

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA**  
**JURISDICCIÓN SANITARIA NÚMERO 6**  
**HOSPITAL DE LA MUJER**

**«CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA EN  
PACIENTES TRATADAS DURANTE DIEZ AÑOS»**

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

**Ginecología y Obstetricia**

Presenta:

**Dra. Karen Sharim Oliveros Rodríguez**

---

Directores de tesis:

**Dr. Braulio Rafael Paredes Mendoza**

**Dra. María del Socorro Cabrera Salgado**

---

**H. Puebla de Zaragoza. Enero de 2022.**



## DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

### AUTORIZACION DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, con el título: “Clasificación molecular del cáncer de mama mediante inmunohistoquímica en pacientes tratadas durante diez años” por la Dra. Karen Sharim Oliveros Rodríguez y bajo dirección del Dr. Braulio Rafael Paredes Mendoza y la Dra. María del Socorro Cabrera Salgado. Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo a los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

---

Dr, Braulio Rafael Paredes Mendoza

Asesor Experto

Médico Adscrito de

Anatomía Patológica

---

Dra. María del Socorro Cabrera Salgado

Asesor Metodológico

Médico Adscrito de Ginecología

y Obstetricia

---

Dr. Eric Alejandro Varela Gutiérrez

Jefe de Enseñanza e Investigación

Hospital de la Mujer Puebla

---

Biol. María de Lourdes Hurtado Hernández

Coordinadora de Investigación

Hospital de la Mujer Puebla

## **AGRADECIMIENTOS**

*Para Pan.*

## ÍNDICE

<b>DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN</b> .....	2
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	3
<b>ÍNDICE</b> .....	4
<b>1. RESUMEN</b> .....	5
<b>1.1 ABSTRACT</b> .....	6
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>3. ANTECEDENTES</b> .....	8
<b>3.1 ANTECEDENTES GENERALES:</b> .....	8
<b>3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:</b> .....	12
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	27
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	28
<b>5.1 OBJETIVO GENERAL:</b> .....	28
<b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</b> .....	28
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	29
<b>7 RESULTADOS</b> .....	31
<b>8 DISCUSIÓN</b> .....	31
<b>9 CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>10 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	45

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Las características clínicas e histológicas del cáncer de mama, han sido empleadas para definir diferentes factores de pronóstico y tratamiento. Sin embargo, el reconocimiento de características inmunohistoquímicas del tumor posibilitan diferenciar alteraciones genéticas y clasificarlo de una manera más adecuada en evolución y efectividad del tratamiento. **Objetivo:** Identificar la clasificación molecular del cáncer de mama en las pacientes del Complejo Médico Sur de Puebla. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional, homodémico y unicéntrico en el Complejo Médico Sur de Puebla desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se obtuvieron datos mediante revisión de expedientes clínicos de la Unidad de Oncología, localizando variables recolectadas en una base de datos, obteniendo en total 567 pacientes. El análisis de datos se efectuó con el paquete estadístico Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 25 mediante frecuencias, porcentajes, desviación estándar y media para las variables numéricas. Se integró el análisis de supervivencia a 60 meses con curva actuarial y gráfica de Kaplan Meyer para conocer sus proporciones. **Resultados.** De 567 pacientes, el tumor más frecuente fue Luminal B con 23.8%, seguido de Triple Negativo (21.3%). Edad de diagnóstico promedio fue 41-50 años. Histológicamente encontramos Carcinoma Ductal infiltrante en 89.4%. El grado histológico predominante fue II con 50.6%. Las defunciones se presentaron en 22.9%. El estadio clínico más frecuente al ingreso fue IIB con 26.8%. Se detectó la mama derecha en 54.1%. El subtipo con menor supervivencia fue Triple Negativo una media de 38.062 meses (IC 95%=33.702-42.423). **Conclusión.** La clasificación molecular permite identificar a los tumores con peor pronóstico. Las características histológicas también han identificado los grupos de riesgo, pero con connotaciones terapéuticas muy generales. La clasificación molecular determina la posibilidad de otorgar tratamientos más efectivos, disminuir costos y mejorar la supervivencia. **Palabras clave.** cáncer de mama, clasificación molecular, inmunohistoquímica.

## 1.1 ABSTRACT

**Introduction:** The clinical and histological characteristics of breast cancer have been used to define different prognostic and treatment factors. However, the recognition of immunohistochemical characteristics of the tumor makes it possible to differentiate genetic alterations and classify it in a more adequate way in terms of evolution and effectiveness of treatment. **Objective:** To identify the molecular classification of breast cancer in the patients at the Complejo Médico Sur de Puebla. **Material and methods:** A retrospective, cross-sectional, observational, homodemic and single-center study was carried out in the Complejo Médico Sur de Puebla from January 2010 to December 2020. Data were obtained by reviewing clinical records of the Oncology Unit, locating variables collected in a database, obtaining a total of 567 patients. The data analysis was carried out with the statistical package Social Sciences Statistical Package (SPSS) version 25 using frequencies, percentages, standard deviation and means for the numerical variables. The 60-month survival analysis with actuarial curve and Kaplan Meyer graph was integrated to determine its proportions. **Results.** Of 567 patients, the most frequent tumor was Luminal B with 23.8%, followed by Triple Negative (21.3%). Average age at the time of diagnosis was 41-50 years. Histologically, was found infiltrating Ductal Carcinoma in 89.4%. The predominant histological grade was II with 50.6%. Deaths occurred in 22.9% of the cases. The most frequent clinical stage on admission was IIB with 26.8%. The right breast was detected in 54.1%. The subtype with the lowest survival was Triple Negative, a mean of 38,062 months (95% CI = 33,702-42,423). **Conclusion.** The molecular classification makes it possible to identify the tumors with the worst prognosis. Histological characteristics have also identified risk groups, but with very general therapeutic connotations. The molecular classification determines the possibility of granting more effective treatments, reducing costs and improving survival.

Keywords. breast cancer, molecular classification, immunohistochemistry.

## 2. INTRODUCCIÓN

Desde el año 2000, gracias al progreso de la tecnología genómica y a la ficha de patrones de expresión genética por microarreglos de ADN, se confirmó que cada cáncer mamario es solo y tiene una terminología genética distintiva. Empleando un ordenamiento jerárquico se precisaron 4 clases mayores: subtipo Luminal A, Luminal B, Her2-existente y Triple Negativo. La efectividad de esta taxonomía ha sido testeada luego según la supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad. Los tumores Triple Negativo y Her2-positivos muestran el peor proceso, los Luminal A la mejor y los Luminal B un desarrollo intermedio.

La implantación de la tecnología molecular de alto rendimiento ha facilitado el desarrollo de pruebas multigénicas para poder predecir el beneficio de la quimioterapia (QT) adyuvante, disminuyendo así la toxicidad y costos. Su gran inconveniente radica en que son estudios de alta complejidad, de costos elevados, no reembolsados, por lo cual no están al alcance en la mayoría de los países.

Sin embargo, se ha comprobado que los marcadores que manifiestan los distintos cánceres mamarios, como los receptores de estrógeno (E), progesterona (Pr) y factor de crecimiento epidérmico humano (proteína HER2), o eventualmente EGFR (ErbB-1) y citoqueratinas (CK) 5/6, también pueden ser demostrados con pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) simples. Esto permite ordenar a los carcinomas en subtipos semejantes, pero no similares a los subtipos intrínsecos, siendo una alternativa válida frente a los microarreglos genómicos costosos.

El análisis genómico ayudó a comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y esto produjo cambios en el manejo y tratamiento de la enfermedad.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 ANTECEDENTES GENERALES:**

A pesar del progreso reciente en la terapia del cáncer, la medicina actual basada en evidencia muestra que el progreso contra el cáncer de mama durante la última década es lento. Esto se traduce en pocos meses de prolongación de la supervivencia en el campo metastásico. Esto no es sorprendente si consideramos las limitaciones importantes de las terapias dirigidas actualmente disponibles. Las razones de las altas tasas de resistencia intrínseca y adquirida a los fármacos dirigidos disponibles incluyen su actividad antitumoral temporal y la falta de consideración de la heterogeneidad entre pacientes e intratumoral. La comprensión de esta heterogeneidad extremadamente compleja es crucial en la "guerra" contra la tumorigénesis y metástasis mamarias. <sup>(1)</sup>

El cáncer de mama es el cáncer maligno diagnosticado con más frecuencia entre las mujeres de todo el mundo. También es la segunda causa principal de muerte por cáncer entre las mujeres estadounidenses después del cáncer de pulmón. Aproximadamente 5 a 8% de los pacientes tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y la supervivencia de causa específica a cinco años para estos pacientes es sólo de 24 a 39%. Al igual que el cáncer de mama en estadio temprano, el cáncer de mama metastásico también es una enfermedad muy heterogénea y se considera incurable. Por tanto, los objetivos principales del tratamiento son prolongar la supervivencia y mejorar los síntomas; sin embargo, hay muchos factores que influyen en la eficacia terapéutica de los fármacos dirigidos al cáncer de mama metastásico; siendo el subtipo molecular uno de estos factores pronósticos vitales. <sup>(2)</sup>

La tasa de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera constante durante las últimas dos décadas, progreso que se puede atribuir al despliegue de vías de gestión innovadoras, desde la detección temprana hasta el tratamiento. Sin embargo, el cáncer de mama todavía representa la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en todo el mundo. En consecuencia, la predicción de la capacidad de supervivencia del cáncer de mama representa una tarea desafiante que podría beneficiarse enormemente del desarrollo de modelos



predictivos personalizados. En este contexto, la oncología contemporánea ha sido testigo de un creciente interés por las tecnologías digitales, cuya integración con los grandes datos sanitarios ha suscitado nuevas esperanzas para la medicina personalizada. <sup>(3)</sup>

#### Epidemiología internacional

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, con más de 2,2 millones de casos en 2020, siendo la principal causa de mortalidad en las mujeres con un estimado de 658 000 pacientes en el mundo. Cerca de una de cada 12 mujeres enfermarán de cáncer de mama a lo largo de su vida. La mayoría de los casos de cáncer de mama y de las muertes por esa enfermedad se registran en países de ingresos bajos y medianos. Las disparidades del cáncer de mama entre los países de ingresos elevados y los de ingresos bajos y medianos son considerables. La supervivencia al cáncer de mama a cinco años excede del 90% en los primeros países, mientras que en la India y Sudáfrica es del 66% y el 40%, respectivamente. El mayor porcentaje normalizado por edades de defunciones por cáncer de mama corresponde a África y Polinesia. En el África subsahariana, la mitad de las muertes por cáncer de mama se produce en mujeres menores de 50 años de edad. Desde 1980 se han realizado importantes avances en el tratamiento del cáncer de mama; entre el decenio de 1980 y 2020, en los países de ingresos elevados la mortalidad por cáncer de mama normalizada por edades se redujo en un 40%. En los países de ingresos bajos y medianos esas mejoras todavía no se han logrado. La mejora de los resultados es fruto de la combinación de la detección precoz y las terapias eficaces, basadas en cirugía, radioterapia y farmacoterapia. <sup>(4)</sup>

#### Epidemiología en México

Durante 2017 en nuestro país, para la población de 20 años o más, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer, 24 son por el cáncer de mama, lo que lo ubica en la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos. Por sexo, uno de cada 100 hombres y 37 de cada 100 mujeres que egresan por cáncer, es debido a un tumor maligno de mama.

Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria por tumor maligno (cáncer) en la población de 20 años o más, por sexo según tipo de tumor maligno 2017.

Tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Total	100	100	100
Mama	24	1	37
Órganos genitales	21	20	22
Órganos digestivos	16	23	12
Tejidos linfoides, hematopoyéticos o relacionados	13	19	9
Piel	5	7	4
Órganos respiratorios e intratorácicos	4	7	2
Sistema urinario	4	7	2
Otros tumores malignos	13	16	12

Fuente: SALUD, Dirección General de Información en Salud (DGIS). (2020). Egresos hospitalarios sectorial, 2017. Base de datos.

La distribución por entidad federativa de los nuevos casos de cáncer de mama en mujeres de 20 años o más para 2019 muestra que Morelos (151.94/100,000), Colima (139.62) y Aguascalientes (66.64) son las entidades con las tasas más elevadas. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. Las entidades con las menores tasas (de 9.29 a 13.64) son Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Yucatán, Campeche, Colima, Guerrero, Morelos, Hidalgo, Tabasco. En el siguiente estrato (13.65 a 18) se encuentra Tlaxcala, Puebla, México, San Luis Potosí, Veracruz, Michoacán, Guanajuato, Durango y Zacatecas. Le siguen (estrato 18.01 a 22.35) Querétaro, Coahuila, Sinaloa, Sonora, Jalisco, Nuevo León, Aguascalientes, Tamaulipas y Nayarit.

Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, 1% son jóvenes de 15 a 29 años, 13% tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte (38%), está entre los 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48 por ciento).

Algunas de las razones que inciden en el incremento de casos de este tipo de cáncer son: el aumento de la población de mujeres de 35 a 54 años, mayor número de tamizajes (estudios de detección) para esta enfermedad, los factores de riesgo asociados a cambios socioculturales y ambientales y la predisposición genética a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 ligados a esta enfermedad.

Con base en el número anual de nuevos casos de cáncer de mama, de 2010 a 2019 se observa un incremento en la incidencia de esta enfermedad. En 2019 se ubica la tasa más alta (cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas). También para 2019, se presenta la tasa de incidencia más alta para las mujeres (35.24/100,000). En los varones, la tasa más alta se presentó en el año 2011. Durante el periodo analizado no se supera un caso por cada 100 mil hombres de 20 años y más.

En 2019, por grupos de edad, la incidencia de cáncer de mama más alta se presenta entre las personas de 60 a 64 años; para los hombres es de 1.03 casos nuevos y en las mujeres de 104.50 por cada 100 mil habitantes; es decir, por cada caso nuevo en los varones de 60 a 64 años, hay 104 casos entre las mujeres.

La tasa de letalidad sirve para conocer la proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales. En 2017 a nivel nacional, la tasa de letalidad es de 1.5 por cada 100. A partir de los 65 años hay un incremento sostenido en la tasa de letalidad del cáncer de mama; en las mujeres de 65 a 69 años la tasa es de 1.6, en el grupo de 70 a 74 años, de 2.2 fallecimientos por cada 100 egresos, y la tasa llega a 4.4, en el grupo de 80 años o más.

En 2018 se registran 314 499 defunciones femeninas: 44 164 son causadas por tumores malignos, y de estas, 7 257 son por cáncer de mama. Este monto equivale al 16% del total de defunciones femeninas debidas a tumores malignos y la ubica en primer lugar de esta clasificación. Por edad al morir, son pocas las mujeres jóvenes de 15 a 29 años que mueren por cáncer de mama (1%), 13% tienen entre 30 a 44 años, y más de la tercera parte (38%), cuentan con una edad de 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48 por ciento). A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. Las entidades con las menores tasas (de 9.29 a

13.64) son Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Yucatán, Campeche, Colima, Guerrero, Morelos, Hidalgo, Tabasco. En el siguiente estrato (13.65 a 18) se encuentra Tlaxcala, Puebla, México, San Luis Potosí, Veracruz, Michoacán, Guanajuato, Durango y Zacatecas. Le siguen (estrato 18.01 a 22.35) Querétaro, Coahuila, Sinaloa, Sonora, Jalisco, Nuevo León, Aguascalientes, Tamaulipas y Nayarit. Las mayores tasas (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur. <sup>(5)</sup>

### **3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:**

#### Fisiopatología

Los tumores de mama generalmente comienzan a partir de la hiperproliferación ductal y luego se convierten en tumores benignos o incluso carcinomas metastásicos después de una estimulación constante por varios factores carcinogénicos. Los microambientes tumorales, como las influencias estromales o los macrófagos, juegan un papel vital en el inicio y la progresión del cáncer de mama. La glándula mamaria de ratas podría ser inducida a neoplasias cuando solo el estroma estuvo expuesto a carcinógenos, no la matriz extracelular o el epitelio. Los macrófagos pueden generar un microambiente inflamatorio mutagénico, que puede promover la angiogénesis y permitir que las células cancerosas escapen al rechazo inmunológico. Se han observado diferentes patrones de metilación del ADN entre el microambiente normal y el asociado al tumor, lo que indica que las modificaciones epigenéticas en el microambiente del tumor pueden promover la carcinogénesis. <sup>(9)</sup>

El efecto estimulante de los estrógenos sobre los tumores con receptores hormonales positivos, compuestos por subtipos luminal A y luminal B, ha sido bien establecido, y se sabe que aproximadamente dos tercios de los casos de cáncer de mama son receptores hormonales positivos. Los efectos cancerígenos del estrógeno se han propuesto como 2 vías. El primero implica la señalización activa a través del receptor de estrógeno (ER) que altera la expresión génica, aumentando la proliferación y por tanto la probabilidad de mutaciones. La segunda vía implica el

metabolismo oxidativo del estrógeno en metabolitos de quinona. Estos metabolitos de quinona pueden formar aductos de ADN depurinantes o, alternativamente, oxidarse y reducirse a catecoles para crear especies reactivas de oxígeno, lo que causa daño oxidativo al ADN. Sin embargo, el descubrimiento de la heterogeneidad tumoral y las sutilezas etiológicas ha complicado nuestra comprensión tradicional de los factores de riesgo reproductivos y el cáncer de mama, con estudios más recientes que no muestran estas asociaciones y, a veces, contradicen supuestos previos. <sup>(10)</sup>

### Subtipos de cáncer de mama

Grado de invasión	Tipos histológicos	Subtipos histológicos
Lesiones invasivas	Carcinoma ductal infiltrante	Ductal clásico
		Medular
		Papilar
		Tubular
		Mucinoso o coloide
Lesiones no invasivas	Carcinoma lobulillar infiltrante	
	Carcinoma ductal in situ	Comedoniano
		Sólido
		Cribiforme
		Papilar
		Micropapilar
		Carcinoma lobulillar in situ
	Enfermedad de Paget de la mama (Tis Paget)	
Otras lesiones tumorales mamarias	Tumor Phyllodes	
	Linfoma primario de la mama	
	Angiosarcoma	

El carcinoma ductal in situ (DCIS) puede evolucionar hasta cáncer invasivo, aunque la posibilidad de que esto suceda varía según distintas series publicadas. La frecuencia del diagnóstico de DCIS ha aumentado desde la realización de pruebas de cribado mamográfico. La mayoría (80%) no se manifiestan clínicamente, y se

diagnostican mediante mamografía. Existen diferentes subtipos histológicos. Entre ellos, el tipo comedo parece tener la probabilidad más alta de convertirse en invasivo.

La importancia principal del carcinoma lobulillar in situ es que se trata de un marcador de riesgo para cáncer de mama invasivo, más que un verdadero cáncer, que se mantiene durante décadas (algunos autores han planteado cambiarle el nombre). Con elevada frecuencia, el carcinoma lobulillar in situ es multicéntrico y bilateral. <sup>(11)</sup>

### Estadificación

Desde su creación en 1977, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha publicado un sistema de estadificación basado en hallazgos anatómicos: tamaño del tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M). Este sistema de estadificación ha evolucionado, no solo abarca un amplio espectro de tumores, sino que también incluye múltiples actualizaciones que permiten a los médicos utilizar nueva información y resultados para estrategias de manejo en diferentes neoplasias malignas. El sistema de estadificación del cáncer de mama siempre se ha basado de manera similar en la clasificación TNM a pesar de que, durante varios años, los médicos en la práctica han utilizado una serie de factores biológicos para describir la enfermedad del paciente, los resultados y la terapia adecuada. La octava edición de la estadificación AJCC para el cáncer de mama es conceptualmente una desviación radical de las ediciones anteriores, porque incorpora factores biológicos contemporáneos (biomarcadores) en el sistema de estadificación anatómica tradicional. Estos biomarcadores dan como resultado una modificación del estadio TNM. Estos factores —receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), grado y ensayos multigénicos — se utilizan ampliamente en la práctica para definir el pronóstico y determinar la terapia. <sup>(12)</sup>

La estadificación de los pacientes con cáncer de mama revela una gran cantidad de información sobre el pronóstico de cada paciente. En el cáncer de

mama, la estadificación se realiza según el sistema de clasificación TNM. Este sistema se usa en muchos tipos de cáncer y divide los tumores en estadio 0-4 según la progresión del tumor. Los factores que se tienen en cuenta son el tamaño del tumor primario (T), la diseminación a los ganglios linfáticos locorreregionales (N) y la metástasis a distancia (M). El estadio 0 es el cáncer no invasivo, como el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ. El cáncer de mama en estadio 1-3 (sin metástasis a distancia) se considera curable, mientras que el cáncer de mama en estadio 4 (con metástasis a distancia) se considera incurable.

En mujeres con tumores <1 cm, se ha informado que la supervivencia a 5 años es tan alta como del 99%. Sin embargo, los pacientes con tumores de 3-5 cm tuvieron una supervivencia del 86%. Además, el tiempo medio hasta la metástasis a distancia fue más corto para los tumores más grandes en comparación con los tumores más pequeños. <sup>(13)</sup>

#### Definición TNM del American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 <sup>(14)</sup>

##### Tumor (T)

TX:	no se puede evaluar el tumor primario.
T0:	no hay evidencia de cáncer en la mama.
Tis:	<p><i>carcinoma in situ</i>. Se limita a los conductos o los lobulillos y no se ha diseminado al tejido circundante. Hay 2 tipos de carcinoma de mama in situ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis (DCIS): es un cáncer no invasivo, pero, si no se extirpa, más adelante podría avanzar a un cáncer de mama invasivo (se han encontrado células cancerosas en los conductos mamarios y que estas no se han diseminado más allá de la capa de tejido donde se originaron)</li> <li>• Tis (enfermedad de Paget): la enfermedad de Paget del pezón es una forma rara de cáncer de mama no invasivo en etapa temprana que se limita a las células cutáneas del pezón. En algunos casos, la enfermedad de Paget está asociada a otro cáncer de mama invasivo. Si hay otro cáncer de mama invasivo, se lo clasifica en función del estadio del tumor invasivo.</li> </ul>
T1:	<p>El tumor en la mama mide 20 mm o menos en su área más ancha.</p> <p>T1mi: tumor de 1 mm o más pequeño.</p> <p>T1a: tumor que mide más de 1 mm, pero hasta 5 mm o menos.</p> <p>T1b: tumor que mide más de 5 mm, pero hasta 10 mm o menos.</p> <p>T1c: tumor que mide más de 10 mm, pero hasta 20 mm o menos.</p>
T2:	el tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm.
T3:	el tumor mide más de 50 mm.

