

Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama

Fernando Gómez D.
Cirujano Oncólogo de Mama,
Centro de Mama, Clínica Santa María.

Resumen

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en el mundo. Por eso, es importante poder identificar al grupo de mujeres que está en mayor riesgo de enfrentar esta enfermedad. Establecer en ellas estrategias de seguimiento e implementar medidas de prevención primarias y secundarias, disminuyendo así la mortalidad por esta causa.

Se revisan los factores de riesgo genético y no genético que predisponen al desarrollo del cáncer de mama. Se analizan los modelos y estrategias más utilizados para objetivar estos riesgos, entre los cuales se encuentran modelos matemáticos de predicción de riesgo de cáncer de mama, modelos de predicción de probabilidad de mutación genética y técnicas de obtención de células epiteliales de los conductos de la mama.

La evaluación cuantitativa del riesgo permite informar y educar a las pacientes para que así ellas puedan participar en forma documentada e informada en la toma de decisiones.

Se espera que esta revisión permita entregar las herramientas para identificar al grupo de mujeres de alto riesgo, información necesaria para poder planificar

estrategias de seguimiento y medidas de prevención proporcionales para el riesgo de cada paciente.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en Chile (1). Dentro de los cánceres más frecuentes en la mujer, se encuentra el de mama, el cual ocupa el segundo lugar, siendo superado sólo por el cáncer de vesícula y vías biliares extra hepáticas y seguido por el cáncer gástrico (2). En el país, la tasa de mortalidad se ha estimado en 13/100.000/año y la tasa de incidencia se ha estimado en 57/100.000/año en las mujeres mayores de 35 años (3), lo que ubica a Chile como uno de los países con mayor incidencia de cáncer de mama en Latinoamérica (4). Además, la frecuencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo entero (4). En otros términos, una de cada diez mujeres presentará un cáncer de mama alguna vez en su vida (5). Estos datos dejan en evidencia que el cáncer de mama es hoy en día una enfermedad importante en Chile y por lo tanto implica que hay que hacer los esfuerzos necesarios para disminuir la mortalidad por esta causa.

Hasta el momento, todos los esfuerzos se han concentrado en el diagnóstico precoz

Resumen

y tratamiento del cáncer de mama. Con la incorporación de programas de pesquisa precoz o "screening" por mamografía se están diagnosticando cánceres cada vez más pequeños, lo que ha disminuido en aproximadamente un 30% la mortalidad por cáncer de mama en estas mujeres (6). Sin embargo, se han identificado ciertos factores de riesgo que están presentes en mujeres sanas que las hacen aumentar su probabilidad de presentar un cáncer de mama en el futuro (7,8). La gran ventaja de conocer estos factores, es que nos permiten reconocer al grupo de alto riesgo y más aún, nos permiten efectuar medidas para disminuir en ellas el riesgo de desarrollar un cáncer de mama (9-12).

Es por esto que el manejo racional de las pacientes con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama es una herramienta fundamental, y la incorporación de un "Comité de Alto Riesgo" se está convirtiendo cada día más en un componente obligado para los centros que resuelvan patología mamaria.

1. VISIÓN GENERAL

1. FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios han demostrado que hay variables que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama a las mujeres que los poseen. Entre estas variables se encuentran factores epidemiológicos, gineco-obstétricos, genéticos, dietéticos y ambientales, entre otros. Es importante identificarlos y objetivarlos con la idea de poder implementar un plan de seguimiento y prevención.

I. IDENTIFICANDO LOS FACTORES DE RIESGO

1. Epidemiológicos y no genéticos

a. Edad

La edad es el factor aislado más importante en el riesgo de cáncer de mama (13,14). La incidencia del cáncer de mama es distinta en los distintos grupos

etarios, siendo muy baja en mujeres bajo los 25 años. En Chile, si se incluyen las mujeres entre los 25 y 35 años, la incidencia global baja a 31 por cada cien mil mujeres/año comparado con el 57 por cien mil/año para las mayores de 35 años (3). En Estados Unidos las cifras de incidencia son también menores en el grupo de mujeres menores de 35 años (4). La importancia de esta información es que la mayoría de las mujeres de nuestro grupo de riesgo se encontrarán en el grupo etario que va desde los 35 a 60 años y son ellas las que como grupo se beneficiarán más con todas las intervenciones.

b. Raza

En general en Chile predominan las mujeres hispano-caucásicas, las cuales tienen una incidencia menor de cáncer de mama que las mujeres caucásicas no hispanicas, según lo publican las cifras provenientes del Estudio Epidemiológico de Seguimiento (sigla en inglés SEER) de Estados Unidos (15). Se ha publicado que las mujeres hispanas tienen un 50 a 60% del riesgo total que tienen las mujeres blancas no hispanicas (16). Este dato es importante debido a que el uso de modelos norteamericanos del cálculo del riesgo podría estar sobre-estimando el riesgo de las pacientes hispanicas Chilenas, obligándonos a utilizar modelos apropiados para tales pacientes (7,8,17).

c. Antecedentes gineco-obstétricos

Se ha visto que la actividad del ciclo ovárico es el mecanismo común en el aumento del riesgo de cáncer de mama por esta causa (4).

I. Edad de la menarquia

Se ha encontrado una relación entre la edad del primer ciclo menstrual y el riesgo de cáncer de mama, a menor edad, mayor es el riesgo (18,19).

II. Embarazo y edad al primer embarazo de término

Las mujeres nulíparas o quienes presentan su primer embarazo de término después

de los 35 años, están en mayor riesgo de presentar un cáncer de mama (18). Este riesgo se hace más evidente en las mayores de 45 años, debido a que la diferencia se hace notoria a los 10 ó 15 años (20).

III. Lactancia

Recientes publicaciones han demostrado que periodos prolongados de lactancia materna se relacionan con una disminución del riesgo de cáncer de mama (21). Incluso se ha visto un 50% de reducción del riesgo para las mujeres que dieron más de dos años de lactancia materna (22). Esta información no se considera directamente en los modelos matemáticos clásicos al momento de calcular el riesgo de las pacientes.

IV. Edad de la menopausia

Se ha visto un aumento del riesgo en mujeres en las cuales se retrasa la menopausia, este aumento del riesgo se ha estimado en un 3% por cada año de retraso (23). Por el contrario, en pacientes que han sido ooforectomizadas antes de los 45 años, se ha visto una disminución del riesgo de aproximadamente un 20% (24). Este es un dato importante y sus implicancias serán analizadas más adelante.

V. Hormonas exógenas

1. Anticonceptivos orales (ACO)

Mucho se ha publicado acerca de la influencia de los anticonceptivos respecto al riesgo de cáncer de mama. Sólo algunas publicaciones relacionaron el uso de ACO con un aumento del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres que comenzaban su uso a temprana edad (menores de 30 años) o en aquellas que presentaban cáncer siendo menores de 35 años o en aquellas que no habían cumplido más de cuatro años desde su suspensión después de un tiempo prolongado (25, 26). Sin embargo, un estudio reciente y el más grande en su tipo (CARE Study), demostró significativamente que no existía ningún tipo de riesgo con el uso de anticonceptivos orales. No se encontró diferencias entre razas, ni en mujeres

con antecedentes familiares de cáncer de mama, ni en aquellas que comenzaban a usar los ACO a edades tempranas (27). Por lo tanto, hoy en día no se debiera considerar el uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama, incluso en las mujeres de alto riesgo.

