

Meme Kanseri Tanısı Alan BRCA Mutasyon Taşıyıcılarında Cerrahi Tedavi

Surgical Treatment of Breast Cancer in BRCA-Mutation Carriers

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Meme kanseri ile ilişkili mutasyon genlerinin (BRCA-1,2) tanımlanmasından yaklaşık 20 yıl sonra bu genleri taşıyan ünlü sanatçı Angelina Jolie'nin BRCA-1 taşıyıcısı olduğu için bilateral profilaktik mastektomi yaptırması, BRCA 1,2 testlerini yaptıran kadın sayısını iki katından daha fazla artırmıştır (1). Bu testlerin pozitif çıkması sonucu bilateral profilaktik mastektomi yapılan kadın sayısı da oldukça fazladır. Bu sonuçlar tanınmış bir yüzün farkındalığın oluşmasındaki rolünü çok çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Meme koruyucu cerrahi girişim, yaklaşık otuz yıldır meme kanserinde standart bir cerrahi girişim olup, bugün spesmen üzerinde mürekkep olmaması negatif cerrahi sınır olarak kabul edilmektedir. Ancak, meme kanseri tanısı alan ve BRCA- 1,2 taşıyıcısı olan kadınların cerrahi tedavisi henüz standart değildir. Bu hastalarda 40 yaşın üzerinde tercih edilen tedavi bilateral subkutanöz mastektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi iken, daha genç yaşta olup, doğurmayı ve laktasyonu arzu edenlerde bu girişimler hasta tarafından kabul edilmesi güç ve ağır kararlar olmaktadır.

Günümüzde meme kanserinin tanı ve tedavisinde bireysel olarak davranılması, hastanın ve tümörün klinik ve genetik özelliklerine göre uygulamaya geçilmesi kabul edilmektedir. BRCA 1,2 taşıyıcılarında da hastaların yaşı ve tanı konulmuş ise tümörün özelliklerine göre cerrahi tedavi kararı verilmelidir. Bu makalede, meme kanseri tanısı konulan genç, doğum yapmamış bir gerçek olgu ile bu önemli konu aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Olgu Sunumu

Hastamız AK 33 yaşında, sağ meme üst dış kadranda kitle yakınması var. Doğum yapmamış, ilk adet yaşı 9. Fizik muayenede her iki meme yoğun, sağ meme 9 hizasında 15 mm'lik nodüler bir kitle var, aksillada palpe edilen bir gangliyon yok. Mamografide sağ memede asimetrik dansite, ultrasonografide sağ meme 9 hizası lobüler, hipovasküler kitle, dejenere fibroadenom düşünülmüş (Resim 1, 2). MRG'de sağ meme üst dış kadranda kistik dejenerasyon gösteren Tip II eğri çizen kitle var (Resim 3). Tru-cut biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom, triple negatif moleküler alt tipe sahip. Soy geçmişi: annenin anneanesi meme, annenin teyzesi meme, annanne over, anne over kanseri. Genetik test: BRCA 1 ve 2 mutasyonu pozitif. Klinik olarak evre I meme kanserine sahip.

Soru

Sağ meme kanseri tanısı konulan hasta BRCA mutasyon taşıyıcısı olmasaydı hangi cerrahi tedavi önerilebilirdi?

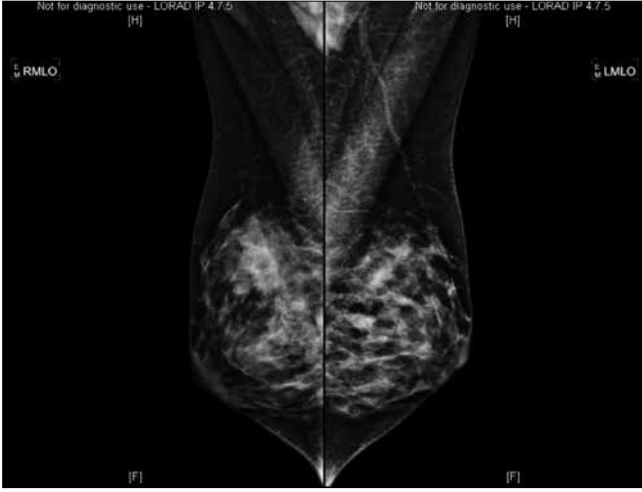
1. Lumpektomi + sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB)
2. Mastektomi + SLNB
3. Subkutanöz mastektomi + silikon protezle rekonstrüksiyon + SLNB

