



Investigación original

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Quirós Alpízar, José Luis¹; Arce Jiménez, Isabel Cristina²; Ramírez Cisneros, Benjamin².

1Médico Especialista en Anatomía Patológica. Profesor Universidad de Costa Rica, Departamento Anatomía, Escuela de Medicina. Estudiante de la Maestría Académica en Ciencias Morfológicas.
2Estudiante Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Quirós Alpízar, José Luis. Correo: dr.quiros@gmail.com

Resumen:

El presente estudio tiene como objetivo caracterizar los carcinomas invasores de la glándula mamaria de una cohorte de 72 mujeres menores de 50 años, diagnosticadas durante el año 2006 en un centro de salud capitalino de atención terciaria en Costa Rica. Se investigaron los marcadores biológicos: edad, tipo histológico, receptores hormonales [RE, RP y HER2], grado histológico, diámetro y estadio de los ganglios axilares. Se encontró una predominancia de carcinomas del tipo ductal infiltrante (84,85%, n=56), de grado histológico alto (86,00% n=43), con tamaño mayor o igual a los 2cm (73,21% n=41), estadio de ganglios negativos (59,09% n=26) y de subtipo inmunohistoquímico Luminal A (48,61% n=35). Entre otros hallazgos, se encontró una frecuencia del 22,22% (n=16) de carcinomas triple negativos, de 7,57% (n=5) del tipo histológico lobulillar y 4,45% (n=3) del tipo medular.

Palabras clave: Cáncer de mama, edad, inmunohistoquímica, Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona, HER-2.

Abstract:

The aim of this study is to characterize breast invasive carcinomas in a cohort of 72 women under 50 years of age diagnosed through 2006 in a tertiary health care facility in Costa Rica. We analyzed biological biomarkers: age, histological type, hormone receptors [ER, PR and HER2], histological grade, tumor diameter and axillary lymph

node status. There was identified a higher prevalence of invasive ductal carcinoma (84,85%, n=56), high histological grade (86,00% n=43), tumor diameter larger than 2cm (74% n=41), lymph node negative status (59,09% n=26) and Luminal A immunohistochemical subtype (48,61% n=35). In addition, results demonstrate high frequency of triple negative carcinomas (22,22% n=16), invasive lobular (7,57% n=5) and medullary (4,45% n=3) histological type.

Key words: Breast cancer, age, immunohistochemistry, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor HER-2.

Recibido: 18 Agosto 2010. Aceptado: 23 Septiembre 2010. Publicado: 8 Octubre 2010.

Abreviaturas.

CM: Cáncer de mama

HER2: Receptor epidérmico humano tipo 2

RE: Receptor de Estrógeno

RP: Receptor de Progesterona

HSJD: Hospital San Juan de Dios.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la principal causa de muerte alrededor del mundo [1]. En el año 2002 el número de fallecidos por cáncer (7,6 millones de personas), excedía el número conjunto de muertes a causa de VIH-SIDA, tuberculosis y malaria (5,6 millones) [2]. Se proyecta que para el año 2030 la cifra de defunciones por cáncer aumente en un 45%, hasta alcanzar 11,5 millones de muertes anuales [3].

Dentro de las enfermedades clasificadas como cáncer, el de mama encabeza la lista de mortalidad a nivel mundial, ocupando el quinto lugar bajo esta categorización [1]. Más aún, corresponde al tipo más frecuente de cáncer entre las mujeres, causa de más de 500 000 defunciones globales al año [1].

En Costa Rica, la tendencia del carcinoma mamario es análoga. Se reconoce un incremento porcentual en sus tasas de incidencia en tiempos recientes, del 50% entre los trienios 1990-1993 y 2001-2004 [4]. A partir del año 2001 esta patología ha ocupado el primer lugar en incidencia de

neoplasias malignas en mujeres y desde el año 2002 se ha mantenido como la segunda causa de mortalidad [5].

El CM en mujeres jóvenes es una designación controversial, debido a la ausencia de consenso respecto a su clasificación según la edad, pero en general hace referencia a mujeres premenopáusicas [6]. Es una entidad poco común, que ha motivado considerable interés, esto fundamentado propiamente en la evidencia científica, la cual apunta hacia una diferencia biológica en comparación con el CM en mujeres mayores [6,7,8]. Tradicionalmente, esta forma de cáncer en mujeres jóvenes, ha sido considerada como particularmente agresiva y asociada a un pronóstico pobre [9,10,11].

