



**UNIVERSIDAD NACIONAL
“PEDRO RUIZ GALLO”
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CARCINOMA
INFILTRANTE DE MAMA EN MENORES Y MAYORES DE
40 AÑOS DE EDAD. HOSPITAL NACIONAL “ALMANZOR
AGUINAGA ASENJO”. CHICLAYO, 2014-2015.**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

**BACH. JAMBO MENDOZA, JUAN ANDRÉS
BACH. TORRES TAFUR, KARINA**

ASESOR

**TEMÁTICO – METODOLÓGICO:
CHICLAYO PADILLA, ALFREDO SANTIAGO**

**LAMBAYEQUE-PERÚ
2018**



**UNIVERSIDAD NACIONAL
“PEDRO RUIZ GALLO”
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CARCINOMA
INFILTRANTE DE MAMA EN MENORES Y MAYORES DE
40 AÑOS DE EDAD. HOSPITAL NACIONAL “ALMANZOR
AGUINAGA ASENJO”. CHICLAYO, 2014-2015.**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**BACH. JAMBO MENDOZA, JUAN ANDRÉS
AUTOR**

**BACH. TORRES TAFUR, KARINA
AUTORA**

**DR. CHICLAYO PADILLA, ALFREDO SANTIAGO
ASESOR TEMÁTICO - METODOLÓGICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL
“PEDRO RUIZ GALLO”
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DEL CARCINOMA
INFILTRANTE DE MAMA EN MENORES Y MAYORES DE
40 AÑOS DE EDAD. HOSPITAL NACIONAL “ALMANZOR
AGUINAGA ASENJO”. CHICLAYO, 2014-2015.**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

DR. VICTOR DANIEL LINARES BACA
PRESIDENTE

DR. ANIBAL EDUARDO MONGE MOYANO
SECRETARIO

DR. ORLANDO VELASCO VELA
VOCAL

DRA. INGRID ROSA QUEZADA NEPO
SUPLENTE

DEDICATORIA

A mis amados **padres** y **hermanos** por todo su amor incondicional y su apoyo en este largo camino hacia mis sueños profesionales.

A **Cristina N. Torres Tafur**, amiga y hermana, por ser ejemplo de mujer, inteligente y talentosa, que tu alegre vitalidad y tus incansables esfuerzos para progresar sean siempre una motivación.

A mis **sobrinos, hijos** que la vida me dio, por llenar de alegría mis días.

Karina Torres Tafur

A **Leopoldo** y **María Consuelo**, mis amados padres, por su apoyo incondicional a lo largo de la carrera profesional, por ser mi inspiración y ejemplo a seguir.

A mis queridos abuelos **Humberto** y **Petronila**, QEPD, por guiarme y acompañarme siempre.

Juan Andrés Jambo Mendoza

AGRADECIMIENTO

Al **Dr. Alfredo S. Chiclayo Padilla**, maestro y guía, por su paciencia y colaboración incondicional, con la calidad humana y profesional que lo caracteriza.

LUGAR DE EJECUCIÓN

Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo"- EsSalud, Chiclayo, Perú

ÁREA DE INVESTIGACIÓN

Ciencias Clínicas

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Enfermedades Neoplásicas

DURACIÓN DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO

15 meses

FECHA DE INICIO

Noviembre de 2016

FECHA DE TÉRMINO

Febrero de 2018

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3. RESULTADOS	18
4. DISCUSIÓN	24
5. CONCLUSIONES	27
6. RECOMENDACIONES	29
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	34

RESUMEN

Introducción: Las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan con mayor frecuencia características histológicas y moleculares desfavorables, en comparación a las mujeres de edad avanzada, lo que les confiere a las primeras un peor pronóstico.

Objetivo: Comparar las características histológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo". EsSalud-Chiclayo, durante el período 2014-2015.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La muestra estuvo formada por 195 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama durante el período descrito. La muestra fue dividida en dos grupos etarios, ≤ 40 años y > 40 años.

Resultados: El grupo etario >40 años fue el más frecuente. En ambos grupos etarios la mayoría presentaron tipo histológico ductal infiltrante de subtipo NOS, ganglios axilares negativos y tamaño tumoral $>2\text{cm}$ y $\leq 5\text{cm}$. El grupo con edad ≤ 40 años presentó grado histológico III en el 58,1%, RE+ en el 74,2%, RP+ en el 51,6%, HER2 positivo en el 45,2% y Ki-67 alto en el 87,1%. El grupo >40 años presentó grado histológico II en el 51,2%, RE+ en el 64%, RP+ en el 50%, HER2 positivo en el 26,8% y Ki-67 alto en el 61,6%.

Conclusiones: El grupo con edad ≤ 40 años presentó mayor grado histológico, mayor sobreexpresión de HER2 y alto índice proliferativo, en comparación al grupo >40 años. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos etarios, en cuanto a los receptores hormonales, tamaño tumoral y estado de ganglios axilares.

ABSTRACT

Introduction: Young women with breast cancer have unfavorable histological and molecular characteristics compared to elderly women. That's why young women have worse prognosis.

Objective: To compare histological and immunohistochemical characteristics of patients younger and older than 40 years old, diagnosed of invasive breast carcinoma, at National Hospital "Almanzor Aguinaga Asenjo", located in Chiclayo, during 2014-2015 period.

Methods: Observational, descriptive and retrospective study. The sample included 195 female patients diagnosed with invasive breast carcinoma during mentioned period. The sample was divided into two age groups, ≤ 40 years and > 40 years.

Results: The most frequent was group > 40 years old. In both age groups, the majority presented infiltrating ductal histological type of NOS subtype, negative axillary lymph nodes and tumor size $> 2\text{cm}$ and $\leq 5\text{cm}$. The group ≤ 40 years old had histological grade III in 58,1%, RE + in 74,2%, RP + in 51,6%, positive HER2 in 45,2% and Ki-67 in 87,1%. The group > 40 years old had histological grade II in 52,1%, RE + in 64%, RP + in 50%, HER2 positive in 26,8% and Ki-67 in 61,6%.

Conclusions: The group ≤ 40 years old had higher histological grade, higher overexpression of HER2 and high proliferative index, compared to older group. About hormone receptors, tumor size and axillary lymph node status there were no significant differences between the two age groups.

I. INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN.

A nivel mundial, el cáncer de mama presenta una tasa de incidencia ajustada por edad de 43,1/100 000 habitantes. Es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la de mayor mortalidad, con una tasa de mortalidad de 12,9/100 000 habitantes. (1)

En el Perú la mayor frecuencia de cáncer de mama se presenta en las mujeres del grupo etario 30-54 años. Según el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, durante el periodo 2010-2012, las tasas de incidencia y de mortalidad del cáncer de mama fueron 21,9 y 10,7 por cada 100 000 mujeres, respectivamente (2), convirtiéndose en la segunda neoplasia más frecuente entre las mujeres peruanas y la tercera causa de mortalidad por cáncer (3).

En la región Lambayeque, entre los años 2006 y 2011, se notificaron un total de 1 016 casos de cáncer de mama en mujeres y la tasa de mortalidad fue de 5,2/100 000 mujeres (4).

En nuestro país, alrededor del 40% de las pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad y la edad promedio al diagnóstico es de 54 años y al fallecer, 58,4 años (3). Esta rápida progresión de la enfermedad se debe al frecuente diagnóstico tardío, lo cual reduce las opciones terapéuticas disponibles y su efectividad.

El cáncer de mama es más infrecuente en mujeres menores de 40 años. Sin embargo este grupo de pacientes suele tener características histopatológicas de peor pronóstico que las mujeres mayores de 40 años, como por ejemplo, mayor tamaño tumoral, menor positividad para receptores hormonales, alto grado histológico, mayor afectación de ganglios axilares, mayor sobreexpresión de HER2 y alto índice de proliferación. Así lo demuestran los estudios realizados por DeRouen (5), Darwish (6), Martínez (7) y Planelles (8).

Conocer el estado de los marcadores inmunohistoquímicos ayuda a predecir la respuesta a terapias específicas y el pronóstico de la enfermedad. La positividad de receptores de estrógenos y progesterona se asocia con una buena respuesta

la terapia con tamoxifeno. Por el contrario, la sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con una mayor resistencia a tratamientos convencionales (10).

Diferentes estudios definen a las mujeres jóvenes con cáncer de mama como aquellas pacientes menores de 35 años de edad o menores de 40 años. Sin embargo, al comparar el pronóstico de los grupos con edad menor de 35 años, 36-40 años y mayor de 40 años, no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos más jóvenes. Sin embargo, al compararlos con el grupo mayor de 40 años sí demostraron diferencias pronósticas significativas (5). En la mayoría de los estudios revisados la edad de 40 años demuestra ser el punto de corte más adecuado para establecer diferencias pronósticas relevantes.

Este estudio está orientado a determinar las diferencias del perfil inmunohistoquímico en pacientes menores y mayores de 40 años de edad, que permitan predecir el pronóstico de cada grupo etario y contribuir a una mejor toma de decisiones terapéuticas y a mejorar la sobrevida de estas pacientes.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo general

Comparar las características histológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud, Chiclayo, durante el período 2014-2015.

1.1.2. Objetivos específicos

- Determinar si existe diferencia significativa en cuanto a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud. Chiclayo, durante el período 2014-2015.
- Determinar si existe diferencia significativa de la sobreexpresión de HER2 entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud. Chiclayo, durante el período 2014-2015.
- Determinar si existe diferencia significativa del índice proliferativo del Ki-67 entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud. Chiclayo, durante el período 2014-2015.
- Comparar el grado histológico entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con carcinoma infiltrante de mama, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud. Chiclayo, durante el período 2014-2015.
- Comparar el tipo histológico, tamaño tumoral y estado de ganglios axilares del carcinoma infiltrante de mama, en pacientes menores y mayores de 40 años de edad, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSALUD. Chiclayo, durante el período 2014-2015.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal y se realizó en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”, EsSalud- Chiclayo. Utilizamos la base de datos de este servicio, para identificar todas las biopsias y piezas quirúrgicas de pacientes de sexo femenino con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, durante el período 2014 – 2015. Se incluyeron los casos que contaban con estudio inmunohistoquímico completo, que incluyera RE, RP, HER2 y Ki-67. Se excluyeron los casos que no contaban con todos los marcadores descritos y/o que recibieron neoadyuvancia.

Para cada caso recolectamos los siguientes datos: nombre, edad, fecha de examen, número de historia clínica, tipo de muestra, tamaño tumoral, tipo y grado histológico, estado de los ganglios axilares y estado de los marcadores RE, RP, HER2 y Ki-67. Para el registro de datos se utilizó una ficha elaborada en el programa Excel 2010 (Anexo 1).

La muestra estuvo constituida por 272 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama durante el período descrito. Excluimos 77 casos por no contar con estudio inmunohistoquímico completo y/o haber recibido neoadyuvancia. Al final, solo contamos con 195 casos que cumplieron los criterios requeridos.

El total de casos se dividió en dos grupos según la edad al momento de diagnóstico; el primer grupo con edad menor o igual a 40 años y el segundo grupo con edad mayor a 40 años. Entre ambos grupos se compararon las siguientes características: tamaño tumoral, tipo y grado histológico, estado de los ganglios axilares y estado de los marcadores RE, RP, HER2 y Ki-67.

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 tamaño tumoral, grado

histológico y ganglios axilares. 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 ≥ 3 puntos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2010 (9) (Anexo 2).

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 (10) (Anexo 3).

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 (11).

Aspectos éticos

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 Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”. EsSalud-Chiclayo. Sin embargo, los datos personales de las pacientes y la información obtenida, se manejaron confidencialmente.

III. RESULTADOS.

III. RESULTADOS.

En el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”, durante el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2015, se diagnosticaron 272 casos de carcinoma infiltrante de mama en pacientes de sexo femenino. Se excluyeron 77 casos por no contar con estudio inmunohistoquímico completo y/o haber recibido neoadyuvancia. Finalmente, incluimos 195 casos de pacientes con edades comprendidas entre 28 y 95 años.

TABLA N° 01. FRECUENCIA DE CASOS POR GRUPO ETARIO

Grupo etario	N° casos	Porcentaje	Mediana de la edad
Menor o igual a 40 años	31	15,9	38,0
Más de 40 años	164	84,1	55,5
Total	195	100	-

Fuente: Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”. EsSalud-Chiclayo

En la Tabla N° 01 se aprecia que la mayoría de pacientes pertenecen al grupo etario mayor de 40 años, con un total de 164 casos (84,1%). El grupo etario con edad menor o igual a 40 años cuenta con 31 casos (15,9%). Al calcular la mediana de la edad para grupo etario se obtuvo 38 años y 55,5 años, respectivamente.

TABLA Nº 02. FRECUENCIA DE TIPOS HISTOLÓGICOS SEGÚN GRUPO ETARIO

Tipo Histológico		≤ 40 años	> 40 años	p*
Ductal infiltrante, NOS	Casos	28 (90,4%)	144(88,0%)	0,484
Ductal infiltrante, papilar	Casos	0	4(2,4%)	
Ductal infiltrante, mucinoso	Casos	0	3(1,8%)	
Ductal infiltrante, medular	Casos	0	2(1,2%)	
Ductal infiltrante, NOS+ papilar	Casos	1(3,2%)	3(1,8%)	
Ductal infiltrante, NOS+ mucinoso	Casos	0	3(1,8%)	
Ductal infiltrante, NOS+ cribiforme	Casos	1(3,2%)	1(0,6%)	
Ductal infiltrante, NOS+ medular	Casos	1(3,2%)	0	
Lobulillar infiltrante, clásico	Casos	0	1(0,6%)	
Lobulillar infiltrante, pleomórfico	Casos	0	3(1,8%)	
Total	Casos	31 (100%)	164 (100%)	

Fuente. Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional "Almanzor Aguinaja Asenjo". EsSalud-Chiclayo.

*Significancia según la prueba Chi cuadrado.

La Tabla Nº 02 muestra la prevalencia de tipos histológicos en ambos grupos etarios, entre los cuales no existe diferencia significativa. El tipo histológico predominante en ambos grupos es el carcinoma ductal infiltrante de subtipo NOS, que se presenta de manera aislada (en el 90,4% y 88% de cada grupo) o asociado a otros subtipos infrecuentes.

En el grupo de menor edad, todos los casos presentan el tipo ductal infiltrante subtipo NOS, donde solo 3 casos se asocian con otro subtipo (papilar, cribiforme y medular). Solo el grupo de mayor edad presenta el tipo histológico lobulillar infiltrante en 4 casos, 3 con subtipo pleomórfico y 1 con subtipo clásico.

TABLA N° 03. FRECUENCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS EN CADA GRUPO ETARIO

Factores pronósticos			Grupo etario		p*
			≤ 40 años	>40 años	
Tamaño tumoral	≤2 cm	Casos	2 (22,2%)	21 (40,4%)	0,931**
	>2 cm y ≤5 cm	Casos	6 (66,7%)	28 (53,8%)	
	>5cm	Casos	1 (11,1%)	3 (5,8%)	
	Sin datos	Casos	22	12	
Grado Histológico	I	Casos	3 (9,6%)	17 (10,4%)	0,048**
	II	Casos	10 (32,3%)	84 (51,2%)	
	III	Casos	18 (58,1%)	63 (38,4%)	
Ganglios Axilares	Negativo	Casos	15 (78,9%)	69 (72,6%)	0,478**
	1 a 3 positivos	Casos	3 (15,8%)	14 (14,8%)	
	≥ 4 positivos	Casos	1 (5,3%)	12 (12,6%)	
	Sin linfadenectomía	Casos	12	69	

Fuente. Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional "Almanzor Aguinaja Asenjo". EsSalud-Chiclayo

*Significancia estadística

**Según la prueba U de Mann Whitney

En la Tabla N° 03 se registran algunos factores pronósticos clásicos, como el grado histológico, tamaño tumoral y el estado de los ganglios axilares.

Al evaluar el grado histológico, hallamos diferencias significativas entre ambos grupos etarios, siendo el grado III el más prevalente en el grupo con edad ≤ 40 años (58,1%), mientras que el grado II es el más prevalente en el grupo > 40 años (51,2%).

Con respecto al tamaño tumoral, solo se encuentran datos registrados en 9 casos con edad ≤ 40 años y 52 casos con edad mayor de 40 años. Una limitación

importante es que las biopsias core y láminas provenientes de otros centros hospitalarios que ingresaron para revisión de lámina, no registran datos sobre el tamaño tumoral. En ambos grupos etarios predomina el tamaño tumoral >2 cm y ≤ 5 cm, presente en el 66,7% y 53,8% del grupo con menor y mayor edad, respectivamente. No existe diferencia significativa del tamaño tumoral entre ambos grupos etarios.

