

# RELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS PATOLOGICAS Y EL GRADO HISTOLOGICO DEL CANCER DE MAMA CON SU CLASIFICACION MOLECULAR EN EL HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE Y CLINICAS PRIVADAS

Víctor Daniel Linares-Baca<sup>1,ab</sup>, Blanca Falla-Aldana<sup>2,b</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en pacientes en el Hospital regional Lambayeque y clínicas privadas durante el período 2013-2016. **Material y Métodos:** Se realizó una investigación transversal, explicativa y de temporalidad ambispectiva. La población estuvo constituida por 214 pacientes con Cáncer de Mama diagnosticados por examen anatomopatológico y con estudio inmunohistoquímico de receptor de estrógeno, progesterona, Her 2 neu y Ki 67, en el Hospital Regional Lambayeque, y clínicas privadas del Departamento de Lambayeque, durante los años 2013 al 2016. **Resultados:** El tipo histológico predominante es el carcinoma ductal infiltrante de subtipo no específico. El grado histológico predominante para todos los subtipos de la clasificación molecular son el II y III, en el caso del II corresponde el 47.3%, siendo este predominante en el subtipo Luminal B con el 50% de los casos. En relación a la necrosis esta estuvo predominantemente en el grupo Basal (47%), seguida del Luminal A (20.4%), mientras que la invasión vascular y perineural fue predominante en el Luminal A (65.4 y 38.6%) seguida del Basal (38.6 y 30.7%). Finalmente, en nuestro estudio encontramos que el perfil inmunohistoquímico predominante corresponde a los subtipos Luminal A y B. **Conclusiones:** Existe un importante significado entre los diferentes subtipos moleculares, lo que se corrobora en este trabajo, demostrándose la importancia de los marcadores de Estrógeno, Progesterona y Cer-2-neu, para esta clasificación y el significado pronóstico y tratamiento en las pacientes con carcinoma infiltrante de mama.

**Palabras clave:** cáncer de mama, histopatología, Inmunohistoquímica, Biología Molecular (Fuente: DeCS-BIREME)

## RELATIONSHIP BETWEEN THE PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THE HISTOLOGICAL DEGREE OF BREAST CANCER WITH ITS MOLECULAR CLASSIFICATION IN REGIONAL HOSPITAL OF LAMBAYEQUE AND PRIVATE CLINICS

### ABSTRACT

**Objective:** To determine if there is a relation between the pathological characteristics and the histological grade of breast cancer with its molecular classification in patients of the Regional Hospital of Lambayeque and Private clinics, during the 2013-2016 period. **Methods:** Cross-sectional retrospective-prospective study. The population were 214 patients with breast cancer diagnosed by anatomopathological examination and with immunohistochemical study of estrogen receptor, progesterone, Her 2 neu and Ki 67, at the Hospital Regional Lambayeque and private clinics of the Department of Lambayeque during the years 2013 to 2016. **Results:** The predominant histological type was infiltrating ductal carcinoma of NOS subtype. The predominant histological grade for all the subtypes of the molecular classification were II and III, and, in the case of II, it corresponds 47.3%, being this predominant in the Luminal B subtype with 50% of the cases. In relation to necrosis, it was predominantly in the Basal group (47%), followed by Luminal A (20.4%), while vascular and perineural invasion were predominant in Luminal A (65.4% and 38.6%) followed by Basal (38.6% and 30.7%). Finally, the predominant immunohistochemical profile corresponds to the Luminal A and B subtypes. **Conclusions:** There is an important significance among the different molecular subtypes, which is corroborated in this work, demonstrating the importance of the markers of Estrogen, Progesterone and Cer-2-neu, for this classification and the prognostic meaning and treatment in patients with infiltrating carcinoma of the breast.

**Keywords:** Breast Neoplasms, pathology, Immunohistochemistry, Molecular Biology (Source: MeSH-NLM).

<sup>1</sup>Médico especialista en Anatomía Patológica

<sup>2</sup>Médico cirujano.

