

# Frecuencia de cáncer de mama de acuerdo a edad, asociado a tipo histológico y expresión inmunohistoquímica en un Hospital de nivel III en el periodo 2012-2015, Chiclayo-Perú

## Frequency of age-specific breast carcinoma according to histological type and Immunohistochemical expression in a Level III Hospital in the Period 2012-2015, Chiclayo-Peru

Andrés Galindo-Céspedes<sup>1,a</sup>; Orlando Velasco-Vela<sup>2,b</sup>; Jorge Fupuy-Chung<sup>1,a</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar asociaciones entre cáncer de mama específico por edades con tipo histológico y perfil inmunohistoquímico en pacientes de un hospital de nivel III Chiclayo-Perú, durante el periodo 2012-2015. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo transversal realizado en 271 pacientes diagnosticadas con carcinoma de mama a lo largo 4 años consecutivos. Se obtuvo información, trabajando con dos grupos etáreos (<55; >55) y aplicando una ficha de recolección de datos, partiendo de resultados de Anatomía patológica, en la cual se utilizaron criterios de inclusión/exclusión. **Resultados:** La edad promedio de las pacientes fue de 56,19 años, siendo la máxima 95 años, y la mínima 28. La edad promedio para el grupo menor a 55 años fue 44,77 años y para el grupo mayor a 55 años: 67,07; Ambos grupos mostraron características similares para su asociación para tipos histológicos ( $p = 0,353$ ), como para perfiles Inmunohistoquímicos ( $p=0.757$ ). Se obtuvo que el grupo etáreo <55 años, incluyó 123 casos (93,18%) con CDI (carcinoma ductal infiltrante), 3 (2,27%) con CLI (Carcinoma Lobulillar infiltrante), y tuvieron al subtipo molecular Luminal A como Luminal B con 63 (50,4%) y 23 (18,4%) respectivamente, para el grupo mayor a 55 años: CDI 123 (88,49%), CLI 8 (5,76%), Luminal A 73 (53,3%) y Luminal B 24 (17,5%). La frecuencia general mostró una tendencia bimodal así como los subtipos Luminal A, Luminal B, y Basal. **Conclusiones:** El carcinoma de mama más frecuente se dio en pacientes mayores a 55 años, con el tipo histológico de Carcinoma ductal Invasivo y el subtipo inmunohistoquímico Luminal A.

**Palabras clave:** Neoplasias de la mama; Neoplasias por Tipo histológico; Marcadores Biológicos de tumor; grupos por edad; Inmunohistoquímica. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Objective.** The purpose of this study was to determine relationship between aged-specific histological types and immunohistochemical profiles in patients with breast carcinoma from a level III Hospital in Chiclayo-Peru, from 2012-2015. **Material and Methods:** A cross-sectional retrospective study was carried out in 271 patients diagnosed with breast carcinoma. Information was gathered, according two age-specific groups (<55;

>55) and by applying a data collection sheet, based on clinical records from the Pathological Anatomy Service.

**Results:** The average age was 56.19 years, maximum age was 95 years and minimum age was 28. The average age for the first group (<55 years) was 44.7 years and the second group (>55years) was 67 years. The two groups showed similar characteristics for their association of histological types ( $p = 0,353$ ), as well as for immunohistochemical profiles ( $p=0.757$ ;  $p =0.576$ ). Patients under 55 years included 123 with IDC (93.18%), 3 with ILC (2.27%), 63 with molecular subtype Luminal A (50.4%) and 23 with Luminal B (18.4%). For the group over 55 years: 123 with IDC (88.49%), 8 with ILC (5.76%), 73 with Luminal A (53.3%) and 24 with Luminal B

1. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque-Perú.

2. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Almirante Aguirre Asenjo, Chiclayo-Perú.

a. Biólogo.

b. Médico Anatómo-Patólogo.

(17.5%). The overall frequency showed a bimodal trend as well as the molecular subtypes: Luminal A, Luminal B, and Basal-like. **Conclusions:** Older patients presented a higher frequency of breast carcinoma than young patients, with CDI tumor type and Luminal A molecular subtype.