En cuando al estado de los ganglios axilares, se realizó linfadenectomía en 19 pacientes con edad menor o igual a 40 años y 95 pacientes mayores de 40 años. La mayoría de casos en ambos grupos etarios (78,9% y 72,6%) tiene ganglios axilares negativos. El 15,8% y 14,8% de cada grupo etario presentan de 1 a 3 ganglios axilares positivos, mientras que solo el 5,3% y 12,6% de cada grupo presentan 4 o más ganglios axilares positivos.

TABLA Nº 04. FRECUENCIA DE MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS SEGÚN GRUPO ETARIO

Marcador	Estado	Casos	Grupo etario		p*
			≤ 40 años	> 40 años	
Receptor de estrógenos	Negativo	8 (25,8%)	59 (36%)	0,274**	
	Positivo	23 (74,2%)	105 (64%)		
Receptor de progesterona	Negativo	15 (48,4%)	82 (50%)	0,869**	
	Positivo	16 (51,6%)	82 (50%)		
Sobreexpresión de HER2	Negativo(0,1+)	13 (41,9%)	108(65,9%)	0,042**	
	Dudoso (2+)	4 (12,9%)	12(7,3%)		
	Positivo (3+)	14 (45,2%)	44(26,8%)		
Índice Proliferativo Ki-67	Bajo (<14%)	4 (12,9%)	63(38,4%)	0,006**	
	Alto (≥14%)	27 (87,1%)	101(61,6%)		

Fuente. Base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional "Almanzor Aguinaja Asenjo". EsSalud-Chiclayo.

*Significancia estadística

**Según la prueba Chi cuadrado.

La Tabla Nº 04 muestra el estado de los marcadores inmunohistoquímicos de acuerdo al grupo etario.

Se observa similar proporción de casos con receptores hormonales positivos en ambos grupos etarios, de modo que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para la expresión de receptores hormonales. El 74% (23 casos) y 64% (105 casos) de cada grupo etario presentan receptores de estrógenos positivos, en orden de edad, respectivamente. La positividad del receptor de progesterona se expresa en el 51,6% (16 casos) y el 50% (82 casos) de cada grupo etario, en orden de edad, respectivamente.

La sobreexpresión de la proteína HER2 tiene diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos etarios. El grupo de menor edad expresa con

mayor frecuencia HER2 positivo que el grupo de mayor edad (45,2% vs 26,8%). La mayoría de casos con edad >40 años presentan HER2 negativo (65,9 %).

Por otra parte, se observa un total de 16 casos con HER2 dudoso en toda la muestra y que no cuentan con registro de confirmación por técnicas de hibridación in situ, en el Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo".

El índice proliferativo del Ki-67 presenta diferencia significativa entre ambos grupos etarios. En ambos grupos etarios predomina un alto índice proliferativo del Ki-67 ($\geq 14\%$); sin embargo, existe mucha mayor frecuencia en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (87,1% vs. 61,6%).

IV. DISCUSIÓN.

IV. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio existe mayor prevalencia del carcinoma infiltrante de mama en el grupo con edad > 40 años (84,1%). Este hallazgo se asemeja al estudio de Pinto (12), realizado en el mismo hospital en 2011, donde los grupos etarios mayores de 40 años tuvieron, en conjunto, una prevalencia de 89,7%. A nivel mundial, existe mayor prevalencia del cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años (13,14).

El tipo histológico predominante para ambos grupos etarios es el carcinoma ductal infiltrante de subtipo NOS, tal como se describe en múltiples estudios a nivel mundial y nacional, realizados por Planelles (8), Darwish (6), Guzmán (15) y Pinto (12).

El grado histológico difiere significativamente en ambos grupos etarios, de modo que el grupo con edad \leq 40 años presenta mayor grado histológico que el grupo con edad menor de 40 años. Este hallazgo concuerda con los estudios de Weibin (14), DeRouen (5) y Planelles (8), que asocian la edad menor de 40 años con un mayor grado histológico.

El tamaño tumoral más frecuente en ambos grupos etarios fue >2 cm y \leq 5 cm, lo que indica que la mayoría de las pacientes fueron estudiadas en estadios avanzados de la enfermedad, probablemente por haberse diagnosticado de forma tardía o por retraso del tratamiento quirúrgico.

