



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO DEL
CÁNCER LUMINAL DE MAMA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

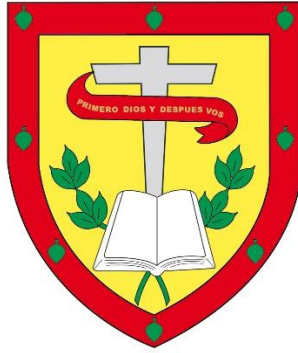
AUTOR: JORGE ESTEBAN CARRASCO ALVARADO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN RIGOBERTO GUERRERO CEVALLOS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO
DEL CÁNCER LUMINAL DE MAMA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: JORGE ESTEBAN CARRASCO ALVARADO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN RIGOBERTO GUERRERO CEVALLOS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jorge Esteban Carrasco Alvarado portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105219125**. Declaro ser el autor de la obra: “**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO DEL CANCER LUMINAL DE MAMA**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **18 de noviembre de 2022**



F:

Jorge Esteban Carrasco Alvarado

C.I. 0105219125

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO DEL CANCER LUMINAL DE MAMA**" realizado por **CARRASCO ALVARADO JORGE ESTEBAN** con documento de identidad No. **0105219125**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 18 de noviembre de 2022



Dr. Esteban Guerrero C.
GINECÓLOGO / OBSTETRA
C.I: 0105266019
Reg. Senescyt: 1007-2021-2343881

F:

Dr. Esteban Guerrero
DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

ANTECEDENTES: el cáncer mamario es una neoplasia con una gran variabilidad clínica y biológica; gracias al análisis molecular se ha logrado clasificar el cáncer de mama en diversos tipos, entre ellos el luminal A y B.

OBJETIVO GENERAL: recopilar información actualizada sobre la prevalencia, factores de riesgo y tratamiento del cáncer luminal de mama.

METODOLOGÍA: revisión bibliográfica. Incluyeron 33 estudios publicados en revistas cuartil (Q1 a Q4) según el portal Scimago journal & country rank durante el periodo 2017 al 2022. La búsqueda informática se realizó en bases electrónicas como Uptodate, Cochrane, Scopus, Lilacs y Pubmed. La información se registró en tablas personalizadas.

RESULTADOS: el cáncer de mama luminal A, fue el tipo de cáncer de mama más común entre un 33% al 65,73%; el luminal B, osciló en 10,5% a 31,4%. La obesidad, menarquia temprana, menopausia tardía, uso de terapia hormonal sustitutiva, embarazo tardío, consumo de alcohol y/o tabaco y antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, fueron identificados como factores de riesgo. Se observó una diferenciación en el tratamiento según el tipo molecular, en el luminal A, por expresar receptores de estrógeno, respondieron a terapia hormonal; el luminal B, por sobre expresar el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2, la quimioterapia, fue el mejor tratamiento.

CONCLUSIONES: el cáncer de mama luminal A es el más frecuente; se asocia al estado nutricional, antecedentes ginecológicos, obstétricos, familiares y hábitos tóxicos. El tratamiento hormonal es efectivo en el subtipo A y la quimioterapia en el B.

PALABRAS CLAVE: carcinoma de la Mama, detección precoz del cáncer, neoplasias de la Mama, terapéutica

ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer is a neoplasm with significant clinical and biological variability; thanks to molecular analysis, breast cancer has been classified into several types, including luminal A and B.

GENERAL OBJECTIVE: To collect updated information on the prevalence, risk factors, and treatment of luminal breast cancer.

METHODOLOGY: Literature review. Thirty-three studies published in quartile (Q1 – Q4) journals according to the Scimago journal & country rank portal from 2017 to 2022 were included. The computerized search was carried out in electronic databases like Uptodate, Cochrane, Scopus, Lilacs and Pubmed. The data was recorded in customized tables.

RESULTS: Luminal breast cancer A was the most common type of breast cancer, ranging from 33% to 65.73%; luminal breast cancer B ranged from 10.5% to 31.4%. Obesity, early menarche, late menopause, use of hormone replacement therapy, late pregnancy, alcohol and/or tobacco use, and first-degree relative history of breast cancer were identified as risk factors. Differentiation in the treatment was observed according to the molecular type; luminal A responded to hormonal therapy for expressing estrogen receptors, while chemotherapy was the best treatment for luminal B for over-expressing human epidermal growth factor type 2.

CONCLUSIONS: The luminal breast cancer A is the most frequent; it is associated with nutritional status, gynecologic, obstetric and family history, and toxic habits. Hormonal treatment is effective in subtype A and chemotherapy in subtype B.

KEYWORDS: breast carcinoma, early detection of cancer, breast neoplasms, treatment

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	V
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. MARCO TEÓRICO.....	6
4.1. Cáncer de mama.....	6
4.2. Cáncer luminal de mama.....	6
4.3. Factores de riesgo del cáncer de mama luminal.....	7
4.4. Tratamiento.....	8
4.4.1 Terapia endocrina – hormonal:.....	8
4.4.2 Quimioterapia:.....	10
5. OBJETIVOS.....	13
5.1. Objetivo General:.....	13
5.2. Objetivos específicos.....	13
6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	14
6.1. Tipo de estudio:.....	14
6.2. Criterios de elegibilidad:.....	14
6.3. Criterios de exclusión:.....	14
6.4. Fuentes de información:.....	14
6.5. Estrategia de búsqueda:.....	14
6.6. Selección de estudios:.....	15
6.7. Procedimiento de extracción y recopilación de datos:.....	15
6.8. Síntesis de resultados:.....	15
6.9. Lista de datos:.....	15
6.10. Conflicto de interés:.....	15
6.11. Financiamiento:.....	15
7. RESULTADOS.....	16

7.1.	Prevalencia de cáncer luminal de mama	16
7.2.	Factores de riesgo relacionados con cáncer luminal de mama.....	17
7.3.	Terapia endocrina y quimioterapia del manejo del cáncer luminal de mama	23
8.	DISCUSIÓN	28
9.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
9.1.	Conclusiones	35
9.2.	Recomendaciones.....	35
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
11.	ANEXOS	55

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad compleja, catalogada como la segunda causa de muerte asociada a cáncer en mujeres (1). Estas neoplasias se diferencian de acuerdo con características biológicas, histológicas y clínicas. Según la diferenciación de los estudios histopatológicos el cáncer mamario se clasifica en: invasivos (ductales, lobulillares y/o mixtos) y otros tipos metaplásicos, tubulares, mucinosos, medulares y papilares (2).

El diagnóstico en etapas tempranas del CM es uno de los aspectos más importantes en su tratamiento y pronóstico. En la actualidad, existen diversas opciones de diagnóstico, estratificación y seguimiento, entre las se encuentran múltiples técnicas de imagen como: la mamografía, resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada, etc. Sin embargo, los avances recientes en el campo de la biología molecular y la secuenciación genómica han permitido una nueva clasificación del CM, la cual establece cuatro subtipos: luminal A, luminal B, Her 2 positivo y triple negativo (3). La sinergia, de los perfiles de expresión genética e histopatológica, han permitido una mayor precisión y correlación en el riesgo y recaída de la enfermedad, definiendo así el mejor manejo terapéutico en mujeres con CM (4,5).

Específicamente el CM luminal, es el tipo más frecuente, pues constituye alrededor del 75% al 80% de los CM luminales, estos tumores expresan receptores de estrógenos (RE), con una alta expresión de genes asociados a células epiteliales luminales del ducto mamario, distinguiéndose en dos tipos el A y B. El luminal A constituye el 50% al 60%, y es considerado como el subtipo de mejor pronóstico, con menor incidencia de recaídas y un mayor periodo de supervivencia. Por

su parte, el luminal B (HER + y HER -), constituye el 10% al 20%, y representan una expresión moderada de RE, evidenciando el peor pronóstico (5).

El tratamiento del CM ha cambiado drásticamente a lo largo del contexto histórico evolutivo del cáncer mamario, mostrando diversos contrastes, partiendo desde una praxis muy agresiva enfocada en una mastectomía radical, hasta una cirugía conservadora, radioterapia y manejo coadyuvante (6). No obstante, en la actualidad la nueva clasificación del CM en base a la biología molecular ha influido directamente en el esquema terapéutico, la valoración del riesgo y los criterios pronósticos de los tumores mamarios (7,8).

Considerando las repercusiones y alta incidencia del CM, el propósito de este estudio fue poner en contexto la prevalencia, factores de riesgo del cáncer luminal de mama, basándose en una clasificación molecular, y en base a esta información evaluar según el subtipo luminal A y B, la terapia endocrina y quimioterapia.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una neoplasia que afecta primordialmente a mujeres, correspondiendo el 22.7% del total de cánceres femeninos; estos tumores pueden presentarse en cualquier etapa de la vida de una mujer, sin embargo, suelen debutar durante la vida adulta (9). A nivel mundial, en el año 2020, a 2.3 millones de mujeres se les diagnosticó de CM y a finales de este año y cerca de 7.8 millones de personas que fueron diagnosticadas 5 años anteriores con esta patología seguían con vida, cifras que le han otorgado a este cáncer como uno de los más prevalentes en todo el mundo (10).

En Europa Occidental se ha observado tasas de incidencia muy representativas, diagnosticándose alrededor de 370.000 casos anualmente, lo que se traduce con un 27.4% del total de pacientes con cáncer, en contraste en Asia Oriental las cifras de esta patología son más bajas (11). Por su parte, la región de las Américas es una de las zonas a nivel mundial que han presentado una cuarta parte de los casos incidentes de CM durante el 2020, poniéndose en evidencia las grandes disparidades en la prevalencia del CM en contraste con países con elevados recursos económicos (10). Específicamente, en países de Latinoamérica y el Caribe, en el 2020, se realizaron 210.000 nuevos diagnósticos de CM, y según grupos etarios las más afectadas fueron las mujeres de 50 años o más en comparación con el 19% de pacientes residentes en América del Norte (12).

Mundialmente el CM constituye el 12.5% de cánceres diagnosticados y ocupa el quinto lugar en mortalidad después del pulmonar, colorrectal, hepático y gástrico (13). En este contexto, en el 2020, cerca de 685.000 mujeres fallecieron por CM, la mayoría de estas defunciones se produjeron en África Subsahariana y Polinesia (10). Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el CM es la segunda causa de muerte por tumores malignos, superada solo por el cáncer de pulmón, proyectándose que para en 2030, se diagnostiquen 596.000 casos nuevos y más de 142.100 muertes en la región (12). En América Latina, Cuba y Uruguay presentan las tasas más elevadas de incidencia del CM (14). En nuestro país, según datos del 2018, la prevalencia de CM fue del 18.2%. (15) Según el Instituto de Estadísticas y Censos en el 2020, la neoplasia maligna de mama ocupó el treceavo lugar en la lista general de muertes, atribuyéndose 736 fallecimientos de mujeres por esta causa (16).

La supervivencia por cáncer de mama a los 5 años excede del 90% en países desarrollados, mientras que en países con déficit de recursos económicos oscila entre el 40% al 66%, estimándose

que los años de vida perdidos ajustados y el grado de discapacidad de mujeres con CM, superan a otros tipos de neoplasias (10). La enfermedad puede desarrollarse en asociación a factores genéticos y hormonales (17), entre los que se incluyen: obesidad, consumo de tabaco y/o alcohol (18), antecedentes familiares de CM, radiación, antecedentes reproductivos y hormonales, medio ambiente, sedentarismo, entre otros (19).

La carga de la enfermedad puede reducirse mediante la identificación y tratamiento temprano, por lo que es estrictamente necesario la aplicación del tamizaje mamográfico, en mujeres a partir de los 50 años (20). Sin embargo, dada la multiplicidad de características moleculares, pronóstico y manejo terapéutico del CM, las opciones diagnósticas moleculares han mostrado gran relevancia clínica, aunque presentan una seria limitación en el costo y disponibilidad (21). En este contexto, según el perfil de expresión, la gran mayoría de tumor ER + (receptor de estrógenos) y /o PR + (receptor de progesterona) son los subtipos luminales, estos se dividen en tumores tipo A y B, siendo los primeros típicamente de bajo grado, de mejor pronóstico y los más frecuentes (22).

Ante lo expuesto, por la alta prevalencia del CM y las repercusiones en la morbimortalidad, se ha propuesto esta investigación bibliográfica, enfocada en recabar información sobre el cáncer luminal, el cual es un subtipo molecular del CM, que se caracteriza por expresar marcadores biomoleculares de células epiteliales luminales con receptores hormonales. Por lo que se ha planteado la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia, factores de riesgo y tratamiento del cáncer luminal de mama?

3. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación se encuentra sustentada en las prioridades locales de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013-2017, en el área de neoplasias, línea de mama, sublínea de nuevas tecnologías (23).

El presente estudio presentará información importante y relevante sobre prevalencia, factores de riesgo y tratamiento del cáncer luminal de mama, considerándose que los principales beneficiarios serán los profesionales de salud que tengan acceso a este informe de investigación, además de manera indirecta resultarán beneficiadas las pacientes que sean atendidas por estos servidores, sobre todo en lo referente al enfoque preventivo de los factores de riesgo y también al diagnóstico oportuno, de manera que pueda instaurarse un manejo terapéutico ágil y certero, que influya positivamente en la reducción de la morbimortalidad en mujeres con esta patología.

Los resultados de esta investigación serán subidos a las plataformas virtuales de la Universidad Católica de Cuenca, además de que se planteará la publicación de los resultados de este estudio en una revista indexada. El estudio fue factible pues se contaron con los recursos técnicos, metodológicos, humanos y económicos para su aplicabilidad.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama se define como: “el desarrollo acelerado y descontrolado de las células del epitelio glandular de los conductos o lobulillos mamarios, las mismas que han incrementado su reproducción y que pueden extenderse y dirigirse a través de la sangre a cualquier parte del organismo formando metástasis” (24).

Según la Organización mundial de la Salud (OMS), el CM es la patología más frecuente dentro de la población de sexo femenino, predominantemente está en mujeres de edades entre los 45 y 60 años, por lo cual actualmente está catalogado como un problema grave de salud pública, que tiene altas tasas de morbilidad en países desarrollados así como en aquellos en vías de desarrollo (25).

4.2. Cáncer luminal de mama

El cáncer de mama luminal comprende una clasificación del subtipo molecular del CM, caracterizado por la expresión de marcadores de células epiteliales luminales y receptores hormonales, los cuales se clasifican en tumores de tipo luminal A que son, generalmente, de bajo grado histológico y con muy buen pronóstico. Se caracterizan por ser HER2 negativos, con baja expresión de genes implicados en proliferación celular y elevada expresión de genes relacionados con el receptor de estrógenos. A diferencia de los tumores tipo luminal B, suelen ser de mayor grado histológico y peor pronóstico, además, pueden sobre expresar HER2, con una elevada expresión de genes implicados en mitosis y proliferación celular (26,27).

4.3. Factores de riesgo del cáncer de mama luminal

Los factores de riesgo del cáncer de mama luminal son significativos e incluyen aquellos que son modificables y no modificables, además se caracterizan por la expresión de marcadores de células epiteliales luminales y son receptores hormonales positivos, razón por la cual los factores de riesgo están relacionados con estas características (28).

- **Edad avanzada:** en mujeres con grupos etarios entre los 50 años y 70 años , el riesgo de presentar cáncer de mama aumenta significativamente, pues existe una relación entre un subtipo molecular en particular del cáncer y la edad de la mujer, siendo así que en pacientes mayores de 70 años el subtipo luminal A es el más frecuente, debido a “la acumulación de un gran número de alteraciones celulares y la exposición a carcinógenos potenciales da como resultado un aumento de la carcinogénesis con el tiempo” (28).
- **Antecedentes familiares:** aproximadamente entre el 13 y el 19 % de las pacientes diagnosticadas con CM informan que un familiar de primer grado está afectado por la misma patología. Además, el riesgo de ser diagnosticada de esta neoplasia aumenta significativamente a medida que se eleva el número de familiares de primer grado afectados, la probabilidad es mayor cuando los parientes afectados tienen menos de 50 años. Esta asociación está determinada por cambios epigenéticos, así como por factores ambientales que actúan como desencadenantes (29).
- **Factores hormonales y reproductivos:** terapia hormonal de reemplazo, menarquía catalogada como precoz (<12) y menopausia en fase tardía (> 50 años), por la larga data de exposición a los estrógenos (30). La nuliparidad, se relaciona con la diferenciación irreversible de células que se localizan en la glándula mamaria, por lo tanto, son más vulnerables a cambios neoplásicos (30). Los antecedentes de abortos también muestran una relación de riesgo, debido

a que el epitelio mamario no madura completamente aumentando el riesgo de cambios a nivel de los genes, debido a los niveles altos de estrógenos en el “epitelio mamario” (30).

- **Obesidad, sobrepeso y sedentarismo:** causan elevación de los estrógenos, especialmente en mujeres que ya han sufrido la menopausia, debido a que el tejido adiposo favorece a la concentración de dichas hormonas (31).
- **Alcoholismo:** debido a que los productos que contienen etanol actúan directamente sobre las membranas celulares del epitelio mamario incrementado los niveles de estrógeno (32).
- **Tabaquismo:** durante el consumo de cigarrillo se liberan alrededor de 7000 sustancias químicas, que son tóxicas y carcinógenas, las cuales atraviesan la membrana de las células almacenándose en los tejidos grasos de la glándula mamaria, la prolongada exposición provoca mayor riesgo de cáncer de mama (33).

4.4. Tratamiento

4.4.1 Terapia endocrina – hormonal:

La terapia endocrina podría usarse como neoadyuvante o adyuvante en pacientes con subtipo luminal-molecular de cáncer de mama, es eficaz en casos de recurrencia o metástasis del cáncer de mama. Dado que la expresión de moduladores y degradadores selectivos de los receptores estrogénicos (RE), el cual es un fenómeno muy frecuente en pacientes con cáncer de mama, su bloqueo mediante terapia hormonal se usa comúnmente como una de las posibles modalidades de tratamiento. La terapia endocrina tiene como objetivo reducir los niveles de estrógeno o evitar que las células de cáncer de mama sean estimuladas por estas hormonas (28).

Los tipos más comunes de terapia endocrina incluyen: los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), los degradadores de los receptores de estrógeno (SERD) y los inhibidores de la aromatasa (IA) (28).

- **Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM):** los SERM, como: el “tamoxifeno, el toremifeno, el bazedoxifeno y el raloxifeno”, son anti-estrógenos que compiten con el estrógeno al unirse a sus receptores. Esta unión cambia la conformación del dominio de unión al ligando del ER y, una vez que el ER se transloca al núcleo, bloquea el reclutamiento de cofactores y la posterior transcripción de genes involucrados en la progresión del ciclo celular, proliferación o migración celulares (34).
- **Degradadores selectivos de los receptores de estrógeno (SERD):** para contrarrestar la gran proporción de tumores resistentes a tamoxifeno, se ha desarrollado un nuevo tipo de agentes terapéuticos con un mecanismo de acción diferente ya que bloquean por completo la vía de señalización del ER. Fulvestrant, es el principal SERD administrado, una vez que se une al receptor de estrógeno, inhibe la dimerización del receptor y luego bloquea la translocación del receptor de estrógeno al núcleo, lo que lleva a su degradación (35).
- **Inhibidores de la aromatasa (IA):** la aromatasa es una enzima del citocromo P50 involucrada en la síntesis de andrógenos y estrógenos. La aromatasa se encuentra en la mama, el útero y otros tejidos sensibles al estrógeno en niveles específicos según el estado de la menopausia. La expresión de esta enzima aumenta en los tumores de mama y se asocia con niveles altos de estrógeno, por lo que promueve la proliferación tumoral estrogénica positiva (36).

Los inhibidores de la aromatasa (IA) bloquean la actividad de esta enzima, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de estrógenos. Los IA actuales se pueden clasificar en dos categorías: IA esteroideos e IA no esteroideos. El exemestano, un AI esteroideo el cual se une irreversiblemente al sitio de unión del sustrato de la aromatasa, lo que lleva a su inactivación. Los IA no esteroideos incluyen letrozol y anastrozol. Ambos se unen de

manera no covalente y competitiva al sitio de unión del sustrato de la aromatasa y previenen la unión de los andrógenos al saturar el sitio de unión (37).

4.4.2 Quimioterapia:

Es un tratamiento sistémico del cáncer de mama y puede ser neoadyuvante o adyuvante. La elección del más adecuado se individualiza según las características del tumor mamario. La quimioterapia neoadyuvante, se utiliza para cánceres de mama localmente avanzados, cánceres de mama inflamatorios, para reducir el estadio de tumores grandes o en tumores pequeños con subtipos moleculares de peor pronóstico que pueden ayudar a identificar pronósticos y factores predictivos de respuesta y pueden administrarse por vía intravenosa o por vía oral. Actualmente, el tratamiento incluye la aplicación simultánea de los esquemas siguientes fármacos: “carboplatino, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/capecitabina, taxanos (paclitaxel, docetaxel) y antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina)” (28).

La quimioterapia de combinación (o poliquimioterapia) da como resultado tasas de respuesta más altas que la quimioterapia de agente único, ofrece potencialmente ventajas tales como posibilidades de una mejor eficacia y reducción de la dosis mientras aumenta o mantiene la eficacia, menor toxicidad y reducción o retraso en el desarrollo de resistencia a los medicamentos (38).

- **Los agentes alquilantes:** son utilizados frecuentemente en la quimioterapia antineoplásica debido a que interrumpen la replicación celular. Su mecanismo de acción se centra en modificar estructuralmente el ADN creando enlaces covalentes entre los grupos alquilo y moléculas nucleófilas, generalmente las bases nitrogenadas, entre las que están

“carmustine, ciclofosfamida, carboplatino, cisplatino, dacarbazina, estramustina, estreptozotocina, ifosfamida, melfalan, oxaliplatino, procarbazona, temozolamida” (38).

- **Los antibióticos citotóxicos:** son de origen natural y actúan sobre el ADN. Son producidos por especies de hongos, cuya acción se basa modificar del crecimiento de las células. Las antraciclinas pertenecen a este grupo que se originan del hongo *Streptomyces* entre estos se encuentran “bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, mitomicina C, mitoxantrone”. La molécula de antraciclina se intercala en las bases del ADN. Produciendo alteraciones en la replicación y en la transcripción de las proteínas. Al mismo tiempo actúan sobre la topoisomerasa II la cual se encarga de mantener la estructura terciaria de la cadena del ADN, causando su fragmentación y la alteración de los procesos de reparación celular (muerte celular) (39).
- **Los antimetabolitos:** se caracterizan por tener una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermedio celular. Suelen ser usados de primera línea, en tumores de rápido crecimiento. Los análogos de las pirimidinas son de gran importancia en los tratamientos anticancerígenos por su amplio espectro. Así aumenta la cantidad de malformaciones de origen genético durante la replicación. Entre los cuales se encuentran capecitabina, citarabina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexate, tegafur (40).
- **Agentes del uso mitocondrial:** estos son medicamentos que se caracterizan por unirse a las proteínas microtubulares e impiden el ensamblaje de los microtúbulos (fase M del ciclo celular), produciendo la destrucción del huso mitótico. Entre los cuales se encuentran paclitaxel, docetaxel, vinblastina, vincristina, vindestina, vinorelbina (40).

- **Inhibidores de la topoisomerasa:** son enzimas que se encargan de alterar la estructura del ADN provocando la ruptura de las cadenas y manteniéndolas rotas, actúan en eventos tales como la transcripción, replicación o mitosis. Estas son enzimas de dos tipos: topoisomerasa tipo I, cuya acción es desenrollar la cadena de ADN y tipo II, que se encargan de romper y empalmar la doble cadena de ADN. Los derivados de la camptotecina (irinotecán y topotecán) se encargan de inhibir la topoisomerasa tipo I y sus derivados de la epipodofilotoxina (etopósido y tenipósido) al tipo II. Así se evita la transcripción como la replicación del ADN al romper sus cadenas y producir la muerte celular (41).

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General:

- Compilar información actualizada sobre la prevalencia, factores de riesgo y tratamiento del cáncer luminal de mama.

5.2. Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia del cáncer luminal de mama.
- Detallar los factores de riesgo relacionados con el cáncer luminal de mama.
- Evaluar la terapia endocrina y quimioterapia en el manejo del cáncer luminal de mama.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1. Tipo de estudio:

Revisión bibliográfica

6.2. Criterios de elegibilidad:

Se usaron 33 estudios con texto completo publicados en un periodo 2017 al 2022, con diseños retrospectivos o prospectivos, descriptivos, y analíticos y ensayos clínicos controlados; con categorización de cuartil (Q1 a Q4), según el portal de Scimago journal & country rank, sin discriminación de idioma.

