



Revisión

Cáncer de Mama en Menores de 50 años: Epidemiología y factores que intervienen en la prevención y tratamiento

Breast Cancer in Minors of 50 years: Epidemiology and factors that intervene in the prevention and treatment

María Alejandra Cuéllar Parra¹, Laura Camila Olaya Sanmiguel¹, Paula Alejandra Vera Gutiérrez¹

1. Estudiante de Medicina, Sexto Semestre, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Colombia.

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, se evidencia también un aumento en su incidencia. El comportamiento de dicha enfermedad y su respuesta a diferentes tratamientos se basa principalmente en su estadificación como las diferentes clasificaciones que darán como resultado un pronóstico diferente para cada paciente. Uno de los factores más influyentes en dicha enfermedad es la aparición en mujeres jóvenes, pues suele ser más agresivo y de peor pronóstico. Esta revisión intenta brindar un panorama a los factores que predisponen la aparición de cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, así como su respuesta a los tratamientos.

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasia in women worldwide showing an incidence with significant increase. The behavior of this disease and its response to different treatments is based on its statification and different classifications that will result in a different prognosis for each patient. One of the factors that most influence this disease is the appearance in young women, since it is usually more aggressive and worse prognosis. This review attempts to provide an overview of the factors that predispose the appearance of breast cancer in women under 50 years, as well as their response to treatments.

Palabras Clave

Cáncer de mama, mujeres jóvenes, factores de riesgo, prevención, pronóstico, recidiva, tratamiento.

Keywords

Breast cancer, Young women, risk factors, prevention, prognostic, relapse, treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, es la segunda causa de muerte por neoplasias en todo el mundo[1,2], seguido a este se encuentran el cáncer de cuello uterino, de colon y recto, pulmón y estómago[4] adquiriendo un incremento en la incidencia tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Para el 2012 tuvo una incidencia de 14,1 millones de casos y 8,2 millones de muertes en todo el mundo[1]. Las mujeres jóvenes también se han visto afectadas, alrededor del 6,6% de todos los casos de cáncer de mama se diagnostican en mujeres menores de 40 años, el 2,4% en mujeres menores de 35 y el 0,65% en mujeres menores de 30[2,3], enfrentándose a desafíos como el fracaso de su tratamiento, problemas psicosociales como interrupción de su vida familiar, profesional y personal, así como un mal pronóstico para su recuperación. Es por eso, que se debe plantear estrategias multidisciplinarias para el diagnóstico y tratamiento precoz de mujeres jóvenes. Eventualmente se han realizado muy pocos estudios que incluyan a este grupo de mujeres, principalmente, para el estudio de su susceptibilidad a este cáncer.

Este artículo hace un acercamiento acerca de la epidemiología global, factores de riesgo, prevención y pronóstico en mujeres jóvenes.

Correspondencia: María Alejandra Cuéllar Parra.
Tel.: +57 316 5779960.
E-mail: alecuellar188@gmail.com



METODOLOGÍA

Evaluación e interpretación de estudios publicados en revistas científicas seriadas sobre cáncer de mama en Colombia y el mundo mediante búsqueda en las bases de datos Pubmed, Medline con los términos breast cancer, Young women, and Colombia, Elsevier, Journal of Surgical Oncology, Scielo, con los mismos términos. Además, se realizaron búsquedas independientes en Google escolar para recolectar información de trabajos de grado, revisiones de tema realizadas en Colombia, estudios descriptivos a nivel Nacional e internacional y guías del manejo del cáncer de mama. Se seleccionaron los estudios con aplicación epidemiológica o clínica con muestreo o datos de mujeres jóvenes a nivel mundial, ubicando sus resultados en la sección de introducción y en la de discusión de acuerdo con los enfoques de promoción, prevención y tratamiento.

