

Patología mamaria

Dr. Gerardo Hernández,¹ Dra. Jemcy Jahon,² Dr. Ricardo Paredes.¹

¹Cirujano Oncólogo Mastólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. ²Médico Radiólogo Imagenólogo Mastólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Unidad DAMAS (Diagnóstico Avanzado para la Mujer Activa en Salud).

CONTENIDO:

1. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Venezuela
2. Factores de riesgo a considerar en la evaluación mastológica
3. Evaluación imagenológica de la mama.
4. Terapia hormonal

1. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Venezuela

El cáncer en general es un problema de salud pública a nivel mundial. El cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de incidencia a nivel mundial y primera causa de muerte en muchos países. En Venezuela, representa la primera causa de incidencia y mortalidad por cáncer desde el año 2009, por lo que constituye un problema de salud pública y al revestir tal carácter requiere la identificación de los factores de riesgo, a fin de ampliar el campo de acción sobre los diferentes niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria.

La incidencia para el año 2015 fue de 6293 nuevos casos, con mayor número de casos entre los 45-54 años (1798). El 23,7 % de estos nuevos casos son en mujeres menores de 44 años. Cada día se diagnostican 17 casos nuevos. La tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad en los últimos 50 años muestra un aumento lento. El promedio de edad en el que se diagnostica la enfermedad es de 53 años. Las mayores tasas de incidencia de la enfermedad se encuentran en los estados de Vargas, Distrito Capital, Carabobo, Miranda, Aragua, Nueva Esparta, Lara y Zulia, que son las regiones de mayor desarrollo comercial o industrial.

La mortalidad para el año 2013 fue de 2063 mujeres, con mayor número de casos entre los 55-64 años (546). El 14,8 % de las muertes se encuentra en menores de 44 años (1).

2. Factores de riesgo a considerar en la evaluación mastológica

Para el cáncer de mama se reconocen dentro de los factores de riesgo:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Antecedentes familiares o personales de cáncer de mama.
 - Familiares de primer grado: madre-hermana-hija: un familiar RR 3,1 / 2 familiares RR 6,8.
 - Antecedentes paternos: cáncer de próstata.
 - Familiares de segundo grado: tía-abuela-prima paternos RR 1,6 / maternos RR 1,4 / dos o más RR 2,2
 - Edad de los familiares: si el o los familiares afectados son menores de 50 años el riesgo conferido es mayor.
 - Bilateralidad: el riesgo es mayor.
 - Carcinoma de ovario, colon y próstata: relacionado con cáncer mamario familiar asociado a BRCA1 y BRCA2.

3. Evaluación hormonal personal

- Edad de la menarquia: menarquia antes de los 11 años aumenta el riesgo: RR < 2.
- Edad de la menopausia: menopausia después de los 55 años aumenta el riesgo: RR < 2.
- Nuliparidad: RR < 2.
- Edad del primer embarazo a término: primer embarazo a término después de los 30 años el RR es mayor y similar a lo observado en las nulíparas. Se ha demostrado que el embarazo temprano les da a las células epiteliales mamarias una firma genómica que las hace más refractarias a la transformación maligna (células madre tipo 2). Estas células contienen

genes específicos que controlan la respuesta inmune, apoptosis, reparación del ADN. Sus proteínas codificadas pueden servir como biomarcadores de protección para el cáncer de mama.

- Lactancia: no se ha confirmado su efecto protector.

4. Factores hormonales

Los estrógenos endógenos pueden tener una influencia negativa en aquellas mujeres con susceptibilidad genética.

El riesgo de cáncer de mama se incrementa con el uso de terapia combinada, estrógenos (E) + progestágenos (P), por más de 5 años. El riesgo disminuye a los 2 años de suspendida y se iguala a la de la nunca usuaria en un lapso de 5 años. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (2) demostró un aumento del cáncer de mama en la rama de E + P con RR de 1,26. En términos absolutos se presentaron 8 cánceres invasivos adicionales por 10 000 mujeres x año con el uso de la TH por más de 5 años; no hubo diferencia entre el uso continuo o secuencial de los progestágenos. En revisiones más recientes, los estudios han evidenciado un aparente aumento del cáncer de mama con TH combinada en pacientes con TH previa. En pacientes no tratadas previamente, no se evidenció un aumento significativo del riesgo luego de 11 años de seguimiento (2, 3).

En la rama del WHI con estrógenos solos (3) no se demostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama después de 7,1 años de uso promedio, con 8 casos menos de cáncer de mama invasivo x 10 000 mujeres x año de uso (RR 0,77). Muy contrario a mostrar un aumento del riesgo, demostró una disminución, la cual no fue significativa. Esta reducción se mantuvo evidente con un seguimiento medio de 13 años, sobre todo en mujeres sin uso previo de TH. La progesterona natural micronizada en asociación con estrógenos orales o percutáneos no representa riesgo o se asocia a un riesgo bajo de cáncer de mama, como

lo demostró el estudio E3N (4).

Para el momento actual los datos no son suficientes para evaluar el efecto de los diferentes tipos y vías de administración de estrógenos y progestágenos y el efecto de la terapia androgénica en relación con cáncer de mama.

La tibolona confiere un aumento en el riesgo relativo a desarrollar cáncer mamario reportado en el Estudio del Millón de Mujeres: RR 1,45 (5). Sin embargo, diversos estudios observacionales y casos control no han demostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de tibolona. Están en curso estudios aleatorizados cuyos resultados se publicarán en próximos años.

5. Enfermedades mamarias de tipo proliferativas.

- Lesiones no proliferativas: las lesiones como los quistes simples, ectasia ductal, fibroadenomas, mastitis, fibrosis, metaplasia apocrina, no confieren riesgo para cáncer mamario. La presencia de quistes complejos, en ciertos casos, hace necesaria la realización de estudios histológicos.
- Lesiones proliferativas sin atipias: papiloma intraductal, adenosis esclerosante, cicatriz radial (RR 1,5-2,0).
- Lesiones proliferativas con atipias: hiperplasia ductal y lobulillar: RR 4,5- 5,5. Las lesiones de células columnares (LCC) constituyen un espectro de alteraciones histológicas que afectan a las unidades ductolobulillares terminales (UDLTs), que se conocen desde hace décadas. Pueden presentar grados variables de proliferación y atipia, aunque no suficiente para el diagnóstico de hiperplasia ductal atípica (HDA) o carcinoma ductal in situ (CDIS). Se ha propuesto el término de “atipia de epitelio plano” (AEP) para el cambio de células columnares con atipias y la engloba dentro del concepto de neoplasia ductal intraepitelial (6).

- Carcinoma ductal y lobulillar in situ no comedo: RR > 4.

- Antecedente de carcinoma de mama previo.

6. Densidad mamaria: epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es significativamente mayor en aquellas mujeres con elevada densidad mamaria (7).

7. Dietas ricas en grasas saturadas.

8. Obesidad: el riesgo de cáncer mamario aumenta 3,1 % por cada elevación de 1 kg/m² del índice de masa corporal (8).

9. Sedentarismo: se ha demostrado una disminución de riesgo en las mujeres que realizan ejercicio físico continuo (5).

3. Evaluación imagenológica

A. La mamografía (Mx): según la OMS, cada año más de un millón de mujeres (1 380 000) son diagnosticadas de cáncer de mama y un 1/3 de ellas mueren por esta causa (458 000 mujeres) y la mamografía (Mx) sigue siendo el estándar de oro de los métodos diagnósticos, permitiendo el diagnóstico de lesiones cada vez más precoces y el logro de una disminución de la mortalidad entre 30 % y 50 % (9).