También, se han descrito variaciones respecto a frecuencia y edad de los distintos subtipos tumorales entre razas/etnicidades [12]. En Costa Rica, actualmente, no se cuenta con estudios poblacionales que identifiquen el comportamiento local de esta patología.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se revisaron los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan del Dios, San José, Costa Rica; se identificó todos los casos con diagnóstico de carcinoma invasor de la glándula mamaria en mujeres, atendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2006. Se seleccionó aquellos que dispusieran de estudios inmunohistoquímicos para receptores de estrógeno, progesterona y HER-2, no se consideraron los casos con diagnóstico exclusivo de carcinoma in situ. Posteriormente se seleccionaron los casos de mujeres menores de 50 años de edad.

Para cada uno de los casos se identificó la edad, receptores hormonales, procedimiento quirúrgico, tipo histológico, grado histológico, diámetro y el estado de los ganglios axilares, con respecto a la presencia de metástasis. Para cada análisis realizado, se consideró como población (N) al conjunto de casos que presentaban la información completa.

Todos los casos fueron sometidos a revisión histológica mediante tinción de hematoxilina-eosina. El tipo histológico se determinó según la clasificación de la OMS y el grado histológico según la escala de Bloom y Richardson modificada [10,12]. Se consideró al grado 1 como bajo grado y se agrupó los grados 2 y 3 como de alto grado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se realizó un análisis y descripción de las medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizó la determinación de frecuencias y proporciones.

Se define 0,05 como punto crítico estadísticamente significativo ($\alpha \leq 0,05$) para todas las pruebas estadísticas. Los análisis se realizaron por medio de una hoja de cálculo de Microsoft Excel® 2007.

La investigación cuenta con la aprobación del Comité Local de Bioética en Investigación, del Hospital San Juan de Dios (CLOBI-HSJD-023-2008). Ninguno de los autores presenta conflicto de interés.

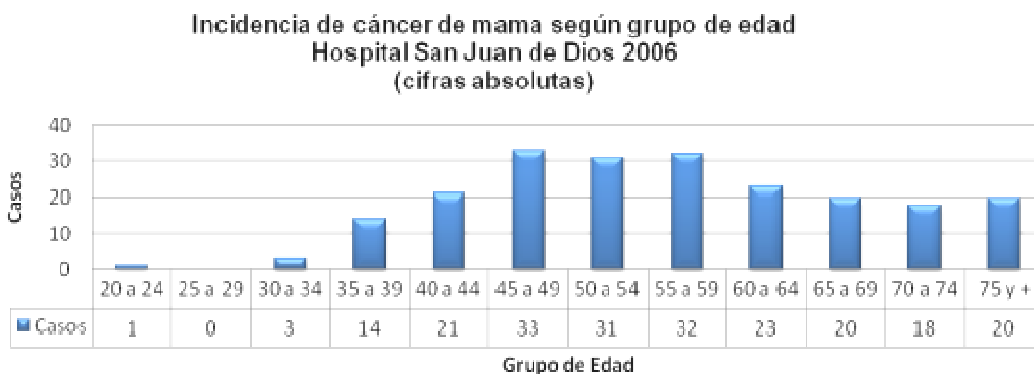


Figura 1. Incidencia por cáncer de mama según grupo de edad HSJD, 2006

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de carcinomas invasores de mama en pacientes jóvenes diagnosticadas en el 2006 en el HSJD.

