

**IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS VARIANTES  
GENÉTICAS ASOCIADAS A CÁNCER EN UNA POBLACIÓN DEL  
SUROCCIDENTE COLOMBIANO CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CÁNCER  
DE MAMA**



**AUTORES:**

MARIA CAMILA ARTURO TERRANOVA- MARIA CAMILA LOPEZ- SUSANA  
VARON CABALLERO- MARIA CAMILA RIVERA GAÑAN- JUAN JOSE  
HERNANDEZ- LAURA DANIELA BUITRAGO AVILA- VALENTINA HERNANDEZ

**UNIDAD CENTRAL DEL VALLE DEL CAUCA**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA MEDICINA**

**VALLE DEL CAUCA**

**TULUÁ**

**IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS VARIANTES  
GENÉTICAS ASOCIADAS A CÁNCER EN UNA POBLACIÓN DEL  
SUROCCIDENTE COLOMBIANO CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CÁNCER  
DE MAMA**



**AUTORES:**

MARIA CAMILA ARTURO TERRANOVA- MARIA CAMILA LOPEZ- SUSANA  
VARON CABALLERO- MARIA CAMILA RIVERA GAÑAN- JUAN JOSE  
HERNANDEZ- LAURA DANIELA BUITRAGO AVILA- VALENTINA HERNANDEZ

**DIRECTOR**

**DANIELA ARTURO TERRANOVA**

**ASESOR**

**ANA CONSUELO TASCON**

**UNIDAD CENTRAL DEL VALLE DEL CAUCA**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA MEDICINA**

**VALLE DEL CAUCA**

**TULUÁ**

**2022**

## ***AGRADECIMIENTOS***

En primer lugar damos infinitas gracias a Dios, por habernos dado fuerza y valor para poder culminar con éxito este trabajo.

Al laboratorio de Genética Médicas Genomics en la ciudad de Cali, por permitirnos desarrollar nuestro trabajo con su base de datos. Al MD, Esp. Genética Clínica Ph.D Jose Maria Satizabal por su orientación y consejos, a la Bióloga MsC, Est Ph.D . Daniela Arturo Terranova por haber guiado nuestro trabajo y a la Md Pediatra Ana Consuelo Tascon por sus asesorías en nuestro proceso de aprendizaje

Sin ellos no hubiese podido ser posible este trabajo

## **Resumen**

**Introducción:** El cáncer es una de las enfermedades con mayor notabilidad en el mundo y se encuentra entre las primeras causas de muerte; siendo una de las tipologías de cáncer más frecuentes el cáncer de mama. Esta neoplasia es responsable de la muerte de millones mujeres alrededor del mundo y la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de América Latina. En el siguiente estudio se realizó una investigación observacional descriptiva en femeninas con diagnóstico de cáncer de mama, ubicadas en suroccidente colombiano, lo que permitió observar los grupos etarios de mayor incidencia **Objetivo:** Caracterizar las variantes genómicas asociadas a cáncer, encontradas en una población del suroccidente colombiano diagnosticada clínicamente con cáncer de mama. **Materiales y métodos:** Investigación observacional, descriptiva en pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama **Resultados:** El estudio histopatológico reporta en mayor porcentaje el carcinoma ductal infiltrante, en cuanto a los genes se logro inferir que existe una gran diversidad de ellos, los cuales pueden estar presentes en el cáncer de mama y que son diferentes a BRCA1 y BRCA2 **Conclusiones:** La afectación se puede dar por diversas alteraciones como deleciones, duplicaciones o cambios de nucleótidos, los genes como CHEK2, ATM, FANCN, RAD51D, pueden llegar a ser más graves y causar más efectos nocivos en la salud.

---

**Palabras clave:** Cáncer mamario, mutaciones genéticas, estudio molecular, frecuencia alélica, medicina de precisión (DeSC)

**Abstract:**

**Introduction:** Cancer is one of the most notable diseases in the world and is among the leading causes of death; breast cancer being one of the most frequent types of cancer. This neoplasm is responsible for the death of millions of women around the world and the main cause of cancer mortality in women in Latin America. In the following study, a descriptive observational investigation was carried out in women diagnosed with breast cancer, located in southwestern Colombia, which observed the age groups with the highest incidence.

**Objective:** To characterize the genomic variants associated with cancer, found in a population of southwestern Colombia. clinically diagnosed with breast cancer.

**Materials and methods:** Observational, descriptive research in female patients diagnosed with breast cancer

**Results:** The histopathological study reports a higher percentage of infiltrating ductal carcinoma, in terms of genes, it is achieved that there is a great diversity of them, the which may be present in breast cancer and which are different from BRCA1 and BRCA2 can be more serious and cause more harmful effects on health.

**Keywords :** Breast cancer, Genetic mutations, Molecular study, Allelic frequency, Precision medicine (DeSC)

---

## TABLA DE CONTENIDO

Contenido

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>VII</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>VII</b>
<b>Pregunta.....</b>	<b>VII</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>X</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>X</b>
<b>Objetivo específico .....</b>	<b>X</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>XI</b>
<b>MARCO GEOGRÁFICO .....</b>	<b>XVI</b>
<b>ESTADO DEL ARTE .....</b>	<b>XVII</b>
<b>MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>LIMITACIONES Y SESGOS .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>CONTROL DE CALIDAD DE DATOS.....</b>	<b>XVIII</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>XIX</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>XXI</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>XXV</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>XXVI</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>XXVII</b>

---

## INTRODUCCIÓN

### **Planteamiento del problema**

El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres, siendo la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, causando un gran impacto en la salud de las personas.

Encontramos que frecuentemente las asociaciones genéticas al cáncer de mama se han realizado mediante el estudio molecular de los genes BRCA1 y BRCA2, enfocándose únicamente en ellos, sin embargo, las evidencias actuales muestran que la alteración en diversos tipos de genes diferentes a ellos pueden ser los causantes de esta patología aumentando o disminuyendo el riesgo de heredabilidad, metástasis y recidiva.

Los limitados estudios en torno a este aspecto llevan a un diagnóstico tardío y elevan la morbi-mortalidad de las personas, llevando también a tratamientos inadecuados, conociendo que diversos genes pueden causar esta patología podremos lograr una medicina de precisión con la cual se podrán salvar más vidas cada día.

### **Pregunta**

¿Cuáles son las variantes genéticas presentes en una población del suroccidente colombiano afectada por cáncer de mama?