Epidemiología

En Colombia, este cáncer representa la primera neoplasia en mujeres, seguido del cáncer de cuello uterino, con una incidencia de 8686 casos y 4661 respectivamente para el año 2012[1]. En nuestro país es un problema de salud pública en aumento, que representa grandes repercusiones psicoafectivas, sociales y económicas imponiendo un reto para el sistema de salud. Según las estadísticas del Globocan, para Colombia en el año 2012, aproximadamente 104 personas fallecieron cada día por esta enfermedad y 196 personas enfermaron de cáncer. Esto exige generar intervenciones oportunas, eficaces y articuladas para promover los factores protectores, aumentar la detección temprana, reducir la discapacidad y mortalidad evitables, mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, así como asegurar un desempeño costoefectivo del sistema sanitario. Aunque se presentan unas cifras breves para revisar el panorama del cáncer en el país, no es el propósito de este artículo proporcionar información estadística que ya se encuentra disponible en el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Salud y los registros poblacionales

de cáncer en el país[6]. En el Departamento del Huila se realizó un estudio en el cual se estimó la incidencia anual de 435 casos en el periodo 2006-2008 de cáncer de mama atendidos en la unidad de cancerología, teniendo una edad promedio de 50 años[7].

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, se encuentran: algunos que están asociados con los hábitos de vida (inactividad física, inadecuada alimentación, obesidad, consumo de alcohol y tabaco) otros relacionados con los componentes hormonales de la mujer como menarquia temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía (mayor de 50 años), ya que al ampliar el número de ciclos ovulatorios aumenta el afecto acumulativo de las dosis de estrógenos en el epitelio mamario, edad del primer hijo, número de hijos, la práctica y no práctica de lactancia materna, los factores asociados a los antecedentes familiares (familiar primer y segundo grado consanguinidad con la enfermedad aumenta el riesgo) y componente genético (mutaciones en la línea germinal con alteraciones genéticas en BRCA1 y BRCA2: la causa más común de cáncer de seno hereditario es una mutación en el gen BRCA1 o el gen BRCA2. Donde en las células normales, estos genes ayudan a prevenir el cáncer al producir proteínas que ayudan a evitar el crecimiento sin control de las células (carcinogénesis). Lo cual explica que se tiene un alto riesgo de padecer cáncer de seno en el transcurso de su vida si presenta una de estas mutaciones[1, 2, 7, 8]. La proteína BRCA1 interviene en las fases S y G2 del ciclo celular. Al producirse un daño en el ADN, esta proteína se hiperfosforila y se relocaliza en los sitios de síntesis de ADN, formando un complejo con otras proteínas como la BRCA2 y la Rad51, encargadas de reparar el daño al ADN asociado a la replicación. Se han hecho estudios que demuestran que BRCA1 regula los genes para encontrar y reconocer el daño del ADN y se cree que induce la expresión de genes reparadores que trabajan para reducir el daño y ayudar a la replicación del ADN[24, 41]. Su expresión se ve aumentada durante el embarazo y disminuye tras



el parto. Se ha observado que BRCA1 es inducido por estrógenos. La inhibición de este gen, causa un aumento de la proliferación de células del epitelio mamario[41]. Aunque en algunas familias con mutaciones BRCA1 el riesgo de padecer cáncer de seno durante la vida es tan alto como 80%, en promedio este riesgo parece estar entre 55 a 65%. Para las mutaciones BRCA2, el riesgo es menor, alrededor de 45%. Con frecuencia, los cánceres de seno relacionados con estas mutaciones afectan ambos senos y se presentan en mujeres más jóvenes que en los cánceres que no están relacionados con estas mutaciones. Las mujeres con estas mutaciones hereditarias también tienen un riesgo aumentado de padecer otros tipos de cánceres, particularmente cáncer de ovario[8]. En mujeres jóvenes, el cáncer de mama suele asociarse con algunas características: el tumor suele ser de mayor tamaño, suele estar más indiferenciado y ser más agresivo.

En un estudio prospectivo, realizado por Castillo y colaboradores, en Ecuador, se estudió la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 35 años en un centro de referencia, hasta el 50% de estas mujeres tenían una historia familiar de neoplasia mamaria (madres, tías, hermanas, etc.) frente al 10% de las pacientes de mayor edad diagnosticadas de esta patología. Otro dato asociado con estas jóvenes es que presentan con más frecuencia (15%) mutaciones genéticas que favorecen la aparición de este cáncer frente al resto de una edad más avanzada (3%)[11].

