

FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN HOSPITAL EN PERÚ

ALEJANDRA MARTÍNEZ, JOSÉ M. VELA-RUIZ, ROSA RIVADENEYRA-ROMERO, JHONY A. DE LA CRUZ-VARGAS, ANA CALLE-VILLAVICENCIO, CARLOS PÉREZ-RAMOS, MIGUEL J. SOTELO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS BIOMÉDICAS UNIVERSIDAD RICARDO PALMA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, CLÍNICA ONCOLÓGICA ALIADA, LIMA, PERÚ.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores asociados al cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora durante el período 2016-2019. **MÉTODO:** La investigación es observacional, retrospectiva, cuantitativa, analítica y de tipo casos y controles. Con una muestra de 43 mujeres diagnosticadas HER2 (+) y 86 HER2 (-). La evaluación estadística se desarrolló en el programa SPSSv.23, aplicando la prueba Chi cuadrado y el *Odds Ratio*, con nivel de significancia del 5 %. **RESULTADOS:** La edad media fue de 55 años; la asociación entre cáncer de mama HER2 positivo y edad, índice de masa corporal, tamaño del tumor, grado histológico y estadio clínico fueron (OR:0,821; IC 95 % =0,360-1,871; P:0,639), (OR:0,427; IC 95 % =0,146-1,244; P:0,119), (OR:0,487; IC 95 % =0,208-1,139; P:0,097), (OR:1,538; IC 95 % =1,351-1,750; P:0,076), (OR:1,218; IC 95 % =0,391-3,798; P:0,734) respectivamente. **CONCLUSIÓN:** En nuestro estudio retrospectivo existen variables como edad, grado histológico e índice de masa corporal que no se encuentran asociado a cáncer de mama HER2 positivo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, factores asociados, subtipo HER2 positivo.

SUMMARY

OBJECTIVE: Determine factors associated with HER2 positive breast cancer in patients treated at Maria Auxiliadora Hospital during 2016-2019. **METHOD:** The research is observational, retrospective, quantitative, analytical and of case and control type. 43 women diagnosed HER2 (+) 86 HER2 (-). The statistical evaluation was developed in the SPSSv.23 program, applying the Chi square test and the Odds Ratio, with a significance level 5 %. **RESULTS:** The mean age was 55 years; The association between HER2 positive breast cancer, age, body index mass, tumor size, histological grade and clinical stage were (OR: 0.821; 95 % CI = 0.360-1.871; P: 0.639), (OR: 0.427; 95 % CI = 0.146- 1.244; P: 0.119), (OR: 0.487; 95 % CI=0.208-1.139; P: 0.097), (OR: 1.538; 95 % CI = 1.351-1.750; P: 0.076), (OR: 1.218; 95 % CI=0.391 -3.798;P: 0.734) respectively. **CONCLUSION:** In our retrospective study, there are variables such as age, histological grade, body index mass that are not associated with HER2-positive breast cancer.

KEY WORDS: Breast cancer, associated factors, subtype HER2 positive.

Recibido: 02/04/2022 Revisado: 10/05/2022

Aceptado para publicación: 01/06/2022

Correspondencia: Dr. José Manuel Vela Ruiz. Av. Benavides 5440, Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.
E-mail: semaxxvr@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más habitual en las mujeres de países desarrollados y en vías de desarrollo, representando el 16 % de los cánceres en el sexo femenino. En el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente más de 2 millones de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial ⁽¹⁾.

En Latinoamérica, aproximadamente 462 000 mujeres reciben el diagnóstico de cáncer de mama, y más de 100 000 fallecieron a causa de esta patología. Si continúan las tendencias actuales, en el año 2030, se proyecta que el número de diagnósticos de cáncer mamario aumentará en un 34 % en las Américas ⁽²⁾. En América, Europa oriental, Asia occidental y África austral se reportan incidencias moderadas, pero en incremento. La menor incidencia registrada es en la mayoría de los países africanos, sin embargo, con reportes de aumento de casos ⁽²⁾.

