

Caracterización de pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua.

Characterization of patients with breast cancer attended at Bertha Calderon Roque Hospital, Managua-Nicaragua.

Ronald Ramos Rayo¹, Byron Pérez Guzmán², René Silva Arrechavala³, Marlene Muñoz Gaitán⁴,
Wagner Espinoza Aguilar⁵, Sonia Cabezas Elizondo⁶

¹ rramosrayo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0481-9956>, ² norybperez15@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9917-9538>

³ silvarenesilva@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-8106-5775>, ⁴ marlenem27@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5957-9390>

⁵ wwjose1408@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6363-7346>, ⁶ docsc65@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-7037-2772>

¹⁻⁴ Laboratorio Central del Sector Salud, Facultad de Ciencias Médicas, UNAN Managua

^{5,6} Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua.

Correspondencia: Dr. René Silva A. silvarenesilva@yahoo.com



RESUMEN

Palabras Clave:

Cáncer de mama, Factor de riesgo,
Histología, Tipo molecular intrínseco.

El tratamiento y la prevención del cáncer de mama requieren del conocimiento de las características epidemiológicas, histológicas e inmunohistoquímicas, que son particulares para cada población. En Nicaragua, como en el resto de países de Latinoamérica, este conocimiento es escaso y fragmentado.

Este es un estudio descriptivo, transversal, que pretende reducir la brecha de conocimiento sobre cáncer de mama en Nicaragua. Para este estudio fueron incluidas 308 de 504 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

La edad al momento del diagnóstico fue de 51 ± 12 años, el 74% procede de zonas urbanas, el 14,6% tiene formación técnica o universitaria, el 30,8% cursó educación secundaria, el 42,2% cursó educación primaria y el 12,3% son analfabetas. El 91,2% tuvo un salario de C\$7000 o menos, el 37% fue diagnosticado a los 45 años o antes, el 48,4% se diagnosticaron con cáncer de mama en estadios III y IV. El Carcinoma Ductal Invasivo predominó con el 89% y el Luminal B con el 48,7%.

Las pacientes en este estudio declararon, uso de anticonceptivos hormonales 59,1%, exposición a humos de leña y/o aceite 93,5%, y antecedentes familiares de cáncer de mama 28,2%.

Estas pacientes proceden en su mayoría de zonas urbanas, son diagnosticadas a edades más tempranas y en estadios avanzados. Estas son pacientes vulnerables con bajos ingresos y baja escolaridad. Como en el resto del mundo, en esta muestra predomina el Carcinoma Ductal Invasivo y tipo molecular intrínseco Luminal B.

ABSTRACT

Key words:

Breast cancer, Risk factor, Histology, Intrinsic molecular type.

Treatment and prevention of breast cancer requires knowledge about epidemiology, histological and immunohistochemical characteristics, specific to each population. In Nicaragua, as well as in the rest of Latin American countries, this knowledge is scarce and fragmented.

This is a descriptive, cross-sectional study that aims to reduce the knowledge gap about breast cancer in Nicaragua. For this study, 308 of 504 women diagnosed with breast cancer were included.

The age at the time of diagnosis was 51 ± 12 years, 74% came from urban areas, 14,6% had technical or university training, 30,8% attended secondary education, 42,2% attended primary education and 12,3% are illiterate. 91,2% had a salary of C\$7000 or less, 37% were diagnosed at age 45 or earlier, 48,4% were diagnosed with stage III and IV breast cancer. Invasive Ductal Carcinoma predominated with 89% and Luminal B with 48,7%.

The patients in this study declared, use of hormonal contraceptives 59,1%, exposure to wood smoke and / or oil 93,5%, and family history of breast cancer 28,2%.

These patients come mostly from urban areas, they are diagnosed at an earlier age and in advanced stages. They are vulnerable patients with low income and low education. As in the rest of the world, Invasive Ductal Carcinoma predominates in this sample, intrinsic molecular type Luminal B.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento y la prevención del cáncer de mama requieren del conocimiento de la epidemiología, las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas que son particulares de una población. Este conocimiento en Latinoamérica es escaso y fragmentado.