---

## **Justificación**

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes entre las mujeres, se estima que 1 mujer de cada 8 tendrá cáncer de mama a lo largo de su vida. Para el 2012 presentó una mortalidad de alrededor de 522.000, con una incidencia entre 27 a 92 por 100.000 habitantes para el mismo año (1). En Colombia se considera el cáncer de mama como el más incidente y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres del país (2).

La causa del cáncer de mama es desconocida, pero se ha demostrado la existencia de factores de riesgo hormonales, reproductivos y hereditarios (2,3). Los factores genéticos en su génesis aún no han sido reconocidos completamente, pero desde hace varias décadas se admite la existencia de factores hereditarios y el importante papel que juegan los genes de reciente aparición, que predisponen la aparición del cáncer. (4) La mayoría son genes supresores de tumores y presentan principalmente una pérdida de la función causada por mutaciones que contribuyen a la oncogénesis, esto último debido a que sus funciones están relacionadas con la reparación del ADN y el ciclo celular (5)

La detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia de pacientes con cáncer de seno sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico oportuno. Por tal motivo hoy en día se realizan programas de tamización y detección temprana del cáncer de mama en nuestro país, centrados en la promoción del autoexamen, a pesar de que este presenta una baja sensibilidad y no reduce la mortalidad; así mismo se realizan mamografías y ecografías que posteriormente pueden determinar una mayor sensibilidad con el uso de la biopsia de mama.



---

No obstante, reconociendo que la mayoría de los cánceres comienzan debido a mutaciones genéticas, hoy en día es posible aumentar la sensibilidad de los paraclínicos mediante pruebas de alto nivel como lo son las pruebas moleculares las cuales se utilizan para estudiar las mutaciones genéticas. Así mismo permitirán implementar intervenciones médicas tempranas, consejería genética, el respaldo psicológico a la persona y la obtención de un diagnóstico más confiable; lo cual a largo plazo podría reducir los altos costos del cáncer (6). La presente propuesta de trabajo pretende identificar las variantes genéticas encontradas en pacientes diagnosticadas clínicamente con cáncer de mama en el Suroccidente Colombiano buscando determinar la prevalencia de mutaciones patogénicas que puedan aumentar el riesgo de herencia, recidiva, metástasis y mortalidad. Teniendo presente que los beneficios demuestran ser mucho mayores para el paciente, tanto en su manejo clínico como en la consejería a sus familiares y la posibilidad de proporcionar tratamientos alternativos, este trabajo permitirá instaurar políticas públicas de manejo.

---

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Identificar y caracterizar molecular las variantes genéticas asociadas a cáncer de mama en una población del suroccidente de colombiano.

### **Objetivo específico**

Caracterizar las variantes genómicas asociadas a cáncer, encontradas en una población del suroccidente colombiano diagnosticada clínicamente con cáncer de mama.

Calcular la frecuencia alélica y génica de las variantes genómicas asociadas a cáncer en pacientes del suroccidente colombiano diagnosticada clínicamente con cáncer de mama.

Identificar la edad, el tipo histológico más frecuente de aparición del cáncer de mama en una población del suroccidente colombiano y comparar con la literatura existente, para mirar sus variaciones

---

## Desarrollo del trabajo de investigación

### MARCO TEÓRICO

#### Definición de cáncer

La American Cancer Society define el cáncer como una enfermedad que se origina cuando las células (nuestra unidad básica como seres vivos) crecen sin control. Esto no sólo significa un desorden en la cantidad celular que deberíamos tener sino que además supone una acumulación de las mismas sin interrupción, llamado tumores.

Ahora bien, desde un enfoque molecular se conoce que las células cancerosas pueden ignorar las señales que normalmente dicen a las células que dejen de dividirse o que empiecen un proceso que se conoce como muerte celular programada, o apoptosis, el cual usa el cuerpo para deshacerse de las células que no son necesarias, pueden tener la capacidad para influir en las células normales, en las moléculas y en los vasos sanguíneos que rodean y alimentan las células de un tumor, con frecuencia, son también capaces de evadir el sistema inmunitario, una red de órganos, tejidos y células especializadas que protege al cuerpo contra infecciones y otras enfermedades.

#### Tipos de cáncer generalidades

Pudiendo analizar cada de los genes asociados al cáncer de mama. los clasificaremos según su: Clasificación molecular

1. Luminal A
2. Luminal B
3. HER2
4. Basal like
  - los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos
  - los tumores HER2 y Basal like o triple negativos no tienen receptores hormonales
  - los de mejor pronóstico son los Luminales A y los de peor pronóstico son los basal like

Clasificación según el estadio de la enfermedad su clasificación surge según su etapa inicial o su estado avanzado en :

- **Estadio 0:** carcinoma in situ
  - Carcinoma lobulillar in situ: carcinoma de las células anómalas del lobulillo y raramente se convierte en invasor
  - Carcinoma intraductal: carcinoma de las células anómalas en el revestimiento del conducto y esta si puede ser invasiva

- 
- **Estadio 1:** este mide menos de 2cm y no se ha diseminado fuera de la mama
  - **Estadio 2:**
    - el tumor mide menos de 2cm pero ha afectado los ganglios linfáticos de la axila
    - el tumor mide de 2 a 5 cm pero puede haber afectado los ganglios de la axila o no
    - mide más de 5 cm y no han afectado los ganglios de la axila
  - **Estadio 3:**
    - Estadio 3-A:
      1. el tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado por los ganglios linfáticos de la axila de forma palpable o en los ganglios detras del esternon
      2. el tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado por los ganglios linfáticos de la axila de forma palpable o en los ganglios detras del esternon
    - Estadio 3-B: es un tumor de cualquier tamaño que afecta la pared del tórax o la piel de la mama
    - Estadio 3-C: es un tumor de cualquier tamaño son los siguientes:
      1. afectación de más de 10 ganglio axilares
      2. afectación de ganglios axilares y ganglios detras del esternon
      3. afectación de ganglio por encima o debajo de la clavícula
  - **Estadio 4:** El tumor se ha diseminado a otra parte del cuerpo

### **Factores epigenéticos**

El cáncer de mama es una de las patologías más frecuentes a nivel mundial, existen factores epigenéticos involucrados en el desarrollo de esta neoplasia. Los factores epigenéticos son la pieza clave para disminuir ciertos tipos de enfermedades, en especial el cáncer mamario. La epigenética estudia los cambios en la expresión y función del gen por factores ambientales, sin alteraciones en la secuencia del ADN afectando sólo al fenotipo y no al genotipo, pudiendo ser reversibles y heredables, de este modo se cuenta con factores epigenéticos modificables y no modificables.