En cuanto a las tasas de supervivencia, estas presentan una desigualdad a nivel mundial: más del 80 % para Norteamérica, Suecia y Japón, aproximadamente un 60 % en países con ingresos medios y menos del 40 % para los países con bajos ingresos. Las bajas tasas de supervivencia en los países en vía de desarrollo estarían asociadas principalmente a la falta de programas de diagnóstico precoz ⁽²⁾.

Es conocido que la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se presenta hasta en un 25 %-30 % de los carcinomas mamarios los cuales tienen la denominación de HER2 positivo (+), que se caracteriza por presentar una alta agresividad con metástasis tempranas, altas tasas de recidiva y un menor tiempo de sobrevida. Aproximadamente una de cada cinco mujeres diagnosticadas con cáncer mamario de todo el mundo es HER2 positivo ⁽³⁾.

En la actualidad, cada año, al menos 276 000

mujeres en todo el mundo son recientemente diagnosticadas con cáncer de mama HER2 (+) con proyecciones para el año 2030 de 540 mil casos ⁽³⁾. En países emergentes como Perú, se registraron en el 2018, 6 985 casos nuevos mientras que 1 858 mujeres murieron a causa de esta enfermedad ⁽³⁾. Según el Ministerio de Salud Peruano, el 17 %-30 % de los cánceres de mama son de fenotipo HER2 positivo ⁽⁴⁾.

Algunos factores como edad, índice de masa corporal (IMC), tamaño de la tumoración, grado histológico, estadio clínico han sido asociados como influyentes en el desarrollo del cáncer mamario HER2 positivo; sin embargo, en nuestro medio hay poca investigación que asocien los factores presentados a esta patología ⁽⁴⁻⁶⁾.

Por lo descrito, consideramos importante la investigación de los factores asociados al cáncer de mama HER2 (+) en nuestro ámbito, por lo cual se realizó este estudio a fin de poder analizar los factores asociados a dicho cáncer en nuestro contexto para contribuir con nuevos aportes académicos y de esta forma podrán generarse estrategias preventivas e intervenciones costo efectivas, que permitirán controles y manejos más estrictos, logrando a largo plazo disminuir la incidencia y morbilidad de esta neoplasia.

MÉTODO

Es un estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, analítico y de tipo casos y controles. La población de este estudio fueron mujeres atendidas en el departamento de oncología con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital María Auxiliadora durante el período comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el grupo casos: mujeres con diagnóstico de cáncer mamario HER2 positivo por

inmunohistoquímica o FISH; y para el grupo control: mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 negativo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Historias clínicas que no contemplen todos los datos de interés para la investigación y mujeres gestantes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo. Según los criterios mencionados se contó con 129 mujeres con cáncer de mama. El muestreo fue aleatorio simple. La muestra fue conformada por 43 pacientes para el grupo caso y 86 para el grupo control. Se obtuvo la muestra aplicando la fórmula para casos y controles, con una potencia de prueba de 80 %, se mantuvo la relación 1 a 2 entre los grupos, es decir, por cada mujer del grupo caso había dos en el grupo control. Las variables independientes consideradas fueron edad, IMC, tamaño del tumor, grado histológico y estadio clínico; la variable dependiente fue cáncer de mama HER2 positivo.

La técnica de recolección de datos consistió en la inspección de historias clínicas, el instrumento para el acopio de datos fue una ficha de recolección de datos la cual se elaboró en base a los objetivos y la operacionalización de variables.

PROCESAMIENTO

La información fue procesada en el programa estadístico IBM *SPSS Statistics* 23. Realizado el ingreso de la información se procedió con el control de calidad de la base de datos mediante técnicas como depuración, consistencia, entre otros, que permitieron la corrección de errores de digitación, observación de datos erróneos o faltantes, reduciendo así cualquier sesgo de selección.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar)

para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para determinar los factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo se aplicó la prueba Chi cuadrado para establecer la asociación entre variables; luego se analizó con el *Odds Ratio (OR)*, y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95 % con un nivel de significancia estadística de 5 % ($P < 0,05$).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú, con código de comité PG-087-2020 el 8 de Diciembre de 2020.

