

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
(VALENCIA)

## Neoplasia mamaria familiar: manejo clínico

MILLET-SERRANO A, GARCIA S., CANET A., BOLUMAR I., FUSTER C., GIMENEZ J.

### RESUMEN

Se estima que un 5-10% de los tumores mamarios se deben a la existencia en ciertas familias de mutaciones genéticas heredadas con patrones variables - de forma autosómica dominante en el caso del síndrome "neoplasia de mama y ovario" - y caracterizadas por penetrancias altas en algunos casos. En general, cuanto mayor sea el número de familiares afectados y más cercana la proximidad biológica de estos, mayor será el riesgo de que este componente genético juegue un papel central en la génesis del tumor. La cuantificación de este riesgo se puede estimar mediante varios modelos - dos son los más utilizados -: Modelo GAIL y Modelo CLAUS. Estos facilitarán la toma de algunas decisiones clínicas: administrar o no THS, iniciar tempranamente el despistaje mamográfico, incluir a la paciente en programas de quimioprevención con Tamoxifeno - o Raloxifeno - o realizar una mastectomía profiláctica.

### ABSTRACT

It is estimated that 5-10% of the mammary tumours are due to the existence in certain families of inherited genetic mutations with varied patterns - following a dominant autosomal pattern in the case of the ovarian and breast cancer syndrome - and characterised by a high degree of penetrance in a few cases. In general terms, the higher the number of affected family members and the closer the biological proximity, the higher the risk for this genetic component to play a key role in the genesis of the tumour. The risk assessment of developing breast cancer can be estimated through various patterns being two of them the most widely used: the GAIL model and the KLAUS model. These two models will facilitate the physician to make some decisions, some of which could be whether or not to administrate THS, to initiate mammographic screening at forties, entering the patient in chemical prevention programmes with Tamoxifen or Raloxifen, or to achieve a prophylactic mastectomy.

### INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de familias con alta frecuencia de tumores mamarios entre sus miembros data de la antigua Roma (1) y los primeros documentos de la era moderna se publicaron en 1866 en Francia - 10 casos de cáncer de mama en una familia a lo largo de 4 generaciones (2).

Varios hechos sugieren la existencia de una base genética que explique la alta prevalencia del tumor característica de ciertas familias: por una parte el riesgo aumentado de padecer cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares de este tumor y, por otra, la observación - poco frecuente - de familias con varios miembros afectados siguiendo un patrón hereditario que recuerda al autosómico dominante. Esta última observación ha permitido acuñar el término "cáncer de mama familiar".

Los tumores que aparecen en las familias afectas presentan varias características clínicas distintivas: la edad de aparición es más temprana y es mayor la incidencia de bilateralidad y de

#### Correspondencia:

Dr. Antonio Millet.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
46010, Valencia

tumores asociados (ovario, colon, próstata, endometrio y sarcomas) que en los casos de tumores esporádicos (3,4).

En los últimos años varias mutaciones genéticas han sido identificadas en el origen de estos tumores - especialmente relevantes son las mutaciones de BRCA 1 y 2 -. Sin embargo son poco frecuentes siendo responsables de un 5 - 10% del total de neoplasias mamarias (5,6,7,8).

Este trabajo pretende realizar una puesta al día del tema "cáncer de mama familiar" que facilite el manejo de las pacientes en las que se sospeche la existencia de algún factor genético predisponente tanto confirmando y cuantificando el riesgo de desarrollar la neoplasia como estableciendo estrategias profilácticas eficaces.

## 2 NEOPLASIA MAMARIA FAMILIAR: FACTORES DE RIESGO.

### A. HISTORIA FAMILIAR:

Algunos datos sugieren que en la población general el 5-10% de las mujeres tienen un fami-

Se ha comparado la información administrada por las pacientes con la información obtenida a partir de bases de datos (completamente fiable) hallando una concordancia del 83% (CI 95%: 66% - 93%) (9).

El riesgo conferido por una historia familiar de cáncer de mama ha sido estudiado mediante estudios de tipo caso-control y cohortes obteniendo resultados similares (10).

Un metaanálisis basado en 38 estudios determinó que el riesgo relativo conferido por un familiar de 1° grado afecto es de 2,1 (intervalo de confianza (CI) del 95%, 2-2,2). Este riesgo varía en función de la edad en la cual se realiza el diagnóstico de manera que cuanto más jóvenes sean los familiares afectados mayor será el riesgo conferido. Este efecto es especialmente importante en el caso de pacientes menores de 50 años con familiares afectados también menores de esta edad (10) (Tabla 1).

Otro factor importante es el número de familiares afectados y su relación biológica: en general cuanto mayores sean el número y la proximidad de los familiares mayor será el riesgo (6,7,10).

CARACTERISTICAS DEL FAMILIAR DE PRIMER GRADO AFECTO	RIESGO RELATIVO
DIAGNÓSTICO	3.0
ENFERMEDAD BILATERAL	5.0
LAS DOS ANTERIORES	9.0
DIAGNOSTICO POSTMENOPÁUSICO	1.5

Datos de Anderson DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. Cancer 1974; 34:1090; y Anderson DE, Badzioch MB. Risk of familial breast cancer. Cancer 1985; 56:383.

Tabla 1: riesgo relativo de las pacientes con familiares de primer grado afectados por cáncer de mama.

liar de 1° grado - madre o hija - afecto por cáncer mamario. Cuando se contemplan los antecedentes familiares de 1° y/o 2° grado, el porcentaje aumenta al 20% (5,6,7,8).

La elaboración de árboles familiares - que permiten intuir la existencia de alguna predisposición genéticamente codificada - ofrece al clínico una información de gran valor.