Cevap

Genetik taşıyıcı olmayıp sağ memesinde kanser saptanan bu hastada meme tümör oranı uygun ise, önerilmesi gereken ideal cerrahi tedavi lumpektomi + SLNB'dir. Hasta daha önce toraks duvarına radyoterapi almış veya kollajen hastalığı (lupus, dermatomyozitis vs.) olduğu için radyoterapi alamayacak durumda ise, kendisi mastektomi istiyorsa veya mastektomi + rekonstrüksiyon sonrası radyoterapi gerekecek ise o zaman hastaya mastektomi + SLNB yapılabilir. Hasta mastektomi istiyor ise, üçüncü alternatif olarak subkutanöz mastektomi + silikon protezle rekonstrüksiyon + SLNB yapılabilir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Vahit Özmen, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel. / Phone: +90 532 215 07 77 e-posta / e-mail: vahitozmen@yahoo.com.tr



Resim 1. Hastanın ameliyat öncesi mamografisi: MLO grafide sağ meme üst dış kadranda asimetrik görüntü



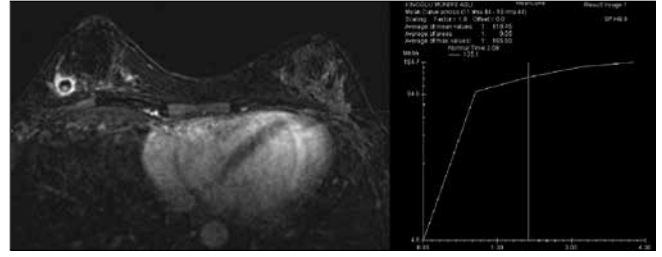
Resim 2. Hastanın ameliyat öncesi ultrasonografisinde sağ meme 9 hizasında lobüler, hipovasküler kitle, dejenere fibroadenom düşünülmüş

Soru

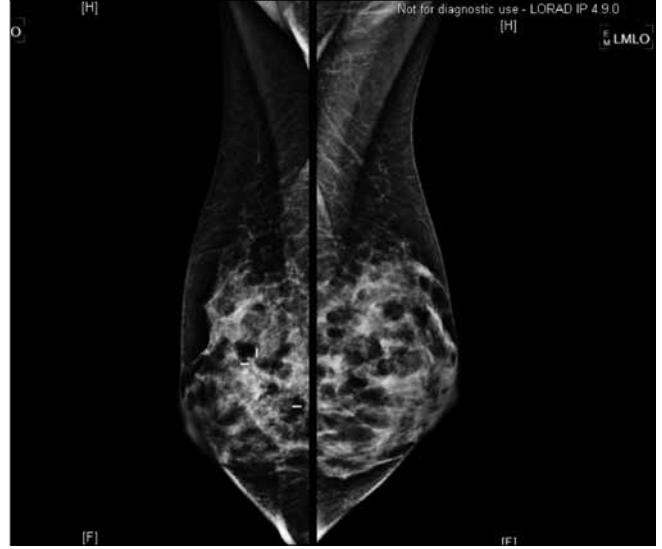
BRCA mutasyon taşıyıcısı olup, sağ meme kanseri tanısı konulan bu hasta için hangi cerrahi tedaviler önerilebilir?