| Característica | Número de pacientes (n) | Frecuencia relativa (%) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Grupo de Edad | 72 | 100 |
| 21-25 | 1 | 1,39 |
| 26-30 | 0 | 0,00 |
| 31-35 | 7 | 9,72 |
| 36-40 | 13 | 18,06 |
| 41-45 | 22 | 30,56 |
| 46-50 | 29 | 40,28 |
| Grupo inmunohistoquímico | 72 | 100 |
| RE+ RP+ HER- | 28 | 38,89 |
| RE- RP- HER- | 16 | 22,22 |
| RE- RP- HER+ | 11 | 15,28 |
| RE+ RP+ HER+ | 4 | 5,56 |
| RE+ RP- HER- | 7 | 9,72 |
| RE+ RP- HER+ | 5 | 6,94 |
| RE- RP+ HER- | 1 | 1,39 |
| RE- RP+ HER+ | 0 | 0,00 |
| Tipo Histológico | 66 | 100 |
| Ductal infiltraltrante | 56 | 84,85 |
| Lobulillar | 5 | 7,57 |
| Medular | 3 | 4,54 |
| Tubular | 1 | 1,52 |
| Mucinoso | 1 | 1,52 |
| Grado Histológico | 50 | 100 |
| Bajo | 7 | 14,00 |
| Alto | 43 | 86,00 |
| Tamaño | 56 | 100 |
| T1 [<2cm] | 15 | 26,79 |
| T2 [2-5cm] | 25 | 44,64 |
| T3 [>5cm] | 16 | 28,57 |
| Ganglios | 44 | 100 |
| Positivos | 18 | 40,91 |
| Negativos | 26 | 59,09 |
| Metástasis | 42 | 100 |
| M0 [sin presencia] | 32 | 76,19 |
| MX [se desconoce] | 9 | 21,43 |
| M1 [con presencia] | 1 | 2,38 |

RESULTADOS

En el estudio se encontraron 72 pacientes de edad menor a los 50 años. Con un promedio de 43 años al momento de

diagnóstico del cáncer de mama (IC 95%, 40-46). Una moda de 46 años, una mediana de 44 años -y una desviación estándar de 11,66.

La distribución según grupo de edad de las pacientes diagnosticada durante el año 2006 en el HSJD (n=216) se muestra en la Figura 1.

Los marcadores biológicos estudiados en la cohorte de 72 mujeres jóvenes [≤ 50 años] diagnosticadas durante el año 2006 en el HSJD se pueden observar en la Tabla 1, según frecuencia absoluta y relativa.

DISCUSIÓN

INCIDENCIA SEGÚN EDAD.

En tiempos actuales se reconoce al CM como una patología heterogénea, con un amplio espectro de características clínicas, patológicas y moleculares [13,14]. Típicamente, se ha identificado que esta enfermedad presenta una mayor incidencia en mujeres postmenopáusicas [7]. Realmente, la incidencia de acuerdo a edad del CM, muestra un perfil que se eleva exponencialmente hasta la menopausia (alrededor de los 50 años) y aumenta de manera más pausada posteriormente [8].

Estudios epidemiológicos, enfocados en esta especificidad, han concluido que los carcinomas son más agresivos y con tendencia a un peor pronóstico conforme más temprana es su aparición (premenopausia) [7,8]. Los tumores malignos de bajo y alto riesgo presentan diferentes distribuciones de edad, lo que sugiere que el CM comprende una mezcla de dos procesos de enfermedades diferentes [7].

De igual manera, se ha observado variación en factores de riesgo según el grupo etario. Por ejemplo, investigaciones especializadas han precisado que la obesidad y la nuliparidad disminuyen el riesgo de padecer CM de inicio temprano;

mientras que estos mismos se comportan de manera inversa en mujeres mayores [7] [15, 16]. Por otro lado, la predisposición genética es un factor de riesgo fuerte en mujeres jóvenes [17,18].

Asimismo, se han encontrado variaciones entre la incidencia del CM según edad entre distintas razas/etnicidades. Quizá el patrón más representativo de esto se observa en la población estadounidense, donde la edad promedio de diagnóstico para las mujeres blancas es de 61 años, mientras que en las mujeres hispanas el promedio es de 56 años y de 46 años para las mujeres afroamericanas [19]. Porcentualmente, sólo el 20% de las mujeres blancas no hispanas son diagnosticadas antes de los 50 años de edad, en comparación con el 35% de las afroamericanas y el 31% de las hispanas [19,7].

La edad promedio de las pacientes diagnosticadas en el HSJD durante el año 2006 (n=216) fue de 57 años [55-59: IC 95%-DS: 13,09], aspecto llamativo al compararlo con el promedio de Estados Unidos, 61 años, pero similar al de mujeres latinas en ese país [19]. La distribución de las pacientes según los grupos de edad evidenció una mayor incidencia de CM en el grupo de los 50 a los 59 años, seguida en menor proporción de entre los 40 a los 49 años y los 60 a los 69 años, [ver Figura 1].

En nuestro estudio se encontró un solo caso de una paciente menor de 25 años [Figura 1]. En general el CM es muy raro en grupos de mujeres menores de esta edad [19].

Resulta interesante, que del total de 216 casos, 72 (33%) se presentaron en mujeres menores de 50 años; aunque solamente el 9,7% de las mujeres tenían

una edad igual o menor a los 40 años, datos similares a los de la literatura [19,20]. El promedio de edad para el grupo de estudio [edad ≤ 50 años, n=72] fue de 42,81 años, con una desviación estándar de 11,66 y un intervalo de confianza de $\pm 2,7$.

La distribución de casos de nuestro estudio guarda un comportamiento similar al reportado por el Registro Nacional de Tumores, del Ministerio de Salud de Costa Rica. [Comparar Figuras 1 y 2]

A pesar de la información disponible en literatura especializada, aún no está clara la caracterización biológica de los tumores encontrados en mujeres jóvenes [1]. En parte, esta determinación se ha visto limitada por las pequeñas muestras de pacientes jóvenes incluidas en los estudios [2]. A la vez, el término mujeres jóvenes puede resultar poco preciso, otras designaciones han sido utilizadas en la literatura como casos de mujeres premenopáusicas o limitadas a cierta edad: 30, 35, 40, 45 o menores de 50 años [9].

SUBTIPO INMUNOHISTOQUÍMICO.

Según la clasificación molecular [21], derivada de perfiles de expresión genética con matrices de tejido, los carcinomas mamarios se pueden dividir en 5 subtipos: Luminal A, Luminal B, basal-like, HER2 y normal [ver Tabla 2] [22,23]. Aquel que se denomina tejido mamario normal corresponde a un subtipo con genes característicos de tejido adiposo y no presenta una expresión genética típica de la célula epitelial luminal [24]. Es importante tomar en cuenta que se ha sugerido que este subtipo puede corresponder a una contaminación de la muestra y realmente no conformar un patrón molecular diferente [21].

Los carcinomas del subtipo basal-like son, en su mayoría, carcinomas “triple negativos” (RE-, RP- y HER2-). Sin embargo, se debe hacer la aclaración de que no todos los carcinomas “triple negativos” son basal-like y viceversa [24]. Se discute que aproximadamente un 15-45% de los carcinomas del subtipo basal-like presentan al menos un receptor positivo (RE, RP y/o HER2) [24].

En el grupo de estudio, un 48,61% (n=35) de las pacientes presentaron una expresión de receptores compatible con el

subtipo inmunohistoquímico Luminal A [ver Tabla 2]. En varios estudios recientes, el subtipo luminal A se ha asociado a una mejor sobrevida general, mejor sobrevida asociada a la enfermedad y mejor pronóstico con respecto a recidivas [25].

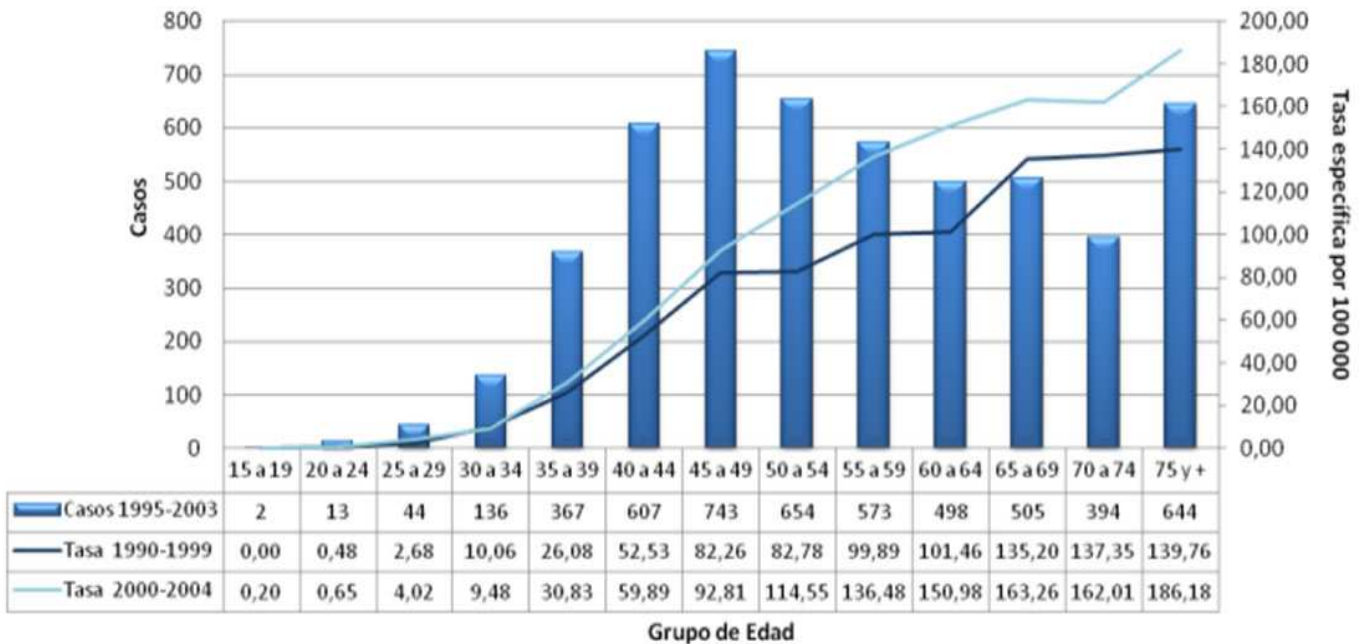
Además, un 22,22% (n=16) de los carcinomas presentaron un panel inmunohistoquímico triple negativo [ver Tabla 2]. Este subtipo se caracteriza por presentar un grado histológico alto, un índice mitótico elevado, necrosis central y por lo general un peor pronóstico clínico [21]. En una investigación previa, Quirós, J. et al encontraron una incidencia de carcinomas triple negativos de un 18% (I.C. 95%, 12,79 - 23,40) [26]. En diversos estudios se ha encontrado una mayor incidencia de carcinomas triple negativos y específicamente de carcinomas de mama basaloideas en mujeres premenopáusicas [27].

