

# Subtipos moleculares y características clinicopatológicas de cáncer de mama en mujeres mexicanas

## Molecular subtypes and clinicopathological features of breast cancer in Mexican women

María Guadalupe Martínez-Silva<sup>1</sup>, Mariel García-Chagollán<sup>2</sup>, Adriana Aguilar-Lemarroy<sup>3</sup>, Rodolfo Hernández-Gutiérrez<sup>4</sup>, Yelda Aurora Leal-Herrera<sup>5</sup>, Martha-Eugenia Ruiz-Tachiquín<sup>6</sup>, Sergio González-López<sup>7</sup> y Luis Felipe Jave-Suárez<sup>3\*</sup>

### Resumen

**Introducción:** el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y multifactorial. Presenta distintas características clínicas, moleculares e histopatológicas, las cuales se asocian con la respuesta a los esquemas terapéuticos, así como al resultado clínico. La clasificación en subtipos moleculares (luminales, HER2, triple negativo y basales) ha permitido el desarrollo y aplicación de estrategias terapéuticas particulares. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad de la enfermedad, existen aún características por elucidar en el comportamiento, etiología y resultados clínicos de cada subtipo molecular de cáncer de mama.

**Métodos:** se obtuvieron datos de 1695 casos de cáncer de mama invasor. Se realizaron correlaciones entre las siguientes variables: edad, diagnóstico histopatológico, grado histológico, expresión del receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), marcador de proliferación celular (Ki67) y citoqueratinas basales (CK 5/6). Los valores de *p* fueron calculados utilizando Chi cuadrada y el cociente de riesgo fue calculado con un intervalo de confianza de 95%.

### Abstract

**Background:** Breast cancer is a multifactorial and heterogeneous disease with distinct molecular features and histopathologic subtypes involving different therapeutic responses and clinical outcomes. Classification of breast cancer in molecular subtypes has made possible an approach to develop therapeutic strategies in order to have a better understanding of the breast cancer development. Due to the heterogeneity of the disease, there are still features to be elucidated in the behavior, etiology and clinical outcomes of each molecular subtype in breast cancer.

**Methods:** Variables measured in 1,695 cases of invasive breast carcinoma were age, histopathological diagnosis, histopathological grade, expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), cell proliferation marker (Ki67) and basal cytokeratins (CK 5/6). *P* values were obtained using Chi square test and hazard ratios were calculated with 95% confidence intervals.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente "Lic. Ignacio García Téllez", Hospital de Especialidades, Servicio de Anatomía Patológica. Guadalajara, Jalisco; <sup>2</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Departamento de Fisiología. Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, División de Inmunología. Guadalajara, Jalisco; <sup>4</sup>Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ), Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Guadalajara, Jalisco; <sup>5</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Institucional de Capacitación y Registro de Cáncer (CICyRC). Mérida, Yucatán; <sup>6</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"; Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Ciudad de México; <sup>7</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Laboratorio Regional de Citología Exfoliativa. Guadalajara, Jalisco. México

### Correspondencia:

\*Luis Felipe Jave Suarez  
E-mail: lfjave@yahoo.com

Fecha de recepción: 31/05/2019

Fecha de aceptación: 27/02/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000112

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S21-31

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Resultados:** se observó un incremento en la frecuencia de los subtipos moleculares más agresivos, así como una disminución en el valor de la media de la edad en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. El análisis de la información indica que en pacientes menores de 40 años existe mayor riesgo a la presencia de tumores triple negativo o basales.

**Conclusiones:** en población mexicana, la media de edad para el diagnóstico primario de cáncer de está disminuyendo y hay mayor frecuencia de subtipos moleculares más agresivos en pacientes jóvenes.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Diagnóstico; Terapéutica

A nivel mundial, el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más frecuentemente diagnosticado en la población femenina, así como una de las principales causas de muerte; a partir de los años 2012, 2008 y 2002, se han reportado 522 000, 458 000 y 411 000 decesos, respectivamente. En el 2012 un total de 1.7 millones (en 2008, 1.38 millones y en el 2002, 1.15 millones) de nuevos casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en mujeres, y 6.3 millones de mujeres han sido diagnosticadas con cáncer de mama en los pasados cinco años.<sup>1</sup>

El cáncer de mama se reconoce como una enfermedad altamente heterogénea y multifactorial, lo que complica su abordaje terapéutico. Mediante el uso de microarreglos de ácido desoxirribonucleico (ADN) se determinó que existen varios subtipos moleculares de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética que, al mismo tiempo, se asocian con un determinado pronóstico. Entre ellos se encuentran: 1) receptor de estrógenos positivo (ER+) o luminal A; 2) receptor de progesterona positivo (PR+) o luminal B; 3) sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivo, ER y PR negativos; 4) basal (ER-, PR-, HER2- y CK5/6+), y 5) triple negativo (ER-, PR- y HER2-).