**Keywords:** Breast cancer; Tumor markers, biological; Neoplasms by Histologic Type; Age Groups; Immunohistochemistry. (Source: MeSH-NLM).

## INTRODUCCION

El cáncer de mama presentó una incidencia de 1,8 millones de casos a nivel mundial en el 2013, representando un considerable porcentaje de 13,1 millones de casos malignos. Fue la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial (464,000) y la primera causa los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Del total de muertes, 63% ocurrieron en países desarrollados y 37% en países subdesarrollados<sup>(1)</sup>.

De acuerdo a la última información publicada por la OMS en mayo del 2014, las muertes por cáncer de mama en Perú alcanzaron 1,209 casos representando 1,09% del total de muertes. La tasa de edad ajustada a la muerte fue de 9,20 por cada 100,000 habitantes, colocando al Perú en el puesto 151 a nivel mundial<sup>(2)</sup>. Así mismo, el 64% de la población depende del seguro de salud público, el cual solamente cubre el diagnóstico, más no el tratamiento. No es de sorprender que los resultados en salud en Perú, estén por debajo del promedio y entre los más bajos en la región<sup>(3,4)</sup>.

Los estudios han definido la edad temprana en el diagnóstico del cáncer como edades menores a 35, 40, 45, o aún 50 años con reportes demostrando alto grado de recurrencia local y supervivencia baja cuando se compara con mujeres mayores<sup>(5-7)</sup>. A pesar de todos los esfuerzos, las tasas de supervivencia entre mujeres jóvenes continúan cayendo detrás de las mujeres mayores en todas las etapas de Carcinoma mamario<sup>(7)</sup>. La incidencia y mortalidad de cáncer de mama varían de acuerdo a factores tales como la edad, etnicidad y estatus social, así como factores relacionados al tumor como: tamaño, grado histológico, y estado de expresión de receptores hormonales<sup>(8)</sup>.

El cáncer de mama comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por cambios en la estructura tisular y la expresión de genes. El carcinoma ductal invasivo (CDI) es el tipo más común de cáncer de seno, representando el 75-80% de todos los carcinomas invasivos. El carcinoma lobular invasivo (CLI) y carcinomas mixtos (ducto-lobulares-CD-L) son mucho menos comunes pero aun constituyen desde 5%-15% y del 3%-5% de todos los tumores invasivos, respectivamente<sup>(9)</sup>, el Carcinoma ductal in situ (CDIS),

el cual ha sido vinculado como un precursor directo de carcinoma invasivo ya que representa un paso entre el tejido normal mamario y la neoplasia maligna de mama<sup>(10)</sup> y cuenta con 1,5%-3% de frecuencia. Además de la clasificación histológica, el cáncer de mama también ha sido tipificado mediante expresión inmunohistoquímica de receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y receptor epidermoide humano (HER-2/neu). Seshie et al<sup>(11)</sup> categorizaron esta expresión como luminal A (ER/PR+, HER-2/neu-), luminal B (ER/PR+), no luminal ó Her2 (ER-/PR-, HER-2/neu+) y Basal ó triple negativo (ER-/PR-, HER-2/neu-)

El objetivo del presente estudio fue evaluar si la edad como factor pronóstico, se encuentra relacionada con el tipo de carcinoma y la expresión inmunohistoquímica en tumores de cáncer de mama, desde que estos son los parámetros más usados para determinar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