6.3. Criterios de exclusión:

Series de casos, estudios con diseños cualitativos, tesis de pregrado y postgrado, opinión de expertos, cartas al editor y guías de práctica clínica.

6.4. Fuentes de información:

La búsqueda de los artículos a ser incluidos en esta revisión bibliográfica se realizó en diferentes plataformas electrónicas tales como: Pubmed, Uptodate, Cochrane, Scopus y LILACS.

6.5. Estrategia de búsqueda:

La exploración de información inició en las diferentes bases de datos electrónicas, para ello se aplicaron palabras claves tanto en inglés (Breast Neoplasms, Breast Carcinoma In Situ, Hereditary Breast Cancer) como en español (neoplasias de la mama, detección precoz del cáncer, neoplasias de la mama unilaterales, terapéutica). Además, con el objetivo de optimizar la búsqueda de la información se aplicaron operadores booleanos como: AND, OR y NOT.

6.6. Selección de estudios:

La búsqueda y selección de estudios incluyó artículos publicados entre el 2017 al 2022, con cabal cumplimiento con los criterios de elegibilidad planteados en esta investigación (anexo 1).

6.7. Procedimiento de extracción y recopilación de datos:

En los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y con los objetivos de la investigación, se extrajo la información siguiendo los ítems de la Guía Prisma, de forma general los datos relevantes se condensaron en tablas donde se registró los siguientes datos: autor, año, lugar, cuartil, revista, número de participantes, diseño metodológico y medidas de resumen de datos de cada uno de los artículos (anexo 2).

6.8. Síntesis de resultados:

Los resultados fueron presentados en orden de los objetivos propuestos en tablas simples personalizadas.

6.9. Lista de datos:

La información recogida de los artículos incluidos en el análisis se basó principalmente en tres aspectos: en primera instancia, la prevalencia del cáncer de mama luminal, en segunda instancia, los factores de riesgo y en un tercer momento, se registró la terapia de manejo de este tipo de neoplasias.

6.10. Conflicto de interés:

El autor de la investigación declara no presentar conflictos de interés.

6.11. Financiamiento:

Autofinanciado por el autor.

7. RESULTADOS

7.1. Prevalencia de cáncer luminal de mama

Se consideraron once artículos para la revisión de la prevalencia de cáncer luminal, los cuales mostraron resultados variables en cuanto a los subtipos de dicha neoplasia. En Luminal A fue el más predominante a decir de los resultados mostrados por diversos autores con prevalencias que fluctuaron entre un 50,7% al 65,73% (42–48). Sin embargo, Isaac et al., (49), Medina et al., (50), Haque et al., (51), Rweyemamu et al., (52), concluyeron prevalencias inferiores de 33,30%, 37,50%, 43%, 44,50% respectivamente (tabla 1).

Con respecto al cáncer luminal B se constató según Gago et al., (46), Maffuz et al., (48), Ma et al., (43), Haque et al., (51), Issac et al., (49), Alabdulkareem et al., (42), Rweyemamu et al., (52), Pérez et al., (45), Van et al., (44), las frecuencias de este subtipo de CM se presentaron con cifras porcentuales de 10,50%, 10,91%, 13,50%, 16%, 16,80%, 21,10%, 22,40%, 24,40% 25,90% respectivamente; a diferencia de Pata et al., (47) y Medina et al., (50) quienes evidenciaron valores superiores con 26% y 31,40% (tabla 1).

TABLA 1: prevalencia del cáncer luminal de mama.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variable	Prevalencia (%)
Maffuz et al (48)	2017	México	Transversal	4411 mujeres	Luminal A Luminal B	65,73 10,91
Medina et al (50)	2017	Perú	Retrospectivo	280 mujeres	Luminal A Luminal B	37,50 31,40
Pérez et al (45)	2020	México	Transversal	92 mujeres	Luminal A Luminal B	63,30 24,40
Pata et al (47)	2019	Italia	Retrospectivo	3014 mujeres	Luminal A Luminal B	65 26
Van et al (44)	2019	Países Bajos	Transversal	10325 mujeres	Luminal A Luminal B	56 25,90
Alabdulkareem et al (42)	2018	Estados Unidos	Retrospectivo	168 mujeres	Luminal A Luminal B	50,70 21,10
Issac et al (49)	2019	California	Retrospectivo	5861 mujeres	Luminal A Luminal B	33,30 16,80
Gago et al (46)	2021	España	Retrospectivo	196 mujeres	Luminal A Luminal B	64,90 10,50
Haque et al (51)	2018	Estados Unidos	Retrospectivo	13939 mujeres	Luminal A Luminal B	43 16
Ma et al (43)	2017	China	Retrospectivo	2658 mujeres	Luminal A Luminal B	57,10 13,50
Rweyemamu et al (52)	2021	Tanzania	Transversal	263 mujeres	Luminal A Luminal B	44,50 22,40

Elaborado por: Jorge Carrasco

7.2. Factores de riesgo relacionados con cáncer luminal de mama

En nueve artículos se analizaron los factores de riesgo de CM luminal. En la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de organizar y consolidar la información de los autores, se agrupó estos factores en los relacionados con el estado nutricional, los ginecológicos y obstétricos, hábitos tóxicos y antecedentes patológicos familiares.

En relación al estado nutricional, en consenso todos los autores concluyeron que las mujeres con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 presentaron un aumento de las probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de mama de tipo luminal, con asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) e intervalos de confianza concluyentes en función a la razón de productos cruzados (52–60) (tabla 2).

Según los antecedentes ginecológicos y obstétricos de las mujeres, según las conclusiones de Rweyemamu et al., (52), Park et al., (53), Zhang et al., (55), Hernández et al., (56), Li et al., (57) y Gauded et al., (58), las mujeres con antecedentes de menarquia antes de los 12 años mostraron un mayor riesgo de desarrollar CM tipo luminal. Referente a la gestación, aquellas pacientes con embarazos tardíos también fueron consideradas como un determinante de riesgo para este subtipo molecular de CM, pues la razón de momios fue superior a la unidad y relación estadística ($p < 0.05$) (52,53,55,57,58,60) (tabla2).

La menopausia tardía según seis autores fue enunciada como un factor determinante en la relación de riesgo de CM luminal (55–58,60). Concomitantemente, la terapia hormonal sustitutiva, según lo expuesto por Ellingjord et al., (54), Zhang et al., (55), Hernández et al., (56), Gauded et al., (58), Abdel et al., (60) aumentó las probabilidades de ser diagnosticadas de CM luminal, corroborando un odds ratio de riesgo con asociación estadística ($p < 0.05$) (tabla 2).

En referencia a los hábitos tóxicos, aquellas mujeres que presentaban antecedentes de alcoholismo presentaron mayor probabilidad de presentar CM luminal (53–56,58,59). Además, el consumo de tabaco, según las conclusiones de Ellingjord et al., (54), Zhang et al., (55), Gauded et al., (58), Dale et al., (59) y Abdel et al., (60), aumentó las posibilidades de ser diagnosticadas de este tipo molecular de CM (tabla 2).

Finalmente, de acuerdo a los antecedentes patológicos familiares, las mujeres que presentaron antecedentes de cáncer de mama en primer grado de consanguinidad, según los autores Park et al., (53), Hernández et al., (56), Gauded et al., (58) y Abdel et al., (60), observaron que este factor presentó una asociación estadísticamente significativa con esta patología ($p < 0.05$) (tabla 2).

TABLA 2: factores de riesgo del cáncer luminal de mama.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Variable	Or	Ic	Valor p
Rweyemamu et al (52)	2021	Tanzania	Transversal	263 mujeres	Menarquia temprana < 12 años	1,2	1,2 5,7	<0.001
					Embarazo tardío	2,7	1,1 4,1	<0.018
Park et al (53)	2017	Corea	Transversal	4647 mujeres	Antecedente familiar CM primer grado	1,6	1,1 2,3	<0.001
					Menarquia temprana < 12 años	2,1	1,4 3,2	<0.001
					Embarazo tardío	5	3 3	<0.001
					IMC ≥30	1,3	1,0 1,7	<0.001
					Alcoholismo	2	0 6	<0.001
						1,9	1,1 3,3	<0.001
Ellingjord et al (54)	2018	Noruega	Transversal	4402 mujeres	Alcoholismo	6	5 3	<0.001
					Tabaquismo	1,1	1,0 1,3	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal	8	1 8	<0.001
					IMC ≥30	1,2	1,1 1,3	<0.001
					Alcoholismo	3	1 7	<0.001
					Tabaquismo	1,2	1,0 1,3	<0.001
Zhang et al (55)	2019	Japón	Transversal	8067 mujeres	Uso de terapia de reemplazo hormonal	2,2	1,8 2,6	<0.001
					IMC ≥30	3	8 5	<0.001
					Menarquia temprana < 12 años	1,3	1,7 2,2	<0.001
					Tabaquismo	1,3	1,0 1,7	<0.001
					Embarazo tardío	3	2 4	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal	1,1	1,6 1,8	<0.001
					Embarazo tardío	3	8 6	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal	1,2	1,8 1,9	<0.001
					7	1 8	<0.001	
					1,0	1,0 1,4	<0.001	
					0	7 3	<0.001	

						1,8	1,3	2,6	
					Menopausia tardía	9	6	2	<0.001
					Alcoholismo	1,0	1,6	1,7	
						9	6	9	<0.001
					IMC ≥ 30	1,0	1,0	1,0	
						4	1	7	<0.001
					Menopausia tardía	1,0	1,0	1,0	
						5	2	8	<0.001
Hernández et al (56)	2022	España	Transversal	1796 mujeres	Alcoholismo	1,0	1,9	2,0	
						1	9	2	<0.001
					Menarquia temprana < 12 años	1,0	1,8	2,3	
						6	2	7	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal		1,0	2,3	
					Antecedente familiar CM primer grado	1,6	8	6	<0.001
						1,4	1,9		
						4	4	2,2	<0.001
					Menarquia temprana < 12 años	1,2	1,9	1,6	
						8	9	7	<0.034
					Menopausia tardía	3,1	1,6	6,0	
Li et al (57)	2017	Asia	Transversal	1256 mujeres		1	1	2	<0.02
					IMC ≥ 30	2,5		4,1	
						8	1,6	4	<0.001
					Embarazo tardío	1,4	1,1	1,7	
						1	7	0	<0.001
					Embarazo tardío	1,5	1,4	1,6	
						4	2	7	<0.001
					Menarquia temprana < 12 años	1,0	1,0	1,1	
						9	3	5	<0.001
					Menopausia tardía	1,1	1,0		
Gauded et al (58)	2018	Asia	Transversal	630336 mujeres		3	6	1,2	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal	1,2	1,2	1,3	
					Antecedente familiar CM primer grado	5	0	0	<0.001
						1,4	1,3	1,4	
						2	6	9	<0.001
					Alcoholismo	1,4	1,3	1,5	
						5	2	9	<0.001

					Tabaquismo	1,0 7	1,0 3	1,1 1	<0.001
					IMC \geq 30	1,1 9	1,1 3	1,2 6	<0.001
Dale et al (59)	201 7	Norueg a	Transversa l	4952 mujeres	Alcoholismo	1,2 6	1,0 9	1,4 5	<0.001
					Tabaquismo	1,1 3	1,0 3	1,2 3	<0.001
					IMC \geq 30	1,3 2	1,1 0	1,5 8	<0.001
					Embarazo tardío	1,1 6	1,0 3	1,3 1	<0.001
					Menopausia tardía	1,5 5	1,2 8	1,8 8	<0.001
Abdel et al (60)	202 0	Canadá	Transversa l	2370 mujeres	Tabaquismo	1,3 5	1,1 5	1,6 1,6	<0.001
					IMC \geq 30	1,0 1	1,0 0	1,0 2	<0.001
					Uso de terapia de reemplazo hormonal	1,1 7	1,0 7	1,2 8	<0.001
					Antecedente familiar CM primer grado	1,4 8	1,3 4	1,6 5	<0.001

Elaborado por: Jorge Carrasco

7.3. Terapia endocrina y quimioterapia del manejo del cáncer luminal de mama

En referencia al manejo terapéutico del cáncer luminal, se observó una diferenciación en el tratamiento en función al subtipo molecular, específicamente en el cáncer luminal A, por expresar receptores de estrógeno, responden adecuadamente a la terapia hormonal, no obstante, el luminal B, el cual sobre expresa el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), suele utilizarse quimioterapia. En este contexto, se ha resumido en la tabla 3 los resultados de los ensayos clínicos controlados que se compilaron en esta revisión bibliográfica, analizándose la utilidad de los diferentes fármacos de acuerdo con los eventos de respuesta y periodos de seguimiento especificados individualmente en cada estudio.