2. Tratamiento Hormonal de Reemplazo (THR)

En general, los meta-análisis han demostrado un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres usuarias de terapia hormonal de reemplazo (THR), estimado entre un 5 a 10% extra a los cinco años aproximadamente (28-30), pudiendo llegar incluso hasta un 30% si es que a los estrógenos se le suman progestinas (28,31). En otras palabras, el rango de riesgo relativo de la THR varía entre 0.9 y 1.56, siendo mayor para quienes la han usado por más de 15 años y en quienes la han estado usando hasta por lo menos cinco años previos al diagnóstico de cáncer de mama (4). Por otra parte, se ha observado que los cánceres de mama diagnosticados en las mujeres usuarias de THR son menos agresivos que los de las mujeres que no usan esta terapia y se ha atribuido en parte a que presentan histología con características lobulares, otorgándoles un mejor pronóstico que los de etiología ductal (32,33).

En general la THR aumenta el riesgo de cáncer de mama, pero hay que evaluar los potenciales beneficios puede traer este tratamiento a las mujeres. Por mucho tiempo se ha usado a la THR como tratamiento protector para eventos cardiovasculares (34,35), sin embargo recientes estudios han demostrado que la terapia hormonal de reemplazo no aporta beneficio en lo que respecta a la protección cardiovascular. Al respecto un gran estudio con más de 16.000 pacientes, publicado en la revista JAMA el año 2002 (36), demostró significativamente que la THR no protegía de eventos cardiovasculares. Por el contrario, el más importante efecto adverso fue el aumento del riesgo de cáncer

de mama, que comparado con el grupo placebo fue estimado en 1.26 (95% intervalo de confianza, CI= 1.00-1.59).

En definitiva, hay que ser muy cauteloso con la indicación de THR, la evidencia actual sugiere no comenzar esta terapia o suspenderla en quienes la hayan comenzado, reservándola para mujeres con sintomatología postmenopáusica importante (36,37).

d. Factores dietéticos

I. Dieta grasa

Se ha postulado durante mucho tiempo que la dieta rica en grasas cumple un rol en el aumento del riesgo de cáncer de mama (38-40). Sin embargo, otros meta-análisis aseguran que no hay relación entre las grasas y el riesgo de desarrollar un cáncer de mama (41,42). Uno de estos estudios constaba con más de 300 mil mujeres y no demostró ninguna relación entre el riesgo y el consumo de grasas en la dieta, tampoco demostró disminución del riesgo en las que ingerían menos de un 20% de energía en grasas en su dieta (41). Por otra parte, se ha establecido que una dieta baja en grasas a expensas del aumento de vegetales y frutas en la dieta podría disminuir el riesgo (43) y se ha atribuido a la presencia de beta carotenos (44-46). Como concepto general, no hay ninguna evidencia significativa como para atribuir un aumento del riesgo a causa de dieta basada en grasas.

II. Alcohol

El consumo de alcohol ha sido relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Un meta-análisis demostró un riesgo relativo de 1.4 por cada 24 gramos de alcohol consumidos diariamente (47,48). Respecto al tiempo de consumo y la relación con el riesgo de cáncer de mama, los datos son controversiales, sobre todo respecto al inicio del consumo en edades tempranas (48).

III. Otros

Algunos mitos existen acerca de que el

café podría aumentar el riesgo de cáncer de mama, sin embargo diversos estudios han demostrado que no es así (49-51). Otra asociación es la que existe con los fito-estrógenos. Este es un grupo de alimentos vegetales tales como derivados de la soya, daidzen y genistein. Estos compuestos se pueden unir al receptor de estrógeno en una forma similar a como lo hace el tamoxifeno, reduciendo así el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo esta relación no ha podido comprobarse en los grandes estudios, por lo que la evidencia se hace inconsistente (52,53). Los folatos al parecer tendrían un rol protector en el riesgo de cáncer de mama, pero no es muy importante (53).

e. Obesidad y actividad física

Parece existir una relación entre índice de masa corporal (IMC) y riesgo de cáncer de mama para las mujeres postmenopáusicas, mientras que para las mujeres premenopáusicas parece existir la relación contraria (54). El riesgo relativo para mujeres postmenopáusicas con un IMC mayor a 21 se ha estimado en 1.26, mientras que el riesgo relativo para las mujeres premenopáusicas con un IMC mayor de 31 es 0.5455. Incluso se ha visto que aquellas mujeres que ganan peso cuando ya son adultas, aumentan su riesgo de desarrollar un cáncer de mama en el periodo postmenopáusico y que cuando bajan de peso, al parecer disminuye (56-59).

La actividad física también se ha relacionado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se postula que a mayor actividad física menor es el riesgo. Esto lo han publicado diversos estudios, reportando entre un 10 a 60% de reducción del riesgo en aquellas mujeres con mayor actividad física (60-62). Pero la evidencia no es tan significativa debido a que hay otros estudios que no han demostrado relación alguna entre actividad física y riesgo de cáncer de mama (63-65).

Finalmente, pese a que no hay un claro consenso al respecto, la Sociedad Americana del Cáncer (sigla en inglés ACS),

recomienda mantener un peso ideal y adoptar algún tipo de actividad física como estilo de vida (66).

f. Radiaciones ionizantes

Se han relacionado las radiaciones ionizantes como factor de riesgo para cáncer de mama. Un ejemplo clásico lo constituye la población femenina que vivía en Hiroshima y Nagasaki al momento de estallar la bomba atómica. Los sobrevivientes presentaron un alto riesgo de cáncer de mama, siendo el riesgo mucho mayor mientras más jóvenes (menores de 10 años) eran las mujeres expuestas (67). Otro ejemplo clásico lo constituyen las mujeres con diagnóstico de tuberculosis que fueron expuestas a múltiples radiografías de tórax, nuevamente el mayor riesgo fue para aquellas que fueron expuestas entre los 10 y 14 años de edad (68). Resultados similares se han observado para mujeres con tratamiento radiante por linfoma u otra causa (69).

Sin embargo, no se ha establecido una relación entre radioterapia al campo mamario en el tratamiento del cáncer de mama y la aparición de un segundo primario (70,71), aunque existen algunas evidencias de que en pacientes con fuertes antecedentes familiares de cáncer o en aquellas en que la radioterapia fue administrada cuando eran muy jóvenes, podría haber un ligero aumento del riesgo de un segundo cáncer primario en la mama (72).

g. Polución ambiental

I. Tabaquismo

No todos los estudios concuerdan respecto a si el tabaco aumenta o no el riesgo de cáncer de mama. Así como algunos han publicado un aumento del riesgo, otros han publicado que no influye o que incluso lo disminuye (73,74). Existe evidencia de que el cigarrillo posee sustancias carcinogénicas que pueden modificar el ADN de las células epiteliales (74). También se ha visto un aumento del riesgo en aquellas mujeres que poseen susceptibi-

lidad genética de genes relacionados al cáncer de mama (75).

En suma, debido al riesgo global atribuido al cigarrillo, la recomendación es no comenzar o suspender el hábito tabáquico (37).

II. Otros

En general no hay evidencias que algún compuesto químico (DDT, DDE, etc) o eléctrico en la naturaleza pueda aumentar el riesgo de cáncer de mama (4).

2. Familiares y Genéticos

Entre los factores de riesgo más significativos están los antecedentes familiares de cáncer de mama. Aproximadamente 20 a 30% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tiene al menos un familiar con la enfermedad, sin embargo sólo un 5 a 10% puede ser atribuible a mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 (76-78).

Existen básicamente tres condiciones para sospechar la existencia de mutaciones genéticas; (a) La presencia de varios familiares femeninos con diagnóstico de cáncer de mama o de ovario preferentemente a edades tempranas (menores de 50 años), (b) mujeres con cáncer de mama u ovario previo y (c) transmisión vertical en dos o más generaciones, incluyendo la transmisión a través de la línea paterna (genes autosómicos dominantes)(37).

a. Historia familiar de cáncer de mama

Para determinar si es que una mujer es o no susceptible de ser portadora de mutaciones predisponentes de cáncer de mama es importante construir la genealogía o pedigrí de las mujeres (37). No todas las mujeres con mutaciones genéticas susceptibles de cáncer de mama las tienen en los genes BRCA1 o BRCA2, también existen otras mutaciones como el Sd. de Li-Fraumeni y la enfermedad de Cowden (37).

Existen variaciones raciales respecto a la frecuencia de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Un ejemplo de esto son las familias de descendencia

Judía Asquenazi del centro o este de Europa (79). Se ha visto que en este grupo la frecuencia de mutaciones se da en una relación de 1:40, es decir 2.3% de la población, comparado con 1:500 a 1:800 para la población occidental general (80). Por otro lado un estudio británico evaluó a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama pero menores de 45 años las cuales no tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, encontrando que un 5% de ellas eran portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA281, este porcentaje aumenta a cerca del 20% para descendientes de familias Judías Asquenazis (82).

En suma, estos datos nos sugieren que hay un grupo de pacientes que deberían ser estudiadas genéticamente debido a la alta probabilidad de poseer mutaciones genéticas y por ende de desarrollar un cáncer de mama.

b. Genes: BRCA1/BRCA2

En 1990 se identificó un gen en el cromosoma 17q21, que actualmente se llama BRCA1 y se ha relacionado con el cáncer de mama y de ovario (83). La frecuencia de esta mutación en la población general es de menos del 1% (84,85), pero en las mujeres de muy alto riesgo alcanza hasta un 20 a 30 % (86,87). El gen BRCA2 fue detectado en 1994 en el cromosoma 13q12-13 (88). Otros autores han publicado el riesgo a lo largo de toda la vida de tener un cáncer de mama para las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2 con antecedentes de familiares con cáncer de mama u ovario. Para mutaciones del gen BRCA1 la frecuencia de cáncer de mama fue de 87% (95% CI 72-95%) (80) y para las portadoras del gen BRCA2 fue de 84% (89). La incidencia promedio para la edad de 50 años fue estimada en 50% para las portadoras de mutaciones en BRCA1 (90) y de 28% para las BRCA2 (89). Recordemos que el riesgo a lo largo de la vida de tener un cáncer de mama para la población general es de 2% para los 50 años de edad y 7% para los 70 años (15).

El riesgo de un segundo cáncer de mama también está aumentado para mujeres con mutaciones. Las portadoras de mutación en el gen BRCA1 con diagnóstico previo de cáncer de mama tienen un riesgo de un segundo primario de entre un 40 a 65% (90-92), mientras que para las portadoras del gen BRCA2 el riesgo es de aproximadamente 50% (93). En las mujeres que han tenido cáncer de mama el riesgo de un cáncer de ovario es de 2 a 3% (37), sin embargo para las que poseen la mutación en el gen BRCA1 aumenta entre un 19% (95% CI 14-24%) (91) y un 44% (95% CI 28-56%) (94) para los 70 años. En las portadoras del gen BRCA2 el riesgo es de aproximadamente 15% (95% CI 8-23%) (93) para los 70 años. Los genes BRCA1 y 2 se han relacionado también con otros cánceres. El cáncer de próstata se ha visto relacionado con el gen BRCA2. Para los hombres que lo portan, el riesgo relativo de cáncer de próstata es de 4.6 (95% CI 3.5-6.2), con un riesgo a los 80 años de 19.8% (95% CI 15.2-24.2%) (93). Otros cánceres se han relacionado con baja o dudosa relación a los genes BRCA1/2, como lo son el cáncer de páncreas y el de colon, pero estos datos deberán confirmarse en el futuro (37).

En conclusión, las pacientes con antecedentes de cáncer de mama u ovario en la familia deben considerarse para una evaluación del riesgo, debido a que podrían ser portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2 con el consiguiente riesgo de desarrollar un cáncer de mama u ovario en el futuro. Por otra parte, quienes ya han tenido un cáncer de mama con mutaciones objetivadas, deben ser evaluadas e informadas de su alto riesgo y deben considerarse las medidas necesarias disponibles que existen para disminuir la probabilidad de desarrollar un segundo cáncer.

Respecto a la indicación de pruebas genéticas para estas mutaciones, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomienda lo siguiente para realizar las pruebas de BRCA1/2 (95):

(a) historia fuerte de cáncer en la familia o familiares con cánceres en edades tempranas, (b) que el examen pueda ser interpretado adecuadamente y (c) que el resultado pueda influir o cambiar el manejo del paciente o alguno de sus familiares. Por otro lado, hay que disponer de un laboratorio confiable en el cual estén validadas las técnicas metodológicas (14).

c. Otros síndromes genéticos

Otros síndromes relacionados a mutaciones genéticas, son aquellos denominados como genes de baja penetrancia. Entre estos síndromes están el de Li-Fraumeni, la enfermedad de Cowden, Peutz-Jeghers, Ataxia-Telangectasia y cáncer de colon no polipósico familiar. Es importante tener en cuenta estos síndromes al momento de reconstruir el pedigrí de las pacientes y en caso de identificarlos derivarlos al comité de alto riesgo.

3. Lesiones precursoras previas

Se sabe que existen diversas lesiones proliferativas benignas de la mama que predisponen a las mujeres a un alto riesgo.

a. Hiperplasia epitelial con citología atípica

Se caracteriza por atípías celulares. Muchos autores han demostrado un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama de alrededor de dos veces (96,97). Esta información es de gran importancia y se mencionará cuando se analicen las nuevas técnicas de obtención de células epiteliales.

b. Hiperplasias ductales

I. Hiperplasia ductal típica o usual

Se caracteriza por un aumento de células en la capa epitelial pero sin características atípicas (98). Lo importante es que no es necesario adoptar ningún tipo de medida extra con este diagnóstico, debido a que no representa una lesión de riesgo importante (37).

III. Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)

Esta es una forma de hiperplasia ductal que morfológicamente simula a un carcinoma ductal in situ (CDIS) (96,98). Esta lesión se considera de moderado riesgo para cáncer de mama. El riesgo relativo se ha estimado entre 2.5 a 5 veces en diversos estudios (96,99-102). El riesgo absoluto de desarrollar un cáncer de mama después del diagnóstico de una HDA debidamente tratada es de 10% por un periodo de 10 a 15 años (99,103). El riesgo de cáncer invasor es mayor en las mujeres peri-menopáusicas, llegando a 6.1 veces (99). El riesgo no solo es ipsilateral, sino que también aumenta para la mama contralateral (99).

Respecto al riesgo en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, el riesgo relativo aumenta 10 veces conjuntamente con HDA, comparada con tres veces más para las que no tienen antecedentes familiares (99,104).

Es muy importante considerar a la HDA como antecedente debido al elevado riesgo que otorga a las pacientes en su evaluación. Este diagnóstico histológico se utiliza en la mayoría de los modelos matemáticos que calculan el riesgo de las pacientes.

c. Lesiones lobulares

Las dos lesiones características en este grupo son la Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y el Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS). Se ha visto que el riesgo relativo de cáncer de mama invasor dada una HLA (o neoplasia lobular grado 2) es de alrededor de cuatro veces más que las mujeres que no la tienen (99), similar a la ADH. En el caso del CLIS (o neoplasia lobular grado 3), el riesgo puede llegar hasta 10 veces (105), similar a la ADH con antecedentes familiares. Por lo tanto estas lesiones también deben ser consideradas en la evaluación del riesgo de las pacientes que las portan.

d. Otras lesiones de riesgo

La cicatriz radiada es otro ejemplo de lesión predisponente de riesgo. Se ha estimado que pacientes con esta lesión

tienen dos a tres veces más riesgo que las que no la tienen de presentar un cáncer de mama (106).

Otra lesión de riesgo son los papilomas intraductales. Se ha calculado su riesgo en tres a cuatro veces más que las mujeres que no tienen esta lesión (96). Otros autores reportan un riesgo extra de dos a tres veces y paradójicamente han observado que los papilomas más pequeños son los que tienen más riesgo, tendiendo a ser múltiples (107). Otras lesiones con riesgos similares o menores son la hiperplasia apocrina y la adenosis esclerosante, que no aumentan en más de dos veces el riesgo (14,37).

