



R E V I S T A M É D I C A PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 11 NÚMERO 1

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

ENERO - ABRIL

2022

ARTÍCULO ORIGINAL:

Incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el Hospital Augusto Hernández Mendoza - Ica. Periodo 2013-2017.

Incidence of breast cancer according to histological and immunohistochemical type at Augusto Hernández Mendoza -Ica Hospital. Period 2013-2017.

AUTORES:

Belén Eunise Palomino Anyarin

Nancy María Brizuela Pow Sang

INDEXADA EN:



REVISTAS.UNICA.EDU.PE

Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Incidence of breast cancer according to histological and immunohistochemical type at Augusto Hernández Mendoza - Ica Hospital. Period 2013-2017.

Incidence of breast cancer according to histological and immunohistochemical type at Augusto Hernández Mendoza - Ica Hospital. Period 2013-2017.

Palomino-Anyarín Belén Eunise^{1,a}, Brizuela-Pow Sang Nancy María^{1,a,b,c}.

1. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional San Luis Gonzaga. Ica, Perú.

a. Médico cirujano.

b. Magister.

c. Patóloga.

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v11i1.459>

Correspondencia:

Nombre: Palomino Anyarín Belén Eunise
Dirección: Calle Cesareo Chacaltana 261
Parcona - Ica.
Correo: belenp.a@hotmail.com
Celular: 955915232

Contribuciones de autoría:

BEPA participó en la concepción del artículo; BEPA y NMBPS participaron en el diseño del artículo; análisis e interpretación de resultados; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses del autor o autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Cómo citar:

Palomino-Anyarín Belén Eunise, Brizuela-Pow Sang Nancy María. Incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el hospital Augusto Hernández Mendoza - Ica. Periodo 2013 - 2017. Rev méd panacea 2022;11(1):5-10.

DOI:

<https://doi.org/10.35563/rmp.v11i1.459>

Recibido: 24 - 01 - 2022
Aceptado: 08 - 02 - 2022
Publicado: 12 - 04 - 2022

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el Hospital Augusto Hernández Mendoza - Ica. Periodo 2013 - 2017.

Material y método: Investigación cuantitativa, observacional, transversal y retrospectiva. Se utilizó a todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama (n=224) en el Hospital Augusto Hernández Mendoza, EsSalud, Ica entre los años 2013- 2017. **Resultados:** De las participantes 210 mujeres (94%) presentó el tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante, 5 pacientes (2%) la variedad de Carcinoma ductal in situ y 9 pacientes (4%) la variedad de carcinoma lobulillar infiltrante. El 62% de pacientes con cáncer de mama presentó variante inmunohistoquímico Luminal A, 19% cáncer de mama tipo Luminal B, 8% cáncer triple negativo y el 11% presentó la variante Her2 positivo. **Conclusiones:** Se determinó que el nivel de incidencia de cáncer de mama es elevado; el tipo de cáncer de mama más frecuente es de tipo histológico carcinoma ductal infiltrante.

Palabras clave: cáncer, mama, carcinoma, inmune. (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective present study to: Determine the incidence of breast cancer according to histological and immunohistochemical type at the Augusto Hernández Mendoza Hospital - Ica. 2013 - 2017 period. **Method:** Quantitative, observational, cross-sectional and retrospective research. All women diagnosed with breast cancer at the Hospital Augusto Hernández Mendoza, EsSalud, Ica between 2013 and 2017 were used. **Results:** Of the 210 women (94%) identified with breast cancer presented the histological type infiltrating ductal carcinoma, 5 patients (2%) the variety of ductal carcinoma in situ, while 9 patients (4%) the variety of infiltrating lobular carcinoma. 62% of patients with breast cancer presented Luminal A immunohistochemical variant, 19% Luminal B type breast cancer, 8% triple negative cancer and 11% presented Her2 positive variant. **Conclusions:** It was determined that the incidence level of breast cancer is high; the most frequent type of breast cancer is infiltrating ductal carcinoma histological type.

Keywords: cancer, breast, carcinoma, immune. (Source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

En Perú, el cáncer de mama fue la neoplasia más frecuente con una tasa de incidencia de 41,5 por 100.000 mujeres en Lima, en el período 2010-2012, seguida de cáncer de cuello uterino, colon y estómago (1,2). Además, tuvo la mortalidad más alta después del cáncer de estómago y cuello uterino con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 8.2 por 100,000 mujeres, con tasas particularmente altas en la región costera (1).

