

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA DETERMINADOS POR INMUNOHISTOQUÍMICA. AREQUIPA, PERÚ

Gonzalo Arturo Medina Bueno<sup>1,2,a</sup>

## RESUMEN

Con el objetivo de determinar las características clínicas y pronósticas de los carcinomas de mama, según sus subtipos moleculares mediante la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica, se realizó un estudio en 280 mujeres con cáncer infiltrante de mama unilateral, del 2009 al 2012. Se clasificó por técnicas de inmunohistoquímica en 4 subtipos: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo. Para determinar la influencia del tipo histológico y del subtipo molecular en la sobrevida global, se utilizó el método de Kaplan Meier. Se encontró que los carcinomas de mama fueron: luminal A con 105 (37,5%); luminal B con 88 (31,4%); carcinomas HER2 con 46 (16,4%), y triple negativo con 41 (14,6%). Se concluye que los carcinomas de tipo luminal fueron con mayor frecuencia tumores bien diferenciados, con ganglios axilares negativos, tamaño tumoral y estadio semejante; mientras que los tumores HER2 y triple negativo presentaron mayor proporción de tumores pobremente diferenciados, compromiso ganglionar axilar, y menor sobrevida global.

*Palabras clave:* Neoplasias de la mama; Inmunohistoquímica; Mastectomía; Carcinoma (fuente: DeCS BIREME).

## CLINICAL AND PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF THE MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER DETERMINED BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY. AREQUIPA, PERU

### ABSTRACT

The objective of this study was to determine the clinical and prognostic characteristics of breast carcinomas according to the molecular subtype using immunohistochemical markers. The study included 280 women with unilateral breast cancer enrolled from 2009 to 2012. The carcinomas were classified into four subtypes based on immunohistochemical findings: luminal A, luminal B, HER2, and triple negative. The Kaplan-Meier test was used to determine the effect of histological type and molecular subtype on overall survival. Our results indicated that the most common breast carcinoma subtype was luminal A (105 cases, 37.5%), followed by luminal B (88 cases, 31.4%), HER2 (46 cases, 16.4%), and triple negative (41 cases, 14.6%). Luminal carcinomas were well-differentiated in most cases, without involvement of the axillary lymph nodes, and showed a similar tumor size and stage. In contrast, HER2 and triple-negative tumors were poorly differentiated in most cases, with axillary node involvement, and were associated with decreased overall survival.

*Key words:* Breast neoplasms; Immunohistochemistry; Mastectomy; Carcinoma (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama incluye un grupo de tumores con comportamiento biológico diferente, y se conoce la existencia de un componente étnico que influye en las características clínicas y patológicas<sup>(1,2)</sup>. Además, esta diversidad clínica y pronóstica se establece a nivel molecular, con la expresión de distintos genes que les confieren variabilidad biológica<sup>(3)</sup>.

Se han identificado cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y tipo basal, mediante la aplicación de los perfiles de expresión génica, que es la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama<sup>(4,5,6)</sup>. Sin embargo, en la mayoría de hospitales del Perú estas técnicas moleculares no están disponibles y su aplicación es muy limitada.

Diversos estudios han mostrado que mediante la evaluación inmunohistoquímica de receptores de

<sup>1</sup> Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú

<sup>2</sup> Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo. Arequipa, Perú

<sup>a</sup> Médico ginecólogo oncólogo, magister en Salud Pública

Recibido: 05/12/2016 Aprobado: 23/08/2017 En línea: 29/09/2017

estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER 2, Ki67, citoqueratinas de alto peso molecular 5 y 6 (CK5/6), citoqueratinas de bajo peso molecular 8 y 18 (CK 8/18), y receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es posible catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a los determinados por expresión génica<sup>(7,8,9)</sup>.

El objetivo del presente estudio es clasificar los carcinomas de mama en subtipos moleculares mediante la aplicación de marcadores de inmunohistoquímica, así como determinar las características clínicas, patológicas, y pronósticas de sobrevida global en los diferentes fenotipos moleculares.

## EL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, que incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante comprobado histológicamente, intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Patología Mamaria y Ginecología Oncológica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE) Nivel IV, Red Asistencial EsSalud Arequipa, Perú, entre enero de 2009 y diciembre de 2012.