## MATERIAL Y METODOS

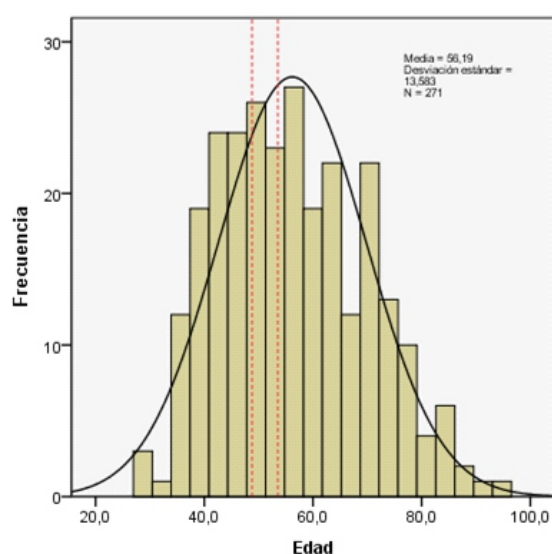
El presente estudio analítico retrospectivo fue llevado a cabo en pacientes admitidas por el servicio de Anatomía patológica del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, Essalud - Chiclayo entre los años 2012 y 2015. Toda la información recolectada, incluyendo los nombres de las pacientes y datos de registros clínicos fue manejada anónimamente<sup>(12)</sup>. Se recolectaron datos clínicos y patológicos de todos los pacientes con la morfología de carcinoma de mama para las topografías NOS (No especificado), Mama derecha y Mama izquierda, de la base de datos de registro hospitalario del Servicio de Anatomía Patológica. Los datos fueron recolectados mediante una ficha de datos elaborada por los autores. El estudio incluyó únicamente pacientes cuyo historial presentó: Historia clínica, número de registro, Fecha de examen, servicio de procedencia, edad, tipo histológico (CDI, CLI, CDIS, CDL), y expresión de marcadores tumorales para receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR), y la proteína oncogénica HER-2/neu.

Todos los datos fueron transferidos a una hoja de cálculo simple (Excel, Microsoft Corporation, Remond, WA). El análisis de datos fue descriptivo en su naturaleza. Para evaluar la significancia de la diferencia de la edad promedio entre los tipos histológicos se utilizó el Análisis de varianza de una vía (ANOVA) y para evaluar las relaciones entre grupos etáreos de acuerdo tipos histológicos y para perfil inmunohistoquímico se utilizó tablas de contingencia ajustadas a test exacto de Fisher. Se consideraron valores de  $p < 0,05$  para indicar significancia. Los análisis fueron hechos mediante el paquete estadístico SPSS<sup>(13)</sup>.

Se obtuvo total aprobación por parte del comité de Investigación y Ética y del departamento de Anatomía patológica de la institución.

## RESULTADOS

El presente estudio estuvo comprendió a 271 pacientes, incluyendo 132 menores a 55 años y 139 mayores. La edad total promedio fue de 56,19 ±13,58 la edad máxima fue de 95 años, y la mínima de 28 años, el grupo etáreo de menor a 55 años presentó una media de 44,72 años ±6,11, con respecto al grupo de mayor a 55 años que presentó una media etárea de 67,07 ±8,97. La distribución de la edad para nuestro estudio mostró un patrón bimodal con picos de incidencia de 54 y 48 años. (Gráfico N°1).



**Gráfico N°1:** Histograma de distribución de la edad de todos los casos de cáncer de mama (n=271) en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Almazor Aguinaga Asenjo - EsSalud Chiclayo 2012-2015.

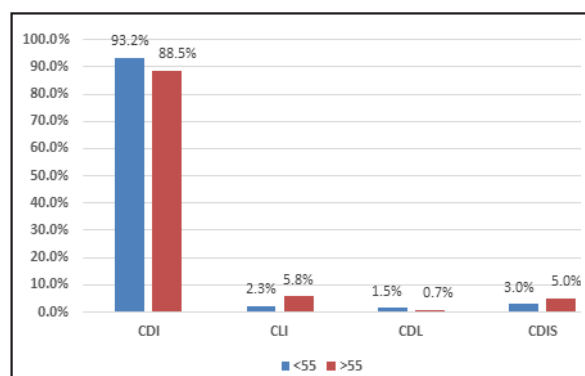
De la cohorte total de pacientes, 246 (90,77%) presentaron CDI, 11 (4,06%) tuvieron CLI, 11 (4,06%) tuvieron CDIS, y solo 3 (1,11%) presentaron carcinoma mixto o ducto-lobular (CDL). La media etárea de las pacientes en estudio no fue significativa entre los tipos histológicos  $p=0,5455$ . Los subtipos moleculares mostraron una frecuencia descendente, siendo el más frecuente: Luminal A con 136 (50,18%), Luminal B 47 (17,34%), Her2/neu 41 (15,13) y Basal triple negativo 38 (14,02%)  $p=0,469$ . (Tabla N°1).

