

Programa de Prevención del Cáncer de Mama de la Región de Murcia.

Mujeres con Riesgo Incrementado.

PROTOCOLO 1: EVALUACION DEL RIESGO DE CANCER DE MAMA.

Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer

Autores:

José Aguilar Jiménez*
María Martínez Gálvez*
Francisco Pérez Riquelme**
Carmen Nicolás Marín**
Francisco Ayala De La Peña*
Asunción Chaves Benito*
Bruno de Andrés García*
Luis Carrasco García*
Marisol Muelas Martínez*

*Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer

** Dirección General de Salud Pública

Cítese: Aguilar Jiménez J, Martínez Gálvez M, Pérez Riquelme F, Nicolás Marín C, Ayala De La Peña F, Chaves Benito A, de Andrés García B, Carrasco García L and Muelas Martínez M. Protocolo de asesoramiento y medidas de prevención del cáncer de mama en función de la evaluación del riesgo. Programa de prevención del cáncer de mama de la Región de Murcia en mujeres con riesgo incrementado.

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 3 |
| Bases de conocimiento..... | 3 |
| Definiciones:..... | 3 |
| Importancia de la evaluación del riesgo:..... | 4 |
| Los factores de riesgo (FR) y su jerarquización:..... | 4 |
| Cuantificación del riesgo epidemiológico en la Región de Murcia..... | 4 |
| DATOS DE LA ANAMNESIS PARA EVALUACION DE RIESGO..... | 4 |
| Pre-tests:..... | 4 |
| Anamnesis convencional:..... | 5 |
| Historia familiar y confección del genograma o pedigrí:..... | 5 |
| Evaluación de la vivencia de riesgo y calidad de vida..... | 5 |
| Evaluación del riesgo de cáncer de mama hereditario..... | 6 |
| Evaluación cualitativa:..... | 6 |
| Evaluación cuantitativa:..... | 6 |
| Evaluación del riesgo de desarrollar un cáncer de mama <i>esporádico</i> :..... | 8 |
| Factores de riesgo establecidos cuya presencia indica alto riesgo (RR 4-10):..... | 8 |
| Factores de riesgo cuya presencia indica riesgo moderado (RR 2-4), excluyendo los antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario:..... | 9 |
| CATALOGACION DEL RIESGO EN BASE A CRITERIOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS..... | 10 |
| Bajo riesgo para cáncer de mama:..... | 10 |
| Análisis cualitativo:..... | 10 |
| Análisis cuantitativos:..... | 10 |
| Alto riesgo de cáncer de mama:..... | 11 |
| Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario:..... | 11 |
| Mujeres de alto riesgo de cáncer de mama esporádico:..... | 11 |
| Están excluidas expresamente como casos de alto riesgo y, por tanto, de participar en el presente protocolo las mujeres con:..... | 11 |
| Mujeres con riesgo moderado de cáncer de mama:..... | 12 |
| Casos de riesgo moderado de cáncer de mama hereditario:..... | 12 |
| Casos de riesgo moderado de cáncer de mama esporádico:..... | 12 |
| COMUNICACIÓN DEL RIESGO..... | 12 |
| RECOGIDA DE LA INFORMACION:..... | 13 |
| RECURSOS, ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO:..... | 13 |
| EVALUACION DEL PROTOCOLO..... | 13 |

Fecha de documento final: 01/04/04

Fecha prevista revisión: Junio 05

Introducción

El objetivo principal de este protocolo es proporcionar una estrategia válida para la evaluación y comunicación del riesgo de padecer un cáncer de mama a mujeres que lo soliciten. Por lo tanto, las **mujeres incluidas en el protocolo** son aquéllas que soliciten conocer su riesgo de padecer un cáncer de mama tanto remitidas por su médico de atención primaria u otros especialistas como las que lo hagan en la consulta de mama durante su evaluación por otros problemas. Objetivos secundarios serán:

- € proporcionar acceso a una información adecuada a las mujeres que consulten, sus familias y sus médicos, en relación al riesgo de padecer un cáncer de mama
- € proporcionar un punto de partida que permita individualizar las medidas de prevención en función del riesgo estimado.
- € investigar la validez, efectividad y eficiencia de estas medidas.

Las evidencias publicadas en la literatura en este contexto son débiles, lo que hace recomendable manejar un protocolo claro aunque basado, fundamentalmente, en el consenso y en las preferencias individuales de las mujeres que consultan.

Bases de conocimiento.

Definiciones¹:

- **Riesgo:** la probabilidad de que ocurra un suceso/evento no deseable/nocivo.
- **Riesgo absoluto (RA):** expresa la probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad en un determinado periodo de tiempo, que puede definirse para un periodo de años (por ejemplo 5 años) o como riesgo acumulado vital.
- **Riesgo relativo (RR)** expresa la ratio sobre la tasa de incidencia en una mujer expuesta a un determinado factor de riesgo respecto a la no expuesta. Se utiliza para comparar entre grupos de edad.
- **Evaluación del riesgo:** proceso de identificación de los factores que contribuyen al riesgo y cálculo de dicha probabilidad; puede ser una estimación *cuantitativa* si sólo se identifica la presencia de factores de riesgo y el cálculo se expresa en “categorías de riesgo” (por ejemplo: bajo o alto riesgo) o *cuantitativa* si se mide la contribución precisa de cada factor y sus interacciones y se expresa de forma numérica.
- **Cáncer de mama familiar²:** un caso de cáncer (caso índice o indicador) asociado con 1 o más parientes de primer o segundo grado (= 1 casos en al menos 3 generaciones), que no pertenezcan a la categoría de cáncer de mama hereditario. Se ha sugerido³ considerar sólo = 2 casos en familiares de 2º grado por la mayor incidencia de cánceres esporádicos actualmente.
- **Cáncer de mama hereditario^{2,3}:** (entre un 5 y un 25% de los cánceres familiares): cáncer de mama (CM) en caso índice con antecedentes de cáncer de mama en una familia presentando un patrón de herencia autosómico dominante. También se caracteriza por un inicio de la enfermedad temprano –antes de los 45 años / antes de la menopausia–, incidencia excesiva de bilateralidad sincrónica o metacrónica y una frecuencia mayor de otros cánceres primarios diversos (ovario, próstata, colon, etc).
- **Cáncer de mama esporádico²:** la presencia de un caso aislado de cáncer de mama sin historia de dicha enfermedad en la familia durante dos generaciones completas tanto por el lado paterno como materno.