La dieta, actividad física, obesidad, reproducción, lactancia, uso de fármacos, hábitos tóxicos, son factores de riesgo modificables que se encuentran en correlación; el abuso en el consumo

---

de carne roja procesada incrementa la posibilidad de desarrollar cáncer de mama, esto se evidencio en un metaanálisis realizado por Farvid M en el 2018, a su vez, dicho consumo y su consecuente carga calórica favorece la presencia de un segundo factor de riesgo como es la obesidad. El abuso del tabaco presagia un riesgo mayor al 20% de desarrollar cáncer de mama invasivo, dicho riesgo será mayor si el consumo inicia a edades tempranas, principalmente cuando no se ha alcanzado el desarrollo sexual.

Por tanto, el abordaje interdisciplinar es indispensable en el control de estos factores siendo necesario abordar los modificables en atención primaria de salud; concientizar a cada paciente sobre su estilo de vida, por otra parte, los factores no modificables deben considerarse en el historial clínico, comenzar con pruebas diagnósticas oportunas y su respectivo seguimiento. Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentran la historia familiar, los antecedentes familiares de cáncer de mama, en un pariente de primer grado es el factor de riesgo más ampliamente reconocido. Estas mujeres tienen un aumento de 1,5 a 3 veces en el riesgo de desarrollar cáncer mamario.

La edad, manifestó ser uno de los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama siendo un factor directamente proporcional a la vejez, aproximadamente el 99,3% y el 71,2% de todas las muertes asociadas al cáncer de mama se notificaron en mujeres mayores de 40 y 60 años. sumado La Raza es un factor a destacar donde se define que las mujeres de raza blanca tienen mayor probabilidad de padecer cáncer de mama a diferencia de las mujeres de raza negra, asiáticas o hispanas.

### **Genoma del cáncer de mama**

La biología de los tumores de mama ha sido la definición de subgrupos moleculares basados en perfiles de expresión de RNA mensajero. Los perfiles moleculares han permitido identificar al menos cinco subtipos tumorales en cáncer de mama, cada uno de ellos con características biológicas y clínicas particulares. Los subgrupos identificados son:

- el grupo ERBB2 positivo, los cuales presentan una mejor respuesta a quimioterapia y cerca del 50% responde a tratamiento con Trastuzumab.
- El grupo “Parecido a normal”, negativos a receptor de estrógenos
- el grupo “Basal” que expresa queratinas 5 y 17, y son negativos al receptor de estrógenos y la amplificación de ERBB2, es decir, son triple negativos. Este subtipo tiene el pronóstico clínico más sombrío y
- el grupo “Luminal” se caracteriza por la expresión de genes de células epiteliales del lumen de los conductos mamarios, incluyendo al receptor de estrógenos. Son tumores ERBB2 negativos y suelen tener la mejor tasa de sobrevivencia

---

Gracias a esto se ha permitido identificar perfiles de expresión que pueden ser usados como herramientas de predicción de curso clínico. Así, los subtipos ERBB2 y el basal parecen

asociarse a una menor sobrevida. Asimismo, los tumores de los subgrupos Luminal B y Luminal C se identificaron como entidades clínicas diferentes con un curso más agresivo, particularmente en lo relacionado a la reincidencia del tumor.

a través de una estrategia de clasificación supervisada, se identificó un patrón de 70 genes que resultó altamente predictivo para el desarrollo de metástasis distante en un período de cinco años en pacientes sin evidencia de metástasis linfática regional. Este trabajo demuestra la utilidad de las firmas moleculares para detectar patrones de expresión que tiene un mayor valor predictivo que los parámetros clínicos tradicionales que permite identificar a los pacientes que se beneficiarán mayormente de tratamiento adyuvante analizando tumores primarios de pacientes jóvenes en estadios I y II

### **Factores genéticos**

El cáncer es considerado una enfermedad genética esporádica y hereditaria que puede presentarse por cambios en la secuencia del ADN o cambios epigenéticos que afecten la expresión de genes. Si en las secuencias codificadoras se pierden genes relacionados con la regulación del ciclo celular se pueden presentar con mayor incidencia la aparición de tumores.

La susceptibilidad genética individual se asocia con variantes alélicas específicas, llamado también polimorfismos, estos son mutaciones en la secuencia del ADN con frecuencia superior al 1% y constituyen uno de los principales factores genéticos asociados al riesgo y la predisposición de cierto tipo de enfermedades como el cáncer. Las mutaciones genéticas pueden ser heredadas y adquiridas, sin embargo, no todas las personas tienen susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama así como también algunas no responden favorablemente a su tratamiento. El estudio de los genes implicados al cáncer de mama no solo facilita un diagnóstico oportuno, sino que puede hacer posible identificar el tratamiento correcto para la supresión del ciclo celular anómalo.

Aproximadamente un 10-15% del cáncer de mama es familiar, con varios individuos afectados por un cierto tipo de cáncer. Estas familias se consideran de un riesgo moderado, más elevado que el de la población en general. No existe un patrón de herencia definido, pero sí, un agrupamiento de casos esporádicos que puede ser multifactorial. A su vez la fisiopatología tumoral abarca la presencia de oncogenes, estos generan proteínas que tienen como función favorecer el crecimiento celular anómalo. Estos solo precisan tener una mutación en uno de sus alelos para que se produzca la sobreexpresión de una proteína dada y esta ejerza su acción promotora. Tenemos además otros tipos de genes, los Genes Supresores de Tumores, que son genes normales dentro de nuestro genoma al igual que los

---

protooncogenes, pero que ejercen un efecto antiproliferativo celular provocando la apoptosis celular, pero que al presentar mutaciones su efecto no es ejercido.

La búsqueda de genes o polimorfismos genéticos involucrados en la susceptibilidad y desarrollo del cáncer de mama implica realizar el análisis del vínculo genético y su asociación, requiriendo contar con muestras de casos y controles y definir los genes a investigar.