En el grupo de pacientes menores a 55 años, el tipo histológico más frecuente fue el CDI 123 (93,18%),

**Tabla N°1 Características histopatológicas de la población con cáncer de mama.**

VARIABLES	Casos	Edad promedio	Desviación estándar	Porcentaje	Valor p
<b>Total</b>	271	56,19	13,58	100,00	
<b>Grupos etáreos</b>					
<55	132	44,72	6,11	48,71	0.001*
≥55	139	67,07	8,97	51,29	
<b>Tipos Histológicos</b>					
CDI	246	55,9	13,67	90,77	0.545*
CLI	11	61,0	13,92	4,06	
CDIS	11	58,81	11,94	4,06	
CD-L	3	52,34	11,06	1,11	
<b>Subtipos Moleculares</b>					
Luminal A	136	57,4	13,00	50,18	0.469*
Luminal B	47	54,3	13,86	17,34	
Her2/neu	41	56,1	14,78	15,13	
Basal	38	54,8	12,42	14,02	

\*Prueba ANOVA,  $p<0,05$



**Gráfico N°2:** Prevalencia de tipos histológicos de acuerdo a grupo etáreo en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Almazor Aguinaga Asenjo Essalud. Chiclayo 2012-2015.

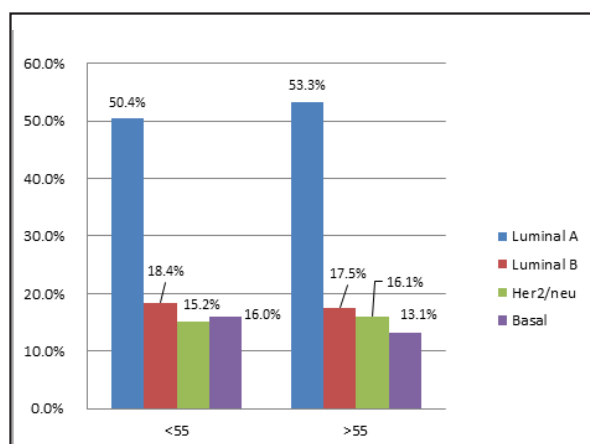
seguido del CDIS 4 (3,03%), y CLI y CD-L tuvieron 3 (2,27%) y 2 (1,52%) respectivamente. Así mismo, en el grupo de mayores a 55 años, el CDI tuvo 123 (88,49%), el CLI se presentó en 8 (5,76%), seguido del CDIS 7 (5,04%).  $p=0,355$ ; (Gráfico N°2).

Para los subtipos moleculares expresando receptores de estrógeno positivos, en el primer grupo etáreo, Luminal A y Luminal B mostraron 50,4% y 18,4% contra 53,3% y 17,5% del grupo menor a 55 años ( $p=0,757$ ); sin embargo los subtipos estrógeno negativo mostraron una relación similar para ambas cohortes: Her2/neu 15,2% y 16,1%, y Tipo Basal 16% y 13,1% (Ver gráfico N°3 y tabla N°2)

