

# **Título: Evolución de las pacientes portadoras de cáncer de mama según marcadores inmunohistoquímicos en la Isla de la Juventud. 2015- 2019.**

**Autores:** Dr. Iván Rubén Portuondo Farrat <sup>1</sup>

Dra. Edena Amaro Arias <sup>2</sup>

Dra. Greither Quincoces Pulido <sup>3</sup>

Dr. Iván Portuondo Ávalos <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital “Héroes del Baire”. Cirugía General. Isla de la Juventud, Cuba. iportuondof92@gmail.com

<sup>2</sup> Hospital “Héroes del Baire”. Cirugía General. Isla de la Juventud, Cuba. edena@infomed.sld.cu

<sup>3</sup> Hospital “Héroes del Baire”. Oncología. Isla de la Juventud, Cuba. greither@icloud.com

<sup>4</sup> Hospital “Héroes del Baire”. Cirugía General. Isla de la Juventud, Cuba. ivanport@infomed.sld.cu

## **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer de mama representa una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La etiología del mismo es desconocida, presenta múltiples factores de riesgo; su clasificación, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento varía según cada paciente.

**Objetivo:** Caracterizar la evolución de las pacientes portadoras de cáncer de mama según marcadores inmunohistoquímicos en la Isla de la Juventud. 2015- 2019.

**Material y método:** Se realizó estudio observacional, descriptivo, transversal en el Hospital General Docente “Héroes del Baire”, en periodo del 2015- 2019. El universo estuvo constituido por 111 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, la muestra son 103 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

**Resultados:** El grupo etáreo con mayor incidencia fue de 50- 59 años con 33 pacientes (32%). El tumor predominó en la mama izquierda con 53 pacientes (51.5%). El carcinoma Ductal es el más frecuente con 43 casos (41.7%). Se diagnosticaron 69 pacientes (67 %) en etapa II del cáncer mamario. El LuminalB prevaleció con un total de 40 casos (38.43%). El grado II predominó con 39 casos. El 77.7% de las pacientes se encuentran vivas (80). El 57.3% presentó tumores positivos para ambos receptores hormonales.

**Conclusiones:** Las pacientes postmenopáusicas fueron mayoría en el estudio. El Carcinoma ductal fue el más frecuente. El mayor número se encontraban actualmente vivas. El LuminalB predominó entre las pacientes, el Triple Negativo aportó el mayor número de fallecidas. Los receptores de estrógenos y progesterona positivos fueron los que más incidieron.

**Palabras clave:** cáncer de mama, receptores hormonales.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un crecimiento celular maligno que se produce como resultado de un desarrollo incontrolado de células anormales, que se reproducen sin seguir el ritmo habitual, volviéndose insensibles a los mecanismos de control del organismo.<sup>1,2,3</sup>

Según describe en su estudio Andrea Actis,<sup>4</sup> la descripción más antigua sobre cáncer de mama está presente en el Papiro de Edwin Smith (1600 a.C.), allí se detallan casos de tumores o ulceraciones de la mama tratados por cauterización (pues la palabra cáncer aún no aparecía), mediante una herramienta llamada “el taladro de fuego” y asegura que para la dolencia “no hay tratamiento”.<sup>5</sup> En la Grecia clásica, Hipócrates, defensor de la teoría de los 4 humores o fluidos (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra), explicaba que el exceso de bilis negra en cualquier parte del cuerpo originaba cáncer y, dado que los vasos sanguíneos crecidos e hinchados alrededor de los tumores malignos le recordaban las pinzas de los cangrejos, denominó a la enfermedad “karkinos” (cangrejo; después traducida al inglés como carcinoma; idéntico término se emplea en español).

La medicina moderna. Entre los siglos XVII y XVIII Bernardino Ramazzini, citado por Haagensen, estudioso de la relación enfermedad/profesión, sostenía en 1713 que las monjas presentaban baja incidencia del cáncer de cuello uterino y alta de cáncer de mama. Planteó, así, un posible vínculo entre enfermedad y celibato e inició la asociación entre las hormonas sexuales y el cáncer de mama, abriendo una concepción “hormonal” sobre la etiología del cáncer de mama, si bien por entonces aún las hormonas no se habían descrito.<sup>6</sup> Cien años más tarde, otro italiano, Domenico Rigoni-Stern, aseguraba que las religiosas tenían un riesgo 3 veces mayor en sufrir cáncer de mama que otras mujeres y lo relacionó con la nuliparidad. En tanto el alemán Adrian Helvetius realizó lumpectomía y mastectomía, aceptando que la remoción quirúrgica representaba un procedimiento curativo.