### **Situación del cáncer de mama en Colombia**

En Colombia el cáncer de mama, aunque comparativamente no tiene tasas de incidencia muy altas, empieza a perfilarse como un problema de salud pública. La tasa de incidencia anual estimada es de 30 casos por cada 100.000 mujeres; en relación con la mortalidad, en el año 2004 el cáncer de mama ocupó el tercer lugar con 1.853 muertes. La distribución geográfica de la mortalidad muestra un mayor riesgo en las capitales departamentales, lo que se puede relacionar con mayores niveles de urbanización, menor fecundidad y mayor sedentarismo. La tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en el país es creciente durante los últimos años. Las normas de detección temprana de cáncer de mama establecidas en Colombia a partir de la resolución 412 incluyen la mamografía de tamización a mujeres entre 50 y 69 años pertenecientes al régimen contributivo y subsidiado. Sin embargo, las metas de cumplimiento establecidas implican que no se tengan coberturas útiles para la tamización poblacional.

La razón incidencia/mortalidad para el país indica casos diagnosticados mayoritariamente en estados tardíos, dificultades en la oportunidad del tratamiento, cánceres agresivos o tratamientos con esquemas que no son los óptimos. Las fallas en el proceso de diagnóstico y de tratamiento del cáncer de mama han sido asociadas con una menor supervivencia. Es evidente la necesidad de la identificación de los genes relacionados con el cáncer de mama, hacerlo de manera oportuna, en sus inicios, a veces incluso antes de una sintomatología evidente, para que sea posible tratarlo de manera certera e incluso llegar a una remisión total de la enfermedad.

### **Interpretación de datos por secuenciación**

En cuanto a la interpretación de las variantes genéticas o mutaciones destacadas es la clave en la medicina de precisión. Las variantes se detectan identificando varias secuencias de ADN en un individuo en comparación con la secuencia de referencia. Ya que las variantes deben ser interpretadas por el especialista para la determinación en persecución de las implicaciones moleculares y clínicas, para así decidir su determinado enfoque y tratamiento.

Se tiene acceso o se dispone de base de datos de varias Rea detectados en poblaciones sanas y en variantes patogénicas para la interpretación de variantes. En el caso de las variantes

---

desconocidas las aplicaciones informáticas se utilizan para predecir patogenicidad in silico. De acuerdo con el colegio americano de genética médica y genoma (ACMG) se utilizan términos :

- Benigno
- Probablemente Benigna
- Patógena
- Probable patógena
- De significancia clínica incierta

Para la descripción de variantes identificadas en genes que causan trastornos mendelianos Una variante es:

**Patogénica:** es la que contribuye directamente al desarrollo de la enfermedad. Algunas variantes patógenas pueden no ser completamente penetrantes, en el caso de afecciones recesivas o ligadas al cromosoma X. Una sola variante patógena puede no ser suficiente para causar la enfermedad por sí sola.

**Probable patogénica:** si existe una probabilidad de más del 90% de certeza de que esta variante sea causante de la enfermedad. Se espera que la evidencia adicional confirme esta afirmación. Pero existe una pequeña posibilidad de que la nueva evidencia pueda demostrar que la variante no tiene importancia clínica

**Significancia incierta:** no hay suficiente información en este momento para apoyar una clasificación definitiva de dicha variante

**Probablemente benigna:** no se espera que esta variante tenga un efecto importante sobre la enfermedad, sin embargo la evidencia es actualmente insuficiente para probarlo de manera concluyente. Se espera que pruebas complementarias confirmen esta afirmación.

**Benigna:** esta variante no causa enfermedad.

## MARCO GEOGRÁFICO

Ubicación geográfica el proyecto titulado “IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A CÁNCER EN UNA POBLACIÓN DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CÁNCER DE MAMA” se llevara a cabo en el Instituto de Genética Médica Genomics, ubicada en Carrera 39 #4-15 Barrio Santa Isabel del municipio de Santiago de Cali, situado en el departamento del Valle del Cauca,



---

## ESTADO DEL ARTE

El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Su incidencia es variable, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100.000 en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento, donde el diagnóstico se hace en fases muy avanzadas. (7)

De acuerdo con los estudios realizados por GLOBOCAN, para el 2018 se estimaron 18.1 millones de casos nuevos, y 9,6 millones de muertes por cáncer. En Asia casi la mitad de los casos y más de la mitad de las muertes por cáncer ocurrieron en el 2018; en Europa representaron el 23.4% del total de casos de cáncer y en América latina el 21%. (8) Según la agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), para el 2018 en Colombia 3.702 mujeres murieron a causa de cáncer de mama (mortalidad de 11.9 por 100.000 personas) (9). El observatorio global de cáncer refiere que para este mismo año el cáncer de mama en Colombia se reportó en el 13.1% de las pacientes diagnosticadas (10). En datos del ministerio de salud y protección social, al año se presentan 13.380 casos nuevos de esta enfermedad (9)

Según el último boletín epidemiológico reportado en la semana 52 del 2019 por el instituto nacional de salud, se notificaron 5.483 casos de cáncer de mama, con un incremento en las regiones del Valle del Cauca, Antioquia, Bogotá y Risaralda. Se presentó un promedio de edad de los casos notificados para cáncer de mama de 57 años, siendo los grupos más frecuentes en pacientes femeninas de 50 a 54 años (11) Los datos locales han demostrado que más de la mitad de los pacientes que consultan a los centros oncológicos en Bogotá se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad (57%) y presentaron retrasos en el inicio de los tratamientos considerando que el inicio oportuno del tratamiento antes de 30 días después de la entrega de resultados de biopsia tienen una mejoría mayor, lo que afecta de manera importante la mortalidad secundaria a la enfermedad (11,12,13) Los estudios genéticos en Colombia que se han centrado en la búsqueda de mutaciones que permitan explicar la epidemiología del cáncer han demostrado resultados variados en cuanto a la participación de los genes asociados. De acuerdo con los resultados obtenidos por Torres et al, se han encontrado mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 afectando entre el 5 y 8% de los pacientes con cáncer de mama en Colombia, y en 10% de los pacientes con carcinoma de ovario (14). Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son los únicos que hasta ahora muestran impacto en la práctica clínica enfocada a la prevención. Sin embargo, existen muy pocos estudios en los que se pueda determinar la incidencia y prevalencia de genes diferentes

---

asociados a cáncer de mama que permitan estimar una susceptibilidad al cáncer lo que proporciona un diagnóstico acertado y un tratamiento oportuno.

