

DOCUMENTOS DE  
TRABAJO AREANDINA  
ISSN: 2665-4644

Facultad de Ciencias de la  
Salud y del Deporte  
Seccional Bogotá



DIVULGACIÓN

# TUMORES MAMARIOS Y MAMOGLOBINA HUMANA

ANDRÉS FELIPE ARISTIZÁBAL-PACHÓN

Las series de documentos de trabajo de la Fundación Universitaria del Área Andina se crearon para divulgar procesos académicos e investigativos en curso, pero que no implican un resultado final. Se plantean como una línea rápida de publicación que permite reportar avances de conocimiento generados por la comunidad de la institución.



# TUMORES MAMARIOS Y MAMOGLOBINA HUMANA

**Andrés Felipe Aristizábal-Pachón**

Fundación Universitaria del Área Andina,  
Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

## **Cómo citar este documento:**

Aristizábal-Pachón, A. F. (2018). Tumores mamarios y mamoglobina humana. *Documentos de Trabajo Areandina* (1). Bogotá: Fundación Universitaria del Área Andina. Doi: <https://doi.org/10.33132/26654644.1301>

## Resumen

Este documento de trabajo tiene como objetivo presentar un breve y claro panorama desde una visión molecular del carcinoma mamario y de los nuevos marcadores tumorales, como la mamoglobina humana. Este tipo de cáncer en especial ha tomado gran relevancia en los últimos años, ya que ha venido incrementando su incidencia, sobre todo en países en vía de desarrollo, lo que hace necesario continuar en la búsqueda de nuevos marcadores moleculares, para un diagnóstico precoz. A lo largo del texto, se presenta el panorama actual del carcinoma mamario a nivel mundial y profundizando en el ámbito nacional, siguiendo por los factores asociados al aumento de la susceptibilidad a su aparición y desarrollo, enfocando en los genes y vías moleculares, recientemente estudiadas, que pueden ser blancos de estudio, para el desarrollo de nuevos marcadores tumorales. En este sentido, se profundiza en una interesante molécula, la mamoglobina humana, que es expresión exclusiva del epitelio mamario y que tiene un gran potencial clínico. En este documento presentamos algunas moléculas involucradas en la aparición y desarrollo tumoral, las cuales pueden convertirse en valiosas herramientas de pronóstico y merecen ser objeto de proyectos de investigación en nuestra población.

### Palabras clave:

cáncer de mama, carcinoma mamario, epitelio mamario, mamoglobina humana, tumores mamarios.