Nuevamente, al igual que las lesiones ductales y lobulares con atípías, estas lesiones aumentan el riesgo de las mujeres, por lo que hay que tenerlas presentes al momento de la evaluación final.

2. OBJETIVANDO EL RIESGO

1. Modelos matemáticos

Es muy común que las mujeres se presenten ansiosas acerca del riesgo que tienen de desarrollar un cáncer de mama y en general tienden a sobre-estimar-lo (14). Todos los datos relacionados a los factores de riesgo que existen en la literatura y que han sido anteriormente expuestos, han permitido diseñar modelos matemáticos para la estimación del riesgo en las pacientes. Estos modelos permiten cuantificar rápidamente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en un periodo o a una edad determinada en las pacientes. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la educación de las pacientes, al igual que también permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo y eventualmente la selección de pacientes para estudios clínicos de prevención (14).

a. El modelo de Gail

En 1989, Gail y colaboradores desarrollaron un modelo para estimar el riesgo

TABLA 1 / FACTORES DE RIESGO

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO 2-4	RIESGO RELATIVO > 4
Menarquia temprana Menopausia tardía Nuliparidad > 35 años 1° parto THR Obesidad Alcohol Lesiones proliferativas Benignas	Un familiar 1° grado Ca. Mama Exposición a radiación Cáncer de mama previo Mamas densas	Dos familiares 1° grado Ca. Mama Mutaciones genéticas Carcinoma Lobular In Carcinoma Ductal In Hiperplasia Ductal Atípica (HDA)

de cáncer in situ e invasor de mama en mujeres participantes en un programa de screening llamado BCDDP que constaba de 284.780 mujeres (8). Este modelo incluye variables como la edad, edad de menarquia y del primer embarazo de término, historia de familiares de primer grado con cáncer de mama, antecedentes de biopsias mamarias previas y la raza. Una modificación de este modelo fue propuesta por Costantino y colaboradores el año 1999 (7), el cual calcula el riesgo de cáncer invasor solamente. Este modelo se basó en los datos del estudio de prevención NSABP P-1 o BCPT11, e incluyó variables como tipo de histología de las biopsias previas respecto a la presencia o no de atípías y variaciones en la raza de las pacientes.

Ambos modelos han sido validados por múltiples estudios encontrándose una relación entre los cánceres esperados y los observados de 1.03, lo que es un muy buen resultado y habla de que el modelo funciona bastante bien (11,108-110).

Existe un programa computacional que calcula el riesgo según el modelo de Gail modificado por Costantino (versión 2.01 en español).

Si bien este modelo ha demostrado ser eficiente, tiene sus limitaciones. Por ejemplo, no considera la edad del diagnóstico de los parientes con cáncer de

mama, ni tampoco a los familiares de segundo grado con cáncer de mama (no especifica si los cánceres de mama fueron bilaterales o no), ni tampoco se refiere a antecedentes de cáncer de ovario en la familia. Para pacientes que presentan estas condiciones el riesgo puede ser también elevado por lo que debieran ser consideradas como candidatas para ser derivadas al consejo genético. Otra limitación del modelo de Gail es que sobre-estima el riesgo de mujeres que no están en un programa de screening en aproximadamente un 30% (109). Esto último podría ser un problema debido a que las mujeres podrían vivir con una ansiedad innecesaria o incluso podrían ser sometidas a profilaxis innecesaria, como quimioprevención o incluso una mastectomía profiláctica (14). Por otro lado, el modelo es bueno para calcular el riesgo de un grupo de mujeres con características determinadas, pero no es tan bueno en predecir el riesgo individual de cada paciente. La precisión individual ha sido estimada en 0.58 a cinco años (110). Utilizando como definición de riesgo un índice de Gail > 1.67 sólo un 44% de todos los cánceres que se diagnosticaron en estos programas tenían un riesgo estimado mayor a 1.67% a cinco años, en otras palabras, la mayoría de las pacientes (56%) que desarrollaron un cáncer de

mama tenían un riesgo estimado menor a 1.67 a cinco años según el modelo de Gail. Cuando se analizó cuales variables hacían que el riesgo estimado no fuera el correcto, se vio que el modelo no funcionaba bien en mujeres menores de 35 años, con historia familiar sugerente de mutaciones genéticas, historia previa de cáncer de mama, CLIS o CDIS, o para mujeres que no están en un programa de screening (37).

En general, a pesar de todas las limitaciones de este modelo, éste otorga en forma rápida la estimación del riesgo de cáncer de mama en las pacientes. Es una herramienta útil y es el modelo que ha sido utilizado y que se está utilizando en los grandes estudios de prevención tales como el NSABP P-1 y el NSABP P-2 o STAR 11,(14).

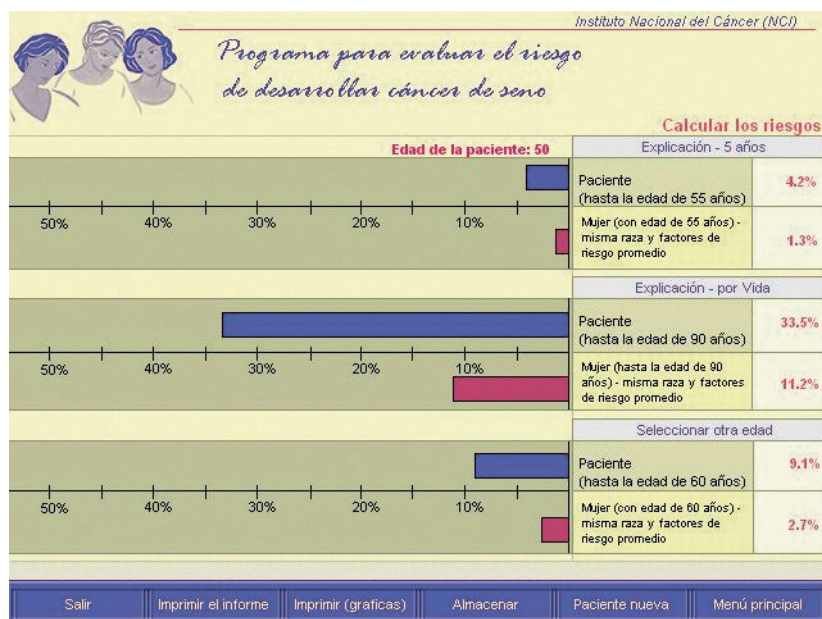
b. El modelo de Claus

Este modelo fue publicado por Claus el año 1994 (111) con los datos del estudio CASH y está diseñado para las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. A diferencia del modelo de Gail, éste incluye antecedentes familiares tanto de primer como de segundo grado, y la edad de diagnóstico de ellos. El modelo calcula la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en un período de tiempo determinado o a una edad determinada. Es un buen complemento del modelo de Gail en las mujeres con antecedentes familiares, sobretodo de segundo grado.

Es muy importante aclarar que tanto el modelo de Gail modificado (por Costantino) como el modelo de Claus, no deben ser utilizados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama o en portadoras conocidas de mutaciones genéticas.

c. Otros programas computacionales

Se han creado diversos softwares para la evaluación de las pacientes de alto riesgo. Uno de ellos es el creado por Parmigiani y colaboradores llamado el BRCA-program o BRCA-PRO®, el cual fue diseñado para determinar la probabilidad



FIGURAS: Modelo de Gail en español

que una mujer puede tener de ser portadora de mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2 (112,113). En sus trabajos, los autores demuestran que el programa tiene muy buena correlación en la predicción de mutaciones genéticas de las pacientes. Es razonable referir al consejo de alto riesgo genético a pacientes que obtengan una probabilidad mayor al 5% de mutaciones para BRCA1/2, debido a

que estas pacientes tienen 50 veces más riesgo de ser portadoras que el 0.1% de la población general (37). Cuando la probabilidad de mutación BRCA1 y/o BRCA2 es mayor al 10%, hay que considerar la realización del test genético (37).