Sin embargo, la elaboración de estos árboles no está exenta de dificultades: algunos pacientes desconocen datos concernientes a sus familiares y el estudio de familias pequeñas con muertes prematuras es especialmente difícil.

En las familias con pocos miembros este efecto puede ser difícil de desenmascarar aunque exista una predisposición clara.

En aquellas familias con gran cantidad de miembros femeninos es muy útil determinar la proporción de mujeres afectas frente a las no afectas (mejor que determinar el número total de mujeres afectas).

Por último, y aunque existe cierta controversia al respecto (11,12), la existencia de familiares con antecedentes de otras neoplasias - especialmente ováricas - conlleva una cierta predisposición a desarrollar cánceres mamarios.

De los estudios que apoyan esta tesis, el más importante (9) establece una puntuación o "score" basado en la historia familiar que incluye datos como el número de familiares con neoplasia ovárica, la edad de diagnóstico y la relación biológica. El riesgo que confiere un score superior a 5 (3% de la población) es de 1,6 frente a un riesgo de 1,15 en mujeres con scores entre 2 y 4,9 (12% de la población).

La asociación de neoplasias ovárica y mamaria en el seno de una familia aumenta la probabilidad de que exista una mutación genética heredada en el origen tumoral (13,14).

## B. OTROS FACTORES DE RIESGO

La edad joven - menor de 50 años - es un factor de riesgo de primera magnitud en las mujeres predispuestas a padecer neoplasias mamarias. En estas mujeres las neoplasias tenderán a aparecer más tempranamente que en los casos esporádicos: la edad media de diagnóstico es de aproximadamente 40 años (16).

Sin embargo, la frecuencia de mutaciones genéticas relacionadas con tumores mamarios es pequeña - incluso entre las mujeres jóvenes con estos tumores -. Así, un estudio estimó en 6% la frecuencia de mutaciones del gen BRCA 1 en un grupo de pacientes que presentaron una neoplasia mamaria antes de los 35 años (15).

La historia menstrual y reproductiva - tanto en la población general como en las pacientes de alto riesgo - influye en el riesgo de desarrollar tumores de mama: una 1ª gestación a edad temprana - antes de los 25 años - y una paridad de por lo menos 3 protegen a aquellas mujeres con mutaciones conocidas del BRCA 1 (17,18).

La terapia con estrógenos en pacientes genéticamente predispuestas, ya sea en forma de anticonceptivos orales (AO) o de terapia hormonal sustitutiva (THS) tras la menopausia está sujeta a gran controversia.

Un estudio llevado a cabo en pacientes de raza judía Askhenazi diagnosticadas de cáncer mamario antes de los 40 años mostró que aquellas pacientes con mutaciones de BRCA 1 o 2 (28%) presentaban una mayor frecuencia de consumo de anticonceptivos orales antes de su pri-

mera gestación. Este resultado parece sugerir que el uso de AO en pacientes portadoras de mutaciones aumentaría el riesgo de desarrollar una neoplasia mamaria (19).

El riesgo tumoral de las pacientes genéticamente predispuestas tratadas en la postmenopausia con THS es difícil de determinar: así, algunos trabajos establecen que está aumentado (20,21) y otros que no se afecta (22,23).

Actualmente no existen datos definitivos respecto de los efectos de la THS sobre el riesgo de desarrollar tumores en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA 1 y 2. Sin embargo, se acepta que la THS de corta duración confiere poco o ningún riesgo a estas pacientes (24,25).

Las pacientes con antecedente personal de cáncer mamario in situ o invasor tienen un riesgo mayor de desarrollar tumores contralaterales; esto es especialmente cierto en el caso de que el tumor primario sea de extirpe lobulillar (26).

## 3. CUANTIFICACIÓN DE RIESGO: MODELOS.

Aunque existen 4 modelos para estimar el riesgo de padecer cáncer de mama, dos son los más utilizados: el modelo CLAUS (27) y el modelo GAIL (28).

Ambos modelos presentan algunas limitaciones y sus estimaciones de riesgo pueden diferir en casos concretos. Sin embargo, constituyen en la actualidad el mejor método disponible para cuantificar el riesgo individual.

Ninguno de los 2 métodos se diseñó para predecir la probabilidad de que existan mutaciones de BRCA 1 y 2.

### A. MODELO CLAUS

Se basa en datos empíricos extraídos del Cancer and Steroid Hormone Study (29) y estima la probabilidad de que las pacientes con antecedentes familiares de cáncer mamario desarrollen el tumor. Asume que el riesgo heredado es atribuible a una mutación poco frecuente que se transmite siguiendo un patrón autosómico dominante.

Las estimaciones de riesgo se basan fundamentalmente en los antecedentes familiares: edad de la mujer, número de familiares de pri-

mer y segundo grado afectos y sus edades de diagnóstico. Por lo tanto, es lógico pensar que pueda infraestimar el riesgo de aquellas pacientes expuestas a factores no contemplados por el modelo (ambientales o de comportamiento, factores de tipo reproductivo...).

Basándose en el conocimiento de antecedentes familiares de 1° y 2° grado y teniendo en cuenta las edades de diagnóstico, este modelo proporciona estimaciones de riesgo individuales agrupadas por décadas desde los 29 hasta los 79 años de edad.

## B. MODELO GAIL

Es el modelo más utilizado. Sus datos están basados en un gran programa de screening mamográfico realizado en la década de los setenta y han sido validados posteriormente (30,31)

Estima el riesgo acumulado - agrupado por décadas hasta los 90 años - de padecer un cáncer de mama.

Incorpora algunos factores de riesgo no genéticos como son la edad de la menarquia (<12, 12-13, 14 o más), la edad materna en el momento del primer nacimiento (<20, 20-24, 25-29 o nuliparidad, 30 o más), el número de biopsias mamarias (0,1, 2 o más) y el número de antecedentes familiares de primer grado (0,1, 2 o más) (32).