Está basada en la diferencia de los valores de atenuación a los Rayos X de las diferentes estructuras que conforman la glándula mamaria, que estimulan una película radiológica en el caso de la mamografía analógica (MA) o de un receptor en el caso de la mamografía digital (MD). Algunos estudios publicados, demuestran que la sensibilidad de la mamografía en mamas extremadamente densas es de 30 % comparada con 80 % en mamas con poco tejido denso, sabiendo que el promedio de sensibilidad general de la mamografía es de aproximadamente 70 %. Una de las razones para la limitada sensibilidad de la mama densa es el ruido estructural, creado por la superposición del tejido mamario normal, lo cual hace que al radiólogo le resulte más difícil apreciar una imagen sugestiva de cáncer,

ya que esta puede quedar oculta por el tejido mamario normal (9). Las guías de la Asociación Norteamericana de Cáncer (ACS) y del Colegio Americano de Radiología (ACR) recomiendan la pesquisa mamográfica a partir de los 40 años (9, 10). La mayoría de las sociedades recomiendan que la periodicidad de la pesquisa sea cada 2 años en mujeres entre los 50 – 65 años (9, 10). Tanto la ACS, ACR como la Asociación Americana de Geriátrica, recomiendan mantener la pesquisa mamográfica mientras que el estado de salud de la mujer sea adecuado, con adecuada expectativa de salud y mientras sea candidata a tratamiento (9 - 11). Sin embargo; no existen trabajos que hablen de pesquisa en mujeres mayores de 75 años (11). La Sociedad Venezolana de Mastología, en su Reunión N° 11, después de horas de discusión acerca del inicio de la pesquisa oportunista con mamografía, no logró un consenso acerca de la edad de inicio, pues según el criterio de la mitad de los especialistas presentes la pesquisa oportunista debe comenzar a partir de los treinta y cinco (35) años, con controles anuales, todo ello con base en características poblacionales del país y en la experiencia de los participantes. La otra mitad fue partidaria de que debía iniciarse a los cuarenta (40) años. Por lo que queda a criterio médico empezar entre los treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años, en ambos casos con controles anuales. Pero, en lo que sí estuvieron de acuerdo todos los participantes fue que, a partir de los cuarenta (40) años, los controles deben ser anuales, planteando realizar la pesquisa en mujeres de más de 75 años cada dos años, si es su deseo y por supuesto si tiene comorbilidades leves (12).

En la actualidad se encuentra varios tipos de estudios mamográficos: analógicos, digitales 2D (MD) y digitales 3D o tomosíntesis mamaria digital (DBT), existiendo ventajas evidentes entre la MA y la MD: entre 20 % y 80 % menor exposición a las radiaciones, logra mejor definición, permite, mediante programas de computación, ampliar y modificar una imagen, variar colores, tonos, intensidades y contrastes, todo lo cual condiciona a una menor tasa de rellamados, con una mayor detección de cáncer (13). Aunque la DBT tiene un costo inicial más alto que un examen de MD, en realidad puede ayudar a controlar los costos de detección del cáncer, de acuerdo con los hallazgos preliminares (PD705) presentados por investigadores de la *Perelman School of Medicine*, en la Universidad de Pensilvania, durante el Simposio 2017 del *San Antonio*

Breast Cancer. La DBT es más rentable en términos de sistema de salud o detección a nivel de población cuando se comparan la DBT y la MD de acuerdo con cuatro aspectos: verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos (FN) en el puntaje de *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS) (14).

En cuanto a las mujeres en quienes se iniciará la terapia hormonal (TH), es de vital importancia que se realice una mamografía de alta calidad antes del inicio de cualquier régimen. La TH condiciona un aumento de la densidad mamaria hasta en 30 % de las usuarias. Este aumento determina una disminución en la sensibilidad mamográfica y es mayor en los regímenes combinados (E + P), lo que sugiere un acortamiento en el intervalo entre los controles mamográficos. Estudios han demostrado que la tibolona produce un incremento menor de la densidad mamográfica (15). Luego de la mamografía de base, se sugiere realizar el primer control mamográfico a partir de los 6 meses del inicio de la TH para establecer el nuevo patrón imagenológico. Posterior a esto, el seguimiento debe ser anual y, de aparecer algún signo o síntoma de enfermedad mamaria, se debe evaluar imagenológicamente, sin importar el tiempo transcurrido desde la última evaluación. Los cambios mamográficos atribuibles a la TH son dinámicos desde su inicio, se mantienen durante su empleo y se revierten al suspenderla. Ante cualquier cambio imagenológico, con o sin manifestación clínica, se debe suspender la TH, caracterizar la imagen y realizar biopsia de ser necesario; si esta es negativa, se puede reiniciar la TH. Si la biopsia no está indicada, es idóneo suspender la TH por un período de 6 meses y reevaluar imagenológicamente.