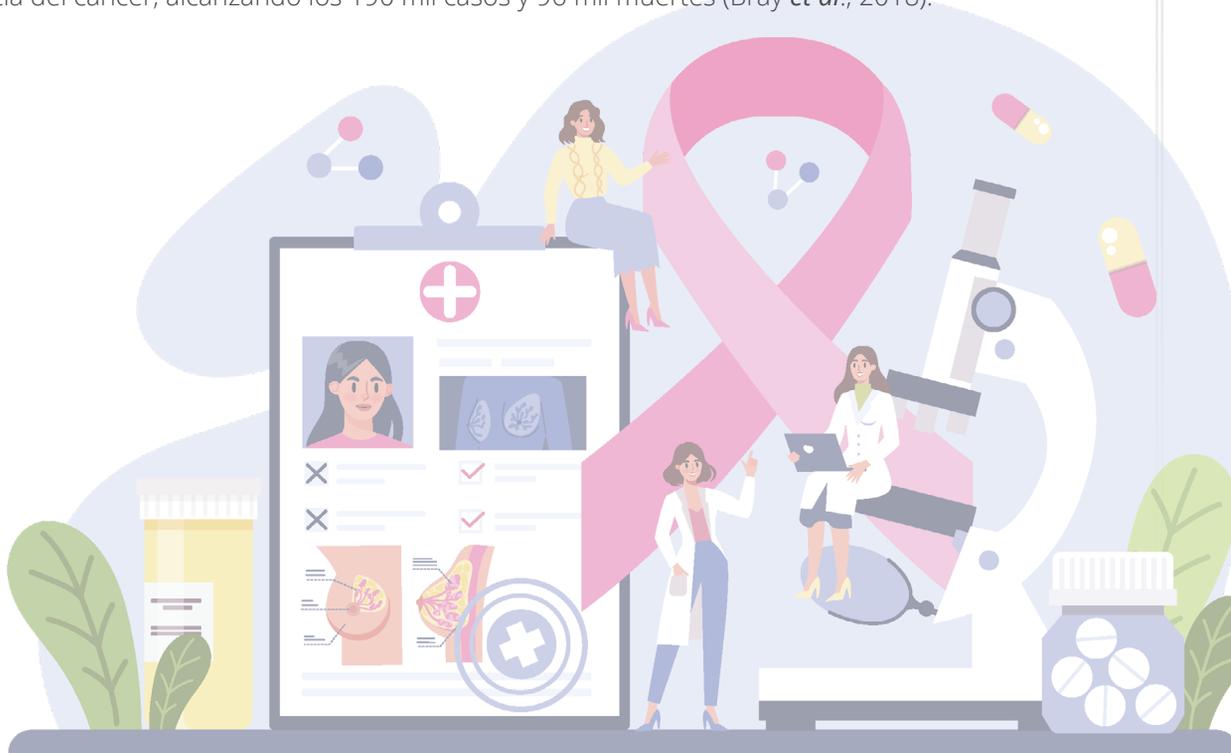
## Cáncer hoy

El cáncer puede definirse, sucintamente, como un grupo de enfermedades causadas por la transformación de las células de un tejido que tienen el potencial de dividirse sin control y la capacidad de invadir otros órganos, a través de la sangre o la linfa. Finalmente, las células transformadas se unen, formando una masa celular llamada tumor que es nombrado a partir de la histogénesis. El cáncer, así como muchas otras enfermedades, posee una etiología ligada a factores internos (mutaciones heredadas, hormonas, condiciones inmunes, mutaciones causadas por el metabolismo) y ambientales

(radiaciones, químicos, agentes infecciosos, cigarrillo), y la importancia relativa de cada uno de estos componentes varía de una neoplasia a otra. Estos factores causales pueden actuar juntos o trabajar en las etapas de la iniciación o promoción del cáncer (American Cancer Society, 2017). En adición, la relación entre genes y ambiente varía no solo entre individuos que poseen una misma malignidad, pero también varía a lo largo de la vida de un mismo individuo (Yu *et al.*, 2011). Excepto para las neoplasias de la infancia, el cáncer puede ser considerado una enfermedad relacionada al envejecimiento.

En el último informe del proyecto Globocan 2018, de la IARC (Agencia Internacional para Investigaciones en Cáncer, por sus siglas en inglés), entidad asociada a la Organización Mundial de la Salud (OMS), hubo 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en 2018; y un total de 9,5 millones de muertes por cáncer en el mundo. Para 2040 serán 29,5 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en el mundo, lo que supone un aumento del 63 %, y las muertes anuales por esta enfermedad ascenderán a 16,4 millones. Sin embargo, el informe también demuestra que los estilos de vida saludables y las acciones de los gobiernos y de los profesionales sanitarios en el ámbito de la salud pública pueden reducir esta tendencia y evitar hasta un tercio de los cánceres en todo el mundo (Ferlay *et al.*, 2018).

En Colombia, para el 2018 se estima una incidencia de 101 893 nuevos casos de cáncer, correspondiente a casi el 10 % de los casos aportados por Suramérica, y el número estimado de muertes para ambos sexos y en todas las edades será de 46 057 personas. En 2040, la estimativa indica que habrá un aumento del 87 % en la incidencia del cáncer, alcanzando los 190 mil casos y 96 mil muertes (Bray *et al.*, 2018).



## Cáncer de mama

El cáncer de mama tiene su origen en el tejido mamario, donde se presenta un aumento drástico de la división celular en este tejido, llevando a una pérdida de sus principales características histológicas, junto a una tasa muy baja de diferenciación. Un tumor mamario puede originarse, tanto en las glándulas productora de la leche, llamados lóbulos, o en los conductos que conectan los lóbulos con el pezón. Entre las anormalidades proliferativas en la mama se incluyen hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo que es el tipo histológico más frecuente con un promedio del 90 % de los casos. Entre los tipos de carcinoma mamario, más del 80 % tiene origen en los conductos (epitelio ductal), conocido como carcinoma ductal, mientras que la minoría tiene origen lobular (epitelio lobular), conocido como carcinoma lobular (Ferlay *et al.*, 2018).



