



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

**“SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA: INCIDENCIA
POR EDAD EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2012
AL 2020 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. IVETT CAROLINA GONZÁLEZ RÍOS

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS :
DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ALVAREZ

CIUDAD DE MEXICO, FECHA 26 JULIO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

TÍTULO DEL PROYECTO

**“SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA: INCIDENCIA POR EDAD
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2012 AL 2020 EN EL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

Residente y Autor principal:

Dra. Ivett Carolina González Ríos. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Tel. 5628169997 Email: ivettglzrios@gmail.com

Asesores clínicos principal:

Dra. Rocío Crystal Grajales Alvarez. Médica Adscrita a Oncología Médica. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Tel. 56276900, ext. 22818 Email: chiograjales@yahoo.com

NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3602-043

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Director del Departamento de Educación e Investigación en Salud.
UMAE Hospital De Oncología CMN Siglo XXI

Dra. Ana Elena Martin Aguilar
Médico Adscrito al servicio de oncología médica
Directora de tesis UMAE. Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Dr. Abdel Karim Dip Borunda
Jefe de servicio de oncología médica
UMAE Hospital De Oncología CMN Siglo XXI

Dr. Ivett Carolina González Ríos
Médico residente de la especialidad en Oncología médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3602.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Martes, 13 de diciembre de 2022

Dra. Rocío Crystal Grajales Alvarez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Subtipos moleculares de cáncer de mama: Incidencia por edad en el periodo comprendido entre el año 2012 al 2020 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-043

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Méndez Guzmán
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Engratado

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

AGRADECIMIENTOS

Lograr las metas que nos hemos propuesto en la vida nos llena de gran orgullo y satisfacción, sin embargo, es importante reconocer que no lo logramos solos, siempre hay alguien a nuestro lado que nos guía, nos orienta y nos enseña, por lo que quisiera manifestar mi agradecimiento a Dios quién me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante; al IMSS por permitirme ingresar a la residencia bajo su protección; al Hospital de Oncología CMN Siglo XXI por darme la oportunidad de estar bajo la tutela de grandes médicos; a la UNAM Facultad de Medicina por ser parte de ella; a mi asesora Dra. Grajales por su apoyo y voto de confianza para poder llevar a cabo este logro; así como al jurado por su oportuna revisión y análisis.

Agradezco a mis padres, por estar presentes junto a mí a pesar de la distancia, que me apoyaron en cada decisión correcta o errónea, acompañarme en los momentos donde no encontraba la salida.

A mi hermana, abuelita, tíos y tías por ser un soporte incondicional por toda esta aventura; en el camino se nos adelantaron personas amadas e importantes para nosotros; pero siempre estuvieron presentes.

A mi pareja por su amor y compañía en este largo camino llamado residencia, su presencia en mis momentos más oscuros y alegres son los que me mantuvieron firme en dar continuidad a este proyecto.

Sin ustedes esto no hubiera logrado salir de ser solo un sueño, ahora realidad.
Gracias.

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	8
I. RESUMEN	9
II. MARCO TEÓRICO	11
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. FACTORES DE RIESGO.	12
3. EDAD.....	13
4. PATOLOGÍA.....	14
5. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.	14
6. SUBTIPOS MOLECULARES.	15
7. RELACIÓN EDAD/SUBTIPO MOLECULAR.	19
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
IV. JUSTIFICACIÓN	25
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
VI. HIPÓTESIS	26
VII. OBJETIVOS	26
1. OBJETIVO PRINCIPAL:	26
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. OBJETIVO SECUNDARIO	27
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	27
1. DISEÑO DEL ESTUDIO:	27
2. TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	27
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	28
3.1 <i>Criterios de inclusión</i>	28
3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	28
3.3 <i>Criterios de eliminación</i>	28
4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	28
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
6. PROCEDIMIENTOS.	31
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32

8.	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	33
9.	RECURSOS	33
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	34
IX.	RESULTADOS.....	35
1.	TIPOS HISTOLÓGICOS Y EDAD	35
2.	SUBTIPOS HISTOLÓGICOS POR GRUPOS ETARIOS Y SUBTIPOS MOLECULARES	39
X.	DISCUSIÓN.....	44
XI.	CONCLUSIÓN	45
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	53
XIII.	ANEXOS.....	59
1.	ANEXO 1 FORMATO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	59
2.	ANEXO 2. ESTADIFICACION EN BASE AL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8VA EDICIÓN. 2017.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS.

- **CISH:** Chromogenic in situ hybridization (Hibridación cromogénica in situ).
- **EGFR (ERBB1):** Epidermal Growth Factor Receptor. (receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER1)
- **ERBB3 (HER3):** erb-b2 receptor tyrosine kinase 3 (Receptor de tirosin cinasa ERBB3).
- **ERBB4 (HER4):** erb-b2 receptor tyrosine kinase (Receptor de tirosín cinasa ERBB-4).
- **FISH:** Fluorescence in situ hybridization (Hibridación in situ fluorescente).
- **HER2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).
- **HR:** Hazard ratio.
- **IHQ:** Inmunohistoquímica.
- **RE:** Receptor de estrógeno.
- **RH:** Receptor hormonal.
- **RP:** Receptor de progesterona.
- **RTK:** Receptor tyrosine kinase (Receptor de tirosina quinasa).
- **SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results.
- **SISH:** Silver-enhanced in situ hybridization (Hibridación in situ con plata).
- **TN:** Triple negativo.

I. RESUMEN

TÍTULO: “Subtipos moleculares de cáncer de mama: Incidencia por edad en el periodo comprendido entre el año 2012 al 2020 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

MARCO TEÓRICO: El cáncer de mama representa el primer lugar en incidencia y de mortalidad por cáncer a nivel mundial. En México representa el primer lugar en incidencia, mortalidad y prevalencia desde el año 2006. El número de factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son significativos e incluyen tanto factores modificables como factores no modificables; cabe mencionar que alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de mama son personas mayores de 50 años. En la práctica clínica se ha logrado la identificación mediante inmunohistoquímica de los receptores de estrógenos, receptor de progesterona y HER2, que ha brindado la posibilidad de clasificación en 4 subgrupos: RH+/HER2 – , RH +/HER2 +, HER2 + y Triple negativo; los cuales se utilizan para guiar las decisiones de diagnóstico y tratamiento; en la población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%; HER-2 positivos 20.4% ; Triples negativos 23.1% . La edad al diagnóstico desempeña un rol importante en el pronóstico del cáncer de mama, por ejemplo, en mujeres más jóvenes es más probable que tenga un fenotipo agresivo, como receptor hormonal negativo, HER2 positivo y/o enfermedad de alto grado, así mismo el riesgo de muerte específica por cáncer de mama fue más alto en mujeres mayores de 70 años y menores de 40 años. Pocos estudios se han enfocado en su rol en la población mexicana; previamente se ha documentado que los subtipos de receptores hormonales agresivos RH +/Her2+ y TN están significativamente enriquecidos en mujeres jóvenes hispanas (≤ 45 años) en comparación con pacientes afroamericanas, asiáticas y/o caucásicas analizadas; de manera similar, se ha observado un inicio temprano en el 37% de las pacientes mexicanas con tumores triple negativos en comparación con población no-hispánica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Cada uno de los perfiles moleculares mencionados poseen diferente pronóstico, uno de los factores independientes del mismo es la edad al diagnóstico, por lo que se considera es imprescindible conocer la incidencia por edad de los subtipos moleculares de cáncer de mama en nuestra población mexicana.

JUSTIFICACIÓN: Pocos estudios se han enfocado en predecir el pronóstico de acuerdo al perfil molecular en la población mexicana; En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI no se conoce la incidencia de cáncer de mama en relación a los subtipos moleculares y edad al diagnóstico, su evaluación nos permitiría conocer incidencias en base a la relación de ambas en nuestra población.

OBJETIVOS: Principal: Determinar la incidencia de subtipos moleculares de cáncer de mama por grupo etario en base a percentiles en el periodo comprendido del año 2012 al año 2020 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en forma secundaria se Determinará subtipos histológicos por grupos etarios y subtipos moleculares antes mencionados: Ductal, Lobulillar y Otros subtipos histológicos

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una cohorte histórica entre enero de 2012 a diciembre de 2020; se incluire a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama; inmunohistoquímica para receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2; Pacientes que cuenten con FISH/SISH/CISH para HER2 indeterminado o con ++ por inmunohistoquímica; se evaluara el expediente electrónico o físico completo para determinar las características epidemiológicas y clínicas.

Cronograma de actividades planeado de marzo 2022 – febrero 2023

II. MARCO TEÓRICO

1. Introducción.

El cáncer de mama representa el primer lugar en incidencia, con un total de 2,261,419 casos diagnosticados en ambos sexos durante el año 2020 a nivel mundial, lo cual representa el 11.7% de todos los tipos de cáncer¹; cabe destacar el incremento paulatino, superando al cáncer de pulmón en tan solo 2 años. Aunado a lo anterior persiste como la primera causa de mortalidad por cáncer con un estimado de 684,996 muertes en mujeres de todo el mundo en el año 2020. Al momento del diagnóstico el 63.1% se encuentra en estadio local con supervivencia relativa a 5 años del 99% contra un 6% de supervivencia relativa a los 5 años de los casos diagnosticados en enfermedad metastásica².

En México representa el primer lugar en incidencia, mortalidad y prevalencia desde el año 2006³, con un reporte de 29,929 casos diagnosticados, correspondientes al 28.2% de todos los cánceres; así mismo, la mortalidad estimada corresponde a un 17.2% de las muertes, relacionada principalmente a un diagnóstico en etapas avanzadas en hasta un 45-50% de la población⁴ con una prevalencia en supervivencia estimado de 33.9% a 5 años en las mujeres mexicanas¹. En todo el mundo, existen grandes variaciones en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia, que pueden ser el resultado de varios factores complejos subyacentes, como la edad, el origen étnico, la dieta y los estilos de vida, incluidos los problemas reproductivos⁴.

2. Factores de riesgo.

El número de factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son significativos e incluyen tanto factores modificables como factores no modificables (Tabla 1) ^{5, 6, 7, 8}.

Modificables	No modificables
Terapia de remplazo hormonal	Sexo femenino
Dietilestilbestrol	Edad mayor
Actividad física	Historia familiar de cáncer de mama u ovario.
Sobrepeso / Obesidad	Mutaciones genéticas
Ingesta de alcohol	Raza / Etnias
Tabaquismo	Embarazo / Amamantamiento
Ingesta de comida procesad	Periodos menstruales / menopausia
Exposición a químicos	Densidad de tejido mamario
-	Historia previa de cáncer de mama
-	Tratamiento con radioterapia previo.

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables para cáncer de mama

Otra manera de visualizar los factores de riesgo con base en la magnitud (riesgo relativo) para el desarrollo de cáncer de mama como se describe a continuación (Tabla 2)⁹:

Magnitud de los factores de riesgos conocidos para cáncer de mama		
Riesgo relativo < 2	Riesgo relativo 2 - 4	Riesgo relativo > 4
Menarquia precoz	Un familiar de primer grado con cáncer de mama	Mutación en BRCA1/2
Menopausia tardía	Mutación en <i>Check2</i>	Hiperplasia con atipia
Nuliparidad	Primer embarazo después de los 35 años	Exposición a radiación antes de los 30 años
Anticonceptivos con estrógenos / progestágenos	Lesiones proliferativas en la mama	-
Terapia hormonal sustitutiva	Densidad mamaria elevada	-
Alcohol	-	-
Obesidad en la posmenopausia	-	-

Tabla 2. Magnitud de los factores de riesgos conocidos para cáncer de mama

3. Edad

Actualmente, alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de mama son personas mayores de 50 años, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta de la siguiente manera: el riesgo del 1,5 % a los 40 años, el 3 % a los 50 años y más del 4 % a los 70 años⁸.

