



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PERFIL INMUNOFENOTÍPICO DE CÁNCER DE MAMA DE
PACIENTES ATENDIDAS EN UN HOSPITAL GENERAL DE
LIMA, PERÚ

IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE OF BREAST CANCER
PATIENTS TREATED IN A GENERAL HOSPITAL IN LIMA,
PERU

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

AUTOR

JORGE EMERSON CHACHAIMA MAR

ASESOR

CÉSAR CHIAN GARCÍA

LIMA – PERU

2022

JURADO

Presidente: Dra. Tania Tello Rodriguez
Vocal: Dra. Karla Beatriz Tafur Bances
Secretario: Dra. Guiliana Mas Ubillus

Fecha de Sustentación: 30 de mayo del 2022

Calificación: Aprobado

ASESOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Dr. César Chian García

Departamento Académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo

ORCID: 0000-0002-4550-8655

DEDICATORIA

A mis padres y hermana por el apoyo incondicional y confianza en este largo camino; a mis amigos, porque ellos fueron mi familia en la distancia. A Gabriela por la paciencia durante todos estos años.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cesar Chian-Garcia por su asesoría durante la realización de este trabajo de investigación.

DECLARACIONES Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El proyecto fue autofinanciado

TABLA DE CONTENIDOS	Pág.
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
III. RESULTADOS.....	5
IV. DISCUSIÓN	6
V. CONCLUSIONES.....	8
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	9
VII. TABLAS	14

RESUMEN

La inmunohistoquímica permite clasificar al cáncer de mama en subtipos que tienen relevancia para el tratamiento y pronóstico. En comparación con los marcadores genéticos, la inmunohistoquímica es de costos accesibles, más fácil de realizar y tiene buena correlación con los subtipos moleculares. **Objetivo:** Describir el perfil inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes atendidos en un hospital general de Lima, Perú.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyó todos los casos de carcinoma invasivo de mama diagnosticados entre 01 de mayo de 2015 y 30 de abril del 2017. Se realizó la descripción histopatológica de los casos y se los clasificó de acuerdo con los protocolos actuales en cuatro subtipos. **Resultados:** Se reportaron 330 casos de cáncer de mama, 71 fueron excluidos, quedando 259 para el estudio. La media de edad fue de $54,64 \pm 14,07$. La neoplasia se localizó de la mama derecha en la mitad de casos. El 88,03% de las muestras tuvieron como tipo histológico al carcinoma invasivo ductal no especial, mientras que el grado histológico del 53,28% de los casos fue intermedio. El subtipo molecular fue Luminal A en el 40,15% del total, y solo un 11,97% de las muestras fueron HER2/neu positivo no luminal.

Conclusión: En nuestro estudio uno de cada cuatro casos de cancer de mama presentó una inmunohistoquímica de Her2/neu positivo, mientras que el subtipo inmunohistoquímico más común de carcinoma de mama invasivo fue Luminal A. De igual forma, el grado histológico se asocia al subtipo inmunohistoquímico.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias de la mama, inmunohistoquímica, carcinoma (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Immunohistochemistry allows for the classification of breast cancer into subtypes, which is relevant for both treatment and prognosis. In comparison to genetic markers, immunohistochemistry is a feasible and affordable technique, and has good correlation with molecular subtypes. **Objective:** To describe the immunophenotypic features of invasive breast cancer. **Material and methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted including all the cases of invasive breast cancer diagnosed during 01 May 2015 – 30 April 2017 at a public hospital in Lima, Peru. Histopathologic descriptions of the cases were made, and they were subsequently classified according to current protocols into four subtypes. **Results:** During the designated time frame 330 cases were found, of which 71 were excluded. The final analysis included 259 cases. The mean age was 54,64 ± 14,07. The tumor was located in the right breast in half of the cases. The histologic type was the No Special Type (NST) in 88.03% of cases, and the histologic grade was intermediate in 53,28% of the cases. The molecular subtype was luminal A was 40,15%, whereas the HER2/neu positive non-luminal subtype was present in 11,97% of cases.

Conclusion: In our study one in four cases of breast cancer presented an immunohistochemistry of Her2/neu positive, while the most common immunohistochemical subtype of invasive breast carcinoma was Luminal A. Similarly, the histological degree was associated with the immunohistochemical subtype.

KEYWORDS: Breast neoplasms, immunohistochemistry, carcinoma (Source: MeSH NLM).