El cáncer de mama es una patología heterogénea y multifactorial que resulta de una proliferación descontrolada de las células epiteliales que forman parte de los ductos y lóbulos mamarios.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), desde inicios del siglo XXI hasta la fecha, el cáncer de mama ha representado un serio problema de salud pública para los países de América Latina y el Caribe. En el año 2020, se registraron 210 100 nuevos casos de cáncer de mama entre las mujeres latinoamericanas, convirtiéndose en la patología maligna de mayor incidencia y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de la región.^{1,2}

En el año 2020, la incidencia y mortalidad de cáncer de mama en Nicaragua fue de 1 157 nuevos casos y 385 muertes. Esto representó una proporción anual del 14,5% en relación a todos los tipos de cáncer y una mortalidad del 8,4%.²

Se estima que el 70% de los casos son esporádicos y entre el 10% - 30% son hereditarios, pero sólo entre el 5%-10% de ellos

muestran una fuerte asociación con polimorfismos en genes de alta penetrancia.³

Existen algunos factores de riesgo generales en el desarrollo de cáncer de mama, entre ellos, la edad, condición socioeconómica, obesidad, sedentarismo, ingesta de alcohol, exposición a humos, consumo de tabaco y antecedentes familiares de cáncer; a su vez, los factores reproductivos como la edad de inicio de la menarca, edad del primer parto, paridad, inicio tardío de menopausia y uso de anticonceptivos hormonales, incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama.^{1,4}

El cáncer de mama se puede clasificar según el área donde se origine (lóbulos, ductos o estroma) en carcinoma o en sarcoma. El *carcinoma* (Carcinoma Ductal/Carcinoma Lobular) se origina en el epitelio mamario, el cual está compuesto de lóbulos y ductos responsables de la fabricación y transporte de la leche. El *sarcoma* (<1% de los casos) surge en el estroma mamario, que está compuesto de miofibroblastos y vasos sanguíneos.⁵

La inmunohistoquímica (IHC) se basa en la determinación de antígenos celulares, tomando en cuenta la presencia y localización microanatómica de estos. Los principales marcadores de IHC aplicables a cáncer de mama son ER (receptores de estrógeno), PR (receptores de progesterona), HER2 y Ki67. El tratamiento y pronóstico de cáncer de mama dependen del tipo histológico y molecular intrínseco.⁶

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el área de Oncología del Hospital de Referencia Nacional para atención a la mujer, Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua.

Es un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo. Se presentan las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con cáncer de mama.

Una vez obtenida la autorización del estudio se procedió a realizar muestreo por autoselección, se entrevistaron 504 pacientes atendidas entre los meses de agosto-octubre del año 2020. Se obtuvo el consentimiento informado, se realizó entrevista a las mismas haciendo uso de ficha epidemiológica y posteriormente se tomó la información complementaria de los expedientes clínicos.

De las pacientes entrevistadas, 308 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para el estudio. La información de las 308 pacientes fue registrada, procesada y analizada haciendo uso de bases de datos electrónicas creadas en programas Microsoft Excel 2013 y SPSS 25.

Se clasificó la tipología molecular intrínseca según el comportamiento de marcadores inmunohistoquímicos registrados en los expedientes clínicos. Se definieron cuatro subtipos: Luminal A (ER+, PR±, HER2-), Luminal B (ER+, PR±, HER2±), HER2 (ER-, PR-, HER2+) y Basal (ER-, PR-, HER2-); se tomó como punto de corte Ki67≤15% para Luminal A y Ki67>15% para Luminal B.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue sometido al Ministerio de Salud (MINSAL, SILAIS-Managua), para su respectiva revisión y autorización. Este estudio cumple con los criterios de confidencialidad establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2012-2013).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características sociodemográficas

La edad al momento del diagnóstico fue de 51 años (SD ±12 años) (tabla 1). A nivel mundial, las mujeres debutan edades de entre los 50 y 55 años.⁷⁻¹⁰ El aumento de la edad está asociado a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama, debido a la acumulación de cambios moleculares en el cuerpo.¹¹⁻¹³