En un 13,89% (n=11) de las pacientes se observó un carcinoma de subtipo histológico HER2. Este subtipo, al igual que el subtipo basaloide, se ha descrito como asociado a un mal pronóstico [25]. Minoritariamente, un 5,56% (n=4) de los

carcinomas expresaron un subtipo Luminal B.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de carcinomas invasores de mama en pacientes jóvenes diagnosticadas en el 2006 en el HSJD.

Incidencia por cáncer de mama en mujeres según grupo quinquenal de edad, Costa Rica. (cifras absolutas y tasas ajustadas por 100 000 mujeres)



Fuente: Ministerio de Salud, Unidad de Estadística, Registro Nacional de Tumores.

Figura 2. Incidencia por cáncer de mama en mujeres según grupo quinquenal de edad, Costa Rica.

Tabla 2. Frecuencias de subtipos inmunohistoquímicos definidos para el cáncer de mama en 72 casos de carcinomas en mujeres jóvenes, diagnosticadas durante el año 2006 en el HSJD.

| Subtipo | Expresión RE | Expresión RP | Expresión Her2 | Frecuencia (n) |
|------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Luminal A | Positivo | y/o positivo | Negativo | 48,61 (35) |
| Luminal B | Positivo | y/o positivo | Positivo | 5,56 (4) |
| Basal-like | Negativo | Negativo | Negativo | 22,22 (16) |
| HER2 | Negativo | Negativo | Positivo | 15,28 (11) |

Epidemiológicamente, la prevalencia de los subtipos inmunohistoquímicos en

pacientes jóvenes varía entre estudios [28]. Resulta interesante comparar que en un estudio realizado por Ithemelandu, C. et al. en el cual se evaluó un grupo de mujeres menores de 50 años, el porcentaje de pacientes que presentó un carcinoma de tipo Luminal A fue de 50%; mientras que 21% expresaba el subtipo basal-like [29]. Por otro lado, en un estudio efectuado por Lin, C. et al. igualmente en una cohorte de mujeres menores de 50 años, se encontró que un 67% de las pacientes presentaba un carcinoma de tipo Luminal A, mientras que solo un 9% presentaba el subtipo basal-like [30].

Probablemente, si se realiza un meta-análisis comparativo de los 3 estudios se encontrarían diferencias metodológicas y poblacionales significativas. Rescatada esta salvedad, resulta sugestivo analizar a grosso modo las características raciales/étnicas de las poblaciones. Nuestro estudio, por su parte, expone una población Latina, mientras que Ithemeldu et al. realizan el estudio en una población afroamericana; los resultados de Lin, C. et al. se obtienen en una población asiática.