El cáncer de mama representa un grupo de tumores que muestra un comportamiento biológico muy diverso y una gran variabilidad clínica (3_ENREF_2).

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos vecinos y regionales (28). Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) en esta patología se presenta con mayor proporción y frecuencia el carcinoma ductal (40-75%), seguido del carcinoma lobulillar (5- 15%), tubular (1-4%), mucinoso (5%) medular (2-5%), papilar (1%) y metaplásico (<1%). Se utiliza la Inmunohistoquímica (IHQ) como un procedimiento de tinción de tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado, utilizando el principio de la reacción de antígeno anticuerpo. Este estudio tiene el propósito de establecer si las células cancerosas poseen receptores HER2 y receptores hormonales en su superficie, todo ello permite orientar el correcto tratamiento y pronóstico de cada paciente (4_ENREF_3,6,17).

Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímico (5_ENREF_4), se pueden catalogar el cáncer de mama en subtipos equivalentes a aquéllos basados en perfiles de expresión génica. Se conocen los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de alguna patología maligna de mama: Sexo femenino, edad cronológica, antecedentes familiares de cáncer de mama, con mayor riesgo si es de primera línea; predisposición hereditaria (BRCA 1 y 2), factores hormonales (menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad o primípara tardía, obesidad, Anticonceptivos orales (ACO) y Terapia de reemplazo hormonal (TRH) y otros como factores ambientales, dietéticos y exposición a radiación(6,9,27)

Por todo lo mencionado, en el presente estudio tiene como objetivo determinar la incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el Hospital Augusto Hernández Mendoza -Ica. Periodo 2013-2017. Esto con la finalidad de conocer posteriormente como tratar, brindar un mejor tratamiento y pronóstico a las pacientes de nuestra región.

MATERIALES Y MÉTODOS

Investigación cuantitativa, de tipo observacional, transversal y retrospectiva. La población está constituida por todas las pacientes mujeres atendidas y diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Augusto Hernández Mendoza, EsSalud, Ica entre los años 2013-2017. El tamaño de la muestra estuvo conformada por 224 pacientes con cáncer de mama que cumplieron con los criterios de inclusión: ser atendidas por servicio de consultorio externo de ginecología oncológica, cuenten con los resultados de estudios histológicos e inmunohistoquímico de cáncer de mama registrada en su historia clínica en físico o base de datos informático. De los casos seleccionados se recolectó la información en una ficha especialmente diseñada para este estudio considerando las variables: edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama, estado civil, antecedentes familiares con cáncer de mama, grupo histológico, grado de diferenciación y grupo inmunohistoquímico. Se realizó un análisis estadístico univariado y bivariado, en el programa Stata versión 14.0.

RESULTADOS

Participaron 224 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que cumplieron los criterios de inclusión. En el Gráfico 1, respecto a la edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama, 80 (36%) pacientes pertenecen al grupo etario de 60-69 años de edad con mayor incidencia afectado por el sub tipo molecular Luminal A, mientras 11 pacientes (5%) son menores de 40 años afectadas en mayor proporción por el subtipo molecular triple negativo. (Tabla 1)

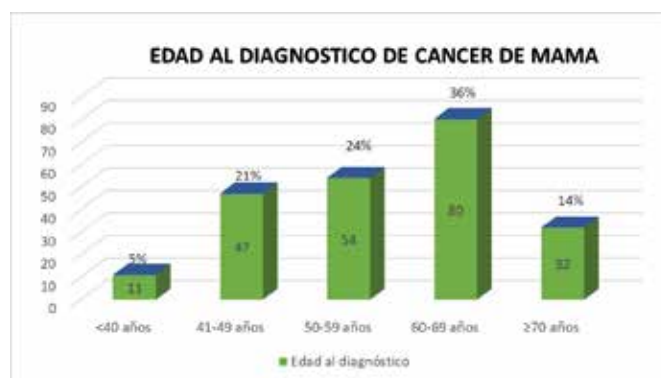


Gráfico 1. Edad del paciente al diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Augusto Hernández Mendoza 2013 - 2017

En cuanto a la presencia de hijos el 83 % correspondiente a 186 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama refieren tener hijos, y 17% correspondientes a 38 pacientes no tienen hijos. (Tabla 1)

Además, 144 mujeres (64%) no tienen antecedentes familiares de cáncer de mama, 48 pacientes (21%) presentó al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama, y 32 pacientes (14%) presentó al menos un familiar de segundo grado con cáncer de mama. (Tabla1).

