

## SUBTIPOS MOLECULARES DEL CARCINOMA DE MAMA EN REGIÓN CENTRAL DE VENEZUELA

ALDO REIGOSA, EDUARDO CALEIRAS, JULIO CASTRO, LILIANA CASTILLO, FELIPE SALDIVIA, REIMER ROMERO, YÉSSICA DOMÍNGUEZ, ÁNGEL FERNÁNDEZ

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO (CIMBUC). FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE CARABOBO, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA (IVM), FUNDACIÓN DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (FUNCAMAMA), UNIDAD DE DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA, VENEZUELA

### RESUMEN

Los subtipos intrínsecos moleculares del carcinoma de mama son esenciales para guiar el tratamiento de las pacientes. **OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo fue determinar la distribución de los subtipos moleculares en mujeres venezolanas afectadas. **MÉTODO:** Se realizó un estudio retrospectivo en 4 388 pacientes con carcinoma infiltrante de mama y estudio inmunohistoquímico de receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki-67. Los casos fueron clasificados en: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo, según dos sistemas: 1. Clásico, basado en la expresión inmunohistoquímica de los receptores hormonales y HER2 y, 2. Considerando el Consenso de *Saint Gallen* 2015. **RESULTADOS:** La edad promedio fue de 54,37 años, con un 40,3 % menor de 50 años. En el clásico, los tumores Luminales A fueron los más frecuentes (45,3 %); en el 2, el porcentaje de carcinomas Luminal B mostró un significativo aumento (de 20,9 % a 43,8 %), debido básicamente a la expresión de KI-67 mayor de 20 %. Los casos Triple Negativos se presentaron en un porcentaje elevado (25 %) en ambos sistemas de clasificación. **CONCLUSIÓN:** En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que el carcinoma de mama se presenta a edades más tempranas que en los países desarrollados, con una mayor frecuencia de casos Luminal B y triple negativo, estando estos tumores asociados con peor pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de mama, subtipo molecular, luminal, HER2, triple negativo.

### SUMMARY

The intrinsic molecular subtypes of breast carcinoma are essential to guide the treatment of patients. **OBJECTIVE:** The objective of this work was to determine the distribution of the molecular subtypes in Venezuelan women affected. **METHOD:** A retrospective study was carried out in 4 388 patients with infiltrating carcinoma of the breast and an immunohistochemically study of the estrogen and the progesterone receptors, HER2 and Ki-67. The cases were classified into Luminal A, Luminal B, HER2 and Triple Negative, according to the two systems: 1. Classical, based on the immunohistochemically expression of hormone receptors and HER2 and the 2 considering the 2015 Saint Gallen Consensus. **RESULTS:** The median age was 54.37 years old, with 40.35 % less than 50 years old. In the classical the Luminal A tumors were the most frequent (45.3 %); in the 2, the percentage of Luminal B carcinomas showed a significant increase (from 20.9 % to 43.8 %), due basically to a Ki-67 expression of more than 20 %. The Triple Negative cases had an elevated percentage (25 %) in the both classification systems. **CONCLUSION:** In conclusion, in this study shows that the breast carcinoma occurred at most early ages than in the developed countries, with a higher frequency of the Luminal B and the triple negative cases, being this cases associated with worse prognosis.

**KEY WORDS:** Breast carcinoma, molecular subtype, luminal, HER2, triple negative.

---

Recibido: 12/01/2021 Revisado: 26/02/2021

Aceptado para publicación: 18/04/2021

Correspondencia: Dr. Aldo Reigosa. E-mail: aldo.reigosa@gmail.com. Tel: +584144074727.

---



---

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

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama es un problema de salud pública en todo el mundo, con alrededor de 2,1 millones de nuevos casos diagnosticados en 2018, de acuerdo a los últimos datos de GLOBOCAN disponibles. Es el primer cáncer femenino en incidencia en el mundo con el 24,2 % y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, representando uno de cada cuatro casos de cáncer en la mujer <sup>(1)</sup>. En Venezuela, se estima que ocurrieron 5 500 casos nuevos de cáncer de mama en el año 2018, de los cuales cerca de 2 350 podrían haber fallecido; siendo igualmente la primera causa en incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina del país <sup>(2)</sup>.