Todos los procedimientos realizados en este estudio preservaron los derechos fundamentales y la integridad de los pacientes que fueron sujetos de investigación, garantizando la confidencialidad de los datos obtenidos.

Este proyecto se desarrolló en el contexto de las VII disertaciones de tesis, según la metodología previamente publicada ⁽⁷⁾ y en base a la tesis “Factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora durante 2016-2019” ⁽⁸⁾.

RESULTADOS

Se estudió un total de 129 pacientes con cáncer de mama (43 casos y 86 controles). La edad media de las pacientes con cáncer mamario HER2 positivo (casos) fue de 55 años, con una desviación estándar de 12; en el grupo de los controles la edad media fue de 54 años con una desviación estándar de 11,9; las pacientes con una edad mayor o igual a 50 años representan el 67,4 % en el grupo de casos y el 66,3 % para el grupo control, además no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la

edad y el cáncer de mama HER2 positivo (OR: 0,821; IC 95 % = 0,360-1,871; P= 0,639).

El 86 % de pacientes del grupo de casos presentaron un IMC elevado (sobrepeso/obesidad), mientras que en el grupo control fue del 76,7 %. No se encontró asociación significativa entre el IMC y este subtipo de cáncer de mama (OR: 0,427; IC 95 % = 0,146-1,244; P=0,119).

En relación con el tamaño tumoral, no se encontraron tumores menores o iguales a 2 cm en el grupo de casos, sin embargo, el 65,1 % presentó un tamaño mayor a 2 cm pero menor o igual a 5 cm y el 34,9 % tenía un tamaño mayor a 5 cm; en tanto el grupo control si presentó casos de tumores menores a 2 cm (4,6 %), se observó además que el 77,3 % eran tumores mayores a

2 cm pero menores o iguales a 5 cm y el 22,1 % midieron más de 5 cm. Nuestro análisis no encontró relación entre el tamaño tumoral y este subtipo de neoplasia (OR: 0,487; IC 0,208-1,139; P= 0,097).

Ninguna paciente con cáncer de mama HER2 positivo presentaba grado histológico bien diferenciado, el 51,2 % presentó grado histológico moderadamente diferenciado y el 48,8 % fue pobremente diferenciado; en tanto en el grupo control se observó que el 7 % de tumores eran bien diferenciados, el 62,8 % y 30,2 % eran moderadas y pobremente diferenciados respectivamente. En cuanto a la asociación estadística no se pudo obtener el *odds ratio* debido al poco tamaño muestral.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Variable	HER2 + (n=43) n (%)	HER2- (n=86) n (%)	Valor P
Rango de edad			0,895
Menor de 50 años	14 (32,6)	29 (33,7)	
Mayor o igual a 50 años	29 (67,4)	57 (66,3)	
IMC			0,214
Normal	6 (14)	20 (23,3)	
Elevado (sobrepeso/obesidad)	37 (86)	66 (76,7)	
Tamaño del tumor			0,120
Menor o igual a 2 cm	0 (0)	4 (4,6)	
Mayor a 2 cm y menor o igual a 5 cm	28 (65,1)	63 (77,3)	
Mayor a 5 cm	15 (34,9)	19 (22,1)	
Grado histológico			0,076
Bien diferenciado	0 (0)	6 (7)	
Moderadamente diferenciado	22 (51,2)	54 (62,8)	
Pobremente diferenciado	21 (48,8)	26 (30,2)	
Estadio clínico			0,713
No metastásico	38 (88,4)	74 (86)	
I	0 (0)	6 (7)	
II	14 (32,6)	42 (48,8)	
III	24 (55,8)	26 (30,2)	
Metastásico (IV)	5 (11,6)	12 (14)	

Con respecto al estadio clínico, ninguna paciente con HER2 positivo presentó estadio clínico I, el 88,4 % se encontraba en estadio clínico II o III y el 11,6 % en estadio metastásico; mientras que en el grupo control el 86 % correspondía a estadios I, II o III y el 12 % a un estado metastásico. Además, no se halló

asociación estadística significativa (OR:1,218; IC 95 %=0,391-3,798; P=0,734).