Ya en el siglo XIX Johannes P. Muller, en 1838, expuso que las células cancerosas se formaban a partir de “brotes en capullo” (blastemas) que surgían entre los tejidos normales.<sup>7</sup> En 1850, el vienés Emil Knauer aseguró que “alguna sustancia producida por los ovarios era la responsable de las características sexuales femeninas”, aseveración que daba credibilidad a las afirmaciones del anatomista holandés Regner de Graaf, sobresaliente estudioso del sistema reproductivo humano, quien en la segunda mitad del siglo XVII, es decir, 200 años antes, había observado, por primera vez, los folículos ováricos. Terminaba la centuria y el médico norteamericano William S. Halsted realizaba extensas cirugías con la remoción quirúrgica de la mama, los músculos subyacentes y los ganglios. Sentó un precedente histórico al conseguir una sobre vida mayor a 5 años en el 70% de las pacientes tratadas, cuando la enfermedad no se había diseminado a los tejidos vecinos. Otro hito importante fue el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen, al desplegarse el campo de la radioterapia para el tratamiento del cáncer.<sup>8</sup> Thomas W. Nunn explica la relación entre los ovarios y la glándula mamaria en un informe de 1882, al advertir que la enfermedad había regresado en una mujer perimenopáusica con cáncer de mama luego de instalada la menopausia en forma definitiva. La idea de que las sustancias producidas por el ovario pudieran afectar el crecimiento de células tumorales, sentó las bases para presuponer que el estradiol podía comportarse como un carcinógeno. Así, la propuesta de remover los ovarios, como forma de eliminar las sustancias producidas por él, fue la primera terapia hormonal del cáncer de mama. La extirpación de los ovarios era una técnica conocida, puesto que se aplicaba para otras situaciones. El cirujano alemán Alfred Hegar fue, aparentemente, el primero en realizar

esta práctica para tratar una enfermedad benigna del ovario hacia 1872. Simultáneamente, el americano Robert Battey<sup>9</sup> efectuó una ooforectomía bilateral (ovariectomía) y publicó sus resultados antes que el alemán, razón por la cual la técnica se llamó “operación de Battey”. Quien preconizara la ooforectomía como tratamiento para el cáncer de mama, allá por 1889, fue otro alemán, Albert Schinzinger.

Con los conocimientos fisiológicos sobre las hormonas esteroides, en el año 1952, Charles B. Huggins y P.M. Bergstal proponen el uso de la adrenalectomía y, en 1953, R. Luft y Herbert Olivecrona sugieren la hipofisectomía como formas de castración quirúrgicas.<sup>9,10</sup>

Sin embargo, no todo resultaba tan claro, ni la totalidad de las pacientes se beneficiaba con los tratamientos hormonales. Una pregunta comenzó a obsesionar a muchos médicos, cuestionamiento que aún hoy sigue vigente: ¿por qué algunos tumores responden a la remoción de los ovarios y otros no? La respuesta a dicha pregunta se encontró, al menos parcialmente, cuando se descubrieron los receptores de estrógenos, sin duda un evento fundamental para el entendimiento de esta patología.

En la década de los sesenta del pasado siglo, mediante ensayos bioquímicos, se terminó de demostrar la conexión endocrina, descrita ya a fines del siglo pasado, entre los ovarios (productores de estrógenos) y el cáncer de mama (tejido neoplásico que podía contener estrofilinas). Se propuso entonces que un tejido sería sensible a estrógenos si presentaba estrofilinas. Surgió así el concepto, hoy clásico, de hormono dependencia de los tumores en relación con la presencia o ausencia de estrofilinas que pasaron a denominarse RE.<sup>11</sup>

Ahora se sabía que los estrógenos estimulaban la proliferación celular en los tejidos blanco, lo cual puede conducir a la acumulación de errores genéticos al azar y llevar al desarrollo de una neoplasia. Desde mediados de los sesenta del pasado siglo comenzaron a proponerse distintos tratamientos hormonales tendientes a impedir el efecto proliferativo de los estrógenos en el tejido neoplásico. Entre estas sustancias, una se destacó por sus nobles virtudes en varios aspectos: el tamoxifeno.<sup>12</sup> La inclusión del tamoxifeno en la terapéutica del cáncer de mama produjo una revolución semejante a la ooforectomía de Beatson.

La etiología del mismo es desconocida, presenta múltiples factores de riesgo; su clasificación, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento varía según cada paciente.