1. Sağ lumpektomi + SLNB
2. Sağ mastektomi + SLNB
3. Sağ subkutanöz mastektomi + SLNB; sol profilaktik mastektomi + SLNB

Yeni yapılan bir prospektif analizde (EMBRACE) 978 BRCA-1 ve 909 BRCA-2 mutasyon taşıyıcısı değerlendirilmiş, 70 yaşına kadar BRCA-



Resim 3. Hastanın ameliyat öncesi yapılan emarında (MRC) sağ meme üst dış kadranda kistik dejenerasyon gösteren ve Tip II eğri çizen kitle var



Resim 4. Hastanın ameliyatının 3. yılında mamografide sağ memede normal görünüm

1 taşıyıcılarında meme kanseri için %60 (%44-75), over kanseri için %59 (%43-76), diğer meme kanseri için %83 (%69-94) risk verilmiştir (2). BRCA-2 taşıyıcılarında ise meme kanseri riski %55 (%41-70), over kanseri riski %16,5 (%7,5-34), diğer memede kanser riski %62 (%44-79,5) olarak bulunmuştur (2, 3).

Erken evre ve seçilmiş meme kanserli olgularda meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi, uzun bir süredir standart bir tedavi olarak uygulanmakta olup, mastektomi ile benzer sağkalım süresine sahiptir (3, 4). Ancak, meme kanseri tanısı olan BRCA taşıyıcıları için cerrahi tedavi kararını verirken: 1. Aynı memede lokal nüks, diğer memede yeni bir kanser riskini, 2. Profilaktik mastektominin sağkalım üzerine etkisini, 3. Aynı meme veya diğer memede kanser riskini azaltan veya artıran faktörleri dikkate almalıyız. Bu soruları cevaplandırarak çalışmaların çoğu retrospektif olup, elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (5-14).

Cevaplar

Sağ meme kanseri tanısı konulan BRCA mutasyon taşıyıcısı olan bu hasta için hangi cerrahi tedavi önerilebilir?

1. Sağ lumpektomi + SLNB

Meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılan ve BRCA mutasyonu taşıyıcısı olan meme kanserli hastalarda lokal nüks

Yapılan bir meta-analizde yirmi-üç çalışma değerlendirilmeye uygun bulunmuş, bunların 10 tanesinde mutasyon taşıyıcısı olan ve olmayan hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası lokal nüks oranla-

rı değerlendirilmiştir (15). Lokal nüks oranı, BRCA mutasyonu taşıyıcılarında %17, BRCA mutasyonu taşıyıcısı olmayanlarda ise %11 bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,07$). Hastanın BRCA-1 veya 2 taşıyıcısı olması lokal nüksü etkilememektedir ($p=0,2$). Bu sonuç, lokal tedavide radyoterapinin mutasyon taşıyıcısı hastalarda da etkin olduğunu göstermektedir. Takip süresi uzadıkça mutasyon taşıyıcılarında lokal nüks artmakta olup, bu artış hastalarda lokal nüksün gerçek lokal nüks şeklinde görülmesi ile açıklanabilir.

BRCA mutasyonu taşıyıcısı olan ve MKC yapılan meme kanserli hastalarda genel sağkalım ve meme kanserine özgü sağkalım

Meme kanseri tanısı ile MKC yapılan mutasyon taşıyıcısı olan ve olmayan hastalarda genel sağkalım ve meme kanserine özgü sağkalımı araştıran çalışmalarda genellikle gruplar arasında sağkalım farkı olmadığı görülmüştür (10, 15).

Meme kanserine özgü sağkalımın verildiği çalışmaların birinde 5 yıllık takipte sağkalım farkı bulunamamış iken, diğer çalışmada 116 aylık takip sonucunda mutasyon taşıyıcılarında mortalite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15, 16).