Importancia de la evaluación del riesgo:

- A) Desde un punto de vista **individual**: Algunas mujeres pueden desear una estimación más precisa de su riesgo que el simple conocimiento de su riesgo genérico poblacional o epidemiológico. Bastantes personas conocen el hecho de que la incidencia familiar de cáncer puede tener influencia en su propio riesgo; en general, este riesgo tiende a ser sobreestimado entre mujeres con familiares que han padecido la enfermedad⁴. Una estimación y un asesoramiento adecuado sobre el riesgo puede ayudar a tomar decisiones (sobre intervenciones médicas como estrategias de prevención primaria y secundaria en la mujer y sus familiares, sobre modificaciones del estilo de vida y planes de futuro), proporcionar una mayor sensación de control y aliviar de alguna forma el distress psicológico (tanto en aquéllas cuyo nivel de riesgo medible es menor que el estimado por ellas mismas, como en las que siguen pautas de prevención irregulares o inadecuadas).
- B) Desde un punto de vista **poblacional** permite dirigir estrategias y programas de prevención a aquellos grupos de población más susceptibles de beneficiarse y de la forma más eficiente posible, así como plantear investigaciones sobre dichas poblaciones. Existe la posibilidad de aplicar estrategias de prevención en mujeres que no están incluidas en los programas de cribado comunitarios⁵. Para mujeres jóvenes, sin cáncer en sus antecedentes personales, una historia familiar de cáncer de mama sería la única indicación⁶ para el cribado individual de mama distinto de la población en cribado poblacional. El manejo de estas mujeres debe basarse en una evaluación individual del riesgo. Un riesgo acumulado de un 20% o mayor como resultado de una historia familiar de cáncer de mama, será en la práctica la indicación de un seguimiento cercano (vigilancia) de mama. Este umbral no se basa en evidencias ni hay datos “fuertes” disponibles sobre los beneficios del seguimiento.

Los factores de riesgo (FR) y su jerarquización:

Tras el **sexo** y la incidencia general para la **población** estudiada, el FR más importante es la **edad** (la mayoría ocurren en mujeres de más de 50 años); con éste y otros factores de historia ginecológica relevantes se han derivado modelos matemáticos de evaluación de riesgo, siendo el más utilizado y validado el de Gail^{7, 8}. Tras la edad, el FR más importante es la **historia familiar**, que también ha sido considerada por otros modelos de evaluación de riesgo (Clouse). El conocimiento relativamente reciente de la existencia de mutaciones germinales en genes que aumentan la susceptibilidad de padecer un cáncer de mama y/o ovario (BRCA1 y BRCA2) ha generado modelos estadísticos de predicción de portar una de dichas mutaciones (Schatuck-Eidens, Berry-Parmigiani, etc), con objeto de asesorar sobre la realización de tests genéticos específicos.

Cuantificación del riesgo epidemiológico en la Región de Murcia.

Debemos tener en cuenta, ante cualquier cálculo del riesgo con cualquiera de los modelos disponibles en la literatura, que nos basamos en herramientas desarrolladas desde estadísticas de poblaciones distintas a la nuestra y que, por tanto, su aplicación directa no tenga los índices de confianza que se establecen en los modelos originales. Los modelos cuantitativos, en cualquier caso, mantienen un índice de concordancia entre ellos relativamente bajo⁹ y sólo se deben utilizar con carácter orientativo.

Con objeto de establecer una perspectiva adecuada de las pacientes que se deben captar para el programa y de lo que significa el RA o RR para cada mujer que consulte, se debe conocer el estado epidemiológico del cáncer de mama en la Región, tal como se recoge en los boletines del registro regional del cáncer que periódicamente se publican al efecto,

DATOS DE LA ANAMNESIS PARA EVALUACION DE RIESGO.

Pre-tests:

Se aconseja que las mujeres que acudan a la consulta deben haber rellenado un cuestionario previo

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 4 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|---|--|---|

| | | |
|--|--|--|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|--|--|--|

que permita matizar la anamnesis en aquellos puntos más conflictivos y ahorrar tiempo de consulta. Se propone el detallado en el [anexo 3] (modificado de Roche et al¹⁰). Esta actividad no es obligatoria en el protocolo.

Anamnesis convencional:

La evaluación de riesgo se realizará en el formato normalizado (reformado al efecto) de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Morales Meseguer (anexo 4). En el apartado "Tipo de consulta" se señalará el ítem "consulta de asesoramiento de riesgo". La hoja de anamnesis debe recoger los factores de riesgo establecidos y posibles para el cáncer de mama (tabla I), así como registrar el resultado de la exploración física inicial.