Se seleccionaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: tumor unilateral; tratamiento quirúrgico radical o conservador, y tratamiento adyuvante con hormonoterapia, quimioterapia y/o radioterapia. Se utilizó la clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) de la American Joint Committee Cancer (AJCC) en su séptima edición (<https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/Pages/AJCC-7th-Ed-Cancer-Staging-Manual.aspx>). A su vez, se determinó el tipo de intervención quirúrgica realizada.

La clasificación de acuerdo al tamaño del tumor fue T1: tumor de 2,0 cm o menos de diámetro máximo; T2: tumor de más de 2,0 cm y menos de 5,0 cm; T3: tumor de más de 5,0 cm de diámetro máximo; T4: tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel. La clasificación de acuerdo a los ganglios regionales fue N0: no hay metástasis ganglionares regionales en el estudio histológico; N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios de la mamaria interna; N2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos, y N3: metástasis en 10 o más ganglios linfáticos.

Para la determinación inmunohistoquímica se utilizó el kit de la marca Ventana (<http://www.ventana.com>), *Rabbit Monoclonal primary Antibody*, para receptores de estrógeno SP1, progesterona 1E2, HER2/neu (4B5), y anti-Ki67(30-9), aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).

De acuerdo a la expresión de los marcadores se consideraron tumores RE (+), RP (+) a aquellos con tinción nuclear mínima de 1% de células tumorales; HER2 (+) cuando expresaban 3 cruces (+++) y se confirmó con FISH si fueron dos cruces (++) . Los subtipos se clasificaron en 4 grupos: a) Luminal A, RE (+) y/o RP (+), HER2 (-),

## MENSAJES CLAVE

**Motivación para realizar el estudio.** Conocer las características clinicopatológicas según el fenotipo inmunohistoquímico de carcinomas infiltrantes de mama en mujeres de Arequipa, para valorar el pronóstico y sobrevida.

**Principales hallazgos.** Los carcinomas luminales mostraron ser bien diferenciados, con ganglios axilares negativos, mientras que los HER2 y triple negativo presentan mayor proporción de tumores indiferenciados y ganglios positivos, con menor sobrevida global y peor pronóstico.

**Implicancias.** La aplicación del perfil molecular del cáncer de mama en el Perú podría tener utilidad en la determinación de su riesgo, tratamiento y pronóstico.

Ki67<14%; b) Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67>14%; c) Triple negativo RE (-), RP (-), HER2 (-); y d) Subtipo HER 2, si solo era positivo para HER2 (+++) <sup>(10,11)</sup>.

Los criterios para administración de quimioterapia fueron: tamaño tumoral > 2cm, grado histológico 3, Ki67>20%, bajo estatus de receptores hormonales (< 50%), HER2 positivo, triple negativo, ganglios axilares positivos e invasión linfovascular. Se administraron antraciclinas, taxanos, y transtuzumac a los HER2 positivos.

El análisis estadístico incluyó el cálculo de las frecuencias y porcentajes en las variables en estudio, de acuerdo a la normalidad evaluada por la prueba de Shapiro Wilk. Se utilizó chi cuadrado para las variables cualitativas y la corrección de Yates se aplicó cuando alguna frecuencia esperada fue menor de 5. La sobrevida global se estimó por el método de Kaplan-Meier, se consideró, el tiempo transcurrido, desde la cirugía hasta el fallecimiento o último seguimiento. Las diferencias en la sobrevida entre los subtipos fueron calculadas mediante la prueba de Log-rank. Se consideró un valor de p <0,05 como estadísticamente significativo. Los datos se procesaron aplicando el paquete estadístico SPSS v. 20. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional del Sur.

## HALLAZGOS

Se incluyeron 280 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron 12 casos por corresponder a estadio IV, y 15 casos por tener datos incompletos en la historia clínica. Recibieron tratamiento adyuvante con antraciclinas y taxanos, tamoxifeno en premenopáusicas y anastrozol en posmenopáusicas, transtuzumac en HER2 positivo. La mediana de seguimiento fue de 38 meses. La edad media de presentación en nuestro estudio fue 56 años con un valor mínimo de 27 años y máximo de 91 años. De acuerdo a su subtipo molecular, los carcinomas más frecuentes fueron luminal A con 105 (37,5%), luminal B con 88 (31,4%), HER2 con 46 (16,4%) y carcinomas triple negativo con 41 (14,6%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro subtipos.