Meme kanseri tanısı ile MKC yapılan BRCA mutasyon taşıyıcılarında lokal nüks riskini artıran faktörler

Meme kanseri tanısı alan mutasyon taşıyıcılarında cerrahi tedavi kararını verirken aynı memede lokal/bölgesel nüks ve karşı memede kanser olasılığını artıran faktörlerin varlığını araştırarak, bu risk faktörlerinin daha radikal bir cerrahi tedaviyi gerektirip gerektirmediğine karar verilmelidir. Yapılan bir çalışmada adjuvan kemoterapi, tamoksifen kullanılması ve bilateral salpingo-forektomi (BSO) yapılması MKC sonrası lokal nüksü azaltan faktörler olarak bulunmuştur (15). Yaş, cerrahi sınır, aksilla tutulumu, tümör evresi, östrojen reseptör pozitifliği ve grad lokal nüksle ilişkili bulunamamıştır.

Adjuvan kemoterapi ve BSO kanserli memede lokal riski %50 kadar azaltmaktadır: BRCA1/2 ile ilişkili meme kanseri, kemoterapiye daha duyarlıdır, ayrıca BSO yapılan meme kanserli taşıyıcılarda gözlenen risk azalması, meme kanseri olmayan taşıyıcılardaki BSO sonrası risk azalmasına benzerdir (17). Sonuç olarak, BSO yapılmayan meme kanserli taşıyıcılarda, daha agresif cerrahi girişimler (mastektomi, mastektomi + kontra-lateral profilaktik mastektomi) daha uygun tedaviler olabilir.

2. Sağ mastektomi + sentinel lenf nodülü biyopsisi

BRCA mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri tanısı ile yapılan mastektomi sonrası lokal nüks

BRCA mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri tanısı ile yapılan mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüksü karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır (16, 17). Bu çalışma, MKC sonrası 15 yıllık lokal nüksün oldukça yüksek olduğunu (%23,5 ve %5,5), ancak meme kanseri spesifik (%92,8 ve %93,5) ve genel sağkalım oranlarının (%89,8 ve %93,8) farklı olmadığını göstermiştir.

Lokal nükslerin mutasyon taşıyıcılarında çoğunlukla yeni bir primer, mastektomilerde ise gerçek nüks şeklinde olduğu görülmüştür. MKC ve mastektomi arasındaki sağkalım farkı, mutasyon taşıyıcılarında MKC sonrası prognozu daha kötü olan gerçek nükslerin daha sık görülmesine bağlıdır (18, 19).

3. Sağ subkutanöz mastektomi + SLNB; sol profilaktik mastektomi + SLNB

BRCA mutasyon taşıyıcılarında diğer memede kanser riski

Geçtiğimiz yıl yayınlanan ve 14 çalışmanın dahil edildiği bir bir me-

ta-analizde, BRCA taşıyıcısı olan ve/veya aile anamnezi olan meme kanserli hastalarda diğer memeye profilaktik mastektomi yapılmasının bu memede metakronoz meme kanseri riskini azalttığını, ancak genel sağkalım ve meme kanserine özgü sağkalımı etkilemediğini göstermiştir (20).

Başka bir meta-analizde meme kanseri tanısı ile tedavi edilen ve BRCA mutasyon taşıyıcısı olan ve mutasyon taşıyıcısı olmayan hastalarda karşı memede kanser riski değerlendirilmiştir (15). Bu risk, BRCA taşıyıcılarında %24, taşıyıcı olmayanlarda %7 olup, mutasyon taşıyıcılarında 3,5 kat daha fazladır.

BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında karşı memede kanser riski

BRCA-1 ve BRCA-2 taşıyıcısı olan meme kanserli hastaların karşı memedeki kanser riskini araştıran çalışmalarda, BRCA-1 taşıyıcılarında %21, BRCA-2 taşıyıcılarında %15 oranında karşı memede kanser geliştiği görülmüştür (15). BRCA 1 taşıyıcılarının, BRCA-2 taşıyıcılarına göre daha saldırgan moleküler alt tiplere (triple negatif, basal like) sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca, tamoksifen kullanılması veya profilaktik BSO yapılmasının BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında daha fazla koruyucu etkiye sahip olduğu, BRCA-1 taşıyıcılarının daha fazla östrojen reseptörü negatifliği gösterdiği belirlenmiştir.