T4:	<p>el tumor se clasifica en uno de los siguientes grupos:</p> <p>T4a significa que el tumor ha crecido hasta afectar la pared torácica.</p> <p>T4b es un tumor que ha crecido hasta afectar la piel.</p> <p>T4c es el cáncer que ha crecido hasta afectar la pared torácica y la piel.</p> <p>T4d es un cáncer inflamatorio de mama (en inglés).</p>
-----	--

#### Ganglio (N)

Los ganglios linfáticos cercanos al lugar donde comenzó el cáncer se denominan ganglios linfáticos regionales.

- Ganglios linfáticos ubicados debajo del brazo, llamados ganglios linfáticos axilares
- Por encima y debajo de la clavícula
- Los ganglios linfáticos ubicados debajo del esternón, llamados ganglios linfáticos mamarios internos

Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes.

NX:	no se pudo evaluar los ganglios linfáticos.
N0:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos.</li> <li>• Los ganglios linfáticos presentan áreas de cáncer inferiores a los 0.2 mm.</li> </ul>
N1:	<p>Diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos mamarios internos.</p> <p>Si el cáncer en el ganglio linfático es superior a 0.2 mm pero 2 mm o menor, se denomina "micrometastásico" (N1mi)</p>
N2:	Diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares. O diseminado a los ganglios linfáticos mamarios internos, pero no a los ganglios linfáticos axilares.
N3:	<p>Diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, o se ha diseminado a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. Es posible que también se haya diseminado a los ganglios linfáticos mamarios internos.</p> <p>Diseminado a los ganglios linfáticos ubicados por encima de la clavícula, denominados ganglios linfáticos supraclaviculares, también se describe como N3.</p>

Si hay presencia de cáncer en los ganglios linfáticos, saber cuántos ganglios linfáticos están comprometidos y dónde se encuentran ayuda a los médicos a planificar el tratamiento. El patólogo puede determinar el número de ganglios linfáticos axilares que presentan cáncer después de que son extirpados durante la cirugía. Es poco frecuente que se extirpen los ganglios linfáticos supraclaviculares o mamarios internos al momento de la cirugía. Si hay presencia de cáncer en estos ganglios linfáticos, se realiza primero un tratamiento que no sea una cirugía, como radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal.



## Metástasis (M)

MX:	no se puede evaluar la diseminación a distancia.
M0:	la enfermedad no ha hecho metástasis. M0 (i+): no hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis distantes. Sin embargo, la evidencia microscópica de células tumorales se encuentra en la sangre, la médula ósea u otros ganglios linfáticos que no midan más de 0.2 mm.
M1:	hay evidencia de metástasis en otra parte del cuerpo, es decir, hay células del cáncer de mama que crecen en otros órganos.

### Subtipos moleculares intrínsecos

Las decisiones de tratamiento críticas se toman sobre la base de ensayos de expresión de proteínas que son independientes de las características morfológicas del tumor. El análisis IHC de secciones de parafina se realiza de forma rutinaria para la evaluación del estado del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y Her-2 / neu (HER2). Aunque se utilizan ampliamente para predecir respuestas a agentes dirigidos, los marcadores tumorales histológicos están limitados por una variación intratumoral significativa, incluso dentro de una sola muestra de biopsia. El ARN y el ADN también se pueden analizar en muestras de tejido de rutina incluidas en parafina, y la hibridación in situ puede detectar la amplificación de HER2 como prueba de confirmación de IHC o como ensayo independiente. Existe un gran interés en otros objetivos accionables en los genomas del cáncer para la terapia de precisión utilizando secuenciación de genes de próxima generación.

Los microarrays de ADN y los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa de alto rendimiento para múltiples genes (p. Ej., 21 en Oncotype [Genomic Health, Inc.] y 70 en MammaPrint [Agendia]) se pueden utilizar para clasificar los cánceres de mama en varios grupos de pronóstico. Los análisis de genes se utilizan para predecir el riesgo de recurrencia a distancia en el cáncer de mama en estadio temprano y para influir en las decisiones sobre la terapia sistémica. Estas pruebas se basan en gran medida en la evaluación de ER y genes relacionados con la proliferación, como Ki-67, y han reemplazado en gran medida el uso de otros marcadores únicos de riesgo en la práctica clínica. Aún así, la expresión de ER y PR puede ser heterogénea y el estado de proliferación celular

también puede ser variable dentro de un solo tumor. Debido a que cualquier muestra de biopsia está sujeta a errores de muestreo, y la sección de todo el tumor para el análisis de biomarcadores predictivos y pronósticos no es práctica, la obtención de imágenes de biomarcadores de cáncer de mama puede desempeñar un papel fundamental a la hora de proporcionar una visión global de la expresión génica. Además de los marcadores ya mencionados, se han reportado otros biomarcadores de cáncer y anomalías genéticas moleculares oncogénicas; sin embargo, estos aún no son ampliamente aceptados como el estándar de atención debido a la continua estandarización de análisis, protocolos de ensayo y metodologías analíticas. <sup>(15)</sup>

Subtipos intrínsecos del Cáncer de Mama			
Luminal A	Luminal B	Triple Negativo	HER-2
RE +	RE +	RE -	RE -
RP > 20%	RP < 20%	RP <1%	RP -
Her 2 -	Her2 -	Her2 -	Her2 +
Ki 67 < 20%	Ki 67 > 20%		

(15)

Aunque la designación clínica por IHC se puede utilizar para aproximar estos subtipos, los subtipos no siempre caen perfectamente en la designación IHC. Un ejemplo de esto se ve en un estudio de Parker, et al. que mostró que de las muestras que dieron positivo para ER, el 73% eran luminales, el 11% estaban enriquecidas con HER2, el 5% eran de tipo basal y el 12% eran de tipo normal. Estos subtipos se han asociado con diferentes pronósticos, siendo los pacientes con tumores luminales A los que tienen el mejor pronóstico y los pacientes con BLBC que tienen el peor pronóstico. Además, los pacientes pueden ser separados por opciones de tratamiento según sus subtipos, ya que los pacientes con luminal A y B, y subtipos enriquecidos en HER2 son sensibles a tratamientos dirigidos, mientras que los pacientes con BLBC actualmente solo tienen quimioterapia como opción. <sup>(17)</sup>

#### Luminal A

Frecuencia: 30% a 40% de todos los cánceres de mama invasivos. Perfil de expresión génica (GEP): mutaciones PIK3CA, mutaciones MAP3KI, alta expresión

de ESR1, alta expresión de XBP1, mutaciones GATA3, mutaciones FOXA1; ganancia de 1q, 8q, pérdida de 8p, 16q. Morfología: Grado 1 o 2; la mayoría son carcinomas bien diferenciados de tipo no especial (NST), carcinomas lobulillares clásicos, carcinomas tubulares, mucinosos, neuroendocrinos y cribiformes. Perfil inmunohistoquímico (IHC): ER positivo, PR de alta expresión (20%), HER2 negativo y bajo Ki-67. Varios estudios mostraron que un Ki-67 del 14% era el punto de corte para separar los subtipos luminal A de luminal B. Más recientemente, este límite se cambió a 20%.

Luminal B (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: negativo)

Frecuencia: 20% a 30% de todos los cánceres de mama invasivos. GEP: mutaciones de TP53, mutaciones de PIK3CA, amplificación de ciclina D1, amplificación de MDM2, pérdida de ATM, inestabilidad genómica mejorada, amplificaciones focales (p. Ej., 8p12, 11q13). Morfología: Grado 2 o 3; cánceres menos diferenciados, en su mayoría carcinomas ductales invasivos NST y también algunos carcinomas micropapilares invasivos. Perfil IHC: ER-positivo, menor expresión de PR (<20%), HER2-negativo y mayor nivel de índice de marcaje Ki67 (> 14% o 20%). Correlación con los resultados del oncotipo: una puntuación alta de recurrencia sugiere un subtipo tipo luminal B. Además, sobre una base molecular, parece que los cánceres de mama luminal A y luminal B tienen perfiles genéticos específicos que conducen a la proliferación oncogénica. <sup>(18)</sup>

## HER-2

Frecuencia: 12% a 20% de todos los cánceres de mama invasivos. GEP: amplificación de HER2, mutaciones de TP53, mutaciones de PIK3CA, alta expresión de FGFR4, alta expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones de APOBEC, amplificación de ciclina D1, alta inestabilidad genómica. Morfología: grado 2 o 3; carcinoma infiltrante NST, carcinomas lobulillares apocrinos y pleomórficos. Clasificación: en el estudio de Fountzilias y colegas, se demostró que el estado de los receptores hormonales afecta la supervivencia, la diseminación

metastásica y la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, en IHC, los tumores HER2 positivos se pueden dividir en 2 subtipos: subtipo enriquecido en HER2 (ER negativo y / o PR negativo / HER2 positivo) y subtipo luminal HER2 (ER positivo y / o PR - positivo, HER2-positivo); y dividido en 2 fenotipos basados en la expresión de PR: ER-positivo, PR-positivo, HER2-positivo y ER-positivo, PR-negativo, HER2-positivo. Existe evidencia preclínica de diafonía entre las vías de señalización de HER2 y ER con un efecto negativo en la respuesta a la terapia endocrina.

### Cáncer de mama triple negativo

El Cáncer de mama triple negativo (TNBC), que representa del 15% al 20% de todos los cánceres de mama invasivos, se define por la ausencia de expresión de ER, PR y HER2. A pesar de su definición simple, es una categoría morfológica, genética y clínicamente heterogénea de cáncer de mama. La mayoría de los TNBC se manifiestan como carcinoma ductal invasivo NST; sin embargo, la categoría también incluye variantes como carcinoma metaplásico, carcinoma con características medulares (antes conocido como carcinoma medular), carcinoma con características apocrinas (antes conocido como carcinoma apocrino), carcinoma secretor (antes conocido como cáncer de mama juvenil) y carcinoma adenoide quístico. El perfil de expresión génica ha permitido la subdivisión de estos cánceres en diferentes subtipos pronósticamente significativos que, en algunos casos, se correlacionan con una variante patológica particular. Los subtipos moleculares más comunes y mejor caracterizados de TNBC son basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimatoso (M), mesenquimatoso en forma de tallo (MSL) y receptor de andrógenos luminal. (LAR). Los cánceres de mama BL1 generalmente se manifiestan clínica y patológicamente como carcinoma ductal invasivo NST y tienen altos índices de proliferación Ki67, y su perfil de expresión está enriquecido en genes asociados con genes de citoqueratina basal (incluido KRT5), ciclo celular y replicación del ADN, y Vías de respuesta al daño del ADN. Los tumores BL2 también se manifiestan como carcinoma ductal invasivo NST y también muestran un aumento de la expresión génica de citoqueratina basal, TP63

y señalización del factor de crecimiento (p. Ej., EGF y receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina).<sup>(19)</sup>

Factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama en el mundo<sup>(20)</sup>

#### Biológicos

- Mujer.
- Edad avanzada.
- Historia personal o familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado).
- Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar in situ.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama.

#### Asociados al tratamiento de enfermedades previas

- Exposición a radiación ionizante terapéutica torácica, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento.

#### Reproductivos

- Nuligesta.
- No lactar.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal con estrógeno y progesterona combinados, en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años.

#### Relacionados con el estilo de vida

- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol.
- Tabaquismo.<sup>(6)</sup>

## Presentación clínica

En la era moderna de la mamografía de detección generalizada, más de la mitad de los cánceres de mama en los Estados Unidos se diagnostican en la mamografía de detección, y aproximadamente un tercio se diagnostica como una masa mamaria palpable. La masa axilar palpable, secreción del pezón, inversión del pezón, asimetría de la mama, el eritema de la piel de la mama y el engrosamiento de la piel de la mama (piel de naranja) son presentaciones menos comunes del cáncer de mama. El 62% de los cánceres de mama en los Estados Unidos se limitan a la mama en el momento del diagnóstico, mientras que un 31% adicional tiene propagación a los ganglios linfáticos regionales. Solo el 6% de los cánceres de mama son metastásicos en el momento del diagnóstico, definido como afectación de sitios distantes de la mama y sus ganglios linfáticos regionales. <sup>(21)</sup>

## Imagenología

La detección temprana y el seguimiento de los pacientes se encuentran como aspectos principales de la terapia del cáncer de mama. El cáncer de mama podría diagnosticarse mediante el seguimiento de las pacientes con síntomas como dolor o una masa palpable. Se ha mostrado que el seguimiento de mujeres sanas podría contribuir a la detección de pequeños tumores que podrían conducir a la progresión del cáncer de mama. Entre varias técnicas, las técnicas de imagen han surgido como herramientas poderosas para la detección y el seguimiento de la respuesta a la terapia en pacientes con cáncer de mama. La mamografía se conoce como la técnica estándar de oro para la detección de pacientes con cáncer de mama que se asocian con diversos beneficios, como alta sensibilidad y especificidad, además de ser económica y bien tolerada. Se ha demostrado que el uso de la mamografía podría reducir en un 19% la mortalidad por cáncer de mama. Además de varios beneficios de la mamografía, existen algunas limitaciones asociadas con el uso de esta técnica, como el dolor y la ansiedad, las falsas alarmas y los riesgos de radiación. Por lo tanto, parece que se necesita la utilización de nuevas técnicas con mejores propiedades. <sup>(22)</sup>

La mamografía de detección detecta de 2 a 8 cánceres por cada 1,000 mamografías. La sensibilidad de la mamografía disminuye en las mujeres con senos densos, midiendo del 30% al 64% para los senos extremadamente densos en comparación con el 76% al 98% para los senos grasos. La disminución de la sensibilidad en los senos más densos es atribuible al concepto de enmascaramiento. Los cánceres tienen una atenuación de rayos X similar a la del tejido fibroglandular denso, lo que resulta en el oscurecimiento del tumor. Con esta limitación, se han investigado modalidades de detección complementarias. <sup>(23)</sup>

La ecografía mamaria es una herramienta de detección rentable y ampliamente disponible, que detecta tumores haciendo rebotar ondas acústicas en el tejido mamario. Para identificar la estructura de la mama humana, generalmente se aplica un transductor de ultrasonido para medir las ondas acústicas reflejadas desde la mama. La ecografía de mama aumenta las tasas de detección de cáncer en sujetos con alto riesgo de cáncer de mama y ayuda a identificar quistes y masas sólidas, pero es menos eficiente en comparación con la mamografía. La ecografía mamaria se ha recomendado como complemento de la mamografía para sujetos con alto riesgo de cáncer de mama, mujeres embarazadas y sujetos que no pueden someterse a una mamografía. Cuando la ecografía mamaria se realiza como complemento de la mamografía, mejora la sensibilidad de las imágenes a expensas de una menor especificidad y un aumento de las tasas de biopsia. Sin embargo, la ecografía de mama no detecta muchos tumores debido al hecho de que las propiedades acústicas de los tejidos sanos y cancerosos son muy similares. Además, requiere radiólogos experimentados, lo que afecta significativamente la sensibilidad y especificidad. <sup>(24)</sup>

### Supervivencia

Howlader et al. describió que los casos de cáncer de mama con subtipos HR+ se asocian con el mejor pronóstico, también mostrado en estudios previos. Por el contrario, las mujeres con subtipos HR-, especialmente aquellas con enfermedad triple negativa, sufren el peor pronóstico, probablemente debido a la falta de un receptor diana (p. Ej., ER, PR, HER2) para la terapia. Además, el estadio es uno de

los factores más poderosos que determinan los resultados de supervivencia. Por ejemplo, entre las personas con enfermedad en estadio I, la tasa de supervivencia fue superior al 95% independientemente de los subtipos después de 4 años de seguimiento. Entre aquellas con enfermedad en estadio IV, las mujeres con el subtipo HR+ / HER2+ parecían tener una mejor supervivencia que las mujeres con el subtipo HR+ / HER2-, incluso después de controlar otros factores clínicos y demográficos. También se mostró un patrón similar en términos de supervivencia favorable con el subtipo HR+ / HER2+ utilizando los datos del Registro de Cáncer de California. El subtipo triple positivo tiene la ventaja de expresar todos los objetivos terapéuticos (ER, PR, HER2), lo que probablemente explica la supervivencia superior. <sup>(25)</sup>

Otros dos estudios ejemplares con grandes cohortes: el informe de un solo hospital de Broukhaert et al. en Bélgica y el informe poblacional de Minicozzi et al. en Italia -ambos utilizaron criterios similares que se aproximan a la clasificación de St. Gallen 2011. Estos dos estudios tuvieron distribuciones bastante comparables de subtipos de cáncer de mama (42% y 56% para LumA-like, 27% y 22% para LumB / HER2 neg.-Like, 14% y 7% para LumB / HER2 pos. % y 4% para el tipo HER2 y 11% y 10% para TN). Y estos dos estudios también encontraron resultados similares; la supervivencia libre de enfermedad durante 5 años fue de 93.0% y 94.6% para LumA-like, 87.4% y 85.7% para Lum B / HER2 neg. - like, 86.3% y 86.8% para LumB / HER2 pos. like, 77.9% y 79.7% para el tipo HER2 y 80.5% y 81.0% para triple negativo. <sup>(26)</sup>

## Prevención

La prevención del cáncer de mama depende de los factores de focalización que aumentan el riesgo. Muchos, pero no todos, estos factores de riesgo pueden modificarse. Los que pueden modificarse incluyen la dieta; ejercicio; evitar ciertas cosas como el tabaco, las hormonas femeninas exógenas, la radiación ionizante y el exceso de alcohol; embarazo y lactancia. Una cuestión importante cuando se habla de la prevención del cáncer de mama es a qué individuos dirigirse. En general, se ha prestado mayor atención a las estrategias para disminuir el riesgo entre las



personas con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Para las mujeres de alto riesgo, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha aprobado dos medicamentos de quimioprevención y algunos órganos rectores han recomendado su uso en un tercero. También se ha recomendado la cirugía para ciertos subconjuntos de mujeres que genéticamente tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. Los factores de riesgo son hereditarios, histopatológicos o ambientales, cada uno de los cuales es importante. Las estrategias para disminuir los riesgos ambientales generalmente se enfocan en abordar directamente el factor ambiental, mientras que los riesgos genéticos e histopatológicos, que no se pueden alterar directamente con tanta facilidad, se abordan indirectamente, por ejemplo, mediante la alteración de los impulsores conocidos del cáncer de mama, como el estrógeno y su receptor, mediante la quimioprevención, o por extirpación quirúrgica de los órganos en riesgo. La densidad mamaria mamográfica (MBD) también influye en el riesgo de cáncer de mama. La MBD parece estar influenciada por la genética, la edad y el índice de masa corporal. <sup>(27)</sup>

#### Principios del tratamiento

Una parte importante de la evaluación clínica inicial de las pacientes con cáncer de mama no metastásico es identificar los criterios clínicos de inoperabilidad, que requieren el uso de terapia neoadyuvante. Estos criterios incluyen carcinoma inflamatorio, fijación del tumor a la pared ósea del tórax (costillas, esternón), afectación cutánea extensa con ulceración o nódulos cutáneos satélite, linfadenopatía axilar fija / enmarañada, afectación de estructuras neurovasculares de la axila o linfedema del brazo ipsilateral. Todos estos hallazgos son fácilmente identificables en la exploración física y deben dar lugar a una evaluación por imágenes para detectar metástasis a distancia. En estos casos, la terapia sistémica se administra como tratamiento inicial para reducir el volumen tumoral y hará que aproximadamente el 80% de los pacientes sean operables. En aquellos pacientes que presentan enfermedad operable, la secuencia de resección quirúrgica y terapia sistémica es variable. La terapia sistémica preoperatoria puede usarse para reducir el volumen del tumor en la mama, lo que permite la conservación de la mama

cuando de otro modo sería necesaria una mastectomía y para disminuir la necesidad de disección de los ganglios linfáticos axilares (ALND). En la mayoría de los pacientes que presentan enfermedad en estadio I y II, la resección del tumor es el paso inicial del tratamiento y los pacientes tienen la opción de conservación de la mama o mastectomía. <sup>(28)</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentemente diagnosticado y las tasas de incidencia se encuentran en un crecimiento continuo alrededor del mundo, especialmente en países en vías de desarrollo.

A pesar de los avances médicos, el cáncer de mama sigue aportando un número importante de muertes a nivel mundial. Por otro lado, las tasas de supervivencia a 5 años después de ser diagnosticada, son una forma precisa para estimar el efecto del cáncer, dependiendo del estadio al momento del diagnóstico, ya que suele ser cercana a 100% en estadio 0 ó I, de 93% en estadio II, 72% en III, y de 22% en estadio IV o con metástasis. Sin embargo, estos datos son estimados y dependen de cada persona, el tipo de tratamiento y factores de riesgo.

La clasificación molecular en subtipos por inmunohistoquímica se la hace en cuatro subtipos (LUMINAL A, LUMINAL B, HER2 Y TRIPLE NEGATIVO) según la sobreexpresión de receptores hormonales y de factor de crecimiento tipo 2; permitiendo una terapia personalizada adaptada a cada tipo de paciente y no como se viene realizando terapias basadas en factores pronósticos clásicos que no representan la verdadera cualidad del tumor. La clasificación molecular del cáncer de mama, permitiría un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, lo que ocasionaría menor morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, menores costos, pero sobre todo la posibilidad de obtener mayores índices de curación.

En el estado de Puebla, se cuenta con datos obtenidos del INEGI que aproximadamente entre 13.6 a 18 por cada 100 mil mujeres de 20 años o más, mueren cada año como causa de esta patología, siendo la unidad de Oncología del Complejo Médico del Sur, el principal nosocomio de referencia para diagnóstico integral y tratamiento.

##### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la clasificación molecular del cáncer de mama y su relación con la supervivencia en las pacientes tratadas durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020 en el Complejo Médico del Sur de Puebla?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL:**

Identificar la clasificación molecular del cáncer de mama en las pacientes tratadas durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020 en el Complejo Médico del Sur de Puebla.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Conocer el total de pacientes con Cáncer de Mama del complejo médico del sur de Puebla.

Determinar las características clínicas generales de las pacientes con Cáncer de Mama del complejo médico del sur de Puebla.

Definir el tipo histopatológico más frecuente del cáncer de mama en el complejo médico del sur de Puebla.

Conocer la supervivencia en meses de las pacientes con la patología.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio de investigación realizado fue retrospectivo, transversal, observacional, homodémico y unicéntrico en el Complejo Médico del Sur del estado de Puebla con expedientes de pacientes que ingresan para su atención durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020. Los datos de las pacientes se obtuvieron mediante la revisión de expedientes clínicos seleccionados del archivo de la unidad de oncología. Se concentraron las variables en una base de datos del programa Excel versión 2019.

La unidad de población se conformó con cada paciente con cáncer de mama registrada en el archivo clínico de la Unidad de Oncología del Complejo Médico del Sur que cumpliera los criterios de selección.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama, Pacientes atendidas en el Complejo Médico del Sur de Puebla, Pacientes con cáncer de mama que cuenten con los marcadores inmunohistoquímicos completos.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con cáncer de mama que se diagnosticaron en los Servicios de Salud del Estado de Puebla y que continúan su atención y tratamiento en otra institución.

Los criterios de eliminación fueron: Expedientes con expedientes que no cuentan con perfil inmunológico de mama completo.

El muestreo fue no probabilístico, se captaron las pacientes que fueron atendidas dentro de periodo del estudio.

Se escogió la totalidad de los expedientes que cumplieron con los criterios de selección, siendo un total de 567 seleccionados.

El análisis de datos se realizó por medio del paquete estadístico Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 25 mediante frecuencias, porcentajes, desviación estándar y media para las variables numéricas.

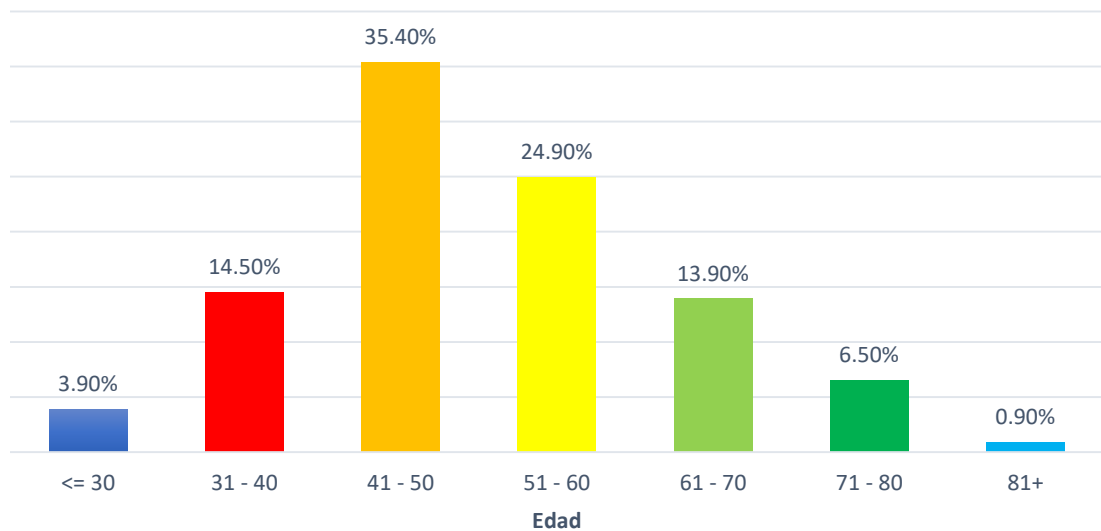
Se integraron los datos para análisis de supervivencia a 60 meses años, con la curva actuarial para conocer las proporciones de supervivencia y gráfica de Kaplan Meyer que identifica la supervivencia y la mortalidad.

Los recursos humanos fueron: Médico responsable del área de patología. Médico residente de Ginecología y obstetricia. Los recursos materiales fueron expedientes clínicos, base de recolección de datos en programa Excel.

## 7 RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo con la observación del total de 1022 expedientes de pacientes con diagnóstico de cualquier subtipo histopatológico de Cáncer de mama, de los cuales se eliminaron 455, quedando solo 567 pacientes, obteniendo los siguientes resultados:

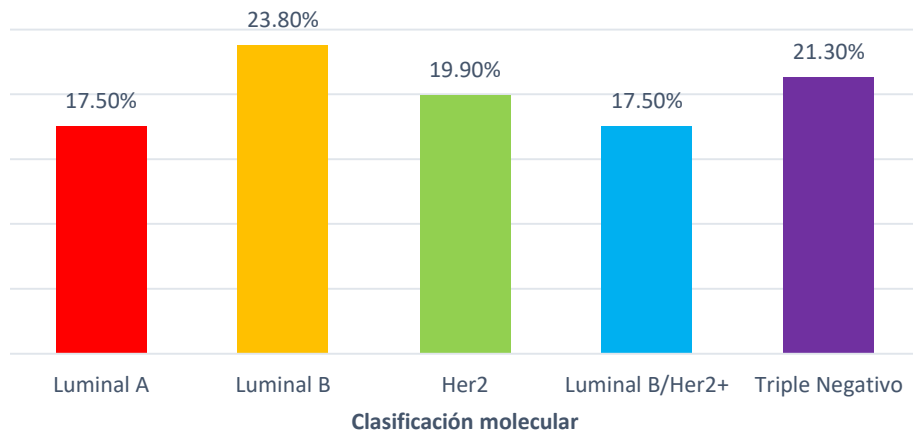
Gráfico 1: Distribución por grupos de edad



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El grupo de edad predominante fue el de 41 a 50 años con el 35.4% (201), seguido de 51 a 60 con el 24.9% (141), 31 a 40 con el 14.5% (82), 61 a 70 con el 13.9% (79), 71 a 80 con el 6.5% (37), menor o igual de 30 con el 3.9% (22), y por último 81 y más con el 0.90% (5).

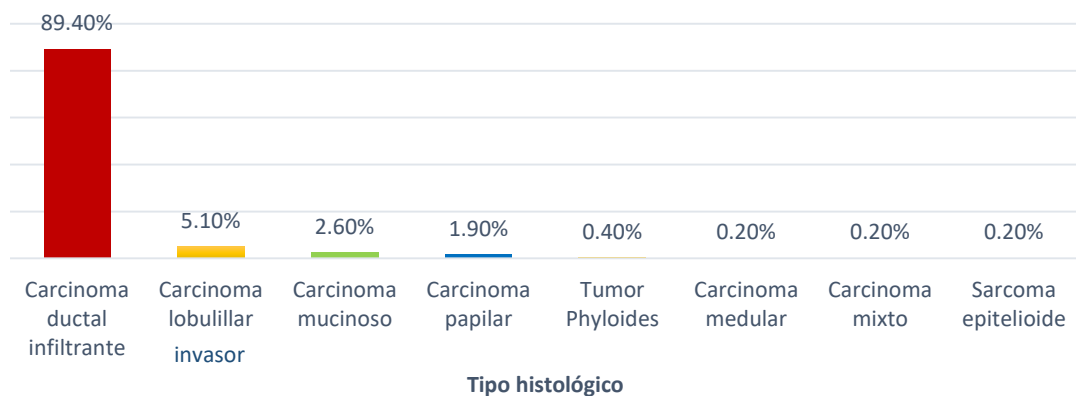
Gráfico 2: Número de casos por clasificación molecular



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

La clasificación molecular predominante fue Luminal B con el 23.8% (135), seguido de triple negativo con el 21.3% (121), Her2 con el 19.9% (113), y por último Luminal A y Luminal B asociado a Her2 con el 17.5% (99).

Gráfico 3: Distribución por tipo histológico

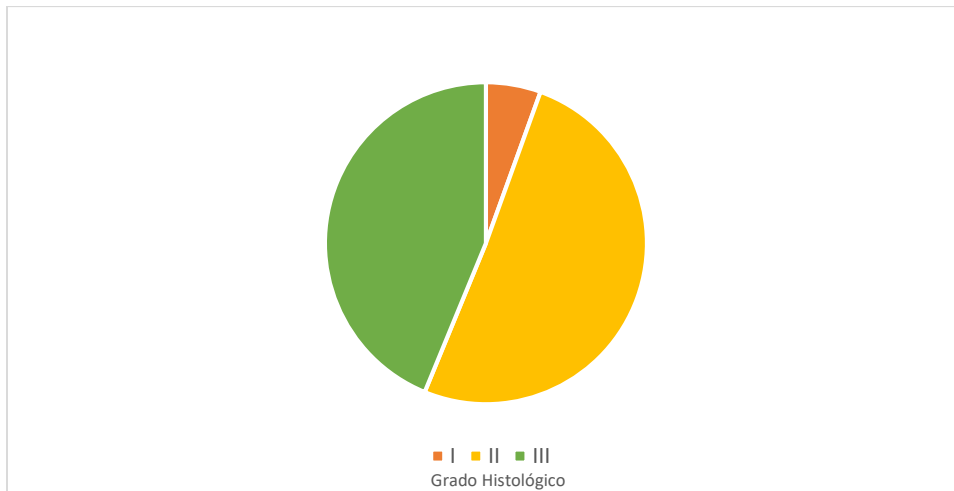


Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante con el 89.4% (507), seguido de carcinoma lobulillar invasor con el 5.1% (29), carcinoma mucinoso con el 2.6% (15), carcinoma papilar con el 1.9% (11), tumor phyloides con el 0.4% (2), y por último carcinoma medular, carcinoma mixto, y sarcoma epiteloide con el 0.2% (1) respectivamente.



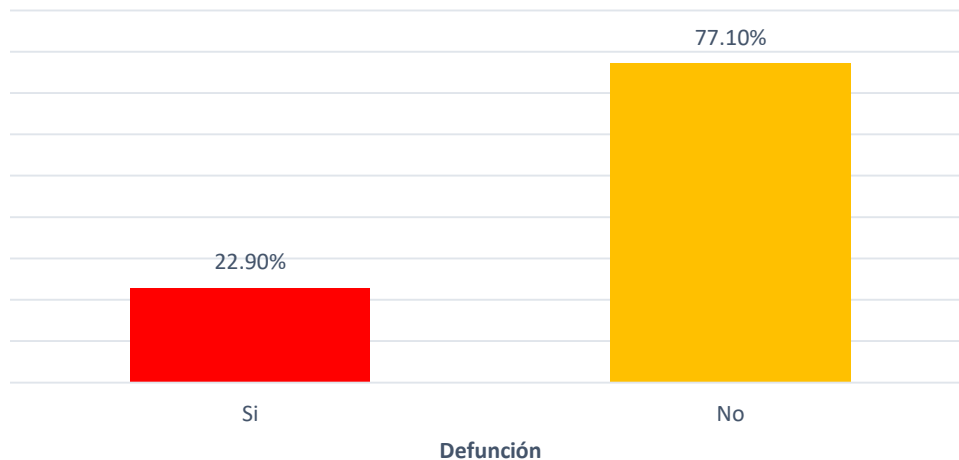
Gráfico 4: Distribución por grado histológico



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El grado histológico predominante fue II con el 50.6% (288), seguido de III con el 43.7% (248), y por último de I con el 5.5% (31).

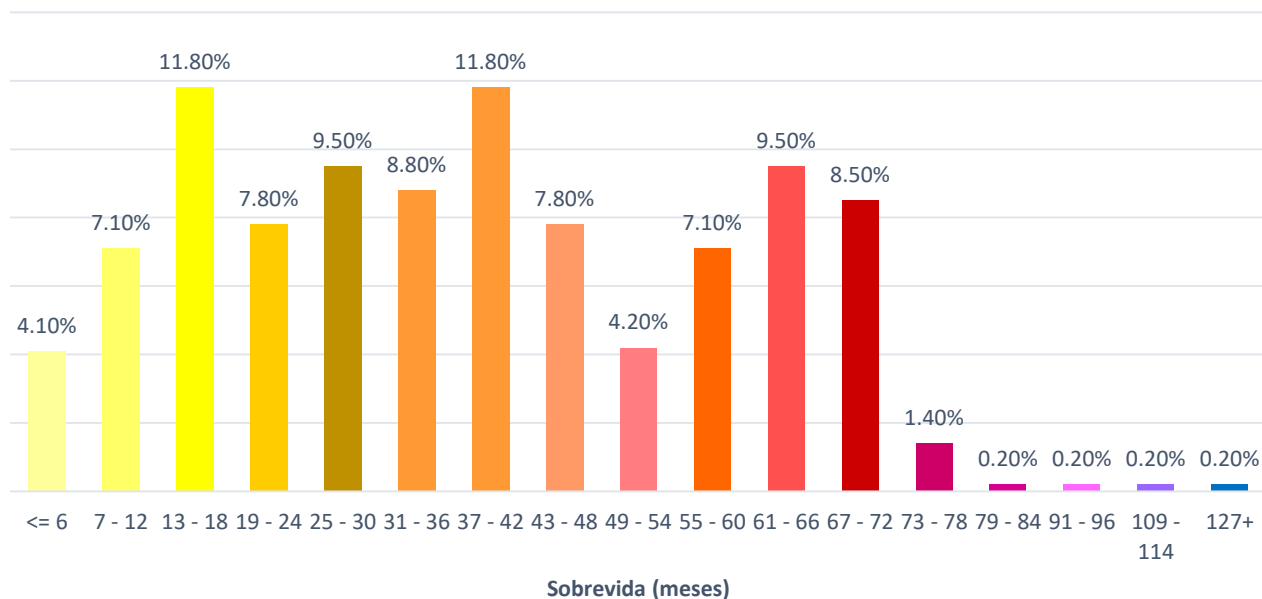
Gráfico 5: Defunciones



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El 22.9% (139) de los expedientes de pacientes observados corresponden a pacientes finadas.

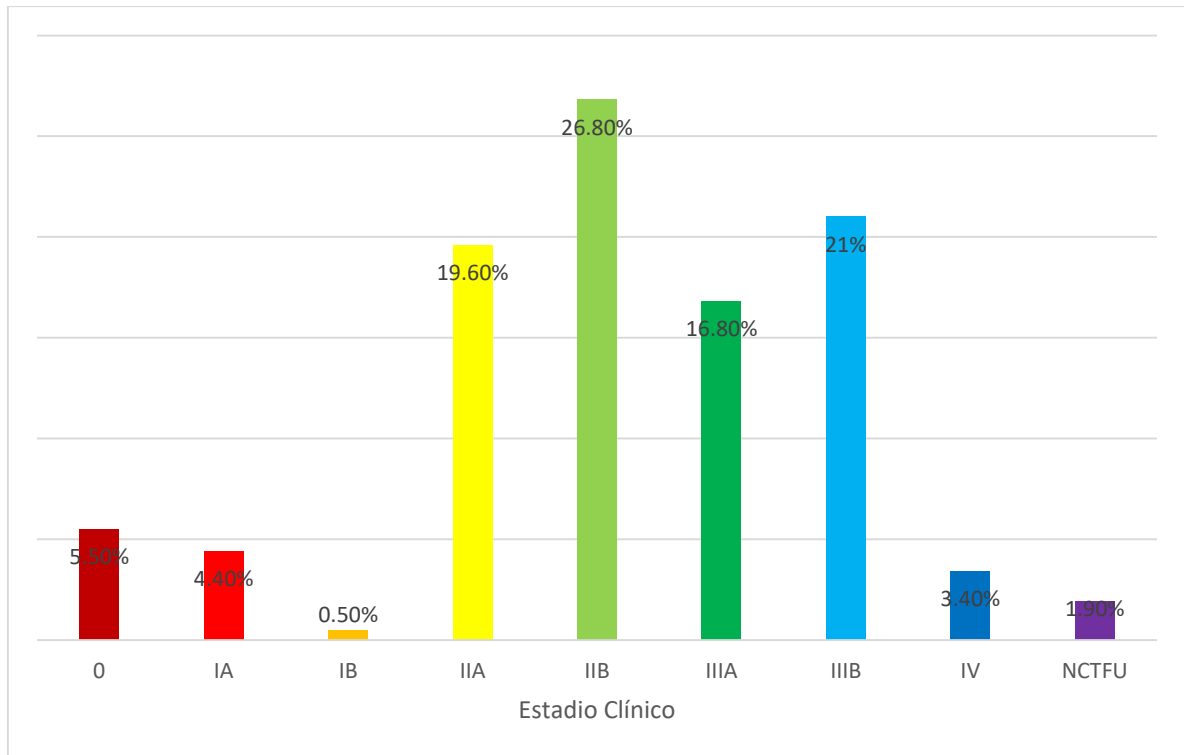
Gráfico 6: Sobrevida (meses)



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El periodo de sobrevida más prevalente fue 13 – 18 meses y 37 – 42 con el 11.8% (67) respectivamente, 25 – 30 meses y 61 – 66 meses con el 9.5% (54) respectivamente, 31 – 36 meses con el 8.8% (50), 67 – 72 meses con el 8.5% (48), 19 – 24 meses y 43 – 48 meses con el 7.8% respectivamente (44), 7 – 12 meses y 55 – 60 meses con el 7.1% (40) respectivamente, 49 – 54 meses con el 4.2% (24), menor o igual de 6 meses con el 4.1% (23), 73 – 78 meses con el 1.4% (8), y por último 79 – 84 meses, 91 – 96 meses, 109 – 114 meses y 127 meses y más con el 0.2% (1) respectivamente.

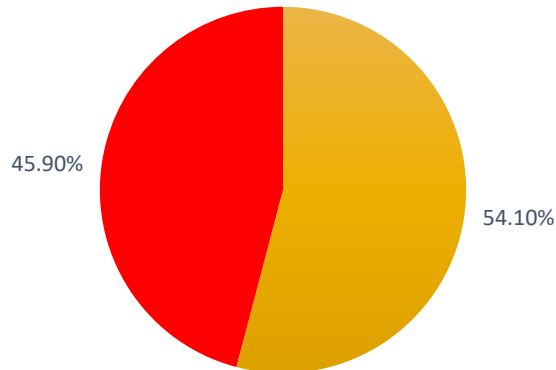
Gráfico 7: Estadio clínico



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El estadio clínico más frecuente al momento del ingreso a la unidad fue IIB con el 26.8% (152), seguido de IIIB con el 21.0% (119), IIA con el 19.6% (111), IIIA con el 16.8% (96), 0 con el 5.5% (31), IA con el 4.4% (25), IV con el 3.4% (19), NCTFU con el 1.9% (11), y por último IB con el 0.5% (3).

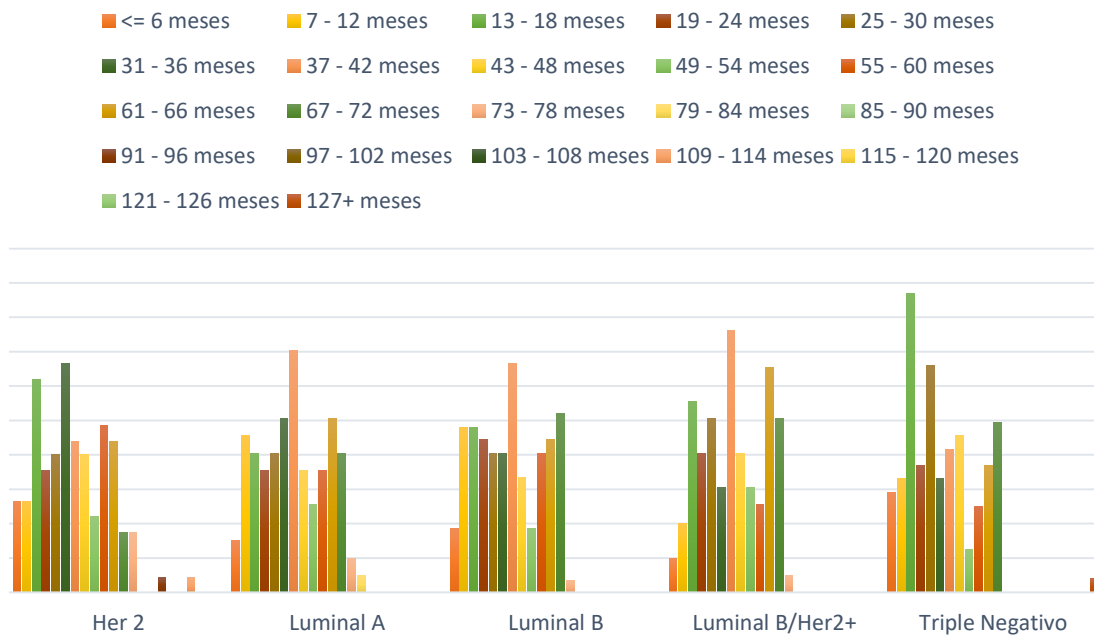
Gráfico 8: Lateralidad



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

La mamá más prevalente más frecuentemente afectada fue la derecha con el 54.1% (307), mientras que la izquierda representó el 45.9% (260).

Gráfico 9: Comparativo de tiempo de sobrevida por clasificación molecular

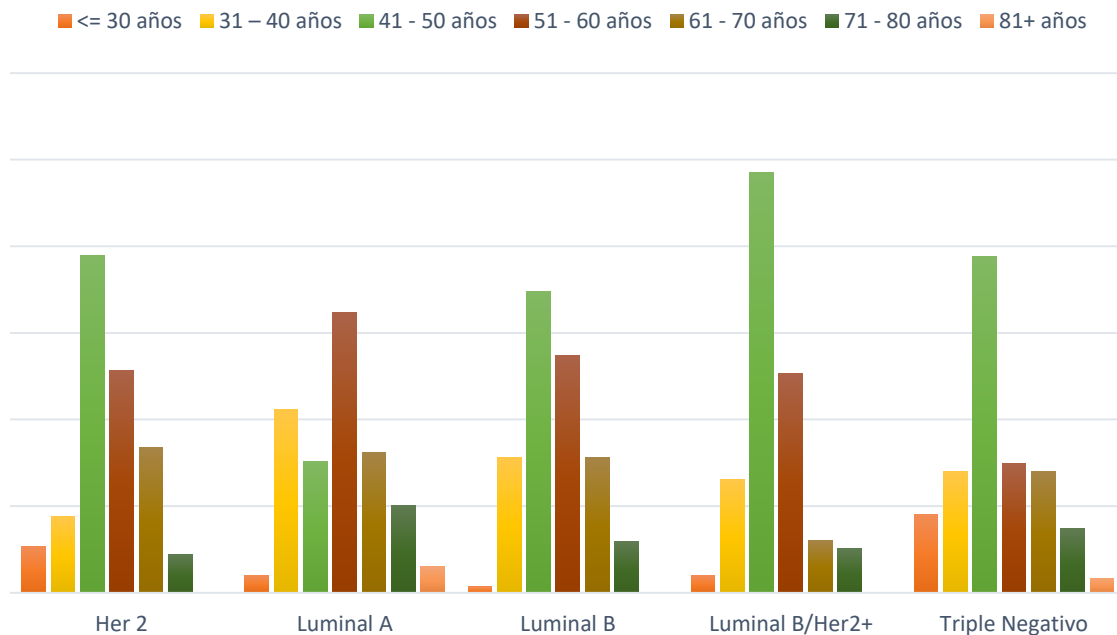


Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

Para el subtipo Her 2 predominó la sobrevida de 31 – 36 meses con el 13.3% (15), el 5.3% (6) tuvo una sobrevida menor a 6 meses y solo el 0.9% (1) alcanzó una

sobrevida de 109 – 114 meses. Para el subtipo Luminal A predominó la sobrevida de 37 – 42 meses con el 14.1% (14), el 3% (3) tuvo una sobrevida menor a 6 meses y solo el 1% (1) alcanzó una sobrevida de 79 - 84 meses. Para el subtipo Luminal B predominó la supervivencia de 37 - 42 meses con el 13.30% (18), el 3.7% (5) tuvo una sobrevida menor a 6 meses solo el 0.7% (1) alcanzaron una sobrevida de 73 - 78 meses. Para el subtipo Luminal B/Her2+ predominó la supervivencia de 37 - 42 meses con el 15.2% (15), el 2% (2) tuvo una sobrevida menor a 6 meses y solo el 1% (1) alcanzó una sobrevida de 73 - 78 meses. Para el subtipo triple negativo predominó la supervivencia de 13 - 18 meses con el 17.40% (21), el 5.8% (7) tuvo una sobrevida menor a 6 meses y el 0.8% (1) de los pacientes alcanzó una sobrevida mayor a 127 meses.

Gráfico 10: Comparativo de Clasificación Molecular con Edad de Diagnóstico Histopatológico

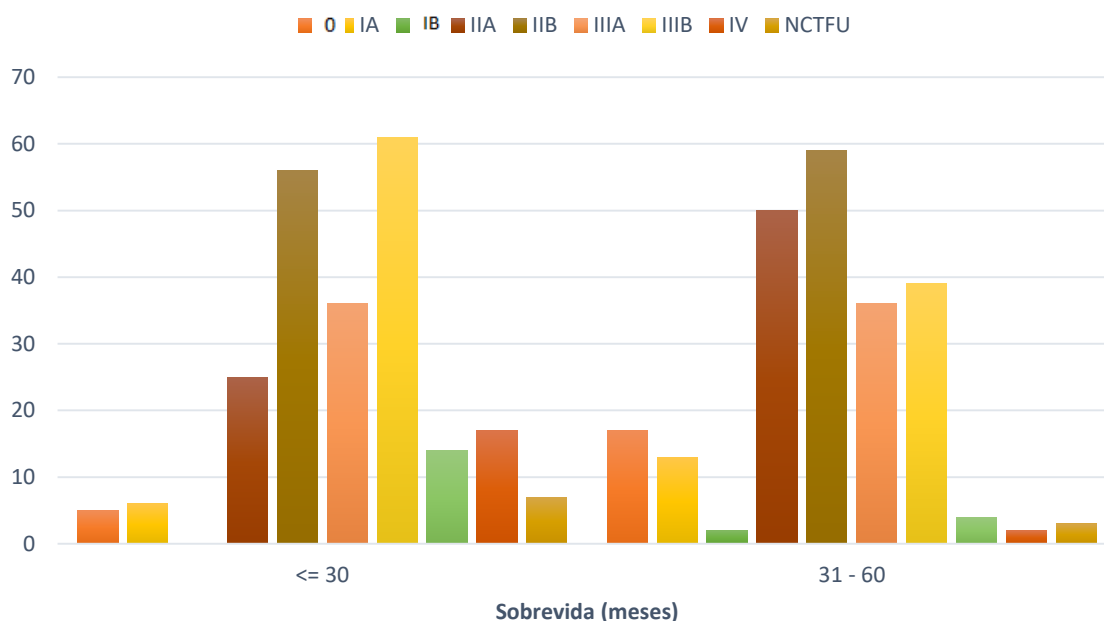


Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

Para el subtipo Her 2 predominó la edad de diagnóstico de 41 a 50 años con el 38.95% (44). Para el subtipo Luminal A predominó la edad de 51 – 60 años con el 32.3% (32). Para el subtipo Luminal B predominó la edad de 41 – 50 años con el

34.8% (47). Para el subtipo Luminal B/Her2+ predominó la edad de 41 – 50 años con el 48.5% (48). Para el subtipo triple negativo predominó la edad de 41 – 50 años con el 38.8% (47).

Gráfico 11: Comparativo de tiempo de sobrevida por estadio clínico



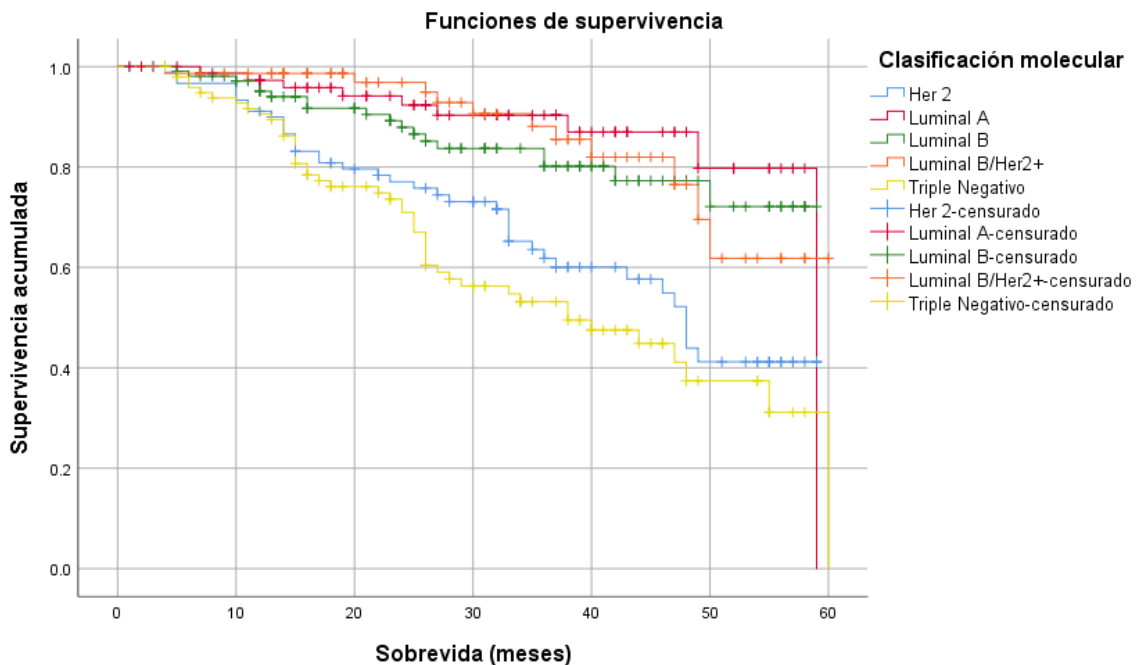
Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

En el grupo de sobrevida menor o igual de 30 meses predominó el estadio clínico IIIB con 26.8% (61), seguido de IIB con 24.6% (56), IIIA 18.8% (43), IIA con 14.1% (32), IV con 7.5% (17), NCTFU con 3.1% (7), IA con 2.6% (6), y 0 con 2.2% (5). En el grupo de sobrevida 31 a 60 meses predominó el estadio clínico IIB con 26.2% (59), seguido de IIA con 23.1% (52), IIIB con 17.3% (39), IIIA con 16.9% (38), 0 con 7.6% (17), IA con 5.8% (13), NCTFU con 1.3% (3), IB y IV con 0.9% (2) respectivamente.

Tabla 1: Tiempo de supervivencia a 5 años por clasificación molecular

Clasificación molecular	Estimación	Media <sup>a</sup>			Mediana			
		Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Her 2	41.757	2.099	37.643	45.872	48.000	2.569	42.964	53.036
Luminal A	53.612	1.875	49.937	57.287	59.000	.000	.	.
Luminal B	50.526	1.779	47.039	54.013	.	.	.	.
Luminal B/Her2+	52.336	1.972	48.471	56.202	.	.	.	.
Triple Negativo	38.062	2.225	33.702	42.423	38.000	7.630	23.045	52.955
Global	46.719	.981	44.796	48.642	59.000	2.443	54.213	63.787

Gráfica 12: Tiempo de supervivencia a 60 meses por clasificación molecular



Fuente: Complejo Médico del Sur de Puebla, periodo 2010 - 2020.

El cáncer que mostró la menor supervivencia a 5 años (60 meses) fue triple negativo con una supervivencia media de 38.062 meses (IC 95%=33.702-42.423), seguido de Her2 con una supervivencia media de 41.757 meses (IC 95%=37.643-45.872), Luminal B con una supervivencia media de 50.526 meses (IC 95%=47.039-54.013),

Luminal B/Her2+ con una supervivencia media de 52.336 meses (IC 95%=48.471-56.202), Luminal A con una supervivencia media de 53.612 meses (IC 95%=49.937-57.287); mientras que la supervivencia global mostró una media de 46.719 meses (IC 95%=44.796-48.642).



## 10 DISCUSIÓN

Después de analizar los resultados obtenidos, se encontró que la clasificación molecular predominante fue Luminal B con el 23.8%, seguido de triple negativo con el 21.3%, Her2 con el 19.9%, y por último Luminal A y Luminal B/Her2 con el 17.5% respectivamente,

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre el subtipo molecular y el pronóstico del paciente. Los subtipos basal y HER2 son generalmente más agresivos y se asocian con una supervivencia más pobre en comparación con los tumores de mama de tipo normal y luminal. <sup>(29)</sup>

Lo que resulta discordante al reporte obtenido por Engstrøm et al. donde la distribución de subtipos fue la siguiente: Luminal A: 47.6%; Luminal B (HER2-): 27.4%; Luminal B (HER2+): 7.7%; Subtipo de HER2: 6.6%. <sup>(30)</sup>

Así mismo, Ithemelandu et al. encontró que de los 372 pacientes incluidos en la muestra del estudio, 206 (55.4%) eran del subtipo luminal A, 79 (21.2%) eran del subtipo basal, 44 (11.8%) eran del subtipo luminal B y 43 (11.6%) eran del subtipo Her-2 / neu. <sup>(31)</sup> Zhao et al. encontró que de 1,820 pacientes involucrados en este estudio, 1,016 (55.8%) eran del subtipo luminal A, 240 (13.2%) eran del subtipo luminal B, 336 (18.5%) eran del subtipo basocelular y 228 (12.5%) eran del subtipo HER-2 / neu. <sup>(32)</sup> Abubakar et al encontró que de 3012 pacientes, 1016 (34%) eran de tipo luminal A, 989 (33%) de tipo luminal B, 387 (13%) estaban enriquecidos con HER2 y 620 (20%) eran triple negativos, respectivamente. <sup>(33)</sup>

La clasificación molecular que mostró la menor supervivencia a 5 años (60 meses) fue triple negativo con una supervivencia media de 38.062 meses, seguido de Her2 con una supervivencia media de 41.757 meses, luminal B con una supervivencia media de 50.526 meses, Luminal B/Her2+ con una supervivencia media de 52.336 meses, Luminal A con una supervivencia media de 53.612 meses; mientras que la supervivencia global mostró una media de 46.719 meses.

Respecto a lo cual existen diversas descripciones de otros autores: Ithemelandu et al encontró que los subtipos Triple Negativo y Her-2 tuvieron un tiempo de muerte más corto; tiempo medio de supervivencia para el subtipo Triple Negativo 63.3 meses (IC del 95%: 55.2 a 71.5), subtipo Her-2 / neu 64.4 meses (IC

del 95%: 51.9 a 76.9), subtipo luminal A 73.4 meses (IC del 95%: 68.5 a 78.3) y subtipo luminal B 77.6 meses (IC del 95%: 70.0 a 85.1).<sup>(34)</sup> Fallahpour et al. mostró diferencias significativas en la supervivencia entre los subtipos moleculares ( $p < 0.001$ ). Las comparaciones por pares utilizando pruebas de log-rank también mostraron que la supervivencia difería significativamente entre cada subtipo molecular, y los pacientes con el subtipo luminal A experimentaron la supervivencia más larga, seguidos por aquellos con los subtipos luminal B y enriquecido con HER2. La supervivencia más pobre se observó entre los pacientes con subtipo triple negativo.<sup>(35)</sup> Puig et al encontró que la supervivencia relativa global a 5 años fue del 85.9%, y las mujeres con ER + y / o PR + y HER2-, ER + y / o PR + y HER2 +, HER2-sobreexpresado, no clasificado y tumor triple negativo presentaron tasas de supervivencia relativa a 5 años de 91.5%, 85.8%, 78.6%, 77.0% y 76.3%, respectivamente.<sup>(36)</sup>

Zhao et al por medio de un análisis univariado de supervivencia global identificó los subtipos de células basales y HER-2 / neu como factores de pronóstico negativo. La supervivencia global actuarial a 5 años del subtipo luminal A, luminal B, basocelular y HER-2 / neu fue del 94.69%, 93.33%, 86.90% y 85.09%, respectivamente.<sup>(32)</sup>

Haque et al. reportó que la supervivencia disminuyó vertiginosamente durante los primeros 3 a 4 años de seguimiento para ambos subtipos de HER2+ (enriquecido con HER2 y luminal B), seguido de una desaceleración en la disminución durante los años posteriores de seguimiento. El subtipo de tipo basal mostró una disminución inicial similar durante los primeros 2 a 2.5 años con una disminución más gradual a aproximadamente 13 años de seguimiento. Curiosamente, la curva para luminal A continúa disminuyendo de manera constante después de 10 años de seguimiento, lo que sugiere que el riesgo de mortalidad tardía persiste en este grupo.<sup>(38)</sup>

## 11 CONCLUSIONES

Desde hace mucho tiempo se conoce la complejidad de la enfermedad maligna de la glándula mamaria y en muchas oportunidades, las decisiones terapéuticas se han tomado en base a factores pronósticos que no representan la verdadera cualidad del tumor. La necesidad de identificar factores pronósticos que orienten de manera más precisa hacia tratamientos más efectivos, y que mejoren los índices de curación de la enfermedad, son cada vez más necesarios, dado el significativo aumento de este tipo de cáncer, particularmente en mujeres menores de 50 años, encontrándose en el presente estudio, la predominancia de la frecuencia del grupo de mujeres de 40 a 50 años de edad de diagnóstico. Lo

Los microarreglos han permitido identificar la expresión genética del tumor y, por ende, un perfil más preciso de la enfermedad, proporcionando una clasificación molecular de estos tumores que posee consideraciones pronósticas mucho más precisas que la clasificación histopatológica. En nuestro medio se encontró que el tipo histopatológico predominante es el Carcinoma ductal infiltrante y en su mayoría con un grado II de diferenciación celular, encontrándose muy por encima del resto, por lo que se descarta su asociación a supervivencia. Encontramos mayor variabilidad en los subtipos moleculares, siendo el más frecuente en la población estudiada el subtipo Luminal B, seguido del Triple Negativo, el cual muestra el peor pronóstico y letalidad, con la sobrevida más corta en el presente trabajo; seguido del subtipo HER2, reafirmando así, que el cáncer que no presenta receptores hormonales se comporta de forma más agresiva con un índice de supervivencia menor.

Podemos también resaltar, que el estadio clínico de ingreso de nuestra población es IIB. Esto significa que dichas pacientes ingresan con tumores palpables o que ya presentan diseminación a ganglios axilares. Además, encontramos que la menor sobrevida la presentan las pacientes en estadio clínico IIIB, refiriéndonos a pacientes que presentan lesiones que se extienden a la pared torácica y/o que afectan la piel y la morfología general de la mama. Todo esto nos incita a mejorar las técnicas de detección oportuna y la cultura en salud de nuestra

población, ya que estas pacientes pudieron haber sido diagnosticadas en estadios más tempranos, así mejorando su supervivencia.

Por otro lado y para finalizar, del total de los expedientes observados, poco menos de la mitad fueron eliminados del estudio, ya que no se contaba con perfil inmunológico de mama completo, por factores diversos, pudiendo haber sido esta una oportunidad para estas pacientes para un uso menos frecuente o más selectivo de la quimioterapia, lo cual pudo ocasionar menor morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, menores costos, pero sobre todo la posibilidad de obtener mayores índices de curación.

## 12 BIBLIOGRAFÍA

1. Anastasiadi Z, Lianos G, et al. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017; 69:313–317.
2. Gong Y, Liu Y, et al. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Scientific Reports* 2017; 7:45411.
3. Ferroni P, Zanzotto F, et al. Breast Cancer Prognosis Using a Machine Learning Approach. *Cancers* 2019; 11:328.
4. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
5. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancermama20.pdf>
6. Ghoncheh M, Pournamdar Z, et al. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(Special Issue):43-46.
7. Carioli G, Malvezzi M, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast* 2017; 36:89-95.
8. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Novena revisión. Colima 2021.
9. Villarreal C, Mohar A, et al. Molecular subtypes and prognosis in young Mexican women with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(3):e95-e102.
10. DeSantis C, Ma J, et al. Breast Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019; 69:438–451.
11. Sun Y, Zhao Z, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017; 13(11):1387-1397.
12. C. Álvarez Hernández, P. Vich Pérez et al. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/IV). *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)* 2014; 1138-3593
13. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(4):651-672.
14. Watkins E. Overview of breast cancer. *JAAPA* 2019; 32(10):13-17.
15. Alcaide Lucena M., Rodríguez González C. et al, Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cirugía Andaluza* 2021; 32(2):155-59.

16. Giuliano A, Edge S, et al. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1783–1785.
17. Cao S, Lu C. Recent perspectives of breast cancer prognosis and predictive factors (Review). *Oncol Lett* 2016; 12(5):3674–3678.
18. Giuliano A, Connolly J, et al. Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:290–303.
19. McDonald E, Clark A, et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57:9S–16S.
20. Dai X, Xiang L, et al. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *Journal of Cancer* 2016; 7(10):1281-1294.
21. Hon J, Singh B, et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res* 2016; 6(9):1864-1872.
22. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography* 2016; 35:281-288.
23. Fragomeni S, Sciallis A, et al. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27:95–120.
24. Momenimovahed Z, Salehiniya H. epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer - Targets and Therapy* 2019; 11:151–164.
25. Waks A, Winer E. Breast Cancer Treatment A Review. *JAMA* 2019; 321(3):288-300.
26. Jafari S, Saadatpour Z, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol* 2018; 233:5200–5213.
27. Niell B, Freer P, et al. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin N Am* 2017; 55:1145–1162.
28. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors* 2017; 17:1572
29. Howlader N, Cronin K, et al. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(6):619–626.

30. Hennigs A, Riedel F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A largeprospective cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16:734
31. Sauter E. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. *Eur J Breast Health* 2018; 14:64-71.
32. Moo T, Sanford R, et al. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin* 2018; 13:339–354.
33. Mao J, van Diest P, et al. Revisiting the impact of age and molecular subtype on overall survival after radiotherapy in breast cancer patients. *Sci Rep* 2017; 7:12587
34. Engstrøm M, Opdahl S, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140:463–473.
35. Ihemelandu C, Naab T, et al. Treatment and Survival Outcome for Molecular Breast Cancer Subtypes in Black Women. *Ann Surg* 2008; 247: 463– 469
36. Zhao J, Liu H, et al. Characteristics and Prognosis for Molecular Breast Cancer Subtypes in Chinese Women. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 100:89–94.
37. Abubakar M, Sung H, et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Research* 2018; 20:114.
38. Ihemelandu C, Leffall L, et al. Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: Age-Specific Prevalence and Survival. *Journal of Surgical Research* 2007; 143:109–118.
39. Fallahpour S, Navaneelan T, et al. Breast cancer survival by molecular subtype: a populationbased analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* 2017; 5(3):E734-E739.
40. Puig M, Sánchez M, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecologic Oncology* 2013; 130:609-614.
41. Haque R, Ahmed S, et al. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(10):1848–1855