

## RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES CON PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA.

RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN WITH BENIGN BREAST DISEASE.

Ángel Fernández T.<sup>1,2</sup>; Aldo Reigosa Y.<sup>1</sup>

### ABSTRACT

*Benign breast disease including lumps or abnormalities state of the mammary gland. They are a heterogeneous group of lesions that include developmental abnormalities, inflammatory lesions, epithelial and stromal proliferation, and neoplasia. The objective of the research is to perform a clinical and pathological description of benign breast lesions frequently, to publicize the risk involved with each; in the development of breast cancer. Remarkably, some of these lesions are associated with a risk for developing the disease, however, only the ductal hyperplasia and lobular atypical papilloma, have shown a clear tendency to increase it, but not other injuries that require the concurrent with or proliferative disease without atypia, to cause an increased risk.*

**KEY WORDS:** Breast cancer, hyperplasia, breast pathology.

### RESUMEN

*La enfermedad benigna de la mama incluye nódulos o anomalías del estado de la glándula mamaria. Constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen anormalidades del desarrollo, lesiones inflamatorias, proliferaciones epiteliales y estromales, y neoplasias. El objetivo de esta investigación documental es realizar una descripción clínico-patológica de las lesiones benignas de mama más frecuentes, para dar a conocer el riesgo implícito que tienen cada una de ellas en el desarrollo del cáncer de mama. Cabe destacar, que algunas de estas lesiones están asociadas a un riesgo para desarrollar la enfermedad, sin embargo, sólo la hiperplasia ductal y lobulillar atípica y el papiloma, han mostrado una clara tendencia a elevar el mismo, no así otras lesiones que necesitan de la concurrencia de enfermedad proliferativa con o sin atipia, para ocasionar un incremento del riesgo.*

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama, hiperplasia, patología mamaria.

### INTRODUCCIÓN

La mama es una glándula túbulo alveolar que está constituida por 15 a 20 lóbulos, denominados lóbulos mamarios, que constituyen las unidades estructurales básicas de la glándula. Cada uno de estos lóbulos cuenta con su propio conducto excretor, los conductos galactóforos, los cuales se unen unos con otros, por lo tanto, en el pezón hay sólo 5 a 10 de éstos. Un poco antes de su desembocadura en el pezón, cada uno de los conductos presenta una dilatación fusiforme

llamada seno galactóforo o lactífero, posteriormente, el conducto se vuelve a adelgazar para desembocar en el pezón.<sup>1</sup> (Figura 1a)

Cada lóbulo contiene un conjunto de unidades más pequeñas de forma ovoidea, los lobulillos mamarios; los conductos galactóforos, al penetrar al lóbulo se dividen en innumerables ramificaciones destinadas a cada uno de estos lobulillos tomando entonces el nombre de conductos interlobulillares. Dentro de los lobulillos estos conductos vuelven a dividirse tomando el nombre de conductos terminales intralobulillares en cuyo extremo ciego se reúne una colección de 100 o más acinos o alvéolos para constituir la unidad ducto lobular terminal, verdadera unidad secretora de la mama.<sup>2</sup>

El epitelio de revestimiento de los conductos galactóforos está formado por dos capas de células epiteliales cilíndricas o cúbicas apoyadas en una membrana basal, pero en su desembocadura presentan

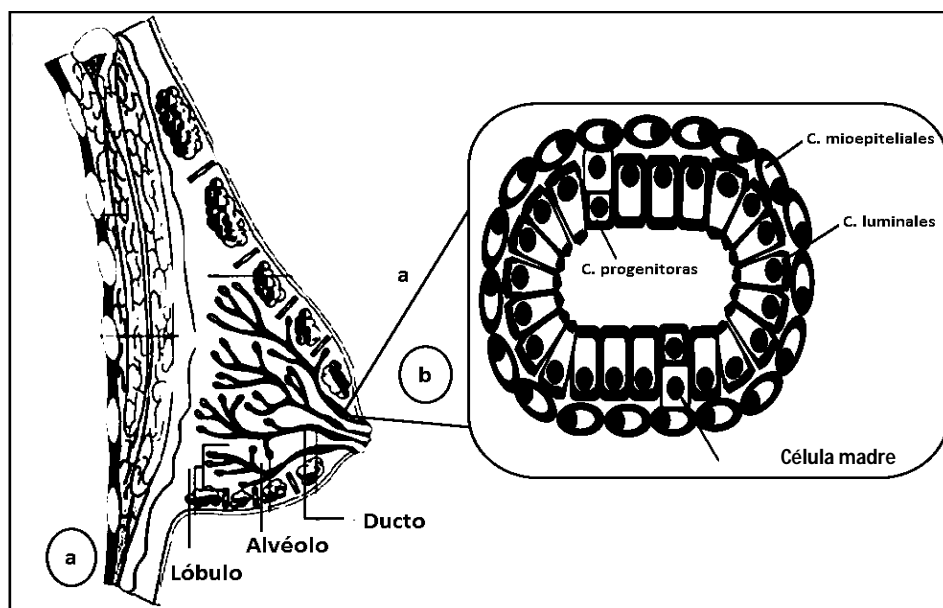
Recibido: Julio, 2014 Aprobado: Febrero, 2015