Se ha descrito que los tumores luminales presentan un mejor pronóstico, y que los tumores HER2 positivos son un poco más agresivos que los luminales, mientras que los tumores triples negativo se consideran como los tumores más agresivos y que, hasta el momento, no cuentan con terapias blanco.<sup>1,2,3</sup>

En México, la incidencia del cáncer de mama y su mortalidad han aumentado en los últimos años y desde el año 2006 se ha convertido en la principal causa de muerte en la población femenina, superando al cáncer cervical. Datos de la Secretaría de Salud reportaron una cifra de 15 muertes en 100 000 mujeres, con un número estimado de 9600 muertes anuales.<sup>4</sup>

**Results:** An increase of aggressive molecular subtypes of breast cancer was observed. The mean age of incidence of breast cancer patients is decreasing, and breast cancer Patients younger than 40-years-old showed higher risk to exhibit Triple negative and Basal-like tumors.

**Conclusions:** The mean age for this pathology is decreasing in our population and there is predominance in the differential occurrence of etiologically distinct entities of breast cancer affecting to the young women.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Diagnosis; Therapeutics.

En este trabajo se realizó un análisis y correlación de las características histopatológicas, los datos inmunohistoquímicos y de la información demográfica disponible, con la finalidad de describir la distribución del cáncer de mama en el occidente de México.

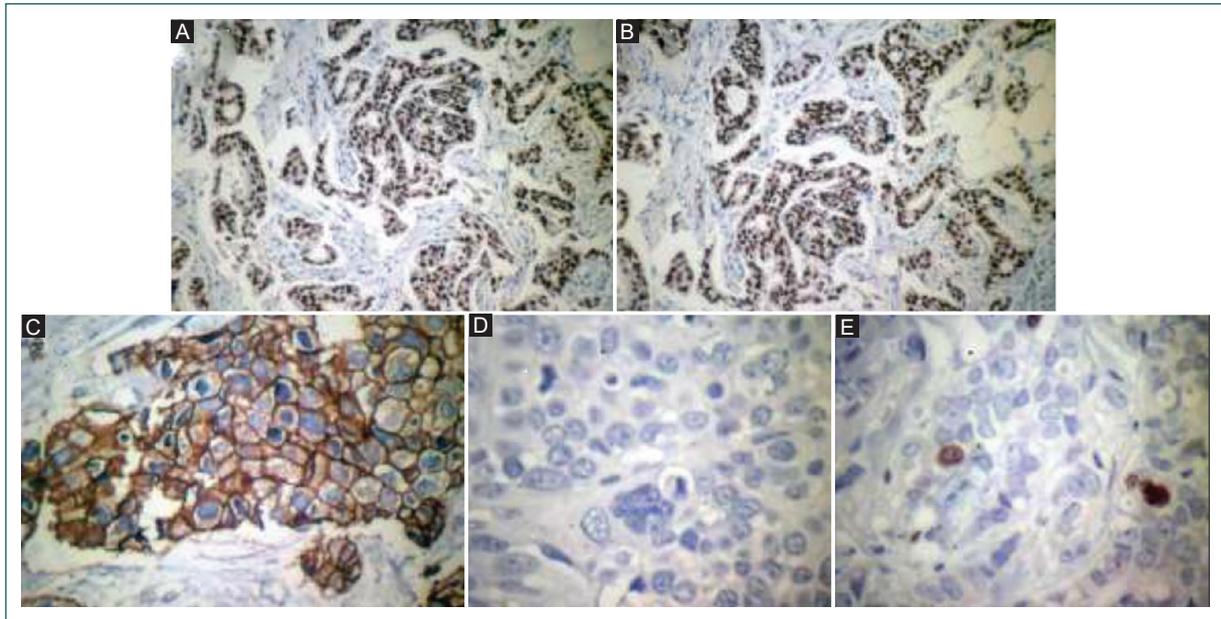
## Métodos

### Pacientes y muestras de tumor

En el presente estudio fue incluida información histopatológica, resguardada por el Departamento de Patología, de pacientes con carcinoma de mama invasor, diagnosticadas en el Hospital de Ginec Obstetricia y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los datos demográficos y las características tumorales fueron recolectados de pacientes diagnosticadas de enero del 2011 a diciembre del 2014.

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, diagnóstico histopatológico, grado histológico o *SBR* (*Scarff-Bloom-Richardson Grading System*), y los patrones de expresión de ER, PR, HER2, Ki67 y CK 5/6, valorados por inmunohistoquímica.

Los criterios establecidos por el departamento de Patología para determinar si una muestra es positiva o negativa a los marcadores valorados por inmunohistoquímica son: para los receptores ER y PR, cuando la muestra mostró más del 10% de tinción positiva de células tumorales; para HER2, se considera el sistema de clasificación DAKO (los puntajes de 0 y 1+ se consideran negativos, 2+ como débilmente positivos y 3+ fuertemente positivos). Los casos de HER2 débilmente positivos se analizaron adicionalmente mediante hibridación *in situ* para corroborar la positividad, y finalmente



**Figura 1.** Se muestran microfotografías de tejido de cáncer de mama representativas para la expresión. **A:** receptores de estrógenos positivos. **B:** receptores de progesterona positivos. **C:** HER2 positivos. **D:** triple negativo. **E:** marcador Ki67.

la detección de CK 5/6 o EGFR se realizó en todos aquellos casos en los que se encontró un triple negativo (ER-, PR- y HER2-) para determinar el subtipo basal.