**Tabla N°2. Comparación de grupos etáreos con características histopatológicas.**

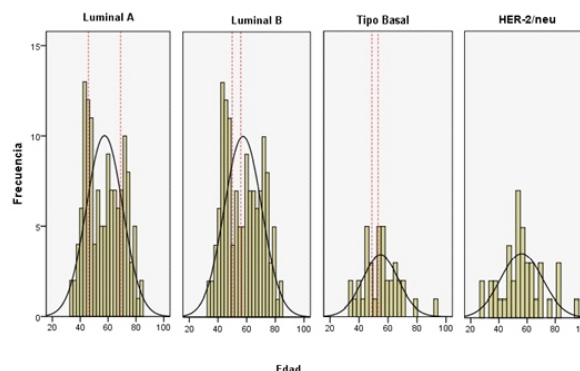
Variable	55≤ (n;%/x, ds)	≥55 ( n;%/x, ds)	p
Edad promedio (desviación estándar)	44,72 ±6,11	67,07±8,97	0,001*
<b>Tipos Histológicos n (%)</b>			
CDI	123 (93,18)	123 (88,49)	0,353**
CLI	3 (2,27)	8 (5,76)	
CDIS	4 (3,03)	7 (5,04)	
CD-L	2 (1,52)	1 (0,72)	
<b>Receptores de Estrógenos positivo n (%)</b>			
Luminal A	63 (50,4)	73 (53,3)	0,757***
Luminal B	23 (18,4)	24 (17,5)	
<b>Receptores de Estrógenos negativo n (%)</b>			
Her2/neu	19 (15,2)	22 (16,1)	0,576***
Tipo Basal	20 (16)	18 (13,1)	

\* + student  
 \*\* Chi cuadrado  
 \*\*\* Test exacto de Fisher



**Gráfico N°3: Prevalencia de subtipos moleculares de acuerdo a grupo etáreo en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Almazor Aguinaga Asenjo EsSalud. Chiclayo 2012-2015.**

Se presentaron patrones bimodales para los subtipos: Luminal A, cuyos picos de edades fueron 46 y 74, Luminal B entre 55 y 58 años, y basal con 54 y 56. Al agrupar los subtipos: Luminal A con Luminal B, se obtuvo que la tendencia bimodal fue de 49 y 59, mientras que los subtipos Her2/neu y Basal arrojaron picos en edades de 54 y 56 años. (Gráfico N°4) Combinando los subtipos Luminal A y B y graficando el histograma de distribución encontramos una moda temprana predominante a la edad de 49 y una tardía a la edad de 59, sin embargo para la combinación de Her2 y Basal, estos no mostraron bimodalidad significativa aparente. (Gráfico N°3).



**Gráfico N°4: Distribución bimodal de la edad estratificada por subtipos moleculares de todos los casos de cáncer en pacientes atendidas en el Hospital Almazor Aguinaga Asenjo EsSalud. Chiclayo 2012-2015**

## DISCUSION

El cáncer de mama está caracterizado por una amplia heterogeneidad genética, lo cual apunta a un mayor reto en su diagnóstico, por ello se requiere de una mejor caracterización de los pronósticos y los grupos histológicos. En el presente trabajo se estudió la frecuencia del cáncer de mama relacionado a la edad con respecto al tipo histológico y perfil inmunohistoquímico en pacientes del hospital nacional Almazor Aguinaga Asenjo. Tanto para la edad promedio como para el rango etáreo se reportan resultados similares: Shokouh<sup>(7)</sup> que llevó a cabo estudios con pacientes de 17 a 98 años, cuya edad media fue de 50 años, Crowe<sup>(14)</sup>, quien trabajó con mujeres en edades con rango entre 22 a 75 años, y cuya media fue de 56 años, Bonnier et al<sup>(15)</sup>, trabajaron con pacientes entre 23-68, cuya media fue 51,3 años.

Ambos grupos etáreos mostraron diferencia significativa en cuanto a edad promedio al momento del diagnóstico y frecuencia de casos, de nuestra investigación el grupo menor a 55 años, mostró una tendencia bimodal comparado con estudios similares en donde el cáncer de mama representó más del 40% de todos los cánceres en pacientes menores de 40 años<sup>(16)</sup>, observándose una tendencia a presentarse hacia una edad temprana, la cual coincide dentro del inicio de la menopausia, hallazgos similares fueron reportados por otras series<sup>(17,18)</sup>, lo que puede responder bien a la mayor presunción diagnóstica o por un comportamiento cambiante de factores de riesgo.