El cáncer de mama está entre las enfermedades más comunes en las mujeres en todo el mundo, para el 2018, aproximadamente el 11,6% de todos los casos diagnosticados de cáncer están relacionados con la mama, con una incidencia anual de 2 088 millones de nuevos casos y 626 mil muertes para el año 2018 (Bray *et al.*, 2018). En Colombia, el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte y uno de los tres tipos de cáncer más mortales en mujeres colombianas, seguido de cáncer de cuello uterino y estómago. La estimativa muestra que para 2018 la incidencia de este cáncer será de 11 894 nuevos casos en todo el territorio colombiano (Ferlay *et al.*, 2018), y según datos del Instituto Nacional de Cancerología, entre 2007 y 2013, murieron más de 16 mil mujeres por causa de esta enfermedad (Pardo *et al.*, 2017).

Este tipo de cáncer presenta un patrón geográfico de mortalidad en Colombia, resaltando su mayor incidencia en capitales como Cali, Barranquilla, Santa Marta, Bucaramanga, Cúcuta, entre otras. Este mayor riesgo puede ser atribuido por distintos factores como la urbanización (Akinyemiju *et al.*, 2015), una vez que puede ser asociada a una mayor prevalencia de factores de riesgo como: una dieta rica en grasa y baja en fibra (Dong y Qin, 2011); la obesidad; el tabaquismo (Ordóñez-Mena *et al.*, 2016); y factores reproductivos como: la edad tardía al primer embarazo, la baja paridad, la no práctica de lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales (Iodice *et al.*, 2010).

A pesar de que el cáncer presenta una fuerte relación con el envejecimiento, el cáncer de mama muestra algunos aspectos diferentes en relación con las frecuencias de incidencia de edad específicas que, en el caso específico de este tipo de tumor, pueden ser más precoces, puesto que es un tejido de respuesta a las hormonas ováricas, que son activos desde la pubertad a la menopausia (Hulka y Moorman, 2001).

Como se mencionó anteriormente, hay factores de riesgo asociados con el inicio y desarrollo del cáncer de mama. Estudios epidemiológicos y observaciones clínicas, mostraron la existencia de más de 40 factores de riesgo en relación con el posible desarrollo de cáncer de mama. Entre los más importantes, que se tienen en cuenta en la práctica clínica diaria y los programas de investigación son los siguientes factores.



- » **Anticonceptivos orales (ACO).** El consumo de estrógenos y progesterona exógena puede aumentar la proliferación de las células del epitelio de la mama e inducir mutagénesis, efecto similar a los estrógenos y progesterona producidos por los ovarios (Yue *et al.*, 2013). En 73 estudios se evaluó el efecto del uso de ACO en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, sugiriendo que la exposición a anticonceptivos orales por 10 años o más, pueden ser un factor de riesgo para el cáncer de mama.
- » **Terapia de reposición hormonal (TRH).** Tiene el mismo efecto del uso de anticonceptivos orales, este tipo de terapia puede tener un riesgo leve o moderado. Se sabe que el riesgo aumenta con la dosis y el tipo de estrógeno, tiempo de administración, la edad del paciente, el riesgo familiar, condiciones benignas de la mama o premalignas existentes, aconsejando extrema cautela en su indicación y adecuada investigación clínica y mamográfica en estas pacientes.
- » **Lactancia y paridad.** Las células mamarias no se diferencian desde la concepción, lo que hace que sean probablemente más susceptibles a las sustancias carcinogénicas (Russo *et al.*, 2005). La completa diferenciación de las células en el tejido mamario, ocurre

después del embarazo y durante el período de lactancia. Las mujeres nulíparas o que nunca han amamantado, son más propensas a mutaciones y el desarrollo del cáncer de mama. En 69 estudios se comprobó el efecto protector del embarazo y la lactancia por 12 meses o más, sobre el cáncer de mama.