### Clasificación tumoral

Para determinar el grado histológico del tumor, basados en los aspectos morfológicos usando la tinción con hematoxilina y eosina, todas las muestras se sometieron al método modificado de *Scarff-Bloom-Richardson* establecido por Elston y Ellis, el cual contempla tres parámetros: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico.<sup>5</sup>

Mediante un análisis por inmunohistoquímica, los subtipos moleculares de cáncer de mama se definieron de la siguiente manera: luminal A (ER+ y/o PR+, HER2-, Ki67  $\leq$  14%); luminal B (ER+ y/o PR+, HER2-, Ki67  $\geq$  14% o HER2+ y/o Ki67  $\geq$  14%), y HER2 (ER-, PR-, HER2+). Finalmente, algunos casos se clasificaron como triple negativo (ER-, PR- y HER2-) y basales (ER-, PR-, HER2- y CK5/6+) (Fig. 1).<sup>6,7,8</sup>

### Análisis estadístico

Los valores de *p* para las diferencias en las frecuencias y correlaciones entre las distintas variables (año de diagnóstico, características clínico-patológicas, subtipos moleculares y grupos de edad), fueron analizadas

utilizando la prueba de Chi cuadrada de Pearson. El cociente de riesgo (HR) de los subtipos moleculares fue calculado con intervalos de confianza del 95% para dos grupos de estudio, mujeres menores de 40 años y mujeres mayores de 40 años. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 20.

## Resultados

### Parámetros clínico patológicos

Un total de 2620 casos de cáncer de mama fueron diagnosticados histopatológicamente en el departamento de Patología en un periodo de cuatro años.

Del total de los casos diagnosticados en ese periodo, solo 1695 casos (65%) contaban con información documentada para los siguientes marcadores: ER, PR, HER2, CK 5/6 y Ki67 (por inmunohistoquímica), por lo que fueron el total de casos incluidos en nuestro análisis.

Como se muestra en el cuadro I, del total de 1695 casos, para el 2011 fueron 391 casos de cáncer de mama (23.1%), 331 para el 2012 (19.5%), 517 para el 2013 (30.5%) y 456 para el 2014 (26.9%).

La edad media de los pacientes fue de 55.2 años, oscilando entre los 23 y 100 años. Para analizar la distribución de los casos en las diferentes edades, los resultados fueron estratificados en cinco grupos de

**Cuadro I.** Características clínico-patológicas de pacientes incluidos en el estudio, por año, edad y clasificación molecular

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Año	2011	391	23.1
	2012	331	19.5
	2013	517	30.5
	2014	456	26.9
Grupos de edad (en años)	< 30	24	1.4
	31-40	137	8.1
	41-50	438	25.8
	51-60	511	30.1
	> 61	551	32.5
	Desconocido	34	1.9
Subtipo molecular	Luminal A	594	35.0
	Luminal B	492	29.0
	HER2 +	202	11.9
	Basal	107	6.3
	Triple negativo	244	14.4
	No clasificado	56	3.3

edad: 1) < 30, 2) 31-40, 3) 41-50, 4) 51-60 y 5) > 60 años.

Basados en la expresión de los receptores hormonales y en la expresión de HER2 y Ki67; los subtipos moleculares de cáncer de mama se definieron como luminal A, luminal B, HER2+, triple negativo y basales, de acuerdo con las especificaciones mencionadas anteriormente en la sección *Métodos*. De los 1695 casos de cáncer de mama que contaron con el dato de todos los marcadores inmunohistoquímicos, durante el período de cuatro años, la prevalencia de casos fue la siguiente: luminal A con 594 (35%), luminal B con 492 (29%), HER2+ con 202 (11.9%), basal con 107 (6.3%), triple negativo con 244 (14.4%) y 56 casos (3.3%) que, a pesar de contar con el resultado inmunohistoquímico, no pudieron ser clasificados en ningún subtipo molecular.

Por otro lado, la mayoría de los casos se reportaron como grado histológico II (1048; 61.8%), seguidos por los del grado III (313; 18.5%) y los de grado I (18.5%); asimismo, hubieron algunos casos que no pudieron ser determinados (2.4%).

En cuanto a los tipos histopatológicos, encontramos que el carcinoma ductal fue el tipo histológico más frecuente, presentándose en 1431 casos (84.42%), seguido por el carcinoma lobular en 60 casos (3.5%), el carcinoma mucinoso en 58 casos (3.4%), el metaplásico en 25 casos (1.5%), el papilar en 28 casos (1.6%), el tubular en 25 casos (1.5%), el ductal lobular en 20 casos (1.1%) y, finalmente, el carcinoma cribriforme en 16 casos (0.9%), entre otras clasificaciones histológicas que representaron menos de 15 casos (Cuadro II).

### Distribución de los subtipos moleculares del cáncer de mama

Debido a su valor pronóstico, actualmente el principal objetivo del estudio fue evaluar la distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama a lo largo de los años 2011 al 2014.

