

Prevención farmacológica del cáncer de mama

JOSÉ ENRIQUE ALÉS MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila

RESUMEN

En la actualidad se disponen de modelos para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama que combinan la historia hormonal-reproductiva personal y la del cáncer de mama familiar. En general, estos algoritmos son buenos a nivel poblacional, con capacidades predictivas por encima del 90 %, pero no tanto en cuanto a la concordancia o a la capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (áreas bajo la curva en torno a 0,6). Mejora el resultado si se adaptan al entorno en que van a utilizarse y se incorporan la densidad mamográfica y diversos polimorfismos. Con la ayuda de la inteligencia artificial está incrementándose notablemente la predicción del riesgo a partir de la imagen radiológica, incluso sin factores clínicos. La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva. El uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres posmenopáusicas y de tamoxifeno en premenopáusicas podría disminuir de forma muy significativa los costes personales, sociales y económicos que suponen el diagnóstico y el tratamiento de cada cáncer de mama. La decisión de realizar un tratamiento preventivo para el cáncer de mama debe hacerse valorando cuidadosamente el nivel de riesgo individual y los posibles efectos secundarios de cada tratamiento. Las dosis bajas de tamoxifeno durante menos tiempo del habitualmente recomendado podrían aumentar la difusión general de la quimioprevención. En los próximos años la incorporación de la inteligencia artificial a las técnicas de imagen promete revolucionar el diagnóstico precoz y la estimación personalizada del riesgo de cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Prevención. Cáncer de mama. Quimioprevención. Inteligencia artificial.

ABSTRACT

Several breast cancer risk estimation models are available that combine reproductive factors and family history. These algorithms have been used to select subjects in clinical trials, but they have a low individual prediction power. Attempts to improve this performance have included incorporation of mammographic density and polymorphisms as well as adaptation to specific populations cancer risk. Recent advances in artificial intelligence have substantially improve risk estimation accuracy. Prevention of breast cancer have been consistently and repeatedly demonstrated by manipulating the estrogenic environment in women with different levels of basal risk. Despite the potential impact of aromatase inhibitors and SERMS in reducing the personal, social, and economic burden of breast cancer this strategy is not widely implemented. The finding that low dose of tamoxifen given for three years may suffice to have an important preventative effect may help augment the use of breast cancer chemoprevention. In the near future, the incorporation of artificial intelligence will probably revolutionize early diagnosis and personalized risk estimation in breast cancer.

KEYWORDS: Prevention. Breast cancer. Chemoprevention. Artificial intelligence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial y la principal causa de muerte oncológica en las mujeres. Cada año se diagnostican alrededor de 2 millones de casos globalmente que provocan 626 679 muertes. En España se estiman cifras de 34 088 casos y 6606 muertes anuales (1). En los últimos 10 años la incidencia del cáncer de mama ha mostrado un aumento de aproximadamente un 20 %, pero también una disminución de la mortalidad a un ritmo de un 1,4 % anual. Para el año 2020, su prevalencia a los cinco años se estimó en 144 233 casos, lo que representa aproximadamente el 17 % de todos los tumores (2). El conocimiento de la incidencia, de los factores causales y de las formas de prevención del cáncer de mama es esencial para lograr la disminución de la incidencia y de la mortalidad de esta enfermedad.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA

Los principales factores de riesgo para el cáncer de mama en la población general son el sexo femenino, la edad, la historia hormonal y reproductiva personal y la historia familiar. En una proporción del 5-10 % de las mujeres el riesgo se incrementa notablemente por la existencia de variantes genéticas patogénicas.

Los genes más relacionados con predisposición hereditaria para cáncer de mama son *BRCA1*, *BRCA2* (estos dos los más frecuentes), *PALB2*, *TP53*, *CDH1* y *PTEN*, entre los que se consideran de riesgo alto, y *CHEK2* y *ATM* de riesgo moderado (3).

Entre los factores de riesgo ligados al estilo de vida es importante mencionar la obesidad, que aumenta el riesgo de tumores de mama tras la menopausia, el ejercicio físico, que ejerce un efecto protector antes y después de la menopausia, los tratamientos hormonales (anticonceptivos, y muy especialmente, la terapia hormonal sustitutiva) y el consumo de alcohol (4).