<sup>a</sup>Hospital Regional Lambayeque, Servicio de Anatomía Patológica

<sup>b</sup>Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Facultad de Medicina Humana Lambayeque

**Correspondencia:** Víctor Daniel Linares Baca.

**Correo:** victorlinares@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama representa un grupo de tumores que muestra un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad clínica. La clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico ni permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. Actualmente se asume que, la diversidad clínica y pronóstica de carcinomas de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos, se establece a nivel molecular, al expresar distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica. Durante los últimos años, el estudio de estos genes ha hecho posible, por un lado, comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y, por otro lado, individualizar el pronóstico y el tratamiento de algunos pacientes <sup>(1,2)</sup>.

Se estima que actualmente se diagnostican en España unos 162.000 casos de cáncer al año (sin contar el cáncer de piel no-melanoma) de los que 25.600 corresponden a carcinomas colorrectales, que es el tumor más frecuente de todos en términos absolutos. El siguiente tumor en frecuencia es el cáncer de pulmón con 18.800 casos nuevos, seguido del cáncer de mama en mujeres con 15.979 casos. Cuando se compara la incidencia de cáncer con la de los países de nuestro entorno, en hombres España presenta unas tasas ajustadas superiores a las del promedio de la UE, ocupando el 5º lugar. Sin embargo, en mujeres, España muestra las tasas de incidencia más bajas junto con Grecia. Para el cáncer de vejiga en hombres, España ocupa el primer lugar, con tasas bastante superiores a las del resto de países. Es importante constatar el incremento que está sufriendo la incidencia de cáncer en España y el contraste que supone frente a la evolución de la mortalidad. Para muchas localizaciones tumorales importantes (pulmón, estómago, vejiga), los registros poblacionales no cubren las provincias con una mayor mortalidad. <sup>(3)</sup>

En el Perú de acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, de un total de 109 914 casos notificados de cáncer en el periodo 2006-2011, los cánceres más frecuentes fueron los de cérvix (14.9%), estómago (11.1%), mama (10.3%) piel (6.6%) y próstata (5.8%). En el caso de las mujeres los más frecuentes son los de cérvix (24.1%) y el de mama (16.6%) y el de estómago (8.6%). De otro lado el comportamiento epidemiológico del cáncer de mama en las regiones de la costa (Ancash, Ica, La libertad, Lambayeque, Lima Piura y Tumbes) es homogéneo <sup>(4)</sup>. En la Región Lambayeque el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia (10.5%), y el primer lugar lo tiene el cáncer de cérvix (16.2%) <sup>(4)</sup>.

El cáncer de mama causa 1000 muertes al año en nuestro país, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. La base fundamental del tratamiento es la cirugía, la cual, según la evaluación de los caracteres clínicopatológicos puede complementarse con distintas terapias coadyuvantes (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia). Existe un grupo de pacientes en las que, a pesar de la terapia, la enfermedad presentará un curso ominoso, con recidiva precoz y pobre sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. Las razones de esta mala evolución permanecen sin explicaciones precisas que permitan plantear terapias adecuadas para estas pacientes. El estudio histopatológico de los tumores proporciona gran cuantía de información que permite predecir el comportamiento biológico del tumor.

El desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas, a su vez, ha permitido develar caracteres tumorales que son factores pronósticos y predictivos. El avance de los estudios moleculares en cáncer, ha proporcionado argumentos para establecer subclasificaciones de importancia diagnóstica y terapéutica, las cuales están acercando a la práctica diaria la deseada posibilidad de una terapia personalizada para las pacientes de cáncer de mama. Dentro de estos factores se han identificado una serie de alteraciones génicas que explicarían en parte algunos casos de mal pronóstico. En este artículo se presenta la clasificación molecular del cáncer de mama, haciendo énfasis en la descripción de los diferentes subtipos desde el punto de vista histopatológico y clínico <sup>(5)</sup>.