Como se ilustra en la figura 2 se muestra a lo largo de los años evaluados un comportamiento diferente en el porcentaje de frecuencia y distribución de los subtipos moleculares, con resultados estadísticamente significativos (Chi cuadrada (16) = 42.35;  $p \leq 0.001$ ).

En los años 2011 y 2012, los subtipos moleculares luminal B y luminal A fueron los tumores más frecuentes, seguidos de los tumores triple negativo, HER2+ y basales. Por otro lado, en el año 2013 encontramos un cambio en la distribución con un aumento en la prevalencia de los tumores luminal A por encima de los tumores luminal B ( $p \leq 0.001$ ); además de una disminución de los tumores triple negativo, así como un aumento de los tumores HER2+ (Fig. 2).

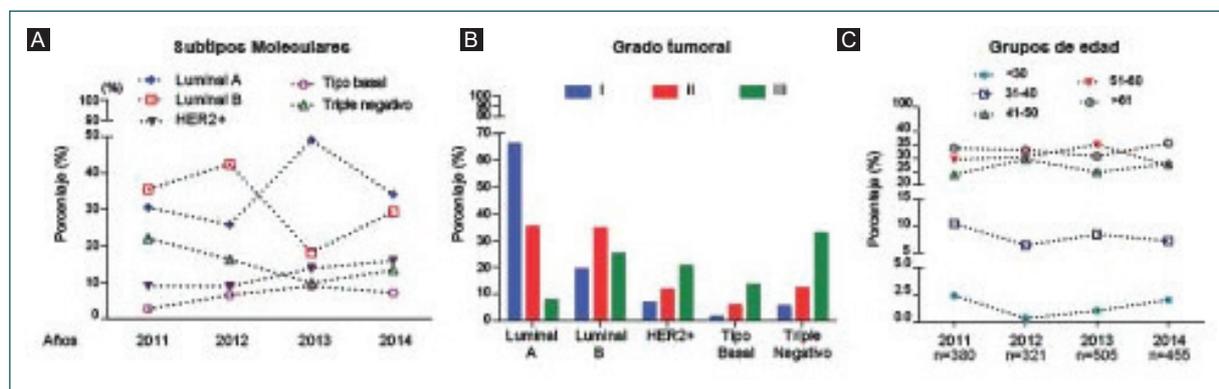
En el año 2014 se encontró casi el mismo comportamiento que en el año 2013, siendo los tumores luminal A el subtipo más frecuente, seguido por el luminal B; mientras que los tumores HER2+ fueron el tercer subtipo más frecuente, seguidos por los tumores triple negativo y, finalmente, los tumores basales (Fig. 2).

Un resultado preocupante fue la ligera tendencia en el aumento de las frecuencias de los subtipos moleculares más agresivos de cáncer de mama en los dos últimos años evaluados en este estudio, como HER2+ (9.0%, 2011; 8.9%, 2012; 13.8%, 2013, y 15.9%, 2014) y los basales (2.7%, 2011; 6.5%, 2012; 9.0%, 2013, y 7.1%, 2014) (Fig. 2A) (Cuadro III).

Al correlacionar los subtipos moleculares con su grado histológico (Fig. 2B), se observó que los casos diagnosticados como grado tumoral I se encontraron principalmente en el grupo diagnosticado con luminal

**Cuadro II.** Características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el estudio, según el grado tumoral y el patrón histopatológico

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Grado tumoral	I	294	17.3
	II	1048	61.8
	III	313	18.5
	No Clasificado	40	2.4
Patrones histopatológicos	Ductal	1431	84.4
	Lobular	60	3.5
	Mucinoso	58	3.4
	Metaplásico	25	1.4
	Papilar	28	1.6
	Tubular	25	1.5
	Ductal lobular	20	1.2
	Cribiforme	16	0.9
	Secretor	14	0.8
	Neuroendocrino	13	0.7
	Medular	3	0.2
	No clasificado	2	0.1



**Figura 2.** Distribución de los subtipos moleculares y grados histopatológicos de cáncer de mama a lo largo de los últimos años. **A:** distribución y frecuencia (número de casos representados como porcentaje) a lo largo de 2011-2014 de los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama. **B:** distribución del grado histopatológico según el diagnóstico de los subtipos moleculares de cáncer de mama. **C:** distribución de las pacientes con cáncer de mama por grupos de edad (< 30, 31-40, 41-50, 51-60 y > 61 años). El gráfico muestra el número de casos representados como porcentaje en cada grupo de edad, así como la distribución por año. Todos los valores (número de casos [n]) se representan como porcentaje. Los valores de *p* se obtuvieron utilizando la prueba Chi cuadrada para determinar diferencias en las frecuencias.

A (66.2%, 188/284), los tumores grado II se encontraron en una proporción similar en los grupos luminal A y B (35.3%, 357/1012 y 34.8%, 352/1012, respectivamente).

