

Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú

Immune phenotypic profile of patients with breast cancer attended at a public hospital in Lima, Peru

Jorge Emerson Chachaima-Mar^{1,2,a}, Juan Pineda-Reyes^{1,b}, Ricardo Marin^{1,b}, Zenaida Lozano-Miranda^{3,c}, César Chian-García^{1,3c}

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 el 1 de mayo de 2015 y el 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% correspondió al tipo histológico carcinoma invasivo ductal no especial, y el grado histológico fue intermedio en el 53,28% de los casos. 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. **Conclusiones:** 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).

SUMMARY

Immunohistochemistry (IH) allows to classify breast cancer in subtypes that are relevant for treatment and prognosis. Compared to genetic markers, IH is cheaper, easier to perform and has good correlation with molecular subtypes. **Objective:** To describe the immune phenotypic profile of patients with breast cancer attended at a public hospital in Lima, Peru. **Methods:** Cross-sectional study that included all cases of invasive breast cancer diagnosed from May 1st 2015 to April 30, 2017. Histopathological description was performed and cases were classified based on current protocols into four subtypes. **Results:** 330 cases were included; 71 were excluded; 259 were left for analysis.

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Cayetano Heredia (SOCEMCH-UPCH). Lima, Perú.

³ Departamento de Patología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

^a Estudiante de pregrado

^b Médico-Cirujano Egresado

^c Médico Asistente, Especialista en anatomía patológica.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Mean age was 54.64 ± 14.07 years. In half of cases the cancer was located in the right breast. The invasive ductal carcinoma accounted for 88.03% of cases; the intermediate histological degree was found in 53.28% of cases. The molecular subtype Luminal A accounted for 40.15% and only 11.97% were non-luminal HER2/neu positive. **Conclusions:** One in four cases of breast cancer presented with the IH pattern of HER2/neu positive, while the most common IH subtype was Luminal A. Histological degree was associated with the IH subtype.

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

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 mayor 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.

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 Nacional Arzobispo Loayza que tuvieran una muestra de biopsia o pieza operatoria de glándulas mamarias, con estudio inmunohistoquímico completo y cuyo diagnóstico final fue 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

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

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 de este estudio.

El procedimiento de los estudios anatómo-patológicos de mama se realizó mediante un protocolo estandarizado del servicio de anatomía patológica del hospital, 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.

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 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

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

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 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 $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Para asegurar la confidencialidad de los datos de los pacientes, solo los investigadores tuvieron acceso a la 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.

RESULTADOS

En el periodo del estudio, en el hospital se emitieron 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 consideraron en el estudio 259 casos.

Todos los casos fueron de género femenino, con una media de edad de $54,64 \pm 14,07$ años. La mayor parte de casos ocurrieron 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%).

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

Características	n	%
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

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

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
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Edad						
Menor de 40 años	40 (15,44)	12 (11,54)	15 (17,86)	7 (22,58)	6 (15,00)	0,593
40-60 años	135 (52,12)	52 (50,00)	45 (53,57)	16 (51,61)	22 (55,00)	
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)	< ,0001
G2	138 (53,28)	56 (53,85)	46 (54,76)	16 (51,61)	20 (50,00)	
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)s	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	11,97%	16,2%	16,43%

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 ($p<0,0001$).

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

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

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 inmunohistoquímicos (HER2/neu positivo y subtipo triple negativo) encontradas en el este 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.

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.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a Patricia Isabel Cisneros-Cerna y a Hernán Rodrigo-Flores quienes ayudaron en la recolección de datos del presente estudio.

Declaración de financiamiento y de conflictos de interés:

El estudio fue financiado por los autores. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

JEChM, participó en la recolección de datos, el análisis estadístico, la redacción del manuscrito y su revisión crítica; **CChG**, en la concepción y diseño del estudio, la redacción del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito; **JPR** y **RM**, en la recolección de datos, la redacción del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito. **ZLM**, en la concepción de la idea de investigación, el diseño del estudio y la recolección de datos. Todos los autores participaron en la aprobación de la versión del artículo que será publicada y se responsabilizan por lo expuesto en este artículo.

Correspondencia:

Jorge Emerson Chachaima Mar
Correo electrónico: jorge.chachaima@upch.pe
Teléfono: 51964731293

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.* 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.* 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,

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

- 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, 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; 1:1-12.
10. Duggan C, Dvaladze AL, Tsu V, et al. Resource-stratified implementation of a community-based breast cancer management programme in Peru. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10):e607-17.
11. Sali AP, Sharma N, Verma A, et al. identification of luminal subtypes of breast carcinoma using surrogate immunohistochemical markers and ascertaining their prognostic relevance. *Clin Breast Cancer.* 2020; 20(5):382-9.
12. Vallejos C, Gómez H, Cruz W, 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.* 1994; 69(8):808-9.
15. Lee H-C, Ko H, Seol H, 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; 16(4):395-403.
16. Lester SC, Hicks DG. *Diagnostic Pathology: Breast.* 2nd edition. New York: Elsevier; 2016. (Citado el 25 de septiembre de 2020) Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/diagnostic-pathology-breast/lester/978-0-323-75895-6>
17. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(22):1656-64.
18. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, 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.* 2018; 36(20):2105-22.
19. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(12):1346-66.
20. Fitzgibbons PL, Bartley AN, Connolly JL, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(5):595-601. doi: 10.5858/arpa.2013-0566-CP
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, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 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, et al. Correlation between Ki67 and Breast Cancer Prognosis. *Oncol Switz.* 2013; 84(4):219-25.
27. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5). Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju055>
28. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012(4):CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
29. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghazali 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.* 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.* 2009; 7(1-2):4-13.
31. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2007; 16(3):439-43.

Recibido: 28/01/2020
Aceptado: 30/09/2020