

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA. EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN UNA POBLACIÓN DE VENEZUELA

LISETH DUQUE, ADRIANA PESCI FELTRI, MARCO LÓPEZ TOVAR, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA, ANDREINA FERNANDES, RICARDO BLANCH

SERVICIO DE GINECOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA. MPPS

RESUMEN

El cáncer de mama representa un problema de salud pública. Su etiología es multifactorial; existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo neoplásico, básicamente relacionados con tiempo de exposición a la actividad estrogénica. **OBJETIVO:** Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama, en pacientes de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, durante el período enero 2010 a diciembre 2015. **MÉTODO:** estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **RESULTADOS:** 252 pacientes, promedio de 54 años y 4 meses, menarquía 12 años 8 meses y menopausia 41 años 8 meses. 11 recibieron terapia de reemplazo hormonal. El promedio de partos fue de 3 y de abortos fue 1,24 % indicó haber usado anticonceptivos orales durante 20 meses en promedio. Seis pacientes (2 %) presentaron antecedentes personales de cáncer, 25,6 % tuvieron antecedentes familiares en I, II, III grado. Los tipos histológicos preoperatorios fueron ductal infiltrante en 79 % de los casos, ductal *in situ* en 8 % y lobulillar infiltrante en 6 %. El tipo molecular más común fue luminal B (HER2 negativo). 41 % de la muestra tuvo indicación de biopsia de ganglio centinela, con resultado negativo en el 76 % de las pacientes y solo 21 % fue positivo; el estadio final más frecuente fue IIA. **CONCLUSIONES:** Se refleja el perfil de las variables clínico-patológicas de la población que acude a nuestra consulta, los resultados muestran características similares a la población mundial.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, factores de riesgo, variables, clínico-patológicas.

SUMMARY

The breast cancer represents a public health problem. Its etiology is multifactorial; there are risk factors that increase the probability of the neoplastic development, basically related to the time of exposure to the estrogenic activity. **OBJECTIVE:** To know the clinical characteristics of the breast cancer in patients with breast cancer viewed in the Gynecology Service of the Hospital University of Caracas during the period January 2010 to December 2015. **METHOD:** A retrospective, descriptive study, observational and cross-sectional. **RESULTS:** We viewed 252 patients, mean age 54 years' old and 4 months, menarche 12 years 8 months and menopause 41 years old 8 months. 11 received hormonal substitute therapy. The average number of deliveries was 3 and abortions were 1.24 % reported using oral contraceptives for an average of 20 months. Six patients (2 %) had a personal history of cancer, 25.6 % had a family history in I, II, and III. Preoperative histological types were ductal infiltrates in 79 % of cases, ductal *in situ* in 8 % and lobular infiltrates in 6 %. The most common molecular type was luminal B (HER2 negative). In 41 % of the sample had sentinel node biopsy, with negative in 76 % of the patients and only 21 % was positive; the most frequent final stage was IIA. **CONCLUSIONS:** The profile of the clinical variables of the population that comes to our consultation, the results of the characteristics of the world population, is reflected.

KEY WORDS: Cancer, breast, risk, factors, variables, clinical-pathological

Recibido: 29/12/2017 Revisado: 14/02/2018
Aceptado para publicación: 23/03/2018

Correspondencia: Dra. Liseth Duque. Servicio de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. E-mail: liseth6@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de mama representa un problema de salud pública. Para el año 2017, la Sociedad Americana del Cáncer para el 2017 estima un total de 252 710 casos nuevos de cáncer de mama invasivo y 40 610 muertes por esta causa en EE.UU. ⁽¹⁾. En las Américas el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia. En América Latina y el Caribe, el 27 % de los nuevos casos de cáncer y el 15 % de las muertes por cáncer son debidos al cáncer de mama ⁽²⁾. En Venezuela, en las últimas décadas se ha observado un aumento del número de casos que se diagnostican diariamente; la mayor incidencia se ubica entre los 45-65 años de edad, donde la mitad lamentablemente fallece por la enfermedad. De esta manera, representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana, según cifras del Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud, con 2 067 casos registrados ⁽³⁾.