Las imágenes de sospecha (BIRADS 4—5) son contraindicación absoluta de TH hasta descartarse malignidad.

B. El ultrasonido (Us) (16) no puede ser usado como método de pesquisa, sin embargo, es un extraordinario método complementario de la mamografía en la evaluación mamaria, en especial en aquellas mujeres con mamas densas y negativas desde el punto de vista mamográfico, encontrándose dentro de sus principales indicaciones:

- Pacientes con mamas mamográficamente densas con o sin alteración palpable.
- Para diferenciación entre lesiones quísticas y sólidas, en las alteraciones palpables y/o mamográficas.
- Evaluación de pacientes con secreción serosa o sanguinolenta espontánea y unilateral.
- Valoración de multicentricidad o extensión tumoral en pacientes con diagnóstico de cáncer, para su estadificación.
- Como método de seguimiento en pacientes en tratamiento quimioadyuvante.
- Reevaluación de pacientes con hallazgos sospechosos de cáncer en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) cuando no es posible su verificación histológica (*second look ultrasound*).
- Como método guía para procedimientos intervencionistas tanto diagnósticos (biopsias) como de localizaciones prequirúrgicas.

C. La resonancia magnética nuclear (RMN): la RMN no puede sustituir a la mamografía en la pesquisa mamaria. La RMN debe considerarse:

- En pacientes con mutación probada en BRCA1, BRCA2, TP53 o PTEN, o no probada, con historia familiar o riesgo personal mayor a 20 % o 25 % de acuerdo con los modelos de riesgo: la resonancia magnética se puede utilizar junto con la mamografía, para la pesquisa de pacientes de alto riesgo de 30 a 69 años (16 - 19).
- No existen estudios que demuestren que la mamografía de pesquisa reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, siendo la sensibilidad de la RMN más del doble que la de la mamografía sola, oscila entre 71 % a 100 % (9, 16 - 19).
- En pacientes con alto riesgo personal y familiar y mamas densas.

- Las pacientes portadoras de implantes mamarios, pueden ser evaluadas con mamografía, mediante la realización de una adecuada técnica que permita estudiar la totalidad del tejido mamario, y es recomendable complementar con ultrasonido. También se debe considerar el uso de la RMN en este grupo de pacientes ante cualquier duda diagnóstica.

4. Terapia hormonal

La terapia hormonal (TH) sigue siendo el tratamiento más efectivo para el control de los síntomas vasomotores y genitourinarios. Igualmente disminuye la pérdida de masa ósea y el riesgo a fractura.

Los riesgos de la TH van a depender del tipo, dosis, duración de su administración, momento de su inicio, uso y tipo de progestágeno combinado con el estrógeno. El tratamiento debe ser individualizado para identificar la más apropiada TH, dosis, tipo, vía de administración y duración, con el fin de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos.

Se deben realizar reevaluaciones periódicas para decidir la continuación o retiro de la misma (20):

1. Lesiones benignas

La TH puede asociarse con aumento de la congestión, sensibilidad y nodularidad mamaria. Las lesiones como quistes y fibroadenomas pudieran aumentar de tamaño, pero su existencia no contraindica su uso. Ante la presencia de lesiones proliferativas sin atipias, el empleo de TH debe ser individualizado.

2. Lesiones proliferativas con atipias y/o cáncer: contraindica el uso de TH.

3. Pacientes con síntomas climatéricos y cáncer de mama

Existe suficiente evidencia que demuestra que el uso de TH en pacientes que hayan sido tratadas por cáncer de mama está contraindicado. La

mayoría de los trabajos aleatorizados demuestran un incremento en el desarrollo de recidivas en las pacientes sometidas a TH y tratadas por cáncer de mama. El estudio HABITS (21) demostró un aumento del riesgo (RR: 3,3) para desarrollar recidivas de cáncer de mama por lo cual fue suspendido en diciembre de 2003. En el estudio STOCKHOLM (22), el riesgo de cáncer de mama no fue asociado con la TH, con un RR: 0,82. Sin embargo este último fue suspendido por problemas de reclutamiento y heterogeneidad de la muestra. En el estudio LIBERATE (23), realizado en paciente con antecedentes de cáncer de mama a quienes se les administró tibolona, se encontró un aumento en las recidivas, por lo cual fue suspendido en marzo de 2007.