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de mama

| |
|--|
| <p>Factores de riesgo establecidos (se excluye en esta enumeración la Historia familiar de cáncer)</p> <p>Edad</p> <p>Factores de riesgo "ginecológicos":</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad de la menarquia Nº embarazos Problemas fertilidad (incluir tratamientos de estimulación ovárica) Edad al primer parto Edad menopausia (quirúrgica / no) <p>Factores hormonales exógenos asociados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uso de anticonceptivos orales (fecha de comienzo/interrupción/duración) Tratamiento hormonal sustitutivo (tipo, comienzo y duración) <p>Antecedentes relevantes de patología mamaria previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cáncer de mama previo (edad al diagnóstico, tpo histológico, TNM, tratamiento quirúrgico y adyuvante) Número de biopsias de mama previa (no incluyen PAAF de quistes) Diagnóstico biopsico previo de lesión proliferativa de riesgo (hiperplasia atípica o carcinoma lobular in situ) <p>Otros factores relevantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tto radioterápico torácico en menores de 30 años (enfermedad de Hodgkin, cáncer infantil). Aumento de la densidad en la mamografía¹¹ Obesidad postmenopáusica (cálculo de IMC) Aumento de la ingesta de alcohol^{12,13} <p>Factores de riesgo posibles (dirigir anamnesis a recoger datos sobre historia nutricional, tipo de trabajo, vivienda rural/urbana, área agrícola/industrial, etc.¹⁴ que permitan establecer con cierta fiabilidad la presencia de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> Dieta alta en grasas Ingesta inadecuada de frutas / verduras Sedentarismo¹⁵ Tabaquismo¹⁶ No lactancia¹⁷ Esterilización tubárica¹⁸ Toxinas ambientales (organofosforados, industria) |
|--|

Historia familiar y confección del genograma o pedigrí:

Se realizará una anamnesis sobre diagnóstico de cáncer y causas de fallecimiento de, como mínimo, tres generaciones (que incluya al paciente [el probando], todos los hermanos y generación paterna y materna y abuelos/as como mínimo). Los requerimientos mínimos de información son los que se presentan en el pre-test del anexo 3 correspondiente. También se pregunta por hijos, primos y sobrinos. Se confeccionará el genograma inicial siempre en presencia de la persona que consulta aunque más tarde se perfeccione su diseño o los datos registrados.

Evaluación de la vivencia de riesgo y calidad de vida.

Se realizará una encuesta específica sobre la vivencia de riesgo en el paciente, como mínimo la que se incluye en el pretest del anexo 3. Las mujeres con una historia familiar de cáncer de

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 5 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|---|--|---|

| | | |
|---|--|---|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|---|--|---|

mama tienen una percepción de una mayor probabilidad de cáncer de mama a lo largo de su vida y sin embargo, menor vivencia de otros riesgos como el cardiovascular o de cáncer de colon¹⁹⁻²⁰. Se evaluará el grado de ansiedad/depresión según la escala de Goldberg. Estas mediciones tienen como objetivo un counseling adecuado y, eventualmente, establecer la indicación de consultar específicamente con psicooncólogo.

Evaluación del riesgo de cáncer de mama hereditario.

Se realizará una evaluación cualitativa y cuantitativa.

Evaluación cualitativa:

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario (se suponen la mayor parte por el tipo de captación del programa, el objetivo del mismo y por ser el factor de riesgo más relevante) se clasifican según el modelo expuesto por Warner et al²¹ modificado (anexo 5) en tres grupos: bajo riesgo, riesgo moderado y alto riesgo, según los criterios de la tabla 2

Tabla 2. Criterios y procedimiento de valoración de riesgo de cáncer de mama hereditario

| | |
|---|---|
| Criterios A | |
| | <ul style="list-style-type: none"> □ = 3 familiares de cualquier grado <i>del mismo lado de la familia</i> con cáncer de mama / ovario □ = 2 familiares de primer/segundo grado <i>del mismo lado de la familia</i> con cáncer de mama / ovario □ = 1 familiares de primer/segundo grado con: <ul style="list-style-type: none"> □ cáncer de mama antes de los 50 □ cáncer de mama bilateral □ cáncer de mama y ovario □ cáncer de mama en varón |
| Criterios B | |
| | <ul style="list-style-type: none"> □ = 3 familiares de cualquier grado <i>del mismo lado de la familia</i> con cáncer de mama <u>antes de los 70 años</u> o cáncer de ovario □ = 2 familiares de primer/segundo grado <i>del mismo lado de la familia</i> con cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario. □ = 1 familiares de primer/segundo grado con <u>cáncer de mama y ovario</u>. □ = 1 familiares de primer/segundo grado con <u>cáncer de mama en varón</u>. □ = 1 familiares de primer/segundo grado con <u>antecedentes judíos</u> con cáncer de mama antes de los 50 o cáncer de ovario. |
| Procedimiento de evaluación del riesgo | |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicialmente, evaluar criterios "A". Si no cumple ninguno de los criterios "A": RIESGO BAJO para cáncer de mama hereditario. 2. Si cumple = 1 de los criterios "A", considerar criterios "B". 3. Si cumple = 1 de los criterios "A" y = 1 de los criterios "B": RIESGO ALTO para cáncer de mama hereditario 4. Si cumple = 1 de los criterios "A", pero no cumple ninguno de los criterios "B": RIESGO MODERADO para cáncer de mama hereditario |

Evaluación cuantitativa:

Independientemente de la valoración anterior, todas las mujeres (con y sin antecedentes familiares que consulten) son evaluadas siguiendo los modelos cuantitativos más relevantes para evaluación del riesgo de cáncer de mama disponibles en la actualidad. Los distintos índices no han sido evaluados ni validados para su uso en cribado o en captación de casos ni se aconseja su uso rutinario en consulta con estos objetivos. No obstante ciertas decisiones (tales como quimioprevención, realización de tests

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 6 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|---|--|---|

genéticos, etc.) pueden apoyarse en la determinación y consideración de estos índices²². La evaluación se realiza según un software (CancerGene®) que realiza la confección del pedigrí y los cálculos computarizados correspondientes. La hoja impresa con el resultado se guardará en la historia clínica.

Los modelos que se utilizarán son conocidos según los epónimos de los autores que los han diseñado y se agrupan en los siguientes:

- ❑ **modelos genéricos de evaluación cuantitativa de riesgo absoluto:**
 - ❑ modelo de Gail (y la modificación del National Cancer Institute (NCI-Gail))
 - ❑ modelo de Claus
- ❑ **modelos de evaluación del riesgo de ser portadora de una mutación de genes de susceptibilidad (BRCA1 y/o BRCA2).**
 - ❑ Modelo de Berri-Parmigiani (BRCAPRO en el software CancerGene)

Estos modelos pueden compararse en varios de sus aspectos en la tabla 3.