Adami et al en 1986 documentaron que mujeres con diagnóstico de cáncer de mama menores de 45 años tuvieron peor supervivencia y mayor riesgo anual de recurrencia en comparación con las mujeres diagnosticadas de 45 a 49 años¹⁰, sin embargo, los datos más recientes sugieren que las pacientes de <40 años siguen teniendo una supervivencia general y específica de cáncer de mama significativamente inferior en comparación con las mujeres de mediana edad¹¹; Kataoka A. et al. encontró que después de ajustar varios factores pronósticos, incluido el estado ganglionar la terapia adyuvante y el subtipo de cáncer de mama, la edad <40 siguió siendo un factor pronóstico negativo independiente para el mal pronóstico en los tres criterios de valoración: supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, supervivencia específica del cáncer de mama y supervivencia promedio¹². Recientemente, diversos estudios han reportado una mayor proporción de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama menores de 45 años en Latinoamérica (20%) en comparación con sus contrapartes Estados Unidos de América y Europa (12%). Además, las tasas de incidencia en México muestran que las mujeres con cáncer de mama son diagnosticadas en promedio 11 años antes que las mujeres caucásicas (51 años frente a 62 años)¹³.

4. Patología.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, tanto a nivel molecular como clínica, como lo demuestran las diferencias en la tasa de respuesta terapéutica y la identificación de subtipos biológicos y moleculares intrínsecos que presentan características únicas, que pueden mejorar la capacidad de las células cancerosas aumentando el riesgo clínico y la resistencia terapéutica. En la práctica clínica, los marcadores inmunohistoquímicos: receptor de estrógeno (RE); receptor progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se utilizan para guiar las decisiones de diagnóstico y tratamiento¹⁴; en la población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: ^{6,15,16}

- a) Receptores hormonales positivos 60%
- b) HER-2 positivos 20.4%
- c) Triples negativos 23.1%

5. Subtipos histológicos.

Un gran porcentaje de los cánceres de mama invasivos son de origen epitelial y son histológicamente heterogéneos.

- a) El carcinoma ductal invasivo son adenocarcinomas que surgen de los conductos terminales y representa aproximadamente el 85% de los cánceres de mama y puede formar estructuras ductales.
- b) El carcinoma lobulillar invasivo, que se caracteriza por células epiteliales pequeñas y regulares que tienden a alinearse en una sola fila y crecer alrededor de conductos y representa del 5 al 15% de los cánceres de mama; muestran

característicamente la pérdida de expresión de E-cadherina, por lo que la inmunohistoquímica para E-cadherina se utiliza cada vez más como una herramienta para diferenciar entre lesiones lobulillares y ductales en situaciones difíciles¹⁸.

- c) Hay varios tipos menos comunes de carcinoma de mama, incluidos el mucinoso, el tubular y el papilar entre otros, que generalmente son receptores hormonales positivos por acumulación abundante de mucina extracelular alrededor de las células tumorales. Por el contrario, un patrón de crecimiento en formación de frondas caracteriza al carcinoma papilar. Los tres subtipos suelen tener un pronóstico más favorable en comparación con los carcinomas ductales invasivos con receptores hormonales positivos de tamaño y estado ganglionar similares.

6. Subtipos moleculares.

Con el paso de los años y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y clasificación han surgido subtipos moleculares los cuales se describen a continuación:

- a) Receptores de estrógenos y progesterona^{6,17},
- a. Los estrógenos interactúan con las células epiteliales mamarias a través de receptores específicos que funcionan como factores de transcripción nuclear. Los dos receptores conocidos, ER α y ER β , están codificados por diferentes genes y comparten una homología de secuencia general de aproximadamente el 30 %. ER α es el

receptor más asociado con el cáncer de mama; se expresa principalmente en la mama, el útero y el ovario. El ER β se expresa más ampliamente y su relación con el cáncer de mama es menos clara.

- b. Los RP son codificados por el gen PGR localizado en el cromosoma 11q22-q23 y su transcripción es regulada por estrógenos lo cual da lugar a tres isoformas distintas, PRA, PRB y PRC, mediante corte y empalme alternativo. Habitualmente RPA actúa como inhibidor transcripcional y RPB como activador transcripcional, por lo que la ratio RPA/RPB es crítica para determinar las funciones de la progesterona; RPC funciona como un inhibidor dominante del RPB uterino durante la formación del miometrio¹⁸. PRB parece ser más específico para el cáncer de mama. Es interesante notar que un polimorfismo en el promotor de RP (+331 G/A) que aumenta la transcripción de PRB está asociado con un riesgo elevado de cáncer de mama y de endometrio.
- c. Los tumores RE positivos/ RP negativos ocurren con mayor frecuencia en mujeres mayores de 50 años, tienden a ser más aneuploides y se presentan como tumores más grandes con afectación ganglionar más frecuente que los tumores ER positivos y PR.
- d. La forma de detección de ambos receptores esta basada en pruebas de inmunohistoquímica, las cuales para una correcta interpretación ameritan 3 elementos obligatorios:

- 1) registrar e informar porcentaje/proporción de células tumorales que se tiñen positivamente;
- 2) intensidad de la tinción de las células tumorales teñidas positivamente en toda la sección de tejido en relación con la intensidad de los controles positivos ejecutados con el mismo lote: registrarse e informarse como débil, moderada o fuerte;
- 3) interpretación del ensayo: *positiva* (corresponde a $\geq 1\%$ de células de carcinoma inmunoreactivas), *negativa* ($< 1\%$ de células de carcinoma inmunoreactivas) y *no interpretable* en casos donde una muestra no se ajuste a las especificaciones requeridas por el laboratorio o muestras no validadas.

Y 2 opcionales: a) inclusión de advertencia en tipos histológicos tubulares, lobulillares y mucinosos: la advertencia debe indicar que, aunque el tumor del paciente resultó negativo para ER, los tumores con el mismo tipo histológico casi siempre dan positivo; b) utilizando las medidas de porcentaje e intensidad proporcionadas, el patólogo también puede proporcionar una puntuación compuesta (puntuación Allred, puntuación rápida, puntuación H, etc.) la cual puede generar confusión entre las instituciones¹⁹.

- b) ERBB2 (HER2)^{6,20}: El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano se sobre expresa en aproximadamente el 20 % de los cánceres de mama como resultado de la amplificación del gen HER2/neu en el cromosoma 17q. HER2 funciona como un RTK transmembrana, activado por dimerización con otro

miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, incluidos EGFR (ERBB1), ERBB3 (HER3) y ERBB4 (HER4). Cabe destacar que el HER2 en sí mismo no tiene capacidad de unión a ligandos. El heterodímero HER2-HER3 es el más potente de estos pares de dímeros, según la fuerza de la interacción y la señalización posterior. Los efectos oncogénicos de este par de dímeros se ejercen predominantemente a través de la activación de la señalización intracelular a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-Akt -mTOR, que a su vez promueve la proliferación y supervivencia celular. La actividad oncogénica de HER2 se ejerce principalmente a través de amplificación. En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2. La hibridación in situ fluorescente (FISH) se considera el estándar de oro. Otras variantes de la técnica son la hibridación in situ cromogénica (CISH) y la hibridación in situ con plata (SISH), que pueden ser sencillas (basándose solamente en la detección de HER-2) o duales (basándose en la relación de HER-2 y el centrómero del cromosoma 17). Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ.

a. Puntos de corte para FISH y SISH dual

- Positivo. Razón HER-2/CEP 17 > 2.0 .
- HER-2/CEP 17 < 2 , pero con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo > 6 .
- Indeterminado. Razón HER-2/CEP 17 < 2 y con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo ≥ 4 y < 6 .
- Negativo. Razón HER-2/CEP 17 < 2 y una cuenta absoluta < 4 .

b. Puntos de corte para CISH sencilla

- Positivo. > 6 copias/núcleo.
- Indeterminado. De 4 a 6 copias/núcleo (en dos conteos).
- Negativo. < 4 copias/núcleo.

Clínicamente, los cánceres de mama marcados por la amplificación de HER2 tienen un curso clínico más agresivo y una menor supervivencia en comparación con los tumores sin amplificación de HER2. Los tumores con amplificación de HER2 pueden estar asociados con metástasis intracraneales.

7. Relación edad/subtipo molecular.

Debemos recordar que uno de los objetivos de la clasificación y/o subdivisión por perfiles moleculares es de fines pronósticos y orientación del tratamiento: pacientes con expresión de RH+ responden mejor a las terapias hormonales en contexto metastásico; sin embargo, con pobres tasas de respuesta a la quimioterapia citotóxica; mientras que en el cáncer de mama HER2+ se considera altamente agresivos asociados con alta mortalidad; sin embargo, el subtipo RH+/HER2+ ha ganado recientemente un mejor pronóstico, asociado a la disponibilidad de dianas moleculares para la terapia hormonal y tratamientos dirigidos como Trastuzumab²¹. Los tumores triple negativos (HER2-/RH-) tienen el peor pronóstico, mostrando características histológicas agresivas dado a su alta heterogeneidad.

La edad al diagnóstico desempeña un rol importante en el pronóstico del cáncer de mama, por ejemplo, en mujeres más jóvenes es más probable que tenga un fenotipo agresivo, como receptor hormonal negativo, HER2 positivo y/o enfermedad

de alto grado²², así mismo el riesgo de muerte específica por cáncer de mama fue más alto en mujeres mayores de 70 años y menores de 40 años^{23,24}. La evaluación de edad y perfil molecular del cáncer de mama se ha reportado en otros países, en un análisis de pacientes con cáncer de mama basado en 28% de la población estadounidense se reporta en comparación con las pacientes RH+/HER2-, aquellas diagnosticadas con triple negativo, RH+/HER2+ y RH-/HER2+ tenían entre un 10% y un 30% menos de probabilidades de tener entre 65 y 74 años o 75 años o más; aunque estos tres grupos de comparación comprendían el 35% de los casos de pacientes menores de 50 años, representaban solo el 20% de los casos de mujeres de 75 años o más²⁵. Así mismo Cain et al. reportan el impacto pronóstico de la edad al diagnóstico basado en los subtipos por IHQ de cáncer de mama usando información del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del 2010 – 2015, clasificándolos por grupo etarios; destacando que pacientes mayores de 70 años (25%) el mayor componente del grupo RH+/HER2-, en el mismo grupo la menor proporción de pacientes corresponde a <40 años (4.7%); en el análisis de sobrevivencia las pacientes con menor rango de sobrevida correspondían a los grupos de <40 y >79 años, al relacionarlos con los subtipos demuestran que dichos grupos etarios presentan menor sobrevida cuando corresponde al subtipo RH+/HER2-; cabe destacar que sin importar el subtipo IHQ las pacinetes >79 años se reportan con menor sobrevida a comparacion de los otros grupos de edad. El grupo de 40-49 años se relacion con los mejores resultados de sobrevida²⁶.

Por otra parte, un estudio italiano recientemente analizó a 8831 pacientes diagnosticadas entre 2010 y 2012, se subdividieron en grupos de mayor edad (>69 años), mediana edad (50-69 años) y menores de 50 años; cuando se analizó la expresión del receptor por edad, el subtipo molecular más frecuente en los tres grupos fue HER2-/RH+, con un rango de 61,8 % a 69,8 % con el aumento de la edad. El subtipo HER2+/RH- disminuyó en frecuencia del 7,8 % al 4,7 % con el aumento de la edad y el tipo HER2+/RH+ del 20,6 % al 17,1 %. El subtipo triple negativo ocurrió en un rango de 8 a 10%²⁷. El Registro de Cáncer de Noruega (CRN), ha registrado todos los casos nuevos de cáncer dicho país desde 1953, en un análisis de mujeres diagnosticadas con un cáncer de mama invasivo primario, la interacción entre la edad y el subtipo se evaluó en primer lugar, al evaluar el efecto de la edad dentro de los subtipos, el grupo de edad de 20 a 39 años se asoció con una mayor mortalidad específica por cáncer de mama en mujeres con tumores RH +/- HER2 negativo. para los subtipos más agresivos (RH+/HER2 positivo y TN), las estimaciones puntuales para la edad joven aumentaron, pero no significativamente, y el análisis ajustado redujeron la mortalidad en los grupos con HR+. En segundo lugar, al evaluar los efectos de los subtipos dentro de los grupos de edad, el subtipo TN se asoció con una mayor mortalidad específica por cáncer de mama en todos los grupos de edad en comparación con el subtipo RH+/HER2 negativo, este último se asoció con una mayor mortalidad entre mujeres jóvenes, de mediana edad y en edad de detección. Entre las mujeres de edad avanzada, los subtipos RH+/HER2-positivo se asociaron con una mortalidad significativamente mayor después de los ajustes en comparación con el subtipo RH+/HER2-negativo²⁸.