Es así que Decensi et al., (61), Yu et al., (62) y Dar et al., (63), demostraron que la aplicabilidad de Tamoxifeno al compararlo con el placebo tuvo un efecto protector al valorar el intervalo libre de recurrencia a distancia de la enfermedad en un periodo de 5, 15 y 25 años respectivamente, presentándose un Hazard ratio (HR) con características protectoras (<1), ratificado por los intervalos de confianza, con una relación estadísticamente significativa ($p<0.05$).

Sledge et al., (64) y Mehta et al., (65), determinaron que la combinación de Abemaciclib y Fulvestrant y Fulvestrant más Anastrozol, como terapéutica hormonal para el cáncer luminal A, mostró características protectoras en lo que respecta a la supervivencia libre de la enfermedad a un seguimiento de 9 y 5 años respectivamente, igualmente con valores estadísticamente significativos ($p<0.05$) (tabla 3).

Regan et al., (66) y, identificaron que al evaluar el Tamoxifeno como tratamiento estándar y compararlo con el Letrozol, la supervivencia libre de la enfermedad a los 8 años con este medicamento aumentó en un 18% (HR 0.82; IC95%: 0.74-0.92; $p:0.0002$). Ruhstaller et al., (67),

estableció esta misma comparación, entre el Tamoxifeno y el Letrozol, no obstante, no encontró diferencias en los grupos experimental y control al valorar los casos libres de enfermedad en 10 años de seguimiento (HR: 0,91; IC 95%: 0,81-1,01; p: 0.05). Hortobagyi et al., (68) también valoró la respuesta de la Letrozol más Ribociclib versus solo el Letrozol, observando que esta combinación aumentó el 36% la supervivencia sin enfermedad a los 26 meses con asociación estadística ($p < 0.05$) (tabla 3).

La utilidad del Anastrozol fue valorada en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de Cuzick et al., (69) y Forbes et al., (70) en el primer estudio se comparó con placebo y en el segundo con Tamoxifeno. Cuzick et al., (69) identificaron que la supervivencia libre de la enfermedad por cáncer luminal A, en un seguimiento de casos a los 5 años con Anastrozol fue de alrededor del 49% (HR:0.51; IC 95%: 0.39-0.66; p:0.0001). Contrariamente, Forbes et al., (70) observaron que el Anastrozol contrastándolo con una terapia estándar con Tamoxifeno, no presentó diferencias entre el grupo experimental y el control en la reducción en el intervalo libre de recurrencia de la enfermedad a los 7 años (tabla 3).

En lo que respecta al manejo de cáncer Luminal B, de manera general varios autores identificaron que este subtipo molecular tuvo una buena respuesta a la Quimioterapia, pues la aplicación simultánea de los esquemas de taxanos, antraciclinas, alquilantes y antimetabolitos, mostraron características protectoras en la supervivencia libre de enfermedad e intervalo libre de recurrencia (tabla 3).

Bines et al., (71), comprobaron que el uso simultáneo de fármacos tipo taxanos, antimetabolitos y agentes alquilantes que incluyeron: docetaxel, fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, aumentó la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en un 59%, sustentado con una relación

estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Coincidentemente, Mobus et al., (72), en su estudio donde se administró placebo y en otro grupo Epirubicina secuencial idd, paclitaxel y ciclofosfamida, el HR mostró un rango de protección en la curación a un seguimiento de 10 años (HR: 0.72; IC 95%: 0.60-0.87; $p: 0.0007$) (tabla 3).

De esta manera los autores Jensen et al., (73), en su ECA demostraron que la sinergia de Levamisol, Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, demostraron que un 86% de pacientes en 10 años de seguimiento presentaron una supervivencia libre de la enfermedad, así como también para el intervalo libre de recurrencia a distancia durante dicho periodo de tiempo fue de 52%. De igual manera Earl et al., (74), identificaron que la quimioterapia a base de Fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida, evidenciaron un efecto protector en la curación y recurrencia a los 3.5 años de seguimiento, demostrando asociación estadística ($p < 0.05$) (tabla 3).

Contrariamente lo expuesto, pese a que Hiller et al., (75), concluyeron que el HR para la reducción de riesgo y recurrencia por cáncer luminal B al aplicar quimioterapia a base de Paclitaxel, epirubicina y ciclofosfamida, comparada con el tratamiento estándar de Gemcitabina, paclitaxel, epirubicina, ciclofosfamida, fue de 0.97, no encontraron asociación estadística y los intervalos de confianza no fueron concluyentes (IC 95%: 0,86-1,1; $p: 0.64$) (tabla 3).

TABLA 3: terapia endocrina y quimioterapia en el manejo del cáncer luminal de mama.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Mujeres	Tratamiento estándar	Tratamiento Experimental	Evento	Tiempo	H	Ic ³	Valor p	
									r ²	95%		
Ruhstaller et al (67)	2019	EEUU	ECA ¹	8010	Tamoxifeno	Letrozol	Supervivencia libre de la enfermedad	10 años	0,91	0,81	1,01	0,05
Regan et al (66)	2021	EEUU	ECA ¹	6182	Tamoxifeno	Letrozol	Supervivencia libre de la enfermedad	8 años	0,82	0,74	0,92	0,0002
Hortobagyi et al (68)	2018	EEUU	ECA ¹	668	Letrozol	Letrozol más ribociclib	Supervivencia libre de la enfermedad	26 meses	0,74	0,51	1,07	0,001
Decensi et al (61)	2019	Italia	ECA ¹	500	Placebo	Tamoxifeno	Intervalo libre de recurrencia a distancia	5 años	0,25	0,07	0,08	0,02
Yu et al (62)	2019	Estocolmo	ECA ¹	247	Placebo	Tamoxifeno	Intervalo libre de recurrencia a distancia	15 años	0,57	0,35	0,94	0,001
Dar et al (63)	2021	Estocolmo	ECA ¹	565	Placebo	Tamoxifeno	Intervalo libre de recurrencia a distancia	25 años	0,31	0,17	0,05	0,001
Sledge et al (64)	2020	EEUU	ECA ¹	669	Fulvestrant	Abemaciclib más Fulvestrant	Supervivencia libre de la enfermedad	9 años	0,75	0,06	0,94	0,01
Mehta et al (65)	2019	Canadá	ECA ¹	707	Anastrozol	Fulvestrant más anastrozol	Supervivencia libre de la enfermedad	5 años	0,73	0,58	0,92	0,03
Cuzick et al (69)	2020	Reino Unido	ECA ¹	3864	Placebo	Anastrozol	Supervivencia libre de la enfermedad	5 años	0,51	0,39	0,06	0,0001
Forbes et al (70)	2021	EEUU	ECA ¹	2980	Tamoxifeno	Anastrozol	Intervalo libre de recurrencia a distancia	7 años	0,89	0,64	1,03	0,49

Jensen et al (73)	2021	Milán	ECA ¹	460	Placebo	Levamisol, ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo	Supervivencia libre de la enfermedad	10 años	0,14	0,06	0,03	0,001
							Intervalo libre de recurrencia a distancia	10 años	0,48	0,27	0,08	0,001
Earl et al (74)	2021	EEUU	ECA ¹	800	Bevacizumab, fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida	Fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida	Supervivencia libre de la enfermedad	3,5 años	0,38	0,33	0,06	0,001
							Intervalo libre de recurrencia a distancia	3,5 años	0,43	0,27	0,05	0,001
Hiller et al (75)	2017	Irlanda	ECA ¹	3152	Gencitabina, paclitaxel, epirrubicina, ciclofosfamida	Paclitaxel, epirrubicina, ciclofosfamida	Supervivencia libre de la enfermedad	10 años	0,97	0,86	1,01	0,64
Bines et al (71)	2020	Italia	ECA ¹	120	Docetaxel, fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida	Fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel	Supervivencia libre de la enfermedad	5 años	0,41	0,22	0,07	0,0052
Mobus et al (72)	2018	Alemania	ECA ¹	1154	Placebo	Epirrubicina secuencial idd, paclitaxel y ciclofosfamida	Supervivencia libre de la enfermedad	10 años	0,72	0,06	0,08	0,0007

Abreviaturas: ECA¹: ensayo clínico controlado; HZ²: Hazard Ratio; IC³: intervalo de confianza

Elaborado por: Jorge Carrasco

8. DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica por unanimidad el subtipo molecular luminal A, según lo concluido por los autores consultados fue la neoplasia mamaria más frecuente, con cifras que oscilaron entre 33% a 65,7% (42–52). A diferencia del luminal B, que presentó valores porcentuales que fluctuaron entre un 10,5% al 31,40% (42–52). Teóricamente, el luminal A expresa receptores hormonales estrogénicos, siendo por fortuna el tipo más común, con el mejor pronóstico y con menor recidivancia, contrariamente, al luminal B, al ser un cáncer que presenta una mayor expresión genética, principalmente el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2), se cataloga como el grupo de tumores con peor pronóstico (76).

En cuanto a los factores de riesgo asociados con cáncer luminal de mama, en consenso los autores observaron la influencia de diversos determinantes en función al estado nutricional, los antecedentes ginecológicos, obstétricos, familiares y hábitos tóxicos. Referente a las características nutricionales, indudablemente las mujeres obesas, mostraron un aumento de probabilidades para el desarrollo de CM tipo luminal (52–60). Fenómeno atribuible al hecho de que el exceso de adiposidad está asociado con la hipertrofia de los adipocitos y muerte celular, activando el factor nuclear KB, responsable de la transcripción que induce a la expresión de mediadores proinflamatorios, elevando los niveles de aromatasa y una mayor expresión de estrógenos a andrógenos, proceso activa la inflamación subclínica crónica del tejido adiposo, desarrollando tumores dependientes de estrógenos (31).

La menarquia temprana (<12 años) según múltiples autores elevó las probabilidades de CM luminal (52,53,55–58). La explicación de dicha asociación se sustenta en el hecho de que una menarquia precoz implica un establecimiento más temprano de los ciclos ovulatorios y un aumento de la

duración de la exposición estrógenos séricos a nivel del tejido glandular mamario, presentando una mayor probabilidad que las células de este tejido provoquen carcinogénesis (30).

Coincidentalmente según las conclusiones de Rweyemamu et al., (52), Park et al., (53), Zhang et al., (55), Li et al., (57), Gauded et al., (58), Abdelet al., (60), el embarazo tardío se consideró como factor de riesgo para el CM luminal con asociación estadística ($p < 0.05$). Al respecto la literatura biomédica expresa que la maduración del tejido mamario finaliza con la primera gestación y lactancia, es decir en las mujeres que se retrasa el embarazo se ha demostrado que las células de la glándula mamaria han estado expuestas a carcinógenos (estrógenos) durante varios años y cuando estas células son sometidas a un estímulo proliferativo como lo es el crecimiento de la mama, si existe anomalía a nivel celular, el embarazo puede ser el estímulo de la proliferación de las mismas provocando CM (77).

Zhang et al., (55), Hernández et al., (56), Li et al., (57), Gauded et al., (58), Abdel et al., (60), identificaron que aquellas mujeres con menopausia tardía presentaron mayor probabilidad de CM luminal, en este contexto, teóricamente es habitual que en este grupo de mujeres exista una mayor relación temporal de influjo hormonal ovárico, lo cual se traduce con una elevada exposición de estrógenos endógenos, pudiendo desencadenar procesos neoplásicos nivel mamario (32).

Ellingjord et al., (54), Zhang et al., (55), Hernández et al., (56), Gauded et al., (58), Abdel et al., (60), coincidieron en que las mujeres que fueron expuestas a terapia de reemplazo hormonal presentaron mayor riesgo de CM luminal. Fenómeno que se explica debido a que las personas que han utilizado este tipo de terapia donde se combinan estrógenos y progesterona, incrementan la densidad y nodularidad mamaria en aproximadamente el 70%, estimulando la génesis de tejido mamario anormal (78).

Con respecto a los hábitos tóxicos, Park et al., (53), Ellingjord et al., (54), Zhang et al., (55), Hernández et al., (56), Gauded et al., (58), Dale et al., (59), sustentaron que las mujeres que consumen alcohol presentaron mayor probabilidad de cáncer de mama luminal. Esto podría atribuirse a que los productos que contienen etanol actúan directamente sobre las membranas celulares del epitelio mamario incrementando los niveles de estrógenos y sus efectos hormonales en la mama (32).