En cuanto al estado de los ganglios axilares, la mayoría de pacientes de ambos grupos presentan ganglios negativos. El hallazgo de 4 o más ganglios positivos afectaría negativamente el pronóstico (16), pero solo se presenta en una pequeña proporción de casos, sin ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.

La mayoría de casos de ambos grupos expresan receptores hormonales positivos, pero en proporciones superiores a las reportadas en dos estudios

nacionales (12,17), en los cuales cerca del 50% y 40% de pacientes expresan RE y RP positivos, respectivamente; mientras que en nuestro estudio cada grupo etario expresa RE y RP positivos en el 70% y 50%, aproximadamente.

Existe mayor proporción de casos con RE+ que con RP+, tal como ocurre en los estudios de Martínez (7), Povedo (18) y Caso (17). Para los tumores con receptores hormonales positivos se recomienda inicialmente la terapia hormonal, porque muestran una buena respuesta terapéutica. Sin embargo, la coexpresión de RE+ y RP+ incrementa la tasa de respuesta terapéutica en un 15% (9), respecto a los tumores que solo expresan RE+.

La sobreexpresión de HER2 es significativamente mayor en el grupo con edad \leq 40 años (45,6%). Este porcentaje es mayor al reportado por DeRouen (5) y Darwish (6) para el mismo grupo etario, 28,2% y 30%, respectivamente.

El índice proliferativo del Ki-67 es alto en la mayoría de casos de ambos grupos etarios, especialmente en el grupo con edad \leq 40 años (87, 1%). Esto indica que las pacientes con edad \leq 40 años presentan con más frecuencia índice proliferativo alto, el cual se asocia a mayor riesgo de recidiva, menor supervivencia y peor pronóstico, tal como indican Martínez (7), Planelles (8), Denkert (19) e Inwald (20).

Finalmente, en nuestro estudio encontramos que el perfil inmunohistoquímico de las pacientes con edad \leq 40 años se caracteriza por una mayor sobreexpresión de HER2 y mayor índice proliferativo del Ki-67, que las pacientes mayores de 40 años. Estas características otorgan peor pronóstico a las pacientes con edad \leq 40 años, porque se asocian a un mayor grado histológico, mayor riesgo de recidiva, menor supervivencia y menor cantidad de años libres de enfermedad.

V. CONCLUSIONES.

V. CONCLUSIONES.

1. No existe diferencia significativa en cuanto a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad, con carcinoma infiltrante de mama.
2. Existe diferencia significativa en cuanto a la sobreexpresión de HER2 entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad con carcinoma infiltrante de mama, siendo mayor en el grupo de menor edad.
3. Existe diferencia significativa en cuanto al índice proliferativo de Ki-67 entre las pacientes menores y mayores de 40 años de edad con carcinoma infiltrante de mama, siendo mayor en el grupo de menor edad.
4. El grupo de pacientes con edad \leq 40 años presenta mayor grado histológico (Nottingham) que el grupo con edad mayor a 40 años.
5. Entre ambos grupos etarios existen similares características para el tipo histológico, tamaño tumoral y estado de los ganglios axilares.