Finalmente, en la mayoría de los tumores de cáncer de mama con un grado histológico III se encontraron los casos triple negativo (36%, 101/307), seguido de los

**Cuadro III.** Distribución en porcentajes de los subtipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo con los años incluidos en el estudio

Subtipo molecular	Porcentajes % (n)			
	2011	2012	2013	2014
Luminal A	30.6 (115)	25.8 (84)	49.1 (245)	34.2 (150)
Luminal B	35.6 (134)	42.5 (138)	18.2 (91)	29.4 (129)
HER2 +	9.0 (34)	8.9 (29)	13.8 (69)	15.9 (70)
Tipo basal	2.7 (10)	6.5 (21)	9.0 (45)	7.1 (31)
Triple negativo	22.1 (83)	16.3 (53)	9.8 (49)	13.4 (59)
Total	100.0 (n=376)	100.0 (n=325)	100.0 (n=499)	100.0 (n=439)
valor <i>p</i>	<i>p</i> ≤ 0.01	<i>p</i> ≤ 0.01	<i>p</i> ≤ 0.01	<i>p</i> ≤ 0.08

tumores luminal B (25.1%, 77/307) y HER2+ (20.5%, 63/307) (Fig. 2B).

Como se mencionó anteriormente, la edad media de las pacientes con cáncer de mama fue de 55.2 años. Para tener un mejor panorama de la incidencia del cáncer de mama según la edad de la paciente se realizaron cinco grupos de rangos de edades (< 30, 31-40, 41-50, 51-60 y > 61 años) y se analizó la frecuencia de cada grupo de edad en cada uno de los periodos analizados.

En general, la incidencia de cáncer de mama en pacientes de edad avanzada fue incluso mayor que en las pacientes jóvenes a lo largo de los cuatro años analizados (2011-2014) (Fig. 2C). Al realizar el análisis comparativo de los diferentes grupos de edad, encontramos que predominó la frecuencia del grupo de pacientes de > 61 años (33.7%, 2011; 33.0%, 2012; 30.7%, 2013; 35.7%, 2014), seguida del grupo de pacientes entre los 51-60 años (29.5%, 2011; 30.5%, 2012; 35.0%, 2013; 27.3%, 2014).

Sin embargo, actualmente se ha demostrado que la edad promedio de las pacientes con cáncer de mama, al momento del diagnóstico, ha disminuido.

En nuestro análisis se encuentra una muy alta frecuencia de pacientes pertenecientes al grupo de edad entre los 41-50 años (23.9%, 2011; 29.6%, 2012; 24.8%, 2013; 27.9%, 2014), lo que nos muestra cómo la edad media de incidencia de cáncer de mama en la población de mujeres mexicanas del occidente de México está disminuyendo (Fig. 2C).

Aunque el porcentaje de frecuencia de cáncer de mama en las pacientes jóvenes (grupo de edad entre los 31-40 años <sup>10</sup>.5%, 2011; 6.5%, 2012; 8.5%, 2013; 7.3%, 2014) y las pacientes muy jóvenes (grupo de edad de < 30 años <sup>2</sup>.4%, 2011; 0.3%, 2012; 1.0%, 2013;

2.0%, 2014) no es comparable con la alta frecuencia del grupo de edad avanzada; sin embargo, se encuentran que el rango utilizado para definir el grupo de edad de las mujeres jóvenes ha disminuido y el número de casos va en aumento (Fig. 2C).

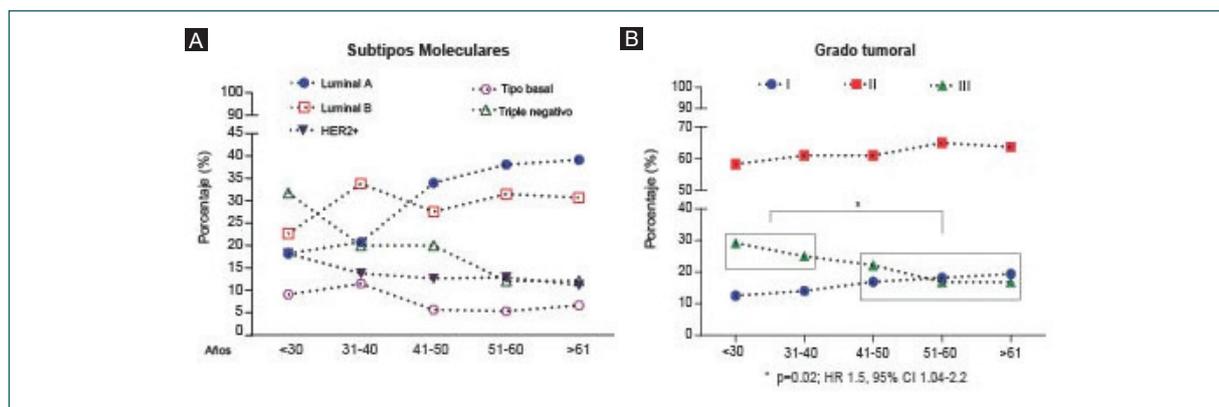
### Distribución de subtipos moleculares y el grado histológico en los grupos de edad

De los 1639 casos clasificados como luminal A, luminal B, HER2+, basal y triple negativo, solo 1606 de los casos (95%) se correlacionaron con los diferentes grupos de edad.

Se encontró que existe una diferencia significativa en la distribución de los subtipos moleculares en el grupo de edad de los 31-40 años (*p* = 0.001), así como en el grupo de edad de los 41-50 años (*p* = 0.020) (Fig. 3A) Cuadro IV). Las pacientes jóvenes (< 40 años) mostraron un mayor riesgo de presentar tumores triple negativos (*p* = 0.017; HR: 1.64; IC95%: 1.08-2.48) y tumores basales (*p* = 0.013; HR: 1.97; IC95%: 1.14-3.42), en comparación con las pacientes mayores de 40 años (Cuadro V).

En contraste, los tumores luminal A se encontraron con mayor frecuencia en las pacientes de mayor edad (> 40 años) (*p* < 0.001). Específicamente, las pacientes con cáncer de mama jóvenes (< 40 años) presentan un bajo riesgo de portar tumores luminal A (HR: 0.43, IC95%: 0.28-0.66) como se observa en el cuadro V.

Finalmente, el riesgo de presentar un cáncer de mama con un grado histopatológico III aumenta en las pacientes más jóvenes (< 40 años) (*p* = 0.02, HR: 1.5, IC95%: 1.04-2.2) (Fig. 3B).



**Figura 3.** Distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama y el grado tumoral, según los grupos de edad. **A:** datos gráficos y descriptivos de la prevalencia de subtipos moleculares según grupos de edad (< 30, 31-40, 41-50, 51-60 y > 61 años) representados como porcentaje. **B:** los casos de subtipos moleculares de cáncer de mama divididos en pacientes menores de 40 años de edad. Se muestra el riesgo de subtipos moleculares de cáncer de mama según la edad. **C:** distribución del grado tumoral según los grupos de edad (< 30, 31-40, 41-50, 51-60 y > 61 años). Todos los valores (número de casos [n]) se representan como porcentaje. Los valores de p se obtuvieron utilizando la prueba Chi cuadrada para determinar las diferencias en las frecuencias.

**Cuadro IV.** Distribución de los subtipos moleculares en porcentaje de acuerdo con el rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio

Subtipo Molecular	Grupos de edad				HR: IC95%				Valor de p
	Edad < 40		Edad > 40		No ajustado				
	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	
Luminal A	20.39	(31)	37.38	(542)	49.1	(245)	34.2	(150)	p < 0.001
Luminal B	32.24	(49)	30.06	(437)	18.2	(91)	29.4	(129)	p = 0.57
HER2 +	14.47	(22)	12.24	(178)	13.8	(69)	15.9	(70)	p = 0.42
Tipo-Basal	11.18	(17)	5.98	(87)	9.0	(45)	7.1	(31)	p = 0.013
Triple Negativo	21.71	(33)	14.44	(210)	9.8	(49)	13.4	(59)	p = 0.017

## Discusión

En el presente estudio se analizó la distribución de los subtipos moleculares, así como algunos datos que cuentan con valor pronóstico y predictivo en las pacientes del occidente de México con cáncer de mama invasor. Los resultados muestran que entre los años 2011 y 2014 la incidencia de los subtipos moleculares luminales fue mayor; seguidos por los tumores triple negativo, HER2+ y basales, resultados que coinciden con lo reportado en otros países.<sup>9,10,11</sup> Un estudio realizado en diferentes personas de distinto origen étnico (caucásico, afrodescendiente, asiático, hispano, entre otras) mostró que los tumores luminal A y luminal B fueron los subtipos moleculares más prevalentes,

seguidos de los tumores triple negativo y basal,<sup>9</sup> en otro estudio realizado en población noruega, se muestra, en pacientes con cáncer de mama, a los tumores Luminales con una prevalencia de un 80% seguidos por los tumores HER2+ con un 6.6%.<sup>3</sup>

Con los datos obtenidos en este trabajo, se realizó un análisis por año el cual mostró que la frecuencia de los subtipos moleculares presenta algunas variaciones. En general, a lo largo del año 2011 hasta el 2014 los tumores luminales (A y B) fueron los subtipos moleculares más frecuentes. En el año 2011 y 2012 predominando el subtipo luminal B, y en los años 2013 y el 2014 se observó un aumento en la prevalencia de los tumores luminal A. Los tumores luminal A, incluso en

**Cuadro V.** Distribución de los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama mayores y menores de 40 años

Subtipo Molecular	< 30		31-40		41-50		51-60		> 60	
	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n	Porcentaje	n
Luminal A	18.2	(4)	20.8	(27)	34	(144)	38.1	(189)	39.1	(209)
Luminal B	22.7	(5)	33.8	(44)	27.6	(117)	31.5	(156)	30.7	(164)
HER2+	18.2	(4)	13.8	(18)	12.7	(54)	12.9	(64)	11.2	(60)
Tipo-Basal	9.1	(2)	11.5	(15)	5.7	(24)	5.4	(27)	6.7	(36)
Triple Negativo	31.8	(7)	20.0	(26)	20.0	(85)	12.1	(60)	12.2	(65)
Total	100.0	(n=22)	100.0	(n=130)	100.0	(n=424)	100.0	(n=496)	100.0	(n=534)
valor p	p = 0.122		p = 0.001		p = 0.020		p = 0.126		p = 0.077	

comparación con los tumores luminal B, son los tumores que, de acuerdo a sus resultados clínicos, presentan un mejor pronóstico, una mayor tasa de supervivencia y bajas tasas de recurrencia entre todos los subtipos moleculares.<sup>3,10,11</sup>

Los biomarcadores utilizados para definir los tumores luminal B por IHC continúa siendo un poco impreciso debido a que la expresión de HER2 y Ki67 se utilizan como marcadores de forma independiente uno de otro para definir un tumor luminal A de un luminal B.<sup>12,13,14</sup>

Resultados clínicos reportan que las pacientes con cáncer de mama con tumores Luminal B, suelen tener altas tasas de supervivencia comparada con los otros subtipos, pero no tan altos como los pacientes con cáncer de mama con tumores Luminal A,<sup>3,10,11</sup> lo que demuestra la importancia de tener un valor estándar mejor establecido para la expresión de los receptores hormonales que defina con mayor precisión la distinción entre los tumores luminales; debido a que el uso del porcentaje de expresión de ki67 como marcador para diferenciarlos, es aún controversial.<sup>14</sup>

Por otro lado, el presente estudio muestra una tendencia que va en aumento para los tumores HER2+ y Basales en los últimos años evaluados (2013 y 2014); dichos tumores se han definido por su comportamiento y resultados clínicos como dentro de los más agresivos. Especialmente para estos tumores negativos para los receptores hormonales y enriquecidos con una expresión del marcador HER2, el riesgo de recaída y muerte es mayor comparado con los tumores luminales durante los primeros cinco años después del diagnóstico.<sup>3,10,15</sup>

Por otro lado, como se esperaba, de acuerdo con el valor pronóstico de los diferentes subtipos moleculares, las pacientes con cáncer de mama incluidas en nuestro estudio con un diagnóstico histopatológico de alto grado tumoral (grado III) se asociaron particularmente con los tumores no luminales, mientras que la mayoría de los tumores grado I fueron luminal A.

Hallazgos de otros autores mostraron resultados de supervivencia en cáncer de mama asociados con su grado histopatológico (grado tumoral) hasta en un periodo transcurrido de 20 años, en los cuales se encontró que existía una tasa menor de supervivencia a largo plazo específicamente en los tumores grado III, resultado que fue seguido muy de cerca por los tumores de grado II. A su vez, encontraron que tumores grado II se asociaron con una pobre supervivencia en todos los subtipos moleculares con excepción de los tumores luminal B (HER2 negativo).<sup>3</sup> Los tumores grado histopatológico II presentan un pronóstico

intermedio debido a la similitud con grado I y grado III por lo que se han tomado en cuenta como un grupo heterogéneo.<sup>3,16</sup>

En nuestro estudio los análisis nos mostraron que la mayoría de los tumores de cáncer de mama en el momento del diagnóstico fueron grado histopatológico II; desafortunadamente, estos hallazgos podrían ser un reflejo de que, a pesar de las campañas de prevención y detección temprana, todavía existe una gran proporción de pacientes con cáncer de mama no diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, una debilidad de nuestro análisis es que no contamos con el dato de la etapa clínica para específicamente mencionar, que el diagnóstico de cáncer de mama en nuestro país es aún en etapas tardías.

Que la incidencia de cáncer de mama antes de los 30 años de edad es baja y luego aumenta hasta los 80 años, es un dato que se encuentra bien documentado, sin embargo, los datos epidemiológicos actuales han mostrado un aumento de la incidencia en mujeres de menos de 30 años. En nuestro estudio, 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 mama. En comparación con otros estudios, en este trabajo se encontró que el rango utilizado para definir el grupo de edad de las mujeres muy jóvenes igualmente ha disminuido y que el número de casos de cáncer de mama en edades tempranas la tendencia va en aumento.<sup>9,17,18</sup>

Al comparar los subtipos moleculares de cáncer de mama, con los diferentes grupos de edad, nuestro análisis muestra que las mujeres mexicanas con cáncer de mama menores de 40 años, presentan un riesgo mayor de tener un subtipo tumoral triple negativo, basal y HER2+, mientras que los tumores luminal A se encuentran con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años. Por otro lado, en nuestro estudio se muestra que el riesgo de presentar tumores con un grado histopatológico III aumenta en pacientes menores de 40 años, las cuales tienden a presentar subtipos moleculares de cáncer de mama más agresivos.

Un estudio realizado en Estados Unidos en población de mujeres con cáncer de mama de origen étnico caucásico, afrodescendiente e hispano, con edades menores de 50 años, de 50 a 64 años, y mayores de 65 años mostró que los casos luminal B, Triple negativo y HER2+ presentaban mayor

probabilidad de encontrarse en mujeres jóvenes al momento del diagnóstico en comparación con los tumores luminal A.<sup>9,17, 18</sup>

Datos más recientes, consultados de la base de datos del Registro de Cáncer de California, muestran que, en las poblaciones hispanas, no hispanas blancas, no hispanas negras y no hispanas de Asia o de las islas del Pacífico tiende a aumentar la incidencia de carcinomas de mama más agresivos con altas proporciones de tumores negativos para los receptores hormonales en mujeres menores de 50 años de edad.<sup>19</sup> Por otro lado, otro reporte reciente mostró una mayor frecuencia del subtipo luminal A en pacientes jóvenes (< 50 años) y muy jóvenes (< 35 años) en la población asiática; inclusive, el subtipo molecular de tipo basal fue menos frecuente en su población de mujeres jóvenes.<sup>20</sup> Estos resultados contrastantes con respecto a la prevalencia de los subtipos moleculares del cáncer de mama destacan la importancia de las diferencias étnicas (antecedentes genéticos y estilo de vida) en la carcinogénesis de mama, en particular con la incidencia de tumores triple negativo, lo que sugiere que los subtipos que expresan o no receptores hormonales son etiológica y biológicamente distintos.<sup>19,20</sup>

Actualmente, todos los reportes sugieren que existe un predominio de entidades etiológicamente distintas que afectan a las mujeres jóvenes, las cuales se asocian con un mayor riesgo del desarrollo de tumores más agresivos.<sup>21,22</sup> Por lo cual, se enfatiza en la importancia de tener una mejor comprensión de la influencia que ejercen los factores epidemiológicos sobre el cáncer de mama con el fin de ayudar a los ensayos médicos a predecir y reducir la mortalidad de los tipos de tumores más agresivos del cáncer de mama que ahora lamentablemente afectan de manera predominante a las mujeres jóvenes. La diversidad y eficacia de las terapias actuales que se ofrece a cada subgrupo de pacientes con cáncer de mama, podrían ser modificados en blancos terapéuticos más específicos con el fin de mejorar los resultados clínicos y reducir los efectos adversos.

## Conclusiones

En comparación con lo reportado en otros estudios, la incidencia de cáncer de mama en el occidente de México en el grupo de pacientes entre los 41 y 50 años fue alta; además de que se observó un porcentaje relativamente alto (aproximadamente del 10%) de las pacientes con cáncer de mama en el grupo de mujeres menores de 40 años. Todos estos resultados indican

que la edad media de mujeres afectadas por esta patología está disminuyendo al menos en nuestra población. En general, en las mujeres mexicanas los subtipos de cáncer de mama más prevalentes en los últimos años registrados en el estudio (2011 al 2014) fueron los luminales (A o B), seguido por el subtipo triple negativo y el HER2+, estos últimos con una tendencia notable a aumentar. Entre estos resultados cabe destacar la alta incidencia de los subtipos moleculares más agresivos en las mujeres jóvenes; resaltando de igual manera que el porcentaje de pacientes con tumores de grado histológico III se correlacionó inversamente con la edad de las pacientes con cáncer de mama, lo que además señala que la implementación de nuevos algoritmos en la detección y manejo en nuestro país es necesaria para el reconocimiento temprano de esta enfermedad.

### Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Referencias

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006. Atlanta, USA: American Cancer Society; 2005.
2. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(12):718-30. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.166 (2009).
3. Engstrom MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(3):463-73. doi: 10.1007/s10549-013-2647-2.

4. Secretaría de Salud. Dirección de Información Epidemiológica. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: Secretaría de Salud; 2011. Disponible en: [https://epidemiologiatax.files.wordpress.com/2012/10/p\\_epi\\_de\\_los\\_tumores\\_malignos\\_mc3a9xico.pdf](https://epidemiologiatax.files.wordpress.com/2012/10/p_epi_de_los_tumores_malignos_mc3a9xico.pdf)
5. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002;20(4):791-6.
6. Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R22. doi: 10.1186/bcr2834.
7. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(6):770-80. doi: 10.1309/AJCPIV9IQ1MRQ-MOO
8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann 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. *Annals of Oncology.* 2011;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
9. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31. doi: 10.1186/bcr2261.
10. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684-91. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284
11. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3083-90. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1574.
12. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology.* 2014;2014:469251. doi: 10.1155/2014/469251
13. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50. doi:10.1093/jnci/djp082
14. Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23(12):2997-3006. doi: 10.1093/annonc/mds586
15. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R129. doi: 10.1186/bcr3324.

16. Kaminska M, Ciszewski T, Lopacka-Szatan K, Miotla P, Staroslawska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(3):196-202. doi: 10.5114/pm.2015.54346.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalencia Worldwide in 2012 V1.0. IARC CancerBase No. 11. France: GLOBOCAN; 2012.
18. Kumar N, Patni P, Agarwal A, Khan MA, Parashar N. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. *M J Armed Forces India*. 2015;71(3):254-8. doi: 10.1016/j.mjafi.2015.04.006
19. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(14):1094-101. doi: 10.1093/jnci/djs264
20. Lin CH, Liao JY, Lu YS, Huang CS, Lee WC, Kuo KT, et al. Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1807-14. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0096.
21. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(3):439-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0806.
22. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more?. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8). pii: dju165. doi: 10.1093/jnci/dju165.

---

**Cómo citar este artículo:**

Martínez-Silva MG, García-Chagollán M, Aguilar-Lemarroy A, Hernández-Gutiérrez R, Leal-Herrera YA, Ruiz-Tachiquín ME *et al.* Subtipos moleculares y características clinicopatológicas de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 1:S21-31.