Factores que intervienen en el tratamiento

Dentro de estos factores, se encuentran principalmente la clasificación o estadios donde se presenta el cáncer al momento del diagnóstico. La clasificación molecular es utilizada como factor predictivo de los diferentes tratamientos sin restarle importancia a la clasificación histopatológica TNM, pues es de esta manera como se enfoca la conducta dentro de la patología.

La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico donde se implementa la inmunotinción generando la formación del complejo

antígeno-anticuerpo[8]. De esta manera se determinarán los subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética[12, 13, 14,15]. El uso de la IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir[17, 18, 19,21].

La clasificación molecular del cáncer de mama, basado en la tecnología de microarray de ADN de perfiles de carcinoma de mama invasivo ha identificado 4 subtipos de cáncer de mama morfológicamente similares (luminal A, luminal B, mama normal-como, con sobreexpresión de HER2, y basal-like), con claras diferencias en pronóstico y respuesta al tratamiento. Esto es un vívido ejemplo de la heterogeneidad del cáncer de mama[12,13].

El tumor mamario que no expresa receptores estrogénicos, ni progestágenos, ni Her2/neu, recibe el nombre técnico de triple negativo. Están presentes en aproximadamente 15% de todos los tipos de cáncer mamario, teniendo un mal pronóstico ya que su agresividad no permite la respuesta de terapias convencionales[21,22].

En pacientes que han vivido sanas durante más de diez años después del tratamiento primario, la recidiva loco-regional tiene un impacto significativo tanto en la sobrevida sin enfermedad como en la supervivencia global [22,32,33].

El riesgo de metástasis tras una recidiva es cuatro veces mayor y el riesgo de fallecer después de una recidiva se multiplica casi por ocho. Sin embargo, cuanto más largo es el intervalo de tiempo transcurrido entre el cáncer primario y la recidiva, mejor será la calidad de vida y el tiempo libre de enfermedad con una mayor supervivencia global[32].

En la actualidad, la biología molecular genera esta nueva clasificación del cáncer de mama permitiendo nuevas alternativas y más precisas que afinan a un mejor tratamiento.

Las mujeres diagnosticadas con ciertas afecciones benignas pueden tener un riesgo aumentado



de cáncer de seno. Algunas de estas afecciones están más relacionadas con el riesgo de cáncer de seno que otras. Los doctores a menudo dividen las afecciones benignas de los senos en tres grupos generales, dependiendo de cómo ellas afectan este riesgo.

Las lesiones proliferativas sin atipia: muestran un crecimiento excesivo de células en los conductos o lobulillos del tejido mamario. Parecen aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de seno en una mujer (de una y media a dos veces respecto al riesgo normal)[33]. Estas incluyen: Hiperplasia ductal usual (sin atipia), fibroadenoma, adenosis esclerosante, varios papilomas (papilomatosis) y cicatriz radial. Lesiones proliferativas con atipia: en estas afecciones, existe crecimiento excesivo de células en los conductos o lobulillos del tejido del seno, y algunas de las células no lucen normales. Estas afecciones tienen un efecto mayor en el riesgo de cáncer de seno, aumentando el riesgo normal en aproximadamente 4 a 5 veces[33, 34]. Estos tipos de lesiones incluyen: Hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica[33,35].

Pronóstico

En los últimos años se han realizado estudios sobre el comportamiento del cáncer de mama, y se habla de un peor pronóstico cuando son mujeres jóvenes quienes padecen la enfermedad, en comparación con mujeres de mayor edad[25]. Así mismo, las tasas de supervivencia son comparativamente más bajas para las mujeres menores de 40 años que para las mujeres mayores en todos los subtipos y estadios histológicos[25, 26]. El efecto de la edad, se puede ver representado entre otros factores tales como el mayor grado de diferenciación, presencia de invasión linfovascular, mayor tasa mitótica, menor expresión de ER / PR y mayor HER2[27,28] a su vez, otros estudios han atribuido el resultado de la edad temprana a la presentación más avanzada en el momento del diagnóstico, incluyendo tasas más altas de positividad de los ganglios linfáticos axilares y tamaño tumoral mayor[28,29,30]. También se ha postulado el efecto de la expresión génica entre

diferentes grupos de edad podría desempeñar un papel[30,31].