Sobre el tamaño del tumor (T), 98 casos (35%) fueron T1; 151 casos (53,9%) fueron T2; 17 casos (6,1%) fueron T3 y 14 (5%) fueron T4. No se encontró asociación entre el tamaño patológico con el subtipo tumoral. La mediana del tamaño tumoral patológico fue 2 cm, con rango de 1 a 4 cm. Asimismo, el promedio de diámetro tumoral fue mayor de 2,6 cm en los carcinomas de tipo luminal A; 2,8 cm en los tumores fenotipo luminal B; 2,9 cm en los triple negativo y 3,0 cm en los carcinomas HER2, pero sin mostrar diferencia

estadística significativa entre los diferentes fenotipos moleculares (Tabla 1).

En cuanto a ganglios axilares, 154 pacientes (55%) fueron N0, 63 pacientes (22,5%) fueron N1, 38 (13,6%) fueron N2, y 24 casos (8,6%) fueron N3. La mediana de ganglios comprometidos fue de 1. Asimismo, el compromiso ganglionar en fenotipo luminal A fue 45,7%, en luminal B fue 55,7%, en los triple negativo fue 34,1%, y en tipo HER2 fue 31,1%.

**Tabla 1.** Asociación de las características clínicopatológicas con los subtipos moleculares de cáncer de mama (n=280)

Características	Total (%)	Luminal A	Luminal B	Triple negativo	HER2	Valor p
		(n=105)	(n=88)	(n=41)	(n=46)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Edad *</b>						0,08
< 40 años	21 (7,5)	7 (6,7)	8 (9,1)	5 (12,2)	1 (2,2)	
40-60 años	157 (56,0)	56 (53,3)	44 (50,0)	22 (53,7)	35 (76,1)	
> 60 años	102 (36,5)	42 (40,0)	36 (40,9)	14 (34,1)	10 (21,7)	
<b>Localización*</b>						0,38
Derecha	147 (52,5)	58 (55,2)	50 (56,8)	18 (43,9)	21 (45,7)	
Izquierda	133 (47,5)	47 (44,8)	38 (43,2)	23 (56,1)	25 (54,3)	
<b>Tumor*</b>						0,37
T1	98 (35,0)	43 (41,0)	30 (34,1)	13 (31,7)	12 (26,1)	
T2	151 (53,9)	50 (47,6)	49 (55,7)	24 (58,5)	28 (60,9)	
T3	17 (6,1)	8 (7,6)	5 (5,7)	0 (0,0)	4 (8,7)	
T4	14 (5,0)	4 (03,8)	4 (4,5)	4 (9,8)	2 (4,3)	
<b>Ganglios*</b>						0,001
N0	109 (38,9)	57 (54,3)	39 (44,3)	9 (22,0)	4 (6,7)	
N1	109 (38,9)	26 (24,8)	25 (28,4)	27 (65,9)	31 (68,9)	
N2	38 (13,6)	14 (13,3)	17 (19,3)	2 (4,9)	5 (11,1)	
N3	24 (8,6)	8 (7,6)	7 (8,0)	3 (7,2)	6 (13,3)	
<b>Grado histológico*</b>						0,001
G1	46 (16,4)	26 (24,8)	15 (17,0)	1 (2,5)	04(08,7%)	
G2	178 (63,6)	66 (62,9)	58 (68,0)	24 (58,5)	30(65,2%)	
G3	56 (20,0)	13 (12,4)	15 (17,0)	16 (39,0)	12(26,1%)	
<b>Estadio*</b>						0,68
I	67 (23,9)	28 (26,7)	19 (21,6)	10 (24,4)	10 (21,7)	
II	130 (46,4)	43 (41,0)	42 (47,7)	23 (56,1)	22 (47,8)	
III	83 (29,7)	34 (32,3)	27 (30,7)	8 (19,5)	14 (30,5)	
<b>Multicentricidad*</b>						0,91
Si	43 (15,4)	16 (15,2)	15 (17,0)	5 (12,2)	7 (15,2)	
No	237 (84,6)	89 (84,8)	73 (83,0)	36 (87,8)	39 (84,8)	
<b>Tipo Histológico*</b>						0,02
CDI	230 (82,1)	84 (80,0)	68 (77,3)	38 (92,7)	40 (87,0)	
CLI	24 (08,6)	9 (8,6)	14 (15,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	
Otros	26 (09,3)	12 (11,4)	06 (6,8)	3 (7,3)	5 (10,9)	
<b>Tipo operación*</b>						0,29
Mastectomía	150 (53,6)	55 (52,4)	52 (59,1)	17 (41,5)	26 (56,5)	
Conservación	130 (46,4)	50 (47,6)	36 (40,9)	24 (58,5)	20 (43,5)	

CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, Otros: carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma mixto ductal lobulillar.