El 37% de las pacientes fue diagnosticado antes de los 45 años (tabla 1). En América Latina y el Caribe crece la cantidad mujeres diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 45 años.^{14,15}

El 74% de las pacientes reside en zonas urbanas (tabla 1), lo que las expone a un mayor número de factores de riesgo, comparado con las que provienen con zonas rurales.¹⁶⁻²⁰

La baja escolaridad de las participantes (85,3%) condiciona de forma negativa sus conocimientos, actitudes y prácticas, en relación a cáncer de mama, disminuyendo la posibilidad de reconocer los signos y síntomas asociados al cáncer, contrario a mujeres con formación técnica o universitaria (14,7%).^{21,22}

En consonancia con la baja escolaridad, el 90,9% de las pacientes ejercía trabajos de baja cualificación y el 91,2% tenía ingresos iguales o menores a 7000 córdobas, haciendo menos probable el acceso a servicios médicos privados que permitan una detección temprana.²³⁻²⁵

Tabla N° 1. Características sociodemográficas de pacientes con cáncer de mama

Criterio	N° de casos	%
Edad media actual	53 SD ±12	
Edad media de diagnóstico	51 SD±12	
Procedencia Urbana	228	74,0
Escolaridad		
Analfabeta	38	12,3
Primaria	130	42,2
Secundaria	95	30,8
Técnico	15	4,9
Universidad	30	9,7
Ocupación		
Ama de casa	81	26,3
Doméstica	68	22,1
Técnico-Universitario	28	9,1
Otros	131	42,5
Ingreso mensual en miles (C\$)		
≤7	281	91,2
7+	27	8,8

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio, 2020

Factores de riesgo

El 39% experimentó la menarca antes de los 13 años (tabla 2). La edad media de la menarca en la población mundial ha pasado de 18 años en 1875 a 13 años en el 2000.²⁶ Entre más ciclos menstruales, mayor tiempo estará expuesta a los efectos carcinogénicos del estrógeno durante el periodo de ovulación.^{27,28}

Al indagar la paridad de las pacientes se observa que la mayor proporción (60,7%) tuvo entre cero y tres hijos, y el resto (39,3%) tuvo de 4 a más hijos (tabla 2), notándose el efecto protector de la paridad. El embarazo reduce el número total de ciclos menstruales de la mujer. Durante el embarazo se elevan los niveles de estrógeno y progesterona que inducen a la diferenciación del epitelio mamario, por lo que menos células estarían vulnerables a la transformación maligna.^{5,28,29}

Un 59,1% de pacientes utilizó anticonceptivos hormonales (tabla 2). El uso de hormonas anticonceptivas afecta el tejido mamario de la misma forma que las hormonas endógenas. Los anticonceptivos hormonales aportan un aumento, pequeño pero significativo, de riesgo de cáncer de mama.^{28,29}

El 38% de las pacientes señaló haber ingerido alcohol en algún momento de su vida (tabla 2), coincidiendo con diferentes países de Latinoamérica, donde el consumo de alcohol en mujeres oscila entre el 20-30%.³⁰ El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta entre 1,04-1,61 veces en mujeres que ingieren más de 50g de alcohol por día.^{28, 31}

El 20,5% de las pacientes consumió tabaco en algún momento de su vida. Las mujeres que han fumado alguna vez en su vida tienen un riesgo mayor de 2,4 veces en comparación a las que nunca fumaron.^{30,32-34}

El 93,5% de las pacientes estuvo expuesta a humos de leña y/o aceite, (tabla 2). En gran parte de Nicaragua se utiliza leña y aceite para la preparación de los alimentos.³⁵ Durante este proceso se generan sustancias (hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminos aromáticas y N-nitrosaminas) cancerígenas y/o mutagénicas asociadas al desarrollo de cáncer de mama, que ingresan al organismo al ser inhaladas o al consumir los alimentos.^{36,37}

El 28,2% de las pacientes declaró tener entre uno y cuatro familiares con cáncer de mama (tabla 2) En Estados Unidos, Europa y Asia, entre el 16-25% de las pacientes tiene historia familiar de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta de 1,5-4 veces según el número de familiares afectados, grado de consanguinidad y edad de diagnóstico.³⁸⁻⁴⁰

Tabla N° 2. Algunos factores de riesgo

Criterio	N° de casos	%
Edad de la primera menarca		
≤12	120	39
13+	188	61
Paridad		
Nuligesta	16	5,2
1-3	171	55,5
4+	121	39,3
Contracepción hormonal	182	59,1
Ingesta de alcohol	117	38,0
Consumo de tabaco	63	20,5
Exposición a humos		
Sin exposición a humos	20	6,5
Leña y/o aceite	288	93,5
Antecedente familiar de cáncer de mama	68	22,1
1-4 familiares	87	28,2

Fuente: Ficha epidemiológica del estudio, 2020

Características clínicas

Las mastectomías radicales representaron el 77%, (tabla 3). Los estadios clínicos avanzados impiden la conservación de la mama. Se realizó mastectomía bilateral al 2% de la muestra. La mastectomía bilateral es sugestiva de la presencia de polimorfismos genéticos, principalmente en genes BRCA1/2, que están asociados con fenotipos más agresivos del cáncer de mama.^{41,42}

El 48,4% de las pacientes se diagnosticó con cáncer de mama en estadios III y IV (tabla 3). En Latinoamérica, entre el 30-50% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama en estos estadios.^{15,42,43}

El tipo histológico frecuente es el Carcinoma Ductal Invasivo (89%) (tabla 3); este representa entre el 50-90% de los carcinomas mamarios en España, Cuba, México, Chile, entre otros países.⁴⁴⁻⁴⁸

Según la tipología molecular intrínseca, el tipo Luminal B predominó con el 48,7%, seguido del Luminal A con 32,1% y Basal con 13,7%. A nivel mundial, predomina el tipo molecular intrínseco Luminal B.^{8,17,47-49}

Tabla N° 3. Características clínicas de pacientes con cáncer de mama

Criterio	N° de casos	%
Mastectomías		
Tumorectomía	55	17,9
Radical	230	74,7
Parcial	16	5,1
Bilateral	7	2,3
Estadio del cáncer al momento del diagnóstico		
I	17	5,5
II	122	39,6
III	143	46,4
IV	6	2,0
NECP	20	6,5
Clasificación histológica		
*CDIS	7	2,3
*CDI	274	89,0
*CLIS	1	0,3
*CLI	16	5,2
Ductal-Lobular (mixto)	9	2,9
Carcinosarcoma	1	0,3
Tipología molecular intrínseca		
Luminal B	150	48,7
Luminal A	99	32,1
Basal	42	13,7
HER2	17	5,5

Fuente: Expedientes clínicos

*CDIS: Carcinoma Ductal “*In situ*”

*CDI: Carcinoma Ductal Invasivo

*CLIS: Carcinoma Lobular “*In situ*”

*CLI: Carcinoma Lobular Invasivo

CONCLUSIÓN

Estas pacientes vulnerables frente al cáncer de mama poseen una baja escolaridad e ingresos económicos, y al igual que las mujeres de países en vías de desarrollo, son diagnosticadas en estadios avanzados, a edades más tempranas. De manera similar, en este estudio predomina el Carcinoma Ductal Invasivo y el Luminal B.

Los principales factores de riesgo fueron la exposición a humos de leña y/o aceite, uso de anticonceptivos hormonales y antecedentes familiares de cáncer de mama.

Este estudio se vio limitado al abordaje cualitativo de los factores de riesgo y una descripción histológica parcial.

AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Salud de Nicaragua, SILAIS Managua, por autorizar la realización de este estudio.