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Correspondencia: angelbiouc@gmail.com

**Figura 1. Mama. a) Histología. b) Esquema del componente epitelial.**



un epitelio plano estratificado queratinizado similar al que cubre la piel del pezón. Por su parte, la pared de los conductos intralobulillares, las porciones secretoras y los alvéolos están constituidos por una membrana basal, una capa de células mioepiteliales (basales) y una capa de células glandulares cúbicas (luminales). (Figura 1b)<sup>3</sup>

El cáncer de mama ocurre cuando algunas de estas células crecen sin control, debido a que escapan de los exquisitos controles que regulan la multiplicación celular, ocasionando una proliferación celular sin respuesta a la regulación.<sup>4,5</sup>

Este tipo de carcinoma de mama, es una enfermedad heterogénea compuesta de un número creciente de subtipos biológicos reconocidos, con una sustancial variabilidad en la evolución de la enfermedad dentro de cada categoría. Generalmente se acepta que el curso clínico variado de pacientes con tumores histológicamente idénticos, son el resultado de diferencias moleculares. Actualmente, existen cuatro clases moleculares de carcinoma de mama: a) luminal A, b) luminal B, c) HER2 y d) triple negativo (TN).<sup>6-11</sup>

El cáncer de mama representa un problema de salud pública en muchos países desarrollados y en vías de desarrollo y considerando los dos sexos, es el segundo en frecuencia en el mundo después del cáncer de pulmón

y el más frecuente en mujeres. En Venezuela, constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, ocupando el segundo lugar el carcinoma de cuello uterino.<sup>12,13</sup>

#### **Factores de riesgo de cáncer de mama**

Hasta hace poco tiempo atrás, los esfuerzos médicos se concentraban en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del cáncer de mama. La incorporación de programas de pesquisa precoz, screening o tamizaje por mamografía, ha permitido diagnosticar tumores cada vez más pequeños, disminuyendo en aproximadamente 30% la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años. En la actualidad, se han identificado diferentes factores de riesgo que están presentes en mujeres sanas, y que las hacen aumentar en distinto grado, su probabilidad de desarrollar un cáncer mamario en el futuro.<sup>14,15</sup>

Un factor de riesgo es cualquier variable que aumente el riesgo de cáncer de mama. Diversos estudios observacionales han permitido identificar estos factores y estimar la magnitud del riesgo asociado a ellos. Se pueden clasificar en factores de riesgo alto o moderado, aquellos que aumentan en 2 o más veces el riesgo y factores de riesgo bajo, los que aumentan en menos de 2 veces el riesgo de desarrollar la patología.<sup>16-18</sup>

a) Riesgo alto o moderado: <sup>19</sup>

- Portadoras de mutaciones de los genes BRCA 1 y 2 (Breast Cáncer, por sus siglas en inglés). Estos genes están encargados de mantener la integridad genómica y reparar errores de cortes del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- Lesiones proliferativas de la mama sin y con atipias.
- Familiares de primer grado (madre, hija) con cáncer bilateral (ambas mamas) o cáncer antes de los 50 años, sin mutaciones demostradas.
- Antecedente personal de cáncer de mama.

b) Riesgo bajo:<sup>19</sup>

- Lesiones no proliferativas de la mama.
- Edad mayor de 60 años.
- Historia familiar de cáncer de mama de segundo o tercer grado (hermana, abuela).
- Factores reproductivos (menarquía precoz, menopausia tardía o después de los 55 años, nuliparidad o primer parto después de los 35 años).
- Terapia de reemplazo hormonal a largo plazo (más de 5 años).
- Ingesta crónica de alcohol o tabaquismo prolongado.
- Obesidad, estilo de vida.