Tabla 1. Asociación de las características clínico-patológicas con los subtipos moleculares de cáncer de mama en las pacientes del Hospital Augusto Hernández Mendoza. Ica 2013 - 2017

CARACTERÍSTICAS	TOTAL	LUMINAL A	LUMINAL B	TIPLE NEGATIVO	HER2	VALOR P
	N=224	(n=138)	(n=42)	(n=19)	(n=25)	
EDAD						
o <40 años	11	3	2	4	2	0,16
o 41-49 años	47	30	7	1	9	0,18
o 50-59 años	54	25	12	9	8	0,19
o 60-69 años	80	59	11	5	5	0,13
o ≥70 años	32	18	10	0	4	0,15
HIJOS						
o Si	186	125	42	10	9	0,15
o No	38	16	10	8	4	0,17
ANTECEDENTES FAMILIARES						
o Primera línea	48	19	13	10	6	0,22
o Segunda línea	32	12	10	6	4	0,17
o Sin antecedentes	144					
TIPO HISTOLÓGICO						
o Carcinoma ductal infiltrante	210	148	57	3	2	1,47
o Carcinoma lobulillar infiltrante	9	4	3	1	1	0,9
o Carcinoma Ductal in situ	5	3	1	1	0	0,3
GRADO HISTOLÓGICO						
G1	12	7	2	2	1	0,73
G2	84	45	22	10	7	4,72
G3	128	83	35	7	3	0,83
LOCALIZACIÓN						
Derecha	60	28	17	10	5	0,64
Izquierda	164	93	47	19	5	1,47

Con respecto al tipo histológico del cáncer de mama 210 mujeres (94%) identificadas con cáncer de mama presentó el tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante, 9 pacientes (4%) la variedad de carcinoma lobulillar infiltrante, mientras 5 pacientes (2%) la variedad de Carcinoma ductal in situ. (Grafico 2)

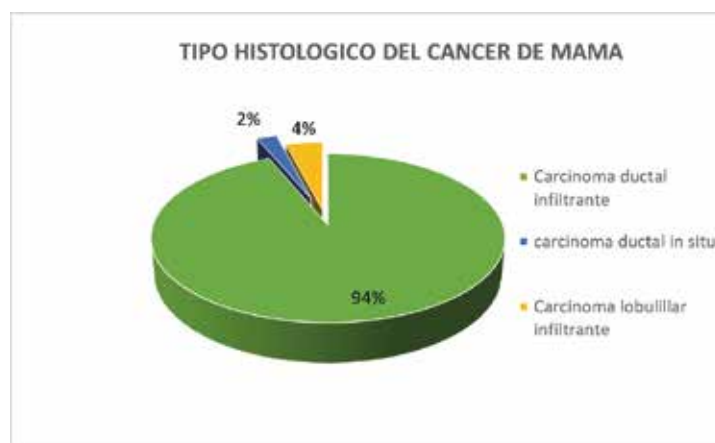


Grafico 2. Porcentaje según tipo histológico del cáncer de mama en las pacientes del Hospital Augusto Hernández Mendoza 2013 - 2017

Según el grado histológico, el 57 % correspondientes a 128 pacientes mostraron alta diferenciación o "3", seguido del 38% correspondiente a 84 pacientes mostraron diferenciación intermedia o "2", mientras el 5 % correspondiente a 12 pacientes presentaron diferenciación histológica leve o "1" (Grafico 2)

El 62% correspondiente a 138 pacientes con cáncer de mama presentó variable inmunohistoquímico Luminal A, 19% correspondiente a 42 pacientes presentó cáncer de mama tipo Luminal B, 11% correspondiente a 25 pacientes presentó la variable Her2 positivo, mientras el 8% correspondiente a 19 pacientes presentó cáncer triple negativo.(Tabla 1)

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación que se presenta para optar por el título de médico cirujano nos permite presentar los datos que se han obtenido sobre la incidencia del cáncer de mama según el tipo histológico e inmunohistoquímico los cuales fueron recabados desde el periodo del 2013 hasta el 2017.