Actualmente el carcinoma de mama se clasifica en cuatro grandes subtipos moleculares basados en el perfil de expresión génica y/o de acuerdo a la expresión inmunohistoquímica, básicamente de tres marcadores, en las células tumorales: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (PR), siendo estos dos agrupados como receptores hormonales (RH), y HER2. Estos cuatro subtipos moleculares son: Luminal A (RH+/HER2-); Luminal B (RH±/HER2±); HER2 (RH-/HER2+); y Triple Negativo (RH-/HER2-) <sup>(3-9)</sup>.

Cabe destacar, que los carcinomas luminales representan alrededor de dos tercios de todos los carcinomas de mama a nivel mundial. El cáncer de mama luminal es una enfermedad altamente heterogénea, que comprende perfiles de expresión génica y patrones mutacionales con cursos clínicos y respuestas muy variadas al tratamiento sistémico. En la actualidad, para proporcionar terapias individualizadas se han hecho varias propuestas para los dos subtipos luminal de acuerdo con sus características biológicas. Por lo tanto, la diferenciación de los tumores luminales conlleva importantes

implicaciones terapéuticas <sup>(10)</sup>.

En el Consenso de *Saint Gallen* del 2015 se revisaron los parámetros para la clasificación de los subtipos moleculares intrínsecos; los expertos recomendaron que la distinción entre los tumores Luminal A y Luminal B es importante y pudiera mejorarse mediante la inclusión de dos criterios adicionales: la expresión de RP, estableciendo el valor 20 % para definir la positividad; y un punto de corte del Ki-67 de 20 % para separar los casos con bajo o alto índice proliferativo. Los casos con índice alto, aún con expresión de ambos RH, se catalogarían como Luminal B <sup>(11-13)</sup>.

En resumen, la determinación de estos marcadores y de los subtipos moleculares ha devenido una prueba corriente y prácticamente obligada, pues el tratamiento depende de ello en gran medida, con tratamientos y estrategias diferentes para cada subtipo. Además, ellos presentan importantes diferencias en cuanto al pronóstico y evolución <sup>(13-16)</sup>. El objetivo de este trabajo es presentar información sobre los diferentes subtipos moleculares en Venezuela, así como comparar la clasificación molecular clásica utilizando la expresión de los RH y HER2, con aquella que incluye los cambios sugeridos en el Consenso de *Saint. Gallen*.

## MÉTODO

Se recopilaron 4 388 casos de carcinoma de mama recibidos en la sección de inmunohistoquímica de la Unidad de Diagnóstico Anatomopatológico del Hospital Metropolitano del Norte (HMN), desde el año 2007 al 2019, que poseían al menos la determinación de RE, RP y HER2, y en la mayoría de los casos, igualmente de Ki-67. Las pacientes provenían en su mayoría del Estado Carabobo, sin embargo, un importante número de casos procedían de los estados vecinos Aragua y Falcón, con relativamente pocos casos de otros estados del país. Las pacientes fueron

diagnosticadas tanto en centros de salud públicos como privados. Para efectos de la investigación, se registró la edad de las mujeres. El estudio inmunohistoquímico fue realizado según la técnica habitual y estándar, descrita previamente en publicaciones anteriores<sup>(15,17,18)</sup>. Todos los casos fueron revisados por al menos dos de los tres patólogos autores. Se incluyeron todos los casos recibidos en el período señalado, excluyendo los siguientes casos: a) tumores de otros tejidos diferentes a la mama; b) casos con alguno de los tres marcadores básicos faltante; c) casos con fenotipo luminal pero sin la determinación de Ki-67, y d) aquéllos con Ki-67 negativo, por considerarlos con defectos de fijación y/o procesamiento.