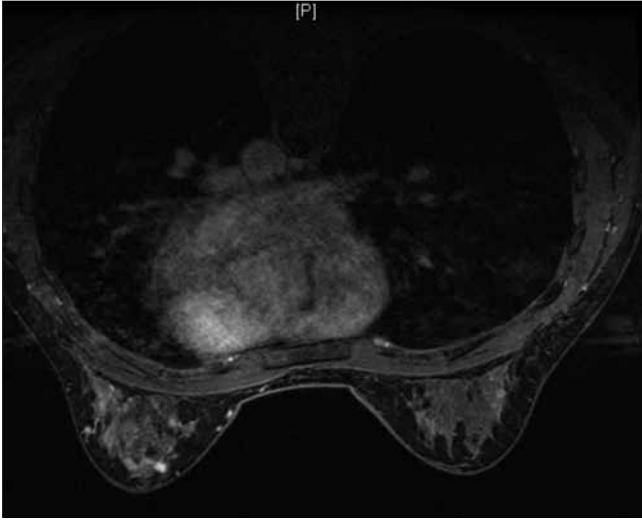
BRCA mutasyon taşıyıcılarında diğer memede kanser riski faktörleri

Bilateral salpingo-oferoktemi (BSO) yapılması, tanı sırasında ileri yaş (>50), tamoksifen kullanımı ve adjuvan kemoterapi meme kanseri tanısı alan BRCA mutasyon taşıyıcılarında karşı memede kanser riskini azaltan önemli faktörler olarak bulunmuştur (15). Adjuvan tamoksifen ve BSO'nun karşı memede kanser riskini %50 kadar azalttığı bilinmektedir. BSO'dan sonra tedaviye aromataz enzimi inhibitörü ile devam edilmesi karşı memede kanser riskini daha fazla azaltacaktır. Meme kanseri tanısı ne kadar ileri bir yaşta konulursa karşı memedeki kanser riski o kadar azalır. Bunun sonucu olarak, BSO yapılmayan ve tamoksifen almayan kadınlarda kanserli meme için mastektomi diğer meme için profilaktik mastektomi yapılması tercih edilebilir.

BRCA mutasyon taşıyıcılarında mastektomi + diğer memeye profilaktik mastektomi yapılması sonrası meme kanserine özgü ve genel sağkalım

BRCA taşıyıcısı olup kanserli memeye mastektomi, diğer memeye profilaktik mastektomi yapılan hastalarla, sadece mastektomi yapılan hastaları karşılaştıran çalışmalarda diğer memeye profilaktik mastektomi yapılmasının sağkalımı artırmadığı görülmüştür (10-16).

Bilateral mastektomi, BRCA-1,2 taşıyıcılarda karşı memede kanser gelişimini büyük oranda önlemektedir (20). Ancak yapılan başka bir meta-analize göre bilateral mastektomi yapılması sağkalımı değiştirmektedir (15). Ancak, bu meta-analizde değerlendirilen çalışmaların hasta sayıları yetersiz olup, takip süreleri kısadır. Heemskerck-Gerritsen ve ark. (21) Hollanda'da meme kanseri tanısı ile kontra-lateral profilaktik mastektomi yapılan hastalarda profilaktik mastektominin sağkalıma katkısını araştırmışlardır. Hastaların medyan takip süresi 11,4 yıl olup, profilaktik mastektomi yapılanlarda karşı memede kanser riski anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Mortalite oranı kontra-lateral mastektomi yapılan grupta %9,6 iken, yapılmayan grupta %21,6'dır. Mortalite, özellikle 40 yaşın altındakilerde, kemoterapi almayanlarda, primer kanseri triple negatif moleküler alt tip ve histolojik gradı 3 olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bu çalışmada mastektomi yapılan hastalar daha fazla kemoterapi almış olup, bu fark BRCA mutasyon taşıyıcılarının kemoterapiye daha fazla duyarlı olması



Resim 5. Hastanın ameliyatının 3. yılında emar görüntüleme (MRG) sağ memede normal görünüm



Resim 6. Hastanın ameliyatının 3. yılındaki görünüm

ile açıklanabilir (22, 23). Bu nedenle, karşı meme için profilaktik mastektominin sağkalım yararı hala açık bir soru olarak kalmakta olup, bu konuda prospektif randomize çalışmalara gerek vardır.

Profilaktik mastektominin psikososyal ve emosyonel etkileri

Profilaktik mastektominin farklı ve önemli bir tarafı da böyle bir girişimin yaratacağı psikososyal ve emosyonel sonuçlardır. Bazı çalışmalar profilaktik mastektomi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında psikososyal etkilerin ve yaşam kalitesinin benzer olduğunu göstermesine rağmen (24-26), diğer çalışmalar bunun vücut imajı ve cinsellik üzerine negatif etkisi olduğunu göstermektedir (24-26). Bu nedenle, meme kanseri tanısı konulan mutasyon taşıyıcılarında en uygun cerrahi tedaviyi seçerken, bu girişimin psikososyal boyutu da dikkate alınmalıdır.

Mevcut veriler tüm BRCA mutasyon taşıyıcılarında unilateral meme kanserinin cerrahi tedavisi için klinik kılavuzlar oluşturmamıza izin vermemektedir. Bu nedenle her hasta klinik ve patolojik özelliklerine, psikososyal yapısına göre bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle kesin cerrahi kararını vermeden önce hastalarla karşılıklı görüşerek detayları tartışmak, psikolojik ve genetik danışmanlık olarak birlikte karar vermek tedavi seçiminde oldukça yardımcı olacaktır. Bu tartışma; MKC'nin yeterli onkolojik güvenlik sağladığını gösteren yeni delilleri, karşı memede 3,5 kat artmış meme kanseri riskini, profilaktik mastektominin psikososyal sonuçlarını, lokal nüks ve karşı meme kanseri riskini değiştiren ve ortaya konmuş faktörlerin varlığını kapsamalıdır.

Sonuç olarak, tanı sırasında 33 yaşında olan hastamıza; yaşı, doğum yapmamış ve süt vermemiş olması ve kendi arzusu da dikkate alınarak lumpektomi + SLNB ameliyatları yapılmış olup, Evre I [pT1c (12 mm) N0 M0], triple negatif, Ki 67 %85 meme kanseri saptanmıştır. Adjuvan tedavi olarak adriamisin ve taksanlı kemoterapi, radyoterapi, tamoksifen verilmiştir. Ameliyatının 3. yılında olan hastanın muayenesi ve radyolojik tetkikleri normaldir (Resim 4-6). Hastaya 40 yaşına geldiğinde bilateral subkutanöz mastektomi + rekonstrüksiyon önerilmiştir.