Hospital Bertha Calderón Roque-Managua, y a su personal, por apoyar en la captación de pacientes y la recolección de datos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. OPS. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Publica. 2002; 12(2): 98.
2. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Latin America and the Caribbean. The Global Cancer Observatory. 2021.
3. Davis N, Sokolosky M, Stadelman K, Abrams S, Libra M, Candido S et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. Oncotarget. 2014; 5(13): 4603-4650.
4. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. Biomed Res International. 2013.
5. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. Genes Dis. 2018; 5(2): 77-106.
6. Martínez J, Castro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. MediSur. 2018; 16(1): 209-13.
7. Villareal E, Escorcia V, Martínez L, Vargas E, Galicia L, Cervantes R et al. Historia natural del proceso diagnóstico del cáncer de mama. Rev Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 172-178.
8. Maffuz A, Labastida S, Espejo A, Rodríguez S. Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. ScienceDirect. 2017; 85(3): 201-207.
9. Cruz-Guisbert J. Análisis de supervivencia de pacientes con cáncer de mama: en el Hospital Seguro Social Universitario, gestión 2000 a 2016. Cuad.-Hosp. Clín. 2019; 60(2): 39-45.
10. Fontana D, Seiref S, Costa L, Pizzi J, Schiaffino R, Bernardi S. Análisis de Supervivencia y Causa de Muerte en Pacientes con Cáncer de Mama. Fasgo. 2020; 19(2): 18-33.

11. Reina M, Ramos Y, Cisnero L, Reina M, Alcelú M, González M. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes. *Medisur*. 2018; 16(1): 47-54.
12. Greco S. Breast cancer risk in a rapidly aging population: advances and approaches to study the aging tissue microenvironment. *Dove Med Press*. 2019; 11(1): 111-113.
13. Kresovich J, Xu Z, O'Brien K, Weinberg C, Sandler D, Taylor A. Methylation-Based Biological Age and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2019; 111(10): 1051-1058.
14. Franco F, López L, Keating N, Arreola H, Knaul F. Cáncer de mama y mujeres jóvenes en América Latina y el Caribe. *Cancer epidemiology*. 2016; 39(6): 831-837.
15. Villareal C, López E, Muñoz J, Unger K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Eancer medical science*. 2019; 13(894).
16. Gutierrez A, Olaya J, Medina R. Frecuencia de cáncer de seno mediante detección temprana en el hospital universitario de Neiva entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2009. *Rev Colomb Cir*. 2009; 24(1): 31-38.
17. Berríos-Alvarado VM. Correlación Histopatológica e Inmunohistoquímica Para Carcinoma Ductal Invasor de Mamas en mujeres Pre-Menopáusia atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque. [Internet]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. [Acceso 15 marzo 2020]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/1323/1/1023.pdf>
18. Tumas N, Pou S, Díaz M. Inequidades en salud: análisis sociodemográfico y espacial del cáncer de mama en mujeres de Córdoba, Argentina. *Elsevier*. 2017; 31(5), 396-403.
19. Fernandez S, Basurto R, Calderon J. Prevalencia de tipos de cáncer de mama en pacientes sometidos a biopsias: Resultados de un plan piloto. *Espirales*. 2019; 25(3): 146-159.
20. Sánchez H, Paz M. Prevalencia de factores de riesgo para cáncer de mama en población urbana y rural. *Salud en Tabasco*. 2006; 12(2): 410-414.
21. Damiani G, Federico B, Basso D, Ronconi A, Bianchi N et al. Socioeconomic disparities in the uptake of breast and cervical cancer screening in Italy: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2012; 12(99).
22. Liu Y, Zhnag J, Huang R, Fheng WL, Kong YN, Xu F et al. Influence of occupation and education level on breast cancer stage at diagnosis, and treatment options in China: A nationwide, multicenter 10-year epidemiological study. *Medicine-Baltimore*. 2017; 96(15).
23. Vicente M, Capdevila L, Iñiguez M, Terradillos M, Aguilar E, López A. Cáncer de mama en España: factores de riesgo y determinación de contingencia laboral. *Rev Mex Sal Trab*. 2013; 5(13): 85-95.
24. Araújo A, Weller M. Differential Association of the Lifestyle-Related Risk Factors Smoking and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in a Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(6): 1585-1593.
25. Wharam J, Zhang F, Wallace J, Lu C, Earle C, Soumerai S et al. Vulnerable And Less Vulnerable Women In High-Deductible Health Plans Experienced Delayed Breast Cancer Care. *Health Aff*. 2019; 38(3): 408-15.
26. Serret J, Hernández A, Mendoza O, Cárdenas R, Villasis M. Alteraciones menstruales en adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69(1): 63-76.
27. Li C, Malone K, Daling J, Potter J, Bernstein L, Marchbanks P et al. Timing of Menarche and First Full-Term Birth in Relation to Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol*. 2008; 167(2): 230-239.
28. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama en América Latina y el Caribe. 2001.
29. Travis C, Key T. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2003; 5(5): 239-247.
30. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología: Cáncer de mama en las Américas. 2018.
31. Bagnardi V, Rota E, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta analysis. *Br J Cancer*. 2015; 112(3): 580-593.
32. Campillos M, Causin S, Duro E, Vallés M. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de mama en familias de alto riesgo. *Medifam*. 2001; 11(7): 418-426.
33. Instituto Nacional del Cáncer. Humo de tabaco en el ambiente y el cáncer. EE, UU. 2018.
34. Goldvaser H, Gal O, Rizel S, Hendler D, Neiman V, Shochat T et al. The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 624-32.
35. Fondo Internacional para el Desafío Económico Global. Mujeres nicaragüenses, crecimiento económico familiar. Estadísticas e investigaciones de FIDEG, 1998-2006. Managua, Nicaragua. 2017.
36. Cuerda J. Hidrocarburos policíclicos aromáticos: el Benzo(a)pireno. *Salud y medicina*. 2014.