Seguidamente, se procedió a clasificar cada caso de acuerdo a dos sistemas, en primer lugar, según el método clásico, que se denominó Sistema de Clasificación 1 (SC1), basado en la expresión de RE, RP y HER2, como sigue: a) Luminal A: RE+; RP+; HER2-. Se utilizó como punto de corte la expresión en al menos el 10 % de las células neoplásicas; b) Luminal B: con cualquiera de los siguientes marcajes: 1) RE+; RP-; HER2±, 2) RE-; RP+; HER2±, 3) RE+; RP+; HER2+; c) HER2: RE-; RP-; HER2+, d) Triple Negativo (TN): RE-; RP-; HER2-. En segundo lugar, se utilizó método basado en las modificaciones introducidas en el Consenso de *Saint Gallen* del año 2015 y que se llamará Sistema de Clasificación 2 (SC2), que toma como punto de corte para RP un 20 % de células positivas, además, considera aquéllos casos con RH positivos pero con un Ki-67 mayor de 20 % como Luminal B en lugar de A. Es de hacer notar que en el SC2, para RE se consideró positiva cualquier expresión  $\geq 1$  %, a pesar que en el Consenso la expresión entre 1 % y 10 % es catalogada como equívoca<sup>(11,16)</sup>.

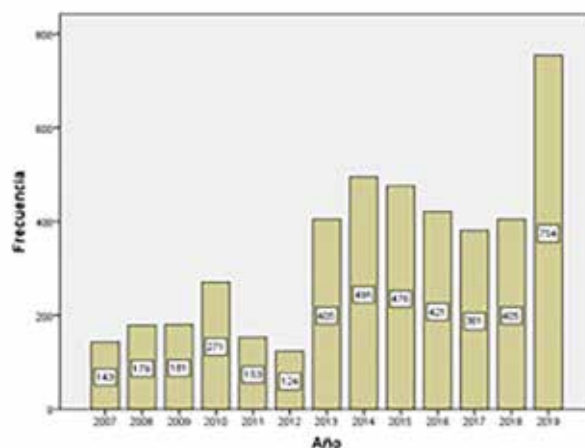
**Análisis estadístico.** El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 19 (*IBM Statistical*

*Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL*). La asociación entre las diferentes variables se analizó con la determinación de Chi cuadrado. Se consideraron significativos valores de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se recolectaron 4 388 casos de pacientes con cáncer de mama entre los años 2007 a 2019, logrando documentar la edad en 3 874 pacientes. La edad promedio fue de 54,37 años, con un rango de 73 años (21 a 94). El 40,3 % de las pacientes eran igual o menores de 50 años, mientras el 59,7 % eran igual o mayores de 51 años. Un 14,2 % del total de pacientes eran menores de 40 años. La distribución de los casos de acuerdo a los años del estudio se presenta en la (Figura 1).

En todos los casos se consideró la expresión de RE, RP, HER2 y Ki-67, obtenida del archivo del laboratorio de Anatomía Patológica del HMN, donde se realizaron estos estudios. Con base en los resultados se establecieron los subtipos moleculares. Según el SC1, los tumores Luminales A fueron los más frecuentes, sin embargo, luego de la reclasificación de los



**Figura 1.** Distribución de los casos de la serie por año de realización del estudio de inmunohistoquímica.

casos de acuerdo al SC2, la proporción de los tumores Luminal A disminuyó drásticamente y el porcentaje de carcinomas Luminal B mostró un significativo aumento, mientras los casos HER2 y TN se mantuvieron muy similares en ambos sistemas de clasificación (Cuadro 1).