- » **Factores nutricionales.** Entre ellos, una dieta rica en grasas saturadas de origen animal, especialmente presentes en la dieta diaria de la mayoría de los grupos socioeconómicos favorecidos, ha sido identificada como un importante factor de riesgo para el cáncer de mama y otros (Shantakumar *et al.*, 2005). El exceso de peso en general es un factor de riesgo para esta enfermedad, explicada por la acumulación de estrógeno en la grasa.



- » **Historia familiar.** Hace muchos años ya se sabe de la tendencia de recurrencia del cáncer de mama en mujeres de la misma familia (Anderson, 1972). Sin embargo, el cáncer familiar con estas características no es frecuente y el tipo esporádico es mucho más común. La tendencia familiar de esta condición fue examinada y evaluada en varios estudios clínicos y epidemiológicos (Apostolou y Fostira, 2013; Jalilvand *et al.*, 2017; Latif *et al.*, 2010; Michailidou *et al.*, 2017; Min *et al.*, 2012; Turnbull *et al.*, 2012; Wang, Zou y Sun, 2011). Cuando se tiene antecedentes familiares, el riesgo puede ser hasta cuatro veces mayor, en particular cuando se trata de parientes en primer grado de consanguinidad, tales como madre y hermanas con edades premenopáusicas o cáncer bilateral. En el caso de múltiples familiares con la enfermedad, el riesgo puede aumentar entre cinco a nueve veces (Shulman, 2010).



Entre todos los factores de riesgo arriba citados, el último de estos, la historia familiar es el más bien establecido. Los factores hereditarios se observan en un cuarto de los casos de cáncer de mama, pero las mutaciones en los linajes germinativos de los genes que aumentan la susceptibilidad, con alta penetrancia, como el BRCA1 y el BRCA2, están presentes en solo el 5% de las afectadas por este tipo de tumor (Foulkes, 2008; Lichtenstein *et al.*, 2000; Rufino-Palomares *et al.*, 2013).

Siendo así, los denominados genes de baja penetrancia, que actúan junto con el estilo de vida y con los factores endógenos, igualmente responsables por gran parte de los casos de cáncer y probablemente tienen su acción asociada a algunos genes de alta penetración aún no identificados (Rudolph, Chang-Claude, y Schmidt, 2016). En cuanto a estos genes, los candidatos más importantes se refieren a aquellos que miden una gama de funciones como los genes de reparación del ADN, los de metabolismo de los esteroides, los de control del ciclo celular y los de transducción de señales (Weber y Nathanson, 2000).

A pesar de que aún no se ha definido precisamente la función de los estrógenos en la iniciación y progresión del cáncer de mama se acepta que el riesgo al desarrollo de este tipo de tumor pueda estar directamente relacionado con el tiempo de exposición a esas hormonas (Bianco *et al.*, 2003). Lo que es bien sabido, es la relación entre estrógenos y su inducción de algunos daños genéticos importantes como: i) la unión covalente directa de sus metabolitos al ADN; ii) el aumento de los aductos de ADN; iii) la generación de radicales libres, por el ciclo redox de metabolización entre las formas quinona e hidroxiquinona de los estrógenos, con consecuente daño al ADN, como rupturas de cadena simple y/o doble; iv) a 8-hidroxilación de las bases púricas y v) la modificación del ADN mediada por la hidroxiperoxidación lipídica (Santen, Yue y Wang, 2015). Otra hipótesis para la actuación de los estrógenos como un factor de riesgo al cáncer de mama, es la habilidad de estas hormonas para favorecer la proliferación del epitelio del tejido mamario, pudiendo promover la progresión del cáncer de mama por el estímulo de la proliferación de células malignas (Brown y Hankinson, 2015).



Se ha observado una considerable variabilidad interindividual con relación al metabolismo de los carcinógenos, así como a la biosíntesis y metabolización de hormonas esteroides; las diferencias interpersonales atribuidas a los polimorfismos genéticos de aquellos genes que codifican enzimas metabolizadoras de xenobióticos, como los citocromos CYP1A y E, definen subpoblaciones de mujeres con un alto tiempo de exposición a estrógenos y sus metabolitos, y a otros tipos de carcinógenos (Ripperger *et al.*, 2009).