En un análisis no ajustado sobre el impacto en el pronóstico de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes (<40 años), en comparación con mujeres de 40 a 60 años, las mujeres <40 años tenían más probabilidades morir de cáncer de mama (HR 1.8, IC del 95 %: 1.6 a 1.9) y mujeres >75 años (HR 2.1, IC del 95 %: 2.1 a 2.3); estratificando por subtipo, entre las mujeres con RH+ y <40 años de edad tenían más del doble de probabilidades de morir de cáncer de mama en comparación con las mujeres de 40 a 60 años (HR 2.5, IC del 95 %: 2.0 a 3.0), a diferencia las mujeres mayores de 75 años tuvieron la mayor mortalidad por cáncer de mama para todos los subtipos. Este análisis también proporciona evidencia adicional de que entre las mujeres con enfermedad triple negativo o enfermedad HER2+, independientemente del estado de RH positivo o negativo, no existe un mayor riesgo de mortalidad entre las mujeres <40 años, lo que confirma y amplía la investigación previa en esta área²⁹. En el contexto de la enfermedad HER2+, demostraron que la edad joven no era ni pronóstica ni predictiva entre las mujeres tratadas con quimioterapia, seguida o no de Trastuzumab^{29,30} Así mismo un análisis de base de datos nacional coreana mostró que incluso las mujeres de 20 años con cáncer de mama tienen una peor supervivencia en el subtipo luminal, pero no se observaron diferencias de supervivencia en el subtipo HER2+ y TN en comparación con las mujeres de 30 y 40 años³¹.

Pocos estudios se han enfocado en su rol en la población mexicana; previamente se ha documentado que los subtipos de receptores hormonales agresivos RH +/Her2+ y TN están significativamente enriquecidos en mujeres jóvenes hispanas

(≤ 45 años) en comparación con pacientes afroamericanas, asiáticas y/o caucásicas analizadas; de manera similar, se ha observado un inicio temprano en el 37% de las pacientes mexicanas con tumores triple negativos en comparación con población no-hispánica³². Dentro de los estudios realizados en nuestro país, se cuenta con un reporte proveniente del servicio de patología del Hospital de Ginecobstetricia y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el cual incluyó 2620 casos de cáncer de mama con diagnóstico del 2011 al 2014, se realizó una estratificación de la población estudiada en cinco grupos de diferentes edades (<30, 31-40, 41-50, 51-60 y >61 años), y los resultados muestran que existe un incremento en la frecuencia de pacientes dentro del grupo de los 41 a 50 años; lo que nos indica que la edad promedio al diagnóstico está disminuyendo en las mujeres mexicanas con cáncer de mama³³, respecto a lo reportado mundialmente con media de 65 a 74 años al diagnóstico². Así mismo, las mujeres mexicanas con cáncer de mama menores de 40 años presentan un riesgo mayor de tener un subtipo tumoral TN y HER2+, mientras que los tumores RH positivos/ HER2-negativos se encuentran con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años³². Otro estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todas las pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), un centro oncológico nacional público ubicado en la Ciudad de México, de 2007 a 2015, representa un reporte comparativo de características clínicas entre mujeres por corte de edad de 65 años, en México se considera adulto mayor a partir de >65 años, correspondiente a un 8.2% de la población sexo femenino³⁴; se evaluaron 851 mujeres de la tercera edad con hallazgo de predominio de tumores de bajo

grado (22.4% vs 16.3%, $p < 0.001$) y RH+ (72.1% vs 58.6%, $p < 0.001$), el subtipo TN (18 % vs 12,7 %, $p < 0,001$) y HER2+ (23,4 % vs 15,3 %, $p > 0,001$) fueron más comunes entre las mujeres más jóvenes⁴.

Cabe destacar que México vive una transición demográfica, epidemiológica y nutricional que favorece la exposición a factores de riesgo de cáncer, como el envejecimiento. De hecho, estudios clínicos y epidemiológicos de referencia revelaron una relación mortalidad/incidencia significativamente más alta en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos³⁵, lo que muestra disparidades geográficas relevantes; por lo que se considera es necesario la evaluación actualizada sobre la relación de edad al diagnóstico y subtipo molecular para evaluación de la incidencia por grupo etario y sirva de fundamento a largo plazo para correlación pronóstica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de mama se encuentra en primer lugar de incidencia tanto a nivel mundial como en México, así mismo lidera las principales causas de muerte por cáncer entre mujeres de diferentes grupos etarios, con el avance tecnológico se ha logrado la identificación mediante inmunohistoquímica de los receptores de estrógenos, receptor de progesterona y HER2, que ha brindado la posibilidad de clasificación en 4 subgrupos: RH+/HER2 – , RH +/HER2 +, HER2 + y Triple negativo.

Cada uno de los perfiles moleculares mencionados poseen diferente pronóstico, uno de los factores independientes del mismo es la edad al diagnóstico, por lo que se considera es imprescindible conocer la incidencia por edad de los subtipos moleculares de cáncer de mama en nuestra población.

IV. JUSTIFICACIÓN.

Pocos estudios se han enfocado en predecir el pronóstico de acuerdo al perfil molecular en la población mexicana; de los pocos estudios realizados previamente se ha documentado que los subtipos de receptores hormonales agresivos RH +/HER2+ y TN están significativamente enriquecidos en mujeres jóvenes hispanas (≤ 45 años); de manera similar se ha observado un inicio temprano en el 37% de las pacientes mexicanas con tumores triple negativos en comparación con población no-hispánica, mientras que los tumores RH/ HER2- se encuentran con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años.

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI no se conoce la incidencia de cáncer de mama en relación a los subtipos moleculares y edad al diagnóstico, su evaluación nos permitiría conocer incidencias en base a la relación de ambas en nuestra población.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la incidencia de subtipos moleculares de cáncer de mama por grupos etarios de la población atendida en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

VI. HIPÓTESIS.

Estudio observacional retrospectivo, no requiere hipótesis de investigación.

VII. OBJETIVOS.

1. Objetivo principal:

Determinar la incidencia de subtipos moleculares de cáncer de mama por grupo etario en base a percentiles en el periodo comprendido del año 2012 al año 2020 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI,

2. Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de subtipos moleculares en población ≤ 40 años.
- Determinar la incidencia de subtipos moleculares en población 41-50 años.
- Determinar la incidencia de subtipos moleculares en población $\geq 51-60$ años.
- Determinar la incidencia de subtipos moleculares en población ≥ 60 años.

Subtipos moleculares a determinar en cada grupo etario:

- RH+/HER-
- RH+/HER+
- RH-/HER+
- RH-/HER-

3. Objetivo secundario

Determinar subtipos histológicos por grupos etarios y subtipos moleculares antes mencionados.

- Ductal
- Lobulillar
- Otros subtipos histológicos

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de una cohorte histórica entre enero de 2012 a diciembre de 2020.

2. Tipo de muestreo y tamaño de la muestra:

Se realizará un muestreo no probabilístico simple por conveniencia donde se incluirán todos los pacientes que cumplan las características de selección en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2020.

3. Criterios de selección

3.1 Criterios de inclusión.

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. Diagnóstico de cáncer de mama.
- c. Pacientes que cuenten con inmunohistoquímica para receptores hormonales (estrógeno y progesterona)¹⁹ y HER2^{6,20}.
- d. Pacientes que cuenten con FISH/SISH/CISH para HER2 indeterminado o con ++ por inmunohistoquímica.
- e. Expediente electrónico o físico completo para determinar las características epidemiológicas y clínicas.

3.2 Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con segunda neoplasia sincrónica o metacrónica.

3.3 Criterios de eliminación.

- a) Pacientes con datos incompletos que no permitan un adecuado análisis.

4. Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona medida en años.	Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica.	Cuantitativa continua.	Años.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Fenotipo que define el sexo al cual se pertenece, hombre o mujer.	Sexo del paciente.	Cualitativa dicotómica	1. Femenino. 2. Masculino
Características histológicas	Tipo de células malignas que conforman a un tumor.	Tipo celular, tamaño y características fenotípicas.	Cualitativa nominal.	1. Ductal 2. Lobulillar 3. Otros
Grado histológico	Método de clasificación basado en el grado de diferenciación de un tejido.	Gradación de Nottingham evalúa grado de pleomorfismo nuclear, porcentaje de formación de túbulos e índice mitótico.	Cualitativa nominal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3
HER2	Receptor de la proteína tirosina quinasa de la superficie celular que se sobreexpresa en una variedad de neoplasias. La activación del receptor erbB-2 se produce a través de la formación de heterodímeros con un miembro de la familia de receptores erbB unido a ligando.	Expresión positiva o negativa mediante técnica de inmunohistoquímica o FISH/SISH/CISH en casos indeterminados en la IHQ ^{6,20} .	Cualitativa dicotómica	1. Positivo 2. Negativo
Receptor de estrógeno	Proteínas citoplasmáticas que se unen a los estrógenos y migran al núcleo donde regulan la transcripción del ADN. La evaluación del estado de los	Expresión positiva o negativa mediante técnica de inmunohistoquímica ¹⁹ .	Cualitativa nominal.	1. Positivo 2. Negativo

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Receptor de progesterona	<p>receptores de estrógeno en pacientes con cáncer de mama se ha vuelto clínicamente importante</p> <p>Proteínas específicas que se encuentran en o sobre las células de los tejidos diana de la progesterona que se combinan específicamente con la progesterona. El complejo receptor de progesterona del citosol luego se asocia con los ácidos nucleicos para iniciar la síntesis de proteínas. Hay dos tipos de receptores de progesterona, A y B. Ambos son inducidos por el estrógeno y tienen vidas medias cortas.</p>	<p>Expresión positiva o negativa mediante técnica de inmunohistoquímica¹⁹.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1. Positivo 2. Negativo</p>
Estadificación (ver Anexo 2)	<p>Sistema de estadificación para clasificación del cáncer.</p>	<p>Clasificación en base al tamaño del tumor o su extensión directa, afectación de ganglios linfáticos, metástasis a distancia con combinación de dichas características en estadios.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>1. 0 2. IA 3. IB 4. IIA 5. IIB 6. IIIA 7. IIIB 8. IIIC 9. IV</p>

5. Análisis Estadístico

Un total de 5,264 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama fueron incluidas en este análisis al contarse con datos de tipo molecular y edad. Los rangos de edad considerados fueron 40 años y menores, 41 a 50 años, 51 a 60 años y mayores de 60 años. Menos de 1% de las pacientes tuvieron menos de 30 años. Las pacientes fueron agrupadas por expresión positiva o negativa de receptores hormonales y HER2, con lo que se obtuvieron 4 clasificaciones. Se realizó un análisis complementario considerando tres categorías histológicas (ductal, lobular y otros). No se realizaron estratificaciones por variables adicionales ni por año de registro en la base de datos. Los estadísticos descriptivos de las pacientes fueron calculados mediante el uso del software estadístico Stata 17 para Windows (Stata Corporation, College Station, TX, EE. UU.).

6. Procedimientos.

Se revisaron los expedientes físicos y/o electrónicos de pacientes atendidas por el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de CMN SXXI del año 2012 al año 2020, de las cuales se obtuvieron los pacientes que cumplían con las características para ser incluidos en el estudio. Se estratificaron a las pacientes en grupos etarios previamente mencionados para el análisis comparativo de subtipos moleculares posterior a la corroboración por reportes de patología, así mismo se realizó el reporte de porcentaje de pacientes que no cuentan con reporte de inmunohistoquímica.

Los datos se almacenaron en una base de datos en Excel con un número identificador (ver ANEXO 1) que solo tenían acceso los investigadores principales y asociados para guardar la confidencialidad de los datos. Finalmente, se analizaron con el programa SPSS y se hará un reporte con el análisis y la discusión de los datos obtenidos.

7. Consideraciones éticas

El presente estudio se rige bajo los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México.

Es un estudio sin riesgo que, al ser retrospectivo, no requiere de consentimiento informado ya que no habrá contacto con el paciente o sus familiares, la información se obtendrá de fuentes secundarias (expediente físico y electrónico). En este estudio según el artículo 13 de la LGS en MIS con relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes; la información obtenida se manejará con confidencialidad, anonimato y los resultados se darán de forma grupal sin indicar nombre. Se solicitó su evaluación por el Comité de Investigación en Salud.

Confidencialidad: Todos los datos obtenidos en la recolección de datos personales seguirán todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada participante. La relación de los identificadores con los nombres

de los participantes será resguardada por un mínimo de 5 años por el investigador responsable. En ningún momento se darán a conocer datos personales a terceros.