Para el segundo grupo etáreo se observó que la edad promedio estuvo elevada, por encima de los 40 años; lo cual constituye un factor importante en la causalidad del cáncer, tal grupo mostró una tendencia decreciente, como es reportado por un estudio, el cual determino que después de la menopausia, las pacientes, presentaron una frecuencia menor, esto se podría explicar dado que el cáncer es alto en edades fértiles, avanza hacia edades menopáusicas y decrece hacia la edad de 75 años en adelante<sup>(10)</sup>. Algunos estudios muestran que los factores sociodemográficos<sup>(19,20,6)</sup> pueden estar relacionados a un mayor riesgo de la enfermedad, pero la magnitud de la asociación es baja, motivo por el cual se utiliza la edad, considerando que esta presenta una asociación a directa a los carcinomas<sup>(21)</sup>, como parámetro de riesgo para seguimiento de la neoplasia maligna.

De acuerdo a los hallazgos de nuestro estudio, no hubo diferencia significativa entre los grupos etáreos con respecto a la prevalencia del carcinoma invasivo (CDI, CLI, CD-L) y no invasivo (CDIS). De acuerdo a estudios similares<sup>(22-25)</sup> coinciden que a pesar de que el carcinoma ductal invasivo permanece como el tipo histológico más común de las variantes observadas, los carcinomas in situ, lobulares y mixtos, permanecen bajos en frecuencia.

La frecuente aparición del carcinoma ductal infiltrante se debería a la alta afinidad hormonal del 17β-estradiol, el cual tiene como dianas, los receptores de estrógenos de las glándulas mamarias, que a su vez son estimulados durante los ciclos menstruales y menopausia de las mujeres, aumentando el riesgo de contraer la enfermedad<sup>(29,26,30,27)</sup>. Así mismo, la alta frecuencia del CDI, con respecto al CLI, podría explicarse dado que los receptores de estrógeno se expresan mayormente en células del epitelio ductal y estromal, pero muy poco en células del epitelio lobulillar<sup>(28)</sup>. Ambos carcinomas además difieren en factores de riesgo, características histológicas, perfiles genómicos, Inmuno-fenotipo, y respuesta a terapia sistémica<sup>(29)</sup>. El Carcinoma Lobulillar infiltrante y el Carcinoma mixto o Ducto-Lobular son mucho menos comunes pero aun constituyen 5-15 y 3-5 % de todos los tumores de mama respectivamente<sup>(9)</sup>. Esto representa una similitud para los hallazgos en el presente trabajo, con respecto al carcinoma Lobulillar infiltrante 6,78 %, pero difiere para el carcinoma mixto 10,17%, como lo representan diversos autores<sup>(9,17,6)</sup>.

La prevalencia de los subtipos moleculares mostró estar influenciada de acuerdo a grupos etáreos, con la prevalencia más alta del subtipo Luminal A ocurriendo en el grupo etáreo de menor a 55 años, mientras que el tipo Her2/neu fue el menos prevalente; en lo que respecta al grupo mayor a 55 años los subtipos más y menos prevalentes fueron Luminal A y Basal (triple Negativo). Resultados que apenas difieren con un

estudio llevado a cabo por Ithemelandu et al<sup>(30)</sup> quien reportó que el tipo histológico más prevalente en pacientes menores a 65 años fue el Luminal A seguido del tipo Basal. Esta observación podría deberse al estado menopáusico en que coinciden las edades<sup>(31)</sup> y a que la distribución de casos es similar en cada grupo.

La distribución de la edad al momento del diagnóstico en nuestro trabajo presentó un patrón bimodal con picos de incidencia para las edades de 48 y 54 años. Cada subtipo histológico a excepción del tipo Her2/neu mostraron una tendencia de distribución bimodal, el tipo basal mostró una moda de inicio precoz, con pico de incidencia a la edad de 54 y una moda de inicio tardía a la edad de 56 años. Los subtipos Luminales A y B mostraron patrones bimodales diferentes con picos precoces cerca de 46 y 55, y modas tardías de 74 y 58 respectivamente. Anderson et al<sup>(31)</sup> en un estudio reciente demostraron que la incidencia en edades específicas distintas reflejaron poblaciones bimodales para carcinoma de mama en general así como para tipos histológicos, raza y expresión ER. A pesar de que la bimodalidad en patrones de incidencia etárea para Cáncer de mama no está bien caracterizada, esta tendencia ha sido referida en la literatura<sup>(31,32)</sup>. En el trabajo de Sorlie et al<sup>(32)</sup>, que utilizaron casos de expresión de genes, los subtipos moleculares mostraron poblaciones bimodales de cáncer semejantes. Los subtipos luminal A y B presentaron una distribución etárea tardía con una moda a la edad de 74. Nuestro trabajo demostró que el patrón bimodal de los grupos combinados se asemeja con Ithemelandu<sup>(29)</sup> pero contrasta con Sorlie et al<sup>(32)</sup>.

Nuestro estudio estuvo limitado a asuntos habituales relacionados al análisis de registro de datos como: la no estandarización de diagnóstico histopatológicos, de las pruebas inmunohistoquímicas y por lo tanto la recolección incompleta de datos en el sistema de registro hospitalario, sin embargo, es reconfortante saber que la distribución por edad para diferentes subtipos histopatológicos y expresión de receptores hormonales encontrada es similar a la de otras series.

Distintos patrones de incidencia para grupos etáreos específicos reflejaron resultados diferentes tanto para tipos histológicos y expresión de subtipos moleculares<sup>(31)</sup>. El cáncer de mama fue más frecuente en mujeres mayores a 55 años, siendo el carcinoma ductal invasivo y el tipo Luminal A, los caracteres histopatológicos más comunes. A pesar de la carencia de información potencialmente relevante, el estudio actual encontró que una mayor frecuencia del carcinoma ductal invasivo sobre el carcinoma lobular recae en pacientes relativamente jóvenes lo cual denota un alto grado de agresividad y por lo tanto pronostico pobre de la enfermedad.

La ocurrencia de dos picos de incidencia en la

distribución bimodal de la edad, es de gran importancia, lo cual sugiere heterogeneidad etiológica debido a los subtipos moleculares, a pesar de que la bimodalidad está documentada en otras neoplasias y no está bien establecida para carcinoma de mama. La alta frecuencia de los subtipos Luminales A y B denotan un buen pronóstico mientras que la baja frecuencia tipo basal o triple negativo sugiere un grado relativo de malignidad. Estos resultados indican que para el tratamiento del cáncer de mama se debe tomar en consideración a parte de indicadores pronósticos, la edad fisiológica, más no cronológica de la paciente.

**Conflictos de interés:** Los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): p. 505-527.
- World Health Organization. Cancer Country Profiles. [Online].; 2014 [cited 2016 Marzo 10. Available from: [http://www.who.int/cancer/country.profiles/per\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/cancer/country.profiles/per_en.pdf?ua=1).
- Giedion U, Villar M, Avila A. Instituto de Ciencias del Seguro. [Online].; 2010 [cited 2016 Marzo 2. Disponible en: <https://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/cs-seguro/libros/los-sistemas-de-salud-en-latinoamerica-y-el-papel-del-seguro-privado.pdf>.
- Luciani S, Cabanes A, Prieto-Lara E, Gawryszewski V. Cervical and Female Breast Cancers in the Americas : Current Situation and Opportunities for action. *Bull World Health Organ.* 2013; 91(9): p. 640-9.
- Nixon A, Neuberg D, Hayes R, Gelman J, Connolly S, Schnitt DF, et al. Relationship of Patient age to Pathologic Features of the Tumor and Prognosis for Patients with Stage I or II Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(1): p. 888-894. Abstract, recuperado el 10 de Marzo del 2016, de <http://jco.ascopubs.org/content/12/5/888>.
- Bharat A, Gao F, Margenthaler J. Tumor Characteristics and Patient Outcomes are Similar Between Invasive Lobular and Mixed Invasive Ductal/Lobular Breast Cancer but differ from Pure Invasive Ductal Breast Cancer. *Am J Surg.* 2009; 198: p. 516-519.
- Shokouh TZ, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes : Retrospective-Observational Analytical Study. *Medicine.* 2015; 94(32): p. e1359.
- Campleman S, Curtis R. Demographic aspects of Breast Cancer Incidence and Mortality in California, 1988-1999. In Morris C, Kwong S, editors. *Breast Cancer in California, 2003*. Sacramento: California Department of Health Services, Cancer Surveillance Section; 2004. p. 19e28.
- Li C, Uribe D, Daling J. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005; 93: p. 1046-52.
- Virning BA, Tuttle TM, Shamlivan T, Kane RL. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Enero; 102(3): p. 170-178.
- Seshie B, Adu-Aryee A, Dedey F, Calys-Tagoe B, Cledd-Lampsey JN. A retrospective analysis of breast cancer subtype based on ER/PR and HER2 status in Ghanaian patients at the Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *BMC Clin Pathol.* 2015 Julio 9; 15(14).
- World Health Organization. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva : CIOMS. Guideline 18, 75-77. [Online].; 2002 [cited 2016 Marzo 10. Available from: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2\\_002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2_002.pdf).
- IBM Corporation. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. 2013. Armonk, NY: IBM Corp.
- Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Age Does Not Predict Breast Cancer Outcome. *Arch Surg.* 1994; 129: p. 483-488. Disponible en <http://archsurg.jamanetwork.com>.
- Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as Prognostic Factor in Breast Cancer: Relationship to Pathologic and Biologic Features. *Int J Cancer.* 1995; 62: p. 138-144.
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol.* 2009; 36(3): p. 237-249.
- Pinto-Larrea IE, Pinto-Tipismana IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Almirante Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev Cuerpo Med HNAAA.* 2013;6(1):8-13.
- Díaz-Vélez C, Peña-Sánchez R. Factores pronóstico de sobrevivencia de los cánceres prioritarios en el seguro social Essalud Lambayeque, Perú. *Rev Venezolana Oncología.* 2012;24(3):202-16.
- Sanchez-Domínguez H, Paz-Morales MdLA. Prevalencia de factores de riesgo para cáncer de mama en poblaciones urbana y rural. *Salud en Tabasco.* 2006 Agosto; 12(2): p. 410-414. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48712202> Fecha de consulta: 6 de abril de 2016.
- Justo N, Wilking N, Jonsson B, Luciani S, Cazap E. A

- Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *Oncologist*. 2013 Febrero; 18(3): p. 248-256.
21. Tirona MT, Sehgal R, Ballester O. Prevention of Breast Cancer (part I) :Epidemiology, risk factors, and risk assesment tools. *Cancer Invest*. 2010 Agosto; 28(7): p. 743-750.
  22. Mersin H, Yildirim E, Guelben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29: p. 390-395.
  23. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast : Presentation, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Surg*. 1998 Abril; 186(4): p. 416-422.
  24. Carrero N, Betancourt L, Bérnago L, Pinto Y, Gonzales C, Díaz F, et al. Perfil Clínico Patológico de Pacientes del servicio de Patología Mamaria. *Rev venez oncol*. 2008; 49: p. 16-24. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37564020> 2004. Fecha de consulta: 6 de abril de 2016.
  25. Gompel A, Chaouat M, Hugol D, Forgez P. Steroidal Hormones and Proliferation, Differentiation and Apoptosis in Breast Cells. *Maturitas*. 2004; 49: p. 16-24.
  26. Guftasson JA. Estrogen Receptor beta - A new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol*. 1999; 163: p. 379-383.
  27. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiol Rev*. 2001; 81(4): p. 1535-1565. Disponible en <http://physrev.physiology.org/content/physrev/8> 1/4/1535.full.pdf.
  28. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004; 6(3): p. 149-146.
  29. Ihemelandu CU, Leffall LD, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular Breast Cancer subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African-American women: Age-Specific Prevalence and Survival. *J Surg Res*. 2007; 143: p. 109-118.
  30. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Junio; 295(21): p. 2492-2502.
  31. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of Age Distribution Patterns for Different Histopathologic Types of Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(10): p. 1899-1905.
  32. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel , et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Julio 8; 100(14): p. 8418-23.

#### Correspondencia

Andrés Galindo Céspedes.

Correo: [angace\\_16\\_19@hotmail.com](mailto:angace_16_19@hotmail.com)

#### Revisión de pares

Recibido: 12/04/2016

Aceptado: 25/06/2016