37. Zhang Q, Roja H, Ramírez D, Zhu Y. Measurement of Ultrafine Particles and Other Air Pollutants Emitted by Cooking Activities. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(4): 1744-1759.
38. Braithwaite D, Miglioretti D, Kerlikowske K, Zhu W, Demb J, Trentham A et al. Family history and breast cancer risk among older women In the breast cancer surveillance consortium cohort. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(4): 494-501.
39. Shiyabola O, Arao R, Miglioretti D, Sprague B, Hampton J, Stout N et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26(12): 1753-60.
40. Jo H, Wonshik H. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pac J cancer prev*. 2020; 21(4): 867-880.
41. Henry D, Lee M, Almanza D, Ahmed K, Sun W, Boulware D. Trends in use of bilateral prophylactic mastectomy vs high risk surveillance in unaffected carriers of inherited breast cancer resgistry (ICARE). *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174(1): 39-45.
42. Medina J, Ángeles W, Delgado J, Lomelí J, Ojeda J, Montes L. Calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama: cirugía radical versus cirugía conservadora. *Cirujano general*. 2015; 37(12): 15-24.
43. Srur N, Cartin M. Breast Cancer Characteristics and Survival in a Hispanic Population of Costa Rica. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014; 8: 103-8.
44. Casadevall I, Villavicencio P, Castillo M, Rojas M, Castañeda M. Cirugía conservadora y mastectomía radical modificada en el cáncer de mama de etapas I y II. *Rev Cubana Cir*. 2008. 47(2).
45. Santaballa A. Cáncer de mama. Sociedad Española de oncología medica. 2020.
46. Ramirez M, García G, Lores C, Sanchez Y, Márquez C. Histological and immunohistochemistry of invasive breast cancer in Pinar del Río. *Rev. Ciencias Médicas*. 2019; 23(1): 71-8.
47. Acevedo F, Camus M, Sanchez C. Breast cancer at extreme ages a comparative analysis in Chile. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 16(4): 1455-1461.
48. Serrano S, Sanabaria M, Hernández G, García O, Silva C, Romero A et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016; 37(6): 669-76.
49. Bonilla O, Matute G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín. *Rev CES Med*. 2015; 289(1), 35-46.