## **MARCO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, no experimental en donde se caracteriza genómicamente variantes asociadas a cáncer, calculando la frecuencia poblacional en una población de pacientes del Suroccidente Colombiano diagnosticadas con cáncer de mama. Donde los datos fueron obtenidos por medio de la base de datos del Instituto de Genética médica Genomics S.S ubicado en la ciudad de Cali, posteriormente se realizó un análisis exhaustivo de los resultados encontrados que cumplieren con los criterios que nosotros requerimos que fueron ser paciente femenino, diagnosticado con cáncer de mama, con resultado de secuenciación del exoma completo, luego se utilizó programas de filtración mediante herramientas de EXCEL visualizando columnas organizadas según cromosoma, posición, aminoácido alterado, registro en clinvar, entre otras características, para identificar y caracterizar molecularmente los genes asociados para determinar la frecuencia de aparición de estos, y los datos fueron llevados a la base estadística SPSS para hacer finalmente su respectivo análisis. El tamaño de la muestra estuvo constituido por 25 pacientes femeninas. La selección de participantes se vio dada por pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de mama que cumplan con los criterios de inclusión

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Resultado con diagnóstico clínico principal de cáncer de mama que tenga estudio molecular mediante el panel de genes asociados a cáncer, obtenido de la base de datos del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali)  
Consentimiento por parte del director del Instituto de Genética Médica.

## **LIMITACIONES Y SESGOS**

La principal limitación del estudio correspondió al tamaño de la muestra total, que se tiene para realizar relaciones de frecuencia génica, adicionalmente que no se encontraron suficientes estudios en el suroccidente colombiano en donde se tengan resultados similares, por lo que no fue posible realizar comparaciones de algunos datos entre resultados encontrados.

## **CONTROL DE CALIDAD DE DATOS**

Confiamos en la base de datos que el laboratorio de genética médica Genomics SS nos aportó ya que es una base confiable, cuenta con toda la reglamentación y valores como la responsabilidad, confidencialidad, integridad, independencia, actitud de servicio, trabajo en equipo, lealtad, dedicación y acatamiento de las normas establecidas y su gran compromiso con los pacientes, lo cual nos brinda garantías de confiabilidad.

---

Además es una empresa con bases y conocimientos sólidos en el campo de la genética, biología y todo lo relacionado, que nos puede brindar el gran acompañamiento y apoyo que necesitamos en nuestro proyecto, su personal es altamente calificado y entrenado, sus productos y resultados de excelente calidad, esto nos hace confiar de su información y asesoría.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano, este trabajo se consideró como una Investigación con riesgo mínimo, ya que es un estudio que utilizó una base de datos provenientes del Instituto de Genética Médica – GENOMICS (Cali), en donde se encuentra consignada la información de estudios moleculares panel de genes asociados a cáncer

Se preservó la confidencialidad de los datos por medio de la asignación de un código alfa numérico a cada paciente, el cual reemplazó sus datos de identidad, impidiendo así su individualización por fuera del estudio. Además, contó con consentimiento- Asentimiento informado por parte de los participantes.

Aspectos éticos : El presente proyecto tuvo en cuenta

- Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)

- Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

- Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y se obtuvo consentimiento informado por parte del paciente

-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” en donde se consideran como aspectos fundamentales para el cumplimiento de los objetivos de manera profesional y disciplinar Dentro de estos se destacan para este proyecto:

-El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber.

- En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades.

---

Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sea eficaz, efectivo, accesible y de calidad...9

Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración. Principios básicos para toda investigación médica...10.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano...14.

Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad...22.

Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses.

#### CÓDIGO DE NUREMBERG Tribunal Internacional de Núremberg, 1947 (142)

1) El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial, debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

Además se tuvo en cuenta entre todos con mayor énfasis otros principios médico legales como son el evitar todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental. No debe realizar experimento alguno cuando hay una razón a priori para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación.

En la elaboración del trabajo los decanos de las Facultades de Salud y Derecho han dado su aprobación respectiva al estudio de los estudiantes de la UCEVA.

## RESULTADOS

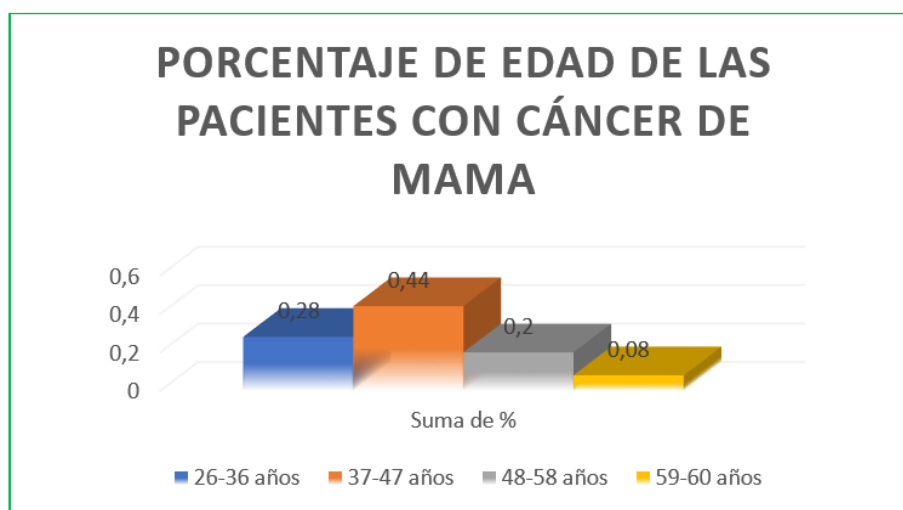
Para el análisis estadístico se realizó inicialmente una descripción de la muestra y las variables de estudio con estadística descriptiva. Además se efectuó un análisis de asociación con  $\chi^2$  para las variables nominales las cuales no arrojaron nada estadísticamente significativo debido a que era un grupo poblacional muy pequeño.

En la muestra de estudio (n=25), se presentaron todos los pacientes de sexo femenino; la edad en mayor porcentaje de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama del suroccidente Colombiano pertenecientes a la base de datos del Instituto de Genética medica Genomics , en el período 2020-2021 fue en el grupo de 37 a 47 años (44%) (Gráfica N° 1 ), con un promedio de edad de 42 años (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de las pacientes con cáncer de mama según grupos de edades del suroccidente Colombiano.

