

RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN SEGÚN TIPOS HISTOLÓGICOS Y SUBTIPOS MOLECULARES MÁS FRECUENTES DE CARCINOMA MAMARIO ENTRE LOS AÑOS 2007 Y 2012 EN SAN MIGUEL DE TUCUMÁN, ARGENTINA.

Abuchacra, Lara D.¹; Alvarado, Griselda J.¹; Ferretti, Carlos N.¹; Gómez, Alba L.^a; Hernández Paz, Ana P.¹; Sánchez, Natalia^b; Sidan, María J.¹.

¹Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.

^aDocente, Cátedra de Anatomía Patológica.

^bDocente, Cátedra de Bioestadística.

CIMEL 2012; 17(2): 76-81

RESUMEN

Introducción. El Carcinoma Mamario (CM) es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. La clasificación histológica está a cargo de la Organización Mundial de la Salud. Molecularmente se divide en: LuminalA (LA), Luminal-B (LB), Her2 y Basal. **Objetivos.** Determinar la frecuencia de Tipo Histológico (TH), Subtipos Moleculares (SM) y edad en los CM. Relacionar TH con SM, Grado Tumoral (GT) con SM. Determinar la edad media para cada SM. **Métodos.** Se realizó un estudio analítico observacional de corte transversal. La población estuvo conformada por mujeres con CM, a quienes se realizaron técnicas inmunohistoquímicas en un laboratorio privado entre enero del 2007 y junio del 2012 en San Miguel de Tucumán (n=365). Se excluyó a quienes no se les realizaron las técnicas inmunohistoquímicas suficientes para clasificarlas en SM. Variables. Edad, Clasificación histológica, Clasificación molecular, GT. **Resultados.** El 52,6% fue TH N.S.T, y el 47,4% tipos especiales. El SM LA representó el 76%, LB 6%, basal 15% y Her2 3%. El grupo etario prevalente correspondió al intervalo 51-65 años. Los carcinomas GT1 y 2 fueron predominantemente luminales, los GT3 fueron principalmente basales y Her 2 ($p < 0,0001$). La media de la edad del subtipo Her2 fue significativamente mayor que los otros subtipos ($p = 0,02$). **Discusión.** La combinación de TH, SM, edad y GT enriquece el diagnóstico del CM, permitiendo elaborar terapéuticas individualizadas para cada paciente, obteniendo mayor beneficio con menor riesgo.

Palabras clave: cáncer de mama; diagnóstico; clasificación.

RELATIONSHIP BETWEEN THE HISTOLOGICAL AND MOLECULAR CLASSIFICATION OF BREAST CANCER BETWEEN 2007 AND 2012.

ABSTRACT

Introduction. Breast carcinoma (BC) is the leading cause of cancer death in women. The histological classification is in charge of the World Health Organization. Molecularly divided into: luminal-A (LA) luminal-B (LB), HER2 and Basal. Objectives. Determine the frequency of histologic type (TH), molecular subtypes (SM) and age in the CM. Relate with SM TH, tumor grade (WG) with SM. Determine the average age for each SM. **Methods.** We conducted an observational study transect. The population were women with CM, who immunohistochemical techniques were performed in a private laboratory between January 2007 and June 2012 in San Miguel de Tucumán (n = 365). Were excluded who were not performed immunohistochemical techniques sufficient to classify them into SM. Variables: Age, histological classification, molecular classification, GT. **Results.** 52.6% were TH NST, and 47.4% special types. The SM THE represent the 76%, LB 6%, 15% and her2 basal 3%. The prevalent age group 51-65 years corresponded to the interval. GT1 carcinomas and 2 were predominantly luminal GT3 were primarily the baseline and her 2 ($p < 0.0001$). The mean age of HER2 subtype was significantly higher than the other subtypes ($p = 0.02$). **Discussion.** The combination of TH, SM, age and enriches GT CM diagnosis allowing therapeutic develop individualized for each patient, getting more benefit with less risk.