Prevención

Para poder realizar un diagnóstico temprano, éste se puede efectuar desde diferentes ámbitos:

Prevención primaria: cuando hacemos referencia a las medidas que se van a realizar para evitar la aparición del cáncer de mama o para encontrarlo en una etapa inicial, a pesar de tener una etiología basado en factores de riesgo no modificables, se puede trabajar sobre la corrección de los factores de riesgo modificables como lo son obesidad, uso de anticonceptivos, lactancia materna, entre otros.

Prevención secundaria: Está centrada en la detección y el diagnóstico de los diferentes signos y síntomas que presenta la enfermedad, con el fin de intervenir y modificar la historia natural de la enfermedad, con esto, se podría aumentar la supervivencia teniendo una disminución en la mortalidad a causa de esta patología. El uso de la mamografía generalizada, ha sido de gran utilidad para el diagnóstico del cáncer de mama, a pesar de la gran sensibilidad de la mamografía, no debe considerarse como el único método diagnóstico, sino como complemento del examen físico de la mama y la ecografía mamaria.

En la prevención terciaria: se enfocaría que evitar las secuelas o recaídas a causa de este cáncer. Por ejemplo, en las pacientes con cáncer que reciben tratamiento hormonal, como tamoxifeno, tienen una reducción del 39 % en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral[40]. Su uso en la quimioprevención durante cinco años reduce la incidencia de cáncer de mama en aproximadamente 50 por ciento en las mujeres con un riesgo moderadamente mayor de cáncer de mama (mujeres mayores de 35 años de edad con antecedentes de carcinoma lobular in situ, pero sin tener el síndrome de cáncer heredo familiar), beneficio que se mantiene durante 5 a 10 años después de la interrupción del tratamiento[40]. El uso de esta terapia hormonal, está relacionado con un mayor



riesgo de enfermedad tromboembólica, cáncer de endometrio y síntomas relacionados con la menopausia, a pesar de esto, su utilización en quimioprevención es una opción a considerar[40].

DISCUSIÓN

Se debe hacer un enfoque en prevención primaria, que las personas conozcan más los riesgos que se pueden presentar en esta patología y acudan a su médico en una etapa temprana de la enfermedad, porque, aunque las cifras son claras, las de mayor riesgo son las mujeres en edad avanzada, siempre es recomendable hacer énfasis a todas las mujeres en edad fértil la importancia de un autoexamen, de controles y, sobre todo, del manejo adecuado de sus factores de riesgo. Todos los años hay actualizaciones del manejo y de la prevención para poder realizar un diagnóstico precoz, que permita hacer un abordaje más integral, con menos recaídas y una mayor supervivencia.

Se han empleado un sin número de campañas en pro de una detección temprana, con el fin de lograr llegar al cáncer en unos estadios iniciales evitando así su dispersión, pero la realidad de un gran porcentaje de mujeres, es llegar por primera vez a una consulta en estadios muy agresivos dificultando el tratamiento, empleando técnicas mucho más invasivas y agresivas. Para un tratamiento exitoso se debe tener en cuenta la clasificación histológica, molecular, hormonal, entre otros. Además, incluir un equipo multidisciplinario que este conformado por la cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, apoyo psicológico, y reconstrucción mamaria, formando un tratamiento integral. Lo más importante en el cáncer de mama es diagnosticarlo en forma temprana lo cual permite tratamientos menos agresivos, cirugía conservadora vs cirugía radical y sobretodo una mayor sobrevida de las pacientes. Por lo tanto, se considera de vital importancia, la prevención como un factor fundamental[9, 36].

REFERENCIAS

1. Torre LA, MSPH, Freddie Bray PhD, Siegel RL. Global Cancer Statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2):87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et Al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-86.
3. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6): 091
4. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (6):409-18.
5. Anders, Carey K. et al. "Breast Cancer Before Age 40 Years." *Seminars in oncology* 2009; 36 (3): 237-249. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894028/>
6. Desantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(6):409-18
7. Instituto Nacional de Cancerología. El cáncer en cifras. [Internet] 2017 Disponible en URL: <http://www.cancer.gov.co/Cáncer en cifras>
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et Al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1374-403.
9. International Agency for Research on Cancer [Internet]. USA. Albert Thomas. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheetspopulations?population=840&sex=2#collapse>
10. Cancer Society [Internet] Better Bussines Bureau, Health on Net, National Health Council. Disponible en: <http://www.cancer.org/>
11. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D. and Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cáncer.* 2011, 91: 863-868. doi:10.1002/1097-0142(2001 02 15) 91:4<863:AID-CNCR1074>3.0.CO;2-Y
12. Castillo AM, Arroyo D, Mena Olmedo G, Segura AG, Wally M, Mejía C, Pacheco R. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. correlación de los hallazgos radiológicos y patológicos. Resultados preliminares. Quito-Ecuador. 2013: 6-12. Recuperado a partir de: http://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/septiembre13/ecuador/ecu_esp_a.pdf
13. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad. cir. (Valdivia).* 2011; 25(1): 67-74.
14. Soutiriou C. and Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 790-800.
15. Foulkes WD; Stefansson IM; Chappuis PO; Begin LR; Goffin JR; Wong N et al. Germ line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19): 1482-5.



16. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.
17. Holm K., Hegardt C, Staaf J, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Olsson H et al. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns. *Breast Cancer Research*. 2010; 12(3): 36. doi:10.1186/bcr2590.
18. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14):8418-23
19. Foulkes WD; Stefansson IM; Chappuis PO; Begin LR; Goffin JR; Wong N et al. Germ line BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19): 1482-5.
20. Parker JS; Mullins M; Cheang MC; Leung S; Voduc D; Vickery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1160-7.
21. Breastcancer. [Internet]. Breastcancer.2014. Análisis de inmunohistoquímica (IHQ) [actualizado 26 de Marzo del 2014]; Disponible en: <http://www.breastcancer.org/>
22. Torres D, Umaña A, Robledo JF, Caicedo JJ, Quintero E, Orozco A, et Al. Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. *Med.Javeriana*. 2009; 50(3) 297-301.
23. Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) [Internet] Francia: IARC; 2016 [25 abril de 2017]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/>
24. Narod SA, Rodríguez AA._Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud publica mex* 2011; (5): 53
25. El Saghier NS, Seoud M, Khalil MK. et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006; (6):194
26. Anders CK, Fan C, Parker JS, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol*. 2011; (29):e18-20
27. Figueiredo JC, Ennis M, Knight JA, et al. Influence of young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;(105):69-80
28. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;(190): 523-9.
29. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012; (18):1341-51.
30. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;(26):3324-30
31. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):235-244.
32. Márquez M, Lacruz JC, López F, & Borges R. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012; 72(3): 152-160.
33. Costarelli L, Campagna D, Mauri M, Fortunato L. Intraductal proliferative lesions of the breast--terminology and biology matter: Premalignant lesions or preinvasive cancer?. *International Journal of Surgical Oncology*. 2012; (201):9 doi:10.1155/2012/501904
34. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--Current definitions and classification. *Breast Cancer Res*. 2003; 5(5): 254-257.
35. Pardo C, Guzmán J, Rodríguez Omnaresi. Cáncer en la Unidad de Cancerología de Huila, 2006-2008. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2013, 17(2): 62-68.
36. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et Al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 273-279.
37. Hernández -Dimas, BR, & Betancourt L. Cáncer de mama en mujeres jóvenes evaluación de los factores de riesgo. *Revista Venezolana de Oncología*, 2010; 22(4), 216-221.
38. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P, et Al. BRCA-associated breast cancer in young women. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16: (5): 1642-1649.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365 (9472):1687-1717
40. Hartman AR, Ford JM. BRCA1 induces DNA damage recognition factors and enhances nucleotide excision repair. *Nature genetics*, 2002: 32(1):180-184.