Aunque se han identificado numerosos factores de riesgo para cáncer de mama, aproximadamente 20% de las pacientes afectadas tiene alguno. La importancia de identificarlos, radica en que permite establecer el riesgo de cada mujer y la posibilidad de desarrollar estrategias de vigilancia y prevención, que incluyen, por ejemplo, la investigación de marcadores genéticos de riesgo para cáncer de mama, como los genes BRCA, o la realización de una biopsia para el diagnóstico anatomopatológico de una lesión mamaria, previamente detectada en evaluaciones clínicas o mamográficas.<sup>16,20</sup>

### Genes BRAC y el riesgo de cáncer de mama

BRCA1 es un gen supresor de tumores humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación

incontrolada. La proteína BRCA1 producto de este gen, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN. BRCA1 está situado en el brazo largo del cromosoma 17. En las mujeres portadoras de mutaciones en el gen, el riesgo acumulado hasta los 70 años se estima entre 50 y 95% para cáncer de mama y entre 22 y 66% para cáncer de ovario.<sup>20,21</sup>

Por su parte, la proteína BRCA2 es una proteína codificada en humanos por el gen BRCA2 (localizado en el brazo largo del cromosoma 13). Al igual que el BRCA1, el BRCA2 pertenece a la familia de genes supresores de tumores y está implicado en la reparación de errores de cortes en la doble hebra de ADN. Las alteraciones de este gen podrían ser responsables del 25-30% de los casos de cáncer de mama. La mujer portadora de la mutación BRCA2 tiene un riesgo aproximado de 50-85% para desarrollar cáncer de mama y de 15-20% para cáncer de ovario.<sup>21,22</sup>

La mayoría de los casos de cáncer de mama no tienen una causa identificable, pero aproximadamente de 5 al 10% son causados por mutaciones genéticas hereditarias. A pesar de que se conocen otros genes como causantes del cáncer de mama hereditario, la mayor parte de los estudios que evalúan las estrategias de manejo clínico se han centrado en mujeres con mutaciones en los genes BRAC. Las mujeres portadoras de mutaciones en estos genes tienen un aumento significativo del riesgo a lo largo de su vida de padecer esta patología, comparado con el riesgo de la población femenina en general.<sup>22</sup>

Los criterios para indicar estos análisis varían de acuerdo con el país y con la población estudiada. No existen criterios de selección unánimes, pero todos incluyen los indicios de riesgo de predisposición heredada: número de casos de cáncer de mama y ovario en la familia, edad precoz del diagnóstico, presencia de cáncer de mama bilateral o masculino.<sup>23,24</sup>

En caso de no haber una historia familiar, debe indicarse a todas aquellas mujeres que tengan cáncer de mama TN y que hayan sido diagnosticadas a los 40 años de edad o antes, también a todas aquellas mujeres con cáncer de ovario. En el caso de que estas condiciones no estén presentes, se debe realizar a las mujeres que tengan una historia familiar significativa: dos o más casos de cáncer de mama diagnosticados a temprana edad (menores de 50 años) o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad. Asimismo, se aconseja la realización en mujeres sin cáncer pero con determinadas lesiones benignas de la mama.<sup>25-27</sup>

## Lesiones benignas de la mama y el riesgo de cáncer de mama

La definición de enfermedad benigna de la mama incluye nódulos o anomalías del estado de la glándula mamaria. Constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen anormalidades del desarrollo, lesiones inflamatorias, proliferaciones epiteliales y estromales, y neoplasias. Hay evidencias sustentadas en la observación clínica, que atribuyen el origen de las patologías mamarias benignas a eventos hormonales.<sup>28,29</sup>

No obstante, la coexistencia en una mujer de historia familiar de carcinoma invasor mamario asociado a hallazgos de determinadas lesiones benignas, se consideran factores de riesgo independientes, que condicionarían la aparición de neoplasias invasoras. Asimismo, hay que considerar que la gran mayoría de las variantes de carcinoma invasor de la mama, muestran una clara tendencia evolutiva, en largos períodos de tiempo, a partir de lesiones benignas preexistentes.<sup>28-30</sup>

Tomando en cuenta la clasificación propuesta por Dupont y Page en 1985, basado en la revisión de más de 10 mil biopsias correspondientes a 3.300 mujeres con seguimiento a lo largo de 17 años, las lesiones benignas de la mama se dividen en tres categorías que, de acuerdo a la frecuencia, incluyen: a) lesiones no proliferativas (70% de los casos con enfermedad benigna de la mama), b) lesiones proliferativas sin atipias (26%) y c) lesiones proliferativas con atipias (4%).<sup>31</sup>

A partir de esta clasificación se estableció el riesgo relativo (RR) que tienen las mujeres de padecer cáncer de mama en presencia de patologías específicas, partiendo de un RR = 1 en lesiones no proliferativas, RR= 1,5 a 2 en lesiones proliferativas sin atipias, pasando por un RR= 4 - 5 en lesiones proliferativas con atipias y finalmente un RR=8-10 en lesiones malignas preinvasoras, tales como, el carcinoma ductal o lobulillar in situ.<sup>1</sup>

a) Lesiones no proliferativas de la mama (riesgo no incrementado, RR: <1,5): Agrupa la mayoría de las variables histológicas y entre las más frecuentes se incluyen:<sup>3</sup>

- Fibroadenoma. Es la segunda lesión más frecuente en la mujer joven, con una mayor incidencia en mujeres menores 25 años e infrecuentes en edad avanzada. Se presenta usualmente como un nódulo firme, esférico, con márgenes lisos y con una gran movilidad, sin adherencia a la piel o planos profundos, generalmente

indoloro, solitario, pero puede acompañarse de otros nódulos en la misma mama o ser bilaterales. Están compuestos por una proliferación de tejido epitelial y estromal de múltiples lobulillos mamarios.<sup>32</sup>

Su etiología es desconocida, aunque se sabe que es un tumor dependiente de hormonas, íntimamente relacionado con los estrógenos, con presencia de receptores hormonales. Usualmente aparecen en el cuadrante supero-externo de la mama. Varían de tamaño desde menos de 1 hasta 20 cm (fibroadenoma gigante). Se detectan en base a la palpación y los estudios de imagen.<sup>33</sup>

En general son tumores completamente benignos que no están asociados con un riesgo aumentado para cáncer de mama; sin embargo, aproximadamente 50% de ellos pueden tener cambios proliferativos, dando lugar a los llamados fibroadenomas complejos, los cuales pueden tener un riesgo discretamente elevado para cáncer de mama en el futuro, a diferencia de los fibroadenomas puros o simples.<sup>32,34</sup>

Las lesiones malignas preinvasoras que se origina en un fibroadenoma son sumamente infrecuentes. En este contexto el tipo predominante es el carcinoma lobulillar in situ. El grado de riesgo de que se desarrolle una neoplasia lobulillar en el interior de un fibroadenoma no se conoce con certeza, pero es probable que no sea mayor que cuando se observa un carcinoma lobulillar en el contexto habitual.<sup>35</sup>

El riesgo aumentado de desarrollar cáncer parece estar relacionado con fibroadenomas complejos o con proliferación epitelial en tejidos adyacentes, edad avanzada e historia familiar de cáncer de mama, debido a que las mujeres con estos factores, presentan una incidencia de 20% de esta patología durante los primeros 25 años después del diagnóstico. Al afectar mayormente a jóvenes, permite identificar a las pacientes con riesgo, años antes del inicio del cáncer invasivo.<sup>1,32</sup>

- Quiste. Son estructuras llenas de líquido que se originan en la unidad lobular ductal terminal o de un ducto obstruido de la mama. Se presenta a cualquier edad, aunque su incidencia mayor se produce entre los 40 y los 50 años. Los quistes pueden ser múltiples y bilaterales. Su etiología es multicausal, relacionándose principalmente con la pérdida del equilibrio entre los estrógenos y la progesterona en la mujer y con la retención hídrica, hiperprolactinemia, entre otros. Se pueden palpar a partir de los 15 a 20 mm de diámetro, incluso de tamaño menor sin son superficiales. Clínicamente son nódulos bien delimitados, fluctuantes,

redondos u ovalados, blandos y menos móviles que los fibroadenomas y su diagnóstico se realiza fundamentalmente por ecografía.<sup>1</sup>

No hay evidencia de que una mujer con un quiste único tenga más riesgo de padecer cáncer de mama. Se ha demostrado una ligera elevación del riesgo en mujeres con una historia familiar de cáncer y quistes, en oposición con las mujeres que tienen solo antecedente familiar.<sup>28,29</sup>

Hay que destacar en muchos casos que los quistes pueden estar acompañados de fibrosis (formación generalizada de tejido fibroso) del estroma de la glándula mamaria, situación denominada condición fibro-quística, desorden más frecuente de la mama, el cual afecta generalmente a 50% de las mujeres premenopáusicas entre 30 y 50 años. Es una condición en la cual se presentan masas palpables bilaterales en la mama, usualmente asociadas con dolor e hipersensibilidad. Comprende tanto lesiones quísticas (macro y micro) como sólidas, fibrosis, y en ocasiones acompañadas de lesiones proliferativas o no proliferativas, siendo estas últimas las más frecuentes. La etiología se atribuye a un desbalance hormonal. El diagnóstico clínico no tiene relación por sí misma con la posibilidad de un futuro cáncer de la mama.<sup>31,34</sup>