DETERMINACIÓN DEL RIESGO

La cuantificación del riesgo de un individuo o de poblaciones de forma objetiva y reproducible es esencial tanto para el diseño de ensayos clínicos dirigidos a las poblaciones que más puedan beneficiarse de los tratamientos preventivos como para asesorar de forma individual y adecuada a quienes buscan consejo para estimar y reducir su riesgo de cáncer de mama. Las personas portadoras de genes de alto riesgo, como *BRCA1* o *BRCA2*, tienen una probabilidad de riesgo suficientemente alta como para entrar en la categoría de alto riesgo sin necesidad de tener en cuenta otros elementos de riesgo. Igualmente, el riesgo de las personas con antece-

denes de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal se estima entre 3 y 8 veces el de la media de las mujeres. Para el resto de la población son necesarias herramientas adicionales. En la actualidad se dispone de numerosos modelos que combinan diversos factores, fundamentalmente la historia hormonal-reproductiva personal y la de cáncer de mama familiar, para producir un índice o un factor que prediga la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en el futuro. En general, los algoritmos de predicción del riesgo son buenos a nivel poblacional, con capacidades predictivas por encima del 90 %, pero no tanto en cuanto a la concordancia o la capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (áreas bajo la curva en torno a 0,6) (5). Se consigue refinar el resultado si se adaptan al entorno en el que van a utilizarse (6). La densidad mamográfica es un factor independiente que mejora la capacidad predictiva del índice de Gail (7). La inclusión de polimorfismos podría mejorar también los resultados (8). Finalmente, la ayuda de la inteligencia artificial está incrementando notablemente la predicción del riesgo a partir de la imagen radiológica, incluso sin factores clínicos (9, 10).

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

En la década de los noventa del siglo pasado se desarrollaron los ensayos seminales de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. En el estudio P-1 del grupo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) se demostró una reducción del 50 % del riesgo de cáncer de mama en una población de riesgo elevado (11), según el algoritmo de Gail (5). Los ensayos realizados por el Royal Marsden y el grupo italiano se publicaron, inicialmente, como estudios negativos. Más tarde, el ensayo IBIS-1 encontró resultados similares al estudio P-1, aunque el efecto preventivo fue algo menor. Una revisión global de todos los estudios aleatorios de tamoxifeno frente a placebo confirmó definitivamente la disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al “normal” (12). A pesar de ello, el uso de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por el aumento asociado de la incidencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, entre los que destacan el cáncer de endometrio y los fenómenos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos problemas se dan casi exclusivamente en la población posmenopáusica y se atribuyen al componente estrogénico de la acción del tamoxifeno. Sin embargo, mediante un estudio individualizado pueden identificarse mujeres, no solo premenopáusicas, sino también posmenopáusicas, que obtendrían un beneficio netamente favorable del uso del tamoxifeno como reductor del riesgo de cáncer de mama (13). Para ello es preciso un conocimiento y un trabajo adicionales por parte del médico, que no suele

estar habituado en el manejo de cuestiones de prevención ni a considerar los aspectos adicionales que supone intervenir sobre población sana. Esta suma de factores ha motivado que el tamoxifeno se utilice muy por debajo de su potencial preventivo (14).

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero no tiene efectos proliferativos sobre el endometrio. El ensayo MORE, coetáneo de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno, tenía como objetivo secundario la prevención del cáncer de mama y encontró que la incidencia de tumores de mama era mucho menor en las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las tratadas con placebo. La toma de raloxifeno no se asoció con más casos de cáncer de endometrio, pero sí con más episodios de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El estudio CORE, continuación del anterior, confirmó los datos anteriores con un periodo de tratamiento más prolongado (15). Como consecuencia se llevó a cabo el estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19 747 mujeres posmenopáusicas con el resto de los criterios de inclusión del estudio P-1). Los resultados iniciales (16) dieron lugar a la aprobación en 2007 de la indicación de quimioprevención para raloxifeno en Estados Unidos. Ambas ramas mostraron una incidencia similar de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales y no vertebrales. En cambio, la incidencia de cáncer no invasivo (*in situ*) fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. En el apartado de efectos secundarios, en las mujeres tratadas con raloxifeno hubo menos casos de cáncer de endometrio (1,5 frente a 2,0 casos cada 1000 mujeres por año) y también menos casos de embolias pulmonares y de trombosis venosas (3,7 episodios combinados cada 1000 mujeres y año con tamoxifeno y 2,6 con raloxifeno). Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas, pero hubo menos cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9,72 cada 1000 mujeres al año frente a 12,2 cada 1000 mujeres al año con tamoxifeno). En cuanto a la calidad de vida, no hubo una diferencia global entre los dos tratamientos, aunque sí en aspectos particulares. Las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares. En cambio, las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas musculoesqueléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso (17). En una actualización del estudio (18), con un seguimiento de 81 meses en lugar de los 41 meses de la publicación original (21 meses después de terminar el tratamiento del estudio), se observó que el riesgo de cáncer de mama era ahora mayor en el grupo de raloxifeno (riesgo relativo: 1,24; IC 95 %, 1,05-1,47). En conjunto, raloxifeno fue un 24 % menos efectivo en prevenir tumores invasivos y un 22 % menos efectivo en reducir el carcinoma *in situ*. En cambio, raloxifeno continuó mostrando una clara superioridad en el apartado de toxicidad uterina,