En lo que refiere al análisis multivariado, no se encontró asociación significativa entre las variables estudiadas, como se detalla en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Asociación estadística de los factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo

Variable	OR ajustada	IC 95 %	Valor P
Rango de edad	0,821	0,360 - 1,871	0,639
IMC	0,427	0,146 - 1,244	0,119
Tamaño del tumor	0,487	0,208 - 1,139	0,097
Estadio clínico	1,218	0,391 - 3,798	0,734

DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado en el Hospital María Auxiliadora en Lima, Perú, debido a que el cáncer de mama HER2 positivo es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres en edad fértil ⁽⁷⁻⁹⁾, por ello es importante realizar este tipo de investigaciones en nuestro medio.

En el análisis de nuestros resultados obtuvimos que la edad promedio de las pacientes con cáncer de mamario HER2 positivo fue de 55 años, lo cual es concordante con lo previamente reportado en otros estudios ^(10,11) como los de Slater y col., y Aman y col. ^(11,12). Aunque esta neoplasia es un subtipo de cáncer de mama frecuente en mujeres más jóvenes en comparación con otros tipos de cáncer mamario como el luminal ^(4,6,14), es probable que no hayamos encontrado una relación estadísticamente significativamente por el pequeño tamaño muestral de las investigaciones.

En lo referente al IMC, es conocido que su elevación influye como factor de riesgo para desarrollar cáncer mamario ⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio se obtuvo que la mayoría de pacientes con HER2 positivo presentaba un IMC elevado (86 %), resultado comparable con el reportado por Chunga ⁽¹⁵⁾ que registran un total de 54 % de pacientes con sobrepeso/obesidad en este subtipo de neoplasia. Sin embargo, también hay estudios que registran un IMC elevado asociado a subtipos de neoplasia luminal dentro de su proceso patológico ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En relación con el tamaño tumoral, diferentes análisis asocian al cáncer de mama HER2 + con tumores mayores a 2 cm. Nuestros resultados describen que la mayoría de las pacientes del grupo de casos presentaron un tamaño tumoral mayor a 2 cm y menor o igual 5 cm (65,1 %), y que ninguna paciente tenía un tamaño tumoral menor a 2 cm; sin embargo, no se encontró una asociación estadística significativa, pero si una

mayor frecuencia; similares hallazgos son los observados en el estudio de Cerna⁽¹⁷⁾ ($P=0,844$). Información que difiere según lo documentado por Meléndez y col.⁽¹⁶⁾ y Quirós y col.⁽¹³⁾ quienes también describen una asociación entre el mayor tamaño y la agresividad de este subtipo.

Además la mayoría de mujeres del grupo de casos presentaron una moderada (51,2 %) o pobre diferenciación histológica (48,8 %), valores que concuerdan con estudios como el de Meléndez R y col.⁽¹⁷⁾, donde el 66 % de pacientes tenían grado histológico alto relacionados con el subtipo HER2 positivo además de una asociación significativa ($P=0,017$); y el observado por Cerna⁽¹⁷⁾ ($P=0,05$) y Ruschoff y col.⁽¹⁸⁾.

En el análisis del estadio clínico, ninguna paciente con neoplasia mamaria HER2 positivo presentó estadio clínico I y la mayor parte se encontraban en estadios no metastásicos (II o III con un 88,4 %), hallazgos similares a los registrados por Chunga⁽¹⁵⁾, quien encontró que un 62 % de mujeres con HER2 + cursaban con estadio clínico avanzado; y por Cerna⁽¹⁷⁾ que no evidenció metástasis en un 94 % de pacientes. La ausencia de pacientes con estadio clínico I puede deberse a la agresividad y alta tasa de replicación que se presenta en este subtipo de cáncer^(13,14).

Si bien en nuestro trabajo se evidenció un alto porcentaje de pacientes con HER2 + con IMC elevado (86 %), tamaño tumoral > 2 cm (100 %), grado histológico moderado (51,2 %) y pobremente diferenciado (48,8 %) con estadio clínico no metastásico (88,4 %), no se encontró relación estadísticamente significativa entre estos factores y este subtipo neoplásico, lo cual puede deberse a las características propias de la población y a la data de pacientes obtenidas, sin embargo, la frecuencia elevada de estas características nos llama la atención por la agresividad y forma de presentación tanto clínica como histológica.