Edades	No	%
26-36 años	7	28%
37-47 años	11	44%
48-58 años	5	20%
59-60 años	2	8%
TOTAL	25	100%

**Gráfica N° 1.** Porcentaje de edad de las pacientes con cáncer de mama

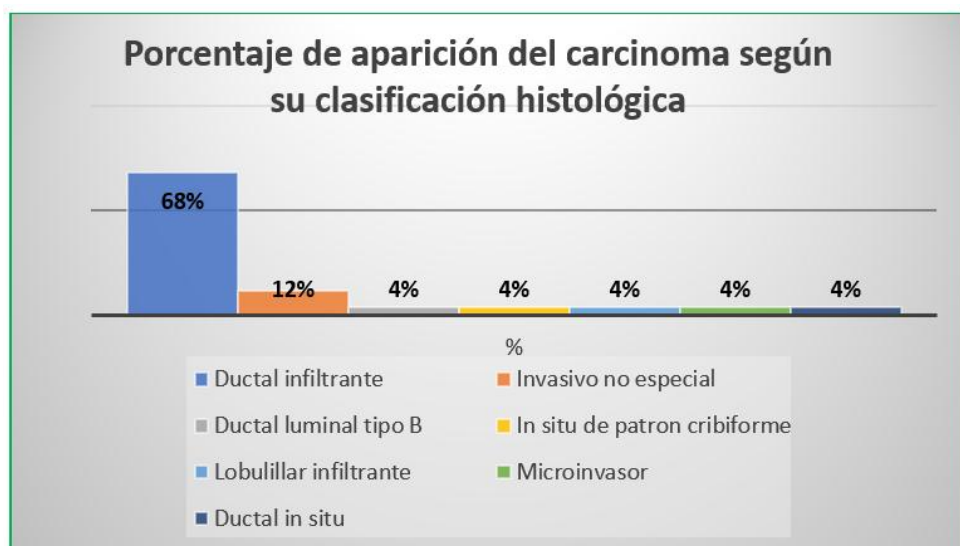


De las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el período estudiado, el estudio de histopatología reportó mayor porcentaje de carcinoma ductal infiltrante con una frecuencia de aparición de 17/25 casos de los estudiados (*Tabla 2*), esto corresponde al 68% de los datos estudiados e invasivo no especial 12%, otros tipos de cáncer se presentaron con un 4% cada uno, como lo son el ductal luminal tipo B, insitu de patrón cribiforme, lobulillar infiltrante, micro invasor, ductal in situ. (*Gráfica N° 2*)

**Tabla 2.** Frecuencia de aparición según la clasificación asociada al tejido canceroso

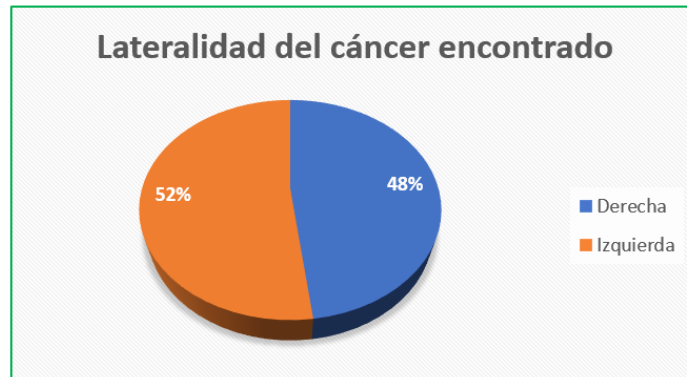
Clasificación asociada al tejido canceroso	No	%
Ductal infiltrante	17	68%
Invasivo no especial	3	12%
Ductal luminal tipo B	1	4%
In situ de patrón cribiforme	1	4%
Lobulillar infiltrante	1	4%
Microinvasor	1	4%
Ductal in situ	1	4%
Total	25	100%

**Gráfica N°2.** Porcentaje de aparición del carcinoma según su clasificación histológica



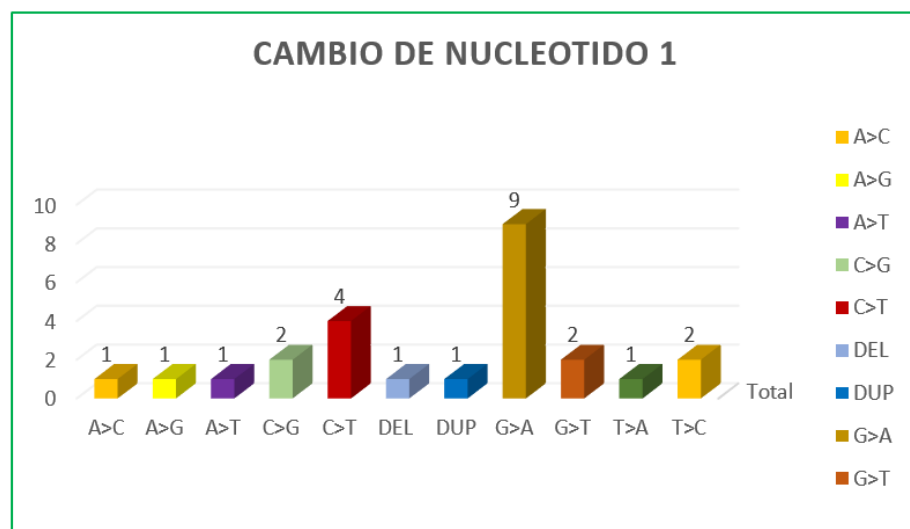
Lateralidad del cáncer encontrado: mama derecha en un 48% (n=12), mama izquierda en el 52% (13 pacientes) .(Grafica N°3)

**Gráfica N°3:** Lateralidad de la mama afectada



En los resultados encontrados en el cambio de nucleótido que es la sustitución de una base por otra en el ADN , encontramos que la mayoría de los cambios se da en la base GXA , lo cual nos indica que son cambios de transición en su mayoría , seguido de cambios en la base CXT con una frecuencia de menor. Sin embargo de igual forma se presentan como cambios de transición. (Gráfica N°4)