8. Consentimiento informado

Se solicitó al Comité de ética la exención de consentimiento informado, ya que al ser un estudio retrospectivo no habrá contacto con el paciente ni sus familiares, solamente se hará revisión del expediente clínico y radiológico y se guardará la confidencialidad de los datos.

9. Recursos

- Humanos

- **Asesor Clínico:** Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Sustentante:** Dra. Ivett Carolina González Ríos Residente de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Físicos

- Archivo clínico y electrónico.
- Uso de computadora personal.

- Financieros

- No requiere financiamiento económico.

10. Cronograma de actividades.

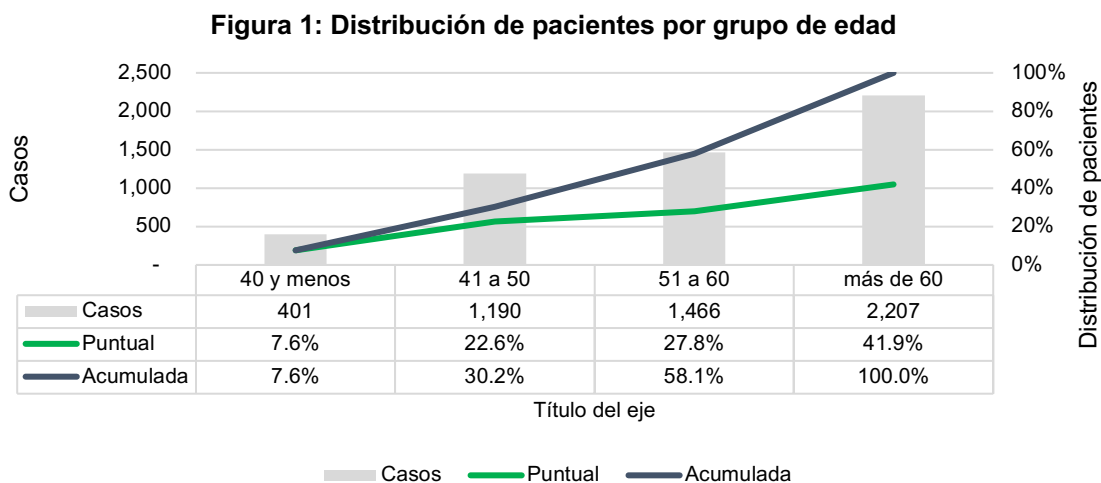
Actividad	Enero 2022	Febrero - Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero 2023	Marco 2023	Abril 2023	Mayo 2023
Elaboración del protocolo	✓						
Registro del protocolo ante el Comité de investigación	✓						
Corrección del protocolo en base a dictamen del Comité de Investigación		✓					
Recolección de la información posterior a aprobación			✓				
Captura de los datos Posterior a aprobación			✓				
Análisis de datos				✓			
Interpretación de resultados				✓			
Formulación de reporte					✓	✓	
Redacción de artículo científico							⊖

 Realizado.
  Pendiente Inicio de actividad

IX. RESULTADOS

1. Tipos histológicos y edad

Del total de pacientes incluidas en el análisis, el 83% presentaron receptores hormonales positivos y el 19% presentó HER 2 positivo. Por otro lado, la distribución por edades presenta un sesgo importante hacia edades mayores. La población mayor de 60 años representó 42% de la muestra (Figura 1).



La distribución poblacional por edad es direccionalmente similar a la publicada por Li y colaboradores⁽³⁶⁾ en la que, con base en una base de datos del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de los Estados Unidos y con una población de 30 a 90 años, la distribución poblacional encontrada para 30 a 39 años, 40 a 49, 50 a 59 años y 60 y más fue de 6.2%, 19.8%, 23.9% y 50.1% respectivamente. A reserva de las diferencias en cofactores y metodológicas entre

ambos estudios, podría sugerirse una menor edad en la población del Instituto Mexicano del Seguro Social en comparación con la población de referencia.

Con respecto a la distribución de tipos moleculares por edad se encontraron diferencias en los segmentos etarios. La presencia de receptores hormonales positivos se incrementa con la edad y se encuentra por encima de la media para los grupos etarios mayores a 41 años (Figura 2). En cuanto a HER2, las mujeres de cuarenta años y menos presentaron una mayor tasa de positividad y las mayores de 60 una menor tasa (Figura 3).

Figura 2. Distribución de pacientes por estado de receptores hormonales

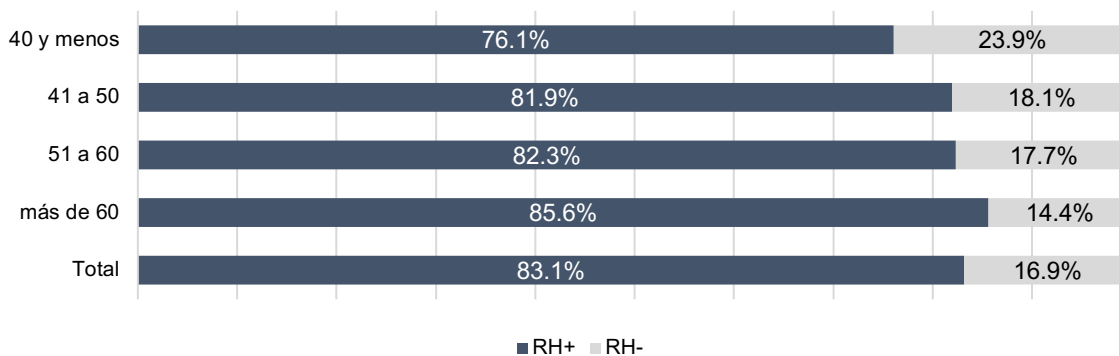
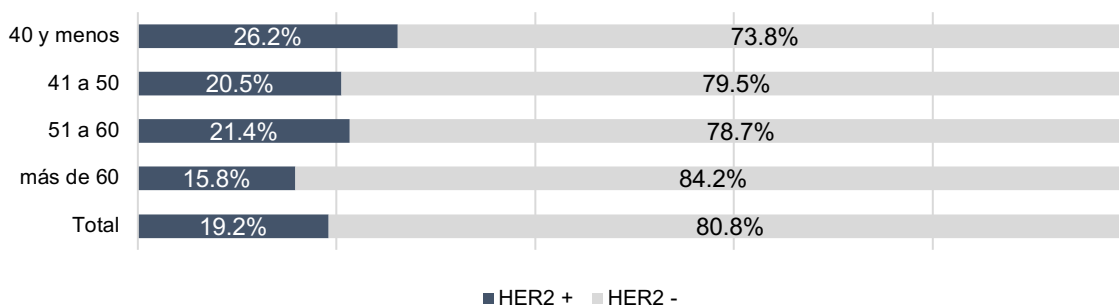
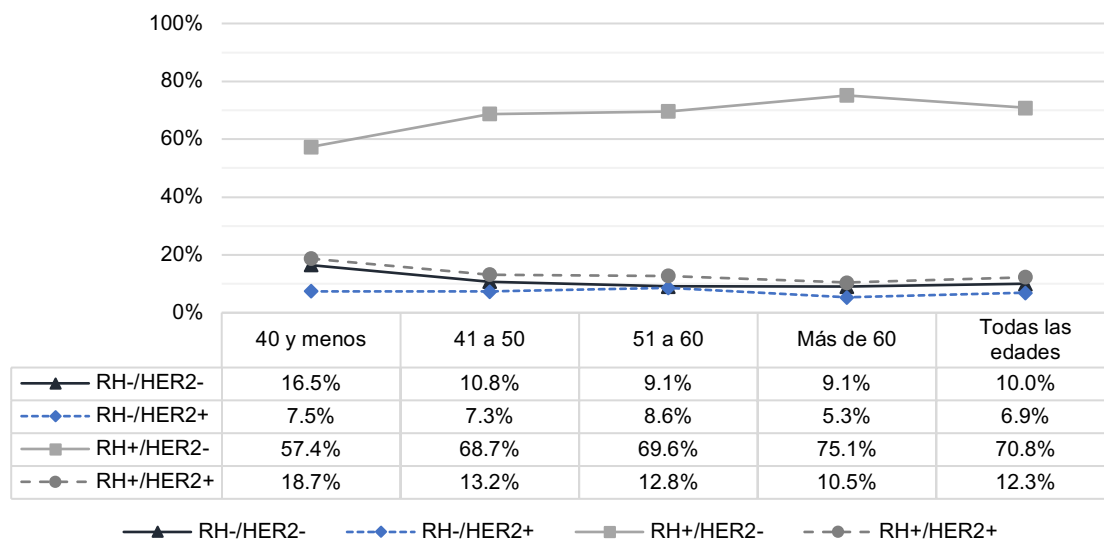


Figura 3. Distribución de pacientes por estado de HER2



Al considerar las categorías conformadas por el estado de receptores hormonales y HER2, predomina el subtipo RH+/HER2- con alrededor del 70% de los casos, aunque con una alta variabilidad en los grupos de edad. Los grupos de edad entre 41 y 60 son similares a la población en general. Sin embargo, los grupos de 40 y menos y de mayores de 60 años presentan diferencias de relevancia clínica. (Figura 4).

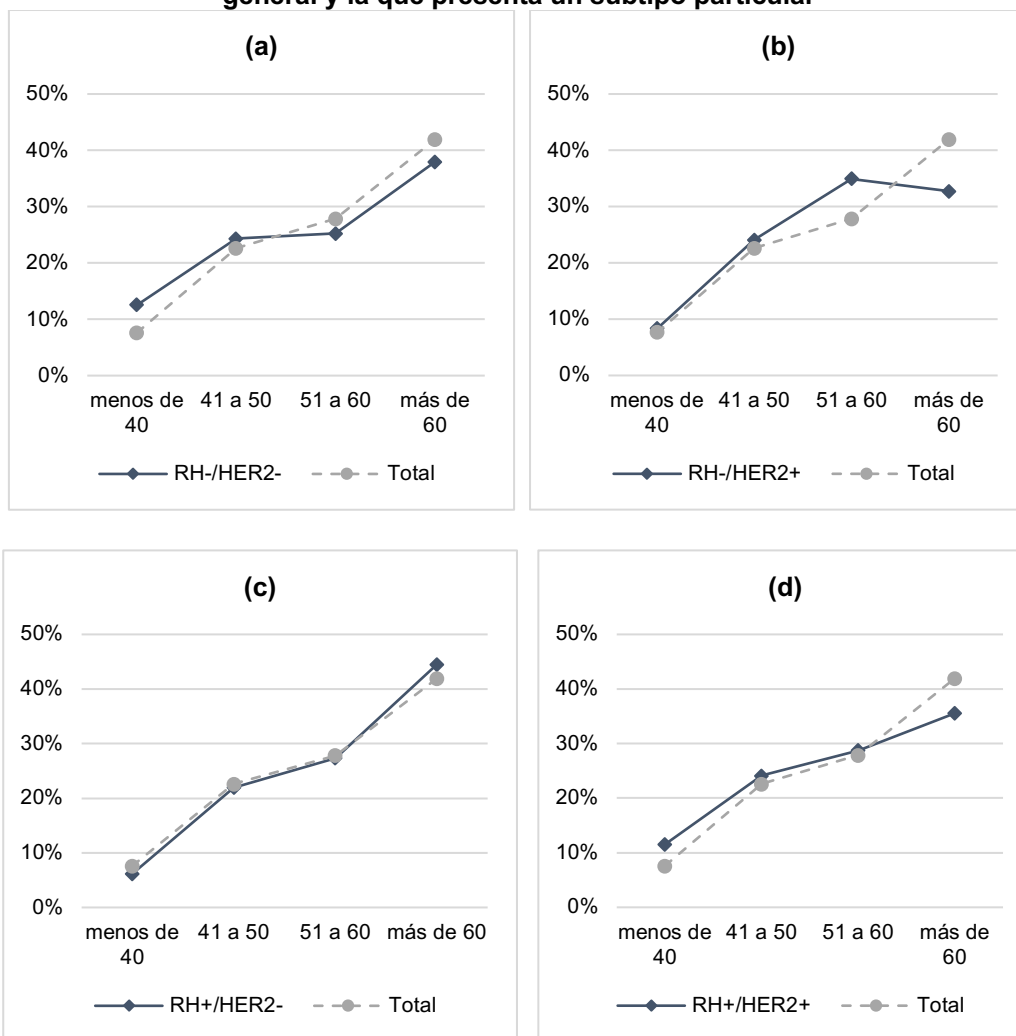
Figura 4. Distribución de tipos moleculares para cada grupo de edad



El segmento de 40 años y menos presenta una tasa de cáncer triple negativo y triple positivo mayor a la población general del estudio lo que podría tener implicaciones para el abordaje diagnóstico y terapéutico de pacientes jóvenes. Por otro lado, en el segmento de mayores de 60 años, donde se concentran una proporción importante de casos, 3 de cada 4 pacientes presentan el subtipo RH+/HER2- lo que podría también tener implicaciones en la decisión terapéutica cuando los recursos diagnósticos no se encuentran disponibles de manera oportuna.

