

Relevancia y prevalencia de los parámetros histopatológicos y subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres del área costera de Ecuador atendidas en una institución de Salud Pública

LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA^{1,3}, SECUNDINO GONZÁLEZ PARDO^{2,3}, FRANCISCO LÓPEZ-MUÑOZ^{3,4,5}

Relevancia y prevalencia histopatológica y molecular del cáncer de mama Prevalence and significance of breast cancer pathological subtypes in Ecuador

Background: The success of breast cancer (BC) treatment depends largely on the clinical-histological characteristics of the patient. Immunohistochemical (IHC) Breast Cancer Subtypes are crucial for therapeutic purposes. **Aim:** To determine the relevance and prevalence of the histopathological parameters and molecular subtypes of BC among women attending public health services. **Material and Methods:** A retrospective cross-sectional study was carried out in 199 female patients with histopathological diagnosis of breast cancer, treated at a Guayaquil city hospital in Ecuador, from January 2014 to December 2017. **Results:** Luminal A carcinoma was the most prevalent tumor in the studied women (54%). Thirty seven percent of patients did not have nodal involvement, 40% had one to three lymph nodes involved and 2% had 10 or more nodes involved. Most patients had a tumor size > 2 and ≤ 5 cm (72%) and moderately differentiated specifications (57%). **Conclusions:** The study allowed the characterization of breast cancer according to the prevalence of molecular subtypes and clinical and histological characteristics. These factors determine therapeutic behaviors that optimize the use of the limited resources of the Public Health System.

(Rev Med Chile 2023; 151: 170-176)

Key words: Biomarkers; Breast Neoplasms; Prognosis; Therapeutics.

El cáncer de mama se ha convertido en la causa número uno de muerte en mujeres, superando al cáncer de pulmón. Se estima que hay 2,3 millones de casos nuevos cada año en el mundo¹, lo cual la convierte en la enfermedad más letal para el grupo femenino. En Ecuador la tendencia es similar, ya que, de acuerdo al Ministerio de Salud Pública (MSP) se observa hasta

junio de 2018 un incremento del número de casos atendidos por esta enfermedad².

Sin embargo, sobre la base de la identificación del genoma humano y los análisis de expresión génica en el cáncer de mama^{3,4}, se ha detectado información más detallada sobre la biología y datos de seguimiento clínico de los tumores en las últimas décadas. La clasificación molecular respec-

¹Facultad de Ciencias de la Salud Enrique Ortega Moreira, Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Ecuador.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica del Norte. Ecuador.

³Facultad de Salud Pública, Universidad Camilo José Cela. Madrid, España.

⁴Institute of Neuropsychology and Cognitive and Behavioural Neurosciences (INPP), Portucalense University. Porto, Portugal.

⁵Thematic Network for Cooperative Health Research (RETICS), Addictive Disorders Network, Health Institute Carlos III, MICINN and FEDER. Madrid, España.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de julio de 2021, aceptado el 25 de noviembre de 2022.

Correspondencia a:

Dra. Lourdes Beatriz González-Longoria Boada
Facultad de Ciencias de la Salud Enrique Ortega Moreira, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.
longoria@uees.edu.ec

tiva describe subtipos de CM cuya utilidad clínica se discute críticamente, incluso cuando el perfil de expresión génica está disponible comercialmente para analizar las características de los tumores, aun así, no es probable que este procedimiento se adopte ampliamente en los diagnósticos de rutina pues, demanda altos costos operativos y otras implicaciones clínicas⁵.

No obstante, la sistematización de subtipos de CM según marcadores IHQ es de gran beneficio, pues, optimiza y evita los tratamientos innecesarios⁶. De hecho, junto a estos marcadores las características histológicas distintivas y presentaciones clínicas, cobra más importancia al momento de diagnosticar, pronosticar y dar un tratamiento adecuado para dichas afecciones^{7,8}. De modo que, el número creciente de subtipos biológicos reconocidos sugiere una enfermedad heterogénea^{9,10}, que pueden variar en las diferentes poblaciones en relación con aspectos genéticos y de estilo de vida.