A la vez, cabe resaltar que se han llevado a cabo análisis mundiales para analizar la gran variabilidad del CM entre países Asiáticos y occidentales [31].

TIPO HISTOLÓGICO.

Respecto al tipo histológico, en un 84,85% (n=56) de los casos el diagnóstico fue carcinoma ductal infiltrante. Esta tendencia mayoritaria es una de las más identificables en todos los estudios

[13,15,16]. El porcentaje específico suele variar, en general, un análisis de los reportes de la OMS registra que entre un 50-80% de los casos corresponden a este tipo histológico [13].

No obstante, muchos estudios han especificado datos superiores al 80%. Sidoni, A et al. (2003) encuentra un 88% de casos correspondientes a carcinomas ductales infiltrantes, en un grupo de 50 mujeres menores de 40 años [6]. Carvalho, L, et al. (2010) en un estudio de 72 casos de CM en mujeres brasileñas menores de 40 años encontró, igualmente, 88% de los casos como ductal invasivo [20].

Se ha descrito que este mismo tipo histológico podría ser aún más agresivo en mujeres jóvenes que en sus contrapartes mayores [17,32].

Aunque con una incidencia menos representativa, los carcinomas de tipo lobulillar (7,57% n=5) y medular (4,54% n=3) constituyeron otros tipos histológicos importantes presentes en la población de estudio.

GRADO HISTOLÓGICO.

El estudio evidenció una tendencia marcada de los carcinomas a presentar un grado histológico alto, característica presente en un 86,00% (n=43) de los casos. La comparación directa de biomarcadores entre mujeres jóvenes y mayores, ha demostrado que las jóvenes son más vulnerables a desarrollar tumores de alto grado histológico [32], menos diferenciados y con mayor índice de proliferación [33].

Mc Aree et al. en un estudio de 57 mujeres menores de 40 años reportan que solo 1 paciente fue diagnosticada en grado I, mientras que 31 fueron diagnosticadas en grado II y 22 en grado III [11]. Gajdos et al.

encontraron que en una cohorte de 101 mujeres menores de 36 años, el 80% fueron diagnosticadas en grado 3, comparado con un 44% en mujeres mayores [10].

También, estudios han demostrado que el grado histológico es un fuerte factor pronóstico independiente en pacientes jóvenes con CM [34].

DIÁMETRO TUMORAL Y ESTADO GANGLIONAR

La mayoría de los tumores, el 73,21% (n=41), presentan tamaños superiores o iguales a los 2 centímetros. Esto ubica a estas pacientes en un estadio avanzado, afectando su pronóstico y demostrando una detección temprana fallida. Nuestros datos son similares a los encontrados en un estudio brasileño [20].

Esto mismo se evidencia al observar que el 40,91% (n=18) de los casos, que disponían de disección axilar, presentaron metástasis ganglionares. El reporte de metástasis a distancia fue baja, por lo que sería conveniente realizar un estudio de seguimiento y mortalidad en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES.

Los carcinomas invasores de la glándula mamaria en las mujeres menores de 50 años representan el 33% (n=72) de la población estudiada y se diagnosticaron en su mayoría en un estadio de enfermedad avanzada; el 73,21% (n=41) de los tumores fueron iguales o mayores a 2 cm de diámetro, un 40,91% (n=18) presentaban metástasis en ganglios axilares y el 86,00% (n=43) presentó un grado histológico alto (grado II o grado III), características que predicen un mal pronóstico. Prácticamente en la mitad de los casos el subtipo

inmunohistoquímico fue compatible con luminal A y en segundo lugar los carcinomas triple negativos constituyeron el 22,22% (n=16) de los casos.

Hay autores que sugieren que este tipo de tumores podrían conformar una entidad biológica distinta, especialmente aquellos que se presentan en mujeres menores de 35 años [7]. Son necesarias más investigaciones para lograr una mejor comprensión de este tema, en especial para orientar las políticas de salud pública para el diagnóstico temprano de la enfermedad y la sobrevida.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Ernesto Jiménez Montero. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. HSJD.