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Son necesarios factores pronósticos más precisos que ayuden en las decisiones terapéuticas. Utilizando microarreglos de cADN se determinó que existen varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico. Estos hallazgos confirmaron las diferencias en el fenotipo y agregaron nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer de mama. El cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del receptor de estrógeno (RE). El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE+ existen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE- comprenden también dos subtipos: HER2 y tipo basal. Estos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío. Esta clasificación ha mostrado la relación entre los microarreglos de cADN y el comportamiento clínico de estos tumores, y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuesta <sup>(6)</sup>.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con variadas apariencias morfológicas, características moleculares, comportamiento, así como diferente respuesta a la terapia. En la actualidad el manejo clínico rutinario del cáncer de mama se basa en la disponibilidad de pronósticos y predicciones clínicas y patológicas para apoyar la toma de decisiones clínicas, y de pacientes en los que las opciones de tratamiento potencialmente adecuadas están cada vez más disponibles. Uno de los factores pronósticos del cáncer de mama es el grado histológico, lo que representa la evaluación morfológica de las características biológicas del tumor y se ha demostrado que es capaz de generar información importante relacionada con el comportamiento clínico de los cánceres de mama.

Los estudios de perfiles de expresión basados en microarrays, de todo el genoma, han desentrañado varias características de la Biología del cáncer de mama, y han aportado pruebas adicionales de que las características biológicas son importantes en la determinación del comportamiento del tumor. Además, los estudios de perfil de expresión han generado datos clínicamente útiles, que han mejorado significativamente nuestra comprensión de la biología del cáncer de mama, y estos estudios están experimentando evaluaciones como herramientas pronósticas y predictivas mejoradas en la práctica clínica. La aceptación clínica de estos ensayos requerirán que sean más que costosos sustitutos de los factores tradicionales establecidos, tales como el grado histológico. Es esencial que proporcionen información pronóstica o predictiva adicional por encima y más allá de aquella que tenemos con los parámetros actuales. En este sentido, se presenta un análisis de la validez del grado histológico como factor pronóstico y una opinión consensuada sobre la

importancia del grado histológico y su papel en la clasificación y estadificación del cáncer de mama En esta era de uso clínico emergente de clasificadores moleculares <sup>(7)</sup>.

Factores clasificados en la categoría I incluyeron información de estadificación TNM, grado histológico, histológico Tipo, cifras mitóticas de la figura, y estado del receptor hormonal. Los factores de la Categoría II incluyeron c-erbB-2 (Her2-neu), proliferación, invasión de canales linfáticos y vasculares, y p53. Los factores de la categoría III incluían la ploidia del ADN análisis, densidad de microvasos, receptor del factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante- $\alpha$ , bcl-2, pS2 y cathepsina D. Este informe constituye un esquema detallado y definido de conclusiones y recomendaciones de la conferencia del grupo de consenso organizado de acuerdo a las directrices establecidas <sup>(8)</sup>.

El avance de las tecnologías de análisis genómico ha permitido clasificar los carcinomas de mama en cinco subtipos: luminal A y B, HER2-positivo, basal y similar a la mama normal <sup>(12)</sup>. Los carcinomas de mama de tipo luminal son los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico, genes asociados (LIV1 y ciclina D1) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, etc.), de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios. Al expresar receptores de estrógenos (RE), estos tumores pueden tratarse con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa pero muestran una baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El carcinoma de mama HER2-positivo muestra expresión aumentada de genes asociados a c-erbB-2 y suele asociarse a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones de otros genes como topoisomerasa II alfa, GATA4, genes de angiogénesis y proteólisis. Aunque muestran una mejor respuesta a la quimioterapia y cerca de 50% responde al tratamiento con trastuzumab, el pronóstico es malo. El subtipo basal se caracteriza por la sobreexpresión de citoqueratinas características de la capa basal (CK5/6, CK17) y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Estos tumores suelen presentar mutaciones en el gen oncosupresor p53, sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se caracterizan por la ausencia de expresión de RE y de genes relacionados y de HER2. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1 y presenta el comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia. El carcinoma de mama de tipo normal comparte características del tejido mamario normal, muestra una fuerte expresión de genes normalmente expresados en el tejido adiposo y baja expresión de genes epiteliales luminales. Aunque en el momento actual se considera que el análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar los carcinomas de mama, en la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que son técnicas caras y difíciles de aplicar en material parafinado. En la práctica, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante HE y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, c-erbB-2, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, P63 y EGFR como marcadores más relevantes) 4-6, se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica. La ventaja del estudio IHQ es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica y puede aplicarse sobre material archivado del que se puede obtener información clínica y evolutiva <sup>(9)</sup>.