Tabla 3. Características de los modelos cuantitativos de evaluación de riesgo

| | GAIL | CLAUS | BERRY |
|--|--|---|-----------------------------------|
| El modelo predice ... | R A de CM a los 5, 10, 20, 30 años y vital | R A de CM a 10, 20 y 30 años | Riesgo de mutación BRCA1 Y BRCA2 |
| Tipo de presentación | Tablas, gráficos, programa de ordenador | Tablas, programa de ordenador | Programa de ordenador |
| Tipo de análisis | Regresión | Análisis de segregación / modelo genético | Mendeliano con análisis Bayesiano |
| Edad del probando | Sí | Sí | Sí |
| Edad del diagnóstico de CM en el probando | NA | NA | Sí |
| Edad del diagnóstico de CM en el familiar | No | Sí | Sí |
| Requiere probando con CM | NA | NA | No |
| Grado de familiar con CM / CO | Primer grado (máximo 2) | Primer y segundo grado (máximo 2) | Primer y segundo grado |
| Considera ascendencia judía Ashkenazi | No | No | Sí |

Además, la consideración de estos modelos debe estar sujeta a sus **limitaciones prácticas y matizaciones:**

- ❑ **Modelo de Gail:**
 - ❑ El probando debe tener entre 20 y 70 años, aunque algunos autores no lo consideran útil para la evaluación de mujeres menores de 40 años²³.
 - ❑ Sobreestima el riesgo de CM en mujeres que no están bajo cribado mamográfico anual.
 - ❑ Subestima el riesgo si en la familia existe:
 - ❑ Historia paterna de CM
 - ❑ Familiares de segundo grado con CM (materno o paterno)
 - ❑ CM de diagnóstico precoz
 - ❑ Historia familiar de cáncer de ovario.
- ❑ **Modelo de Claus:**
 - ❑ El probando debe tener entre 20 y 69 años.
 - ❑ El probando debe tener familiares mujeres de primer y/o segundo grado con CM
 - ❑ Subestima el riesgo si:
 - ❑ Hay una historia familiar significativa de CM (más de 2 familiares)
 - ❑ Hay familiares con cáncer de ovario
- ❑ **Modelo de Berry (BRCAPRO):**
 - ❑ Precisa una historia familiar extensa, tanto de afectos como no afectos por la enfermedad
 - ❑ Precisa computerización.
 - ❑ El cáncer de ovario de diagnóstico muy precoz no se trata de forma

| | | |
|---|--|---|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|---|--|---|

tan significativa (las estimaciones sobre penetrancia usadas para el modelo son pequeñas por debajo de los 40 años).

Evaluación del riesgo de desarrollar un cáncer de mama esporádico:

Las mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario relevantes pueden presentar un riesgo alto o moderado según la presencia o ausencia de factores de riesgo establecidos, la mayoría de los cuales se basan en estudios epidemiológicos de cohortes estadounidenses, por lo cual su extrapolación estricta es difícil, existiendo incluso evidencias conflictivas en varios de ellos. La mayoría de las mujeres que desarrollan un cáncer de mama no tienen factores de riesgo conocidos²⁴. Además, para la mayoría de los factores de riesgo conocidos no existen estrategias de prevención desarrolladas. Desde un punto de vista similar al del cáncer de mama hereditario, considerando que la mayoría de las mujeres tienden a sobreestimar su riesgo de desarrollar un cáncer de mama²⁵, es importante proporcionar una información entendible y lo más exacta posible sobre su riesgo de cáncer de mama que no pierda la referencia de que los factores de riesgo más importantes son el género y la edad y que, por tanto, la única medida de prevención secundaria con *suficiente* evidencia para ser recomendada es la adhesión al programa de cribado mamográfico poblacional tal como está definido en nuestra comunidad (actualmente entre 50 y 69 años).

Se consideran los que se exponen en los epígrafes siguientes²⁶; específicamente, por motivos diversos, no se consideran como factores de alto riesgo aquí la historia familiar, la mutación BCRA, el diagnóstico previo de cáncer de mama infiltrante y el carcinoma ductal in situ. Desde un punto de vista **cuantitativo**, la presencia de alguno de los factores establecidos en el epígrafe de valoración de riesgo hereditario, identifica a la mujer que consulta como de alto riesgo o como de riesgo moderado según el caso. Otros factores como edad de la menarquia, nuliparidad, etc. son factores de riesgo claramente establecidos, aunque no se considerarán específicamente en este protocolo para la calificación cualitativa del riesgo de CM esporádico. La **estimación cuantitativa** del riesgo en ausencia de familiares afectados por la enfermedad, se realizará aplicando el modelo de Gail, descrito más arriba. Esta evaluación cuantitativa, aunque basada en modelos que pertenecen a poblaciones distintas a la nuestra, pretende considerar eventualmente a mujeres que puedan beneficiarse de quimioprolifaxis, ya que los estudios prospectivos realizados seleccionan a las pacientes en función de esta estimación; de la misma forma, el modelo de Gail ha sido utilizado para seleccionar mujeres de >40 y < 50 años que se puedan beneficiar de un seguimiento rutinario con mamografías, por lo que también puede ayudar en esta consideración.

Factores de riesgo establecidos cuya presencia indica alto riesgo (RR 4-10):

Carcinoma in situ:

Puede ser de tipo ductal o lobulillar. El primero se considera una verdadera neoplasia, sujeto a su protocolo de tratamiento y seguimiento específico, por lo que no se considerará en este protocolo. El **carcinoma lobulillar in situ** (CLIS) es diagnosticado ocasionalmente tras una eventual biopsia de mama motivada por causas diversas (generalmente no tiene traducción mamográfica), el CLIS se considera actualmente un marcador genérico de riesgo ya que confiere un riesgo aumentado de padecer un cáncer infiltrante de mama, de cualquier histología, ipsi o contralateral. Existen 5 series con seguimiento a largo plazo que evaluaron el potencial maligno del CLIS tras la biopsia de mama: el RR asociado de CM oscila de 7 a 10 aproximadamente, siendo igual en ambas mamas y la mayoría ductales infiltrantes, aunque la proporción de carcinomas lobulares infiltrantes es mayor que en población general.

Hiperplasia ductal atípica (HDA) con historia familiar.

Diagnosticada tras biopsias de mama por hallazgo mamográfico o nódulos de dudosa significación, la presencia de HDA se asocia con un riesgo aumentado de padecer un cáncer de mama desde los estudios clásicos de Dupont y Page desde 1985²⁷. La presencia de HDA en una mujer premenopáusica tiene un RR de 5 en los siguientes 10 años desde el diagnóstico; tras 10 años este riesgo disminuye. La HDA postmenopáusica tiene un riesgo menor, aunque sigue siendo mayor en presencia de historia familiar asociada.

Enfermedad de Hodgkin, cáncer infantil y/o radioterapia a altas dosis.

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 8 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|---|--|---|

| | | |
|--|--|--|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|--|--|--|

Las mujeres que han padecido una enfermedad de Hodgkin y han sido tratadas con radioterapia de hemicuerpo superior antes de los 30 años, o con quimioterapia o terapia combinada, tienen un riesgo incrementado de padecer un cáncer de mama²⁸, que aumenta conforme disminuye la edad en la que sufrieron la RT, siendo máximo en el de las mujeres que sufrieron RT entre los 10 y los 16 años. A cualquier edad este riesgo se estima en un RR de 10 en las mujeres tratadas por Hodgkin y en RR de 20 en las tratadas por otros cánceres infantiles respecto al de una mujer sin otros factores de riesgo.

Factores de riesgo cuya presencia indica riesgo moderado (RR 2-4), excluyendo los antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario:

Hiperplasia atípica sin historia familiar asociada:

La presencia de HDA se asocia con un RR de 4, que disminuye con los años tras el diagnóstico histológico inicial⁹.

Mastopatía quística con quistes grandes ("Gross cystic disease"):

La MFQ con quistes múltiples palpables parece relacionarse con un riesgo moderadamente incrementado de desarrollar un cáncer de mama (RR 1,69-4.0³⁰).

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 9 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|---|--|---|

CATALOGACION DEL RIESGO EN BASE A CRITERIOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS.

Hechas todas las consideraciones anteriores sobre la evaluación de las mujeres que consultan para ser asesoradas sobre su riesgo de cáncer de mama, podemos adaptar los distintos indicadores evaluados para adaptarlos a tres categorías de riesgo que van a fundamentar las demás medidas en la atención de estas pacientes.

Considerando que el riesgo medio de desarrollar un cáncer de mama en una mujer de la Región de Murcia es, aproximadamente de un 8% a lo largo de su vida (riesgo "vital") o de una entre 12, se catalogarán las mujeres en bajo riesgo (o riesgo habitual o medio), riesgo moderado o alto riesgo, con las características de la tabla 2.

| Grupo de riesgo | % de la población | Riesgo vital | Riesgo relativo vital |
|-----------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| Bajo / medio | 97 % | < 1 : 6 | RR < 2 |
| Moderado | 2 % | 1 : 4 a 1 : 6 | RR 2-3 |
| Alto | < 1% | > 1 : 4 | RR > 3 |

Tabla 2: grupos de riesgo³¹; RR: riesgo relativo.

Bajo riesgo para cáncer de mama:

Análisis cualitativo:

Se incluirán como **caso de bajo riesgo** aquellas mujeres evaluadas en la consulta de asesoramiento de riesgo de cáncer de mama clasificadas como tales en el análisis cualitativo de Warner para cáncer de mama hereditario, y donde tampoco existan factores conocidos para el CM esporádico. En resumen estos casos corresponden a mujeres que cumplan todas las siguientes condiciones:

- Mujeres menores de 50 años
- Mujeres sin cáncer de mama y/o ovario diagnosticado previamente
- Mujeres sin lesiones proliferativas de riesgo diagnosticadas previamente (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ, o mastopatía fibroquística macroquística "gross cystic").
- Mujeres sin antecedentes de primer/segundo grado de cáncer de mama y/o ovario o mujeres con sólo un (1) familiar de primer/segundo grado de cáncer de mama y/o ovario, siempre que el familiar no cumpla ninguna de las siguientes condiciones:
 - cáncer de mama diagnosticado antes de los 50
 - cáncer de mama bilateral
 - cáncer de mama y ovario simultáneo
 - cáncer de mama en varón
 - mutación BRCA1 o BRCA2 conocida

Análisis cuantitativos:

En los análisis cuantitativos, la puntuación **NCI-Gail³² debe ser < 1,7% a 5 años**, la de **Claus** (sólo aplicable si hay un familiar afecto) la estimamos por consenso en el grupo como un riesgo acumulado a los **80 años < 20%**³³⁻³⁴ y el modelo **BRCAPRO** debe mostrar una probabilidad **< 10%** de presentar una mutación BRCA1/2³⁵.

Las mujeres con un disenso importante entre alguno o los distintos modelos de evaluación deben ser presentadas en sesión entre los miembros del grupo para llegar a un consenso arbitrario en el que, fundamentalmente, pesen las creencias y los deseos de la paciente para el seguimiento y que se deberán hacer explícitas en su historia clínica.

Alto riesgo de cáncer de mama:

Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama hereditario:

Se incluirán como caso aquéllas mujeres evaluadas en la consulta de asesoramiento de riesgo de cáncer de mama y clasificadas en el análisis cualitativo de Warner como de **“alto riesgo” para cáncer de mama hereditario**. En resumen, estas mujeres son aquéllas que cumplen **al menos una** de las siguientes condiciones:

- ❑ = 3 familiares de cualquier grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama antes de los 70 años o cáncer de ovario
- ❑ = 2 familiares de primer/segundo grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario.
- ❑ = 1 familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama y ovario o cáncer de mama en varón.
- ❑ = 1 familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama antes de los 50 o cáncer de ovario.