VI. RECOMENDACIONES.

VI. RECOMENDACIONES.

1. Mejorar la detección temprana del cáncer de mama en ambos grupos de edad, en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud, Chiclayo.
2. Poner en ejecución el sistema de registro de cáncer de mama en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud, Chiclayo.
3. Mejorar el abastecimiento de insumos para el estudio inmunohistoquímico del cáncer de mama en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud, Chiclayo.
4. Incentivar la realización de estudios sobre la caracterización molecular del cáncer de mama en el Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo” – EsSalud, Chiclayo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Dikshit R, Ervik M, Eser S, Ferlay J, Mathers C, Soerjomataram I. GLOBOCAN 2012: Incidencia, Mortalidad y Prevalencia estimadas del Cáncer a nivel mundial en el 2012. [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2013. 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana: Incidencia y Mortalidad 2010–2012. 2016;6.
3. Cazap E, Jönsson B, Justo N, Luciani S, Wilking N. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *The Oncologist* [Internet]. 2013 [consulta 15 Enero 2018];18(3):248-56. Disponible en:
4. Cruz A, Guerrero P, Medina J, Ramos W, Venegas D. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú 2013. MINS/DGE. 2013 [consulta: 15 Enero 2018]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
5. Clarke CA, DeRouen MC, Keegan THM, Kurian AW, Press DJ. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res BCR*. 2012;14(2):55.
6. Aly El-din NH, Amin A, Darwish AD, Helal AM, Solaiman LL. Breast cancer in women aging 35 years old and younger: The Egyptian National Cancer Institute (NCI) experience. *The Breast*. 2017;31:1-8.
7. Martínez Ruíz SE. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años e influencia de los marcadores inmunohistoquímicos en el tratamiento y pronóstico de los pacientes diagnosticadas durante enero 2014 a julio de 2015 en el servicio de ginecología oncología del Hospital Bertha Calderón Roque [Internet]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2016 [consulta: 23 Enero 2018]. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/771/>
8. Planelles Asensio M. Inmunofenotipos de cáncer de mama en pacientes jóvenes (40 años o menores): Estudio de la expresión inmunohistoquímica de la vía IGFR1, PTEN/Akt/mTOR. [Tesis Doctoral]. España: Miguel Hernández; 2015.
9. Allred DC, Badve S, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
10. Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Dowsett M, Hammond MEH, Hicks DG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.

11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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;22:1736–1747
12. Pinto Larrea IE, Pinto Tipismana IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Cuerpo Med HNAAA [Internet].* 2013 [citado 8 de enero de 2018];6. Disponible en:

<http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/RCMHNAAA/article/view/120/105>
13. Álvarez C, Brusint B, Cuadrado C, Diaz N, Redondo E, Vich P. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). *Med Fam-SEMERGEN.* 2014;40(6):326-33.
14. Chen B, Fu F, Huang M, Lian W, Lin Y, Lu M, et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Sci Rep.* 14 de septiembre de 2017;7(1):11625.
15. García F, Gomez E, Guzman K, Hernandez A, Morales K, Sanchez S. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. *iMedPub.* 2012;8(1).
16. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 10.^a ed. China: Mosby; 2011. 14838 p.
17. Caso C, Echegaray A, Mendoza del Solar G. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered.* 2015;26:31-4.
18. Poveda Miranda JD. Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016-Enero 2017 [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2017 [citado 23 de enero de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/4374/>
19. Budczies J, Denkert C, Klauschen F, Loibl S, von Minckwitz G, Wienert S. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* 2015;24 Suppl 2:S67-72.
20. Inwald EC, Gerstenhauer M, Hofstädter F, Klinkhammer M, Koller M, Ortmann O et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):539-52.

ANEXOS

ANEXO N° 02

ESCALA ALLRED			
PUNTUACIÓN DE LA CELULARIDAD (PS)	%CÉLULAS POSITIVAS	INTENSIDAD DE LA TINCIÓN (IS)	
0	0	0	Ninguna
1	< 1%	1	Débil
2	1% - 10%	2	Intermedia
3	10% - 33%	3	Fuerte
4	33% - 66%		
5	>66%		
TOTAL = PS + IS		INTERPRETACIÓN	
0,2		Negativo	
3,4,5,6,7,8		Positivo	
Fuente: Lester SC. Special Studies. En: Manual of Surgical Pathology. 3.ªed. Elsevier Health Sciences; 2010. p. 86-9.			

ANEXO N° 03

INTERPRETACIÓN DEL HER2 POR INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH)			
Interpretación	IHQ		FISH ^a
	Puntaje	Descripción	
Negativo	0	No hay tinción Tinción muy débil e incompleta en <10% de células tumorales.	HER2/ CEP 17 < 2.0 + <4 copias/célula
	1+	Tinción incompleta y muy débil o inaparente en >10% de células tumorales.	
Dudoso/ equivoco	2+	Tinción incompleta o débil en >10% de células tumorales. Tinción intensa y completa en <10% de células tumorales.	HER2/ CEP 17 < 2.0 + ≥4.0 y < 6 copias/célula
Positivo	3+	Tinción uniforme, intensa y completa en >10% de células tumorales.	HER2/CEP17 ≥2.0 o ≥6 copias/célula
^a Con la técnica FISH se calcula la razón entre número de copias de HER2 y la señal centromérica del cromosoma 17 (HER2/CEP17)			
Fuente. Adaptado de Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Dowsett M, Hammond MEH, Hicks DG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013.			