Una consecuencia de lo anterior es que los genomas de **las células** expuestas, presentará un desbalance entre su poder de reparación y los daños generados a la habra de ADN, favoreciendo este último, conllevando a inestabilidad genómica. Lo anterior, puede desencadenar en mutaciones sobre genes que controlan tanto la fidelidad de síntesis y reparación de ADN, como la regulación del ciclo celular y de la apoptosis, aumentarán considerablemente la tasa de mutación basal, pudiendo así explicar la presencia de múltiples mutaciones encontradas en los tumores (Sarasin, 2003). Una vez que la expresión génica esté alterada como consecuencia de la inestabilidad genómica, las células pasan a exhibir un crecimiento anormal pudiendo invadir los tejidos vecinos (Fenech, 2005; Pagès y Fuchs, 2002).

Estos procesos de invasión, que se acompaña con aumento del tamaño tumoral y angiogénesis, dictan la agresividad tumoral y de cierta forma la mortalidad asociada a tumores específicos. El cáncer de mama exhibe una alta tasa de mortalidad, la cual ha venido aumentando en los países de la región y Colombia no es la excepción (Pardo *et al.*, 2017). La alta mortalidad de este cáncer es causada, en parte, por la capacidad que tiene para generar metástasis, siendo los principales blancos por orden de frecuencia los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro (Irvin, Muss y Mayer, 2011; Weng *et al.*, 2014).



En el proceso de invasión y metástasis tumoral, hay generalmente pérdida de la regulación de las vías moleculares que controlan la adhesión celular, como **la vía de señalización Wnt** y Caderina E (Aristizábal-Pachón *et al.*, 2015; Aristizábal-Pachón y Satie-Takahashi, 2016). Los cambios de estas vías son óptimos objetivos de estudio para entender perfectamente la biología del cáncer, por lo que varios estudios han demostrado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que incluye diferentes subtipos moleculares dependiendo de los patrones de expresión génica (Aristizábal-Pachón y Castillo, 2017; Curtis *et al.*, 2012; The Cancer Genome Atlas Network, 2012). Se ha postulado que en este proceso de invasión y metástasis, es posible encontrar en la sangre periférica proteínas exclusivas del tejido mamario; moléculas como la mamoglobina humana "A" (MGA) que se expresa específicamente en las glándulas mamarias y se encuentra hiperexpresa en muchos de los tumores primarios y metastáticos de mama (Wang *et al.*, 2009), en estos casos esta molécula podría encontrarse en la sangre de los pacientes con carcinoma mamario, convirtiendo esta molécula en una herramienta provisional de detección de células tumorales de mama (Li *et al.*, 2011).

## Mamoglobina humana (MGA)

El gen de la mamoglobina humana fue identificado en 2000 por un grupo inglés (Fleming y Watson, 2000), este gen tiene una longitud de alrededor de 4500 pares de bases, y consiste en tres exones y dos intrones. La secuencia de ARNm tiene un tamaño de 503 pares de bases y se conoce una isoforma de 273 pares de bases. La MGA es un miembro de la familia de secretoglobinas y codifica una proteína de 93 aminoácidos con un peso molecular de 8,48 kDa, puede ser glucosilada en los residuos de Asn 35 y Asn 50, y contiene un péptido señal secretario de 20 aminoácidos (Zehentner *et al.*, 2004).

El gen que codifica para la MGA, junto con otros miembros de la familia de secretoglobinas como uteroglobina (UGB), mamoglobina B (MGB), lipofilina A (LPA) y Lipofilina B (LPB) forman un “cluster” o grupo de genes en la región cromosoma 11q12.2 (O'Brien *et al.*, 2005). La MGA forma un complejo con LPB a través de puentes disulfuro entre los residuos Cis 4, 47 y 72 y Cis 3, 44 y 67, respectivamente (Zehentner *et al.*, 2004). Aunque la función de la MGA aún no se conoce, esta proteína tiene algunas características que sugieren que su expresión es de particular relevancia para la biología del cáncer de mama (Turnbull *et al.*, 2012).

La MGA es significativamente mayor cuando las células de la mama están en proliferación y su producción cesa después de la diferenciación de las células epiteliales de la mama, observada durante la lactancia. Esto sugiere que la síntesis de MGA puede estar involucrada en la proliferación de las células epiteliales de la mama, que se correlaciona con la hiperexpresión encontrada en algunos tumores de mama (Miller *et al.*, 2016).