La clasificación molecular del CM, incluye el receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), el oncogén de tirosina quinasa HER2/neu y del Ki-67, lo que distingue 4 subtipos: luminal A (RE [+], RP [+], HER2 [-], Ki-67 < 20%) y luminal B (RE [+], RP [+], HER2 [+]) o RE [+], RP [+], HER2 [-], Ki-67 ≥ 20%) que muestran perfiles similares a los de las células luminales normales de las glándulas mamarias, HER2/neu (RE [-] RP [-] HER2 [+]) y triple negativo (TN) o similar al basal (RE [-], RP [-], HER2 [-])^{11,12,13}; los cuales permiten establecer terapéuticas específicas, personalizadas y estimar presupuestos para la Salud Pública¹⁴.

A pesar de ello, limitados son los datos disponibles, para poblaciones latinoamericanas que describen la prevalencia, las características clínico-patológicas de los pacientes y los diferentes subtipos moleculares, pues, la mayoría de estos se basan principalmente en estudios de poblaciones europeas y norteamericanas. Por lo que, resulta necesario describir las características y resultados de los pacientes latinoamericanos, que pueden mostrar comportamientos diferentes debido al mestizaje poblacional reconocido por dicha población^{15,16}. Por tanto, con estas premisas el presente estudio, se refiere a la prevalencia de los subtipos moleculares de CM, en un conjunto de datos poblacionales que incluía todos los casos de CM primarios que son atendidos por el MSP de

Ecuador en la zona costera, entre enero de 2014 a diciembre de 2017 y su importancia dentro de las proyecciones del Ministerio de Salud Pública para esta región.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes femeninas con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, atendidas en el hospital Abel Gilbert Pontón, de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, de enero de 2014 a diciembre de 2017, hospital de 3er nivel del MSP. El universo constó de 235 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, de los cuales se seleccionaron 199 (8,7%) casos que cumplieron con los criterios de inclusión: a) historia clínica completa y b) determinación de RE, RP, HER2/neu y Ki-67, realizados por técnicas de IHQ y/o hibridación cromogénica (CISH) in situ de los bloques de tejido tumoral obtenidos por biopsia core bajo ecografía o quirúrgica fijado en formalina al 10%.

La inmunotinción se realizó para el RE, RP, HER2/neu y el recuento de Ki-67 utilizando un sistema de tinción automatizado (Ventana Medical Systems, Inc.). Se consideraron tumores receptores hormonales positivo (RH), a aquellos con tinción nuclear superior al 1% de células tumorales. HER2 se calificó en base a una escala de 0 a 3 de acuerdo con los criterios establecidos por la ASCO (Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica por sus siglas en inglés). En el análisis final, una puntuación de 3+ se consideró sobreexpresada o positiva y una puntuación ≤ 2 como negativa. Para los HER2 Equívocos o Inciertos (2+) se realizó SISH con sonda dual (HER2 y CEP17). La resultante fueron 5 grupos o categorías, donde los grupos 1 y 5 son considerados positivo y negativo, respectivamente. Mientras que, en los grupos intermedios 2, 3, y 4, se procede a una relectura de la lámina de inmunohistoquímica del HER2 y un nuevo conteo de la ISH por un segundo patólogo. De esta manera, se arriba a una interpretación final de HER2-ISH Positiva o Negativa (con comentario del proceso y su relevancia terapéutica). No se realizó hibridación fluorescente in situ para la amplificación de HER2. Para Ki-67, el tumor se consideró positivo si ≥ 20% de las células tumorales mostraban núcleos teñidos positivos.

Triple negativo se definió como la presencia de marcadores nucleares de RE y PR en menos del 1% de las células tumorales y una puntuación de 0 o 1 en la interpretación de la inmunotinción de HER2. Los resultados fueron calificados de forma independiente por dos patólogos.

Las variables analizadas fueron los factores pronósticos de CM (edad, etapa clínica, tipo y grado histológico, tamaño tumoral y subtipo biológico). Se empleó el sistema de estadificación propuesta por la American Joint Committee for Cancer (AJCC)¹⁷. De la misma forma, se consideró las directrices de Medina¹⁸ para el tamaño del tumor (T1: 0.1 - 2.0 cm; T2: 2,01 - 5,0 cm y T3: 5 > cm) y estado ganglionar (N0: Estudio histológico sin metástasis ganglionar, N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, N2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos y N3: metástasis en más de 9 ganglios linfáticos), valoración post quirúrgica de una cirugía radical o conservadora, disección axilar estudiando como mínimo 12 ganglios. No se realizó estudio de ganglio centinela. Los estudios realizados para el diagnóstico de la enfermedad metastásica fueron tomografías computarizadas, resonancias magnéticas nucleares, radiografías, gammagrafías óseas y tomografía por emisión de positrones (PET/CT) en casos necesarios.