Sin embargo, estrógenos tipo estriol, a baja dosis, intravaginal, pueden ser una opción de tratamiento efectivo para la atrofia urogenital importante, con mínima absorción sistémica. Su uso debe ser considerado cuando persisten síntomas luego de tratamientos no hormonales y en estricto seguimiento oncológico (24).

4. ¿Cómo influye la TH en aquellas mujeres que desarrollan cáncer de mama durante su uso?

La mayoría de los trabajos, con excepción del WHI (rama E + P) (2), demostraron que las pacientes que desarrollan cáncer mamario durante el uso de la TH tienen mayor incidencia de tumores detectados mamográficamente (subclínicos), de menor tamaño (T1), de bajo grado nuclear, receptores hormonales positivos, ganglios negativos (N0), con una mejor sobrevida en comparación con las no usuarias de TH.

5. Pacientes portadoras del gen BRCA1 y 2

Estudios observacionales limitados no evidencian aumento del riesgo para cáncer de mama en mujeres con TH e historia familiar de mutación del gen, al igual que su uso en mujeres sometidas a ooforectomía (25).

REFERENCIAS

1. Sociedad Anticancerosa de Venezuela [En línea]. Caracas: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela; 2016. [Revisado: 22 de febrero 2018] Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2016>.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (3): 321-333.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1701-1712
4. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107 (1): 103-111
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362 (9382): 419-427.
6. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F, Longerich T, Penzel R, Schirmacher P, et al. Transitions between flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (8): 1247-1252.
7. Hruska CB, Scott CG, Connors AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, et al. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: A case-control study. *Breast Cancer Res*. 2016; 18 (1): 42.
8. Gravena AAF, Romeiro Lopes TC, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19 (9): 2429-2436
9. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2013; 10 (1): 11-14.
10. American Cancer Society [En línea]. Georgia: American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer; 2013. [Acceso octubre 14, 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>.

11. Breast cancer Screening in older women. American Geriatric Society Clinical Practice Committee. *J Am Geriatric Soc.* 2000; 48 (7): 842-844.
12. Peña J, Pérez J, Jahon J, Muñoz J, Undreiner E, Bianchi G, et al. Consenso de detección temprana de cáncer de mama. *Pesquisa oportunista. Pesquisa en cáncer de mama. Rev Venez Oncol.* 2017; 29 (2): 141-159
13. Hardesty L. Issues to consider before implementing digital breast tomosynthesis into a breast imaging practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 204 (3): 681-684.
14. Simon N. 3-D mammograms — are they worth the cost? [En línea]. Washington DC: AARP. Health. Conditions & treatments. [Acceso noviembre 5, 2017]. Disponible en: aarp.org/health/conditions-treatments/info-04-2013/3d-mammograms-risks-benefits.html
15. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (4): 717-722.
16. Jahon J. Imagenología mamaria en cáncer de mama. En: Hernández Muñoz G, Bernardello E, Piotti J, Barros A, editores. 2ª edición. Caracas: Editorial Mc Graw Hill; 2007. p 269-281
17. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57 (2): 75-89.
18. National Comprehensive Cancer Network [En línea]. Plymouth Meeting: Breast Cancer Screening and Diagnosis; junio 2017. [Acceso febrero 3, 2018]. Disponible en: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Breast_Cancer_Screening_and_Diagnosis.pdf
19. Morris EA. American College of Radiology. [En línea]. Virginia: ACR Practice Guideline for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast (2013). [Acceso febrero 3, 2018]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-contrast-breast.pdf>
20. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause;* 2017; 24 (7): 728-753.
21. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453-455.
22. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):65-73.
23. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breastcancer patients with vasomotor symptoms: a doubleblind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 135-146.
24. Farrell R. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecologic Practice, ACOG Committee Opinion No. 659 summary: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (3): 618-619.
25. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (5): 33-40.