con menos cáncer e hiperplasia endometrial. También continuó habiendo menos eventos tromboembólicos, cataratas y sofocos. Contabilizando beneficios y efectos adversos en esta población, con un riesgo medio del 4,03 % de desarrollar cáncer de mama a los 5 años, tamoxifeno previene 20 tumores invasivos y 20 *in situ* por cada 1000 mujeres a cambio de provocar 2,25 cánceres endometriales y 3,3 episodios de tromboembolismo. Las cifras para raloxifeno serían de 15, 16,0 y 2,47, respectivamente. Es decir, el cociente beneficio/riesgo sería de 7,1 para tamoxifeno y de 13,1 para raloxifeno en mujeres no histerectomizadas. Estas cifras suponen un beneficio potencial mayor en magnitud que el conseguido con las medicaciones antihipertensivas e hipocolesteromiantes (19).

Los inhibidores de la aromatasa se han investigado como agentes preventivos debido a los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aromatasa de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo) en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Globalmente, los inhibidores de la aromatasa evitan más recaídas de los tumores de mama hormonossensibles, aunque deben considerarse también los efectos secundarios. El aspecto más importante desde el punto de vista de prevención reside en el hecho de que pueden evitar la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que tamoxifeno (20). El conjunto de los estudios comparativos con tamoxifeno sugiere que los inhibidores de la aromatasa tienen una capacidad adicional de reducir la aparición de tumores contralaterales.

Exemestano es un inhibidor de la aromatasa de tipo esteroideo que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima e impide su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. En el ensayo clínico MAP-3/ Excel21 aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron 4560 mujeres posmenopáusicas, seleccionadas con base en una puntuación superior a 1,67 en la prueba de Gail o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar *in situ* o carcinoma intraductal operado con mastectomía simple). El estudio se cerró con una mediana de seguimiento de 35 meses al alcanzarse el número de eventos previstos en el plan estadístico. La incidencia anual de cáncer de mama se estimó en 0,55 % en la rama de placebo y en un 0,19 % en la rama de exemestano, lo que supone una reducción del 65 % en incidencia (HR: 0,35; IC 95 %, 0,18-0,70). La reducción solo se observó para tumores con receptores hormonales positivos, pero no para tumores sin expresión de receptores hormonales. La incidencia de tumores infiltrantes *in situ* se redujo en conjunto en un 53 % en la rama de exemestano respecto a placebo. El número de mujeres que deben tratarse (NNT) con exemestano para prevenir un episodio de cáncer de mama infiltrante es 26 si el tratamiento se mantiene durante 5 años.

En cuanto a los efectos adversos graves, no hubo diferencias significativas en cuanto a fracturas óseas, eventos cardiovasculares, otros tumores o muertes atribuibles al tratamiento. En un estudio de calidad de vida asociado a MAP.3 (22), se objetivó que con exemestano había un pequeño exceso de efectos negativos sobre los síntomas vasomotores (8 % más), de disfunción sexual y de dolor (4 % más), sobre todo entre los 6 meses y los 2 años de tratamiento. Igualmente, solo un 4 % más de mujeres suspendieron el tratamiento de exemestano en comparación con placebo. Por tanto, exemestano tiene un impacto escaso sobre la calidad de vida de las mujeres y es un agente de prevención del cáncer de mama muy atractivo en mujeres posmenopáusicas. Los datos en la cohorte española del estudio MAP.3 fueron similares a los del estudio global (23).

Respecto a anastrozol, un inhibidor no esteroideo de la aromatasas, en el estudio IBIS-II (24) se asignaron aleatoriamente 1920 mujeres a anastrozol o placebo. Después de 5 años se encontró una reducción del 50 % en tumores invasivos en el grupo de anastrozol (cociente de riesgo: 0,50; IC 95 %, 0,32-0,76; $p = 0,001$), a expensas también solo de tumores con receptores hormonales. La incidencia acumulada de cáncer invasivo e *in situ* a los 7 años fue del 5,6 % en la rama placebo y del 2,8 % en el grupo de anastrozol. Para cáncer de mama invasivo, las cifras a los 7 años serían de un 3,3 % con placebo y de un 1,4 % con anastrozol, arrojando un NNT de 36.