Para el análisis estadístico se empleó el software estadístico R versión 4.1.0. Se utilizaron tablas de frecuencia para evaluar la distribución de las características clínico-patológicas entre los diferentes subtipos moleculares de CM. Los datos se expresaron como promedio \pm desviación estándar, a diferencia de las variables categóricas que se expresaron como recuentos de frecuencias y porcentajes.

Consideraciones éticas: No hubo implicaciones y problemas éticos, ya que, es un estudio retrospectivo. La identidad y la confidencialidad del paciente se protegieron asignando a cada paciente un número de serie específico. Se respetaron las declaraciones éticas de Helsinki en todo el estudio. La información obtenida no se utilizará para otros fines que los expuestos en este estudio.

Resultados

Características clínicas e histológicas de los pacientes

De un total de 235 casos, incidentes de cáncer de mama invasivo femenino identificados en el registro de pacientes del Hospital Abel Gilbert Pontón, de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, desde el período enero de 2014 a diciembre de 2017, se evaluaron 199 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media al diagnóstico fue de $56,77 \pm 11,96$ años. El 54,8% de los pacientes corresponden al rango de edad de 40 a 60 años, 37,7% al grupo de > 60 años, y solo 7,5% < 40 años. El 56,3% de los pacientes fueron diagnosticados en etapa clínica II, seguida por la etapa clínica III (34%). La mayoría de los pacientes presentaron un tamaño tumoral > 2 \leq 5 cm (71,9%). El tipo histológico más frecuente

Tabla 1. Características clínicas patológicas en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama

Características	Frecuencia (n=199)	Porcentaje
Edad		
< 40	15	7,5%
40 - 60	109	54,8%
> 60	75	37,7%
Etapa Clínica		
I	10	5,0%
II	112	56,3%
III	68	34,2%
IV	9	4,5%
Tamaño del tumor		
T1	15	7,5%
T2	143	71,9%
T3	41	20,6%
Grado histológico		
Grado I	2	1,0%
Grado II	113	56,8%
Grado III	84	42,2%
Tipo histológico		
Ductal	198	99,5%
Lobulillar	1	0,5%
Estado ganglionar		
N0	73	36,7%
N1	79	39,7%
N2	43	21,6%
N3	4	2,0%

fue el carcinoma ductal invasivo (99,5%), más de la mitad de los casos (56,8%) presentaron tumores moderadamente diferenciados (grado II) y el 42,2% indiferenciados (grado III). El estado ganglionar se presentó con mayor frecuencia con

metástasis en 1 a 3 ganglios axilares (39,7%), sin metástasis ganglionar (36,7%) y solo 2,0% con metástasis a 10 ganglios o más (Tabla 1).

Los subtipos moleculares del cáncer de mama se presentaron principalmente (54,8%) en pacientes cuya edad oscilaba entre 40 y 60 años. El tumor Luminal B no se presentó en pacientes mayores de 60 años, mientras que, la presencia de subtipos IHQ fue menor en pacientes menores de 40 años, excepto en el subtipo molecular triple negativo. En todos los subtipos moleculares el tamaño tumoral que predominó fue el de > 2 cm a 5 cm. En el subgrupo Luminal B, había menos tumores T2 (60,9%) que en el grupo Luminal A (72,9%). En los tumores luminales A el grado histológico II, fue más frecuente con el 76,6%. Sin embargo, en los demás subtipos el mayor porcentaje se vio en el grado histológico III, que va desde 62,5% en HER2 negativo, hasta 72,4% en el triple negativo. La afección ganglionar en los tumores luminales A fue de 45,8%, en luminal B de 78,3%, en los HER2 82,5% y en el triple negativo 89,6% (Tabla 3).