No tiene en cuenta los antecedentes de 2° grado, los antecedentes familiares vía paterna ni la edad de diagnóstico de los familiares afectos.

tos. Puede, por tanto, subestimar el riesgo de aquellas pacientes con antecedentes familiares de 2° y 3° grado.

En 1987, el Breast Cancer Prevention Trial revisó el modelo incorporando parámetros como la raza o la existencia de antecedentes de hiperplasia atípica en biopsias mamarias (Tabla 2).

Estudios de validación han indicado que el modelo sobrestima el riesgo en aquellas mujeres que no siguen programas de screening regularmente (30, 31).

## C. MODELOS PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD DE MUTACIONES DE BRCA 1 Y BRCA 2

Varios estudios se han centrado en las mujeres con asociación de tumor mamario y ovárico intentado determinar la probabilidad de que presenten mutaciones de BRCA 1 y 2.

En un estudio multicéntrico se realizó el test genético a aquellas mujeres que habían presentado una neoplasia mamaria antes de los 50 años, habían presentado una neoplasia ovárica a cualquier edad o presentaban un familiar de 1° o 2° grado con cualquiera de las dos neoplasias antes citadas (33). La probabilidad de hallar mutaciones de BRCA 1 y 2 era mayor del 50% si la paciente había padecido un tumor bilateral, había padecido un tumor ovárico y otro mamario o había sido diagnosticada de cáncer de mama antes de los 40 años y presentaba familiares con alguno de estos tumores (33).

EDAD ACTUAL	RAZA	Nº DE FAMILIARES DE 1º GRADO AFECTOS	Nº DE BIOPSIAS MAMARIAS	EDAD DE MENARQUIA	EDAD DE 1º PARTO	RIESGO DE CANCER EN LOS SIGUIENTES 5 AÑOS	RIESGO DE CANCER A LOS 90 AÑOS
				AÑOS		PORCENTAJE	
40	NEGRA	0	0	14	19	0.3	3.7
40	BLANCA	0	0	14	19	0.4	6.7
40	BLANCA	1	0	14	19	0.9	16.4
40	BLANCA	1	1	14	19	1.5	19.9
40	BLANCA	1	1	12	19	1.6	21.6
40	BLANCA	1	1	12	30	1.8	23.2
40	BLANCA	2	2	12	30	3.4	25.2
50	BLANCA	1	1	12	30	2.3	20.1
60	NEGRA	1	1	12	30	2.0	9.4
60	BLANCA	1	1	12	30	3.4	16.6

Tabla II: Ejemplos clínicos de predicción de riesgo según el modelo gail.

Otro estudio valoró el riesgo de mutación de BRCA 1 en pacientes con 3 o más familiares afectos de neoplasia ovárica o mamaria, siendo por lo menos 2 los familiares diagnosticados antes de los 60 años (34).

La mutación se halló en el 33% de las pacientes con los dos tipos de tumores - ováricos y mamarios - y en el 17% de las familias con una neoplasia mamaria aislada.

Un tercer estudio comunicó que el 40% de las familias con los 2 tipos de tumores presentaban entre sus miembros mutaciones de BRCA 1 mientras que sólo el 7% de las familias con tumores mamarios - sin tumores ováricos asociados - presentaban estas mutaciones (35).

Como conclusión, parece que entre las mujeres con antecedentes familiares y personales de cáncer de mama es más probable hallar una mutación de BRCA 1 y 2. Esto es especialmente cierto en aquellas pacientes que asocian un tumor ovárico, 2 o más tumores - mamarios o de ovario - o múltiples tumores mamarios diagnosticados a edades tempranas.

Dado que estos estudios se han realizado en grupos seleccionados de pacientes de alto riesgo, los resultados no se pueden generalizar a pacientes controladas en clínicas de atención primaria.

### 3. SINDROME DE CANCER DE MAMA Y OVARIO.

Como hemos visto en los apartados anteriores, la historia familiar es el mayor factor de riesgo para padecer cáncer de mama. En la mayoría de las familias no existe una carga importante - 4 o más miembros afectos dependientes de una misma rama -; sin embargo, en otras familias los factores hereditarios parecen ser los mayores condicionantes de la aparición de tumores.

Algunos de estos tumores son el resultado de mutaciones puntuales en ciertos genes. Estas mutaciones son poco frecuentes aunque pueden presentar una alta penetrancia.

Los análisis de segregación son métodos cuantitativos para poner de manifiesto si la distribución de una determinada característica genética es compatible con la herencia mendeliana. Análisis de este tipo han permitido demostrar la existencia de una predisposición genética para cáncer de mama heredada siguiendo un patrón autosómico dominante.

Se estima que entre el 5% y el 10% de todos los tumores mamarios son atribuibles a mutaciones génicas heredadas de forma autosómico dominante; estas mutaciones son altamente penetrantes (6, 7): las portadoras tienen un riesgo alto - más del 50% - de desarrollar estos tumores a lo largo de la vida.

La búsqueda de genes asociados a susceptibilidades hereditarias para desarrollar tumores mamarios se ha visto facilitada por el estudio de grandes familias con múltiples individuos afectos. Se han identificado algunos genes entre los cuales los más importantes son los BRCA 1, 2 y el p53.

En 1994 se aisló el gen BRCA 1 en el cromosoma 17q12-21 (36). Posteriormente se determinó que se trataba de un gen tumor-supresor formado por 24 exones que codificaban la síntesis de una proteína de 1863 aminoácidos (Fig 1).

Desgraciadamente, el espectro de mutaciones dentro de este gen es muy alto - han sido descritas más de 600 -. Aunque ciertas mutaciones se repiten en algunas familias esto no es lo habitual lo que dificulta el screening poblacional desde un punto de vista técnico y económico.

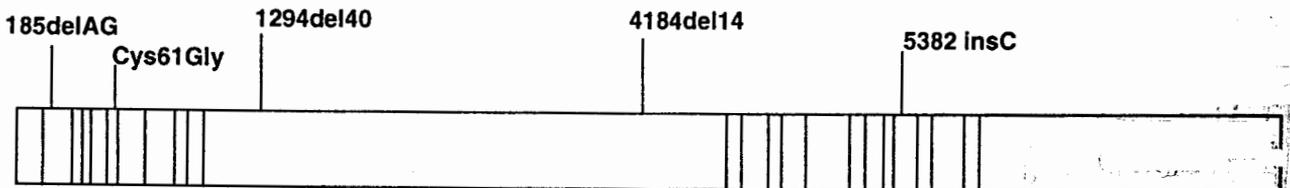


Figura 1: Estructura de brca1 y mutaciones mas frecuentes. Los exones se representan con líneas verticales en el interior del gen. El exon 11 incluye a más de la mitad de las regiones codificadoras.

Aproximadamente el 80% de las mutaciones en este gen cambian el marco de lectura de la proteína lo que interrumpe prematuramente la síntesis de esta.

Por último, se estima actualmente que entre el 30-40% de las mutaciones, incluyendo deleciones genómicas amplias y mutaciones que alteran la transcripción de BRCA 1, quedan sin detectar por razones técnicas.

Dado que una persona nace con 2 alelos - o copias de cada gen - la mutación de uno de ellos no es suficiente para determinar el desarrollo tumoral; este sólo tendrá lugar si están mutados los dos alelos.

La probabilidad de que suceda esto en una misma célula de forma esporádica es muy baja.

En 1971, para explicar la predisposición genética presente en algunas familias, Knudsen (77) propuso la teoría de los "2 impactos".

Según esta teoría, la susceptibilidad genética al cáncer de mama resulta de la inactivación de un alelo génico - en este caso del gen BRCA 1 o 2 - por línea germinal y la subsiguiente pérdida somática del otro alelo en el tejido mamario.

Así, las pacientes de las familias de riesgo heredan una mutación inactivadora de uno de los alelos y sólo es necesario que sufran una segunda mutación - somática esta vez, no heredada - que inactive la copia restante.

En resumen, estas mujeres sólo requieren una mutación - y no 2 como en los tumores esporádicos - con lo que en ellas el desarrollo tumoral es mucho más probable.

El BRCA 2 está situado en el cromosoma 13q12-13 y sus mutaciones están vinculadas al cáncer de mama masculino, siendo el riesgo menor para cáncer de ovario que el de las familias con mutaciones de BRCA 1 (37, 38).

Está constituido por 27 exones que codifican una proteína de 3418 aminoácidos (39).

Presenta ciertas analogías con el BRCA 1: se trata de un gen tumor supresor en el que se han localizado múltiples mutaciones; ambos presentan un exón 11 inusualmente extenso.

Las proteínas codificadas por ambos genes se localizan normalmente en el núcleo (40).

BRCA 1 y 2 se expresan en la mayoría de los tejidos y no sólo en mama u ovario. La transcripción de ambos genes se realiza al final de la fase G1 y se mantiene elevada durante la fase S lo que sugiere alguna participación en la síntesis del ADN (41, 42). Ambos genes parecen estar implicados en el control de la mitosis y de la meiosis así como en el mantenimiento de la estabilidad genómica (43, 44). La evidencia con que contamos en la actualidad sugiere que ambos genes intervienen asimismo en procesos de reparación genética (45) y que son capaces de inducir la transcripción proteica (46, 47, 48).

Es muy probable que las extensas proteínas codificadas estén implicadas en multitud de procesos celulares y que sólo un pequeño número de estos últimos estén relacionados con la aparición de tumores de mama y ovario.

La penetrancia de ambos genes oscila entre el 36-85% para el cáncer de mama y el 16-60% para el cáncer de ovario. Las estimaciones de penetrancia de BRCA 1 en las familias de alto riesgo - datos del Breast Cancer Linkage Consortium - son de un 80% de riesgo de desarrollar un tumor de mama a lo largo de la vida (49).

Dado que mutaciones de BRCA 1 y 2 conllevan con frecuencia la aparición de tumores de mama y/o de ovario, es lógico pensar que estos genes puedan estar involucrados de alguna manera en la aparición de formas esporádicas de estos tumores - mucho más frecuentes -. Sin embargo, hasta la fecha hay pocos indicios que sugieran esta relación (50, 51).

Por lo que respecta a las características histológicas de los tumores de estas pacientes, algunos trabajos han sugerido una frecuencia aumentada de extirpes medulares en los casos de mutaciones de BRCA 1 (52, 53, 54); algún autor propone realizar el test genético a todas las pacientes que presenten tumores de esta naturaleza. En el caso del BRCA 2, los tumores son histológicamente mucho más heterogéneos.

Por lo que respecta al pronóstico, varios grupos han comunicado mayor frecuencia de

tumores de alto grado así como mayores índices mitóticos y proliferativos (55).

#### **4. OTROS SÍNDROMES DE CÁNCER MAMARIO FAMILIAR.**

##### **1. SÍNDROME DE LI FRAUMENI**

Identificado como síndrome en 1969 (56), varios tumores aparte de los mamarios han sido relacionados con él: tumores de tejidos blandos, osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas de la glándula suprarrenal (57, 58).

Los análisis de segregación realizados en familias con algún miembro afecto por un sarcoma confirmaron un patrón de herencia autosómico dominante y una penetrancia dependiente de la edad - se estima que alcanza el 70% a los 70 años - (59). Casi el 30% de los tumores en estas familias se dan antes de los 15 años (58).