Al analizar los resultados en nuestra investigación en relación al tipo histológico el Carcinoma ductal infiltrante con 210 pacientes (94%) tuvo mayor incidencia, mientras tanto en el estudio de Castillo P, en su investigación "Características del cáncer de mama en el Centro Detector del Cáncer de Lima", encontrando 113 (55%) casos (20). En comparación con nuestra investigación nos permite notar que existe una diferencia que es más elevado en un 40%, con lo cual nos permite concordar con la tendencia de incidencia del tipo de cáncer de mama y determinar que es más elevada en el hospital Augusto Hernández Mendoza en los periodos del 2013 hasta el 2017.

En cuanto al análisis del tipo inmunohistoquímico tenemos que ver las diferencias entre los resultados de nuestra investigación no dio como resultados que el 62% correspondiente a 138 pacientes con cáncer de mama presentó variable inmunohistoquímico Luminal A, 19% correspondiente a 42 pacientes presentó cáncer de mama tipo Luminal B, 11% correspondiente a 25 pacientes presentó la variable Her2 positivo y el 8% correspondiente a 19 pacientes presentó cáncer triple negativo. En el estudio realizado por Medina B. en Arequipa donde tuvo como muestra una población similar en cuanto a la cantidad, obtuvo los resultados siguientes donde los cánceres de mama más frecuente 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%). (19)

Al realizar el contraste con las investigaciones que se realizaron a nivel de Sudamérica tenemos que considerar que la investigación planteada por Jaramillo J (21), realizada en Colombia demuestra que existe una buena correlación entre el grado de diferenciación y la clasificación molecular, la Inmunohistoquímica resultó de gran utilidad y eficiencia para la clasificación molecular y los resultados obtenidos fueron muy similares a las distintas series consultadas, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en nuestra investigación donde se ve que el nivel de la correlación entre las formas de la diferenciación y las clasificaciones moleculares, van de la mano con la inmunohistoquímica la cual es la que direcciona los estadios de la enfermedad así como las guías de tratamiento dependiendo el grado en el que se presenten. (21)

Así mismo presentamos discrepancias en las relaciones que presentan los estudios realizados por Bernardo P. en Guatemala donde establece que La edad promedio de diagnóstico fue 54 años. El motivo de consulta y hallazgo clínico más frecuente fue masa mamaria localizada en cuadrante superior externo. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma ductal invasivo y el inmunofenotipo predominante, luminal B, lo cual en contraste con nuestra investigación presenta discrepancias en la presentación del luminal A como el más predominante en la realidad nacional en el hospital que realizamos el estudio, así mismo en la edad promedio del diagnóstico de la enfermedad presentamos que el grupo poblacional al cual pertenecen la mayoría de los casos son las mujeres mayores de 60 años con lo que se explican las diferencias que se encuentran en los diferentes grupos poblacionales de Sudamérica y Centroamérica (22). Donde tenemos la investigación que fue realizada por Martínez N, en Cuba donde estableció resultados similares a los presentados por Bernardo P en su estudio realizado en Guatemala sobre las características que se presentan entre la edad de las pacientes que presentan la enfermedad así como del luminal que presenta una mayor tendencia donde se contraponen a los resultados obtenidos en nuestra investigación (23).

Lo cual en comparación nos permite determinar que en el tipo de luminal A donde en la investigación de Medina tiene un índice de mayor proporción de un 5,5%, en el luminal B tenemos que persiste la incidencia mayor en la investigación de Medina B. con un 18,4% de diferencia entre los resultados obtenidos con lo cual se puede concluir que las tendencias de incidencia en cada uno de los tipos de cáncer según el tipo inmunohistoquímico se mantienen mientras que los niveles son mayores en Arequipa que los presentados en la ciudad de Ica.

Así mismo también se realiza la comparación a nivel internacional con la investigación con el trabajo realizado por Chico en Ecuador durante el 2015, donde presento los siguientes resultados Los tumores más frecuentes fueron el luminal A (42,9%) y triple negativo (23,8%), además que la población de menor edad se encontró en el subtipo triple negativo (56%). (18)

Así en contraposición tenemos que las investigaciones nacionales que se presentan de los últimos años valoran la importancia del estudio inmunohistoquímico en el valor predictivo y del control de la enfermedad en los diferentes grupos poblacionales donde se tienen las principales preferencias del control de la enfermedad como en el estudio de Cerna Y, 2016 donde estableció que el análisis de este parámetro permite establecer un mejor pronóstico en el tratamiento de nuestros pacientes a largo plazo (24).