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer española, supone un 29% de todos los cánceres. En España en 2015 se diagnosticaron 27.747 cánceres de mama. Se calcula que uno de cada ocho mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida. Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. En 2012 fallecieron 6075 mujeres por cáncer de mama en España.<sup>13</sup>

Se considera que el cáncer mamario es el más frecuente en las mujeres, con aproximadamente 1,4 millones de casos nuevos cada año en todo el mundo; esto significa que cada 22 segundos, se diagnostica un cáncer de mama a una mujer en alguna parte del mundo.<sup>14</sup>

El cáncer representa una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el ámbito mundial, siendo actualmente en Cuba la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.<sup>15</sup> En algunas provincias y el Municipio Especial Isla de la Juventud desde hace algunos años esta enfermedad ha sido la primera, además ocasiona la pérdida de años de vida, por lo tanto, es el cáncer el que más afecta el incremento de la esperanza de vida del cubano al nacer.

En Cuba anualmente se diagnostican cerca de 3 800 casos nuevos, en el año 2017 la tasa de incidencia fue de 68.9 por 100 000 mujeres, mientras que en el año 2020 murieron 1714 lo que arrojó una tasa de 30.4.

En estos inicios del siglo XXI, el cáncer de mama ha dejado de ser una patología más, para entenderse como un tema socio-sanitario de primer orden. Partiendo de una base epidemiológica y causal, la aparición de esta neoplasia incide de forma clara en los hábitos de vida y la historia familiar de las mujeres afectadas.

Esta causalidad tiene a su vez, sustento en el conocimiento más profundo y completo de la biopatología tumoral y el comportamiento de la enfermedad. Se ha asistido a la discriminación entre tumores hormonalmente dependientes o independientes, esto ha constituido un paso más en la elaboración de nuevos tratamientos.

## II. MÉTODO

- A. Tipo de estudio:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el Hospital General Docente “Héroes del Baire”, en el periodo de enero 2015- diciembre 2019.
- B. Universo:** Estuvo constituido por 111 pacientes que fueron todas las diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital General Docente “Héroes del Baire” en el periodo de enero 2015- diciembre 2019. Para ello se revisaron los registros de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente “Héroes del Baire” y las historias clínicas del mismo centro hospitalario.
- C. Muestra:** Quedó confeccionada por 103 pacientes que fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.
- D. Criterios de inclusión:**
- Pacientes con edad mayor de 18 años.
  - Pacientes que hayan sido diagnosticados de cáncer mamario en el Hospital General Docente “Héroes del Baire”
  - Pacientes con existencia de historias clínicas completas.
  - Pacientes que tengan en sus historias clínicas la expresión de los receptores hormonales.
- E. Criterios de exclusión:**
- Pacientes que no cumplan con los criterios anteriores.

## III. RESULTADOS

En la investigación se evidencia que el rango de edad con mayor incidencia fue el 50- 59 años con 33 pacientes, 32.0% del total de pacientes; con menor frecuencia el de 20- 29 años con una paciente, que es 1.0% de las pacientes estudiadas.

El estudio además demuestra que la incidencia del cáncer mamario se incrementa a partir de la sexta década de la vida. Resultados similares a los obtenidos en la presente investigación fueron encontrados en un estudio del Hospital Hermanos Ameijeiras” en el 2019<sup>16</sup> donde se plantea que las pacientes que presentan más de 50 años tienen mayor probabilidad de padecer de cáncer de mama con más del 50%.

El tumor predominó en la mama izquierda con 53 pacientes para un 51,5%, no existiendo mucha diferencia con la derecha que fueron 50 pacientes lo que representa 48,5%. El carcinoma Ductal es el de mayor incidencia entre todos con 43 casos lo que representa 41,7% del total, siendo el año 2015 donde más pacientes fueron diagnosticados con este carcinoma con 15 pacientes, el 14,6%. En segundo lugar fue el carcinoma Lobulillar con 32 pacientes, con el 31,1%, el cual tributó el mayor número de casos en 2019 con 12. Destacándose que entre ambos aportan el 72,8 % de las variedades histológicas que conformaron nues-

tro universo. El tipo histológico es otro de los factores a tener en cuenta en el cáncer como describe Heredia-Martínez,<sup>17</sup> y otros estudios,<sup>18, 19, 20</sup> el Carcinoma más frecuente es el ductal infiltrante seguido por el Lobulillar infiltrante, lo cual concuerda con el presente estudio.

Las pacientes fueron diagnosticadas con más frecuencia en la etapa II con 69 pacientes para un 67%, seguido de la etapa III con 16 pacientes, el 15,5%. Solo dos pacientes fueron diagnosticadas en etapa IV en los años 2015 y 2016 con un caso en cada año.