Una de las áreas de la biomedicina que más se han beneficiado de la caracterización del genoma ha sido la oncología, tanto para entender los mecanismos básicos de los procesos de transformación neoplásica, como para el desarrollo de nuevos servicios para un mejor pronóstico y evaluación del riesgo en pacientes oncológicos. Esto ha abierto una nueva área de investigación en oncología basada en la caracterización genómica de las neoplasias: la oncogenómica (10–14).

Por esta razón, el presente estudio determinó la relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama, con la clasificación molecular, en pacientes del hospital regional y clínicas particulares.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo y diseño de investigación

Estudio transversal descriptivo, de temporalidad retrospectivo-prospectivo.

### Población, muestra y diseño muestreo

**Población:** La población es de 214 pacientes con Cáncer de Mama diagnosticadas por examen anatomopatológico, con estudio inmunohistoquímico de receptor de estrógeno, progesterona, Her 2 neu y Ki 67, en el Hospital Regional Lambayeque, Clínica del Pacifico, Hospital Privado Metropolitano, Clínica de Tumores y un Laboratorio Privado de Anatomía Patológica, del Departamento de Lambayeque durante los años 2013 al 2016. **Muestra:** Al trabajarse con todos los casos diagnosticados durante el periodo de 2013 a 2016, se utilizó un muestreo no probabilístico con selección consecutiva, considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión

**Criterios de Inclusión:** Pacientes que fueron sometidas a mastectomía radical, mastectomía radical modificada, mastectomía simple más disección ganglionar o tumorectomía más disección ganglionar, biopsia excisional o incisional, biopsia core y que tengan el diagnóstico histopatológico de Carcinoma de la mama. Asimismo, pacientes con Cáncer de mama infiltrante con estudio de Inmunohistoquímica para Receptores de estrógeno, progesterona, Cer-b-2 y Ki 67.

**Criterios de Exclusión:** Pacientes a las que no se les realizó el examen anatomopatológico y con diagnósticos relacionados con neoplasias malignas de origen mesenquimal o linfoide.

### Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se obtuvieron los tacos de parafina correspondiente al carcinoma de cada una de las pacientes incluidas en el estudio, luego se procedió a realizar los cortes histológicos con la metodología convencional. Posteriormente se realizó la inmunotinción con el método de inmunoperoxidasa para determinar la presencia de receptores de estrógeno y progesterona, Her-2-neu (C-erbB-2) y Ki67.

Se realizó la interpretación de los diferentes marcadores y se determinó su clasificación molecular. Se valoró el tipo histológico según la clasificación de la OMS para carcinomas de mama. Finalmente, se determinó el grado histológico según (15). Los datos se recolectaron en una ficha protocolo diseñada por el investigador, en las que están contempladas el nombre del paciente, el número de la biopsia, tipo de muestra,

datos epidemiológicos y variantes de estudio: Tipo histológico, grado histológico, necrosis, invasión vascular, invasión perineural y resultado del estudio inmunohistoquímico.

### Análisis estadístico

Para la confección de la base de datos Microsoft office Excel 2010. Se realizó un estudio descriptivo de las variables. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.05$ .

Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS 23.0. Para analizar la diferencia estadística entre las características de ambos grupos etarios utilizamos las siguientes pruebas: Chi cuadrado, para el tipo histológico, receptores de estrógenos y progesterona, sobreexpresión de HER2 e índice proliferativo Ki-67; y U de Mann Whitney, para el grado histológico. El nivel de significancia estadística establecido fue  $< 0,05$ .