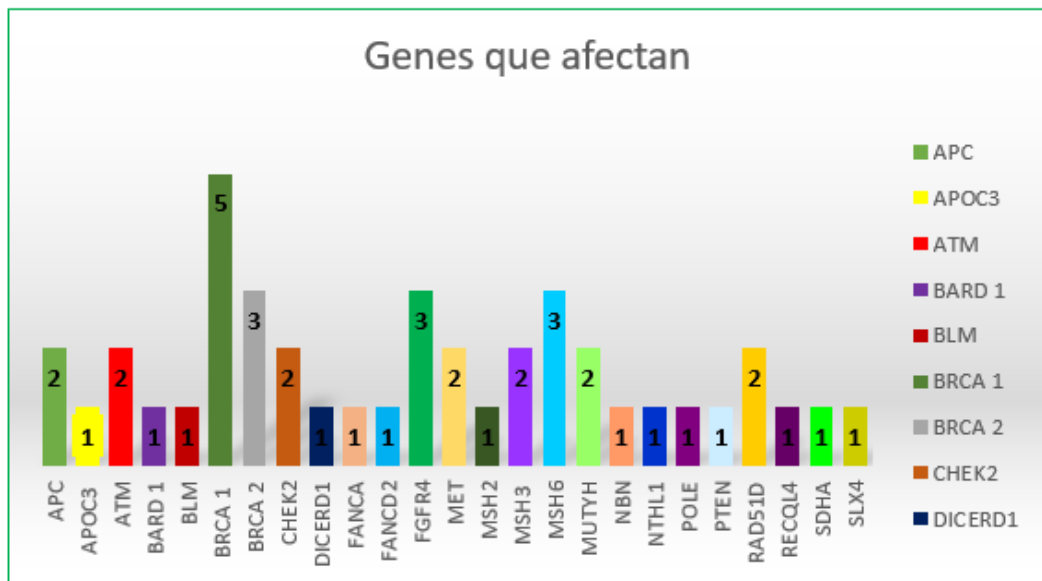
**Gráfica N°4:** Cambio de nucleótido encontrado



Se pudo analizar que además de los genes dominantes BRCA1 y BRCA2, también existen otros genes importantes, estos pueden afectar mama derecha o izquierda sin un patrón de conexión. Así mismo se encontró que en algunas mujeres no solo había alteración de un gen si no que podían estar alterados hasta 5 genes correspondientes a carcinoma de mama.

En la siguiente gráfica (gráfica °5) la lista de los genes encontrados en el análisis y cuántas mujeres los presentan, encontrando que los genes BRCA1 y BRCA2 tienen 5 y 3 casos respectivamente. Así mismo los genes FGFR4 y MSH6 cuentan con 3 casos.

**Gráfica N°5:** Genes afectados





---

## DISCUSIÓN

Actualmente el cáncer de mamá sigue siendo una patología con una incidencia cada vez mayor, que afecta a muchas mujeres alrededor del mundo, y representa una cifra creciente en personas de alrededor de 40 años.

Pese a que nuestro trabajo presenta algunas limitaciones por ser un estudio descriptivo con un número de casos (n) reducido, hemos analizado nuestros datos y los hemos comparado con la bibliografía que se encuentra actualmente publicada. Los resultados obtenidos han sido un poco similares a lo que se ha dicho en la literatura a lo largo de los años, sin embargo se encontraron unas leves diferencias con ellos.

En cuanto a la parte de los genes vinculados al cáncer mamario en un trabajo publicado en 2018 por Eat Al Susan G.Komen se documenta " Los genes alterados,y asociados al cáncer de seno son única y específicamente BRCA1 y BRCA2 " , en nuestro trabajo hemos podido documentar que aunque estos genes están presentes en la mayoría de los pacientes puesto que son de una alta penetrancia , no son solo los únicos que pueden llegar a generar mutaciones ya que encontramos también los de penetrancia intermedia en cierto número de nuestras pacientes como lo son CHEK2, ATM,FANCN, RAD51D, BARD1, APOCE3 llegando estos a ser incluso un poco más graves ya que en muchos casos son responsables en parte del cáncer mamario familiar.

La mayoría de las personas no asocia algunos de los factores de riesgo con esta enfermedad; por lo que le restan importancia y no se preocupan por su prevención. El incremento en la incidencia no sólo se atribuye a la mayor posibilidad de realizar diagnósticos en la actualidad, sino a un acrecentamiento de los factores de riesgo.

La relación entre la mortalidad por cáncer de mama en mujeres y su edad ha sido ampliamente reportada y es muy importante esto , ya que constituye su principal factor de riesgo el cual variará según la edad de cada mujer.

En este estudio investigativo encontramos una prevalencia mayor de cáncer de mama en edades que van de los 37 a 47 años. Este rango también se ha reportado en estudios realizado por Zeicher y Cancelaria; 2016 [30], en el cual nos dice que la edad más frecuente en cáncer de mama es entre los 40-49 años, y es la segunda causa de muerte entre las mujeres de América latina adultas de 30 a 54 años de edad, y la edad promedio de defunción es de 58 años según Knaul y col; 2019 y datos publicados por el periódico MILENIO en octubre del 2017 en México

---

El riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer se incrementa con la edad, en el caso del cáncer de mama, se incrementa a partir de la cuarta década de la vida debido a la exposición previa y mantenida a numerosos factores de riesgo.

La lateralidad de la mama afectada, no mostró significancia alguna de interés puesto que los resultados son similares en todas las pacientes estudiadas.

De los datos recabados de acuerdo con el tipo morfológico predominante, fue el carcinoma ductal Infiltrante (68%) seguido del carcinoma no especial (12% de casos). Esto coincide con lo reportado por Brandan y Vil-laseñor; 2016 [3], donde mencionan que aproximadamente el 80% de los carcinomas es ductal Infiltrante. Según Rizo y col; 2007 [31]. Holmes y Muss; 2003 [32], han determinado que el subtipo de cáncer de mama más común al realizar el diagnóstico en pacientes jóvenes como de edad adulta ha sido el carcinoma ductal Infiltrante. La clasificación histológica evidenció un predominio de los carcinomas ductales que correspondió al 78%, los carcinomas lobulillares invasivos representaron el 10% de acuerdo con datos mostrados por frecuente (77.1%); el carcinoma lobulillar suponen el 11.4% de acuerdo con Montez y Col; 2015 [33].

## **RECOMENDACIONES**

- Una vez concluida la investigación, se considera importante investigar sobre otros aspectos relacionados con el cáncer de mama a nivel nacional, considerando posibles factores de riesgo no abordados.
- Extender los estudios expuestos sobre los genes implicados en la presencia y desarrollo de esta neoplasia, así como trabajar en la mejora del modelo de caracterización de genes utilizado en esta investigación y analizar con mayor detenimiento los resultados obtenidos, la discusión realizada y las conclusiones presentadas por parte del grupo investigativo.

Cada una de estas estrategias con el fin de generar a futuro condiciones favorables para las pacientes que presenten o puedan presentar este cuadro patológico.