Discusión

Los constantes avances tecnológicos y científicos han ampliado la comprensión de la heterogeneidad y complejidad del CM. Esto ha contribuido al conocimiento, importancia y beneficio de las expresiones del perfil genómico, transcripcional, traslacional, epigenético y de respuesta farmacológica en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento efectivo de esta enfermedad^{19,20,21,22,23,24}. Sin embargo, aún falta ampliar estas características para otros países como complemento a los parámetros clínico-patológicos tradicionales^{25,26}.

Los resultados obtenidos demostraron que la distribución de subtipos moleculares es similar a otros estudios procedentes de varios países latinoamericanos. En la mayoría de los estudios, se encontró que el tipo Luminal A es el subtipo más prevalente en estudios de poblaciones latinoamericanas^{18,27,28,29}, sin embargo hay diferencias en la prevalencia de los demás subtipos moleculares; a diferencia de los estudios realizados por Abuchacra²⁹ y Vela³⁰ (en una población de la sierra ecuatoriana e institución privada), y López et al.³¹ donde el predominio fue del subgrupo Luminal B, lo que quiere decir que, cualquier variación geográfica menor de las proporciones de los subtipos de

tumores podría condicionar las características clínicas e histológicas de los pacientes, toda vez que están relacionadas con factores ambientales, genéticos, hábitos del paciente, demográficos y/o disparidad tecnológica³¹. Ecuador es una nación multiétnica y pluricultural, habría que considerar la diversidad étnica y de sus tres regiones continentales que conviven nacionalidades indígenas con tradiciones diversas y su propia cosmovisión, en la Costa también es muy fuerte la presencia de afroecuatorianos, que fue donde se realizó el presente estudio.

Se identificó que la edad media concordaba con otros estudios realizados en Perú (56 años)¹⁸, Brasil (54 ± 12,9 años)²⁷, Colombia (55,4 años)²⁸ y Ecuador³⁰ (60,9 ± 13 años). Además, se observó que la aparición del carcinoma ductal era el más frecuente (99,5%), lo que de alguna manera coincidió con los hallazgos de Medina¹⁸, Simón et al.²⁷, López et al.³¹ y Bonilla-Sepúlveda et al.²⁸. Sin embargo, el carcinoma lobulillar correspondió solo el 0,5%, lo cual pudiera estar dado por el número de casos estudiados, aunque, al compararlo con un análisis de más de 21.000 carcinomas de mama diagnosticados en los Estados Unidos se encontró un 3%³²; otros estudios reportan 4,1%³¹ y 2,9%²⁸ respectivamente. Se comprobó que el grado histológico que se presenta con mayor prevalencia en la población latinoamericana son tumores moderadamente diferenciados o grado II. Se evidenció el diagnóstico de la enfermedad en etapas avanzadas, donde los tumores miden más de 2 cm y solo 5% tenían un tamaño ≤ 2 cm; observándose compromiso ganglionar en más del 60% de los pacientes, coincidiendo de esta manera con el trabajo de Medina en Perú¹⁸, no así con estudios de países desarrollados que diagnostican más del 55% de tumores ≤ 2 cm y más de 61% con ganglios negativos⁵, sin embargo, sí coinciden en que la mayoría de los tumores son moderadamente e indiferenciados. En nuestro estudio se observó como los tumores triple negativos represento el mayor porcentaje de tumores indiferenciados y con mayor número de ganglios linfáticos afectados por la enfermedad, lo que podría explicar su comportamiento¹⁸.

En el presente estudio tanto los subtipos Luminales B, Triple Negativos y HER2 tienen una distribución diferente a la publicada en otros estudios^{18, 27, 28}. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden estar condicionados por el número

Tabla 2. Prevalencia de los tipos moleculares de cáncer de mama

Clasificación molecular	Frecuencia (n=199)	Porcentaje	IC 95%
Luminal A	107	53,80%	53,21 – 54,39%
Luminal B	23	11,60%	11,01 – 12,19%
HER2	40	20,10%	19,51 – 20,69%
Triple negativo	29	14,50%	13,91 – 15,09%

Tabla 3. Asociación de algunas características clínicas patológicas con los subtipos moleculares.