T1: tumor de 2,0 cm o menos de diámetro máximo, T2: tumor de más de 2,0 cm y menos de 5,0 cm, T3: tumor de más de 5,0 cm de diámetro máximo, T4: tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel N0: no hay metástasis ganglionares regionales en el estudio histológico, N1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios de la mamaria interna, N2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos, N3: metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos.

\* Prueba de Shapiro Wilk  $p < 0,05$ , la distribución no es normal

La mayoría tuvo grado histológico 2 (G2), con 178 casos (63%), seguido de grado histológico 3 (G3) con 56 pacientes (20%) y grado histológico 1 (G1) con 46 casos (16%). El grado histológico en los triple negativo tuvieron la mayor proporción de tumores pobremente diferenciados (39%, Grado 3). Los carcinomas de mama fueron multicéntricos en 43 casos (15,4%) y en 237 casos (84,6%) unicéntricos, estos no estuvieron asociados estadísticamente al subtipo molecular.

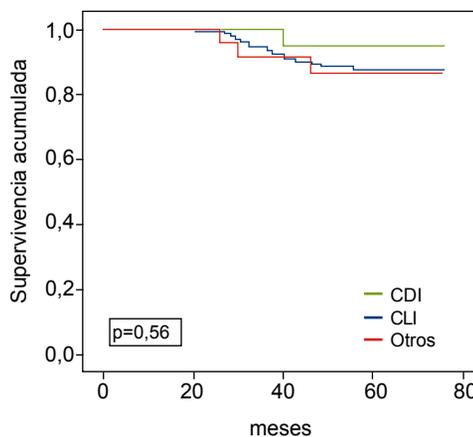
En relación a su tipo histológico, se encontró 230 pacientes (82,1%) con carcinoma ductal infiltrante (CDI), seguido por 24 casos (8,6%) de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y en 26 casos (9,3%) correspondieron a otros tipos histológicos. Al categorizar los carcinomas de mama según el subtipo histológico, las diferencias encontradas en los distintos subgrupos moleculares, fueron estadísticamente significativas. En todos los subtipos moleculares el carcinoma ductal infiltrante fue el subtipo histológico predominante. Los carcinomas de tipo lobulillar infiltrante se observaron, sobre todo, en los subtipos luminales (8,6% luminal A y 15,9% luminal B), hubo un caso en el subtipo HER2, pero ninguno fue triple negativo.

El tipo de intervención quirúrgica se determinó por el tipo, tamaño y focalidad tumoral. En 150 pacientes (53,6%) se realizó mastectomía radical modificada tipo Madden y en 130 casos (46,4%) cirugía de conservación. No se observó diferencia estadística significativa en cuanto al tratamiento quirúrgico en los subtipos moleculares (p=0,29).

Los carcinomas ductales y lobulillares infiltrantes constituyeron el 90,7%, del total de carcinomas de mama, por esta razón, establecimos tres grupos para la valoración estadística: CDI, CLI y "otros" para el resto de carcinomas, donde se incluyeron al carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma medular, y carcinoma mixto ductal lobulillar.

En el análisis de sobrevida global (Figura 1) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos tres grandes subgrupos, la media de supervivencia fue 70,2 meses en el CDI, 73,2 meses en el CLI y 70,4 meses para la categoría "otros", con una p=0.56 para la prueba de Log Rank.

Sin embargo, si se utiliza la clasificación de cáncer de mama según los criterios de Perou (3), los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de sobrevida en los diferentes subtipos moleculares (Figura 2). La sobrevida global media fue 72 meses en el tipo luminal A, 72 meses en el luminal B, 60 meses en el triple negativo y 70 meses en el subtipo HER2, con diferencia significativa en la prueba de Log Rank p=0,003.



CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, Otros: carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma mixto ductal lobulillar.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de sobrevida global según tipo histológico

## DISCUSIÓN

Se observó que el fenotipo molecular determinado por inmunohistoquímica, predominante en nuestro estudio fue el luminal A, que difiere de lo reportado por Arrechea Irigoyen *et al.* (12), quienes encontraron en 272 pacientes, una frecuencia de 62,5% de carcinomas de tipo Luminal A; 18% de tipo Luminal B; 9,9% para HER2 y 8,4% para carcinomas de tipo basal; pero su trabajo lo realizó en España, y es posible que esta diferencia proporcional sea explicada por la etnicidad y el predominio de población caucásica, mientras que en nuestro estudio la población es mayoritariamente mestiza.

Además, encontramos que los carcinomas de tipo luminal tuvieron un tamaño tumoral y estadio patológico

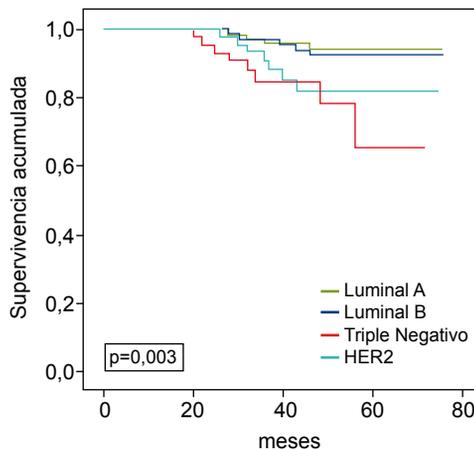


Figura 2. Curva de Kaplan Meier de sobrevida global según sus subtipos moleculares.

semejante a los tipo HER2 y triple negativo, pero mostraron características patológicas favorables como diferenciación de bajo a moderado grado histológico, y ganglios axilares negativos en mayor proporción, lo cual está de acuerdo a lo descrito en la literatura por Irigoyen *et al.* <sup>(12)</sup>, quienes encontraron 43% de carcinomas de tipo luminal A grado I, 41% grado II y solo 16% de grado III; también reportó asociación estadística entre fenotipos moleculares y el compromiso ganglionar, que fue en tipo luminal A 27,6%, luminal B 42,8%, mientras que en carcinomas HER2 alcanzó 51% y para los triple negativo hubieron 54,5% de ganglios axilares positivos. Nuestros hallazgos coinciden con otros estudios <sup>(13,14)</sup>, en cuanto los carcinomas triple negativo y los HER2 tienen peores características clínicopatológicas <sup>(15,16)</sup>.

Vallejos *et al.* <sup>(13)</sup> en 1524 pacientes de Perú, encontraron una frecuencia más alta de tumores triple negativo que en poblaciones caucásicas; posteriormente, Garcés *et al.* <sup>(14)</sup>, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, sobre 2047 pacientes con carcinoma de mama, reportaron 1192 casos de tipo luminal A (58,2%), 206 pacientes con carcinoma luminal B (10,1%), 442 casos de triple negativo (21,6%) y 207 casos de carcinoma fenotipo HER2 (10,1%); esta diferencia se podría fundamentar por el uso de una metodología distinta en el procesamiento de las pruebas de inmunohistoquímica; además, reportaron <sup>(14)</sup> un mayor porcentaje de tumores con tamaño mayor de 2 cm, siendo de 67% de tipo luminal A, 72% de tipo luminal B, 78% en los carcinomas triple negativo y de 77% en los de fenotipo HER2, con diferencia estadística significativa, pero los tumores triple negativo tuvieron una mayor proporción de T3 y T4.

Una de las limitaciones de este trabajo fue el no contar con marcadores de inmunohistoquímica, como son las citoqueratinas 5 y 6 (CK), para identificar el fenotipo basal. No todos los carcinomas de mama definidos mediante inmunohistoquímica como triple negativos, son de tipo basal cuando se analizan a través de pruebas de ADN. Se consideran carcinomas de fenotipo basal aquellos casos negativos, tanto para receptores hormonales como HER2, que además expresen algún marcador basal como

las citoqueratinas 5, 6 y 14 <sup>(15,16,17)</sup>, así como EGFR y p63. En el estudio de Rakha *et al.* solo el 55,7% de casos considerados como triple negativo por inmunohistoquímica fueron de fenotipo basal cuando se agregó la expresión de citoqueratinas 5, 6 y 14 <sup>(18)</sup>.