Otro programa útil en la evaluación de las pacientes de alto riesgo es el **Cancer-Gene®**. Este fue diseñado para construir el árbol genealógico de las pacientes de

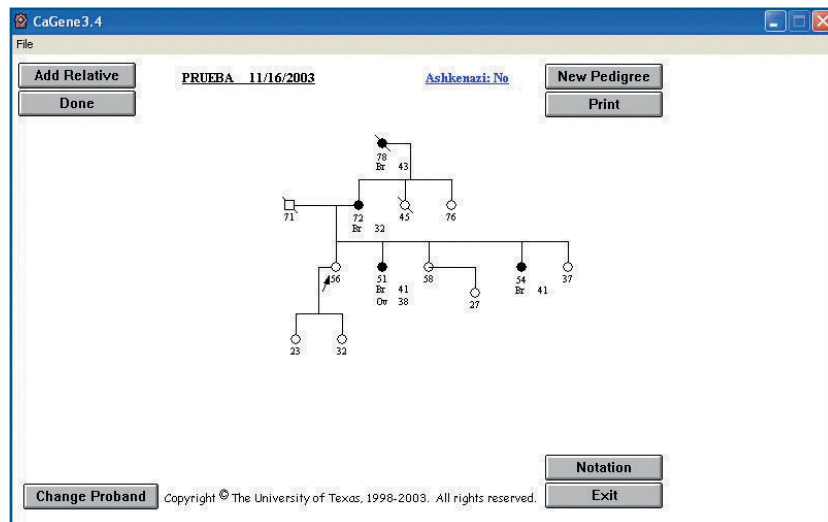


FIGURA: Haciendo el pedigrí

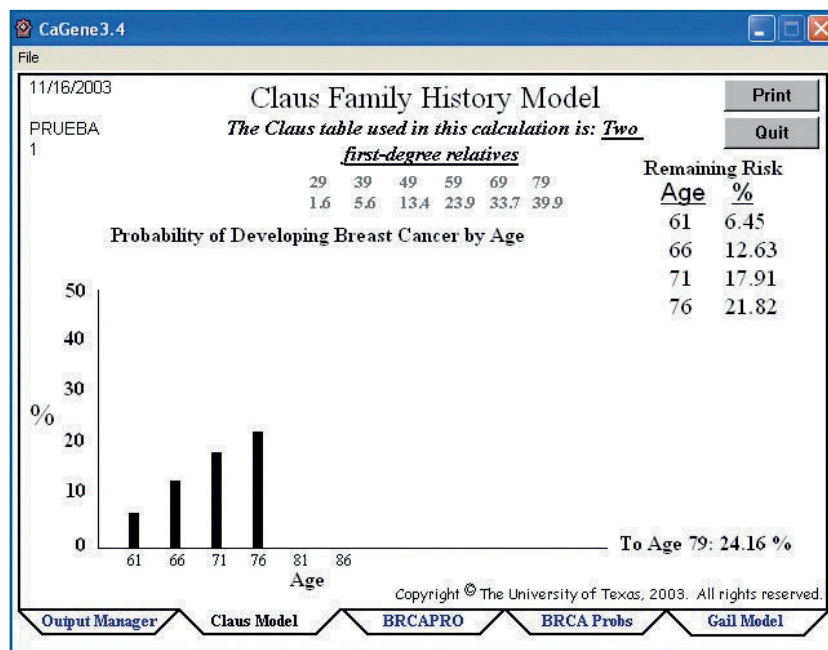


FIGURA: Modelo de Claus

PRO®. Calcula los riesgos y probabilidades en función de los datos ingresados en el pedigrí y en función de los datos ingresados de la paciente. Además dispone de otros modelos como el Myriad® I y II y el Couch®.

Como concepto general, es de gran utilidad disponer de estas herramientas para el manejo de las pacientes de alto riesgo debido a que ahorran tiempo, estandarizan el riesgo en todas las pacientes y por-

que son los utilizados por los principales estudios internacionales multi-céntricos que nos han otorgado la información de los datos de prevención.

2. Muestreo de epitelio ductal

Como ya se mencionó antes, menos del 50% de las pacientes con cáncer de mama pueden ser identificadas como de alto riesgo utilizando las variables clásicas antes analizadas (114), también se

mencionó que los modelos de predicción de riesgo no son buenos para casos individuales (110).

El fundamento para utilizar técnicas de muestreo epitelial se basa en que el cáncer de mama se genera a partir de cambios en el epitelio. Estos primeros cambios se denominan hiperplasia o Neoplasia Intra-Epitelial (NIE) (115). Una estimación de la frecuencia de estos cambios epiteliales se han obtenido de estudios que han analizado autopsias de mujeres con riesgo promedio, en los cuales se encontró entre un 12 a 25% de hiperplasias en el tejido mamario (116,117). Por otro lado, como ya se mencionó, se sabe que la hiperplasia atípica aumenta el riesgo de cáncer de mama (118,119). Es por esto que estas técnicas pueden ser de gran ayuda en la identificación del riesgo individual de las mujeres con antecedentes de riesgo que cuentan con un examen físico e imagenológico normal. Por otro lado la documentación de cambios en el epitelio ductal ha demostrado una mayor aceptación por parte de las pacientes para ingresar a estudios de quimioprevención (120,121).

Los métodos que actualmente existen para obtener muestras del epitelio ductal son: (a) Aspiración de fluido del pezón (AFP), (b) Punciones con aguja fina aleatorias (PAFA), (C) Lavado ductal (LD). La ductoscopia se utiliza como complemento a las técnicas anteriores.

En esta revisión sólo se profundizará en lavado ductal, ya que los otros métodos tienen más limitaciones.

a. Lavado ductal (LD)

El lavado ductal (LD) consiste en obtener células del árbol ductal de la mama en búsqueda de atipias o malignidad en el grupo de mujeres de alto riesgo con el fin de objetivar el riesgo individual de cada paciente. Se ha reportado que es más sensible que las aspiraciones del fluido del pezón (AFP) y que a diferencia de ésta, el LD alcanza a obtener muestra incluso de los conductos terminales (122). El procedimiento consiste en:

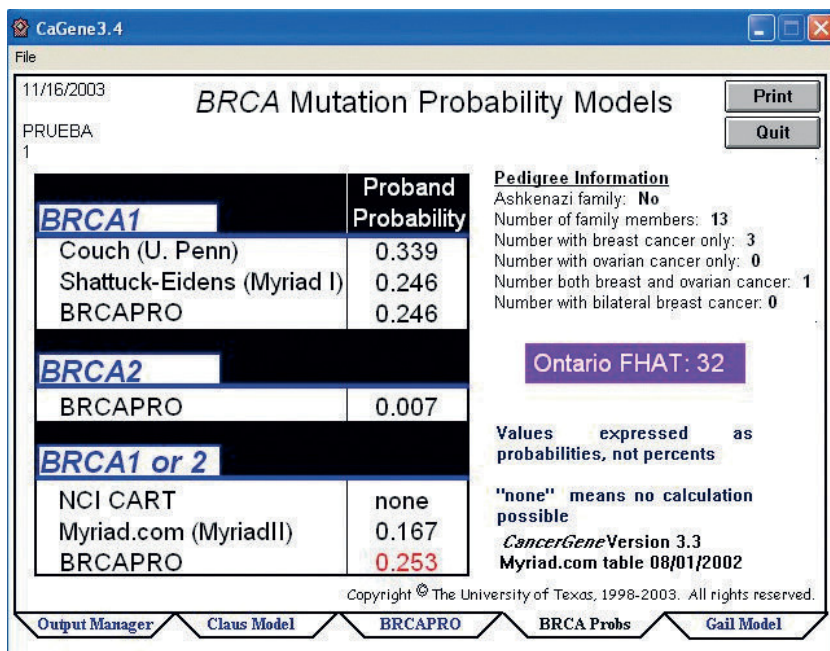


FIGURA: Otros modelos: Couch, Myriad I y II, etc.

(a) aplicar masaje mamario y vacío en el pezón, (b) canular conducto secretor, previa anestesia local, (c) lavar conducto con suero fisiológico para obtener la muestra. Existen varios detalles para mejorar la técnica, como el uso de dilatares o nitroglicerina para evitar el espasmo del esfínter ductal (37). Una vez obtenida la muestra, ésta se centrifuga y se envía para evaluación citológica. En el trabajo de Dooley y cols. (122) se comparó el lavado ductal con la AFP, obteniéndose mayor cantidad de muestras inadecuadas en esta última (73 versus 22%). Además se vio que el número de células obtenida por conducto era significativamente mayor para el LD que para AFP (13.000 versus 120). Otros trabajos han publicado un promedio mayor de celularidad para AFP, pero la diferencia sigue siendo significativamente menor al compararla con las células obtenidas por el LD (123,124), lo que le otorga al LD la posibilidad de realizar estudios biomoleculares con las muestras (37). Las principales limitaciones del lavado ductal publicadas por Dooley son: (a) en un 10 a 15% de los casos no se logra obtener muestra, (b) en un 2 a 5% no se logra

canular el conducto y (c) un 15 a 20% de las muestras son acelulares. Esto quiere decir que en suma el LD es exitoso en un 60-65% de los casos.

Los reportes citológicos se expresan como; insuficiente, benigno, atipía moderada o marcada atipía. Los diferentes estudios presentan rangos de 15-20% para citología insuficiente, 50-70% para citología benigna, 17-25% para citología con moderada atipía y 2-7% para citología con marcada atipía (125-128).

Actualmente no se sabe qué tanto varía el riesgo de pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/2 cuando existe presencia de atipías, pero es muy probable que aumente. Esto último lo demuestra Hoogerbrugge con 67 pacientes de muy alto riesgo (66% BRCA+), las cuales fueron a mastectomía profiláctica. De ellas 57% presentaron una o más lesiones patológicas de alto riesgo, se encontró HDA en un 37%, HLA en un 39%, CLIS en un 25% y CDIS en un 15% (un caso de cáncer invasor) (129). En las pacientes mayores de 40 años se encontraban 6.6 veces más lesiones que en las menores de 40 ($p=0.01$) y en las pacientes con ooforectomía previa se

encontraban cinco veces menos lesiones. Esto hace pensar que el LD puede encontrar atipías ocultas y ayudar a estas mujeres a tomar una decisión frente a las alternativas de prevención, incluso cirugía profiláctica.

Otra ventaja del LD es que se puede realizar seguimiento de los mismos conductos evaluados previamente, esto cobra vital importancia en la evaluación de los cambios epiteliales con el uso de quimioprevención, ya que como se mencionó anteriormente es posible realizar estudios biomoleculares e incluso genéticos (130,131).

Para tratar de ver cual era la sensibilidad del LD frente a un cáncer de mama, el Centro de Mama de Lynn Sage de la Northwestern University de Chicago realizó LD a pacientes que iban a ser sometidas a una mastectomía momentos antes de la cirugía en el pabellón (132). Los resultados no fueron muy alentadores, dado que la sensibilidad fue sólo del 40%, aunque

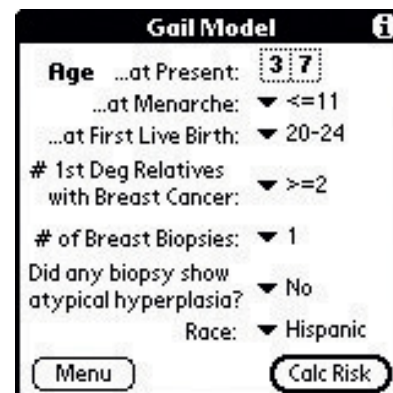
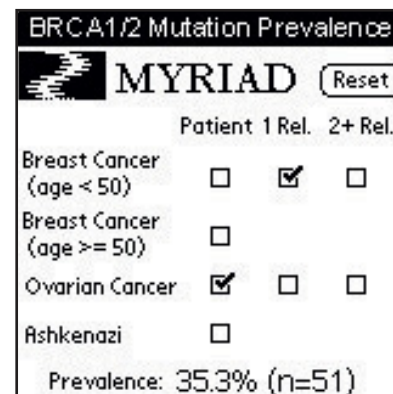
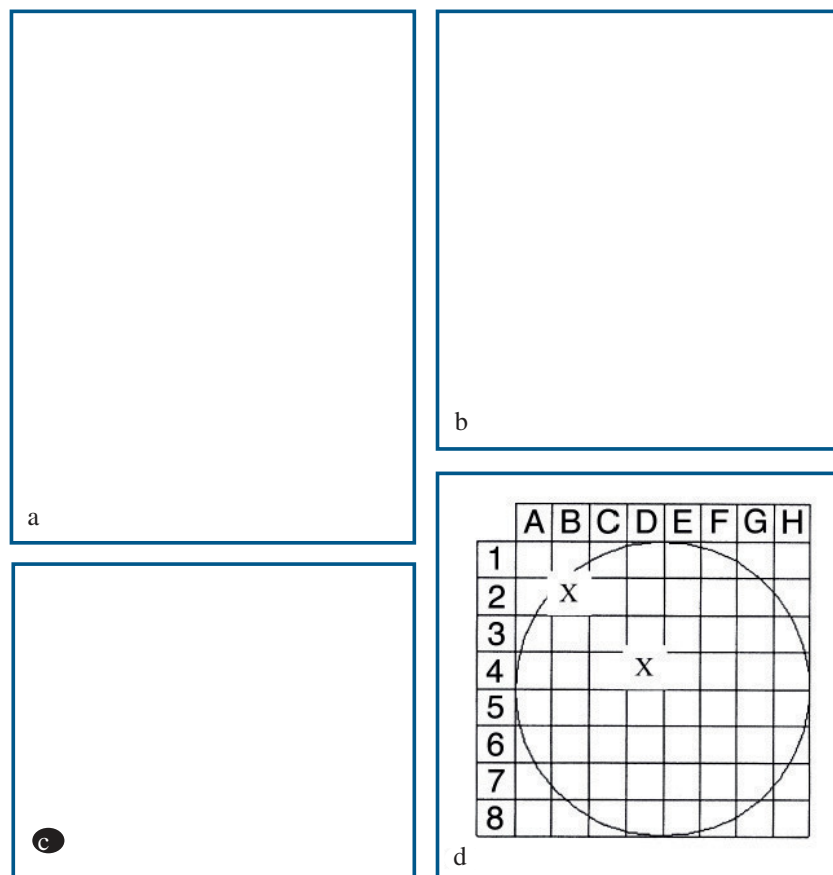


FIGURA: Modelos de riesgo para PDA.



FIGURAS: Lavado ductal. (Figuras extraídas del libro del libro "Managing Breast Cancer Risk"37)

b. Ductoscopia

Consiste en el uso de una fibra óptica que canaliza los conductos mamarios del pezón con el fin de visualizar endoscópicamente el árbol ductal. Se ha visto que la ductoscopia es posible de realizar, ya que otorga una buena visualización y permite realizar lavado ductal (133-136). Debido a las propiedades de visualización que tiene la ductoscopia, incluso en conductos distales al pezón y a que es un procedimiento mínimamente invasivo, se cree que la ductoscopia puede servir como segundo paso en el manejo de las pacientes de alto riesgo que presentan una citología alterada en el lavado ductal (37,127).

En resumen, la ductoscopia parece ser una herramienta útil en el seguimiento de pacientes de alto riesgo, sin embargo se requieren más estudios para establecer su verdadera utilidad.

TABLA 2 / ESTUDIOS DE LAVADO DUCTAL EN MUJERES DE ALTO RIESGO						
SERIES	Número	% con AFP	% Insuficiente	% Benigno	% Atipia Moderada	% Atipia Marcada
Dooley et al ¹	500	84	22	54	17	7
Francesca tti y Woods ²	122	92	16	57.1	24.1	2.6
Woods ² y Ekbon ³	160	?	19	72.4	26.3	2
Khan et al ⁴	129	85	20	53	23	4

la especificidad fue cercana al 100%, vale decir el hecho de que el LD sea negativo no implica que no exista un cáncer, pero el hecho de que muestre atipías si se correlacionaba con la presencia de éste.

En resumen, el lavado ductal puede ofrecer una serie de ventajas en la evaluación de las pacientes de alto riesgo, sin embargo aún queda mucho por investigar.

FIGURA: Ductoscopia, lesión resultó ser un CDIS (Figuras extraídas del libro del libro "Managing Breast Cancer Risk"37)

RESUMEN

En la práctica clínica diaria un 10% de las mujeres que asisten a una consulta son de alto riesgo. Es importante identificarlas y derivarlas al especialista.

El manejo de mujeres de alto riesgo comprende tres pilares:

- Pilar 1: Evaluación cuantitativa del riesgo
- Pilar 2: Estrategias de seguimiento
- Pilar 3: Medidas de prevención

Para objetivar el riesgo es necesario conocer los factores de riesgo y aplicar los modelos matemáticos existentes. Para calcular el riesgo de cáncer de mama hay que utilizar el modelo de Gail y Claus. Para la probabilidad de mutación genética hay que utilizar el BRCA-PRO (incluido en Cancergene).

Es posible individualizar el riesgo con muestras de epitelio ductal, ya que en un 20 a 25% de las mujeres de alto riesgo se obtienen células atípicas.

BIBLIOGRAFÍA

1> INE: Causas de Mortalidad según certificado de defunción, Anuario de Demografía. Instituto Nacional de Estadísticas, 1999.

2> MINSAL: Estadísticas de Natalidad y Mortalidad en Chile. Ministerio de Salud de Chile, 2000.

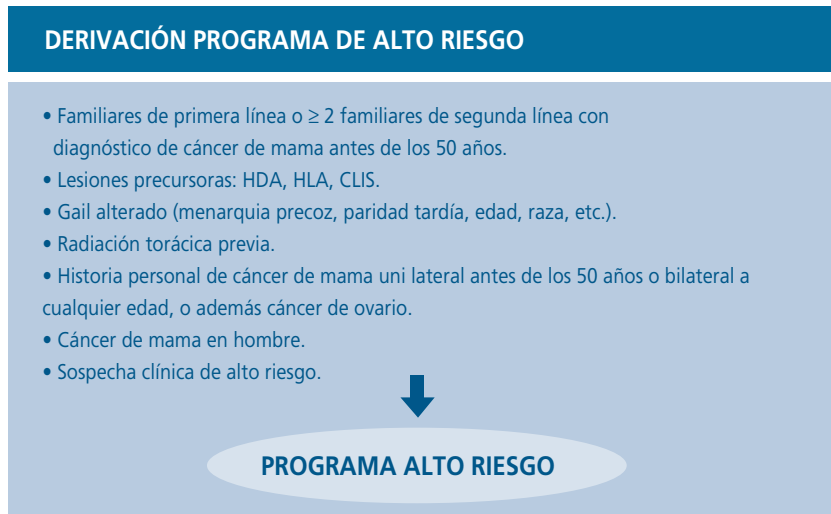
3> Servicios de Salud M: Incidencia del Cáncer de Mama, Programa de Cáncer de Mama. Unidad de Patologías Mamarías. 2000.

4> Harris J: Diseases of the Breast, 2nd Ed. Lippincott W&W, Epidemiologic and Assessing and Managing Risk. 1999.

5> Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 47:5-27, 1997.

6> Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, et al: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the

A continuación se presentan algoritmos de acción:



Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1:829-32, 1985.

7> Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 91:1541-8, 1999.

8> Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81:1879-86, 1989.

9> Burke W, Daly M, Garber J, et al: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 277:997-1003, 1997.

10> Sakorafas GH: The management of women at high risk for the development of breast cancer: risk estimation and preventative strategies. *Cancer Treat Rev* 29:79-89, 2003.

11> Fisher B, Costantino 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* 90:1371-88, 1998.

12> Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al: Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 95:160-5, 2003.

13> Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE: Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 88:365-71, 1996.

14> Vogel VG: Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 83:733-51, 2003.

15> Ries LAG, Kosary, C.L., Hankey, B.F., Miller, B.A., and Edwards, B.K.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. National Cancer Institute Bethesda, MD, 1998.

16> Vogel VG: High-risk populations as targets for breast cancer prevention

trials. *Prev Med* 20:86-100, 1991.

17> Eidson M, Becker TM, Wiggins CL, et al: Breast cancer among Hispanics, American Indians and non-Hispanic whites in New Mexico. *Int J Epidemiol* 23:231-7, 1994.

18> Kelsey JL, Gammon MD, John EM: Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:36-47, 1993.

19> MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al: Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 30:427-31, 1982.

20> Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al: Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Bmj* 297:1096-8, 1988.

21> Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al: Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 330:81-7, 1994.

22> Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, et al: Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 143:543-52, 1996.

23> Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P: Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 48:605-13, 1972.

24> Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, et al: Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 90:453-6, 1997.

25> Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713-27, 1996.

26> Bernstein: Exogenous Hormones. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd Ed. New York: WB Saunders, Co, p462, 1996.

27> Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 346:2025-32, 2002.

28> Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen

versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92:328-32, 2000.

29> Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *Jama* 265:1985-90, 1991.

30> 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047-59, 1997.

31> Magnusson C, Baron JA, Correia N, et al: Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 81:339-44, 1999.

32> Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, et al: Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *Jama* 287:734-41, 2002.

33> Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al: Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 95:2455-64, 2002.

34> Pilote L, Hlatky MA: Attitudes of women toward hormone therapy and prevention of heart disease. *Am Heart J* 129:1237-8, 1995.

35> Ettinger B: Hormone replacement therapy and coronary heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 17:741-57, 1990.

36> Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 288:321-33, 2002

37> Morrow M, Jordan: Managing Breast Cancer Risk. BC Decker Inc., 2003.

38> Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, et al: Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 89:766-75, 1997.

39> Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mor-

tality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15:617-31, 1975.

40> Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al: Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 82:561-9, 1990.

41> Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al: Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 334:356-61, 1996.

42> Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, et al: Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 92:767-74, 2001.

43> Glade MJ: Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 15:523-6, 1999.

44> Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, et al: Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:451-7, 2002.

45> Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, et al: Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol* 153:1142-7, 2001.

46> Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, et al: Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 9:89-97, 1998.

47> Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, et al: A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *Jama* 260:652-6, 1988.

48> Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, et al: Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 136:1221-31, 1992.

49> Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al: Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up. *Jama* 268:2037-44, 1992.

50> Folsom AR, McKenzie DR, Bisgard KM, et al: No association between caffeine intake and postmenopausal breast cancer incidence in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 138:380-3, 1993.

51> Vatten LJ, Solvoll K, Loken EB: Coffee consumption and the risk of breast cancer. A prospective study of 14,593 Norwegian women. *Br J Cancer* 62:267-70, 1990.

52> Toniolo P, Riboli E, Shore RE, et al: Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 5:391-7, 1994

53> Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, et al: Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 12:420-8, 2001.

54> Friedenreich CM: Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 10:15-32, 2001.

55> van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 152:514-27, 2000.