De igual manera, el tabaquismo se consideró como un factor de riesgo para esta patología neoplásica luminal a nivel mamario, conclusiones en las que coincidieron Ellingjord et al., (54), Zhang et al., (55), Gauded et al., (58), Dale et al., (59), Abdel et al., (60). Al respecto el consumo de cigarrillo se libera alrededor de 7000 sustancias químicas, que son tóxicas y carcinógenas, las cuales atraviesan la membrana de las células almacenándose en los tejidos grasos de la glándula mamaria, cuya prolongada exposición provoca mayor riesgo de cáncer de mama (33).

La relación genética del cáncer de mama constituye un importante factor de riesgo principalmente cuando pertenece a un primer grado de consanguinidad, pues las modificaciones epigenéticas a nivel del gen BRCA1 Y BRCA2 combinando con los factores ambientales actúan como desencadenantes potenciales de las neoplasias mamarias (29). En este contexto, sinérgicamente Park et al., (53), Hernández et al., (56), Gauded et al., (58), Abdel et al., (60) describieron que los antecedentes familiares de primer grado de CM aumentaron la probabilidad de que las mujeres desarrollen CM tipo luminal, esta asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En el presente estudio se compiló y analizó ensayos clínicos controlados que contenían información sobre el manejo del cáncer luminal, identificándose en las conclusiones de las investigaciones que por su génesis al subtipo luminal A, se aplicó la terapia hormonal y al luminal B la quimioterapia,

en este contexto, primero, se expondrá un análisis del tratamiento del luminal A y posteriormente se detallará la evidencia del luminal B.

En cuanto al subtipo molecular luminal A, Decensi et al., (61), Yu et al., (62), Dar et al., (63), mostraron evidencias conclusivas que la aplicabilidad de los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), concretamente, el tamoxifeno tuvo un efecto protector en la reducción del intervalo libre de recurrencia a distancia de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 5, 15 y 25 años. Esta actividad terapéutica se asocia a que los SERM, específicamente el Tamoxifeno que procede del trifeniletileno, pues son fármacos con afinidad a receptores de estrogénicos, induciendo efectos antagonistas y agonistas, compitiendo con el estradiol en unión con el receptor estrogénico, lo cual produce una expresión de los genes de dichos receptores y cuya actividad se altera y/o bloquea, efectos que reducen la actividad hormonal de la que depende el CM luminal A (79).

Sledge et al., (64) y Mehta et al., (65), evidenciaron que el uso de Fulvestrant más Abemaciclib y Fulvestrant más Anastrozol respectivamente, como terapéutica hormonal para el cáncer luminal A, mostró características protectoras en lo que respecta la a reducción y recurrencia de dicha neoplasia, a los 9 y 5 años en aquellas mujeres a las que se les aplicó este tipo de terapia, igualmente con valores estadísticamente significativos. Farmacológicamente, los degradadores orales selectivos de los receptores de estrógeno (SERD), crean un complejo proteico inestable que induce a la degradación de la protección receptora de estrógeno bloqueándola a nivel del tejido mamario, razón por la cual las células cancerígenas no continúan su proliferación, esta terapia es aplicada generalmente en mujeres posmenopáusicas y aquellas que han mostrado resistencia al tamoxifeno (80).

Los inhibidores de la aromatasas (IA) como lo son letrozol, anastrozol y exemestano, se consideran como potentes inhibidores de la enzima aromatasas, pues catalizan el último paso de la biosíntesis de estrógenos, provocando una disminución en la producción de estas hormonal al bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos, la ventaja es la reducción de efectos adversos (79). En este punto, conviene mencionar que Regan et al., (66) y Hortobagyi et al., (68), valoraron la eficacia del Letrozol en el CM luminal, los primeros autores lo comparan con el Tamoxifeno, y los segundos el efecto del Letrozol más Ribociclib versus solo el Letrozol, concluyendo que la supervivencia libre de la enfermedad a los 8 años con este medicamento aumentó en un 18% y cuando se combinaron los medicamentos la probabilidad de curación se elevó a un 36% pero en un seguimiento a 26 meses. Contrariamente, Ruhstaller et al., (67), al comparar, el Tamoxifeno y el Letrozol, no encontró diferencias en los grupos experimental y control en 10 años.

En cuanto al Anastrozol, Cuzick et al., (69) al compararlo con un grupo que recibió placebo, el 49% de personas mostraron una supervivencia libre de la enfermedad por cáncer luminal A, en un seguimiento de casos a los 5 años. En contraste a lo expuesto por Forbes et al., (70) no detectaron diferencias de grupos al aplicar Anastrozol y compararlo con Tamoxifeno, en la reducción en el intervalo libre de recurrencia de la enfermedad a 7 años.

Referente a la terapia de cáncer luminal tipo B, considerado como el subtipo molecular de CM de peor pronóstico, por presentar una sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) y/o elevada expresión de genes implicados en mitosis y proliferación celular (81). De acuerdo con estos fundamentos, de manera unánime en los artículos consultados a propósito de esta revisión bibliográfica, la poliquimioterapia, es sin duda la mejor opción terapéutica para el manejo de estos tumores según las conclusiones de todos los autores.

La explicación teórica de los beneficios probados de la quimioterapia en el CM luminal B, se sustenta en el hecho de que estos fármacos usados actúan en diferentes ámbitos a nivel de las células cancerígenas, así los agentes alquilantes del ADN impiden su replicación e inhiben la de la síntesis proteica provocando su muerte; los antimetabolitos evitan la división de las células cuando se incorporan a éstas, es decir interfieren en la construcción de las cadenas de ADN durante su síntesis, impidiendo el crecimiento de los tumores al perder su capacidad replicadora (82,83).

Los antimetabolitos como el fluorouracilo y gemcitabina, evitan la división de las células cuando se incorporan a éstas, es decir evitan la construcción de las cadenas de ADN durante su síntesis, impidiendo el crecimiento de los tumores al perder la célula la capacidad de dividirse (82). Los taxanos, como el docetaxel y paclitaxel interrumpen los procesos celulares necesarios para la replicación celular, acción que impide la división de células cancerígenas, retardando su crecimiento y provocando muerte celular (84). Las antraciclinas, como epirubicina se comportan como agentes intercalantes que se unen a la doble hélice del ADN interfiriendo en su replicación, transcripción y reparación (85).

En esta revisión bibliográfica se identificaron varias opciones de tratamiento quimioterápico en el CM luminal B. Sin embargo, solo Jensen et al (73) y Mobus et al., (72) compararon grupos de pacientes que recibieron placebo y otros donde se combinaron fármacos alquilantes, antimetabolitos, inmunomoduladores, antitumorales y/o taxanos. Específicamente Jensen et al., (73) demostraron que la combinación de Levamisol, Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluorouracilo, en el 86% de pacientes en 10 años de seguimiento presentaron una supervivencia libre de la enfermedad, así como también para el intervalo libre de recurrencia a distancia durante dicho periodo de tiempo fue de 52%. Resultados similares a lo expuesto por Mobus et al., (72), quienes al comparar el grupo de placebo y aquellas mujeres a las que se les administró Epirubicina

secuencial idd, paclitaxel y ciclofosfamida, un 28% de pacientes presentaron curación a un seguimiento de 10 años.

Bines et al., (71) y Hiller et al., (75), evaluaron la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y 10 años, bajo la combinación de fármacos alquilantes, antimetabolitos, inmunomoduladores, antitumorales y/o taxanos en diferentes grupos experimentales y de control. Solamente en el estudio de Bines et al., (71) se encontró que el 59% de pacientes durante 60 meses tuvieron un rango de curación de la neoplasia, discrepando de lo expuesto por Hiller et al., (75), autores que no encontraron asociación estadística. Finalmente, Earl et al., (74) identificaron que la quimioterapia a base de Fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida comparada con Bevacizumab, fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida mostraron un efecto protector en la curación y recurrencia a los 3.5 años de seguimiento, demostrando asociación estadística ($p < 0.05$).

La limitación más importante en esta revisión bibliográfica fue la restricción de acceso a diferentes artículos consultados, además de que algunas investigaciones no contaban con una adecuada evidencia científica, pues según los criterios de elegibilidad se podían incluir revistas con cuartiles del 1 al 4, por ello algunos artículos debieron ser excluidos del análisis.

Esta revisión bibliográfica tiene una gran implicación en cuanto salud pública, ya que la presentación de datos actualizados sobre la problemática en cuestión contribuye como material de consulta que puede servir de apoyo a los profesionales de la salud, pues las cifras aquí presentadas se sustentan en artículos publicados en revistas de gran impacto en el campo biomédico.

Además de que se subraya la importancia de la prevalencia, factores de riesgo de este subtipo molecular de cáncer de mama, así como también el tratamiento de este, lo cual permite al personal de salud a orientar de manera adecuada a las mujeres, permitiéndoles conocer información

adecuada sobre el cáncer luminal de mama y la manera de prevenirlo, enfocándose en los factores de riesgo mencionados en la presente revisión.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1. Conclusiones

- El subtipo molecular tipo A, fue el cáncer mamario más frecuente según las cifras de prevalencia descritas en la literatura consultada.
- La obesidad, menarquia temprana (<12 años), menopausia tardía, el uso de terapia hormonal sustitutiva, embarazo tardío, consumo de alcohol y/o tabaco y los antecedentes familiares de primer grado de CM, fueron identificados como factores de riesgo del cáncer luminal de mama.
- En cuanto al manejo terapéutico del cáncer luminal, la terapia hormonal fue la más efectiva en el tipo luminal A, debido a que son hormonales positivos y dicha terapia reduce la concentración y actividad estrogénica. A diferencia del tratamiento del subtipo luminal B, los cuales son más sensibles a la quimioterapia, pues existe una sobreexpresión de citoqueratinas y genes, haciéndolos más agresivos y difíciles de tratar.

9.2. Recomendaciones

- Dada la alta prevalencia del cáncer de mama y el elevado impacto en la morbimortalidad en las mujeres, se debe estimular políticas públicas de orden preventivo enfocadas en primera instancia, en la educación, para que las mujeres conozcan los síntomas y signos del cáncer de mama y puedan acudir prematuramente a los servicios de salud, para su detección y tratamiento precoz. En segunda instancia, estimular campañas de tamizaje sobre todo en pacientes con factores de riesgo para CM.

- Es importante además impartir cursos de capacitación continua a personal de salud, con enfoque teórico-práctico que consolide conocimientos en diagnóstico, tratamiento y/o derivación oportuna de mujeres con sospecha de cáncer mamario.
- Una de las estrategias primordiales para generar impactos positivos en el Cáncer de Mama, es sin duda el fortalecimiento de los sistemas de salud para suministrar tratamientos oportunos y eficaces, los cuales requieren no solo un sistema de derivación efectivo, sino también una infraestructura y adecuados recursos económicos en las unidades de salud, por ello es recomendable que el estado ecuatoriano eleve el gasto en salud y distribuya rubros importantes en la atención de pacientes oncológicos.
- Desde las instituciones de educación superior se deben estimular la formación y consolidación de grupos y líneas de investigación sobre temas oncológicos, de manera que se visibilice una realidad latente no solo a nivel local sino nacional.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol.* 2018;233(7):5200-13.
2. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research [Internet].* 2017 [citado 4 de febrero de 2022];50(1):33. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
3. Bouchal P, Schubert OT, Faktor J, Capkova L, Imrichova H, Zoufalova K, et al. Breast Cancer Classification Based on Proteotypes Obtained by SWATH Mass Spectrometry. *Cell Rep.* 16 de julio de 2019;28(3):832-843.e7.
4. Ferreyra Y, Accastello G, Roggero M, Claria R. Prevalencia de los subtipos de cáncer de mama según la clasificación inmunohistoquímica y su relación con las características clínico-patológicas en una clínica privada de la ciudad de Córdoba. 2018;15.
5. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cir Andal [Internet].* 2021 [citado 11 de junio de 2022];32(2):155-9. Disponible en: <https://www.asacirujanos.com/revista/2021/32/2/09>
6. Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. *Revista Médica Clínica Las Condes [Internet].* 1 de enero de 2022

- [citado 30 de marzo de 2022];33(1):17-24. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000013>
7. García-Redondo M, Pareja López Á, López Ruiz N, Rodríguez Alonso JM. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. Rev Senol Patol Mamar [Internet]. [citado 30 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-avance-resumen-cancer-mama-nueva-clasificacion-molecular-S0214158221000542>
 8. Jaigua J, Romo J, García J, Murillo R. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas | Oncología (Ecuador). 9 de junio de 2021 [citado 30 de marzo de 2022]; Disponible en: <http://www.roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/483>
 9. Salazar MJB, González HC, Sánchez NL, Lira AJ, Roque HM, Castañón MAH, et al. Asociación del cáncer de mama con síndrome metabólico y estado nutricional en mujeres en Querétaro, México. 17:7.
 10. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de Mama [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
 11. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. Arbor [Internet]. 2015 [citado 11 de junio de 2022];191(773):a234-a234. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037>
 12. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de Mama [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>

13. Pérez-Herrero MA, López-Alvarez S, Nebril BA. Factores perioperatorios en el cancer de mama. Revisión sistemática de su influencia en el pronóstico. Revista de Senología y Patología Mamaria [Internet]. 2022 [citado 11 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214158222000664>
14. Sifuentes-Álvarez A, Castañeda-Martínez LY, Lugo-Nevarés M, Reyes-Romero MA. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2015 [citado 11 de junio de 2022];83(11):662-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61853>
15. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Cifras Ecuador Cáncer de Mama [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/cuadro_ecuador_cifras_cancer_mama_2018/
16. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020 [Internet]. Ecuador; 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
17. Zendehdel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. Iran J Med Sci. 2018;43(1):1-8.