Kaynaklar

1. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, Collins A, Izatt L, Jacobs C, Donaldson A, Brady AF, Cuthbert A, Harrison R, Thomas S, Howell A; FH02 Study Group; RGC teams, Miedzybrodzka Z, Murray A. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res* 2014; 16:442. (PMID: 25510853) [\[CrossRef\]](#)
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Tischkowitz M, Douglas F, Hodgson S, Walker L, Porteous ME, Morrison PJ, Side LE, Kennedy MJ, Houghton C, Donaldson A, Rogers MT, Dorkins H, Miedzybrodzka Z, Gregory H, Eason J, Barwell J, McCann E, Murray A, Antoniou AC, Easton DF; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105: 812-822. [\[CrossRef\]](#)
3. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-1333. (PMID: 17416853) [\[CrossRef\]](#)
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106. (PMID: 16360786) [\[CrossRef\]](#)
5. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Krieger M, van Geel AN, Burger CW, Eggermont AM, Meijers-Heijboer H, Klijn JG. 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. *Eur J Cancer* 2007; 43:867-876. (PMID: 17307353) [\[CrossRef\]](#)
6. Eccles D, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Hodgson S, Lalloo F, Evans G, Haites N. Familial breast cancer: an investigation into the outcome of treatment for early stage disease. *Fam Cancer* 2001, 1:65-72. (PMID: 14573999) [\[CrossRef\]](#)
7. El-Tamer M, Russo D, Troxel A, Bernardino LP, Mazziotta R, Estabrook A, Ditkoff BA, Schnabel F, Mansukhani M. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:157-164. (PMID: 14761918) [\[CrossRef\]](#)
8. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A, Farante G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Bonanni B. Breast conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3380-3387. (PMID: 19649554) [\[CrossRef\]](#)
9. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E, Bale AE, Franco MA. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359:1471-1477. (PMID: 11988246) [\[CrossRef\]](#)
10. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D, Fourquet A. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120:119-126. (PMID: 20033769) [\[CrossRef\]](#)
11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirani P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, Domchek S, Eisen A, Foulkes WD, Rosen B, Vesprini D, Sun P, Narod SA. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127:287-296. (PMID: 21221768) [\[CrossRef\]](#)
12. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, Haffty BG, Ben-David M, Kaufman B, Garber JE, Merajver SD, Balmaña J, Meirovitz A, Domchek SM. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with

- operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:389-398. (PMID: 20411323) [\[CrossRef\]](#)
13. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, Hudis C, Roberge D, Norton L, Begin LR, Offit K, Foulkes WD. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6:R8-R17 16. (PMID: 14680495)
 14. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, Gautier C, Gauthier-Villars M, Bourstyn E, Clough KB, Magdelénat H, Pouillart P, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Asselain B. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol* 2001; 18:4053-4059. (PMID: 11118466)
 15. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:443-455. (PMID: 24567198) [\[CrossRef\]](#)
 16. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, Bar-Joseph N, Zhang S, Rennert HS, Narod SA. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357:115-123. (PMID: 17625123) [\[CrossRef\]](#)
 17. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014; 260:1000-1010. (PMID: 24950272) [\[CrossRef\]](#)
 18. Huang E, Buchholz TA, Meric F, Krishnamurthy S, Mirza NQ, Ames FC, Feig BW, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, McNeese MD, Strom EA, Hunt KK. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95:2059-2067. (PMID: 12412158) [\[CrossRef\]](#)
 19. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11:CD002748 [\[CrossRef\]](#)
 20. Rhiem K, Schmutzler R. Impact of Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers. *Breast Care (Basel)* 2014; 9:385-389. (PMID: 25759620) [\[CrossRef\]](#)
 21. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. 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; 136:668-677. (PMID: 24947112)
 22. Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Kirova YM, Sigal-Zafrani B, Asselain B, Institut Curie Breast Cancer Study Group, Institut Curie Breast Ovary Cancer Risk Study Group. Familial breast cancer: clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:127-131 (PMID: 19307946) [\[CrossRef\]](#)
 23. Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Collee JM, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Blom J, Huijskens E, Jager A, van den Ouweland A, van Geel B, Hooning MJ, Brekelmans CT, Klijn JG. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27:3764-3771. (PMID: 19564533) [\[CrossRef\]](#)
 24. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, Lindén A, von Wachenfeldt A, Wickman M, Arver B. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3943-3949. (PMID: 18711183) [\[CrossRef\]](#)
 25. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, DeMarco T, Pennanen MF, Willey SC, Magnant CM, Rogers S, Isaacs C, Schwartz MD. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007; 25:285-291. (PMID: 17159191) [\[CrossRef\]](#)
 26. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, Petty PM, Donohue JH, Grant CS, Sloan JA, Sellers TA, Hartmann LC. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005; 23:7849-7856. (PMID: 16204003) [\[CrossRef\]](#)