El estado de los receptores hormonales se determinó mediante la escala Allred, considerando "positivo" todo puntaje  $\geq 3$  puntos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2010 (16). La sobreexpresión de la proteína HER2 se consideró "positiva" si más del 10% de células tumorales tenían tinción completa y fuerte, de acuerdo a la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos del 2013 (17).

Finalmente, la expresión del antígeno Ki-67 en un porcentaje  $\geq 14\%$  de células tumorales se consideró como "índice proliferativo alto", de acuerdo al Consenso de St Gallen del 2011 (18).

### Consideraciones éticas

No se requirió de consentimiento informado para la recolección de datos, dado que nuestra fuente de información fue la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional Lambayeque, Clínica Pacífico, Hospital Privado Metropolitano y Clínica de Tumores Chiclayo. Sin embargo, los datos personales de las pacientes y la información obtenida, se manejaron confidencialmente.

## RESULTADOS

En el Hospital Regional Lambayeque, durante el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2016, se diagnosticaron 176 casos de carcinoma infiltrante de mama en pacientes de sexo femenino. Las mismas a las que se les realizó estudio inmunohistoquímico completo y no haber recibido neoadyuvancia. De igual forma 38 pacientes procedentes de las Clínica Pacífico, Hospital Privado Metropolitano y Clínica de Tumores fueron incluidas, pacientes con edades comprendidas entre 26 y 95 años. En total se incluyeron 214 casos.

En la Tabla N° 01 se aprecia que el número de pacientes se va incrementando año a año, considerando que este Hospital es nuevo y empieza a funcionar a partir del año 2012. De la población en estudio casi el 44 % corresponden al año 2016.

La Tabla N° 02 muestra la frecuencia relativa de los tipos histológicos, entre los cuales no existe diferencia significativa. El tipo histológico predominante es el carcinoma ductal infiltrante de subtipo NOS, que se presenta de manera aislada (en el 86.4%) o asociado a otros subtipos infrecuentes. El tipo histológico que sigue en frecuencia es el Carcinoma Lobulillar infiltrante de tipo clásico con un total de 11 casos, y 5 más asociado al Carcinoma Ductal.

El tipo histológico Ductal infiltrante el 30% de los casos corresponden a el subtipo Luminal A y el Luminal B 26,5%, en conjunto el 56,5% muestran tendencia a estos subtipos. Con una diferencia estadísticamente significativa  $p < 0,05$ , es más evidente en el Carcinoma lobulillar clásico en donde cerca del 50% corresponden al Luminal A. y más del 75% a Luminal A y B.

Asimismo, se evidencia que el subgrupo basal presenta el mayor porcentaje de necrosis en el 53,5%, mientras que el Luminal A presenta el 14,7% con un  $p < 0,05$ , estableciendo una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos. El 35% del grupo basal presenta invasión vascular, 25% en el Luminal A y casi el 20% del Luminal B con un  $p < 0,05$ , estableciendo una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos.

También se puede observar que existe una diferencia significativa entre el grupo basal 18,6% y los grupos luminal B y Cer-b-2 con 8,6 y 6,6 % respectivamente que tienen la menor frecuencia y un  $p < 0,05$  (Tabla 4).

**Tabla 01:** Frecuencia de casos de cáncer de mama según año, en el Hospital Regional Lambayeque y Clínicas privadas durante el 2013 al 2016.

Año	N	%
2013	27	13,6
2014	51	23,0
2015	43	19,7
2016	93	43,7
Total	214	100

**Tabla 02:** Tipo histológico de cáncer de mama en el Hospital Regional Lambayeque y Clínicas, durante el 2013 al 2016.

Tipo Histológico	N	%
Ductal infiltrante, NOS	185	86,4
Ductal infiltrante, papilar	2	0,9
Ductal infiltrante, mucinoso	3	1,4
Lobulillar infiltrante, clásico	11	5,1
Lobulillar infiltrante+ Ductal	5	2,2
Tubular	2	0,9
Otros tipos	7	3,2
Total	214	100

**Tabla 03:** Factores pronósticos de cáncer de mama en el Hospital Regional Lambayeque y Clínicas, durante el 2013 al 2016

Factores pronósticos	N	%
<b>Grado histológico</b>		
I	13	6,1
II	97	45,3
III	82	38,3
No aplica	22	10,3
<b>Necrosis tumoral</b>		
Presente	49	22,9
Ausente	165	77,1
<b>Invasión vascular</b>		
Presente	53	24,8
Ausente	161	75,2
<b>Invasión perineural</b>		
Presente	26	12,1
Ausente	188	87,9

**Tabla 04:** Tipo histológico y factores pronósticos de cáncer de mama según clasificación molecular en el Hospital Regional Lambayeque y Clínicas, durante el 2013 al 2016.

Factores pronósticos	Luminal A (%)	Luminal B (%)	Cer-b-2 (%)	Basal (%)
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal infiltrante, NOS	57 (26,6)	49 (22,9)	40 (18,7)	38 (17,7)
Lobulillar infiltrante, clásico	5 (2,3)	3 (1,4)	3 (1,4)	0 (0,0)
Lobulillar infiltrante + Ductal	2 (0,9)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros	5 (2,3)	1 (0,5)	3 (1,4)	5 (2,3)
<b>Grado histológico</b>				
I	2 (0,9)	5 (2,3)	5 (2,3)	1 (0,5)
II	32 (14,9)	29 (13,6)	17 (7,9)	19 (8,8)
III	25 (11,7)	19 (8,9)	19 (8,9)	19 (8,8)
No aplica	9 (4,2)	5 (2,3)	4 (1,9)	4 (1,9)
<b>Necrosis tumoral</b>				
Presente	10 (4,7)	8 (3,7)	8 (3,7)	23 (10,7)
Ausente	58 (27,1)	50 (23,4)	37 (17,3)	20 (9,3)
<b>Invasión vascular</b>				
Presente	17 (7,9)	11 (5,1)	10 (4,7)	15 (7,0)
Ausente	51 (23,8)	47 (21,9)	35 (16,4)	28 (13,1)
<b>Invasión perineural</b>				
Presente	10 (4,7)	5 (2,3)	3 (1,4)	8 (3,7)
Ausente	58 (27,1)	53 (24,7)	42 (19,6)	35 (16,4)

p<0,005

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, existe mayor prevalencia del cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años. Es necesario considerar que el comportamiento epidemiológico del cáncer de mama en las regiones de la costa norte del Perú es homogéneo (4). En la Región Lambayeque ocupa el 2do lugar en frecuencia con un 10,5% (4).

El tipo histológico predominante es el carcinoma ductal infiltrante de subtipo NOS, tal como se describe en múltiples estudios a nivel mundial y nacional, realizados por Planelles y Pinto (6,19).

El grado histológico predominante para todos los subtipos de la clasificación molecular son el II y III, en el caso del II corresponde el 47,3%, siendo este predominante en el subtipo Luminal B con el 50% de los casos. Este hallazgo concuerda con algunos trabajos, la diferencia entre lo reportado por otras series y nuestro estudio puede deberse a diferencias étnicas y raciales, el estadio de la enfermedad, al diagnóstico y los efectos de la variación inter-observador al aplicar el sistema Scarff- Bloom-Richardson (20). Es importante señalar que el grado histológico es un factor pronóstico con un rol en la clasificación y estadificación del cáncer de mama (7).