El fenotipo de mayor frecuencia fue el de Luminal B con un total de 40 casos, de ellos 35 vivas representando el 43,7% del total, siendo el Luminal B Her2+ el de menor incidencia con 4 pacientes. La variedad Triple Negativo aportó el mayor número de fallecidas en nuestra casuística con 9 para un 39,2%. Los resultados de este estudio coincidieron con lo planteado por Arroyo Yustos y colaboradores,<sup>21</sup> quienes manifiestan que los subtipos tumorales más frecuentes son el Luminal A y el B (aproximadamente 70 % de los casos), en los cuales los marcadores receptores hormonales de estrógeno y progesterona son positivos, lo que indica mejor probabilidad de respuesta a un tratamiento hormonal y mejor pronóstico en general, sobre todo en el caso del Luminal A.<sup>22, 23</sup>

La mayor incidencia en cuanto al grado de diferenciación fue el II o moderadamente diferenciado con 39 casos, seguido del III o pobremente diferenciado con 38 pacientes, los que representan 37,9% y el 36,9% respectivamente.

El 77,7% de las pacientes estudiadas se encuentran vivas las cuales son 80, mientras que 23 que representa el 22,3% han fallecido hasta el momento de concluir el estudio. Nuestra investigación difiere de Sagaró del Campo,<sup>24</sup> la cual presenta 60% de fallecidos entre sus casos, no siendo así en el presente estudio donde menos del 30% han fallecido.

Las pacientes con RE positivos fue el mayor número con 79 pacientes siendo las mayores de 50 años las de más incidencia con 63 pacientes para un 61,2%. Predominó en ellas el tamaño del tumor entre 21-49 mm en 38 pacientes que representa el 36,9% y al igual que la mayoría de las pacientes presentaron cero ganglios positivos un 38,8% lo que personifica 40 pacientes.

Las pacientes con RP positivo con mayor ocurrencia en 60 pacientes, representando el 58,3% del total de casos estudiados. El 57,3% presentó tumores positivos para ambos receptores hormonales (RE/RP). El 18,4% fueron RE +/- RP - y 24 tumores (23,3 %) mostraron la combinación RE -/ RP +.

Más de la mitad de los carcinomas primarios de mama y sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con lo planteado en la literatura y con los resultados de otros estudios.<sup>18, 24</sup>

Los factores pronósticos en el cáncer de mama, son indicadores que reflejan las características individuales del tumor y del paciente. Tal como describe Álvarez Goyanes,<sup>19</sup> donde más del 50% de sus pacientes con RE positivos son mayores de 50 años, el tamaño del tumor de 21-49 mm y presentan cero ganglios positivos, logrando resultados similares a nuestra investigación y lo descrito en la literatura.<sup>17</sup>

#### IV. CONCLUSIONES

El mayor número de pacientes presentaban estado actual vivas. La mayoría de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama fue en la edad postmenopáusica y siendo el Carcinoma ductal infiltrante el más frecuente. El fenotipo Luminal B es el que predominó entre todas las pacientes y el Triple Negativo el de mayor número de fallecidas.

La etapa clínica II fue la que prevaleció entre las pacientes.

Los receptores de estrógenos y progesterona positivos fueron los que más incidencia presentaron.

#### REFERENCIAS

(1) Robins S, kumar V, Cotran R. Patología Estructural y Funcional. 5 ed. Madrid, España: InteramericanaMc Graw Hill; 1996.

(2) Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama [en línea]. España: SEOM; Febrero 2020 [citado 21 Marzo 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>

(3) Ariza Márquez YV, Briceño Balcázar I, Ancízar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. Rev. Colomb. Biotecnol [en línea]. Enero-Junio 2016 [citado 21 Marzo 2022]; 18 (1): 121-134. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/issue/view/4532>

(4) Lau KH, Tan AM, Shi Y. New and Emerging Targeted Therapies for Advanced Breast Cancer. Int J Mol Sci [en línea]. Feb 2022 [citado 21 Marzo 2022]; 23(4): 2228. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2288>

(5) Robertson JFR, Jiang Z, Di Leo A, Ohno S, Pritchard KI, Ellis M, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer [en línea]. 2019 [citado Abril 8 2022]; 26(6):703-711. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12282-019-00973-4.pdf>

(6) Sociedad Americana contra el Cáncer. Estado del receptor hormonal del cáncer de seno [en línea]. Estados Unidos: NCIC; 2019 [citado 23 Marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprencion-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>

(7) Actis A, Sánchez NI, Outomuro D. Evolución del tratamiento hormonal en cáncer de mama. Reflexiones históricas y bioéticas [en línea]. Jun 2011 [citado 21 de marzo 2022]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/AndreaActis/publication/267426911\\_Evolucion\\_del\\_tratamiento\\_hormonal\\_en\\_cancer\\_de\\_mama\\_Reflexiones\\_historicas\\_y\\_bioeticas/links/551eec660cf2f9c1304dad67/Evolucion-del-tratamiento-hormonal-en-cancer-de-mama-Reflexiones-historicas-y-bioeticas.pdf](https://www.researchgate.net/profile/AndreaActis/publication/267426911_Evolucion_del_tratamiento_hormonal_en_cancer_de_mama_Reflexiones_historicas_y_bioeticas/links/551eec660cf2f9c1304dad67/Evolucion-del-tratamiento-hormonal-en-cancer-de-mama-Reflexiones-historicas-y-bioeticas.pdf)

(8) Bolaño Guerra L, Rodríguez Orihuela D, Soto-Pérez-de-Celis E, Chávarri-Guerra Y. Historia de los receptores hormonales y de la terapia hormonal en cáncer de mama. Revista Medicina [en línea]. 2021 [citado Febrero 12 2022]; 43(1): 189-207. Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1594/2047>

(9) Asociación Española Contra el Cáncer. Menopausia y cáncer de mama. [en línea]. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2021 [citado: 21 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/menopausia-cancer-mama>

(10) Breastcancer.org. Detección y Análisis [en línea]. Ardmore: Breastcancer; 2022 [citado Mayo 4 2022]. Disponible en: [http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/analisis\\_sangre](http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/analisis_sangre)

(11) Khan S. Estrogen receptor and breast cancer: a historical perspective [en línea]. Switzerland: Springer; 2019. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-99350-8\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-99350-8_1)

(12) Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen signaling in ER $\alpha$ -negative breast cancer: ER $\beta$  and GPER. *Front Endocrinol* [en línea]. 2019 [citado 21 Marzo 2022] ;9(781):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333678/pdf/fendo-09-00781.pdf>

(13) Caswell-Jin JL, Plevriti SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta- Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr* [en línea]. 2018 [citado 21 Marzo 2022];2(4):1-10. Disponible en: <https://academic.oup.com/jncics/article/2/4/pky062/5260813>

(14) Harrod A, Fulton J, Nguyen VTM, Periyasamy M, Ramos-García L, Lai C et al. Genomic modelling of the ESR1 Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene* [en línea]. 2017 [citado Abril 8 2022]; 36(16):2286-2296. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5245767/pdf/onc2016382a.pdf>

(15) Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020. [en línea]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud; 2018 [citado 21 Marzo 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2021/04/Anuario-Electronico-Espa%c3%b1ol-2020-ed-2021.pdf>

(16) Duvergel Calderín D, de Armas Fernández M C, Salvant Tames A, Olivera Fonseca E M, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Mayo 05]; 45( 4 ): e407. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es)

(17) Heredia-Martínez B, González-Fernández H. Caracterización del cáncer de mama triple negativo. *Revista Finlay* [en línea]. 2020 [citado 21 de marzo 2022]; 10(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/850>

(18) Farina A, Lima Ribeiro de Almeida L, Jesus de Paula LE, Vilela Medeiros R, Reginaldo Silva M, Barassuol Somavilla S. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). *Rev Bras Mastologia* [en línea]. 2017 [citado: 21 de marzo 2022]; 27(1):74-9. Disponible en: [http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/01/MAS-v27n1\\_74-79.pdf](http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/01/MAS-v27n1_74-79.pdf)

(19) Álvarez Goyanes RI, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Orozco López M, Franco Odio S, Llanes Fernández L, et al. Receptores hormonales y otros factores pronósticos en cáncer de mama en Cuba. *Cancerología* [en línea]. 2008 [citado 22 de Marzo 2022]; 3: 19-27. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1215566785.pdf>

(20) Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* [en línea]. 2019 [citado 22 de Marzo 2022]; 321(3):288-300. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721183>

(21) Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. *Medicine* [en línea]. 2017 [citado 21 de marzo 2022];12(34):2011-23. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-cancer-mama-articulo-S0304541217301282>

(22) National Cancer Institute. Breast cancer treatment. Health profesional versión. PDQ Adult Treatment [en línea]. Bethesda: Board; 2018 [citado 21 Marzo 2022] .Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969.9/?report=reader>

(23) Li C, Fan Z, Lin X, Cao M, Song F, Song F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* [en línea]. 2021

(24) Sagaró-Del-Campo N, Zamora-Matamoros L, Bartutis-Bonne M. Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo a posteriori. *MEDISAN* [en línea]. 2020 [citado 9 May 2022]; 24 (2) :[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2950>