18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* marzo de 2015;65(2):87-108.
20. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* mayo de 2015;107(5).
21. Hiatt RA, Brody JG. Environmental Determinants of Breast Cancer. *Annual Review of Public Health* [Internet]. 2018 [citado 16 de agosto de 2019];39(1):113-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-014101>
22. Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, Jacobsen AS, Reva B, Perou CM, et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 [citado 11 de junio de 2022];141(3):409-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2699-3>
23. MSP. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2017;38.
24. Ramírez ME. Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];2(1):8-12. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58>
25. Tenahua-Quitl I, Arrijoja-Morales G, Salazar-Peña MTL. Conocimiento, razones y mitos en estudiantes de enfermería sobre la autoexploración de mama. *Rev Enferm Inst Mex Seguro*

- Soc [Internet]. 2017 [citado 18 de mayo de 2022];25(2):5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2017/eim172d.pdf>
26. Salazar-Segovia J, González-Balboa P, Montoya-Mendoza N, Sánchez-García LM, Hinojosa-Rodríguez KA, López-Rioja M de J, et al. Relación entre hallazgos radiológicos e inmunofenotipos tumorales de pacientes con cáncer de mama. Ginecología y obstetricia de México [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];87(3):177-85. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0300-90412019000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Horvath E. Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. Rev chil radiol [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];27(1):17-26. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082021000100017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
28. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];13(17):4287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>
29. Ureña AM, Rosenkranz BM. Generalidades de cáncer de mama para el médico general. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];35(1):8. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-44.pdf>

30. García YP, González MM, Céspedes DÁ, Velázquez LU, López YM. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. *Revista Finlay* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];7(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n4/rf08407.pdf>
31. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 19 de mayo de 2022];5(2):155-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520976/>
32. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L, Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];36(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Roco Á, Cerda B, Cayún JP, Lavanderos A, Rubilar JC, Cerro R, et al. Farmacogenética, tabaco, alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer. *Revista chilena de pediatría* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];89(4):432-40. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062018000400432&lng=es&nrm=iso&tlng=es
34. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];186:1-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289555/>

35. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, et al. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];22(15):7812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360578/>
36. Mills JN, Rutkovsky AC, Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];41:59-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719270/>
37. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *J Pers Med*. 2021;11(8):808.
38. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];7(1):3-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666921/>
39. Tőkés AM, Vári-Kakas S, Kulka J, Töröcsik B. Tumor Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Context of Anthracycline and Taxane-Based (Neo)Adjuvant Chemotherapy in Breast Carcinomas. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];12:850401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35433453/>
40. Liver TOX. Fluorouracil. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548781/>

41. Casas A, Corral J, Pérez B. Agentes Antineoplásicos: Dosis, Indicaciones y Efectos Secundarios [Internet]. Disponible en: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/practicaclinica/cap2.pdf>
42. Alabdulkareem H, Pinchinat T, Khan S, Landers A, Christos P, Simmons R, et al. The impact of molecular subtype on breast cancer recurrence in young women treated with contemporary adjuvant therapy. *Breast J* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];24(2):148-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707744/>
43. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2021];19(1):6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28086982/>
44. Van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];144(2):263-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368776/>
45. Pérez-Amado CJ, Tovar H, Gómez-Romero L, Beltrán-Anaya FO, Bautista-Piña V, Dominguez-Reyes C, et al. Mitochondrial DNA Mutation Analysis in Breast Cancer: Shifting From Germline Heteroplasmy Toward Homoplasmy in Tumors. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];10:572954. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194675/>

46. Gago-Dominguez M, Redondo CM, Calaza M, Matabuena M, Bermudez MA, Perez-Fernandez R, et al. LIPG endothelial lipase and breast cancer risk by subtypes. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];11(1):10436. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001944/>
47. Pata G, Guaineri A, Bianchi A, Amoroso V, Pasinetti N, Pasini M. Long-Term Outcomes of Immunohistochemically Defined Subtypes of Breast Cancer Less Than or Equal to 2 cm After Breast-Conserving Surgery. *J Surg Res* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];236:288-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694768/>
48. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. [Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico]. *Cir Cir* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];85(3):2017-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658545/>
49. Isaac MSM, Yousef E, Tahir MR, Gaboury LA. MCM2, MCM4, and MCM6 in Breast Cancer: Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis. *Neoplasia* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];21(10):1015-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476594/>
50. Bueno M, Arturo G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];34(3):472-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342017000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

51. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];170(3):559-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693228/>
52. Rweyemamu LP, Akan G, Adolf IC, Magorosa EP, Mosha IJ, Dharsee N, et al. The distribution of reproductive risk factors disclosed the heterogeneity of receptor-defined breast cancer subtypes among Tanzanian women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];21(1):423. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930226/>
53. Park B, Choi JY, Sung HK, Ahn C, Hwang Y, Jang J, et al. Attribution to Heterogeneous Risk Factors for Breast Cancer Subtypes Based on Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor Expression in Korea. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [citado 19 de mayo de 2022];95(14):e3063. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057831/>
54. Ellingjord-Dale M, Vos L, Vik Hjerkind K, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Number of Risky Lifestyle Behaviors and Breast Cancer Risk. *JNCI Cancer Spectre* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];2(3):pky 030. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360858/>
55. Zhang L, Huang Y, Feng Z, Wang X, Li H, Song F, et al. Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: A case-only study. *Cancer Med* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];8(4):1882-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761775/>

56. Hernández-García M, Molina-Barceló A, Vanaclocha-Espi M, Zurriaga Ó, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al. Differences in breast cancer-risk factors between screen-detected and non-screen-detected cases (MCC-Spain study). *Cancer Causes Control* [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];33(1):125-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817770/>
57. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];27(4):143-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142040/>
58. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];78(20):6011-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185547/>
59. Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case-Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];26(12):1736-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877889/>
60. Abdel-Rahman O, Tang PA, Cheung WY. Subtype-specific risk factors for postmenopausal breast cancer: findings from the PLCO trial. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];22(10):1885-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157561/>

61. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];37(19):1629-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973790/>
62. Yu NY, Iftimi A, Yau C, Tobin NP, van 't Veer L, Hoadley KA, et al. Assessment of Long-term Distant Recurrence-Free Survival Associated With Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Patients With Luminal A or Luminal B Breast Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];5(9):1304-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393518/>
63. Dar H, Johansson A, Nordenskjöld A, Iftimi A, Yau C, Perez-Tenorio G, et al. Assessment of 25-Year Survival of Women With Estrogen Receptor-Positive/ERBB2-Negative Breast Cancer Treated With and Without Tamoxifen Therapy: A Secondary Analysis of Data From the Stockholm Tamoxifen Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];4(6):e2114904. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190995/>
64. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];6(1):116-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563959/>

65. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];380(13):1226-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885383/>
66. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Eilertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];12(12):1101-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018631/>
67. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Eilertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];37(2):105-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475668/>
68. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 19 de mayo de 2022];29(7):1541-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718092/>
69. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial.

- Lancet [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];395(10218):117-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839281/>
70. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];387(10021):866-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26686313/>
71. Bines J, Small IA, Sarmiento R, Kestelman F, Silva S, Rodrigues FR, et al. Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The Neo SAMBA Trial. Oncologista [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];25(9):758-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476183/>
72. Möbus V, Jackisch C, Lück HJ, du Bois A, Thomssen C, Kuhn W, et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. Ann Oncol [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];29(1):178-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069370/>
73. Jensen MB, Lænkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. Breast Cancer Res [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];20(1):79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053900/>

74. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Blenkinsop C, Grybowicz L, Vallier AL, et al. Disease-free and overall survival at 3.5 years for neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, for women with HER2 negative early breast cancer: ARTemis Trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];28(8):1817-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459938/>
75. Hiller L, Howard HC, Dunn JA, Young J, Bowden SJ, McDermaid M, et al. Addition of gemcitabine to paclitaxel, epirubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy for women with early-stage breast cancer (tAnGo): final 10-year follow-up of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(6):755-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479233/>
76. Alcaide Lucena M, Rodríguez González C, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón M, García Rubio J, et al. Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cir Andal* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];32(2):155-9. Disponible en: <https://www.asacirujanos.com/revista/2021/32/2/09>
77. Hernández D. Cáncer de mama: menarquía factor de riesgo y clínica en mujeres jóvenes. *Revista Venezolana de Oncología* [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];30(4):246-52. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375656487004/html/>
78. Hernández-Riuz A, Herrera-González NE. Los factores de riesgo reproductivos reportados internacionalmente en el desarrollo de cáncer de mama no se observan en las pacientes mexicanas. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2022];22(1):28-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47350389004>

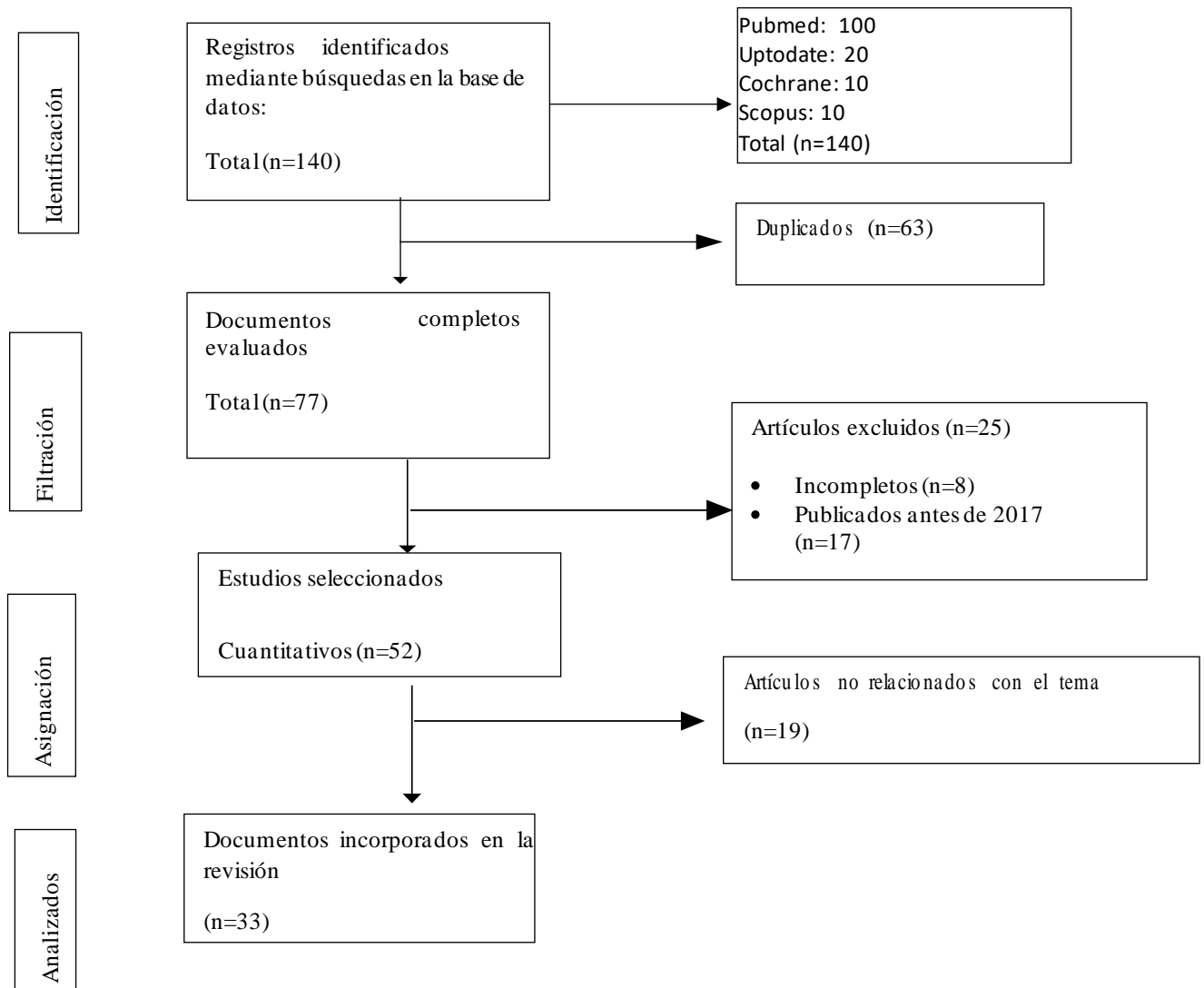
79. Sánchez R. C, Valenzuela V. Y, Pérez-Sepúlveda A, Villarroel P. A, Medina A. L, Camus A. M, et al. Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: Manejo sistémico actual. Rev Chil Cir [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];70(5):464-73. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262018000500464&lng=en&nrm=iso&tlng=en
80. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, et al. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. Int J Mol Sci [Internet]. 22 de julio de 2021 [citado 19 de mayo de 2022];22(15):7812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360578/>
81. Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A, Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A. Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas. Biomédica [Internet]. septiembre de 2021 [citado 19 de mayo de 2022];41(3):531-40. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572021000300531&lng=en&nrm=iso&tlng=es
82. Provencio M, Sánchez A, Artal A, Sánchez Torres JM, de Castro J, Dómine M, et al. Cisplatin plus oral vinorelbine as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study confirming that the day-8 hemogram is unnecessary. Clin Transl Oncol [Internet]. 2018 [citado 19 de mayo de 2022];15(8):659-64. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-012-0989-6>