Vale la pena resaltar que la distribución en todas las edades es similar a la reportada por el SEER⁽²⁾ con 10.7%, 73.8%, 4.3% y 11.2% para los tipos RH+/HER2+, RH+/HER2-, RH-/HER2+, RH-/HER2-, correspondientemente. Las diferencias contra la base presentada podrían ser explicadas por una mayor proporción de casos en edades jóvenes donde se presentan más de los subtipos con mayor prevalencia y una menor proporción en edades mayores donde el caso RH+/HER2+ es altamente común. Debido a estos hallazgos, se realizó un análisis visual para comparar la distribución de casos (Figura 5)

Figura 5. Comparación de la distribución de casos por grupos de edad entre la población general y la que presenta un subtipo particular



El tipo triple negativo (a) y triple positivo (d) se encuentran sobrerrepresentados (en comparación con todos los subgrupos), en edades mayores y subrepresentados a partir de los 60 años. En el caso del RH-/HER2+ (b), existe una sobrerrepresentación entre los 51 y 60 años y subrepresentación a partir de los sesenta años en los que primordialmente tendría que sospecharse la presencia del subtipo RH+/HER2- (c). Esta información podría ser valiosa para entender el impacto presupuestal de tecnologías sanitarias indicadas para estos subtipos.

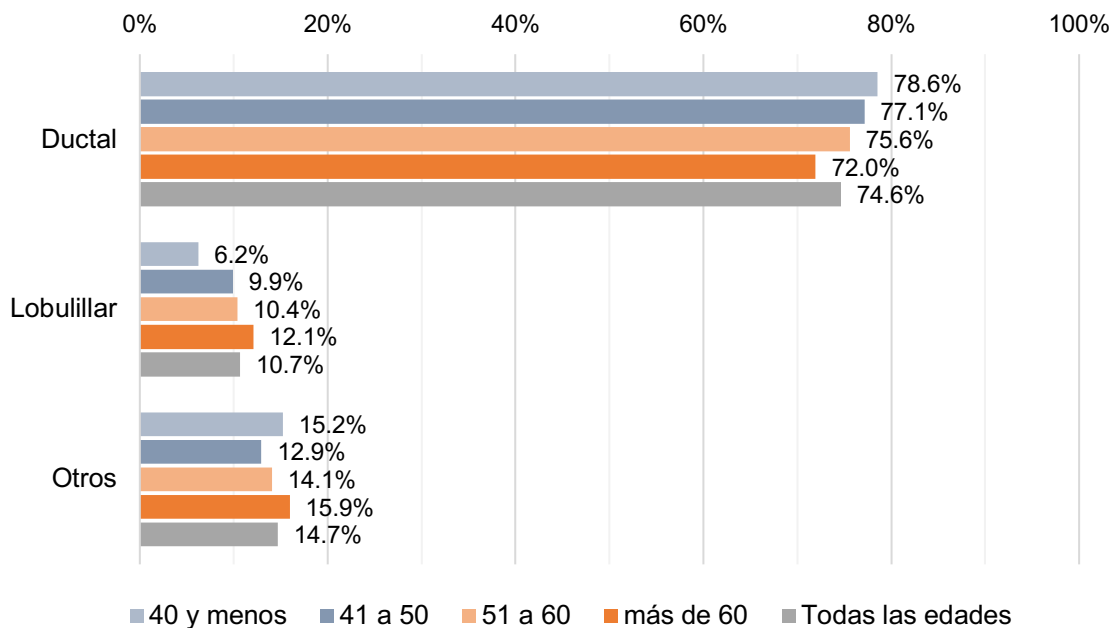
2. Subtipos histológicos por grupos etarios y subtipos moleculares

El subtipo histológico predominante (Figura 6) fue el ductal (74.6%) seguido de otros (14.7%) y del lobulillar (10.7%). Esto es similar a las distribuciones reportadas por el SEER reportadas por Li y colaborades que mencionan un 75.8% de histología ductal, un 8.3% de lobulillar y el resto de otros.

Figura 6. Distribución en toda la población



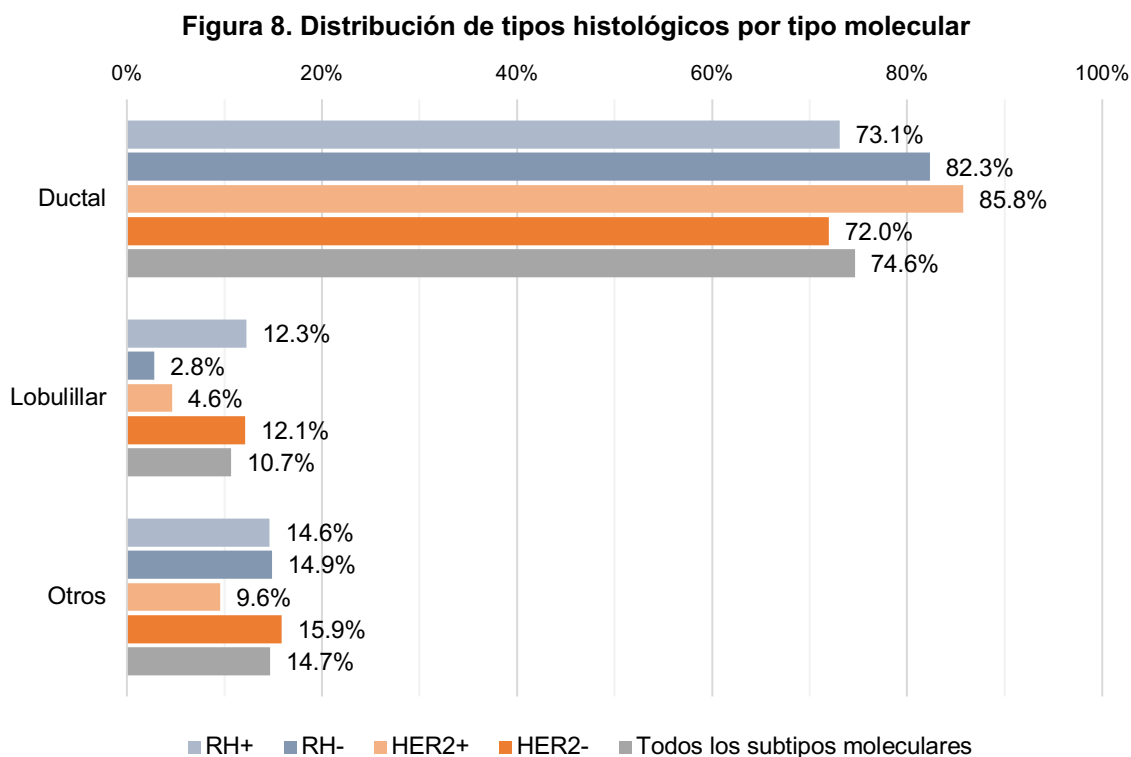
Figura 7. Distribución de tipos histológicos por grupo de edad



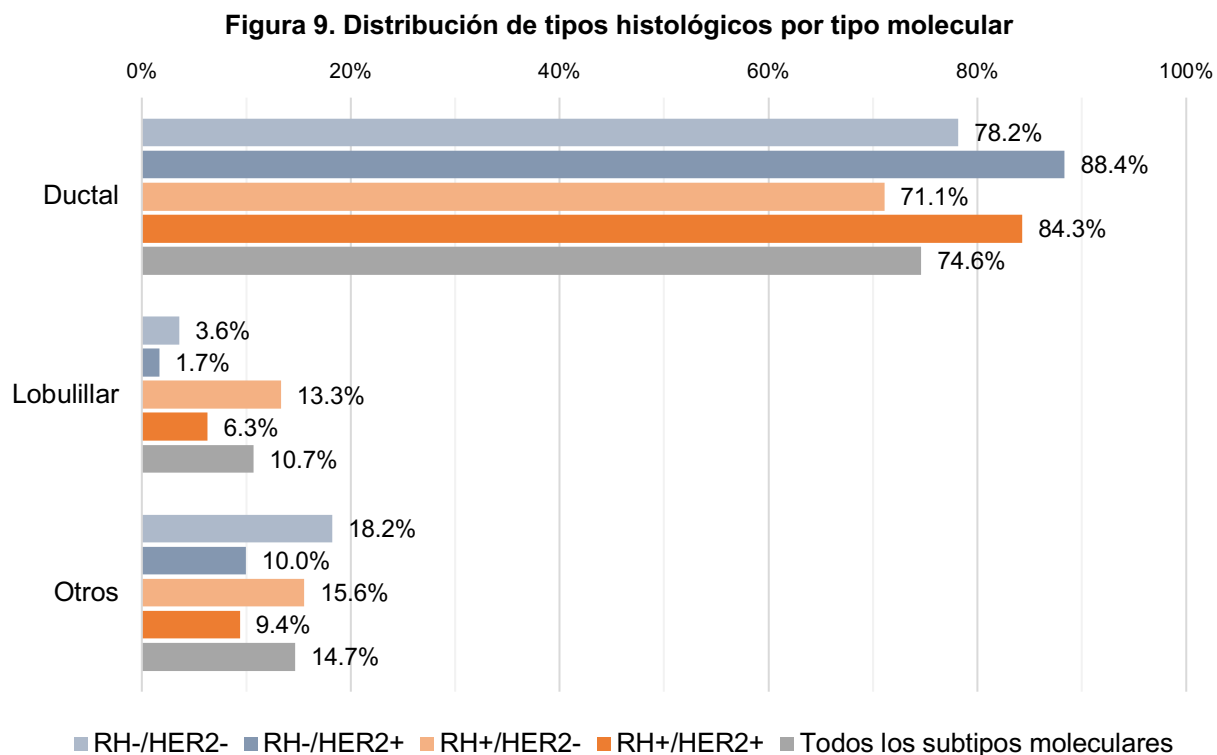
La distribución de estos subtipos presentó diferencias de interés entre grupos de edad (Figura 7). El subtipo ductal presentó una relación decreciente con la edad, mientras que el lobulillar una relación creciente. No fue posible encontrar una relación parecida para otros tipos. Estas relaciones entre edad y tipo histológico también fueron identificadas por Li y colaboradores que mostraron una proporción decreciente con la edad para la histología ductal de 82.1%, 77.7%, 75.9% y 74.2% y creciente para la histología lobulillar 2.7%, 6.2%, 7.9%, 10.1% para los grupos de 30–39 años, de 40–49 años, de 50–59 años y de 60 años y más respectivamente.

Un análisis de la distribución de subtipos histológicos por tipo molecular nos ayuda a entender la relación de estas variables y la edad. El tipo ductal se presenta cuando se presenta HER2+ o RH- lo que ocurre en grupos de edad más jóvenes (Figura 2

y 3). El subtipo lobulillar se relaciona con los tipos moleculares contrarios (RH+ o HER2-), ambos factores relacionados con edades avanzadas.



El análisis de los subtipos moleculares nos sugiere de nuevo una relación complementaria entre subtipos moleculares y tipos histológicos. Los subtipos más relacionados con la histología ductal son menos relacionados con la histología lobulillar (Figura 9). Existen tres subtipos más relacionados que la media con la histología ductal. El primero es el RH-/HER2+ (en línea con los resultados previos, Figura 8), seguido del subtipo RH+-HER y del RH-/HER2-. Estos mismos tipos, en este orden, son los menos relacionados con el subtipo lobulillar.



Las Tabla 1-4, las cuales contienen en detalle de las relaciones entre estas tres variables. Puede observarse como a menores edades y con presencia de RH+ o HER2- se presenta más la histología ductal y menos la lobulillar.