De 24 familias con el síndrome, 44 presentaron miembros afectados por cáncer mamario de los cuales el 77% aparecieron entre los 22 y los 45 años. El 25% de estas pacientes presentaron tumores bilaterales (58).

En 1990 se identificó un grupo de mutaciones del gen p53 (60, 61) como uno de los responsables más frecuentes del síndrome (50% de las familias afectas). La mayoría de las mutaciones se da en los exones 5 a 8, aunque todos los restantes pueden verse afectados (62).

##### **2. SÍNDROME DE COWDEN**

Es muy poco frecuente - aproximadamente 83 casos descritos (63).

Se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas y lesiones mucocutáneas (keratosis, papilomatosis oral y labial...). Están también descritas lesiones angiomasos y vitiligo.

Se considera que el síndrome se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante con penetrancia muy variable (64).

Otro tipo de lesiones no malignas aparecen con cierta frecuencia en este síndrome: bocio y adenomas tiroideos, pólipos gastrointestinales, miomas uterinos y lipomas.

En la mama no son raros los fibroadenomas, las lesiones fibroquísticas, las malformaciones de pezón o areola y las hiperplasias epiteliales típicas o atípicas (63, 65).

La frecuencia de tumores mamarios está aumentada respecto a la población general (63).

##### **3. SÍNDROME DE MUIR**

Este síndrome, variante del Lynch tipo II, debe su nombre a un epónimo formado por los siguientes elementos: múltiples tumores dérmicos y de tracto gastrointestinal - benignos y malignos - así como del tracto genitourinario (66, 67). Está relacionado con un grupo de mutaciones del gen p53 (60, 61), involucrado en procesos de reparación del ADN celular.

La mayoría de las lesiones son bastante comunes (carcinomas de células basales, queratocantomas, divertículos de colon) y aparecen a edades y en localizaciones similares a las de la población general.

Se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante y su penetrancia es alta (67).

Las mujeres afectas presentan cierta predisposición a padecer cáncer de mama sobre todo a partir de la menopausia.

##### **4. ATAXIA-TELANGIECTASIA (AT)**

Es un desorden autosómico recesivo en el cual los pacientes experimentan una degeneración neurológica progresiva.

Estudios epidemiológicos han evaluado el riesgo de cáncer mamario entre pacientes con AT encontrando un mayor riesgo de cáncer de mama (68, 69).

Se estima que el 1% de la población puede ser heterocigótica para este gen que podría ser responsable del 8% de los tumores mamarios diagnosticados antes de los 40 años y del 2% de los diagnosticados entre los 40 y los 60 años (70).

La AT no contribuye de forma importante al cáncer mamario familiar aunque sí se puede considerar como un factor de riesgo de cáncer de mama.

#### **4. CUANTIFICACION DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA: APLICACIONES CLÍNICAS**

En las mujeres con antecedentes familiares que sugieren la existencia de algún factor genético predisponente, la cuantificación de riesgo facilitará el manejo clínico en varias circunstancias:

Cuando se valoren los pros y contras de iniciar un tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (THS) en la postmenopausia.

Cuando se decida sobre el momento de inicio del cribado o "screening" mamográfico.

Cuando se estudie si iniciar o no un tratamiento quimioproláctico con Tamoxifeno.

Cuando se valore la realización de una mastectomía profiláctica.

**THS en pacientes de alto riesgo:**

En las pacientes postmenopáusicas sin riesgo elevado de cáncer de mama, los estudios observacionales sugieren que la THS reduce a la mitad el riesgo de coronariopatía y osteoporosis pero aumenta ligeramente el riesgo de cáncer mamario (71, 72, 73).

Sin embargo, en las pacientes con riesgo alto de cáncer mamario el beneficio absoluto de la THS cambiará sensiblemente; el beneficio disminuirá conforme aumente el riesgo tumoral (35, 74, 75, 76).

En el marco de un riesgo cardiovascular standard, se acepta que la THS no aporta beneficios, en términos de incremento de vida, si el riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer un cáncer mamario supera el 30%.

Aunque son pocas las pacientes postmenopáusicas con este nivel de riesgo, la cuantificación de este último ofrece una información valiosa en la toma de decisiones sobre el tratamiento con THS en estas pacientes (78, 79, 80).

El empleo de Tamoxifeno o Raloxifeno posiblemente reduce el riesgo de cáncer mamario aunque ofrece una menor protección frente a cardiopatía isquémica y osteoporosis (81, 82).

Por lo tanto, es probable que el beneficio relativo de estas moléculas aumente - en relación con el ofrecido por la THS - mientras lo haga el riesgo de padecer cáncer de mama.

Recientes estudios indican que si lo que se busca es un aumento de la esperanza de vida, el Raloxifeno es la opción preferida en pacientes postmenopáusicas con riesgo sensiblemente aumentado de padecer cáncer mamario (83).

#### **B. ¿SCREENING MAMOGRÁFICO EN PACIENTES DE 40-49 AÑOS?**

En pacientes de más de 50 años el screening mamográfico reduce la mortalidad por cáncer mamario en aproximadamente un 30% (84).

Sin embargo el screening entre los 40 y los 49 años es mucho más controvertido por varias razones:

La radiodensidad mamaria es mayor por lo que disminuye la probabilidad de que la mamografía detecte tumores en estadios precoces.

Aumenta el número de falsos positivos, la ansiedad generada en las pacientes y las biopsias innecesarias.

Dado que la prevalencia del cáncer de mama disminuye a estas edades, el valor de la mamografía como método de screening disminuye también.

Pese a todos estos datos, recientes reuniones de consenso han establecido que en la población general el screening mamográfico es beneficioso a partir de los 40 años (85, 86).

En las pacientes de alto riesgo, los beneficios del screening mamográfico son mayores y la relación coste-beneficio menor - entre otras cosas porque el aumento en la prevalencia tumoral en las pacientes de alto riesgo con estas edades disminuye el número de falsos positivos -.

#### **C. QUIMIOPROFILAXIS CON TAMOXIFENO**

El Tamoxifeno es la primera droga que ha demostrado reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres sanas.

El Breast Cancer Prevention Trial trató con Tamoxifeno (grupo estudio) o placebo (grupo control) a más de 13000 pacientes con riesgos aumentados para padecer cáncer mamario - por lo menos 1,7 -.

Tras 4 años de seguimiento, el Tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama en un 49% en relación con las tasas de cáncer mamario observadas en el grupo control (87).

Sin embargo, los resultados de 2 estudios europeos no coincidieron con los del estudio americano (88, 89); comunicaron que el Tamoxifeno no redujo la incidencia de cáncer mamario significativamente (88, 89).

Uno de estos estudios - realizado en el Reino Unido - sólo estudió a aquellas pacientes con historia familiar de cáncer mamario (88).

El otro estudio - realizado en Milán - sólo reclutó a pacientes histerectomizadas con alto riesgo de cáncer mamario (89).

La divergencia de datos puede explicarse a la luz de la disparidad de diseños de los estudios: número diferentes de pacientes, diferentes edades y niveles de riesgo, diferentes periodos de seguimiento, tratamientos con THS durante el periodo de seguimiento; además, los estudios europeos no contraindican la administración de THS a las pacientes estudiadas (41% de las pacientes del estudio inglés y 14% del estudio italiano la reciben).

El mayor número de pacientes del estudio americano así como la contraindicación de tratamiento con THS confiere a este último mayor valor.

Dado que los estudios realizados con Raloxifeno no fueron diseñados inicialmente para valorar el poder profiláctico respecto al cáncer mamario, su uso como tal no ha sido aprobado por la FDA (90).

La valoración del riesgo del cáncer de mama es importante a la hora de tomar decisiones relacionadas con el tratamiento con Tamoxifeno por varias razones:

El Tamoxifeno sólo ha demostrado ser útil como quimioproláctico en pacientes con un riesgo de por lo menos 1,7.

El Tamoxifeno no está exento de riesgos (neoplasia endometrial, trombosis venosa profunda...) y debe valorarse cuidadosamente el que no superen a las ventajas. Aunque no disponemos de ningún análisis de riesgo/beneficio, se puede aceptar que cuanto mayor es el riesgo de cáncer de mama, mayor es la probabilidad de que las ventajas superen a los efectos secundarios.

Por último es necesario señalar que todavía persisten ciertas incógnitas entorno a la utilización del Tamoxifeno como quimioproláctico: duración de sus efectos y eficacia en pacientes portadoras de mutaciones de BRCA 1 y 2.

#### **D. MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA: TOMA DE DECISIONES**

Un reciente trabajo analiza el valor de la mastectomía profiláctica para reducir el riesgo de cáncer de mama (91).

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes en el que se realiza mastectomía profiláctica a 639 pacientes con historia familiar de cáncer de mama: 214 pacientes con riesgo alto y 425 con riesgo moderado. El seguimiento medio es de 14 años.

Se compara el número de neoplasias aparecidas en el grupo de pacientes de alto riesgo (1,4%) con el número de neoplasias que presentaron sus hermanas (38,7%).

Asimismo, se compara el número de neoplasias encontradas en el grupo de riesgo moderado - 4 - con el número de neoplasias esperadas calculado con el modelo GAIL - 37,4 -.

Este estudio concluye que la mastectomía profiláctica se asocia a una reducción en la incidencia de cáncer mamario de por lo menos un 90%.

Aunque este porcentaje pueda llevar al entusiasmo, la realización de una mastectomía profiláctica no está exenta de inconvenientes: se trata de una cirugía mutilante y la reducción de riesgo conseguida dependerá del nivel de riesgo individual subyacente de la paciente.

En el caso de mujeres que presentan un riesgo acumulado del 40% de desarrollar un cáncer mamario a lo largo de la vida, la mastectomía

profiláctica añadiría casi tres años de vida mientras que si este mismo riesgo fuese del 85% la ganancia sería de más de 5 años. Los estudios que valoran la calidad de vida de las pacientes mastectomizadas profilácticamente matizan la bondad de estos resultados.

Recientes trabajos sugieren que las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama que padecen este tumor presentan una neoplasia mamaria silente en la mama contralateral en un porcentaje de casos que oscila entre el 15% y el 20% (92).

En estas pacientes se plantea la realización de una mastectomía profiláctica de la mama contralateral en el momento del tratamiento quirúrgico de la mama inicialmente afecta por el tumor.

## 5. SELECCIÓN DE UN MODELO DE PREDECCION DE RIESGO.

A lo largo de este artículo hemos intentado describir algunas características de los "tumores mamarios familiares", los mecanismos genéticos conocidos en su génesis, los modelos utilizados para estimar el riesgo de desarrollarlos y las posibles medidas para prevenirlos.

Es ahora necesario analizar qué modelos de determinación de riesgo serán los más apropiados según las características de las pacientes tomadas individualmente.

La valoración cualitativa del riesgo será suficiente para decidir si realizar mamografías en

pacientes de 40 a 49 años. Sin embargo, la decisión de iniciar un tratamiento profiláctico con Tamoxifen requiere una estimación probabilística cuantitativa. Por último, la decisión de realizar una mastectomía profiláctica exige la realización de un test genético.

En las pacientes con factores de riesgo que sugieran mutaciones de BRCA 1 y 2, el primer paso debe consistir en saber si están interesadas en la realización del test genético.

Como hemos visto, las portadoras de mutaciones de BRCA 1 o 2 presentan un riesgo acumulado de desarrollar un tumor mamario a lo largo de la vida que oscila entre el 60 y el 85%. Estas pacientes no requerirán ninguna otra valoración encaminada a determinar el riesgo.

Las mujeres con antecedentes familiares que sugieran mutaciones génicas pero en las cuales el test genético sea negativo o aquellas que no quieren realizarse el test se beneficiarán de las estimaciones de riesgo aportadas por el modelo CLAUS que tendrá en cuenta la historia familiar.

El modelo CLAUS puede ser suplementado por el modelo GAIL - modificado por el Breast Cancer Prevention Trial - para decidir sobre la utilización del Tamoxifen.

Las pacientes sin familiares de primer o segundo grado no se beneficiarán del modelo CLAUS por lo que el modelo GAIL será el más adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LYNCH HT. Introduction to breast cancer genetics. In: Lynch HT ed. Genetics and breast cancer. New York, Van Nostrand Reinhold.
2. BROCA P. *Traite de tumeurs*. Paris, Asselin, 1866.
3. NELSON CL, SELLERS TA, RICH SS, et al. Familial clustering of colon, breast, uterine and ovarian cancers as assessed by family history. *Genet Epidemiol* 1993;10:235
4. ANDERSON DE, BADZIOCH MD. Familial breast cancer risks: effects of prostate and other cancers. *Cancer* 1993; 72:114
5. YANG Q, KHOURY MJ, RODRIGUEZ C, et al.: Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the Cancer Prevention Study II, United States, 1982-1991. *American Journal of Epidemiology* 147(7): 652-659, 1998.
6. COLDITZ GA, WILLETT WC, HUNTER DJ, et al.: Family history, age, and risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 270(3): 338-343, 1993.
7. SLATTERY ML, KERBER RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 270(13): 1563-1568, 1993.
8. JOHNSON N, LANCASTER T, FULLER A, et al.: The prevalence of a family history of cancer in general practice. *Family Practice* 12(3): 287-289, 1995.
9. KERBER RA, SLATTERY ML: Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *American Journal of Epidemiology* 146(3): 244-248, 1997.
10. PHAROAH PD, DAY NE, DUFFY S, et al.: Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 71(5): 800-809, 1997.

11. NEGRI E, BRAGA C, LA VECCHIA C, et al.: Family history of cancer and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer* 72(5): 735-738, 1997.
12. AURANEN A, PUKKALA E, MAKINEN J, et al.: Cancer incidence in the first-degree relatives of ovarian cancer patients. *British Journal of Cancer* 74(2): 280-284, 1996.
13. COUCH FJ, DESHANO ML, BLACKWOOD MA, et al.: BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 336(20): 1409-1415, 1997.
14. SHATTUCK-EIDENS D, OLIPHANT A, MCCLURE M, et al.: BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *Journal of the American Medical Association* 278(15): 1242-1250, 1997.
15. MALONE KE, DALING JR, THOMPSON JD, et al.: BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *Journal of the American Medical Association* 279(12): 922-929, 1998.
16. FORD D, EASTON DF, STRATTON M, et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 62(3): 676-689, 1998.
17. NAROD S, LYNCH H, CONWAY T, et al.: Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA1 mutation. *Lancet* 341(8852): 1101-1102, 1993.
18. NAROD SA, GOLDGAR D, CANNON-ALBRIGHT L, et al.: Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *International Journal of Cancer* 64(6): 394-398, 1995.
19. URSIN G, HENDERSON BE, HAILE RW, et al.: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Research* 57(17): 3678-3681, 1997.
20. SCHUURMAN AG, VAN DEN BRANDT PA, Goldbohm RA: Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes and Control* 6(5): 416-424, 1995.
21. STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ, et al.: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 265(15): 1985-1990, 1991.
22. SELLERS TA, MINK PJ, CERHAN JR, et al.: The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 973-980, 1997.
23. COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168(5): 1473-1480, 1993.
24. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350(9084): 1047-1059, 1997.
25. GORSKY RD, KOPLAN JP, PETERSON HB, et al.: Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstetrics and Gynecology* 83(2): 161-166, 1994.
26. HABEL LA, MOE RE, DALING JR, et al.: Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Annals of Surgery* 225(1): 69-75, 1997.
27. CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 73(3): 643-651, 1994.
28. GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP, et al.: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute* 81(24): 1879-1886, 1989.
29. CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for breast prediction. *Cancer* 1994; 74: 643-51
30. McGUIGAN KA, GANZ PA, BREANT C: Agreement between breast cancer estimation methods. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1315-7
31. MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71
32. DUPONT WD, PAGE DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51
33. WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, et al.: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92 [Erratum, *Nature* 1996; 379:749]
34. STRUEWING JP, HARTGE P, WACHOLDER S, et al.: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8
35. COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE: Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 365-71
36. MIKI Y, SWENSEW J, SHATTUCK-EIDENS et al; A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66.
37. WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J, et al.: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265(5181): 2088-2090, 1994.
38. GAYTHER SA, MANGION J, RUSSELL P, et al.: Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genetics* 15(1): 103-105, 1997.
39. TONIN P, WEBER B, OFFIT K, et al.: Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families: two founding mutations in BRCA1 and BRCA2 are responsible for a large proportion of Jewish families with the breast-ovarian cancer syndrome. *Nature Medicine* 2(11): 1179-1183, 1996.
40. CHEN Y, FARMER AA, CHEN CF, et al.: BRCA1 is a 220-kDa nuclear phosphoprotein that is expressed and phosphorylated in a cell cycle-dependent manner. *Cancer Research* 56(14): 3168-3172, 1996.
41. GUDAS JM, LI T, NGUYEN H, et al.: Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth and Differentiation* 7(6): 717-723, 1996.
42. VAUGHN JP, CIRISANO FD, HUPER G, et al.: Cell cycle control of BRCA2. *Cancer Research* 56(20): 4590-4594, 1996.
43. SCULLY R, CHEN J, PLUG A, et al.: Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 88(2): 265-275, 1997.
44. BLACKWOOD MA, WEBER BL: BRCA1 AND BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *Journal of Clinical Oncology* 16(5): 1969-1977, 1998.
45. ZHANG H, TOMBLINE G, WEBER BL: BRCA1, BRCA2, and DNA damage response: collision or collusion? *Cell* 92(4): 433-436, 1998.