83. Massa A, Fuentes M, Larrate Y. Ciclofosfamida. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital - Oncología. 2020 [Internet]. [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://aafh.org.ar/upload1/Ciclofosfamida%20PDF.pdf>
84. Willson ML, Burke L, Ferguson T, Ghersi D, Nowak AK, Wilcken N. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];(9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004421.pub3/full/es>
85. Asociación española de pediatría. Antraciclina. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];1(1). Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/antraciclina>
86. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];32(8):1015-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102253/>
87. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2017;387(10021):849-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26686957/>
88. Prat A, Brase JC, Cheng Y, Nuciforo P, Paré L, Pascual T, et al. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A PAM50 Intrinsic Subtype

Analysis of BOLERO-2. *Oncologist* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2022];24(7):893-900. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679318/>

11. ANEXOS

ANEXO 1: FLUJOGRAMA DE RECOLECCION DE INFORMACION



ANEXO 2: MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Base datos/ autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
Pubmed Maffuz et al (48)	Cirugía y Cirujanos Q4	2017	México	Transversal	4411 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4411 mujeres, el objetivo fue describir las características clínicas y patológicas que juegan un papel como factor pronóstico en una población representativa con cáncer de mama en México, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue del 65,73% y cáncer luminal B 10,91% (48).
Scielo Medina et al (50)	Cirugía y Cirujanos Q3	2017	Perú	Retrospectivo	280 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 280 mujeres, el objetivo fue determinar las características clínicas y pronósticas de los carcinomas de mama, según sus subtipos moleculares mediante la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 37,5% y cáncer luminal B 31,4% (50).
Pubmed Pérez et al (45)	Frontiers in oncology Q1	2020	México	Transversal	92 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 92 mujeres, el objetivo fue analizar la mutación del ADN mitocondrial en el cáncer de mama, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 63,3% y cáncer luminal B 24,4% (45).

Pubmed Pata et al (47)	The Journal of surgical research Q1	2019	Italia	Retrospecti vo	3014 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 3014 mujeres, el objetivo fue evaluar los resultados a largo plazo del cáncer de mama ≤ 2 cm tratado con cirugía conservadora de mama (BCS) y estratificados según una definición de subtipo basada en inmunohistoquímica, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 65% y cáncer luminal B 26% (47).
Pubmed Van et al (44)	Internati onal journal of cancer Q1	2019	Países Bajos	Transversal	10325 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 10325 mujeres, el objetivo fue identificar las tasas de recurrencia y supervivencia según estos diferentes subtipos, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 56% y cáncer luminal B 25,9% (44).
Pubmed Alabdulkar eem et al (42)	Internati onal journal of cancer Q1	2018	Estados Unidos	Retrospecti vo	168 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 168 mujeres, el objetivo fue comparar las tasas de recurrencia entre los subtipos de cáncer de mama en pacientes jóvenes tratadas con terapia sistémica adyuvante moderna, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 50,7% y cáncer luminal B 21,1% (42).
Pubmed Isaac et al (49)	Neoplasi a Q1	201(42).9	California	Retrospecti vo	5861 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 5861 mujeres, el objetivo fue examinar si el mantenimiento de minicromosomas (MCM) 2, MCM4 y MCM6 se pueden usar como marcadores para diferenciar entre los subtipos luminal A y luminal B, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 33,3% y cáncer luminal B 16,8% (49).

Pubmed	Scientific reports	2021	España	Retrospectivo	196 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 5861 mujeres, el objetivo fue examinar la asociación lipasa endotelial (LIPG)-cáncer de mama, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 64,9% y cáncer luminal B 10,5% (46).
Gago et al (46)	Q1					
Pubmed	Breast cancer research and treatment	2018	Estados Unidos	Retrospectivo	13939 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 13939 mujeres, el objetivo fue evaluar las tasas de respuesta y la respuesta patológica completa (pCR) y los predictores de la misma, según el subtipo molecular, en mujeres con cáncer de mama que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante (NC), los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 43% y cáncer luminal B 16% (51).
Haque et al (51)	Q1					
Pubmed	Breast cancer research	2017	China	Retrospectivo	2658 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 2658 mujeres, el objetivo fue determinar los factores reproductivos y el riesgo de cáncer de mama triple negativo en mujeres blancas y mujeres afroamericanas, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 57,1% y cáncer luminal B 13,5% (43).
Ma et al (43)	Q1					
Pubmed	BMC women's health	2021	Tanzania	Transversal	263 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 263 mujeres, el objetivo fue investigar la prevalencia de los subtipos moleculares de BC y evaluar su asociación con factores reproductivos en pacientes con BC de Tanzania, los resultados fueron: la prevalencia de cáncer luminal A fue 44,5% y cáncer luminal B 22,4%, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de
Rweyemamu et al (52)	Q1					

						mama, los resultados fueron: menarquia temprana < 12 años (OR:1,20 ;IC 95% : 1,26-5,73; p: <0.001), embarazo tardío (OR:2,71 ;IC 95%: 1,18-4,17; p: <0.018) (52).
Pubmed Park et al (53)	Medicine Baltimore Q1	2017	Corea	Transversal	4647 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4647 mujeres, el objetivo fue determinar la atribución de factores de riesgo heterogéneos para los subtipos de cáncer de mama en función del receptor hormonal y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: antecedente familiar de cáncer de mama (OR:1,63 ;IC 95%: 1,13-2,36; p: <0.001), menarquia temprana < 12 años (OR:2,15 ;IC 95%: 1,43-3,23; p: <0.001), embarazo tardío (OR:1,32 ;IC 95%: 1,00-1,76; p: <0.001), IMC ≥ (OR:1,96 ;IC 95%: 1,15-3,33; p: <0.001), alcoholismo (OR:1,18 ;IC 95%: 1,01- 1,38; p: <0.001) (53).
Pubmed Ellingjord et al (54)	JNCI cancer spectrum Q1	2018	Noruega	Transversal	4402 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4402 mujeres, el objetivo determinar los factores del estilo de vida están asociados con el riesgo general de cáncer de mama, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: IMC ≥ 30 (OR:1,23 ;IC 95%: 1,11-1,37; p: <0.001), alcoholismo (OR:1,20 ;IC 95%: 1,07-1,35; p: <0.001), tabaquismo (OR:1,13 ;IC 95%: 1,03-1,23; p: <0.001), Uso de terapia de reemplazo hormonal (OR:2,23 ;IC 95%: 1,88- 2,65; p: <0.001) (54).

Pubmed Zhang et al (55)	Cancer medicine Q1	2019	Japón	Transversal	8067 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 8067 mujeres, el objetivo fue determinar los factores de riesgo de cáncer de mama entre subtipos moleculares, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: IMC ≥ 30 (OR:1,31 ;IC 95%: 1,78-2,21; p: <0.001), menarquia temprana < 12 años (OR:1,33 ;IC 95%: 1,02-1,74; p: <0.001), tabaquismo (OR:1,13 ;IC 95%: 1,68-1,86; p: <0.001), embarazo tardío (OR:1,27 ;IC 95%: 1,81- 1,98; p: <0.001), Terapia de reemplazo hormonal (OR:1,00 ;IC 95%: 1,07- 1,43; p: <0.001), menopausia tardía (OR:1,89 ;IC 95%: 1,36-2,62; p: <0.001), alcoholismo (OR:1,09 ;IC 95%: 1,66- 1,79; p: <0.001) (55).
Pubmed Hernández et al (56)	Cancer Causes Control Q1	2022	España	Transversal	1796 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 1796 mujeres, el objetivo fue analizar las diferencias en las asociaciones de cáncer de mama- factores de riesgo según el método de detección y el fenotipo tumoral en mujeres españolas de entre 50 y 69 años, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: IMC ≥ 30 (OR:1,04 ;IC 95%: 1,01-1,07; p: <0.001), menopausia tardía (OR:1,05 ;IC 95%: 1,02-1,08; p: <0.001), alcoholismo (OR:1,01 ;IC 95%: 1,99-2,02; p: <0.001), menarquia temprana < 12 años (OR:1,06 ;IC 95%: 1,82- 2,37; p: <0.001), uso de terapia de reemplazo hormonal (OR:1,60 ;IC 95%: 1,08- 2,36; p: <0.001), antecedentes familiares de cáncer de mama (OR:1,44 ;IC 95%: 1,94- 2,20; p: <0.001) (56).

Pubmed Li et al (57)	Journal of epidemiology Q1	2017	Asia	Transversal	1256 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 1256 mujeres, el objetivo fue determinar IMC, factores reproductivos y subtipos moleculares del cáncer de mama, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: menarquia temprana < 12 años (OR:1,28 ;IC 95%: 1,99-1,67; p: <0.034), menopausia tardía (OR:3,11 ;IC 95%: 1,61-6,02; p: <0.02), IMC ≥30 (OR:2,58 ;IC 95%: 1,60-4,14; p: <0.001), embarazo tardío (OR:1,41 ;IC 95%: 1,17- 1,70; p: <0.001) (57).
Pubmed Gaudette et al (58)	Cancer research Q1	2018	Asia	Transversal	630336 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 630336 mujeres, el objetivo fue revelar los factores de riesgo de cáncer de mama por subtipo molecular tumoral, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: embarazo tardío (OR:1,54 ;IC 95%: 1,42-1,67; p: <0.001), menarquia temprana < 12 años (OR:1,09 ;IC 95%: 1,03-1,15; p: <0.001), menopausia tardía (OR:1,13 ;IC 95%: 1,06-1,20; p: <0.001), Uso de terapia de reemplazo hormonal (OR:1,25 ;IC 95%: 1,20- 1,300; p: <0.001), antecedentes familiares de cáncer de mama (OR:1,42 ;IC 95%: 1,36- 1,49; p: <0.001), alcoholismo (OR:1,45 ;IC 95%: 1,32- 1,59; p: <0.001), tabaquismo (OR:1,07 ;IC 95%: 1,03-1,11; p: <0.001), IMC ≥30 (OR:1,19 ;IC 95%: 1,13- 1,26; p: <0.001) (58).