Tabla 1: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales negativos y HER2 negativo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	52 (78.8%)	105 (82.0%)	99 (74.4%)	156 (78.0%)	412 (78.2%)
Lobulillar	2 (3.0%)	2 (1.6%)	5 (3.8%)	10 (5.0%)	19 (3.6%)
Otros	12 (18.2%)	21 (16.4%)	29 (21.8%)	34 (17.0%)	96 (18.2%)

Tabla 2: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales negativos y HER2**positivo**

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	24 (80.0%)	83 (95.4%)	110 (87.3%)	102 (86.4%)	319 (88.4%)
Lobulillar	2 (6.7%)	1 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (1.7%)
Otros	4 (13.3%)	3 (3.4%)	14 (11.1%)	15 (12.7%)	36 (10.0%)

Tabla 3: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales positivos y HER2**negativo**

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	177 (77.0%)	598 (73.1%)	739 (72.5%)	1136 (68.5%)	2650 (71.1%)
Lobulillar	16 (7.0%)	104 (12.7%)	135 (13.2%)	241 (14.5%)	496 (13.3%)
Otros	37 (16.1%)	116 (14.2%)	146 (14.3%)	281 (16.9%)	580 (15.6%)

Tabla 4: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales positivos y HER2 positivo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	62 (82.7%)	132 (84.1%)	160 (85.6%)	194 (84.0%)	548 (84.3%)
Lobulillar	5 (6.7%)	11 (7.0%)	10 (5.3%)	15 (6.5%)	41 (6.3%)
Otros	8 (10.7%)	14 (8.9%)	17 (9.1%)	22 (9.5%)	61 (9.4%)

Tabla 5: Subtipos moleculares por edad – Todos los subtipos moleculares

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	315 (78.6%)	918 (77.1%)	1108 (75.6%)	1588 (72.0%)	3929 (74.6%)
Lobulillar	25 (6.2%)	118 (9.9%)	152 (10.4%)	267 (12.1%)	562 (10.7%)
Otros	61 (15.2%)	154 (12.9%)	206 (14.1%)	352 (15.9%)	773 (14.7%)

X. DISCUSIÓN

Durante este trabajo se han identificado cuales son las características clínicas de las pacientes con cáncer de mama en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Con base en un registro con datos de pacientes de más de 5 mil pacientes se identificó una distribución por edades, subtipos moleculares y subtipos histológicos comparable con otros registros internacionales.

La mayoría de las pacientes presentaron receptores hormonales positivos, con una proporción creciente con la edad hasta alcanzar un pico de más de 85% en las mayores de 60 años. Por otra parte, las pacientes HER2+ representan una quinta parte de la población analizada con proporciones decrecientes con la edad, de 26% entre las de 40 años y menos, hasta 16% en las mayores de 60 años.

El subtipo con receptores hormonales positivos y HER2- fue el más común entre la población analizada, aunque existieron algunas diferencias que podrían tener una relevancia clínica o desde la gestión de la salud pública. En particular, la sobrerrepresentación de los grupos triple negativo y RH+/HER2+ en menores de 40 años, la del grupo RH-/HER2+ entre los 51 y 60 años y la ya mencionada del grupo RH+/HER2- en mayores de 60 años pueden ayudar a la optimización de recursos diagnósticos y terapéuticos en el contexto institucional.

En términos de subtipos histopatológicos, el tipo ductal es es más prevalente y se presenta con mayor frecuencia en grupos de menor edad diferencia del subtipo

lobulillar. Se identificó una relación entre el subtipo ductal y la presencia de RH- y HER+, más frecuentes entre población de menor edad y una relación opuesta entre el tipo lobulillar y estos marcadores moleculares.

Estas relaciones descriptivas podrían ser abordadas en detalle con inferencia sobre los datos a nivel individual en trabajos posteriores y con un análisis de las posibles implicaciones para el manejo y tratamiento del cáncer de mama en el Instituto, considerando otras variables cuantitativas y cualitativas.

XI. CONCLUSIÓN

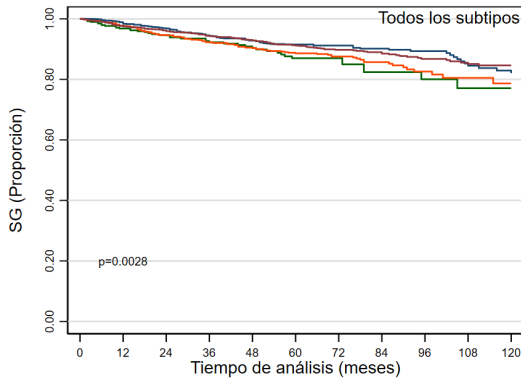
En este trabajo se han descrito las distribuciones de edad, tipo y subtipo molecular y subtipo histológico y sus frecuencias relativas entre subgrupos de variables. Se han validado con datos publicados de otros registros y se han relatado diversas implicaciones posibles desde el ámbito de la investigación y de la gestión de la enfermedad.

XII. ANÁLISIS COMPLEMENTARIO

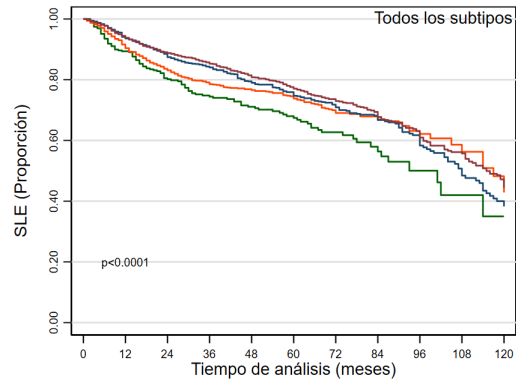
1. Supervivencia por grupos de edad

Para cada desenlace se realizó una prueba de rango logarítmico (log-rank test) para evaluar la igualdad de las funciones de supervivencia en todos los grupos de edad sin estratificación. Para cada tiempo de falla en los datos, calculamos la contribución a la estadística de prueba comparando el número observado de muertes en cada grupo de edad con el número esperado de muertes, asumiendo que no hay diferencias en la experiencia de supervivencia entre los grupos de edad. Esto se hizo utilizando una suma estandarizada ponderada. Valores p menores a 0.05 indican diferencias significativas en las funciones de supervivencia entre grupos de edad.

A continuación, se presentan las curvas de supervivencia en la población analizada mostrando las diferencias por tipo de edad. Vale la pena observar la bajada drástica en las pacientes en riesgo (en las tablas de datos) dado que es un indicador de las pérdidas al seguimiento. Esto genera una limitación importante en este análisis, por lo que debe considerarse que las conclusiones son direccionales, aunque la supervivencia en vida real puede ser menor.



40 y menos	400	329	266	222	184	139	88	54	31	22	16
41 a 50	1188	1027	897	754	594	444	286	180	100	51	39
51 a 60	1463	1303	1139	970	784	593	405	260	167	117	98
más de 60	2200	1878	1654	1406	1101	837	560	376	251	192	165



40 y menos	398	310	240	194	157	118	68	37	14	8	5
41 a 50	1185	972	815	672	530	395	229	135	63	25	18
51 a 60	1463	1243	1054	887	679	504	323	194	108	66	46
más de 60	2198	1822	1550	1306	988	735	463	292	177	127	103

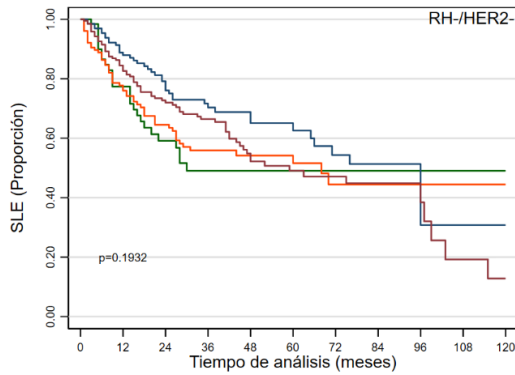


Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de enfermedad (derecha). Población general

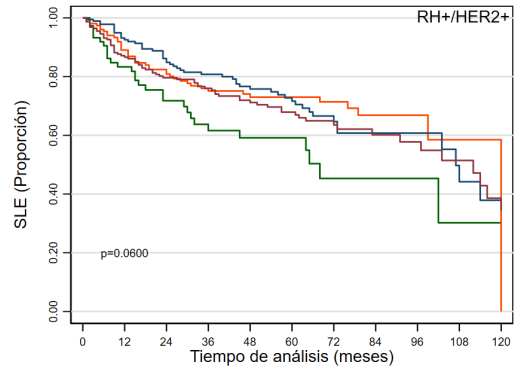
Para ambos desenlaces, existió una diferencia significativa en las curvas de supervivencia entre grupos de edad. El grupo de 40 años y menos tuvo una peor supervivencia en ambos casos.

2. Supervivencia libre de enfermedad por grupos de edad para cada subtipo molecular

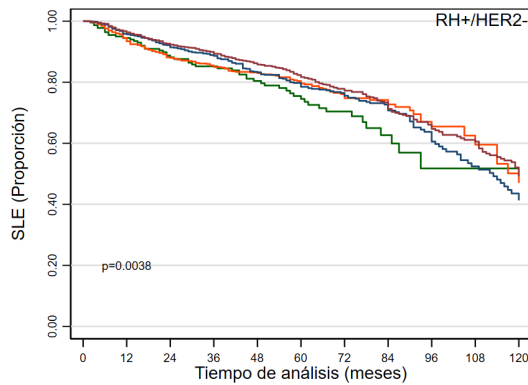
A continuación, presentamos las curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para supervivencia libre de enfermedad por subtipo molecular y grupo de edad. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para los grupos RH+/HER2- (con peor supervivencia en pacientes de 40 años y menos) y RH-/HER2+ (con peor supervivencia en pacientes de 41 a 50 años).



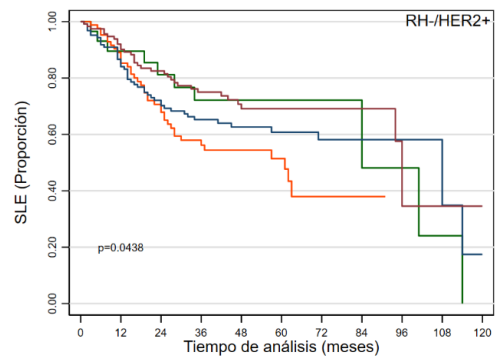
40 y menos	65	41	26	16	13	10	8	4	1	1	1
41 a 50	127	89	64	41	27	21	11	8	5	2	1
51 a 60	132	103	77	54	37	26	18	10	5	1	1
más de 60	199	138	98	73	41	28	21	13	7	3	2



40 y menos	74	56	38	30	23	18	9	6	3	2	1
41 a 50	157	125	107	87	69	55	39	23	15	2	1
51 a 60	186	156	131	108	88	66	35	20	16	9	6
más de 60	229	168	143	119	95	74	46	30	21	13	9



40 y menos	230	189	157	133	109	81	47	24	8	4	3
41 a 50	814	688	593	511	410	304	172	101	43	21	16
51 a 60	1019	885	770	667	512	380	249	149	80	51	38
más de 60	1652	1416	1226	1051	808	608	382	240	144	109	90

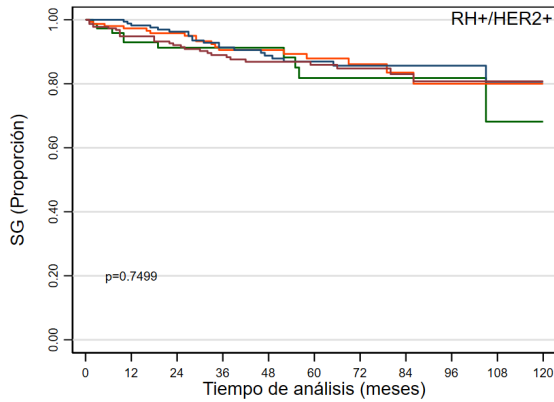


40 y menos	29	24	19	15	12	9	4	3	2	1	0
41 a 50	87	70	51	33	24	15	7	3	0	0	0
51 a 60	126	99	76	58	42	32	21	15	7	5	1
más de 60	118	100	83	63	44	25	14	9	5	2	2

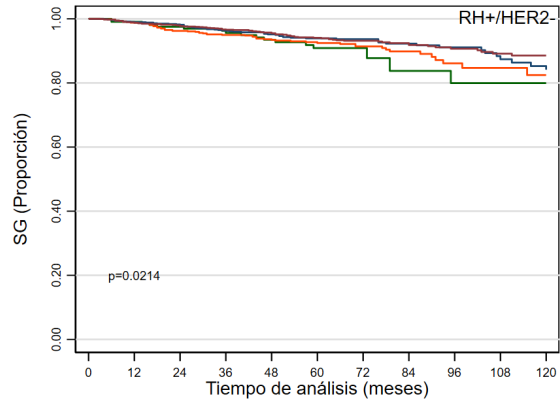


3. Supervivencia global por grupos de edad para cada subtipo molecular

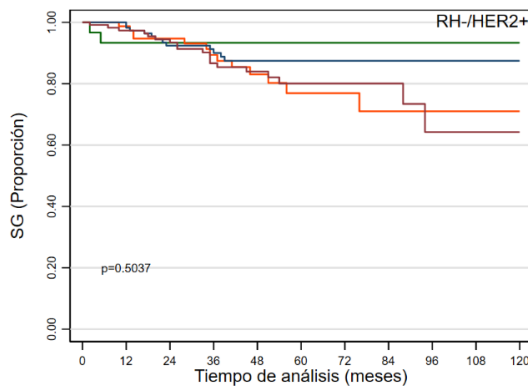
Se realizó el mismo análisis para supervivencia global y se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el grupo RH+/HER2- en el que también se encontró una supervivencia menor en el grupo de 40 años y menos.