Entre tanto, por el hecho de tener la expresión de MGA restringida al epitelio mamario y estar frecuentemente hiperexpresada en el cáncer de mama, estudios previos determinaron la utilidad clínica de la MGA como marcador tumoral para cáncer de mama, y esas investigaciones demostraron la especificidad de la misma, pues el tumor mamario presentó una expresión transcripcional de MGA por lo menos 10 veces mayor, en comparación al tejido mamario normal, en

relación a la inmunohistoquímica, se detectó MGA en 91% de los casos de cáncer de mama, independientemente de la etapa o el tipo histológico (Al Joudi, 2014).

Además, Galvis-Jiménez *et al.* (2013) evaluaron las concentraciones de MGA en el suero de pacientes con cáncer de mama, usando ELISA. Los resultados mostraron altos niveles de MGA en los pacientes con cáncer de mama en comparación con el grupo control, presentado el 96 % de especificidad y el 86,3 % de sensibilidad, pero no se asoció a otras características clínicopatológicas como etapa del cáncer, los receptores hormonales o la edad (Galvis-Jiménez *et al.*, 2013).

Para refinar el valor y poder de la MGA como marcador de detección de células tumorales mamarias, al interior de nuestro grupo de investigación decidimos evaluar la presencia de ARNm de MGA en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama. Este abordaje también pretendía asociar la MGA con algunas características clínicopatológicas de los tumores mamarios. Nuestros resultados mostraron una total especificidad de MGA en pacientes con cáncer de mama, aún más, la presencia de MGA en sangre periférica fue asociada con tumores mamarios de avanzado grado y la presencia de metástasis (Aristizábal-Pachón *et al.*, 2015).

En definitiva, de lo anteriormente expuesto, podemos concluir que MGA puede servir como una potencial molécula de diagnóstico y en la evaluación de la progresión con el aumento del grado y tamaño del tumor, así como de la presencia de metástasis, debido a que es expresada exclusivamente por el epitelio mamario.



## Referencias

- Akinyemiju, T. F., Genkinger, J. M., Farhat, M., Wilson, A., Gary-Webb, T. L. y Tehranifar, P. (2015). Residential environment and breast cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, *15*(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1098-z>
- Al Joudi, F. S. (2014). Human mammaglobin in breast cancer: A brief review of its clinical utility. *Indian Journal of Medical Research*, *139*(5), 675-685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140031/>
- American Cancer Society. (2017). Breast Cancer Risk Factors. En *Breast cancer fact & figures 2017-2018* (pp. 12-19). Atlanta. USA. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
- Anderson, D. E. (1972). A genetic study of human breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *48*(4), 1029-1034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5023672>
- Apostolou, P. y Fostira, F. (2013). Hereditary breast cancer: The era of new susceptibility genes. *BioMed Research International*, . <https://doi.org/10.1155/2013/747318>
- Aristizábal-Pachón, A. F., de Carvalho, T. I., Angotti, H. H., de Andrade, J. M. y Takahashi, C. S. (2015). Detection of human mammaglobin A mRNA in peripheral blood of breast cancer patients before treatment and association with metastasis. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, *27*(4), 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.09.003>
- Aristizábal-Pachón, A. F., Carvalho, T. I., Carrara, H. H., Andrade, J. y Takahashi, C. S. (2015). AXIN2 polymorphisms, the b-catenin destruction complex expression profile and breast cancer susceptibility. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *16*(16), 7277-7284. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.16.7277>
- Aristizábal-Pachón, A. F. y Castillo, W. O. (2017). Role of GSK3 $\beta$  in breast cancer susceptibility. *Cancer Biomarkers*, *18*(2), 169-175. <https://doi.org/10.3233/CBM-160120>
- Aristizábal-Pachón, A. F. y Satie-Takahashi, C. (2016). Efecto de las alteraciones genéticas y epigenéticas de la cadherina E y su expresión en la transcripción en la propensión al cáncer de mama. *Biomedica*, *36*(4). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3135>
- Bianco, N. R., Perry, G., Smith, M. A., Templeton, D. J. y Montano, M. M. (2003). Functional implications of antiestrogen induction of quinone reductase: inhibition of estrogen-induced deoxyribonucleic acid damage. *Molecular Endocrinology*, *17*(7), 1344-1355. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0382>

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. y Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brown, S. B. y Hankinson, S. E. (2015). Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*, **99**, 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.013>
- Curtis, C., Shah, S. P., Chin, S. F., Turashvili, G., Rueda, O. M., Dunning, M. J., ... Caldas, C. (2012). The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*, **486**, 346-352. <https://doi.org/10.1038/nature10983>
- Dong, J. Y. y Qin, L. Q. (2011). Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, **126**, 287-294. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1343-3>
- Fenech, M. (2005). In vitro micronucleus technique to predict chemosensitivity. *Methods in Molecular Medicine*, **111**, 3-32. <https://doi.org/10.1385/1-59259-889-7:003>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A. y Bray, F. (2018). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, **144**(8), 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- Fleming, T. P. y Watson, M. A. (2000). Mammaglobin, a breast-specific gene, and its utility as a marker for breast cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **923**(1), 78-79. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05521.x>
- Foulkes, W. D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *New England Journal of Medicine*, **359**, 2143-2153. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802968>
- Galvis-Jiménez, J. M., Curtidor, H., Patarroyo, M. A., Monterrey, P. y Ramírez-Clavijo, S. R. (2013). Mammaglobin peptide as a novel biomarker for breast cancer detection. *Cancer Biology and Therapy*, **14**(4), 327-332. <https://doi.org/10.4161/cbt.23614>
- Hulka, B. S. y Moorman, P. G. (2001). Breast cancer: Hormones and other risk factors. *Maturitas*, **38**(1), 103-113. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00196-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00196-1)
- Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P., ... Gandini, S. (2010). Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, **46**(2), 2275-2284. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.018>

- Irvin, W., Muss, H. B. y Mayer, D. K. (2011). Symptom management in metastatic breast cancer. *The Oncologist*, **16**(9), 1203-1214. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0159>
- Jalilvand, M., Oloomi, M., Najafipour, R., Alizadeh, S. A., Saki, N., Rad, F. S. y Shekari, M. (2017). An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comparative Clinical Pathology*, **26**(4), 837-845. <https://doi.org/10.1007/s00580-017-2455-x>
- The Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, **490**, 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- Latif, A., McBurney, H. J., Roberts, S. A., Laloo, F., Howell, A., Evans, D. G. y Newman, W. G. (2010). Breast cancer susceptibility variants alter risk in familial ovarian cancer. *Familial Cancer*, **9**, 503-506. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9349-2>
- Li, G., Zhang, J., Jin, K., He, K., Wang, H., Lu, H. y Teng, L. (2011). Human mammaglobin: A superior marker for reverse-transcriptase PCR in detecting circulating tumor cells in breast cancer patients. *Biomarkers in Medicine*, **5**(2). <https://doi.org/10.2217/bmm.11.20>
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A. y Hemminki, K. (2000). Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer - Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *New England Journal of Medicine*, **343**, 78-85. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430201>
- Michailidou, K., Lindström, S., Dennis, J., Beesley, J., Hui, S., Kar, S. y Easton, D. F. (2017). Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*, **551**, 92-94. <https://doi.org/10.1038/nature24284>
- Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., ... Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**(4), 271-289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>
- Min, J., Choi, E. S., Hwang, K., Kim, J., Sampath, S., Venkitaraman, A. R. y Lee, H. (2012). The breast cancer susceptibility gene BRCA2 is required for the maintenance of telomere homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, **287**(7), 5091-5101. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.278994>
- O'Brien, N. A., O'Donovan, N., Ryan, B., Hill, A. D. K., McDermott, E., O'Higgins, N. y Duffy, M. J. (2005). Mammaglobin a in breast cancer: Existence of multiple molecular forms. *International Journal of Cancer*, **114**(4), 623-627. <https://doi.org/10.1002/ijc.20780>

- Ordóñez-Mena, J. M., Schöttker, B., Mons, U., Jenab, M., Freisling, H., Bueno-de-Mesquita, B., ... Brenner, H. (2016). Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Medicine*, **14**, 62. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0607-5>
- Pagès, V. y Fuchs, R. P. P. (2002). How DNA lesions are turned into mutations within cells? *Oncogene*, **21**, 8957-8966. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206006>
- Pardo, C., De Vries, E., Buitrago, L. y Gamboa, Ó. (2017). *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia* (4ª. ed.). Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología. [https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20Programa%20EEDDCARIO/ATLAS\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_cancer\\_en\\_Colombia.pdf](https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20Programa%20EEDDCARIO/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf)
- Ripperger, T., Gadzicki, D., Meindl, A. y Schlegelberger, B. (2009). Breast cancer susceptibility: Current knowledge and implications for genetic counselling. *European Journal of Human Genetics*, **17**, 722-731. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.212>
- Rudolph, A., Chang-Claude, J. y Schmidt, M. K. (2016). Gene-environment interaction and risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, **114**, 125-133. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.439>
- Rufino-Palomares, E. E., Reyes-Zurita, F. J., Lupiáñez, J. A. y Medina, P. P. (2013). MicroRNAs as Oncogenes and Tumor Suppressors. En C. H. Lawrie (ed.), *MicroRNAs in Medicine* (pp. 223-243). <https://doi.org/10.1002/9781118300312.ch14>
- Russo, J., Mailo, D., Hu, Y. F., Balogh, G., Sheriff, F. y Russo, I. H., ... Kristensen, V. (2005). Breast' differentiation and its implication in cancer prevention. *Clinical Cancer Research*, **11**(2). <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/2/931s>
- Santen, R. J., Yue, W. y Wang, J. P. (2015). Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, **99**, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>
- Sarasin, A. (2003). An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, **544**(2-3), 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2003.06.024>
- Shantakumar, S., Gammon, M. D., Eng, S. M., Sagiv, S. K., Gaudet, M. M., Teitelbaum, S. L., ... Santella, R. M. (2005). Residential environmental exposures and other characteristics associated with detectable PAH-DNA adducts in peripheral mononuclear cells in a population-based sample of adult females. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, **15**, 482-490. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500426>

- Shulman, L. P. (2010). Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC): Clinical Features and Counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch Syndrome, Cowden Syndrome, and Li-Fraumeni Syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **37**(1), 109-133. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2010.03.003>
- Turnbull, C., Seal, S., Renwick, A., Warren-Perry, M., Hughes, D., Elliott, A. y Rahman, N. (2012). Gene-gene interactions in breast cancer susceptibility. *Human Molecular Genetics*, **21**(4), 958-962. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr525>
- Wang, F., Zou, Y. F. y Sun, G. P. (2011). XPC gene polymorphisms and breast cancer susceptibility: Appraisal of a recent meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **129**, 277-279. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1493-3>
- Wang, Z., Spaulding, B., Sienko, A., Liang, Y., Li, H., Nielsen, G., Gong, G. Y., Ro, J. Y. y Zhai, Q. (2009). Mammaglobin, a valuable diagnostic marker for metastatic breast carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **2**(4), 384-389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19158935/>
- Weber, B. L. y Nathanson, K. L. (2000). Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *European Journal of Cancer*, **36**(10), 1193-1199. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00082-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00082-4)
- Weng, B., Wang, Q., Lin, S. y Lu, Y. (2014). Nasal cavity metastasis of breast cancer: A case report and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**(10), 7028-7033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230113/>
- Yu, L., Wang, C.-Y., Xi, B., Sun, L., Wang, R.-Q., Yan, Y.-K. y Zhu, L.-Y. (2011). GST polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk in Chinese population. *World Journal of Gastroenterology*, **17**(27), 3248-3256. <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v17.i27.3248>
- Yue, W., Yager, J. D., Wang, J. P., Jupe, E. R. y Santen, R. J. (2013). Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, **78**(2), 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.001>
- Zehentner, B. K., Persing, D. H., Deme, A., Toure, P., Hawes, S. E., Brooks, L., ... Kiviat, N. B. (2004). Mammaglobin as a novel breast cancer biomarker: Multigene reverse transcription-PCR assay and sandwich ELISA. *Clinical Chemistry*, **50**(11), 2069-2076. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.038687>