En una aproximación innovadora, DeCensi y cols. han estudiado la eficacia preventiva de dosis bajas (5 mg en lugar de 20 mg) de tamoxifeno durante 3 años en comparación con placebo en 500 mujeres con antecedentes de carcinoma intraductal o hiperplasia atípica. En el grupo con tamoxifeno hubo 14 eventos neoplásicos (invasivos e *in situ*) por 1000 personas-año en comparación con 23,9 eventos en el grupo de placebo (cociente de riesgos: 0,48; IC 95 %, 0,26-0,92; $p = 0,02$). El número necesario de personas tratadas para prevenir un evento fue 22 (IC 95 %, 20-27). No hubo diferencias en efectos adversos, excepto un ligero aumento de sofocos en el grupo de tamoxifeno. Estos resultados hacen que la opción de tamoxifeno a dosis bajas sea muy atractiva, aunque el seguimiento es relativamente corto todavía (25).

La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) considera que tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de aromatasas son potencialmente útiles teniendo en cuenta el perfil individualizado de riesgos y beneficios potenciales de cada mujer (26). Esta guía establece el umbral de riesgo alto en el 3 % de probabilidad de desarrollar cáncer de mama en 5 años, calculado por cualquier método. En la actualización de 2017, la guía GC164 del National Institute for Health and Care Excellence británico incorporó raloxifeno y los inhibidores de aromatasas como agentes preventivos, además de tamoxifeno en mujeres de riesgo alto y moderado (27).

CONCLUSIONES

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva.

Existen grupos numerosos de mujeres que pueden beneficiarse ya hoy día del uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres posmenopáusicas y de tamoxifeno en premenopáusicas y disminuir de forma significativa los costes personales, sociales y económicos que supone el diagnóstico y el tratamiento de cada cáncer de mama.

No obstante, la decisión de ofrecer y de recibir tratamiento preventivo para el cáncer de mama debe hacerse de forma conjunta con las candidatas valorando cuidadosamente el nivel de riesgo individual y los posibles efectos secundarios de cada tratamiento.

En el área terapéutica, la novedad más interesante es la utilidad de dosis bajas de tamoxifeno durante menos tiempo del habitualmente recomendado.

La aplicación de la inteligencia artificial a la estimación del riesgo individual de cada candidata promete revolucionar nuestra aproximación a la prevención del cáncer de mama.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

José Enrique Alés Martínez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Av. Juan Carlos I, s/n
05004 Ávila
e-mail: jeales@saludcastillayleon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. European Cancer Information System (ECIS) (actualizada en 2020) [consultada el 21 octubre de 2022]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):193-200. DOI: 10.1007/s12094-019-02262-0
4. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and Breast cancer. Revised 2018. Pharmaceuticals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol 100 A. Lyon, 2012, pp: 219-311.
5. Gail MH. Twenty-five years of breast cancer risk models and their applications. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):djv042. DOI: 10.1093/jnci/djv042
6. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: A population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):249-59.

7. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R9.
8. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, et al. Impact of a panel of 88 single nucleotide polymorphisms on the risk of breast cancer in high-risk women: Results from two randomized tamoxifen prevention trials. *J Clin Oncol* 2017;35:743-50.
9. Eriksson M, Destounis S, Czene K, Zeiberg A, Day R, Conant EF, et al. A risk model for digital breast tomosynthesis to predict breast cancer and guide clinical care. *Sci Transl Med* 2022;14(644):eabn3971. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3971
10. Yala A, Mikhael PG, Lehman C, Lin G, Strand F, Wan YL, et al. Optimizing risk-based breast cancer screening policies with reinforcement learning. *Nat Med* 2022;28(1):136-43. DOI: 10.1038/s41591-021-01599-w
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
12. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
13. MH Gail, JP Costantino, J Bryant, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(21):1829-46.
14. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, et al. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):443-6.
15. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1751-61.
16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2727-41.
17. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2742-51.
18. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696-706.
19. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2327-3.
20. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.
21. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91.
22. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1427-36.
23. Alés-Martínez JE, Ruiz A, Chacón JJ, et al. Preventive treatments for breast cancer: recent developments. *Clin Transl Oncol* 2015;17(4):257-63.
24. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-8.
25. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. randomized placebo-controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37.
26. U.S. Preventive Services. Task force. Breast Cancer: Medication Use to Reduce Risk. Draft Recommendation Statement. January 15, 2019 [último acceso : 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/draft-recommendation-statement/breast-cancer-medications-for-risk-reduction>
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast. Clinical guideline [CG164]. Published: 25 June 2013. Last updated: 20 November 2019 [consultado: 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>