Características	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negativo	Total	Valor p
Total	107 (53,8%)	23 (11,6%)	40 (20,1%)	29 (14,5%)	199 (100%)	
Edad						
< 40	1 (0,9%)	2 (8,7%)	3 (7,5%)	9 (31,0%)	15 (7,5%)	
40 – 60	54 (50,5%)	21 (91,3%)	19 (47,5%)	15 (51,7%)	109 (54,8%)	< 0,001
> 60	52 (48,6%)	0	18 (45,0%)	5 (17,2%)	75 (37,7%)	
Tamaño del tumor						
T1	8 (7,5%)	4 (17,4%)	3 (7,5%)	0	15 (7,5%)	
T2	78 (72,9%)	14 (60,9%)	30 (75,0%)	21 (72,4%)	143 (71,9%)	0,023
T3	21 (19,6%)	5 (21,7%)	7 (17,5%)	8 (27,6%)	41 (20,6%)	
Grado histológico						
Grado I	2 (1,9%)	0	0	0	2 (1,0%)	
Grado II	82 (76,6%)	8 (34,8%)	15 (37,5%)	8 (27,6%)	113 (56,8%)	< 0,001
Grado III	23 (21,5%)	15 (65,2%)	25 (62,5%)	21 (72,4%)	84 (42,2%)	
Estado ganglionar						
N0	58 (54,2%)	5 (21,7%)	7 (17,5%)	3 (10,4%)	73 (36,7%)	
N1	33 (30,8%)	14 (60,9%)	17 (42,5%)	15 (51,7%)	79 (39,7%)	< 0,001
N2	16 (15,0%)	4 (17,4%)	14 (35,0%)	9 (31,0%)	43 (21,6%)	
N3	0	0	2 (5,0%)	2 (6,9%)	4 (2,0%)	

de la muestra.

En virtud de lo expuesto, surge el beneficio de los subtipos de CM y la importancia de las IHQ en la Salud Pública, ya que gracias a ello se pueden desarrollar enfoques sustitutos que, contribuyen al pronóstico y terapéutica adecuada de esta enfermedad; evitando el sobretreatmento y subtratamiento³³, focalizando de mejor manera los recursos del estado en tratamientos personalizados para cada población y optimizado la relación costo-beneficio que esta demanda, siendo así, de gran ayuda para los países en vías de desarrollo

y subdesarrollados, puesto que tienen un bajo gasto sanitario per cápita, lo que hace que el uso de pruebas de laboratorio – como la de perfil de expresión génica – y tratamientos costosos sean inaccesibles para la mayoría de los pacientes en estas condiciones. Sin embargo, la cuestión clave no es la separación de los subtipos intrínsecos definidos molecularmente, sino en la discriminación entre pacientes que se beneficiarán o no de determinadas terapias²³.

En este sentido, el beneficio y contribución de la clasificación IHQ en el MSP es de gran

utilidad, pues, de acuerdo con la prevalencia del subtipo molecular de una determinada población, se puede planificar de mejor manera los recursos terapéuticos en los centros de salud.

Todo esto lleva a concluir que, en esta población ecuatoriana el diagnóstico de esta enfermedad se lo realiza a una edad de $56,77 \pm 11,96$ años y en etapas clínicas más avanzadas, producto del complejo sistema de salud que este presenta. El subtipo molecular Luminal A es el tumor más prevalente (53,8%), seguido de los tumores HER2/neu. El estudio permitió caracterizar el cáncer de mama de acuerdo con la prevalencia de los subtipos moleculares y de las características clínica e histológicas del cáncer de mama, factores que determinan las conductas terapéuticas, ya que se consideran los recursos del sistema de Salud Pública pues, son limitados y finitos.