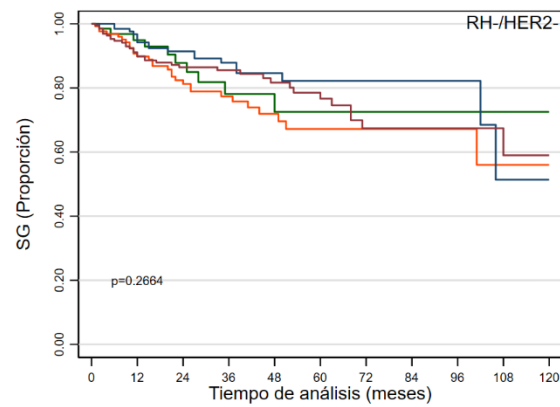
40 y menos	74	61	47	40	33	24	14	10	6	5	4
41 a 50	157	134	120	98	76	58	42	26	16	3	2
51 a 60	186	165	145	121	100	79	48	32	25	15	13
más de 60	230	181	158	133	107	88	57	40	27	19	16



40 y menos	230	195	167	145	123	94	60	35	19	11	8
41 a 50	816	718	644	560	453	345	216	135	72	43	33
51 a 60	1019	912	815	713	570	443	305	192	123	91	75
más de 60	1653	1444	1290	1117	885	676	458	308	208	159	139



40 y menos	30	24	21	18	14	11	6	5	5	5	3
41 a 50	87	75	61	46	33	19	14	8	4	1	1
51 a 60	126	113	92	74	53	42	29	20	11	8	7
más de 60	118	106	94	72	51	31	19	13	7	6	4



40 y menos	66	49	31	19	14	10	8	4	1	1	1
41 a 50	128	100	72	50	32	22	14	11	8	4	3
51 a 60	132	113	87	62	41	29	23	16	8	3	3
más de 60	199	147	112	84	58	42	26	15	9	8	6



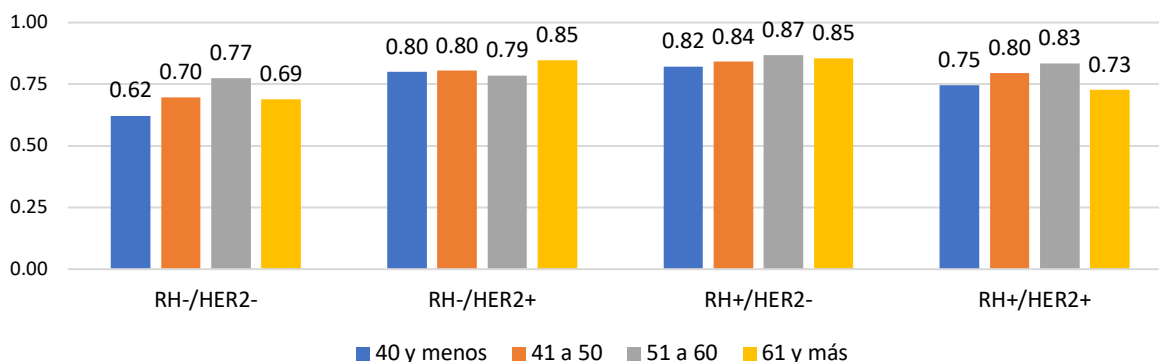
4. Descripción de las pacientes con eventos de supervivencia

Para tener una descripción nominal de la supervivencia que permita orientar decisiones administrativas, se realizó un análisis complementario entre las pacientes con registro de eventos de supervivencia (recurrencia o muerte/pérdida asumida como muerte). Vale la pena resaltar que este es un subconjunto de la población total, por lo que se observan diferencias entre estas proporciones y las estimadas visualmente en las curvas de Kaplan-Meier.

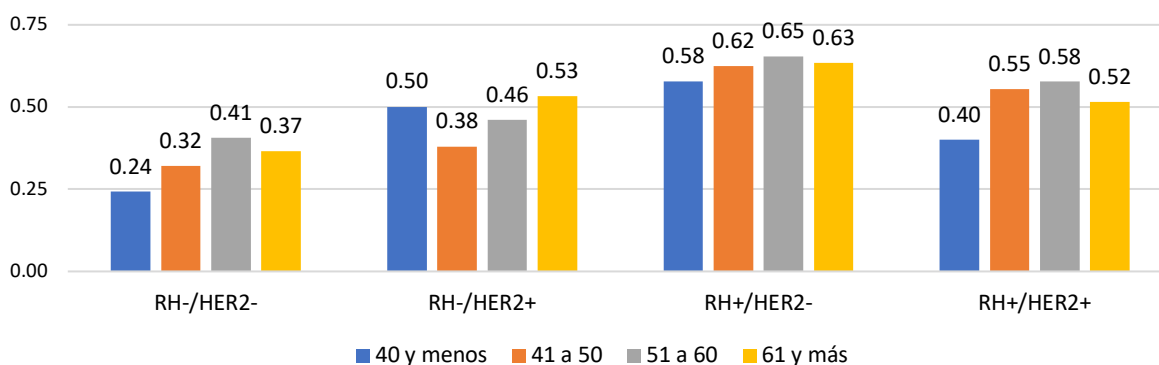
5. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con registro de recurrencia

En el subtipo RH+/HER2+, existió una tendencia que no llegó a ser significativa (aunque es evidente en la inspección visual) de peor supervivencia en el grupo de 40 años y menos. Al realizar cortes a un año y tres años para este desenlace encontramos las siguientes proporciones de supervivencia que ejemplifican los hallazgos mencionados previamente.

Supervivencia libre de enfermedad - 1 año (proporción)

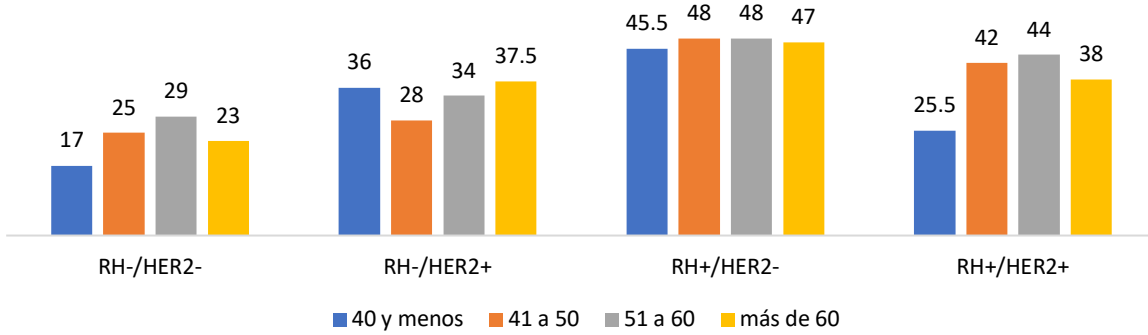


Supervivencia libre de enfermedad - 3 años (proporción)



Por otro lado, se estimaron las medianas de supervivencia mostrando desde otro ángulo hallazgos similares. Recordamos al lector que estas medianas son solo en las pacientes que tienen registro de recurrencia, y que, en la población general, las medianas son diferentes.

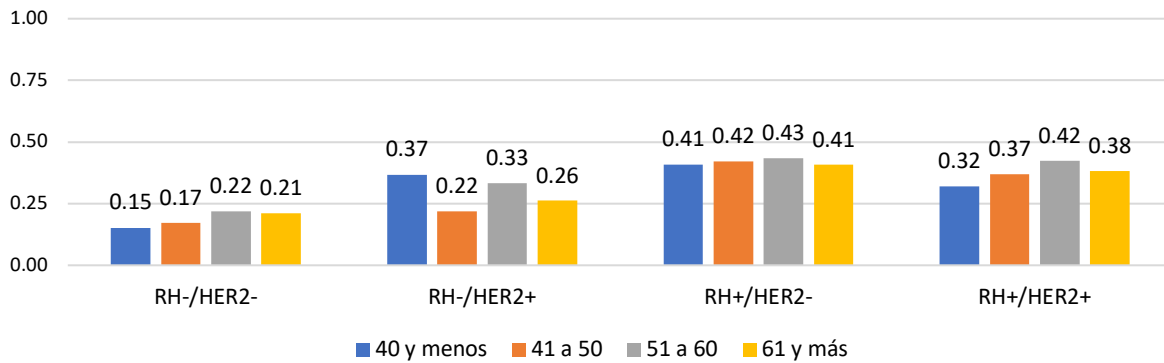
Mediana de supervivencia libre de enfermedad (meses)



6. Supervivencia global en pacientes con registro de muerte o pérdida sospechada como muerte

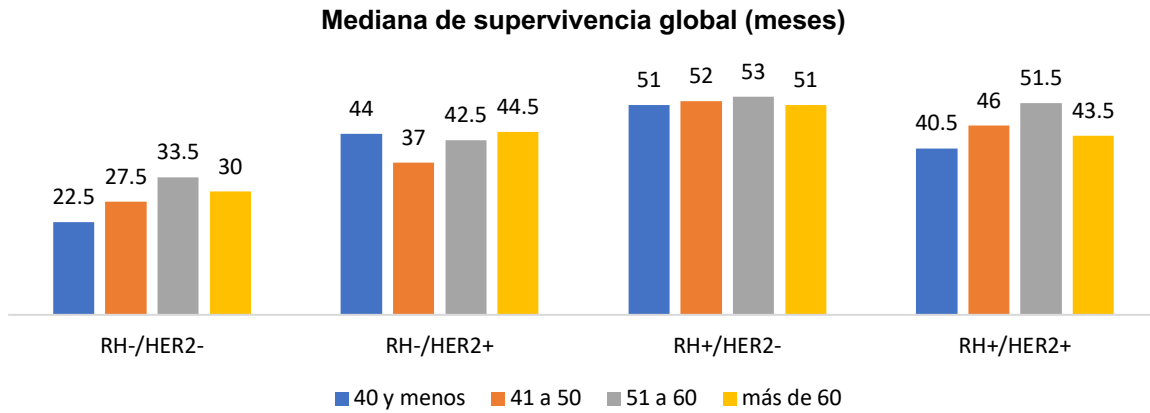
En general se identificó una supervivencia baja a 5 años en el subconjunto de pacientes con registro de muerte o pérdida al seguimiento con sospecha de muerte.

Supervivencia global - 5 años (proporción)



Aunque la inspección visual pudiera sugerir diferencias en el subgrupo RH-/HER2+, estas no fueron significativas y el número de pacientes en riesgo decreció de manera importante lo que impide realizar una conclusión en ese subtipo.

En cuanto a la estimación de mediana de supervivencia libre de progresión, se refuerza el peor pronóstico en las pacientes de cuarenta años y menos. Se reitera que este es un subconjunto de la población general, en la que la mediana no se ha alcanzado de acuerdo con los datos disponibles.



XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Globocan 2020, Recuperado el día 28 de enero del 2022 de:
<https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Breast A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis Dr, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, Bethesda MD, <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2017/>, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
3. Soto-Pérez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001-2011: Analysis of a population-based database. Cancer Epidemiol. 2016 Apr;41:24-33.
4. Cabrera-Galeana P, Soto-Pérez-de-Celis E, Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, et al. Clinical characteristics and outcomes of older women with breast cancer in Mexico. J Geriatr Oncol. 2018 Nov;9(6):620-625
5. Novena revisión del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario de 2021. Recuperado el día 30 de enero del 2022 de:
http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_9aRev2021a.PDF
6. Abeloff's Clinical Oncology, Sixth edition, 2020, Capitulo 38: Cancer de mama, Pag: 1566-1568.

7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):284.
8. Łukasiewicz, S.; Czeczulewski, M.; Forma, A.; Baj, J.; Sitarz, R.; Stanisławek, A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers* 2021, 13, 4287.
9. DeVita Jr V, Hellman LTS, Rosenberg SA. *Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018.
10. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986 Aug 28;315(9):559-63.
11. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One*. 2016 Oct 31;11(10):e0165409.
12. Kataoka A, Iwamoto T, Tokunaga E, Tomotaki A, Kumamaru H, Miyata H, et al. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Nov;160(1):163-172.
13. Villarreal-Garza C, Bargallo-Rocha JE, Soto-Perez-de-Celis E, Lasagonebatt F, Arce-Salinas C, Lara-Medina F, et al. Real-world outcomes in

- young women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jun;157(2):385-394.
14. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):382-92.
 15. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer.* 2011 Aug 15;117(16):3658-69.
 16. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cancer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años [Breast cancer in Mexican women under 40]. *Ginecol Obstet Mex.* 2011 Aug;79(8):482-8.
 17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 Aug 27;378(9793):771-84
 18. Kariagina A, de Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoform functions in normal breast development and breast cancer. *Curr Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008;8(1):11:33.
 19. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jun;134(6):907-22.

20. Gala K, Chandarlapaty S. Molecular pathways: HER3 targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2014 Mar 15;20(6):1410-6
21. Bertaut A, Mounier M, Desmoulins I, Guiu S, Beltjens F, Darut-Jouve A, et al. Stage IV breast cancer: a population-based study about prognostic factors according to HER2 and HR status. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Nov;24(6):920-8.
22. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 2012 Mar 27;14(2):R55.
23. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS One.* 2016 Oct 31;11(10):e0165409.
24. Ryu JM, Yu J, Kim SI, Kim KS, Moon HG, Choi JE, et al. Different prognosis of young breast cancer patients in their 20s and 30s depending on subtype: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Dec;166(3):833-842.
25. Kataoka A, Iwamoto T, Tokunaga E, Tomotaki A, Kumamaru H, Miyata H, et al. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Nov;160(1):163-172.
26. Cai S, Zuo W, Lu X, Gou Z, Zhou Y, Liu P, Pan Y and Chen S. The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis. *Front. Oncol.* 2020 Sep; 10:1729

27. Tagliabue G, Fabiano S, Contiero P, Barigelletti G, Castelli M, Mazzoleni G, et al. Molecular Subtypes, Metastatic Pattern and Patient Age in Breast Cancer: An Analysis of Italian Network of Cancer Registries (AIRTUM) Data. *J Clin Med*. 2021 Dec 14;10(24):5873.
28. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1251-1261.
29. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast*. 2021 Dec 13;61:77-83.
30. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 20;31(21):2692-8.
31. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3308-14.
32. Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rebollar-Vega R, Bautista-Piña V, Dominguez-Reyes C, Tenorio-Torres A, Villegas-Carlos F, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Alfaro-Ruiz L, Hidalgo-Miranda A. Comprehensive omic characterization of breast cancer in Mexican-Hispanic women. *Nat Commun*. 2021 Apr 14;12(1):2245.

33. Martínez-Silva MG, García-Chagollán M, Aguilar-Lemarroy A, Hernández-Gutiérrez R, Leal-Herrera YA, Ruiz-Tachiquín ME, González-López S, Jave-Suárez LF. Subtipos moleculares y características clinicopatológicas de cáncer de mama en mujeres mexicanas [Molecular subtypes and clinicopathological features of breast cancer in Mexican women]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020 Apr 27;58(Supl 1):S21-S31.
34. The World Bank. Mexico. <https://data.worldbank.org/country/mexico>. Recuperado el 18 enero de 2022.
35. Knaul, F. M., Frenk, J. & Shulman, L. Global Task Force on Expanded Access to Cancer Care and Control in Developing Countries. *Closing the Cancer Divide: A Blueprint to Expand Access in Low and Middle Income Countries (Initiative HGE, 2011)*.
36. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005 Oct 31;93(9):1046-52. doi: 10.1038/sj.bjc.6602787. PMID: 16175185; PMCID: PMC2361680.

XIV. ANEXOS

1. ANEXO 1 FORMATO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

# Registro	Sexo	Edad al diagnóstico (años)	Histología			Grado	Receptor Hormonal		HER 2	Triple Negativo	Sin reporte de Inmunohistoquímica	Etapa Clínica
			Ductal	Lobulillar	Otras		RE	RP				
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												

4. ANEXO 2. ESTADIFICACION EN BASE AL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8VA EDICIÓN. 2017

El sistema TNM es una estrategia para agrupar a las pacientes con respecto a su pronóstico. Además, se pueden formular decisiones terapéuticas, en parte de acuerdo a su categoría.

Tumor primario (T)

Tx: No determinado.

T0: Sin evidencia de Tumor primario (no palpable).

Tis: (DCIS) Carcinoma ductal *in situ*.

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.

T 1: Tumor menor o igual de 2 cm en su diámetro mayor

T1 mic → Microinvasión: tumor menor o igual a 1 mm en su diámetro mayor

T1a → Tumor > 1mm, pero menor o igual que 5mm en su diámetro mayor

T1b → Tumor > 5mm, pero menor o igual que 10 mm en su diámetro mayor

T1c → Tumor > 10 mm, pero menor o igual que 20 mm en su diámetro mayor

T 2: Tumor > 20 mm, pero menor o igual que 50 mm en su diámetro mayor.

T 3: Tumor > 50 mm en su diámetro mayor.

T 4: Tumor de cualquier tamaño:

T4a → Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).

T4 b → Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).

T4c → a + b.

T4d → Carcinoma Inflamatorio.

Compromiso ganglios linfáticos regionales (N)

A. Clínica (cN)

cN x: no evaluados.

cN 0: ausencia de adenopatías por imagen o por clínica.

cN 1: metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I y II, móvil.

cN1mi → micrometastasis (aproximado 200 células, mayor que 0.2 mm, pero menor que 2.00 mm)

cN 2: metástasis ipsilateral nivel I, ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos ó en ganglios linfáticos ipsilaterales mamaria interna en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.

cN2a → metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

cN2b → metástasis en mamaria interna ipsilateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico en ausencia de evidencia clínica de ganglios linfáticos metastásicos axilares.

cN 3: metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) ipsilateral o metástasis en ganglios linfáticos de mamaria interna ipsilaterales detectables con metástasis ganglios linfáticos axilares en nivel I o II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilateral, con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares o de mamaria interna.

cN3a → metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.

cN3b → metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales de mamaria interna y axilares.

cN3c → metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales..

B. Patológica (pN)

pNX: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej. No resecados durante cirugía para estudio patológico o previamente resecados)

pN0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales identificadas ó presencia de células tumorales aisladas.

pN0(i+) → presencia de grupo de células malignas no mayor a 0.2mm en ganglios linfáticos regionales.

pN0(mol+) → hallazgos moleculares positivos por reacción de cadena de polimerasa transcriptasa reversa; sin detección de células malignas.

pN1: micrometastasis o metastasis en 1 a 3 ganglios linfaticos; y/o en ganglios linfaticos de mamaria interna clinicamente negativos con micrometastasis ó macrometastasis por biopsia de ganglio sentinela.

pN1mi → micrometastasis (aproximado 200 celulas, mayor que 0.2 mm, pero no mayor que 2.0 mm.

pN1a → metástasis en 1-3 ganglios linfaticos axilares, al menos uno mayor que 2.0 mm

pN1b → metástasis en ganglio linfatico de mamaria interna ipsilateral sentinela, excluye celulas tumorales aisladas.

pN1c → pN1a y pN1b combinado

pN2 : metástasis en 4 a 9 ganglios axilares ó ganglios linfaticos de mamaria interna ipsilaterales positivos por imagen en ausencia de metastasis en ganglios linfaticos axilares.

pN2a → metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (al menos 1 con deposito mayor a 2.0 mm)

pN2b → metástasis en ganglio linfatico de mamaria interna detectado clinicamente con ó sin confirmación microscopica; con ganglios linfaticos axilares negativos patologicamente.

pN3: metástasis en 10 o más ganglios linfaticos axilares; ó en ganglios linfaticos infraclaviculares (nivel III axila); ó ganglios linfaticos ipsilaterales de mamaria interna positivos por imagen en presencia de 1 o más ganglios linfaticos axilares (nivel I o II) positivos; ó en mas de 3 ganglios linfaticos axilares con micrometastasis ó macrometastasis via biopsia de ganglio sentinela en ganglio linfatico clinicamente negativo de mamaria interna; ó en ganglios linfaticos supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a → metástasis en 10 o mas ganglios linfaticos axilares (al menos uno con deposito tumoral mayor a 2.0mm)

pN3b → pN1a o pN2a en la presencia de cN2b (ganglios linfaticos de cadena mamaria interna positivos por imagen); ó pN2a en presencia de pN1b

pN3c → metástasis en ganglio linfatico ipsilateral supraclavicular

Metástasis a distancia (M)

M 0: sin metástasis demostrables

cM0 (i+) → sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en la presencia de células tumorales o depósitos no mayores a 0.2mm detectados por microscopio o técnicas moleculares en torrente sanguíneo, médula ósea u otros ganglios linfáticos no regionales del paciente sin síntomas o signos de metástasis.

M 1: metástasis presentes

cM1 → metástasis a distancia detectada clínicamente o por imagen.

pM1 → metástasis mayor a 0.2 mm corroborado por histología en órganos a distancia, ganglios linfáticos no regionales

Estadíos

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Etapa IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Etapa IIIB	T4	N0	M0

	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Etapa IIIC	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

5. ANEXO 3 TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales negativos y HER2

negativo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	52 (78.8%)	105 (82.0%)	99 (74.4%)	156 (78.0%)	412 (78.2%)
Lobulillar	2 (3.0%)	2 (1.6%)	5 (3.8%)	10 (5.0%)	19 (3.6%)
Otros	12 (18.2%)	21 (16.4%)	29 (21.8%)	34 (17.0%)	96 (18.2%)

Tabla 2: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales negativos y HER2

positivo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	24 (80.0%)	83 (95.4%)	110 (87.3%)	102 (86.4%)	319 (88.4%)
Lobulillar	2 (6.7%)	1 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (1.7%)
Otros	4 (13.3%)	3 (3.4%)	14 (11.1%)	15 (12.7%)	36 (10.0%)

Tabla 3: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales positivos y HER2

negativo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	177 (77.0%)	598 (73.1%)	739 (72.5%)	1136 (68.5%)	2650 (71.1%)
Lobulillar	16 (7.0%)	104 (12.7%)	135 (13.2%)	241 (14.5%)	496 (13.3%)

Otros	37 (16.1%)	116 (14.2%)	146 (14.3%)	281 (16.9%)	580 (15.6%)
-------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tabla 4: Subtipos moleculares por edad - Receptores hormonales positivos y HER2 positivo

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	62 (82.7%)	132 (84.1%)	160 (85.6%)	194 (84.0%)	548 (84.3%)
Lobulillar	5 (6.7%)	11 (7.0%)	10 (5.3%)	15 (6.5%)	41 (6.3%)
Otros	8 (10.7%)	14 (8.9%)	17 (9.1%)	22 (9.5%)	61 (9.4%)

Tabla 5: Subtipos moleculares por edad – Todos los subtipos moleculares

Subtipo	40 y menos	41 a 50	51 a 60	más de 60	Todas las edades
Ductal	315 (78.6%)	918 (77.1%)	1108 (75.6%)	1588 (72.0%)	3929 (74.6%)
Lobulillar	25 (6.2%)	118 (9.9%)	152 (10.4%)	267 (12.1%)	562 (10.7%)
Otros	61 (15.2%)	154 (12.9%)	206 (14.1%)	352 (15.9%)	773 4.7%)