Dr. Adolfo Ortiz Barboza. Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud de Costa Rica.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO fact sheet No.297. Geneva : World Health Organization, febrero 2009.
2. Kerr, D. y Midgley, R. Can we treat cancer for a dollar a day? Guidelines for low-income countries. N Engl J Med 2010; 363: 801-3.
3. 3. Are the number of cancer cases increasing or decreasing in the world? Ask the expert : World Health Organization, 1 abril 2008
4. Aparicio, A. y Morera M. Patrones geográficos de incidencia y mortalidad evitable por cáncer de mama en Costa Rica. Rev Costarr Salud Pública 2009; 18: 43-7.
5. Ortiz, A, Vargas, R y Muñoz, G. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica 1990-2003. San José : Ministerio de Salud. Unidad de Estadística- Registro Nacional de Tumores, 2005.
6. Sidoni, A., Cavaliere, A., Bellezza, G. Scheibel, M y Bucciarelli, E. Breast cancer in young women: clinicopathological features

- and biological specificity. *The Breast* 2003; 12: 247-50.
7. Pollán, M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 126: 3-6.
 8. Benz, C. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 65-74.
 9. Axelrod, D., Smith, J., Kornreich, D. et al. Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1193-203.
 10. Gajdos, C., Tartter, P., Bleiweiss, I., Bodian, C. y Brower, S. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *Am Coll Surg* 2000; 190(5): 523-29.
 11. McAree, B., O'Donnell, M., Spence, A., Lioe, T., McManus, D. y Spence, R. Breast Cancer in women under 40 years of age: A series of 57 cases from Northern Ireland. *The Breast* 2010; 19: 97-104.
 12. Praise, C. Bauer, K. y Caggiano, V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009; article in press doi:10.1016/j.critrevonc.2009.09.002.
 13. Weigelt, B. Geyer, F. y Reis-Filho, J. Histological types of breast cancer: How special are they? *Molecular Oncology* 2010; 4: 192-208.
 14. Barginear, M., Bradley, T. Shapira, I. y Budman, D. Implications of applied research for prognosis and therapy of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hemat* 2008; 65: 223-34.
 15. Carmichael, A. y Bates, T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *The Breast* 2004; 13: 85-92.
 16. Rose, D. y Vona-Davis, L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas* 2010; 66: 33-8.
 17. Brennan, M., French, J., Houssami, N, Kirk, J. y Boyages, J. Breast Cancer in Young Women. *Aust Fam Physician* 2005; 34(10): 851-5.
 18. Samphao, S., Wheeler, A., Rafferty, E. et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009; 198: 538-43.
 19. Kumar, V., Abbas, A. Fausto, N. y Aster, J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8e. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. ISBN: 978-1-4160-3121-5.
 20. Carvalho, L., Pereira, E., Frappart, L. et al. Molecular characterization of breast cancer in young brazilian women. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 278-87.
 21. Peppercorn, J., Perou, C. y Carey, L. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest* 2008; 26 (1).
 22. Perou, C. Sorlie, T. Eisen, M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
 23. Sorlie, T., Perou, C., Tibshirani, R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.
 24. Rackha, E. and Reis-Filho, J. y Ellis, I. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2568-81.
 25. Dawood, S., Hu, R., Collins, L. et al. Defining Breast Cancer Prognosis Based on Molecular Phenotypes: Results from a Large Cohort. *Breast Cancer Res Tr* 2010; [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s10549-010-1113-7.
 26. Quirós, J., Jiménez, Y., Jiménez, E., Monge, M. y Salazar, L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta méd. costarric.* 2010; 52(2): 90-5.
 27. Irvin, W. y Carey, L. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2799-805.

28. Andreu, F. Histologic diagnosis in young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 126: 15-8.
29. Ihemelandu, C., Leffall, L., Dewitty, R. et al. Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American Women: Specific Prevalence and Survival. *J Surg Res* 2007; 143: 109-18.
30. Lin, C., Liao, J., Lu, Y. 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.
31. Stanley, P. Is Breast Cancer the Same Disease in Asian and Western Countries? *World J Surg* 2010; 34: 2308-2324.
32. Klauber-DeMore, N. Tumor Biology of Breast Cancer in Young Women. *Breast Disease* 2005,2006; 23: 9-15.
33. Shannon, C. y Smith I. Breast Cancer in adolescent and young women. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2632-42.
34. Mieog, J., van der Hage, J., Putter, H., Bartelink, H. Van de Vijver, M. y van de Velde, C. Impact of histological grade on prognosis in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC trials. [ed.] European Breast Cancer Conference. *European Journal of Cancer Supplements* 2008; 6: 194.