56> Barnes-Josiah D, Potter JD, Sellers TA, et al: Early body size and subsequent weight gain as predictors of breast cancer incidence (Iowa, United States). *Cancer Causes Control* 6:112-8, 1995.

57> Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al: Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *Jama* 278:1407-11, 1997.

58> Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al: Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 11:533-42, 2000.

59> Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE: Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk. *Int J Cancer* 99:445-52, 2002.

60> Friedenreich CM, Thune I, Brinton LA, et al: Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 83:600-

10, 1998.

61> Gilliland FD, Li YF, Baumgartner K, et al: Physical activity and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. *Am J Epidemiol* 154:442-50, 2001.

62> Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, et al: Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. *J Natl Cancer Inst* 92:128-35, 2000.

63> Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, et al: Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 85:962-5, 2001.

64> Luoto R, Latikka P, Pukkala E, et al: The effect of physical activity on breast cancer risk: a cohort study of 30,548 women. *Eur J Epidemiol* 16:973-80, 2000.

65> Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, et al: Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 90:1155-60, 1998.

66> Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al: American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 52:92-119, 2002.

67> Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, et al: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 138:209-23, 1994.

68> Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al: Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321:1285-9, 1989.

69> Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85:25-31, 1993.

70> Haffty BG: Radiation therapy and the risk of contralateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:920-1, 2003.

71> Obedian E, Fischer DB, Haffty BG: Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastec-

tomy. *J Clin Oncol* 18:2406-12, 2000.

72> Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al: Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:679-90, 2001.

73> Laden F, Hunter DJ: Environmental risk factors and female breast cancer. *Annu Rev Public Health* 19:101-23, 1998.

74> Terry PD, Rohan TE: Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:953-71, 2002.

75> Ambrosone C: Impact of genesis on the relationship between smoking and breast cancer risk. *J Womens Cancer* 3:17-22, 2001.

76> Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *Jama* 270:1563-8, 1993.

77> Claus EB, Risch NJ, Thompson WD: Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 131:961-72, 1990.

78> Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al: The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 77:2318-24, 1996.

79> Struwing 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* 336:1401-8, 1997.

80> Ford D, Easton DF, Peto J: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 57:1457-62, 1995.

81> Peto J, Collins N, Barfoot R, et al: Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:943-9, 1999.

82> Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, et al: The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:467-73, 2001.

83> Hall JM, Lee MK, Newman B, et al: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-9, 1990.

84> Newman B, Mu H, Butler LM, et al: Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *Jama* 279:915-21, 1998.

85> Whittemore AS, Gong G, Itnyre J: Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 60:496-504, 1997.

86> Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al: BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336:1409-15, 1997.

87> 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. *Jama* 278:1242-50, 1997.

88> Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-90, 1994.

89> Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676-89, 1998.

90> Easton DF, Ford D, Bishop DT: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265-71, 1995.

91> Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al: Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94:1365-72, 2002.

92> Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2

gene linkage. *Cancer* 77:697-709, 1996

93> Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-6, 1999.

94> Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 343:692-5, 1994.

95> Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 14:1730-6; discussion 1737-40, 1996.

96> Krieger N, Hiatt RA: Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am J Epidemiol* 135:619-31, 1992.

97> Mommers EC, Page DL, Dupont WD, et al: Prognostic value of morphometry in patients with normal breast tissue or usual ductal hyperplasia of the breast. *Int J Cancer* 95:282-5, 2001.

98> Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, et al: Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 71:3896-907, 1993.

99> Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al: Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 55:2698-708, 1985.

100> Tavassoli FA, Norris HJ: A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 65:518-29, 1990.

101> Moskowitz M, Gartside P, Wirman JA, et al: Proliferative disorders of the breast as risk factors for breast cancer in a self-selected screened population: pathologic markers. *Radiology* 134:289-91, 1980.

102> Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al: Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:297-301, 1997.

103> Dupont WD, Page DL: Relative risk of breast cancer varies with time since diagnosis of atypical hyperplasia. *Hum Pathol* 20:723-5, 1989.

- 104> Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, et al: Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *Int J Cancer* 100:375-8, 2002.
- 105> Connolly JL, Schnitt SJ: Benign breast disease. Resolved and unresolved issues. *Cancer* 71:1187-9, 1993.
- 106> Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, et al: Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 340:430-6, 1999.
- 107> Page DL, Salhany KE, Jensen RA, et al: Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 78:258-66, 1996.
- 108> Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, et al: Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 86:620-5, 1994.
- 109> 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* 86:600-7, 1994.
- 110> Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al: Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 93:358-66, 2001.
- 111> Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73:643-51, 1994.
- 112> Parmigiani G, Berry D, Aguilar O: Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 62:145-58, 1998.
- 113> Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, et al: Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 89:227-38, 1997.
- 114> Seidman H, Stellman SD, Mushinski MH: A different perspective on breast cancer risk factors: some implications of the nonattributable risk. *CA Cancer J Clin* 32:301-13, 1982.
- 115> O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, et al: Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 8:314-46, 2002.
- 116> Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, et al: Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br J Cancer* 51:271-8, 1985.
- 117> Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, et al: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 56:814-9, 1987.
- 118> Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146-51, 1985.
- 119> Brown TA, Wall JW, Christensen ED, et al: Atypical hyperplasia in the era of stereotactic core needle biopsy. *J Surg Oncol* 67:168-73, 1998.
- 120> Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Re: tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 94:1504, 2002.
- 121> Tchou J HN, Rademaker A et al.: Patient acceptance of tamoxifen as chemoprevention. *ProcAm Soc Clin Oncol* 22:551, 2003.
- 122> Dooley WC, Ljung BM, Veronesi U, et al: Ductal lavage for detection of cellular atypia in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1624-32, 2001.
- 123> Papanicolaou GN, Holmquist DG, Bader GM, et al: Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. *Cancer* 11:377-409, 1958.
- 124> Buehring GC: Screening for breast atypias using exfoliative cytology. *Cancer* 43:1788-99, 1979.
- 125> Petrakis NL, Ernster VL, Sacks ST, et al: Epidemiology of breast fluid secretion: association with breast cancer risk factors and cerumen type. *J Natl Cancer Inst* 67:277-84, 1981.
- 126> Francescatti D WJ: Ductal Lavage: the learning curve. *Proceeding of the Fourth Annual Lynn Sage Symposium, 2002; Chicago, IL. B6, 2002.*
- 127> Woods J, Ekblom GA: Managing high risk patients with ductal lavage. *Proceeding of the Fourth Annual Lynn Sage Symposium, 2002; Chicago, IL. B5, 2002.*
- 128> Khan SA BC, Ramakrishnan R, et al: Proportion of cytologically evaluable samples from duct lavage procedures. *Proceeding of the American Association of Cancer Research Frontiers in Cancer Research, 2002.*
- 129> Hoogerbrugge N, Bult P, de Wit-Levert LM, et al: High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 21:41-5, 2003.
- 130> Evron E, Dooley WC, Umbricht CB, et al: Detection of breast cancer cells in ductal lavage fluid by methylation-specific PCR. *Lancet* 357:1335-6, 2001
- 131> King BL, Crisi GM, Tsai SC, et al: Immunocytochemical analysis of breast cells obtained by ductal lavage. *Cancer* 96:244-9, 2002.
- 132> Khan SA RN, Baird C, et al: Ductal Lavage finding in women with known breast cancer undergoing mastectomy. *Proceeding of the San Antonio Breast Cancer Symposium, 2002.*
- 133> Makita M, Sakamoto G, Akiyama F, et al: Duct endoscopy and endoscopic biopsy in the evaluation of nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat* 18:179-87, 1991.
- 134> Okazaki A, Okazaki M, Asaishi K, et al: Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. *Jpn J Clin Oncol* 21:188-93, 1991.
- 135> Shen KW, Wu J, Lu JS, et al: Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. *Cancer* 89:1512-9, 2000
- 136> Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, et al: Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 132:582-7; discussion 587-8, 2002.