También tenemos la investigación realizada Cuba C, donde analiza los parámetros de la relevancia de nos establece que los carcinomas

de tipo luminal fueron más frecuentes, bien diferenciados, ganglios negativos; tumores HER2 y triple negativo mayor proporción de tumores pobremente diferenciados, compromiso ganglionar y menor supervivencia global y es contrastado con nuestra investigación por lo que tenemos en consideración que las variantes de la realidad nacional no se diferencian más que en parámetros mínimos y que los diferentes estudios que se tienen en consideración para la atención y el establecimiento de un mejor estadiaje para los pronósticos de los pacientes que se van a tratar desde el momento inicial (25).

Donde mantiene la tendencia de la presentación del tipo de cáncer de luminal A con un valor elevado el cual presenta la misma tendencia a los resultados obtenidos en nuestra investigación, entonces se estaría validando la afirmación presentada por nuestra investigación.

CONCLUSIÓN

Se determinó que el niveles de incidencia del cáncer de mama es elevados por lo que se tiene en consideración que el tipo de cáncer de mama que mayor se presenta entre las pacientes es de tipo histológico con el carcinoma ductal infiltrante. Así mismo se tiene que tener en consideración que los resultados de la investigación nos muestran que los grupos etarios que mayor incidencia de la presentación del cáncer de mama en sus diferentes tipos se encuentran dentro de los rangos de los 60 a los 69 años de edad.

Dentro de las características inmunohistoquímicas que se presentan en los diferentes tipos de cáncer de mama tenemos que tener en consideración que el tipo Luminal A es que presenta un mayor cantidad de casos los cuales se encuentran distribuidos en los diferentes grupos etarios, mientras que el tipo HER2 positivo presenta una menor incidencia y que dentro de sus características tenemos que se encuentra en el grupo etario de las mujeres que están entre los 40 y 49 años de edad, que es su grupo de mayor prevalencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):e573-e86.
2. Perú, Ministerio de Salud. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA 2013 [Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
3. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015;24:S26-S35.
4. Linares VD, Falla-Aldana B. Relación entre las características patológicas y el grado histológico del cáncer de mama con su clasificación molecular en el hospital regional Lambayeque y clínicas privadas. *Rev Experiencia Med Hospital Regional Lambayeque*. 2018;4(4):143-8.
5. Chavarri-Guerra Y, Blazer KR, Weitzel JN. Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. *Rev Inves Clin*. 2017;69(2):94.
6. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43-6.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2014 [Available from: <http://globocan.iarc.fr>
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
10. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1(4):505-27.
11. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S110-S20.
12. Carioli G, Malvezzi M, Rodríguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017;36:89-95.
13. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1843-53.
14. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):31-42.
15. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;19(8):1893-907.
16. Sun H, Zou J, Chen L, Zu X, Wen G, Zhong J. Triple-negative breast cancer and its association with obesity. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(6):935-42.
17. Melo-Sánchez SA, Gelvez-Parra LT, Osma-Zambrano SE. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. *MedUNAB*. 2016;18(3):193-203.
18. Urbina C, Isaías M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador. Unidad de Mastología; 2015 [citado 7 Abr 2017].
19. Bueno GAM. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34:472-7.
20. Castillo Peñaranda GM. Características del cáncer de mama en el Centro Detector del Cáncer de Lima, Perú del 2010 al 2016. 2018.
21. Jaramillo J. Clasificación molecular del cáncer de mama por técnica de inmunohistoquímica en Magdalena, Colombia; *Rev Colombiana de Patología* 2019 1(7): 23-29
22. Bernardo P, Amilcar G, Rubin E. Caracterización clínica, morfológica e inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama. Guatemala .2018 [Online] [cited 17 Junio 2020] Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_11028.pdf
23. Martínez N, Socorro C. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba. *Rev Medisur* 2018 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100016
24. Cerna Y. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio del 2012 a Junio del 2015.[Online] 2016 [cited 17 Junio 2020]. Available from: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/492/Aparacio_y.pdf?sequence=1
25. Cuba C. Cáncer de mama según inmunohistoquímica con relación al tratamiento y supervivencia global Hospital María Auxiliadora 2013-2016. [Online] [cited 17 Junio 2020] Available from: http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/handle/usmp/5618/cuba_cbm.pdf?jsessionid=9F9B9558D779A966E753242545B838EA?sequence=1
26. Carioli G, Malvezzi M, Rodríguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *Breast*. 2018;37:163-9.
27. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;156(9):635-48.
28. Fernández, M. A. B., Fernández, J. B., & Rodríguez, C. N. (2013). Cáncer de mama: características anatomopatológicas. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 70(607), 395-399.