Keywords: breast cancer; diagnosis; classification.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es la primera causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres a partir de la segunda década de vida, provocando 5400 muertes por año en la República Argentina.¹ Dicha neoplasia es un carcinoma epitelial que se origina en las unidades ductolobulillares de la glándula mamaria y su evolución natural es incompatible con la vida. En base a la presencia o no de receptores hormonales se divi-

de a las neoplasias malignas de mama en dos grupos: los carcinomas mamaros receptores hormonales positivos (CMR-HP) de estrógeno (RE) y progesterona (RP), y los carcinomas mamaros receptores hormonales negativos (CMRHN).⁴⁻⁶ Dentro de los CMRHP, también denominados luminales, se distinguen tres subtipos: el luminal A, el luminal B y el luminal C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara.⁶ Los subtipos luminales frecuentemente son de bajo grado histológico y de buen pronóstico; son tratados

con hormonoterapia y responden poco a la quimioterapia convencional.⁷ Los CMRHN se clasifican en tres subtipos: HER2, tipo basal y tipo normal. La estabilidad de este último subtipo molecular aún no se encuentra bien establecida. Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE (-), se beneficiarán más con los avances de la quimioterapia.⁷ El subtipo HER2 debe su denominación a la sobreexpresión del receptor de membrana HER2 en las células tumorales, lo cual implica un mal pronóstico y usualmente son de alto grado histológico. Al mismo tiempo se considera que la sobreexpresión de HER2 es un factor predictivo de terapéutica favorable ya que tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal anti-HER2, trastuzumab.⁷⁻⁸⁻⁹ El subtipo basal es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células mioepiteliales del tejido mamario. Por los resultados de las técnicas inmunohistoquímicas se ha llamado a este subtipo Triple negativo (RE-, RP-, HER2-) y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos. Tienden a ser muy agresivos y de alto grado.⁷⁻¹⁰ Investigaciones similares determinaron que la identificación del tipo histológico y perfil inmunohistoquímico, relacionados con otros factores como la edad y sexo, permiten determinar el pronóstico del paciente y predecir terapéuticas específicas.

Si bien las investigaciones acerca de la relación entre la presentación histológica del carcinoma mamario y su perfil inmunohistoquímico han sido realizadas con anterioridad, no se había realizado un estudio de similares características en esta región del país, por lo tanto consideramos de suma importancia el estudio de la relación entre el genotipo y fenotipo del carcinoma mamario en pacientes que pertenezcan a la población local.

La realización de una base de datos que relacione la edad, el tipo histológico, el tipo molecular y grado histológico del carcinoma mamario, a partir de una población conformada por pacientes que hayan sido diagnosticadas en un laboratorio de la ciudad de San Miguel de Tucumán, aporta datos estadísticos acerca de las formas de presentación y posible comportamiento del carcinoma en la población local. Esta base de datos generada podrá ser utilizada en instituciones de salud que no tengan acceso a la técnica de inmunohistoquímica, dichas instituciones podrán inferir, cuál es el subtipo de moléculas más probable correspondiente al tipo histológico diagnosticado con la técnica de Hematoxilina Eosina. Los resultados de este trabajo podrán ser utilizados como antecedentes en investigaciones que incorporen el comportamiento clínico y evolución biológica en relación al perfil inmunohistoquímico aplicado a la población en cuestión, o bien para investiga-

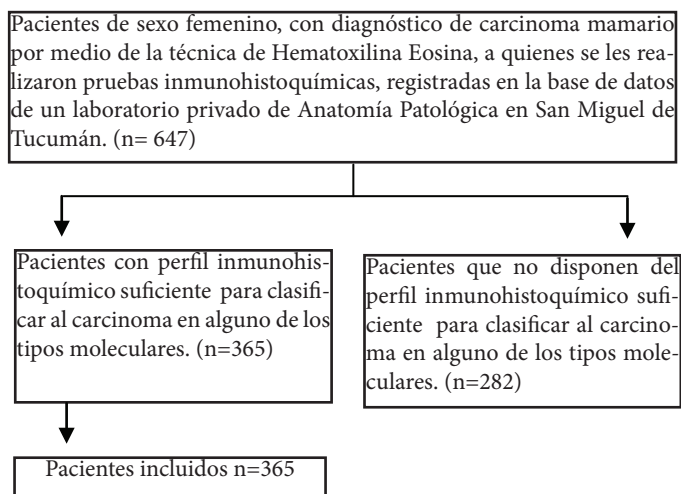
ciones similares en poblaciones diferentes a la seleccionada en el presente trabajo.

Los objetivos planteados para procedes con este trabajo de investigación fueron: Determinar la distribución según su frecuencia de edad de presentación, tipos histológicos y tipos moleculares de carcinoma mamario. Determinar la edad media de las pacientes en relación a cada uno de los subtipos moleculares. Relacionar cada tipo histológico de carcinoma mamario (fenotipo) con los subtipos moleculares correspondientes (genotipo) en la población antes mencionada. Establecer una relación entre el grado histológico de las neoplasias malignas y los correspondientes subtipos moleculares.

Materiales y métodos

Se realizó un observacional de corte transversal. La población estuvo constituida por pacientes de sexo femenino con diagnóstico de carcinoma mamario confirmado por estudio histológico, a quienes se les realizaron los estudios inmunohistoquímicos correspondientes en un laboratorio privado de Anatomía Patológica en San Miguel de Tucumán en el período comprendido entre el mes de enero del 2007 y el mes de junio del 2012. Se excluyeron aquellas pacientes a quienes no se les haya realizado las técnicas inmunohistoquímicas suficientes para determinar el subtipo molecular correspondiente.

Figura 1: Flujoograma de identificación, inclusión y exclusión.



Los datos fueron recolectados de los informes anatomopatológicos e inmunohistoquímicos almacenados en la base de datos del laboratorio de anatomía patológica, en planillas de recolección confeccionadas para tal fin.

Para proceder con dicha investigación se solicitó autorización por escrito al responsable del laboratorio y se mantuvo estricta confidencialidad con respecto a los datos personales de las pacientes que integraron la población.

Se analizaron las siguientes variables:

- **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la realización de la biopsia. Se expresó en números enteros, en años, según refería el informe anatomopatológico. Para facilitar la comprensión y el análisis de datos se distribuyó a las pacientes en cuatro grupos de edades: pacientes menores de 35 años, de 35 a 50 años, de 51 a 65 años, y mayores de 65 años.
- **Clasificación histológica:** Distinción en tipos histológicos de carcinomas a partir de la morfología fenotípica, en base a criterios histológicos particulares consensuados internacionalmente por la OMS5. Se recurrió al informe anatomopatológico de cada una de las muestras, donde se encuentra especificado el tipo histológico, el cual fue determinado por el equipo médico del laboratorio privado. El material para dicho estudio fue obtenido por biopsia, incluido en parafina, teñido con hematoxilina-eosina y observado al microscopio óptico.
- **Clasificación molecular:** Distinción en subtipos a partir de los resultados obtenidos por técnicas inmunohistoquímicas. Se determinó a partir de marcadores para receptores nucleares de estrógenos (RE), receptores nucleares de progesterona (RP), receptores Her2 de membrana. Se decidió no incluir a la determinación de Ki67 como parte de los marcadores necesarios para clasificar a los carcinomas ya que muchas de las pacientes incluidas en la población fueron diagnosticadas antes de la implementación de la determinación del ki67 como parte del perfil inmunohistoquímico. En función a los resultados del perfil inmunohistoquímico mencionado de cada uno de los carcinomas, se los clasificó en dos grupos: receptores de estrógenos positivos (CMRHP) y receptores de estrógenos negativos (CMRHN). Las neoplasias correspondientes al primer grupo se clasificaron en dos subtipos: luminal A y luminal B. Pertenecieron al subtipo molecular luminal A aquellos carcinomas con el siguiente perfil inmunohistoquímico: RE positivos, RP positivos o negativos, y receptores Her2 negativos. Integraron el subtipo luminal B aquellos carcinomas que presentaron RE positivos, RP positivos o negativos, y receptores Her2 positivos. Por su parte, las neoplasias del segundo grupo (CMRHN) se clasificaron en: basal y Her2. Se asignó al grupo Her2 los carcinomas que presentaron positivos los receptores de membrana Her2, negativos

los receptores nucleares de estrógeno y negativos los de progesterona. Los carcinomas que integraron el grupo basal fueron aquellos que presentaron negativos los receptores nucleares de estrógeno, receptores nucleares de progesterona y receptores Her2 de membrana. Si bien el perfil consignado anteriormente responde al concepto de triple negativo, se puede decir que este es un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas, donde el fenotipo basal representa aproximadamente al 70% de los triples negativos, por lo cual se los consideró como sinónimos.

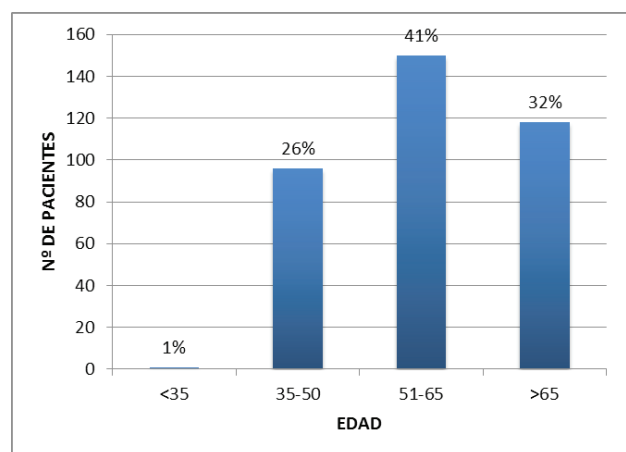
- **Grado Tumoral:** Se asignó a partir de lo detallado en los correspondientes informes anatomopatológicos, basándose en la apariencia de las células neoplásicas, teniendo en cuenta para ello la diferenciación histológica, grado y pleomorfismo nuclear e índice mitótico, de acuerdo a lo establecido por Bloom & Richardson. Se expresó en números enteros del uno al tres.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas; para comparar las medias de edad entre los diferentes subtipos moleculares se realizó un análisis de la varianza, en tanto que para relacionar el grado histológico y subtipos moleculares de carcinoma mamario se realizó un Test Chi2.

Resultados

Se estudiaron 365 casos de carcinoma mamario (n=365). En los correspondientes informes anatomopatológicos se encontraba detallado el tipo histológico del carcinoma mamario, la edad de la paciente, el grado tumoral y los resultados obtenidos de la técnica de inmunohistoquímica para receptores de estrógeno, progesterona y Her2.

Figura 2: Distribución de la edad de las pacientes diagnosticadas con carcinoma mamario según su frecuencia (n=365).



El grupo etario correspondiente al intervalo de edad de entre

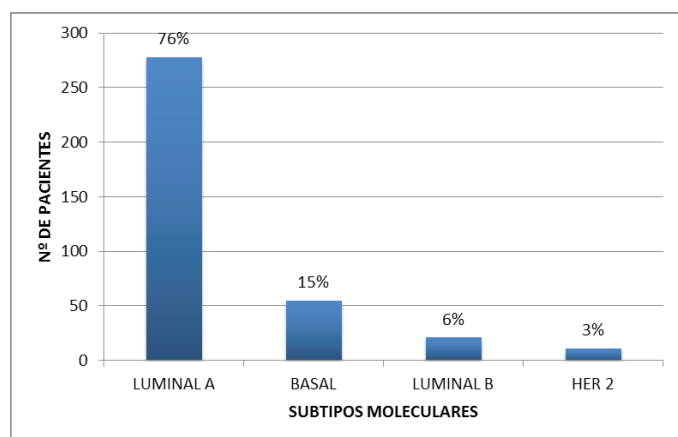
51 y 65 años fue mayoritario con un valor de 41%(150). Las pacientes correspondientes a la categoría mayores de 65 años representaron el 32%(118). La categoría de entre 35 y 50 años tomó valores del 26% (96), y correspondieron a un 1%(1) las pacientes menores de 35 años.

Tabla I: Frecuencia de presentación de los distintos tipos histológicos (n=365).