En los análisis cuantitativos, la puntuación NCI-Gail debe ser = 1,7% a 5 años, para la de Claus la hemos definido como “alto” para un riesgo acumulado a los 80 años = 25 %³⁶ y la estimación de probabilidad según el modelo BRCAPRO debe mostrar una probabilidad = 10 %³⁷ de presentar una mutación BRCA1/2 y/o más de un 25% de probabilidad “vital” de desarrollar un cáncer de mama.

Las mujeres con un disenso entre alguno o los distintos modelos de evaluación deben ser presentadas en sesión entre los miembros del grupo para llegar a un consenso arbitrario en el que, fundamentalmente, pesen las creencias y los deseos de la paciente para el seguimiento y que se deberán hacer explícitas en su historia clínica.

También se incluirán en este grupo las **mujeres con riesgo genético** conocido, es decir, que presenten:

- ❑ un antecedente familiar de primer o segundo grado con mutación BRCA conocida, *siempre que la mujer que consulte no se haya realizado nunca el test para detección de mutación BRCA.*
- ❑ mujeres con mutación conocida en el gen BRCA1 o BRCA2 clínicamente significativas.
- ❑ mujeres con test BRCA negativo pero alto riesgo familiar por la agregación de casos (criterios de Warner de alto riesgo pero con test BRCA negativo). Estos casos son referidos en la literatura como test BRCA de “resultado incierto” o “no informativo”.

Mujeres de alto riesgo de cáncer de mama esporádico:

Se incluirán como caso, así mismo, pacientes no clasificadas como de alto riesgo para cáncer de mama hereditario por los criterios previos, pero que presenten alguno/s de los siguientes factores de alto riesgo (RR aproximadamente de 4 a 10 para el rango de edad considerado) para cáncer de mama³⁸:

- a) **Enfermedad de Hodgkin con RT antes de los 30 años.**
- b) **Cáncer infantil y/o radioterapia a altas dosis.**
- c) **Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).**
- d) **Hiperplasia ductal atípica (HDA) con historia familiar de cáncer de mama.**

Están excluidas expresamente como casos de alto riesgo y, por tanto, de participar en el presente protocolo las mujeres con:

- a) **Carcinoma ductal in situ de mama (CDIS):** se las supone sometidas a programas de tratamiento y seguimiento específico
- b) **Cáncer de mama infiltrante previo** se las supone sometidas a programas de tratamiento y seguimiento específico
- c) **Mujeres con test BRCA verdadero negativo:** Mujeres con historia familiar de alto riesgo y en las que una mutación BRCA significativa ha sido ya detectada en uno o varios miembros de la familia, cuando la mujer evaluada ya ha sido testada genéticamente para dicha mutación y el resultado ha sido de “no portadora”. Se considera que estas mujeres, salvo que estén sometidas a otros factores de riesgo como los descritos más arriba, no tienen un riesgo

| | | |
|--|--|---|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|--|--|---|

incrementado de cáncer de mama, a diferencia de los miembros de la familia que sí sean portadores de la mutación. Siendo, por tanto, de “bajo riesgo” o “riesgo habitual”, se excluyen expresamente de este protocolo.

Mujeres con riesgo moderado de cáncer de mama:

Esta categoría se introduce para el manejo de pacientes cuyo nivel de riesgo es mayor que el de la media, pero no de magnitud suficiente para considerar medidas de seguimiento demasiado agresivas, que conducirían sin duda a un aumento tanto de los falsos positivos como de los costes del programa. Dadas las escasas evidencias directas de los beneficios de los programas de seguimiento o de la prevención primaria en pacientes de riesgo, el grupo de trabajo ha convenido ajustar al máximo el grupo de alto riesgo para evitar extender el programa a grupos de población donde todavía es más improbable que sean efectivas y, desde luego, eficientes.

Casos de riesgo moderado de cáncer de mama hereditario:

Según el **modelo cualitativo** serían mujeres que, cumplirían *al menos uno* de los siguientes criterios:

- ❑ = 3 familiares de cualquier grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama / ovario
- ❑ = 2 familiares de primer/segundo grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama / ovario
- ❑ = 1 familiares de primer/segundo grado con:
 - ❑ cáncer de mama antes de los 50
 - ❑ cáncer de mama bilateral
 - ❑ cáncer de mama y ovario
 - ❑ cáncer de mama en varón
 - ❑ cáncer de ovario y ascendencia judía

pero no cumplirían ninguno de los siguientes:

- ❑ = 3 familiares de cualquier grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama antes de los 70 años o cáncer de ovario
- ❑ = 2 familiares de primer/segundo grado *del mismo lado de la familia* con cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario.
- ❑ = 1 familiares de primer/segundo grado con cáncer de mama y ovario.
- ❑ = 1 familiar de primer/segundo grado con antecedentes judíos con cáncer de mama antes de los 50 o cáncer de ovario.

En los criterios **cuantitativos**³⁹, la puntuación de NCI-Gail sería < 1,7% a 5 años, la de Claus < 25% y el BRCAPRO < 25%.

Casos de riesgo moderado de cáncer de mama esporádico:

Aún sin historia familiar, incluiríamos como de riesgo moderado las mujeres que presentaran historia documentada de **hiperplasia ductal atípica y/o de mastopatía fibroquística macroquística (“gross cystic”)**.

COMUNICACIÓN DEL RIESGO.