A partir de la introducción de la clasificación de subtipos intrínsecos de cáncer de mama comenzó a discutirse la significación pronóstica de varios subtipos y la positividad al subtipo HER2/neu se ha asociado con peor pronóstico y el luminal A con mejor. De los 214 casos que pudieron clasificarse por subtipo específico, el luminal A fue el más común (31,2%) y asociado con el grado histológico II en 47,1%, el subtipo triple negativo (basal) ocupó el cuarto lugar (20,09%), también asociado con pobre grado de diferenciación (44,2%). En tercer lugar se obtuvo el subtipo HER2/neu (21%) el segundo lugar fue para luminal B (27,1%) (p> 0,001). La información obtenida en España por Arcechea-Irigoyen y colaboradores (13), en 272 carcinomas de mama, reveló que el fenotipo predominante era el luminal A (62,5%), el doble que en nuestros casos, seguido de los tipos luminal B (18,0%) y en tercer lugar el subtipo HER2/neu (9,9%). En el estudio Taiwanes el triple negativo y el Her2/neu se asociaron con más cáncer de grado histológico III, con 56,6 y 44,3 % respectivamente (21), siendo nuestros resultados consistentes con este, aunque discretamente menos frecuente para el triple negativo.

En relación a la necrosis esta estuvo predominantemente en el grupo Basal (47,0%), de los casos positivos a ella, seguida del Luminal A (20,4%), mientras que la invasión vascular y perineural fue predominante en el Luminal A (65,4 y 38,6%) seguida del Basal (38,6 y 30,7%). Finalmente, en nuestro estudio encontramos que el perfil inmunohistoquímico predominante corresponde a los subtipos Luminal A y B, tal como lo señalan los diferentes estudios con algunas variantes como el de Cheang y col. (22,23)

Se concluye que existe relación entre los diferentes subtipos moleculares, con las características patológicas, así como con el grado histológico y el significado pronóstico y tratamiento en las pacientes con carcinoma infiltrante de mama. Asimismo, el perfil inmunohistoquímico predominante fue del tipo Luminal A, seguido del Luminal B, Cer-2-neu y Basal. El tipo histológico predominante en nuestro estudio fue el del Ductal Infiltrante de tipo NOS, seguido del Lobulillar Infiltrante Clásico; y el grado histológico predominante fue el II con un 47,3%.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug;406(6797):747–52.
2. Sørlie 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*. 2003 Jul;100(14):8418–23.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Barrera VH, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia State of cancer in Spain: incidence. *An Sist Sanit Navar An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2004;27(272):165–73. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v27n2/colaboracion.pdf>
4. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Dirección General de Epidemiología, editor. Lima; 2013. 107 p.
5. Imigo F, Mansilla S E, Delama G I, Poblete T, Fonfach C, Resumen Z 4, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama Molecular. *Cuad cir*. 2011;25:67–74.
6. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Mo E, Recinos-Money E, et al. Clasificación Molecular del Cáncer. *Cir Cir*. 2008;76(1):87–93.
7. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010 Aug;12(4):207.
8. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):966–78.
9. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagoitia A, Ibañez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Aug;34(2):219–33.
10. Morozova O, Marra MA. From cytogenetics to next-generation sequencing technologies: advances in the detection of genome rearrangements in tumors This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled CSBMCB — Systems and Chemical Biology, and has undergone the Journal's usual peer review process. *Biochem Cell Biol*. 2008 Apr;86(2):81–91.
11. Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet*. 2008 Apr;9(4):291–302.
12. Velculescu VE. Defining the blueprint of the cancer genome. *Carcinogenesis*. 2008 Apr;29(6):1087–91.
13. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature*. 2008 Apr;452(7189):872–6.
14. Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends*
15. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403–10.
16. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerly 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 (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jul;134(7):e48-72.
17. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, 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 Nov;31(31):3997–4013.
18. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736–47.
19. Pinto-Larrea IE, Pinto-Tipismana IR. Perfil epidemiológico , clínico y anatómopatológico del cáncer de mama en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev cuerpo méd HNAAA*. 2013;6(1):8–13.
20. Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957 Sep;11(3):359–77.
21. Chen S-T, Lai H-W, Tseng H-S, Chen L-S, Kuo S-J, Chen D-R. Correlation of Histologic Grade With Other Clinicopathological Parameters, Intrinsic Subtype, and Patients' Clinical Outcome in Taiwanese Women. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(12):1327–35.
22. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 May;101(10):736–50.
23. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 Dec;91(12):2012–7.

Revisión de pares: Recibido: 22/11/ 2018    Aceptado: 30/11/2018