Pubmed Dale et al (59)	Cancer epidemiology, biomarkers and prevention Q1	2017	Noruega	Transversal	4952 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4952 mujeres, el objetivo fue determinar en qué medida el alcohol, el tabaquismo y la actividad física están asociados con los diversos subtipos de cáncer de mama, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: alcoholismo (OR:1.26 ;IC 95%: 1,09-1,45; p: <0.001), tabaquismo (OR:1,13 ;IC 95%: 1,03-1,23; p: <0.001), IMC \geq 30 (OR:1,32 ;IC 95%: 1,10-1,58; p: <0.001) (59).
Pubmed Abdel et al (60)	Clinical & translational oncology Q2	2020	Canadá	Transversal	2370 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 2370 mujeres, el objetivo fue evaluar el peso relativo de diferentes factores de riesgo epidemiológicos en el desarrollo de diferentes subtipos de cáncer de mama (luminal, Her2+ sobreexpresado o triple negativo, en cuanto a los factores asociados a la presentación de este subtipo molecular de cáncer de mama, los resultados fueron: embarazo tardío (OR:1,16 ;IC 95%: 1,03-1,31; p: <0.001), menopausia tardía (OR:1,55;IC 95%: 1,28-1,88; p: <0.001), tabaquismo (OR:1,35 ;IC 95%: 1,15-1,60; p: <0.001), IMC \geq 30 (OR:1,01 ;IC 95%: 1,00-1,02; p: <0.001), Uso de terapia de reemplazo hormonal (OR:1,17 ;IC 95%: 1,07-1,28; p: <0.001), antecedentes de cancer de mama (OR:1,48 ;IC 95%: 1,34-1,65; p: <0.001) (60).
Pubmed	Journal of	2019	Italia	ECA	1160 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 1160 mujeres, el objetivo fue analizar el uso de tamoxifeno para prevenir recurrencia de neoplasia intraepitelial de mama, los resultados indicaron que el uso de tamoxifeno demostró una reducción de la enfermedad

Decensi et al (61)	clinical oncology Q1					(OR:0,48 ;IC 95%: 0,26-0,92; p: 0.02), reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0.25 ;IC 95%: 0,07-0,88; p:0.02) (61).
Pubmed Regan et al (66).	JAMA network open Q1	2021	Estados Unidos	ECA	6182 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 6182 mujeres, el objetivo fue la evaluación de letrozol y tamoxifeno solos y en secuencia para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de hormonas esteroides positivos: el ensayo clínico aleatorizado BIG 1-98 con una mediana de seguimiento de 8·1 años, los resultados indicaron que el uso de tamoxifeno demostró una reducción de la enfermedad (OR:0,79 ;IC 95%: 0,69-0,90; p: <0.001), reducción en el riesgo de recurrencia a los 8 años (OR:0,79 ;IC 95%: 0,68-0,92; p: <0.001). En cuanto a letrozol se identificó una reducción de la enfermedad (OR:0,82 ;IC 95%: 0,74-0,92; p: <0.001), reducción de recurrencia a los 8 años (OR:0,80 ;IC 95%: 0,70-0,92; p: <0.001) (66).
Pubmed Yu et al (62).	JAMA oncology Q1	2019	Estocolmo	Transversal	336 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 336 mujeres, el objetivo fue comparar la supervivencia a largo plazo de la terapia con tamoxifeno para pacientes con subtipo de tumor luminal A o luminal B, los resultados indicaron que el uso de tamoxifeno demostró una reducción en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama luminal durante 15 años después del tratamiento con tamoxifeno (OR:0,57 ;IC 95%: 0,35-0,94; p: <0.001) (62).

Pubmed Dar et al (63)	JAMA network open Q1	2021	Estocolmo	Transversal	565 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 565 mujeres, el objetivo fue evaluar la asociación de los marcadores de cáncer de mama utilizados clínicamente con la supervivencia a largo plazo y el beneficio del tratamiento entre mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos, receptor de estrógeno [ER] positivo y ERBB2 negativo que recibieron terapia con tamoxifeno, los resultados indicaron que el uso de tamoxifeno demostró una reducción en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama luminal durante 25 años después del tratamiento con tamoxifeno (OR:0,38 ;IC 95% : 0,24-0,62; p: <0.001) (63).
Pubmed Sledge et al (64)	JAMA oncology Q1	2020	Estados Unidos	ECA	669 mujeres	Se realizó un ensayo aleatorio controlado con 669 mujeres, el objetivo fue evaluar el efecto de abemaciclib más fulvestrant en la supervivencia general en cáncer de mama con receptor hormonal positivo y ERBB2 negativo que progresó con terapia endocrina: MONARCH 2, los resultados indicaron que el uso de fulvestrant demostró una reducción de la enfermedad (OR:0,75 ;IC 95% : 0,60-0,94; p: <0.001), así como también una reducción en la recurrencia de cáncer luminal 3 años después del tratamiento (OR:0,63 ;IC 95% : 0,52-0,77; p: <0.001) (64).
Pubmed Slamon et al (86).	Annals of oncology Q1	2021	Estados Unidos	ECA	726 mujeres	Se realizó un ensayo aleatorio controlado con 726 mujeres, el objetivo fue demostraron beneficios significativos en la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia general (OS) en pacientes con cáncer de mama avanzado (ABC) con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo

						(HR+/HER2-), los resultados indicaron que el uso de fulvestrant demostró una reducción en el riesgo de muerte (OR:0,75 ;IC 95%: 0,60-0,94; p: <0.001), así como también una reducción en la recurrencia de cáncer luminal 4 años después del tratamiento (OR:0,73 ;IC 95%: 0,59-0,90; p: <0.001) (86).
Pubmed Mehta et al (65)	The New England journal of medicine Q1	2019	Canadá	ECA	707 mujeres	Se realizó un ensayo aleatorio controlado con 707 mujeres, el objetivo fue determinar la supervivencia global con fulvestrant, los resultados indicaron que el uso de fulvestrant demostró una reducción en la recurrencia de cáncer luminal 4 años después del tratamiento (OR:0,73 ;IC 95%: 0,58-0,92; p: <0.09) (65).
Pubmed Ruhstaller et al (67)	Journal of clinical oncology Q1	2019	Estados Unidos	ECA	8010 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 8010 mujeres, el objetivo fue la evaluación de letrozol y tamoxifeno adyuvantes solos o secuencialmente para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos: seguimiento a largo plazo del ensayo BIG 1-98, los resultados indicaron que el uso de letrozol demostró una reducción de la enfermedad (OR:0,89 ;IC 95%: 0,74-1,07; p: 0.20), reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0,47 ;IC 95%: 0,23-0,97; p:0.005) (67).
Pubmed	Annals of	2018	Estados Unidos	ECA	668 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 668 mujeres, el objetivo fue la evaluación demostró una supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente prolongada y un perfil de

Hortobagyi et al (68)	oncology Q1					toxicidad manejable para la primera línea de ribociclib más letrozol versus placebo más letrozol en pacientes con factor de crecimiento epidérmico humano positivo para receptores hormonales (HR+), los resultados indicaron que el uso de letrozol demostró una reducción en el riesgo de recurrencia a los 2 años (OR:0,56 ;IC 95% : 0,45-0,70; p:<0.001) (68).
Pubmed Cuzick et al (69)	Lancet Q1	2020	Reino Unido	ECA	3864 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 3864 mujeres, el objetivo fue determinar la eficacia del anastrozol para prevenir el cáncer de mama (carcinoma ductal e invasivo in situ) en el postoperatorio. -período de tratamiento, los resultados indicaron que el uso de anastrozol demostró una reducción de la enfermedad (OR: 0,51 ;IC 95% : 0,39-0,66; p: <0.001), una reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0,39 ;IC 95%: 0,27-0,58; p: <0.001) (69).
Pubmed Margolese et al (87).	Lancet Q1	2017	Estados Unidos	ECA	3104 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 3104 mujeres, el objetivo fue comparar anastrozole versus tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con carcinoma ductal in situ que se sometieron a lumpectomía más radioterapia, los resultados indicaron que el uso de anastrozol demostró una reducción de la enfermedad (OR:0,62 ;IC 95% : 0,42-0,90; p: <0.001), una reducción en el riesgo de recurrencia a los 10 años (OR:0,64 ;IC 95%: 0,43-0,96; p: <0.001) (87).

Pubmed Forbes et al (70).	Lancet Q1	2017	Estados Unidos	ECA	2980 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 2980 mujeres, el objetivo fue comparamos la eficacia del anastrozol con la del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con CDIS con receptores de hormonas positivos, los resultados indicaron que el uso de anastrozol demostró una reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0,64 ;IC 95%: 0,50-0,82; p: <0.001) (70).
Pubmed Prat et al (88)	The oncology st Q1	2019	Estados Unidos	ECA	724 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 724 mujeres, el objetivo fue determinar la supervivencia a largo plazo con everolimus más exemestano para el cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo, los resultados indicaron que el uso de exemestano demostró una reducción en el riesgo de recurrencia de cáncer luminal (OR:0,49 ;IC 95%: 0,26-0,90; p: <0.001) (88).
Pubmed Jensen et al (73).	Breast cancer research Q1	2018	Milán	Retrospectivo	460 mujeres	Se realizó un retrospectivo con 460 mujeres, el objetivo fue Investigar la capacidad predictiva de Prosigna con respecto a la eficacia de la quimioterapia adyuvante basada en ciclofosfamida en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama de alto riesgo, los resultados indicaron que el efecto de la quimioterapia a base de ciclofosfamida para cáncer luminal B demostró una reducción de la enfermedad por cáncer luminal (OR:0,47 ;IC 95%: 0,28-0,77; p: <0.001), una reducción en el riesgo de recurrencia (OR:0,48 ;IC 95%: 0,27-0,84; p: <0.001) (73).

Pubmed Earl et al (74)	Annals of oncology Q1	2017	Estados Unidos	ECA	800 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 800 mujeres, el objetivo determinar la supervivencia libre de enfermedad y global a 3,5 años para bevacizumab neoadyuvante agregado a docetaxel seguido de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida, para mujeres con cáncer de mama temprano HER2 negativo: ensayo ARTemis, los resultados indicaron que el efecto de la quimioterapia a base de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida para cáncer luminal B demostró una reducción de la enfermedad por cáncer luminal (OR:0,38 ;IC 95%: 0,23-0,63; p: <0.001), una reducción en el riesgo de recurrencia (OR:0,43 ;IC 95%: 0,24-0,75; p: <0.001) (74).
Pubmed Hiller et al (75)	Lancet Q1	2017	Irlanda	ECA	3152 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 3152 mujeres, el objetivo fue investigar el papel potencial de la gemcitabina cuando se agrega a la quimioterapia adyuvante que contiene antraciclinas y taxanos para el cáncer de mama temprano, que incluye gemcitabina, paclitaxel, epirubicina y ciclofosfamida, los resultados indicaron que el efecto de la quimioterapia a base de gemcitabina, paclitaxel, epirubicina y ciclofosfamida, para cáncer luminal B demostró una reducción en el riesgo de recurrencia a 10 años (OR:0,97 ;IC 95%: 0,86-1,10; p: 0.64) (75).
Pubmed Bines et al (71)	The oncologi st Q1	2020	Italia	ECA	120 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 120 mujeres, el objetivo fue investigar la secuencia de antraciclinas y taxanos, para lo cual se utilizó tres ciclos de docetaxel, fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, los resultados indicaron que el efecto de la quimioterapia a base docetaxel fluorouracilo, doxorubicina y

						ciclofosfamida, para cáncer luminal B demostró una reducción de la enfermedad por cáncer luminal (OR:0,46 ;IC 95%: 0,26-0,81; p: 0.0054), una reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0,41 ;IC 95%: 0,22-0,78; p: <0.0052) (71).
Pubmed Mobus et al (72)	Annals of oncology Q1	2018	Alemania	ECA	1154 mujeres	Se realizó un ensayo controlado aleatorizado con 1154 mujeres, el objetivo fue comparar la quimioterapia adyuvante de dosis densa intensa (idd) con la quimioterapia programada convencionalmente en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, los resultados indicaron que el efecto de la quimioterapia a base de tres ciclos de epirubicina secuencial idd, paclitaxel y ciclofosfamida (iddEPC), para cáncer luminal B demostró una reducción de la enfermedad por cáncer luminal (OR:0,74 ;IC 95%: 0,63-0,87; p: 0.00014), una reducción en el riesgo de recurrencia a los 5 años (OR:0,72 ;IC 95%: 0,60-0,87; p: 0.0007) (72).

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jorge Esteban Carrasco Alvarado portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105219125**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y TRATAMIENTO DEL CANCER LUMINAL DE MAMA**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **18 de noviembre de 2022**



F:

JORGE ESTEBAN CARRASCO ALVARADO

C.I. 0105219125