Numerosas investigaciones se han publicado sobre el cáncer de mama en estas últimas dos décadas. Factores pronósticos y predictivos, características morfológicas, receptores hormonales y otros marcadores moleculares; así como también algunas alteraciones genéticas de la secuencia de su desarrollo y progresión, han sido muy bien estudiados ⁽⁴⁻⁶⁾. Dentro de los factores pronósticos destacan la edad, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, el compromiso ganglionar, la presencia de invasión linfovascular y el tipo molecular del tumor, dado por la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), lo cual ha permitido clasificar los tumores de mama en: luminal A (RE+ y/o RP+, Ki67 y HER2+), luminal B (RE+ y/o RP+, Ki67 con expresión o no de HER2 (luminal B HER2 negativo o

luminal B HER2 positivo), HER2 positivo (RE-, RP- y HER2+) y los triple negativo (RE-, RP- y HER2-), de estos, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante ^(7,8).

La etiología del cáncer de mama es multifactorial; existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo neoplásico, básicamente relacionados con el tiempo de exposición a la actividad estrogénica. Entre estos destacan, la menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer parto después de los 30 años, el uso de hormonas exógenas, consumo de alcohol y obesidad. Asimismo, el antecedente personal de enfermedad neoplásica o hiperplasia ductal o lobulillar atípica y la predisposición genética afecta significativamente el riesgo de cáncer de mama ⁽⁹⁾. La edad después de los 65 años, representa el factor de riesgo aislado más importante. Finalmente, dentro de los factores de riesgo ligados a la genética, se ha demostrado que las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* han sido identificadas en cáncer de mama y ovarios hereditario ⁽¹⁰⁾.

El cáncer de mama tiene un comportamiento heterogéneo, en mujeres jóvenes se presenta de manera diferente al cáncer de mujeres mayores, siendo más difícil de diagnosticar ⁽¹¹⁾. Los tumores en mujeres jóvenes son propensos a ser de mayor grado histológico y pudieran tener mayor riesgo de recidivas locales, de ser diagnosticadas en estadio más avanzado y la supervivencia a los 5 años suele ser inferior en comparación a sus homólogas de más edad ^(12,13).

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama, en pacientes de la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período enero 2010 a diciembre 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar el grupo etario afectado con mayor

frecuencia.

2. Determinar los factores de riesgo ginecobstétricos, personales y familiares relacionados con el cáncer de mama.
3. Identificar el estadio clínico inicial del diagnóstico.
4. Determinar el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama.
5. Identificar el subtipo molecular de cáncer de mama más frecuente en la población estudiada.
6. Determinar el resultado de biopsia del ganglio centinela (BGC).
7. Determinar el estadio final de las pacientes con cáncer de mama.

MÉTODO

Tipo y diseño de la investigación: se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron la consulta de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero 2010 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron la consulta de la Unidad de Patología Mamaria, estadificadas según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, y que fueron intervenidas quirúrgicamente, en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, durante el mismo período.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con patología maligna
- Pacientes con estadiaje clínico.
- Pacientes con histopatología de la lesión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con patología benigna

- Pacientes sin estadiaje clínico.
- Pacientes sin histopatología de la lesión.

SISTEMA DE VARIABLES

Variable independiente: cáncer de mama.

Variable dependiente: clasificación histopatológica del cáncer de mama.

Variables intervinientes: características clínicas.

Variables demográficas: edad.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron las historias del Servicio de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario con diagnóstico de cáncer de mama durante el período 2010- 2015, los cuales se registraron en un cuadro de datos que contempla la información requerida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Con el objetivo de determinar las características clínico-patológicas del cáncer de mama, se realizó una revisión y recolección de datos clínicos de 252 pacientes que acudieron a la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero 2010 hasta diciembre 2015.

Este grupo de pacientes tiene edades comprendidas entre los 29 y 86 años, siendo la edad promedio de la muestra 54 años y 4 meses. En la Figura 1, se muestra la distribución de las pacientes por grupos etarios, observándose que 57 % (n=144) de las pacientes estaba en edades comprendidas entre 45 y 64 años.

Antecedentes Gineco-obstétricos

En la muestra, se observó que la edad promedio de aparición de la menarquía fue de 12 años y 8 meses. Por otra parte, el 77 % de las pacientes (n=194) eran menopáusicas, de estos casos, la edad promedio de aparición fue 41 años y 8 meses. De estas, 194 pacientes menopáusicas, solo 11 recibieron tratamiento de reemplazo

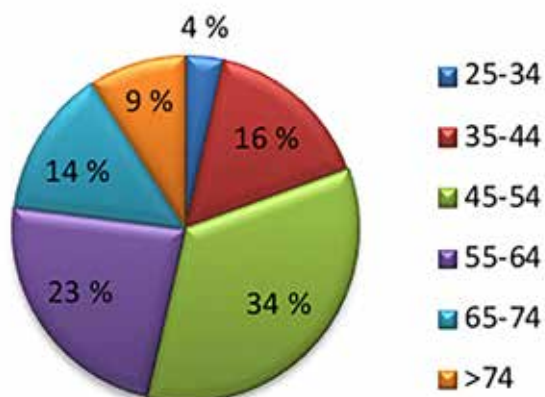


Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el grupo etario.

hormonal (TRH), de las cuales solo en dos casos está reportado el tiempo de tratamiento siendo uno y dos meses respectivamente.

El 84 % (n=211) de las pacientes tuvieron antecedente de embarazos, mientras que 9 % (n=24) eran nuligestas, 7 % no reportado.

El número promedio de partos de estas pacientes fue 3. La edad promedio del primer parto fue 20 años y 5 meses. 53 % (n=135) de las mujeres refirieron haber dado lactancia y el tiempo promedio de duración de la lactancia fue 16 meses.

En 71 (52 %) de las mujeres tuvieron antecedente de abortos y el número promedio de abortos fue 1. El máximo de abortos registrado por paciente fue 3.

Respecto al uso de anticonceptivos orales ACO podemos mencionar que 63 % (n=159) no hizo uso de los mismos y un 13 % (n=33) no respondió a esta pregunta. Por otra parte 24 % (n=60) aseguró haberlos utilizado y el tiempo promedio de uso fue 20 meses.

Antecedentes personales o familiares para cáncer de mama:

• Antecedentes personales

En cuanto a los antecedentes personales, seis pacientes (2 %) afirmaron presentarlos. Cuatro de estas seis pacientes, se detectaron con estadio temprano (dos estadio 0 y dos estadio IA), mientras que las otras dos pacientes presentaron estadio metastásico (estadio IV).

• Antecedentes familiares

El cáncer más frecuente entre los familiares fue cáncer de mama. De estas 252 pacientes, 65 tenían familiares padeciendo cáncer, distribuidas de la siguiente manera: 27 (10,7 %) tenían familiares de I grado, 35 (13,9 %) de II grado y 3 (1,2 %) de III grado (Figura 2). Solo nueve pacientes tenían familiares de I y II grado padeciendo de cáncer, mientras que una paciente tenía familiares de I y III grado padeciendo de cáncer. No se registraron coincidencias en antecedentes familiares de II y III grado.

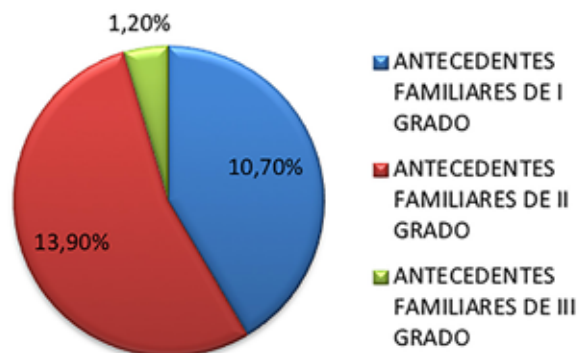


Figura 2. Pacientes con antecedentes familiares de cáncer. Distribución según el grado familiar.

Estadio clínico inicial

De las 252 pacientes, 37 % (n=93) se

diagnosticaron en estadio IIA, seguido por el estadio IIB con 14 % (n=34) y estadio IA con 12 % (n=32). Los estadios IIIA, IIIB, IV se presentaron en un 9 % (n=23), 6 % (n=17) y 8,8 % (n=22) de los pacientes, respectivamente. También vale la pena resaltar que en 8 % (n=20) de los casos, el estadio inicial fue 0.



Figura 3. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el tipo histológico preoperatorio de la enfermedad.

Tipo histológico preoperatorio

En cuanto al tipo histológico preoperatorio, 79 % (n=201) de la muestra tuvo carcinoma ductal infiltrante, 8 % (n=21) presentó carcinoma ductal *in situ* y 6 % (n=14) carcinoma lobulillar infiltrante; el resto de los tipos histológicos se presentó en menos de 2 % (Figura 3).

Subtipo molecular

Por otra parte, el subtipo molecular más común fue luminal B (HER2 negativo), con 29 % (n=49) de las pacientes, seguido por luminal A con 27 % (n=46) de las pacientes y triple negativo con una frecuencia de aparición en un 25 % de las pacientes (n=42).