Se ha publicado que las mujeres tienen un conocimiento escaso del nivel de riesgo poblacional y personal para desarrollar un cáncer de mama, así como que tienden a sobreestimar o subestimar ambos riesgos⁴⁰. Parece recomendable que el riesgo debe comunicarse a las mujeres que lo solicitan en más de una forma (numérica, analógica, comparativa, etc.) de forma que se logre una comprensión adecuada. No se ha comunicado que el asesoramiento sobre el riesgo de cáncer tenga un impacto negativo sobre el confort psicológico, incluso en mujeres que previamente lo subestimaban. El impacto psicológico de la comunicación del riesgo por un genetista se ha comprobado que resulta similar al de la comunicación por otros especialistas (cirujanos). En nuestro caso, la comunicación del nivel de riesgo se realizará por la enfermera del programa, excepto en las mujeres de alto riesgo, que, tras una comunicación inicial por parte de la enfermera, se deben remitir a la consulta del clínico (cirujano) para su catalogación y comunicación definitiva.

| | | | | |
|---|--|----|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 12 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|----|--|---|

RECOGIDA DE LA INFORMACION:

La información generada por el programa de evaluación de riesgo se recogerá en los siguientes documentos:

1. Datos de anamnesis: en la Historia Clínica de la paciente, en la hoja de anamnesis convencional de la Unidad de Mama.
2. Evaluación de riesgo: en la hoja de anamnesis de la paciente, en hojas producidas por el programa Cancergene y en la hoja del modelo de Warner. Los datos que se deben recoger son los explicitados por cada uno de dichos programas y documentos. Se explicitará en la hoja de anamnesis la categoría de riesgo final en la que se encuentra la mujer.
3. Bases de datos: La propia del programa Cancergene y una hoja de Excel al efecto (donde no constan los datos personales de la paciente).

RECURSOS, ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO:

Los recursos dedicados al programa serán los pertenecientes a la Unidad de Mama en general. En particular, los más específicamente relacionados con este programa serán:

1. Agenda ENMA: Lunes, Martes y Miércoles de 9 a 12 AM, (3 pacientes/familias día) para primeras evaluaciones. Responsable: enfermera del programa.
2. Agenda R2ENMA: Lunes, Martes y Miércoles de 12 a 14 AM, (5 pacientes/familias día) para consultas sucesivas. Responsable: enfermera del programa.
3. Agenda UMAMA: Jueves y Viernes de 11 a 14 h. Responsable: cirujano de la Unidad de Mama.
4. Radiología: agenda de estudios de mama genérica. Eventualmente podrá establecerse una agenda específica para estas pacientes.
5. Material: el de la consulta de mama (hojas de registro específico, material informático, etc.).

EVALUACION DEL PROTOCOLO.

1. Responsables: enfermera del programa y coordinador Unidad de Mama.
2. Criterios:
 - i. (1º) Proporción (en %) de mujeres en programa cuyo nivel de riesgo está registrado en su historia. Criterio: > 90%.
 - ii. (2º) Proporción (en %) de mujeres en programa con nivel de riesgo alto que son derivadas a la consulta de cirugía. Criterio: > 90%.
 - iii. (3º) Proporción (en %) de mujeres en programa con genograma construido con Cancergene y recogido en su HC. Criterio > 90%.
3. Plan de evaluación:
 - i. Monitorización anual basada en 30 historias recogidas al azar entre las pacientes incluidas en el programa y registradas en la hoja de Excel (muestreo para la aceptación de lotes).

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ O'Neill S. Quantitative breast cancer risk assessment. En: Management of patients at high risk for breast cancer. Vogel VG (ed). Blackwell Science inc. Massachussets. USA. 2001. Cap. 4. Págs. 63-93.
- ² Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics: family history, heterogeneity, molecular genetic diagnosis, and genetic counseling. Curr Probl Cancer 1997;1:55-85
- ³ Lopez-Touza A, Cameselle-Teijeiro JF, Serra-Varela A. Familial Breast Cancer: Proposal of New Criteria. Breast J 2001;7:70-71.
- ⁴ Hofferbert S, Worringen U, Backe J, Ruckert EM, White K, Faller H, Grimm T, Caffier H, Chang-Claude J, Weber BH. Simultaneous interdisciplinary counseling in German breast/ovarian cancer families: first experiences with patient perceptions, surveillance behavior and acceptance of genetic testing. Genet Couns. 2000;11(2):127-46.
- ⁵ van Asperen CJ, de Bock GH, van der Horst F, de Koning HJ, Rutgers EJ. [Screening for breast cancer on basis of individual risk assessment for women ineligible for the national population screening program]. Ned Tijdschr Geneesk. 2001 Jan 20;145(3):120-5.
- ⁶ Madigan MP, Ziegler RG, benichou J et al. Proportion of breast cancers cases in the United States explained by well established risk factors. J Natl Cancer inst 1995;87:1681-5.
- ⁷ Spiegelman D, Colditz Ga, Hunter D, et al. Validation of the Gail et al model for predicting individual breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1994;86(8):600-607.
- ⁸ Bondy ML, Lutsbader ED, Halabi S, et al. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. J Natl Cancer Inst 1994;86(8):620-625.
- ⁹ Tischkowitz M, Wheeler D, France E, Chapman C, Lucassen A, Sampson J, Harper P, Krawczak M y Gray J. A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer risks. Ann Oncol 2000; 11:451-454.
- ¹⁰ Roche CA, Lucas MR y Hughes KS. Development of a risk assessment clinic. En: Management of patients at high risk for breast cancer. Vogel VG (ed). Blackwell Science inc. Massachussets. USA. 2001. Cap. 20; págs: 166-182
- ¹¹ Si se conoce. Clasificar según grados de Wolf
- ¹² según gramos alcohol/día anexo 2.
- ¹³ Jain MG, Ferrenc RG, Rehm JT, Bondy SJ, Rohan TE, Ashley MJ, Cohe JE, Miller AB. Alcohol and breast cancer mortality in a cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2000 Nov;64(2):201-9.
- ¹⁴ Por su prolijidad, definir estos extremos únicamente al realizar la anamnesis de consulta de asesoramiento de riesgo (no en el documento estándar de UPM). Quizá la anamnesis nutricional es excesivamente compleja para esta consulta y se pudiera evitar proporcionando sólo consejos generales sobre dieta sana.
- ¹⁵ Se define como sedentario a todo individuo que no camine 30' 3 días por semana o no realice ningún deporte una vez por semana. No está clara su relación con el cáncer de mama (L ee IM, Rexrode KM, Cook NR, Hennekens CH, Burin JE. Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). Cancer Causes Control. 2001 Feb;12(2):137-45.)
- ¹⁶ Recoger nº cigarrillos/día, años de consumo y edad de inicio. Considerar tabaquismo durante el embarazo (Inne s KE, Byers TE. Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States). Cancer Causes Control. 2001 Feb;12(2):179-85.)
- ¹⁷ Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. Br J Cancer. 2001 Jun 1;84(11):1472-6.
- ¹⁸ Calle EE, Rodriguez C, Walker KA, Wingo PA, Petrelli JM, Thun MJ. Tubal sterilization and risk of breast cancer mortality in US women. Cancer Causes Control. 2001 Feb;12(2):127-35.
- ¹⁹ Hofferbert S, Worringen U, Backe J, Ruckert EM, White K, Faller H, Grimm T, Caffier H, Chang-Claude J, Weber BH. Simultaneous interdisciplinary counseling in German breast/ovarian cancer families: first experiences with patient perceptions, surveillance behavior and acceptance of genetic testing. Genet Couns. 2000;11(2):127-46.