46. MILNER J, PONDER B, HUGHES-DAVIES L, et al.: Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 386(6627): 772-773, 1997.
47. MONTEIRO AN, AUGUST A, HANAFUSA H: Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93(24): 13595-13599, 1996.
48. CHAPMAN MS, VERMA IM: Transcriptional activation by BRCA1. *Nature* 382(6593): 678-679, 1996.
49. EASTON DF, BISHOP DT, et al. for the Breast Cancer Linkage Consortium: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *American Journal of Human Genetics* 52(4): 678-701, 1993.
50. FUTREAL PA, LIU Q, SHATTUCK-EIDENS D, et al.: BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 266(5182): 120-122, 1994.
51. LANCASTER JM, WOOSTER R, MANGION J, et al.: BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. *Nature Genetics* 13(2): 238-240, 1996.
52. EISINGER F, JACQUEMIER J, CHARPIN C, et al.: Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Research* 58(8): 1588-1592, 1998.
53. BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM: Pathology of familial breast cancer: difference between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 349(9064): 1505-1510, 1997.
54. ARMES JE, EGAN AJ, SOUTHEY MC, et al.: The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer* 83(11): 2335-2345, 1998.
55. MARCUS JN, PAGE DL, WATSON P, et al.: BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer* 80(suppl 3): 543-556, 1997.
56. LI FP, FRAUMENI JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a family syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747
57. LI FP, FRAUMENI JF JR, MULVIHILL JJ, et al. A cancer family syndrome in 24 kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358
58. STRONG LC, WILLIAMS WR, TAINSKY MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 190
59. WILLIAMS WR, STRONG LC. Genetic epidemiology of soft tissue sarcomas in children. In: Muller HR, Weber W ed. *Familial cancer: first international research conference*. Basel, S Karger, 1985: 151
60. MALKIN D, LI FP, STRONG LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233
61. SRIVASTA S, ZOU Z, PIROLLO K, et al. Germline transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1991; 348: 747
62. LAW JC, STRONG LC, CHIDAMBARAM A, et al. A germ line mutation in exon 5 of the p53 gene in an extended cancer family. *Cancer Res* 1991; 51: 6385
63. STARINK TM. Cowden's disease: analysis of 14 new cases. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1127
64. WOOD DA, Darling HH. A cancer family manifesting multiple occurrences of bilateral carcinoma of the breast. *Cancer Res* 1943; 3: 509
65. BROWNSTEIN MH, WOLF M, BIKOWSKI JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 1978; 41: 2393
66. MUIR EG, YATES-BELL AJ, BARLOW KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum and larynx associated with keratoacantomata of the face. *Br J Surg* 1967; 54: 191
67. HALL NR, WILLIAMS AT, MURDAY VA, et al. Muir-Torre syndrome: a variant of the familial cancer syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 627
68. SWIFT M, REITNAUER PJ, MORRELL D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1289-1294
69. SWIFT M, MORRELL D, MASSEY RB, CHASE CL. Incidence of cancer in 161 families affected with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med*, 1991; 325: 1831-6
70. EASTON DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol*, 1994; 66: s117-s118
71. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75
72. FOLSOM AR, MINK PJ, SELLERS TA, HONG CP, ZHENG W, POTTER JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995; 85: 1128-32
73. COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in the postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589, 93
74. COL NF, ECKMAN NH, KARAS RH, et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 277: 1140-7
75. COL NF, PAUKER SG, GOLDBRG RJ, et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1458-66
76. SELLERS TA, MINK PJ, CERHAN JR, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk of breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 127: 973-80
77. KNUDSEN AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820
78. ROCKHILL B, WEINBERG CR, NEWMAN B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 826-33
79. MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1681-5
80. BRUZZI P, GREEN SB, BYAR DP, BRINTON LA, SCHAIRER C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 904-14
81. DELMAS PD, BJARNASON NH, MITLAK BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7
82. ETTINGER B, BLACK DM, MITLAK BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45
83. COL NF, PAUKER SG, GOLDBRG RJ, et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1458-66
84. KERLIKOSWKE K, GRADY D, RUBIN SM, SANDROCK C, ERNSTER VL. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-54
85. Mammography recommendations for women ages 40-49.

- Bethesda, Md: National Cancer Advisory Board 1997: 1-5
86. ROWE PM. ACS orders mammography for younger women. *Lancet* 1997; 349: 928
  87. FISHER B, CONSANTINO JP, WICKERHAM DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88
  88. POWLES T, EELES R, ASHLEY S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101
  89. VERONESI U, MAISONNEUVE P, COSTA A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93-7
  90. CHLEBOWSKI RT, COLLYAR RD, SOMERFIELD MR, PFISTER DG. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifen. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1939-55
  91. HARTMANN LC, SCHAID DJ, WOODS JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84
  92. KHURANA KK, LOOSMANN A, NUMMAN PJ, KHAN SA. Prophylactic findings in high risk patients: prophylactic mastectomy. *Arch Pathol Lab Med* 2000 mar; 124(3):378-81.