Según la Sociedad Estadounidense del

Cáncer, las neoplasias mamarias positivas para HER2 tienen muchas más probabilidades de responder a los medicamentos que se dirigen a la proteína HER2, a pesar de que pueden crecer y propagarse rápidamente. Es por ello que es importante saber qué aspectos pueden estar asociados para mejorar el manejo de este subtipo de cáncer⁽⁸⁾.

Se encontró una mayor frecuencia de estadios tumorales avanzados y grado histológico pobremente diferenciado en las pacientes HER2 positivas, sin asociación significativa. No se encontraron variables asociadas al cáncer de mama HER2 positivo en este estudio, se sugiere nuevas investigaciones de tipo prospectivo o retrospectivo en otros hospitales y trabajos multicéntricos para poder buscar asociaciones según el país o contexto por la importancia de este subtipo de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma, al equipo y jefe de servicio de admisión, Miguel Chutas, del Hospital María Auxiliadora y a la unidad de investigación del departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora.

REFERENCIAS

1. Pronóstico del cáncer de mama: mortalidad y esperanza de vida [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>
2. OMS, cáncer de mama: prevención y control [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
3. Datos epidemiológicos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

4. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8. PMID: 27865536.
5. De La Cruz-Vargas JA, Correa-Lopez LE, Alatrasta-Gutierrez de Bambaren M, Sanchez Carlessi HH, Promoviendo la investigación en estudiantes de medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del curso taller de titulación por tesis. *Educ Médica*. 2019;20(4):199-205. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2906>
6. Qin T, Yuan Z-Y, Peng R-J, Bai B, Zeng Y-D, Shi Y-X, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors for HER2-positive patients with metastatic breast cancer in southern China. *Arch Med Sci AMS*. 2015;11(3):544. doi: 10.5114/aoms.2015.52356
7. Martínez Solórzano A. Factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora 2016-2019. Repositorio institucional - URP [Internet]. 2021 [citado el 23 de octubre de 2021]; Disponible en: URL: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3791>
8. HER2 Breast Cancer: What is it, treatment, and more [Internet]. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: URL: <https://www.healthline.com/health/breast-cancer/her2-positive-survival-rates-statistics#what-it-is>
9. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvent Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuba Obstet Ginecol* [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020];45(4). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Castillo García M. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima - Perú) 2014. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: URL: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6912>
11. Slater H. Factors associated with lymph node involvement in T1 cT1N0 HER2-positive breast cancer [Internet]. Cancer Network. [citado 23 de octubre de 2021]. Disponible en: URL: <https://www.cancernetwork.com/view/factors-associated-lymph-node-involvement-t1-ct1n0-her2-positive-breast-cancer>
12. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouli BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. HER2 overexpression and correlation with other significant clinicopathologic parameters in Ivorian breast cancer women. *BMC Clin Pathol*. 2019;19(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12907-018-0081-4>
13. Quirós-Alpizar JL, Arce-Jiménez I, Torrealba-Acosta G, Jiménez-Montero E, Barrientos-Cordero R. Detección del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2/Neu): inmunohistoquímica en carcinomas de mama. *Acta Médica Costarric*. marzo de 2015;57(1):23-8. Disponible en: URL: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022015000100004&lng=en.
14. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica© 2019 [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
15. Chunga Patiño BL. Perfil clínico epidemiológico de pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo en el Hospital-III EsSalud José Cayetano Heredia-Piura 2013-2017. Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2021]; Disponible en: URL: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6051>
16. Meléndez Guevara RA, Asencio Aguedo AY. Factores clínico-patológicos asociados a la amplificación del gen HER2/Neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *An Fac Med*. 2017;78(4):381-385. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v78i4.14257>
17. Cerna YA. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio de 2012 a Junio de 2015. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: URL: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/492>
18. Ruschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W, et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: Variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany | *Modern Pathology* [Internet]. [citado 23 de octubre del 2021]. Disponible en: URL: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016164>