• Ectasia ductal. Es la dilatación (>3 mm) de los conductos galactóforos principales de la región subareolar (situado debajo de la areola del pezón). Se presenta en mujeres en edad fértil, cercanas a la menopausia (40 a 50 años). Cuando el cuadro progresa, se acompaña de fibrosis e inflamación de los tejidos periductales que se esclerosan y se obstruyen. Clínicamente hay secreción multiorifical por el pezón, de aspecto variable, en ocasiones acompañada de masa palpable retroareolar (detrás de la areola), mama difusamente endurecida con retracción del pezón y dolor punzante centro mamario. Aunque la causa exacta es desconocida, el fumar se ha implicado como factor etiológico. No existe evidencia de asociación con riesgo aumentado de cáncer de mama.<sup>31,36</sup>

• Hiperplasia leve. Es el aumento en más de dos pero inferior a cuatro capas del revestimiento epitelial de los ductos mamarios. Normalmente, éstos están delimitados por dos capas de células cuboides bajas con borde luminal especializado y células basales mioepiteliales contráctiles. No existe evidencia de asociación con riesgo aumentado de cáncer de mama.<sup>37</sup>

b) Lesiones proliferativas sin atipia (riesgo ligeramente incrementado, RR=1,5 a 2). La presencia de estas lesiones

lleva implícita un riesgo de cáncer, aun sin la presencia de antecedentes familiares, entre las más frecuentes se incluyen:<sup>31</sup>

• Hiperplasia ductal usual o típica. Es el aumento en más de cinco capas del revestimiento epitelial de los ductos mamarios. Por lo general, estas lesiones no tienen manifestaciones clínicas ni mamográficas, a excepción de los raros casos en los cuales pueden acompañarse de microcalcificaciones. Aunque no es considerada una lesión precursora, mujeres con largo seguimiento han presentado un discreto incremento del RR para el subsiguiente desarrollo de carcinoma ductal invasivo.<sup>37,38</sup>

• Adenosis esclerosante. Se trata de una lesión proliferativa caracterizada por un número o tamaño aumentado del componente glandular, en su mayoría, de las unidades lobulillares, así como de elementos mioepiteliales y del tejido conectivo de la mama, que puede simular un carcinoma infiltrante tanto desde el punto de vista radiológico como macro y microscópicamente. Es más frecuente en mujeres entre 30 y 40 años, donde coexisten el dolor y la presencia de nodularidad al examen físico, con un tamaño de hasta 3-5 cm, en presencia de microcalcificaciones o distorsión arquitectural al estudio mamográfico. Tiene presentación cíclica y predominio premenstrual, desapareciendo con la menstruación.<sup>1, 39, 40</sup>

Se asocia frecuentemente con otras lesiones proliferativas. Se conocen las variantes nodular, apocrina y microglandular. Puede coexistir con carcinoma in situ o infiltrante. Constituye un factor de riesgo para el carcinoma invasivo de la mama, principalmente las variantes esclerosante y microglandular.<sup>39</sup>

• Cicatriz radiada. Se trata de una lesión benigna que en imagenología, macro y microscópicamente simula un carcinoma invasor, debido a que la arquitectura lobular de la glándula mamaria se encuentra distorsionada por el proceso esclerosante. Habitualmente converge con áreas prominentes de lesiones con diferentes patrones de proliferación intraepitelial. Por lo general detectadas por mamografía, sólo ocasionalmente producen una masa palpable, ya que la mayoría de las lesiones son microscópicas (menos de 1 cm). Con frecuencia son múltiples y bilaterales. Por lo general se presenta en mujeres mayores de 30 años. Existe evidencia de que su asociación con cambios atípicos, tamaños y múltiples cicatrices, puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de carcinoma mamario.<sup>14,30</sup>

- **Papiloma intraductal.** Es una proliferación de células epiteliales y mioepiteliales que cubren la luz de los ductos de la glándula mamaria. Es una afección poco común y más frecuente en la mujer entre la cuarta y quinta década, caracterizada clínicamente por derrame sanguinolento o serosanguinolento por el pezón en más del 80% de los casos. En casi la mitad de éstos, la secreción se acompaña por la presencia de una masa palpable unilateral retroareolar de 3 o 4 cm.<sup>41</sup>

Se conocen las variantes central, periférico y atípico. Constituye un factor de riesgo para el carcinoma invasivo de la mama, probablemente debido a la hiperplasia epitelial acompañante.<sup>1</sup>

c) Lesiones proliferativas con atipia (riesgo moderadamente incrementado, RR= 4 a 5): Al igual que en las lesiones proliferativas sin atipias, la presencia de estas lesiones, lleva implícito un riesgo de cáncer, aun sin la presencia de antecedentes familiares:<sup>31</sup>

- **Hiperplasia ductal atípica.** Se define como una lesión proliferativa intraductal en que coexisten patrones de hiperplasia ductal usual y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Poseen algunas pero no todas las características de éste, entre las que se incluyen, diversos grados de atipia celular y arquitectónica. La atipia se basa en la uniformidad de las células y su ordenamiento en el ducto o espacio mamario involucrado. La presencia de esta lesión implica un riesgo de moderado a elevado para el desarrollo de carcinoma invasivo.<sup>37,38</sup>

- **Hiperplasia lobulillar atípica.** Es una afección benigna en la que hay más células de lo normal en los lobulillos de la mama y el aspecto de las células bajo un microscopio es anormal. La presencia de esta lesión implica un riesgo de moderado a elevado para el desarrollo de cáncer de mama.<sup>1,38</sup>

d) Lesiones proliferativas con atipia (riesgo alto, RR= 8 a 10). Se considera en la actualidad que la lesión premaligna mejor caracterizada, está representada por la hiperplasia atípica. Por su parte, el carcinoma in situ es una lesión maligna:<sup>31</sup>

- **Carcinoma ductal o lobulillar in situ.** Los carcinomas no invasores, intraductales o in situ son la forma más precoz de un cáncer de mama, están constituidos por la transformación maligna de las células epiteliales que cubren los lóbulos y los ductos mamarios. Se denomina carcinoma ductal in situ, cuando las células epiteliales ductales se transforman en células malignas y se mantienen en la ubicación anatómica de las células

normales, es decir, no traspasan la membrana basal. Se considera como una inminente lesión maligna preinvasora. Cuando su origen es en los lobulillos mamarios, se denominan carcinoma lobulillar in situ.<sup>42,43</sup>

Todas estas lesiones tienen una definición netamente histológica, sin embargo, se infiere que poseen diferencias genéticas subyacentes que condicionan que algunas permanezcan estables y otras muestren progresión a la patología maligna invasora.<sup>34,44</sup>

Una de las razones de afirmar que la historia natural del cáncer de mama es heterogénea, radica en el hecho de que no siempre se cumple la evolución escalonada de hiperplasia a carcinoma in situ y luego a carcinoma invasor, puesto que en algunos casos, una lesión inicial aparentemente benigna, puede transformarse en un carcinoma diseminado sin necesidad de pasar por todos los estadios intermedios.<sup>37,45,46</sup>

### Estimación de riesgo del cáncer de mama

La predicción de riesgo se logra identificando características que son asociadas con alto o bajo riesgo de desarrollar la enfermedad, y luego combinando aquellas características en un modelo estadístico, para producir una probabilidad estimada de desarrollar la patología en un periodo de tiempo determinado.<sup>47,48</sup>

Existen modelos computacionales estadísticos que nos permiten estimar el riesgo de presentar la enfermedad, estos modelos tienen un buen valor predictivo, al cuantificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a una edad determinada. Esto permite expresar el riesgo en forma cuantitativa con datos numéricos. Los distintos modelos han sido evaluados a través de estudios observacionales y modelos de simulación. El poder objetivar el riesgo, permite al médico educar a las mujeres susceptibles de desarrollar la enfermedad y establecer un manejo racional para la disminución de la incidencia de la patología.<sup>16-18</sup>

Entre los modelos más utilizados está Gail. Es un modelo que se enfoca principalmente en los factores de riesgo no genéticos, diseñado por científicos estadounidenses del National Cancer Institute y el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, que estima el riesgo que presenta una mujer de desarrollar un cáncer invasor.<sup>1</sup>

Las variables consideradas son: a) edad de menarquia, b) edad del primer parto, c) número de biopsias mamarias previas, d) número de familiares de

primer grado con cáncer de mama, e) presencia de hiperplasia ductal atípica y f) etnia. Tanto el modelo de Gail como el modelo de Claus (diseñado para mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama) no deben ser usados cuando existen antecedentes personales o con mutaciones demostradas de los genes BRCA. Para pacientes con sospecha de mutaciones de estos genes, existen otros modelos que permiten calcular el riesgo de presentar la enfermedad: BRCA-PRO®, CancerGene®, Myriad I, Myriad II y Couch.<sup>47</sup>

Las ventajas de estos modelos matemáticos es que establecen en forma rápida y objetiva el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, tienen como desventaja que calculan el riesgo en base a datos poblacionales, existiendo una variación individual que no se puede calcular, además que no usan todas las variables que se relacionan con el aumento de riesgo. La estimación del riesgo es competencia del médico oncólogo y se basa en la evaluación de la historia personal y familiar.<sup>47,48</sup>

### Estrategias de disminución del riesgo

La selección de las pacientes en función de los factores de riesgo puede permitir el descenso de la incidencia de cáncer de mama con medidas de prevención, como la cirugía de reducción de riesgo (extirpación de la mayor parte del tejido glandular mamario), la quimioprevención (uso del tamoxifen administrado durante 5 años) y recomendaciones de cambios en el estilo de vida (realizar actividad física, evitar el sobrepeso, aumentar la ingesta de vegetales y frutas, menor consumo de alcohol y tabaco, entre otros).<sup>31,34</sup>

La conducta por categoría de riesgo incluye:<sup>44,48</sup>

- Riesgo no incrementado, RR= <1,5. Seguir los programas de chequeo, mamografía anual a partir de los 40 años. El uso de quimioprevención no está indicado.
- Riesgo ligeramente incrementado, RR= 1,5 a 2. El chequeo debe ser el mismo que el grupo de ausencia de riesgo. El uso de quimioprevención no está indicado.
- Riesgo moderadamente incrementado, RR= 4 a 5. Mamografía anual a partir de la fecha de diagnóstico independientemente de la edad. Con historia familiar se recomienda además resonancia magnética nuclear (RMN) anual. Empezar el chequeo 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto. El seguimiento de pacientes con mutaciones BRCA debe ser de por vida. Se recomienda exámen clínico semestral. Quimioprevención con tamoxifeno en premenopáusicas. No se recomienda habitualmente cirugía.

- Riesgo alto, RR= 8 a 10. RMN alternada con mamografía cada 6 meses. Examen clínico semestral. El seguimiento de pacientes con mutaciones BRCA debe ser de por vida. Quimioprevención con tamoxifeno. La cirugía profiláctica o mastectomía simple total o subcutánea uni o bilateral es una opción adecuada en algunos casos.

Es importante destacar, que la mamografía es el método de pesquisa por excelencia, que permite un diagnóstico precoz y con ello, una disminución del riesgo de muerte por cáncer de mama. Asimismo, considerar que 70-80% de las mujeres con esta patología no tienen factores de riesgo asociados.<sup>15,16</sup>

### CONCLUSIONES

Las enfermedades benignas de la mama engloban una serie de lesiones clínicas e histopatológicas con una amplia gama de síntomas. Se han clasificado de diferentes formas, y algunos autores como Dupont y Page, Carter y London, entre otros, han establecido una clara asociación entre ciertas enfermedades benignas y el riesgo para desarrollar cáncer.<sup>1</sup>

En resumen, se puede decir que existen diferentes patologías benignas asociadas al riesgo para desarrollar cáncer de mama; sin embargo, sólo la hiperplasia ductal y lobulillar atípica y el papiloma, han mostrado por sí mismos, una clara tendencia a elevar el riesgo para cáncer de mama; no así otras lesiones que necesitan de la concurrencia de enfermedad proliferativa con o sin atipia, para ocasionar un incremento en ese riesgo; tal es el caso, por ejemplo, de los fibroadenomas.<sup>34,44</sup>

No obstante, son necesarios más estudios para determinar el verdadero papel de las diferentes lesiones benignas por sí mismas y no por la presencia de lesiones concurrentes o adyacentes, y de qué forma interactúan con factores independientes como el estado menopáusico y antecedentes familiares de cáncer de mama esporádico o hereditario, este último debido a mutaciones de los genes BRCA.<sup>16,21,22</sup>

Finalmente, es importante destacar, que en relación a la frecuencia de mutaciones en los genes BRCA en la población con cáncer de mama en Venezuela, solo existe publicado el trabajo de Lara y col.,<sup>49</sup> quienes identifican algunas mutaciones en 94 pacientes analizadas. Sin embargo, no se tienen estudios preliminares en la población general o en pacientes con lesiones benignas de la mama. Por tal motivo, y debido a la alta supervivencia de las pacientes con cáncer de mama

cuando son tratadas en estadios tempranos de la enfermedad, poder identificar a aquellas mujeres que posean un alto riesgo de desarrollar cáncer en nuestro país, tiene una implicación muy importante en cuanto a salud pública se refiere.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Hernández G, Gómez A, Paredes R. Lesiones benignas de la mama. Primera Edición. Editorial Médica Panamericana. Caracas, Venezuela. 2012.
- 2) Geneser F. Histología. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2000.
- 3) Macias H, Hinck L. Mammary gland development. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2012; 1:533-557.
- 4) Kwei KA, Kung Y, Salari K, Holcomb IN, Pollack JR. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. Mol Oncol 2010; 4:255-266.
- 5) Martín M, Domingo J. Carcinogénesis. Salud Pública Mex 2011; 53:405-414.
- 6) Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer 2009; 9 Suppl 2:S73-81.
- 7) Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. Int J Clin Exp Pathol 2009; 2:444-455.
- 8) Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101:736-750.
- 9) Loi S, Sotiriou C, Haibe-Kains B, Lallemand F, Conus NM, Piccart MJ, et al. Gene expression profiling identifies activated growth factor signaling in poor prognosis (Luminal-B) estrogen receptor positive breast cancer. BMC Med Genomics 2009; 2:37.
- 10) Choi YL, Oh E, Park S, Kim Y, Park YH, Song K, et al. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival. BMC Cancer 2010; 10:507.
- 11) Sircoulomb F, Bekhouche I, Finetti P, Adélaïde J, Ben Hamida A, Bonansea J, et al. Genome profiling of ERBB2-amplified breast cancers. BMC Cancer 2010; 10:539.
- 12) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer 2013.
- 13) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2011. [Documento en línea, consultado en febrero 2014]. Disponible en: [http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com\\_phoca\\_download&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad](http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phoca_download&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad).
- 14) Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. J Clin Pathol 2007; 60:1300-1306.
- 15) González J, Morales M, López Z, Díaz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. Rev Cubana Cir 2011; 1:130-138.
- 16) Adam Maciejczyk A. New prognostic factors in breast cancer. Adv Clin Exp Med 2013; 22:5-15.
- 17) Petry C, Gehrmann M, von Törne C, Weber K, Stropp U, Hennig G. Predictive and prognostic markers of breast cancer. Molecular biological analysis of fixed tumor tissue. Pathologie 2008; 2:181-183.
- 18) Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. J Clin Pathol 2007; 60:1300-1306.
- 19) Parra C. Identificación de riesgo de cáncer de mama. Rev Obstet Ginecol 2009; 4:211-214.
- 20) Van der Groep P, Van der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr) 2011; 34:71-88.
- 21) Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. Salud Pública Mex 2011; 53:420-429.
- 22) Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. Biomed Res Int 2013; 2013:747318.
- 23) Paradiso A, Formenti S. Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. Ann Oncol 2011; 22:31-36.



- 24) Mackay J, Szecei CM. Genetic counselling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:334-338.
- 25) George SH, Shaw P. BRCA and Early Events in the Development of Serous Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2014; 23:4-5.
- 26) Li D, Bi FF, Cao JM, Cao C, Li CY, Yang Q. Effect of BRCA1 on epidermal growth factor receptor in ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32:102.
- 27) Burco T, Cimponeriu D, Ion DA, Spandole S, Apostol P, Toma M, et al. Analysis of several BRCA1 and BRCA2 mutations in a hospital-based series of unselected breast cancer cases. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108:468-472.
- 28) Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol* 2010; 23 Suppl 2:S1-7.
- 29) Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1224-1237.
- 30) Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL, Termuhlen PM. Benign breast disease. *Surg Clin North Am* 2013; 93:299-308.
- 31) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312:146-151.
- 32) Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20:27-33.
- 33) Ng WK, Mrad MA, Brown MH. Juvenile fibroadenoma of the breast: Treatment and literature review. *Can J Plast Surg* 2011; 19:105-107.
- 34) Sangma MB, Panda K, Dasiah S. A clinico-pathological study on benign breast diseases. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:503-506.
- 35) Yang X, Kandil D, Cosar EF, Khan A. Fibroepithelial tumors of the breast: pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:25-36.
- 36) Dogan BE, Ceyhan K, Tukul S, Saylisoy S, Whitman GJ. Ductal dilatation as the manifesting sign of invasive ductal carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005; 24:1413-1417.
- 37) Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223:307-317.
- 38) Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, et al. Atypical epithelial hyperplasia of the breast: current state of knowledge and clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010; 39:11-24.
- 39) Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:205-212.
- 40) Sreedharanunni S, Das A, Veenu S, Srinivasan R, Singh G. Nodular sclerosing adenosis of breast: A diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology. *J Cytol* 2013; 30:49-51.
- 41) Khammapirad T, Prueksadee J, Diaz-Arrastia C, Botting SK, Leonard M, Bonoan-Deomampo L, et al. Intraductal papilloma of the breast in association with preoncogenic gene of breast cancer. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011; 1:161-163.
- 42) Allred C. Ductal Carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41:134-138.
- 43) Petronella P, Scorzelli M, Ferretti M, Perna G, Freda F, Canonico S. Our orientation regarding the ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Ital Chir* 2012; 83:497-502.
- 44) Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11:435-449.
- 45) Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007; 117:3155-3163.
- 46) Kwei KA, Kung Y, Salari K, Holcomb IN, Pollack JR. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol* 2010; 4:255-266.
- 47) Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:169-187.
- 48) Banegas MP, Gail MH, LaCroix A, Thompson B, Martinez ME, Wactawski-Wende J, et al. Evaluating breast cancer risk projections for Hispanic women. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:347-353.
- 49) Lara K, Consigliere N, Pérez J, Porco A. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Venezuela. *Biol Res* 2012; 45:117-130.