---

## CONCLUSIONES

- El cáncer es considerado una enfermedad que ocupa uno de los primeros puestos en causa de muerte, en el mundo entero, ocupa el primer puesto en mortalidad en mujeres
- A Pesar del conocimiento y el aprendizaje, diferentes métodos y medios que se dan para conocer a esta enfermedad todavía se está presentando un alto número de personas con esta patología, las mujeres más afectadas son mujeres adultas, se evidencia un mayor reporte de casos en las edades de 37 y 47 años y una menor proporción en femeninas que representan los polos etarios es decir, menor número de casos en edades inferiores a 26 años.
- Es de importancia reconocer que prevalentemente la histopatología del cáncer más encontrado en nuestro estudio se trató de un carcinoma ductal infiltrante en un 68% de los casos, lo que nos indica que más de la mitad de la población en estudio sufrirá de esta alteración
- Hablando de la lateralidad de aparición de CA de mama no es realmente significativo ya que no influye directamente la mama afectada, pues según el análisis realizado su incidencia será de un 48% en la mama derecha y 52% en la izquierda.
- A pesar de los esfuerzos diagnósticos a nivel de Latinoamérica al comparar los estudios en otros países, se puede inferir que la detección del cáncer es 5 años más temprana en comparación a nuestra población, lo que nos lleva a una mayor mortalidad por el diagnóstico tardío de la enfermedad,
- Con relación a los genes afectados concluimos que la afectación se puede dar por diversas alteraciones como deleciones, duplicaciones o cambios de nucleótidos y a su vez que un mismo tipo de cáncer podría llevar a cambios en diversos genes tanto Brca 1, Brca 2 y otros genes descritos anteriormente. por lo tanto no solo Brca1 y Brca2 serán los únicos causantes de Ca de mama.

---

## Referencias Bibliográficas:

1. IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. 1a ed. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Vol.1. p. 148.
3. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30. Doi: 10.1086/375033
4. Orozco-Hernandez JP, Marin-Medina D, Martínez-Muñoz M, Martínez J. Genes de predisposición al cáncer de mama. *Revista Científica Salud Uninorte*, Vol 34, No 3 (2018)
5. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014;505(7483):302-8. Doi: 10.1038/natu-re12981
6. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med.* 2013;15(4):258-67. Doi: 10.1038/gim.2012.157
7. Organización panamericana de la salud 2020 cáncer de mama: prevención y control. Revisado: 02-10-2020. Tomado DE: <HTTPS://WWW.WHO.INT/TOPICS/CANCER/BREASTCANCER/ES/INDEX1.HTML>
8. Bray, F et al (2018) estadísticas mundiales de cáncer 2018: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *ACS journals.* 68:6
9. Instituto nacional de salud. revisado 02-10-2020 tomado de: [https://www.cancer.gov.co/sites/default/files/boletin-prensa/archivo/boletin\\_globocan.pdf](https://www.cancer.gov.co/sites/default/files/boletin-prensa/archivo/boletin_globocan.pdf)
10. Observatorio global de cancer. Revisado 02-10-2020. Tomado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
11. Boletín epidemiológico 2019- revisado: 02-10-2020: tomado de <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>
12. Piñeros M, Sánchez R, Perry F, García OA, Ocampo R, Cendales R. Delay for diagnosis and treatment of breast cancer in Bogotá, Colombia. *Salud Pública Mex.* 2011;53:478-85.
13. Gesme DH, Wiseman M. Subspecialization in community oncology: Option or necessity? *J Oncol Pract.* 2011;7:199-201.
14. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JF et al High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 103: 225–32. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 103: 225–32.
15. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1&showall=1#:~:text=La%20clasificaci%C3%B3n%20molecular%20establece%20cuatro%20tipos%20de%20c%C3%A1ncer,negativos%20no%20expresan%20ni%20receptores%20hormonales%20ni%20HER2>

- 
16. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S001635032016000400001#:~:text=Actualmente%20se%20define%20como%20la,pudiendo%20ser%20reversibles%20y%20heredables](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S001635032016000400001#:~:text=Actualmente%20se%20define%20como%20la,pudiendo%20ser%20reversibles%20y%20heredables)
  17. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31848>
  18. [http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/15766/1/E11685\\_GUAYCHA%20MU%c3%91OZ%20PAMELA%20ESTEFANIA.pdf](http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/15766/1/E11685_GUAYCHA%20MU%c3%91OZ%20PAMELA%20ESTEFANIA.pdf)
  19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>
  20. [https://www.researchgate.net/publication/266217020\\_El\\_Genoma\\_del\\_Cancer\\_de\\_Mama/link/552813eb0cf2779ab78c319d/download](https://www.researchgate.net/publication/266217020_El_Genoma_del_Cancer_de_Mama/link/552813eb0cf2779ab78c319d/download)
  21. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082008000300006](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082008000300006)
  22. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342016000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400007)
  23. [https://www.researchgate.net/profile/Marion-Pineros/publication/303516773\\_Caracteristicas\\_sociodemograficas\\_clinicas\\_y\\_de\\_la\\_atencion\\_de\\_mujeres\\_con\\_cancer\\_de\\_mama\\_en\\_Bogota/links/583d70e308ae61f75dc439ad/Caracteristicas-sociodemograficas-clinicas-y-de-la-atencion-de-mujeres-con-cancer-de-mama-en-Bogota.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marion-Pineros/publication/303516773_Caracteristicas_sociodemograficas_clinicas_y_de_la_atencion_de_mujeres_con_cancer_de_mama_en_Bogota/links/583d70e308ae61f75dc439ad/Caracteristicas-sociodemograficas-clinicas-y-de-la-atencion-de-mujeres-con-cancer-de-mama-en-Bogota.pdf)
  24. INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx) 2011.
  25. MILENIO. Grupo Milenio-Carlos Gutiérrez, editor. MILENIO
  26. Knaul, F, Nigenda, G, Lozano, R, Ornelas, A, Langer, A, & Frenk, J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiente. *Salud pública* 2009; 51(Suplemento 2).
  27. Alvarez, R, Escobar, X, Camacho, R, Orosco, M, Franco, S, Llanes, L, y otros. Receptores hormonales y otros factores pronosticos en cancer de mama en Cuba. *Cancerología* 2018;3;19-27.
  28. Elias, S, Contreras, A, & Llanque, C. Cancer o carcinoma de mama. *RevPaceña Med Fam* 2008;5;14-23.
  29. Group, U, C. Department of heath and human services, Centers for disease control and preventions, and National Cancer Institute.
  30. Zeicher, I, & Cancelaria, M. Cáncer de mama: un problema de salud. *Cancerología* 2016;1;143-145.