Agradecimientos

Por todo el apoyo brindado en este estudio damos las gracias al Ing. Lenin Trujillo-Echeverría

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 may/jun; 71(3): p. 209-49.
2. Ministerio de Salud Pública [MSP]. Cifras de Ecuador - Cáncer de Mama. [Online]. [cited 2021 mayo 29]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>.
3. Dawson S, Rueda O, Aparicio S, Caldas C. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. *The EMBO journal*. 2013 febrero; 32(5): p. 617-28.
4. Pereira B, Chin S, Rueda O, Moen H, Provenzano E, Bardwell H, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun*. 2016 may; 7(1): p. 1-15.
5. Inwald E, Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Zeman F, Hofstädter F, Gerstenhauer M, et al. 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort of a clinical cancer registry: use in clinical routine for therapeutic decisions and its effect on survival. *Breast cancer research and treatment*. 2015 Septiembre; 153(3): p. 647-58.
6. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L, Di Leo A. Recent advances in systemic therapy. New diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2009 abril; 11(205).
7. Martínez N, Socorro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur*. 2018 febrero; 16(1): p. 209-13.
8. Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldívia F, Fernández Á. Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Investigación clínica*. 2016 junio; 57(2): p. 187-216.
9. Sotiriou C, Neo S, McShane L, Korn E, Long P, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 septiembre; 100(18): p. 10393-8.
10. Melo-Sánchez S, Gelvez-Parra L, Osma-Zambrano S. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUNAB*. 2016 marzo; 18(3): p. 93-203.
11. Goldhirsch A, Madera W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*. 2011 Agosto; 22(8): p. 1736-47.
12. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*. 2013 Septiembre; 24(9): p. 2206-23.
13. Bhargava R. Molecular Classification of Breast Carcinoma. In Dabbs D. *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 417-35.
14. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordon A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of oncology*. 2009 abril; 20(4): p. 628-35.
15. Malin J, Schuster M, Kahn K, Brook R. Quality of breast cancer care: what do we know? *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(21): p. 4381-93.
16. Fejerman L, Serrano-Gómez S, Tamayo L. Breast cancer risk and mortality in women of Latin American Origin. In Ramirez ATE. *Advancing the Science of Cancer in Latinos*. Cham: Springer Nature; 2020. p. 45-55.

17. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Chicago: Springer; 2010.
18. Medina G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 septiembre; 34(3): p. 472-77.
19. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 julio; 98(19): p. 10869-74.
20. Rouzier R, Pusztai L, Delalogue S, González-Angulo A, Andre F, Hess K, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Noviembre; 23(33): p. 8331-39.
21. Parker J, Mullins M, Cheang M, Leung S, Voduc D, Vickery T. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2009 Febrero; 27(8): p. 1160-67.
22. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Septiembre; 490: p. 61-70.
23. Coates A, Winer E, Goldhirsch A, GR, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*. 2015 Agosto; 26(8): p. 1533-46.
24. Wang S, Dang W, Richman I, Mougalian S, Evans S, Gross C. Cost-effectiveness analyses of the 21-gene assay in breast cancer: systematic review and critical appraisal. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 junio; 36(16): p. 1619-27.
25. Tang P, Wang J, Bourne P. Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same? *Human pathology*. 2008 abril; 39(4): p. 506-13.
26. Weigelt B, Baehner F, Reis-Filho J. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *Journal of Pathology*. 2010 Noviembre; 220(2): p. 263-80.
27. Simón S, Bines J, Werutsky G, Soares J, Chalu F, Getúlio J, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast*. 2019 febrero; 44: p. 113-9.
28. Bonilla-Sepúlveda O, Matute-Turizo G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *Rev CES Med*. 2015 enero-junio; 29(1): p. 35-46.
29. Abuchacra L, Alvarado G, Ferretti C, Gómez A, Hernández A, Sánchez N, et al. Relación entre la clasificación según tipos histológicos y subtipos moleculares más frecuentes de carcinoma mamario entre los años 2007 y 2012 en San Miguel de Tucumán, Argentina. *CIMEL*. 2012; 17(2): p. 76-81.
30. Vela D, Salazar S, Salazar D. Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito-Ecuador. *Metro Ciencia*. 2020 julio - septiembre; 28(3): p. 32-8.
31. López J, López A, Pacheco F. Clasificación molecular del cáncer de mama y relación con la expresión de la proteína p53. *Comunidad y Salud*. 2019 enero-junio; 17(1): p. 65-71.
32. Henson D, Tarone R. A study of lobular carcinoma of the breast based on the Third National Cancer Survey in the United States of America. *Tumori Journal*. 1979; 65(2): p. 133-42.
33. Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. Tratamiento del cáncer de seno (mama) en adultas (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. [Online].; 2021 [cited 2021 Dic. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>.