Biopsia de ganglio centinela

Del total de las 252 pacientes con diagnóstico

de cáncer de mama, solo 41 % (n=105) tuvieron indicación de realización de BGC, resultando 76 % (n=80) negativo y apenas 21 % (n=22) positivo. Por su parte, en dos casos no fue posible obtener resultado intraoperatorio de la BGC, reportándose por anatomía patológica como diferida y otro no identificado por parte del equipo quirúrgico. Ambas pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante.

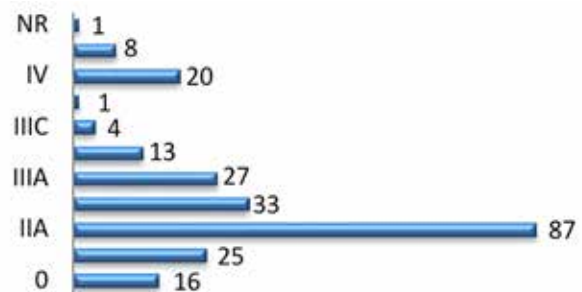


Figura 4. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el estadio final de la enfermedad.

Estadio final

En el 35 % (n=87) de los casos, el estadio final (estadio final) fue IIA, siendo este el más frecuente entre la muestra. Los estadios finales, IIB y IIIA fueron los siguientes casos más comunes con 33 y 27 pacientes, respectivamente.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama representa un problema de salud pública a nivel mundial, siendo el cáncer más frecuente de las Américas. Es una entidad con un comportamiento heterogéneo, de etiología multifactorial. Son muy bien conocidos los

factores de riesgo, tanto hereditarios como los no ligados a la herencia, los cuales aumentan el riesgo de desarrollar esta patología. La evaluación cuidadosa de estos factores en las poblaciones aportaría datos interesantes y necesarios para actuar oportunamente, a través del desarrollo e implementación de programas de pesquisa. Pudimos observar que nuestros resultados demuestran que nuestra población tiene un comportamiento similar a las publicaciones nacionales e internacionales.

Nuestra investigación incluyó un total de 252 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama. El grupo etario más frecuente fue entre los 45 y 64 años (57 %), con una edad promedio de 54 años y 4 meses. Estos resultados coinciden con los publicados por Ortiz y col., en México, que encontraron mayor incidencia entre los 41 y 60 años ⁽¹⁵⁾. En Colombia, Olaya y col., determinaron mayor incidencia a los 50 años en una de las poblaciones estudiadas ⁽¹⁶⁾. Finalmente, Hernández y col., en un estudio realizado en Venezuela, demostraron que el promedio de edad más frecuente fue a los 54,47 años; estos datos son semejantes a los reflejados en el Programa Nacional de Oncología del Ministerio del Poder Popular Para la Salud en Venezuela, reportando la mayor incidencia en el grupo etario 45-65 años ^(3,17).

La menarquía temprana antes de los 12 años de edad aumenta el riesgo relativo (RR) en 1,3 veces de desarrollar cáncer de mama, la menopausia tardía después de la edad de 55 años, también aumenta significativamente dicho riesgo ⁽⁹⁾. Al analizar estos factores referentes a los antecedentes ginecobstétricos, se observó que la edad promedio de aparición de la menarquía fue de 12 años y 8 meses, siendo similar a la edad de la menarquía en la población estudio con cáncer de mama de Hernández y col., que fue 12,76 años ⁽¹⁷⁾.

Asimismo, Badar y col., obtuvieron resultados similares ⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio el 77 % de las

pacientes (n=194) eran menopáusicas y la edad promedio de aparición fue 41 años y 8 meses, Hernández y col., determinaron que la edad promedio de menopausia en su población de pacientes con cáncer de mama fue a los 48 años ⁽¹⁷⁾. En una investigación llevada a cabo por el grupo de Milán, en una población China, obtuvieron iguales resultados ⁽¹⁸⁾. De estas 194 pacientes menopáusicas, solo 11 recibieron tratamiento THR, de las cuales solo en dos casos se reportó el tiempo de tratamiento y este fue uno y dos meses respectivamente. Cabe destacar que la THR con estrógenos y progesterona durante 5 años o más implica un RR 1,3 veces en el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, este dato no fue significativo en esta investigación ⁽⁹⁾.

Otro factor de riesgo para esta patología está ligado a la paridad, el primer nacido vivo después de la edad de 30 años y la nuliparidad ⁽¹⁹⁾. En este estudio, el 84 % (n=211) de las pacientes tuvieron antecedentes de partos, el promedio fue de tres partos y la edad promedio del primer parto fue a los 20 años y 5 meses. Solo el 9 % (n=24) eran nuligestas. Este dato no guarda relación con los reportes internacionales ⁽⁹⁾.

Algunas publicaciones aseguran que la lactancia materna confiere un efecto protector en un 4,3 % por cada año de lactancia ⁽¹⁷⁾. El 53 % de nuestra muestra (n=135) manifestaron haber dado lactancia y el tiempo promedio de duración de lactancia fue 16 meses.

En cuanto a la relación del uso de ACO con el desarrollo de cáncer de mama, las publicaciones son incongruentes. En el 2006 un metanálisis concluye que la asociación entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de mama es mayor para las mujeres que usaron ACO 4 o más años antes del primer embarazo a término ⁽²⁰⁾. Este dato en relación al tiempo previo al primer embarazo no se tomó en cuenta en nuestra investigación, sin embargo, de determinó que el 24 % (n=60) aseguró haber utilizado ACO y el tiempo promedio de uso fue 20 meses.

Tanto el antecedente personal como el antecedente familiar, representa un riesgo moderado para cáncer de mama ⁽²¹⁾. Al indagar sobre los antecedentes personales y familiares, se determinó que solo 2 % de las pacientes manifestaron antecedente personal de cáncer de mama y 25,6 % tuvieron antecedente familiar de cáncer (10,7 % en I grado, 13,8 % en II grado y 1,1 % en III grado). Al indagar sobre el tipo de cáncer en los antecedentes, predominó el cáncer de mama tanto en los familiares I y II grado fue el cáncer de mama. Nisar y col., 2014 y Badar y col., en 2015 encontraron historia familiar de cáncer de mama en un 34 % y 16,9 % respectivamente ^(18,22).

En nuestra investigación predominó el estadio IIA en 37 % (n=93), seguido del estadio IIB en 14 % (n=34). Este resultado coincide con los de Maffuz-Azis y col., y Napolés y col. ^(23,24). Larrea y col., encontraron al agrupar el cáncer de mama por estadios mayor incidencia en el estadio II ⁽¹³⁾. Asimismo, Maffuz-Aziz y col., y Özmen, V, en México e Irán respectivamente coinciden ^(23,25). En contra parte, Peralta y col., encontraron mayor incidencia en estadio IIB, seguido de estadio IIA; mientras que Kouame J y col., y Shirley SE y col., determinaron mayor incidencia en estadio I, seguido de estadio II ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

A nivel mundial, el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama es el ductal infiltrante. Al agrupar los tipos de cáncer de mama según el tipo histológico en nuestra investigación, se determinó que predominó el carcinoma ductal infiltrante en 79 % (n=201). Esto tiene relación con los reportes realizados por Kouame y col., y Ekhanem col., en Costa de Marfil y Benín respectivamente; y en Jamaica por Shirley y col., Phatak y col., en Nepal, y Guzmán y col., en México ⁽²⁷⁻³¹⁾. El tipo histológico ductal *in situ* se presentó con una frecuencia de 8 % (n=21), lobulillar infiltrante 14 % (n=14) y los otros tipos histológicos representaron menos del 2 %.

Al agrupar los cánceres de mama por el tipo

molecular, basados en la clasificación de *St. Gallen*, se determinó el subtipo luminal B (HER2 negativo) en un 29 %, seguido del luminal A en 27 % y triple negativo en 25 % ⁽⁷⁾.

Del total de 252 pacientes, solo el 41 % (n=105) tuvieron criterios para ser sometidas a la BGC, siendo el resultado de estas 76 % (n=80) negativo y el 21 % (n=22) positivo. Por su parte los resultados diferidos y no identificados aparecen una sola vez cada uno.