TIPO HISTOLÓGICO	Nº	PORCENTAJE %
N.S.T.	192	52,6
MIXTO	40	11,0
APOCRINO	35	9,6
LOBULILLAR	32	8,8
PAPILAR	32	8,8
TUBULAR	18	4,9
MUCINOSO	8	2,2
CRIBIFORME	4	1,1
INFLAMATORIO	3	0,8
DE CÉLULAS CLARAS	1	0,3
Total Gral.	365	100,0

El 52,6%(192) de los carcinomas perteneció al grupo N.S.T. (tipos histológicos no especiales); el resto de los carcinomas perteneció a grupos especiales, de los cuales el de mayor porcentaje de presentación fue el tipo mixto con un valor de 11%(40). Los tipos histológicos apócrino, lobulillar y papilar tomaron valores de entre 5% y 10%, que, en total hacen un porcentaje de 27,2% (99). Los tipos tubular, mucinoso, cribiforme, inflamatorio y de células claras alcanzaron valores menores al 5%, representando en total el 9,3%(34).

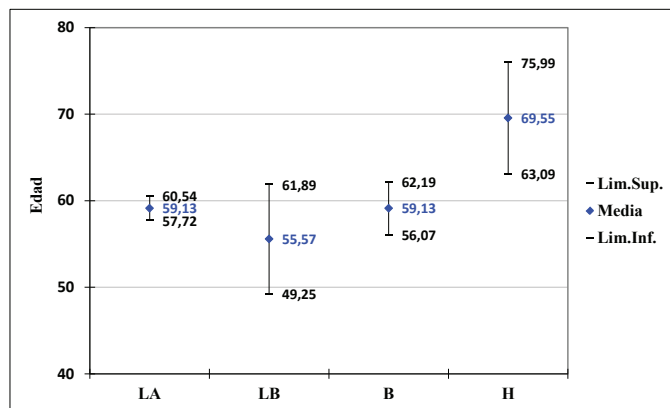
Figura 3: Distribución de subtipos moleculares de carcinoma mamario según su frecuencia (n=365).



Los carcinomas más frecuentes fueron los carcinomas ma-

marios de tipo luminal A (76%), seguido de los carcinomas de subtipo basal (15%), los de tipo luminal B (6%), y los de menor frecuencia fueron los pertenecientes al subtipo Her2 (3%).

Figura 4: Relación entre la edad de las pacientes y los subtipos moleculares de carcinoma mamario (n=365).



Teniendo en cuenta el análisis de la variancia para comparar si las medias de la edad difieren según el subtipo molecular se encontró que sí difieren, $p=0,02$, encontrándose que la media de la edad de los pacientes con subtipo molecular Her2(H) es significativamente mayor que las medias de la edad de los otros subtipos moleculares.

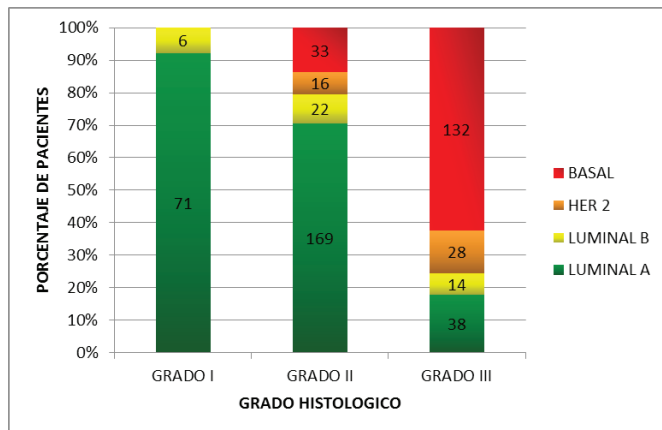
Tabla II: Relación entre subtipos moleculares y tipos histológicos de carcinoma mamario (n=365).

TIPO HISTOLÓGICO	LUMINAL A	LUMINAL B	BASAL	HER 2	Total Gral.
N.S.T.	131	11	43	7	192
MIXTO	32	4	2	2	40
LOBULILLAR	32	0	0	0	32
PAPILAR	30	0	2	0	32
APOCRINO	23	4	8	0	35
TUBULAR	18	0	0	0	18
MUCINOSO	6	0	0	2	8
INFLAMATORIO	3	0	0	0	3
CRIBIFORME	2	2	0	0	4
DE CÉLULAS CLARAS	1	0	0	0	1
Total Gral.	278	21	55	11	365

En todos los tipos histológicos, el subtipo molecular predominante fue el luminal A. Este subtipo molecular se presentó en todos los tipos histológicos siendo el N.S.T. el más frecuente con un valor de 131 casos. En el resto de los subtipos moleculares el tipo histológico predominante fue también el N.S.T. con valores inferiores a los que integran el subtipo luminal A. El subtipo luminal B también se presentó en los tipos histológicos

gicos mixto, apócrino y cribiforme. El subtipo basal también se encontró en los tipos mixto, papilar y apócrino. El subtipo Her2 además de presentarse en el tipo N.S.T también fue encontrado en los tipos mixto y mucinoso.

Figura 5: Relación entre grado histológico y subtipos moleculares de carcinoma mamario (n=365).



Al relacionar el grado histológico con el subtipo molecular se encontró que los mismos se encontraron relacionados según Test Chi2 ($p < 0,0001$). Teniendo en cuenta el análisis de los residuos, las diferencias se encontraron en la mayor frecuencia de presentación del subtipo Her2 entre los pacientes de Grado III con respecto a los de Grado I y II, así como también se encontraron en la frecuencia del subtipo Basal el cual no se presentó entre los pacientes con Grado I, entre los de Grado II fue de 14% y entre los de Grado III fue de 62%. Por último las diferencias también se encontraron en la frecuencia de presentación del subtipo luminal A cuya frecuencia disminuía significativamente con el Grado.

Discusión

En el presente estudio se observó que en el análisis de la variable edad, nuestros resultados coincidieron con estudios similares ya que la edad de mayor frecuencia en que se presentan las neoplasias malignas de mama oscila entre 51 y 65 años.

En cuanto al estudio de la variable clasificación histológica, se demostró que el fenotipo predominante fue el N.S.T. Dentro del grupo tipos especiales, los predominantes fueron, mixto, lobulillar y papilar, seguido de los tipos tubular, mucinoso, cribiforme, inflamatorio y de células claras en ese orden. Estos resultados coinciden con los datos bibliográficos, ya que el porcentaje del grupo N.S.T. se encuentra entre el 40 y 75%, y el resto pertenece a los tipos especiales, lo que le da fiabilidad al estudio en cuestión, de acuerdo a criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud.⁵

Los carcinomas más frecuentes fueron los carcinomas mamaros de tipo luminal A (76%) concordando con investigaciones similares, y los de menor frecuencia fueron los pertenecientes al subtipo Her2. En cuanto al estudio de las variaciones de edad en relación a cada subtipo molecular, los resultados de esta investigación fueron similares a la edad media en que se presentan los subtipos luminales y basales de carcinoma mamario en relación a trabajos anteriores. También se observó que los carcinomas mamaros pertenecientes al subtipo molecular Her2 se corresponden con una media de edad más alta que la de los otros subtipos moleculares, en contraposición con investigaciones de similares características. Con respecto a esta variación sería interesante que se realizaran nuevas investigaciones, ya que el bajo porcentaje de carcinomas tipo Her2 en la población estudiada no permite discriminar si la discrepancia con la bibliografía podría deberse a una característica propia de la población local o bien a un sesgo del presente trabajo de investigación.

Con respecto a la relación entre tipos histológicos y subtipos moleculares se determinó que los tipos especiales de bajo grado histológico fueron en su gran mayoría del tipo Luminal, a diferencia de los tipos histológicos en los que el grado de diferenciación es variable (Ej.: N.S.T.) y donde los resultados de la clasificación molecular pueden tener los subtipos no hormono sensibles, lo cual concuerda con la bibliografía consultada.

Los resultados del estudio de la relación existente entre el grado histológico y los subtipos moleculares coincidieron con respecto a investigaciones similares lo que demuestra que a mayor diferenciación tisular (menor grado tumoral) existe mayor preservación del fenotipo inmunohistoquímico del tejido ductal mamario (luminal).¹¹⁻¹²⁻¹³

Concluyendo, podemos decir que en la población estudiada los carcinomas pertenecientes a tipos histológicos especiales (mixto, lobulillar, papilar, etc.) se correspondieron con los subtipos moleculares luminal A y luminal B; los tipos histológicos no especiales (N.S.T.) presentaron todos los subtipos moleculares, con predominio de los luminales. Los subtipos moleculares luminales fueron principalmente de bajo grado en contraposición con los subtipos moleculares basal y Her2.

Es decir que la relación entre la presentación histológica, subtipos moleculares, grado histológico y edad de las pacientes diagnosticadas con carcinoma mamario fue similar a los hallazgos de trabajos de otros autores, realizados en poblaciones diferentes.

Los resultados de esta investigación demuestran que debido a que el carcinoma mamario es un grupo heterogéneo de tumores con respecto a su presentación histológica y alteraciones genéticas no es suficiente la valoración de técnicas inmunohistoquímicas aisladas como factor pronóstico, pero sí como factor predictivo de terapéutica, así como tampoco lo es la evaluación de características histológicas como único factor pronóstico y predictivo, lo que también sucede con la edad de las pacientes con dicha patología.

Es por esto que consideramos que la combinación de técnicas es lo que enriquece el diagnóstico del carcinoma mamario y permite el diseño de terapéuticas dirigidas a cada una de las pacientes, con el fin de obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible, teniendo en cuenta el tipo histológico y el grado de diferenciación histológica usualmente determinados de rutina, así como las alteraciones oncogénicas del carcinoma mamario por medio de marcadores inmunohistoquímicos y la edad de dichas pacientes.

AGRADECIMIENTOS:

Se agradece al Dr. Hugo Japaze por permitirnos el acceso a su laboratorio y al personal del mismo. A Emilio Felipe Huaier por guiarnos en el desarrollo de este trabajo de investigación

Correspondencia:

Abuchacra, Lara D
cancermama_fm@gmail.com

Recibido: 12/12/2012

Aprobado: 18/06/2013

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viniegra M, Paolino M, Arrossi S, OPS/OMS ARGENTINA. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones, de prevención y control. Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional, y Programas Provinciales. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/descargas/Publicaciones/cancer_de_mama.pdf
2. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de seno? Last revised 24/1/2012. Disponible en: <http://www.cancer.org/Cancer/Breast-Cancer/DetailedGuide/breast-cancer-what-is-breast-cancer>
3. Japaze Hugo. Carcinoma Invasor de la Glándula Mamaria, tipificación y subtipificación. 2012.
4. Laios Pusztai, Chafika Mazounia, Keith Andersonb, Yun Wuc and W. Frases Symmansc Molecular Classification of Breast Cancer. Limitations and Potential. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/8/868.full>
5. World Health Organization. Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of the Breast. 2012.
6. Schiaffino O, Rodrigo P, Andrés, González A, Raúl, Urrutia M, Julio. Correlación entre los distintos tipos histológicos de cáncer de mama y receptores estrogénicos. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2002. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000500009
7. Zepeda Castilla E J, Recinos Money E, Cuellar Hubbe M, Robles Vidal C D, Maffs Molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama. Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Unidad de Cirugía Oncológica, Hospital Santa Teresa de las Lomas, México. Distrito Federal, México, año 2008. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/662/66276115.pdf>
8. Alfredo Hidalgo-Miranda, Gerardo Gimenez-Sanchez. Bases Genómicas del Cáncer de Mama. Salud Pública México supl.2. 2009.
9. Sociedad Americana de Oncología Clínica, Facultad de recomendaciones de las guías americanas patólogos para factor de crecimiento epidérmico humano del receptor de dos pruebas de cáncer de mama. Journal of Clinical Oncology, Vol. 25, n° 1. 2007.
10. Gomez Alba L.. Patología Convencional y Molecular. Septiembre 2011. Japaze Hugo. Carcinoma Invasor de la Glándula Mamaria, clasificación molecular. Agosto 2008.
11. Arrechea Irigoyen M.A., Vicente García F, A. Córdoba Iturriaga-goitia, ET al. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics Anales Sis San Navarra vol.34 no.2 Pamplona ago. 2011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000200008>
12. Blows M., Driver K.E., Schmidt M.K., Et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. National Institutes of Health. 2010. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000279>
13. Loi S., Haibe-Kains B., Desmedt C., Et al. Definition of Clinically Distinct Molecular Subtypes in Estrogen Receptor-Positive Breast Carcinomas Through Genomic Grade. vol. 25 no. 10. 2007. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/25/10/1239.short>