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de mama es el más común en mujeres a nivel mundial, siendo la primera causa de muerte en mujeres en países en desarrollo (1), y el segundo cáncer más frecuente en mujeres en Perú (2). Se espera que la incidencia y la mortalidad por este cáncer aumenten en los países en vías de desarrollo (3). En Perú, cerca del 50% de los casos de cáncer de mama son detectados en estadios avanzados (4).

El sistema ideal de clasificación de cáncer de mama debería tener relación con el pronóstico y el tratamiento, siendo el análisis de expresión genética mediante plataformas moleculares el método más aceptado. Sin embargo, debido a su alto costo este no se encuentra ampliamente disponible (5). Por ello, se utiliza como alternativa el análisis inmunohistoquímico de biomarcadores por su fácil aplicación en el contexto clínico y adecuada relación costo-beneficio (6). Estas pruebas no solo dan información adicional más allá de los clásicos factores clínicos e histológicos (7), sino que también permiten tomar decisiones terapéuticas (8).

Los marcadores inmunohistoquímicos utilizados rutinariamente para la tipificación del cáncer de mama son los siguientes: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2/neu, y Ki67 (9). Según la expresión de estos marcadores, el cáncer de mama puede clasificarse en cuatro tipos, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes (6). El método de clasificación basado en marcadores inmunohistoquímicos es más accesible económicamente en comparación con el análisis genético y tiene una adecuada reproducibilidad, característica importante en países donde los recursos económicos son

limitados, pero donde se requiere obtener la mayor información de la enfermedad y su pronóstico (10,11).

Existen pocos reportes en la literatura nacional sobre las características inmunohistoquímicas del cáncer de mama y la mayoría han sido realizados en un centro especializado (12,13). Los institutos especializados representan el último escalón del sistema de salud peruano para el tratamiento de una patología, por ello estudios en estos centros sobrerrepresentan a los casos de peor pronóstico que son referidos provenientes de niveles previos de atención (14) . En comparación, los hospitales generales son los primeros establecimientos donde se realiza el diagnóstico de esta enfermedad (10), y creemos que podrían proveer una oportunidad para brindar información más cercana a la generalidad de los casos de cáncer de mama. Y debido a que estas características guían el tratamiento en esta enfermedad, un mayor conocimiento podrá brindar más información en la toma de decisiones para la adquisición y financiamiento de nuevos tratamientos que surjan en el futuro. Por ello, el objetivo del trabajo fue describir el perfil inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes atendidos en un hospital general de Lima, Perú.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. La población de estudio estuvo conformada por pacientes cuyas biopsias o piezas operatorias de mama fueron estudiadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Lima, Perú), durante el periodo comprendido entre el 01 de mayo de 2015 al 30 de abril de 2017.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes mayores de 18 años que fueran atendidos en el hospital Arzobispo Loayza que tuvieran una muestra de biopsia o pieza operatoria de glándulas mamarias, con estudio inmunohistoquímico completo y cuyo diagnóstico final sea carcinoma infiltrante de mama en el informe anatomopatológico. Se excluyeron casos con información demográfica incompleta. En aquellos casos que contaron con más de un informe anatomopatológico solo se incluyó la información del reporte más antiguo. Esto se debe a que el reporte inicial usualmente corresponde a la biopsia diagnóstica del paciente previo a cualquier tratamiento. Mientras que en los reportes posteriores el paciente usualmente ha recibido tratamiento con fármacos o radioterapia, lo que puede conllevar a una modificación del perfil inmunohistoquímico en algunos casos de cáncer de mama (15), que no es el objetivo del presente estudio.

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, el procedimiento de los estudios anatomopatológicos de mama se realizó mediante un protocolo estandarizado del servicio de anatomía patológica basado en las recomendaciones dadas por Lester et al (16) . En cada caso se seleccionó la lámina más representativa del tumor y su respectivo bloque de parafina para el estudio de inmunohistoquímica mediante receptores de estrógenos, receptores de progesterona, Her2/neu, y Ki-67. Los procedimientos para el estudio de inmunohistoquímica se realizaron de acuerdo con protocolos y recomendaciones internacionales (17–19) , mientras que el reporte de los resultados fueron realizados de acuerdo al protocolo vigente del College of American Pathologists (20).

Variables de Estudio

Se estudiaron las siguientes variables de los informes de anatomía patológica: edad, tipo histológico y lateralidad de la lesión. Para una mayor uniformidad, en el tipo histológico se consideró la clasificación de la OMS (21), dividiéndose solamente en tres categorías: Carcinoma invasivo sin tipo especial, carcinoma invasivo lobular y otros (que incluyó a los demás subtipos).

Para el grado histológico se utilizó el score de Nottingham, basado en puntajes de la diferenciación tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico, clasificando a la neoplasia en tres grados: Grado I, Grado II y Grado III, siendo este último el de menor diferenciación.

Los receptores de estrógeno y progesterona se consideraron positivos si más del 1% de células estaban teñidas. Her2/neu se consideró positiva si en más del 10% de las células tumorales se teñían de forma completa e intensa, e “indeterminado” si más del 10% de las células tumorales se teñieron de forma incompleta y débil o negativo si menos del 10% se teñieron de forma completa e intensa. En los casos “indeterminados”, se realizó la prueba por CISH (Chromogenic in situ hybridization), que determinó si era positivo o negativo. El Ki67 se expresó como el porcentaje de células teñidas, considerándose el valor como alto si se expresaba en más del 14% de las células.

De acuerdo a los resultados de inmunohistoquímica, se clasificaron los casos en cuatro categorías: Luminal A, Luminal B, Triple negativo, HER2/neu positivo no luminal(Tabla 1) (22).

Análisis de datos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico Stata v.13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Se utilizó estadística descriptiva de las variables categóricas, determinándose frecuencias absolutas y relativas; en el caso de las variables numéricas se utilizó la media y desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil, previa evaluación del supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para la evaluación de asociación entre variables se utilizó la prueba de chi cuadrado, considerándose un valor inferior de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Se tomó en consideración la confidencialidad de los datos de los pacientes, pues solo los investigadores tuvieron acceso a esta información. Solo se utilizó algunos datos personales de los pacientes durante la fase de recolección de datos. Al finalizar la recolección de los datos, estos fueron procesados de forma anónima para lo cual fueron codificados mediante un código alfanumérico generado por el autor principal quien fue el único que conocía los códigos. Los datos codificados fueron almacenados de forma virtual en la computadora del autor principal.

III. RESULTADOS

En el periodo del estudio, en el hospital se emitió 330 informes de cáncer de mama, de los cuales se excluyeron 71 casos, 38 por ser duplicados y 33 por tener información incompleta. Al final se consideró en el presente estudio 259 casos.

Todos los casos que se encontraron fueron de género femenino, con una media de edad

de $54,64 \pm 14,07$ años. La mayor parte de casos se originaron en la mama derecha (53,28%), el tipo histológico predominante fue el carcinoma invasivo ductal sin subtipo histológico (88,03%) y el grado histológico más frecuente fue el intermedio (53,28%) (Tabla 2).

En más de la mitad de los casos se observó la expresión de receptores de estrógenos y receptores de progesterona, mientras que HER2/neu fue positivo en la cuarta parte del total de casos. Por otro lado, se observó que la mediana de la expresión de Ki67 fue 15% (IQR: 10-40%).

El subtipo molecular principal fue el Luminal A (40,15%), Luminal B (32,43%), HER2 positivo no luminal (11,97%) y triple negativo (15,44%) (Tabla 3). El análisis combinado de las variables mostró que el subtipo molecular no estuvo asociado a la edad ($p=0,593$), pero está asociado al grado histológico ($p<0,0001$).

IV. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública importante en el Perú, siendo el cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de cérvix (1). La heterogeneidad de esta enfermedad plantea un importante reto para su clasificación y manejo (23).

En nuestros resultados, por clasificación histológica, el tipo predominante fue el carcinoma invasivo ductal sin subtipo especial, lo que concuerda con la literatura existente (23). Se acepta que los subtipos histológicos no influyen en la supervivencia del paciente (24,25), por lo que a pesar de ser descrito de forma rutinaria en los informes

patológicos, su valor pronóstico es ínfimo. Esta clasificación está siendo desplazada por la inmunohistoquímica, que brinda información importante sobre el pronóstico del paciente.

Por otro lado, se encontró que Her2/neu fue positivo en el 25,87% de casos evaluados, resultado mucho que es mayor al de otros países (7,27). Debido a que hasta un cuarto del total de pacientes con cáncer de mama expresan Her2/neu, recomendamos la evaluación constante de los nuevos medicamentos en desarrollo que bloquean este protooncogen para su posible uso y financiamiento en los hospitales públicos. Un ejemplo es Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-Her2/neu que ha mejorado el pronóstico de estos pacientes(28), y que actualmente es financiado por el seguro integral de salud en el Perú(28).

De forma similar, la proporción del subtipo triple negativo-el subtipo de peor pronóstico-fue mayor que los encontrados en estudios internacionales (7.4%- 12%)(7,30,31). Esta diferencia con estudios internacionales podría ser explicada por la etnicidad de nuestra población de estudio, pues la raza hispánica se considera un factor de riesgo para el subtipo triple negativo en estudios realizados fuera de Latinoamérica (7,27).

Finalmente, es importante comentar que las proporciones de factores de mal pronóstico inmunohistoquímico (HER2/neu positivo y subtipo triple negativo) encontradas en el presente estudio son similares a las encontradas en otro hospital general peruano (25) pero menores a las encontradas en estudios nacionales realizados en institutos especializados(12). Esto podría ser por un sesgo de referencia, que incrementa los casos

de mal pronóstico mientras mayor sea el nivel de complejidad del establecimiento de salud(14).

Este estudio tiene importantes limitaciones que deben ser tomadas en cuenta antes de interpretar los resultados. Primero, en este estudio no se evaluaron variables clínicas ni el estadiaje de las neoplasias, por no ser parte del objetivo del estudio. Ello imposibilitó la evaluación del pronóstico de los subtipos de cáncer de mama según inmunohistoquímica y establecer una asociación entre el perfil inmunohistoquímico y la presentación clínica de la enfermedad al momento en que la paciente entró en contacto con nuestra institución.

Por otro lado, toda la población estuvo constituida por pacientes atendidos en un solo hospital y la población de estudio comprendió un periodo de solo dos años, por lo que las características presentadas en este estudio podrían estar sujetas a sesgos de selección (ya que no se realizó un muestreo probabilístico) y no sería posible generalizarlas a todo el país o a otros hospitales.

V. CONCLUSIONES

En conclusión, en nuestro estudio uno de cada cuatro casos de cáncer de mama presentó una inmunohistoquímica de Her2/neu positivo. También encontramos que, al igual que en reportes previos, Luminal A predomina como el subtipo inmunohistoquímico más común de carcinoma de mama invasivo, y que el grado histológico se asocia al subtipo inmunohistoquímico.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.* noviembre de 2018;68(6):394-424.
2. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. *PLoS One.* 6 de febrero de 2020;15(2):e0228867.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
4. Justo N, Wilking N, Jonsson B, Luciani S, Cazap E. A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *The Oncologist.* 2013;18(3):248-56.
5. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465(1):1-14.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
7. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20(4):628-35.
8. Polley MYC, Freidlin B, Korn EL, Conley BA, Abrams JS, McShane LM. Statistical and practical considerations for clinical evaluation of predictive biomarkers. *J Natl*

- Cancer Inst. 2013;105(22):1677-83.
9. Colomer R, Aranda-López I, Albanell J, García-Caballero T, Ciruelos E, López-García M, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol.* 2017;1-12.
 10. Duggan C, Dvaladze AL, Tsu V, Jeronimo J, Constant TKH, Romanoff A, et al. Resource-stratified implementation of a community-based breast cancer management programme in Peru. *Lancet Oncol.* octubre de 2017;18(10):e607-17.
 11. Sali AP, Sharma N, Verma A, Beke A, Shet T, Patil A, et al. Identification of Luminal Subtypes of Breast Carcinoma Using Surrogate Immunohistochemical Markers and Ascertaining Their Prognostic Relevance. *Clin Breast Cancer.* octubre de 2020;20(5):382-9.
 12. Vallejos C, Gómez H, Cruz W, Pinto J, Dyer R, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):294-300.
 13. Castaneda CA, Lopez-Illasaca M, Pinto JA, Chirinos-Arias M, Doimi F, Neciosup SP, et al. PIK3CA mutations in Peruvian patients with HER2-amplified and triple negative non-metastatic breast cancers. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014;7(4):142-8.
 14. Salive ME. Referral bias in tertiary care: the utility of clinical epidemiology. *Mayo Clin Proc.* agosto de 1994;69(8):808-9.
 15. Lee H-C, Ko H, Seol H, Noh D-Y, Han W, Kim T-Y, et al. Expression of immunohistochemical markers before and after neoadjuvant chemotherapy in breast

- carcinoma, and their use as predictors of response. *J Breast Cancer*. 2013/12/31 ed. diciembre de 2013;16(4):395-403.
16. Lester SC, Hicks DG. *Diagnostic Pathology: Breast* [Internet]. 2nd edition. 2016 [citado 25 de septiembre de 2020]. 600 p. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/diagnostic-pathology-breast/lester/978-0-323-75895-6>
 17. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 16 de noviembre de 2011;103(22):1656-64.
 18. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2018;36(20):2105-22.
 19. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2020;38(12):1346-66.
 20. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast CAP Breast Biomarker Template Summary of Changes. 2018;(January):1-14.
 21. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149-54.
 22. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al.

- Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 de agosto de 2019;30(8):1194-220.
23. Caldas C, Stingl J. Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):791-9.
24. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-52.
25. Arturo G, Bueno M. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA. AREQUIPA, PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;34(3):472-8.
26. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, et al. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncol Switz.* 2013;84(4):219-25.
27. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 28 de abril de 2014;106(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju055>
28. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4).
29. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman. *Asian Pac J Cancer Prev.* 26 de mayo de 2018;19(5):1263-8.

30. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* junio de 2009;7(1-2):4-13.
31. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* marzo de 2007;16(3):439-43.

VII. TABLAS

Tabla 1. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama

Categoría	Criterios
Luminal A	Receptor de estrógeno-positivo Receptores de Progesterona elevados HER2-negativo Ki67 bajo*
Luminal B	Opción 1 Receptor de estrógeno-positivo HER2-negativo y Receptores de Progesterona- bajo o Ki67 alto*
	Opción 2 Receptor de estrógeno-positivo HER2-positivo Receptores de Progesterona – Cualquier valor Ki67 – Cualquier valor
HER2 positivo (no-Luminal)	Receptor de estrógeno-negativo Receptores de Progesterona -negativo HER2- positivo
Triple Negativo	Receptor de estrógeno-negativo Receptores de Progesterona - negativo HER2-negativo

*El valor de Ki67 se consideró alto si se expresaba en más del 14% de las células

Tabla 2. Características patológicas de los carcinomas invasivos de mama (n=259).

Características	Total (%)
Edad	
<40 años	40(15,44)
40-60 años	135(52,12)
>60 años	84(32,43)
Localización	
Izquierda	100(38,61)
Derecha	138(53,28)
Desconocido	21(8,11)
Grado Histológico	
G1	62(23,94)
G2	138(53,28)
G3	59(22,78)
Tipo Histológico	
CDI	228(88,03)
CLI	14(5,41)
Otros	17(6,56)
Receptor de Estrógenos	
Positivo	180(69,50)
Negativo	79(30,50)
Receptor de Progesterona	
Positivo	153(59,07)
Negativo	106(40,93)
Her2/neu	
Positivo	67(25,87)
Negativo	192(74,13)

Tabla 3. Asociación entre edad, grado histológico y subtipo de carcinoma.

Características	Total (%)	Luminal A n=104	Luminal B n=84	HER2 no luminal n=31	Triple Negativo n=40	p-value
Edad						
Menor de 40 años	40(15,44)	12(11,54)	15(17,86)	7(22,58)	6(15,00)	
40-60 años	135(52,12)	52(50,00)	45(53,57)	16(51,61)	22(55,00)	0,593
Mayor de 60 años	84(32,43)	40(38,46)	24(28,57)	8(25,81)	12(30,00)	
Grado Histológico						
G1	62(23,94)	40(38,46)	15(17,86)	5(16,13)	2(5,00)	
G2	138(53,28)	56(53,85)	46(54,76)	16(51,61)	20(50,00)	< ,0001
G3	59(22,78)	8 (7,69)	23(27,38)	10(32,26)	18(45,00)	

Tabla 4. Subtipos de cáncer de mama en tres estudios peruanos.

Subtipo	HNAL (n=259)	Vallejos et al., (n=1198)(12)	Medina et al., (n=280)(25)
Luminal A	40,1%	49,3%	37,5%
Luminal B	32,43%	13,2%	31,43%
Triple Negativo	15,44%	21,3%	14,62%
HER2/neu no Luminal	11,97%	16,2%	16,43%