El estadio patológico IIA se presentó en 35 % (n=87), siendo este el más frecuente entre la muestra. Seguido del estadio IIB y IIIA con 33 y 27 pacientes, respectivamente.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En Venezuela representa la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. En su mayoría es diagnosticado en etapas avanzadas, esto muy probablemente, entre otras razones a que en nuestro país no existen políticas gubernamentales de pesquisa para cáncer de mama. Sin embargo, en esta investigación se demostró que el diagnóstico clínico de cáncer de mama con mayor frecuencia en la muestra objeto de estudio fue el estadio IIA y subtipo molecular luminal B (HER2 negativo), es decir, estadio temprano, lo cual se correspondió con el estadio patológico final. Predominó el tipo histológico ductal infiltrante. Asimismo, se demostró que en esta población Venezolana con diagnóstico de cáncer de mama el factor de riesgo más importante fue la edad, dato que se relaciona con las publicaciones internacionales; mayor riesgo en el grupo etario 45-64 años. Al indagar sobre los otros factores de riesgo, la población objeto estudio tuvo un comportamiento distinto a lo esperado, los hallazgos revelan que no tuvieron exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos, debido a que no presentaron menarquía temprana ni menopausia tardía, en su mayoría eran multíparas y la edad del primer parto fue antes de los 30 años. Asimismo el mayor número de mujeres no fueron usuarias de ACO. No

fuieron frecuentes los antecedentes personales y familiares para cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Americana de Cáncer. Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca-que-tan-comun-es-el-cancer-de-seno.html>
2. GLOBOCAN 2012 (IARC). Disponible en URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. MPPS - Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. Caracas, Venezuela. Disponible en URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212-236.
5. Clark GM. Prognostic and predictive factors. *Breast Cancer*. 1995;2:79-89.
6. Colozza M, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Bringing molecular prognosis and prediction to the clinic. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:61-76.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-1747.
8. [No authors list]. EBCTCG (1998) Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials *Lancet*. 1998;352:930-942.
9. Singletary SE. Rating the risk factors for breast Cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474-482.
10. Fritz M, Speroff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 8ª edición. España: Wolters Kluwer Health España; 2012.
11. Bars J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Breast cancer genetics - An Overview. Disponible en: URL: <http://web.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/malalties/Breast%20Cancer%20.pdf>
12. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
13. Larrea L. Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años, hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú. 2009- 2010. *Rev Méd Carrionica*. 2016;3:15-43.
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, Lehman C, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89.
15. Ortiz C, Galván E. Factores de riesgos reproductivos para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75:11-16.
16. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia H. Factores de riesgo reproductivos asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Rev Saúde Pública*. 1999;33(3):237-245.
17. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. Pacientes con cáncer patología benigna no patología. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(1):16-31.
18. Badar F, Mahmood S, Faraz R, Yousaf A, Quader A, Asif H, et al. Epidemiology of breast cancer at the Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center, Lahore, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(10):738-742.
19. Turati F, La Vecchia C. Risk factors for breast cancer in China: Similarities and differences with western populations. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):179-182.
20. Bajares M, Pizzi R. Consenso anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Ateproca; 2013.p.77-79.
21. Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1290-1302.
22. Nisar A, Naim M, Rehman N, Rahman R. Breast cancer; frequency of risk factors. *Professional Med J*. 2014;21(6):1128-1132.
23. Maffuz-Aziza A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clínico-patológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>
24. Napoles L, Ricardo HE, López AV. Breast cancer investigation. Surgery Consultation. Wilfredo Conejero Integral Diagnostic Center. 2008-2010.

- Multimed. 2014;18(1):1-17.
25. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Clinical and histopathological characteristics (Analysis of 13 240 Patients). *J Breast Health*. 2014;10:98-105.
26. Peralta OM. Cáncer de mama en Chile. Datos epidemiológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(6):439-445.
27. Kouame J, Troh E, Koffi Kouakou E, Doukouré B, Didier Kouame A, Didier Abouna D, et al. Epidemiology and histology aspects of breast cancers of women in Ivory Coast. *J Cancer Ther*. 2012;3:782-786.
28. Ekhanem V, Aligbe JU. Histopathological types of breast cancer in Nigerian Women: A 12-years review (1993-2004). *Afr J Reprod Health*. 2006;10(1):71-75.
29. Shirley SE, Sinclair PA, Stennett MA, Codrington G, Bhatt R, Escoffery CT. The pathology of breast cancer in Jamaica: The National Public Health Laboratory study. *West Indian Med J*. 2010;59(2):177-181.
30. Pathak R, Jha A, Neupane PR, Chalise S, Basnyat AS. Histopathological evaluation of carcinoma of breast. *NepJol*. 2016;6:922-927.
31. Guzmán-Santos K, Morales-Cordero V, Hernández-Rodríguez A, Gómez Torres E, García Cabral F, Sánchez Rodríguez SH. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer más común. *ImediPub Journals*. 2012;8(11):1-8.