Los subtipos histológicos tienen diferente pronóstico, ciertos tipos como el tubular, mucinoso, medular y adenoide quístico tienen buen pronóstico mientras que otros como los carcinosarcomas, carcinomas de mama en anillo de sello o los carcinomas inflamatorios, muestran mal pronóstico <sup>(19,20)</sup>. En nuestro estudio analizamos las diferencias pronósticas en los tres subgrupos histológicos (CDI, CLI y otros), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global, no obstante, cuando utilizamos la clasificación molecular del cáncer de mama, se revelaron diferencias pronósticas estadísticamente significativas, con una menor supervivencia en los subtipos basal y HER2.

Nuestros hallazgos sugieren que la utilización de estos marcadores de inmunohistoquímica en el campo clínico permitiría una mejor definición pronóstica del cáncer de mama, a su vez, se podrían aplicar tratamientos individualizados para obtener el mayor beneficio con el menor riesgo posible.

En conclusión, la clasificación de los carcinomas de mama por inmunohistoquímica permite una mejor definición pronóstica. En el presente estudio encontramos que los carcinomas de tipo HER2 y triple negativo presentaron características patológicas más desfavorables y menor sobrevida global, mientras que los carcinomas de tipo luminal tuvieron mejor pronóstico. Por lo tanto, se considera, que la clasificación molecular de los carcinomas de mama podría valorar el riesgo individual de cada paciente, e identificar aquellos con mayor agresividad tumoral.

**Contribuciones de autoría:** GAMB ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado.

**Conflictos de interés:** el autor declara no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kovi J, Mohla S, Norris HJ, Sampson CC, Heshmat MY. *Breast lesions in black women.* *Pathol Annu.* 1989;24 Pt 1:199-218.
- Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, MacCue P, *et al.* *Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database.* *Cancer.* 2007;110(4):876-84. doi: 10.1002/cncr.22836.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Run M, Jeffrey SS, Rees CA *et al.* *Molecular portraits of human breast tumors.* *Nature.* 2000;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, *et al.* *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z *et al.* *Inmunohistochemical*

- and clínica characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220
- Burness ML, Grushko T, Olopade OI. Epidermal Growth factor Receptor in triple negative and basal like cancer: promising clinical target or only a marker? *Cancer J*. 2010;16(1):23-32. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181d24fc1.
  - Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23. doi: 10.1073/pnas.0932692100.
  - Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, *et al.* Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1284-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1284.
  - Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Coneay K, Dresler LG, *et al.* Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 183-187. doi: 10.1007/s10549-007-9632-6.
  - Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):907-22. doi: 10.1043/1543-2165-134.6.907.
  - Wolf AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane MC, Allison KH, *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984
  - Irigoyen MA, García FV, Iturriagoitia AC, Beroiz BI, Martínez MS, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):219-33.
  - Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, 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. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038.
  - Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos*. 2012; 2(1): 3-12.
  - Huang WY, Newman B, Millikan RC, Conway K, Hulka BS, Schell MJ, *et al.* Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogene amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(1):65-71.
  - Kreike B, Van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, *et al.* Gene expression profiling and histopathological characterization of triple negative/basal like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R65.
  - Livasy CA, Karaca G, Nanda R, triakova MS, Olopade OI, Moore DT *et al.* Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264-71. doi: 10.1038/modpathol.3800528.
  - Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, *et al.* Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and mioepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006;208(4):495-506.
  - Da Silva L, Clarke C, Lakhani SR. Demystifying basal-like breast carcinomas. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1328-32. doi: 10.1136/jcp.2006.041731.
  - Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. Histological Type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1992;20(6):479-89.

**Correspondencia:** Gonzalo Medina Bueno  
 Dirección: Urbanización San Rafael A-7, Umacollo, Yanahuara. Arequipa, Perú.  
 Teléfono: (+511) 996618168  
 Correo electrónico: gonzalomb1@gmail.com



**REVISTA PERUANA DE MEDICINA  
EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA**

**¡Ahora puede subir su artículo,  
a través de nuestro sistema  
Open Journal System (OJS)!**

[www.rpmesp.ins.gob.pe](http://www.rpmesp.ins.gob.pe)



**MINISTERIO DE SALUD  
Instituto Nacional de Salud**

Síguenos en:

