagnóstico de cáncer de mama. La American Society of Clinical Oncology recomienda realizarla en mujeres menores de 30 años, ya que solo el 3% de los cánceres asociados al gen *BRCA* se presentan antes de esta edad¹⁷. Isaacs et al. y otros estudios recientes demuestran que la MPB disminuye en un 90% el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de *BRCA1* o *BRCA2*. Por su parte, Domchek et al., en un estudio prospectivo con 2.482 mujeres portadoras de la mutación, encontraron, después de 3 años de seguimiento, que ninguna mujer desarrolló

cáncer de mama tras MPB, a diferencia de las que solo fueron sometidas a seguimiento (mamografía + RM anual), de las cuales el 7% sí desarrolló cáncer de mama.

Para las mujeres portadoras de *BRCA1* o *BRCA2* que desarrollaron cáncer de mama y que tienen un 60% más de riesgo de desarrollar cáncer contralateral, varios estudios demuestran que la MPC puede llevar a una disminución del 90% del riesgo de desarrollar cáncer contralateral.

Respecto a las técnicas quirúrgicas, la técnica de elección es aquella en que se remueve casi todo el tejido mamario y el complejo areolar, preservando la piel que cubre la mama. Esta técnica facilita la reconstrucción mamaria. No está indicada la disección axilar, pero sí se ha visto utilidad de la biopsia del ganglio centinela.

En cuanto a la SO, esta reduce el riesgo de cáncer de mama en más de un 50% en mujeres premenopáusicas, ya que de esta manera se elimina una fuente de hormonas que propician el crecimiento de algunos cánceres de mama^{12,17}. Los resultados alcanzados por esta cirugía dependen de la mutación a la que está asociado el cáncer, por lo que la supervivencia diferirá entre los portadores de *BRCA1* o *BRCA2*, lo que podría ser explicado por la presencia de mayor cantidad de receptores de estrógenos en el cáncer de mama por *BRCA2*¹⁷⁻¹⁹. Un estudio de Rebbeck et al. concluyó que la SO reduciría en un 50% el riesgo de cáncer de mama y en un 95% el de ovario, mientras que el estudio de Domchek et al. concluye que la SO disminuiría el riesgo en un 56 y 72% respectivamente¹⁹⁻²².

Por su parte, la edad de implementación de la cirugía no está clara, aunque varios estudios sugieren que lo ideal sería en las menores de 50 años, o en mujeres premenopáusicas que no deseen tener hijos o que ya hayan alcanzado la maternidad.

Un estudio de Sigal et al. concluye que los años de vida ganados al realizar una MP y/o SO profiláctica dependen del tipo de mutación *BRCA* y de la edad al momento de la intervención quirúrgica^{23,24}. El mismo estudio también indica que la mayor ganancia de años de vida resulta de la práctica de MP o SO profiláctica inmediatamente después de realizar los test genéticos en estas pacientes y de si deciden someterse solo a MP, SO o ambas juntas, siendo menor esta ganancia en portadoras *BRCA2*²⁵⁻²⁷. Al diferir la cirugía, los años de vida ganados van disminuyendo sucesivamente.

Discusión

La evidencia indica que la MP y la SO sí son beneficiosas en el tratamiento de estos pacientes, aunque, si bien la cirugía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama y de ovario, no lo elimina por completo, por lo tanto la vigilancia posterior es fundamental. Cabe destacar que la aplicación de la SO es controversial debido a sus consecuencias en mujeres premenopáusicas, tales como aumento del riesgo cardiovascular, osteoporosis, sequedad vaginal y disfunción sexual. Estos efectos adversos podrían ser revertidos de forma parcial con terapia hormonal de reemplazo (TRH), la cual, paradójicamente, incrementaría el riesgo de desarrollar cáncer de mama, reduciendo la utilidad de la SO. Aunque se ha visto que el uso a corto plazo de TRH no reduciría el beneficio de esta en disminución del riesgo de cáncer de mama y ovario.

En caso de que una mujer portadora de la mutación *BRCA* opte por no someterse a una cirugía profiláctica, debe iniciar seguimiento mediante vigilancia clínica y cribado con mamografía precozmente. Esto incluye autoexamen mamario desde los 18 años, examen clínico 2-4 veces/año desde los 25 años y mamografía con RNM desde los 25 años o 10 años antes del diagnóstico de cáncer en el familiar. También debe someterse a vigilancia de cáncer de ovario con ecografía transvaginal 2 veces al año desde los 35 años o 10 años antes del diagnóstico de cáncer de ovario en la familia, más marcador tumoral CA 125. Con relación a la quimioprevención, existen estudios que sugieren el uso de tamoxifeno. Consideramos que su uso está sujeto a discusión y evaluación individual de cada paciente a pesar de existir estudios que apoyan su uso¹⁶. Por otro lado, varios estudios sugieren que el uso de tamoxifeno en pacientes portadoras del gen *BRCA* reduciría el riesgo de desarrollar cáncer contralateral.

Conclusión

Una conducta estandarizada en el manejo del síndrome de cáncer hereditario de mama es la realización de pruebas genéticas en las personas con historia familiar de alto riesgo. Los pacientes portadores de la mutación deben ser informados sobre su condición, dado que este síndrome involucra un mayor riesgo de desarrollar neoplasia.

La cirugía profiláctica ha demostrado importante disminución del riesgo de cáncer en mama. Sin embargo, esta conducta involucra complicaciones inherentes al acto quirúrgico y propias del paciente, por lo cual la decisión final debe realizarse de acuerdo a la situación individual de cada paciente.

Aún existe discrepancia sobre el rol de la SO en las portadoras de la mutación *BRCA* debido a la morbilidad asociada a la cirugía, al igual que la MP, a pesar de estimarse que reduciría el riesgo de cáncer de mama en un 90%.

La evidencia parece indicar que la cirugía profiláctica sí sería efectiva en estos casos, sin embargo, aún faltan estudios prospectivos controlados, aleatorizados, para recomendar con mejor evidencia la conducta quirúrgica frente a todos los síndromes hereditarios con predisposición al cáncer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de esta investigación.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. Norma técnica N.º 72 sobre registros poblacionales de cáncer, p. 7.
2. SITEMAN Cancer Center. Information about hereditary cancers. Washington University School of Medicine; 2009 [consultado 20 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.siteman.wustl.edu>
3. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012. Breast cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide [consultado 20 Jun 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

4. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Latest world cancer statistics global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. December 2013; [consultado 20 Jun 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
5. Serra I, Maya D, Aguayo C. Cáncer de mama en Chile. Mortalidades comparadas: niveles nacional, regional y comunal, 1990-2011. Análisis programático. *Rev Chil Cir.* 2014;66:118-26.
6. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002;31:33-6.
7. Oseni T, Jatoi I. An overview of the role of prophylactic surgery in the management of individuals with a hereditary cancer predisposition. *Surg Clin North Am.* 2008;88:739-58.
8. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing 2015. [consultado 22 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>
9. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1241-7.
10. Howlander N, Noone A.M, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2011. National Cancer Institute; 2013 [consultado 2 Jul 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
11. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, et al. editors. SEER Cancer statistics review, 1975-2005. National Cancer Institute [consultado 2 Jul 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
12. Position statement on BRCA genetic testing for patients with and without breast cancer. American Society of Breast Surgeons; 2012 [consultado 10 Jul 2015]. Disponible en: www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/BRCA_Testing.pdf
13. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:812-22.
14. Petrucelli N, Daly M, Feldman G. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast and ovarian cancer. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean L, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2016 [consultado 10 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
15. Palma M, Ristori E, Ricevuto E, Giannini G, Gulino A. BRCA1 and BRCA2. The genetic testing and the current management options for mutation carriers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;57:1-23.
16. Isaacs C, Fletcher SW, Peshkin BN. Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome patients with BRCA mutations 2014. UpToDate [consultado 10 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
17. Hereditary breast and ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology 2014 [consultado 16 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.net>
18. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol.* 2004;22:1055-62.
19. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967-75.
20. Van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: High cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:643-51.
21. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. 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;28:2404-10.
22. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93:287-92.
23. Rebbeck TR, Lynch H, Neuhausen S, Narod S, van't Veer L, et al. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl. 6:S15-7.
24. Sigal BM, Munoz D, Kurian A, Plevritis S. A simulation model to predict the impact of prophylactic surgery and screening on the life expectancy of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1066-77.
25. Phillips KA, Lindeman G. Breast cancer prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Is there a role for tamoxifen? *Future Oncol.* 2014;10:499-502.
26. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly M, Antoniou A, Peock S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31:3091-9.
27. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: An update. *Int J Cancer.* 2006;118:2281-4.