| | | |
|--|--|--|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|--|--|--|

²⁰ Erblich J, Bovbjerg DH, Norman C, Valdimarsdottir HB, Montgomery GH. It won't happen to me: lower perception of heart disease risk among women with family histories of breast cancer. *Prev Med.* 2000 Dec;31(6):714-21.

²¹ Warner E, heisey RE, Goel V, Carroll JC, McReady DR. Hereditary breast cancer. Risk assessment of patients with a family history of breast cancer. *Can Fam Physician* 1999;45:104-112.

²² Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ.* 2001 Jun 12;164(12):1681-90. Review.

²³ MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J.* 2001 Jan-Feb;7(1):34-9

²⁴ Mettlin C. Breast cancer risk factors. Contributions to planning breast cancer control. *Cancer* 1992; 69(7 suppl):1904-1910. Madigan MP, Ziegler RG, benichou J et al. Proportion of breast cancers cases in the United States explained by well established risk factors. *J Natl Cancer inst* 1995;87:1681-5.

²⁵ Lerman C, Lustbader E, Rimer B, Daly M, Miller S, Sands C, Balslem A. Effects of individualized breast cancer risk counselling: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87. Hofferbert S, Worrigen U, Backe J, Ruckert EM, White K, Faller H, Grimm T, Caffier H, Chang-Claude J, Weber BH. Simultaneous interdisciplinary counseling in German breast/ovarian cancer families: first experiences with patient perceptions, surveillance behavior and acceptance of genetic testing. *Genet Couns.* 2000;11(2):127-46.

²⁶ The Royal New Zealand College of General Practitioners. Guidelines for Primary Care Providers. Early detection of Breast Cancer. www.rnzccgp.org.nz/Guidelines/Breastgl/breast.htm

²⁷ Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-1265.

²⁸ Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-751. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25-31. Kaste SC, Hudson M, Jones DJ, Fryrear R, Greenwald CA, Fleming ID, Pratt CB. Breast massess in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 1998;82:784-792.

²⁹ Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-12

³⁰ Bruzzi P, Dogliotti L, Naldoni C, Bucchi L, Constantini M, Cocognani A, Torta, Buzzi GF, Angeli A. Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. *MJ* 1997;314(7085):925-928.

³¹ Sauver P (ABSFHGP). Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:653-665.

³² MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J.* 2001 Jan-Feb;7(1):34-9

³³ ver tabla página 589 en Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995;273:577-585 y también tabla en pagina 568 en Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer en *N Engl J Med* 2000;342(8):564-571

³⁴ van Asperen CJ, de Bock GH, van der Horst F, de Koning HJ, Rutgers EJ. [Screening for breast cancer on basis of individual risk assessment for women ineligible for the national population screening program]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001 Jan 20;145(3):120-5

³⁵ Stating of the American Society for Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996;14:1730-1736.

³⁶ según estimaciones cualitativas, una familia de alto riesgo incluiría =2 familiares para los autores consultados (Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, rebbeck TR, Garber JE, Weber BL.

| | | | | |
|---|--|----|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 15 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|----|--|---|

| | | |
|--|--|---|
|  | Región de Murcia Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública |  |
|--|--|---|

Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. JAMA 1995;273:577-585; Warner E, Heisey RE, Goel V, Carroll JC, McReady DR. Hereditary breast cancer. Risk assessment of patients with a family history of breast cancer. Can Fam Physician 1999;45:104-112); según las tablas de Claus el riesgo acumulado (a los 80 años) para una mujer con 2 familiares afectados de CM de primer grado con menos 50 años oscila del 35 al 48%, así que un 35% como límite menor parece un consenso razonable.

³⁷ Lassetn C, Bonadona V. Medical management of women with inherited predisposition to breast cancer: indications and procedures for mammographic screening. Bulletin du Cancer. Vol 88, Issue 7, July 2001:677-86: asimilan el mismo seguimiento para mujeres BRCA1/2 (+) que para mujeres con una probabilidad mayor del 25% de ser portadora.

³⁸ The Royal New Zealand College of General Practitioners. Guidelines for Primary Care Providers. Early detection of Breast Cancer. www.rnzcgp.org.nz/Guidelines/Breastgl/breast.htm

³⁹ No se incluyen los límites inferiores ya que, como estrategia, interesa más excluirlas del grupo de alto riesgo que incluirlas en el de bajo riesgo.

⁴⁰ Evans DGR, Burnell LD, Hopwood P, Howell A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. Br J Cancer 1993;67:612-614.

| | | | | |
|---|--|----|--|---|
|  | Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer | 16 | programa de prevención del Cáncer de Mama |  |
|---|--|----|--|---|