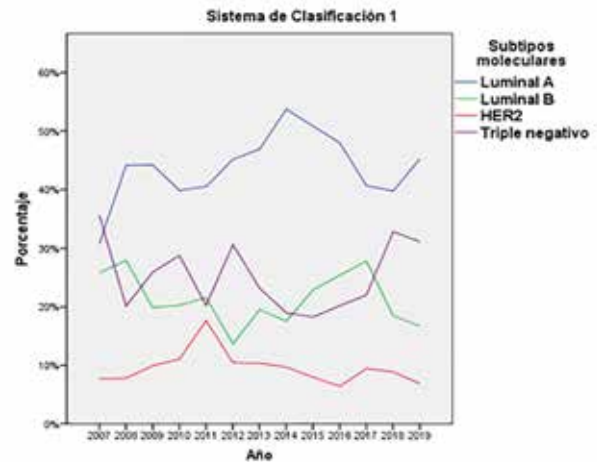
**Cuadro 1.** Subtipos moleculares de acuerdo a sistema tradicional (clasificación 1) y según modificaciones del consenso de St. Gallen del año 2015 (clasificación 2)

| Subtipo molecular | Clasificación 1<br>n (%) | Clasificación 2<br>n (%) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Luminal A         | 1 986 (45,3)             | 970 (22,1)               |
| Luminal B         | 917 (20,9)               | 1 920 (43,8)             |
| HER2              | 392 (8,9)                | 392 (8,9)                |
| Triple negativo   | 1 093 (24,9)             | 1 106 (25,2)             |
| Total             | 4 388 (100)              | 4 388 (100)              |

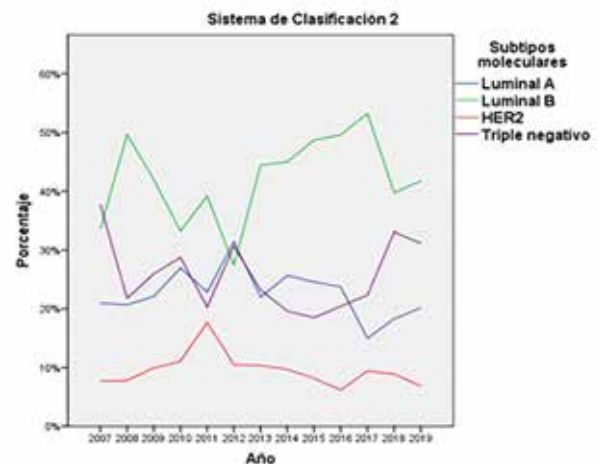
La distribución del porcentaje de los diferentes subtipos moleculares entre 2007 hasta el 2019, se representan en la (Figura 2 y 3). Se evidencian diferencias claras entre ambas clasificaciones, con inversión de la frecuencia de casos Luminal A y B. No se aprecia tendencia clara sostenida de aumento o disminución del porcentaje anual de alguno de los subtipos moleculares.

Adicionalmente, los tumores Luminal B fueron agrupados de acuerdo a la expresión de los RH, HER2, Ki-67 y los sistemas de clasificación 1 y 2 (Cuadro 2). Se observa como el subtipo RE+RP-HER2- es el más frecuente en el SC1, y como al incorporar el Ki-67, un alto número de casos previamente clasificados como como Luminal A pasan a Luminal B, constituyendo casi la mitad de estos.

En los (Cuadros 3 y 4) se observa la relación entre los subtipos moleculares, según los dos sistemas considerados, y la edad. En las pacientes de mayor edad es más frecuente el subtipo



**Figura 2.** Distribución de los casos según el año y el subtipo molecular basado en el Sistema de Clasificación 1.



**Figura 3.** Distribución de los casos según el año y el subtipo molecular basado en el Sistema de Clasificación 2.

Luminal A, mientras que en mujeres jóvenes se aprecia un porcentaje elevado de carcinomas TN. Esta característica se mantuvo en ambos sistemas de clasificación.

**Cuadro 2.** Distribución de los tumores Luminal B de acuerdo a sistema clásico (clasificación 1) y según modificaciones del consenso de St. Gallen del año 2015 (clasificación 2)

| Subtipo Luminal B    | Clasificación 1<br>n (%) | Clasificación 2<br>n (%) |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| RE+RP-HER2-          | 499 (54,4)               | 625 (32,6)               |
| RE-RP+HER2-          | 134 (14,6)               | 116 (6,0)                |
| RE+RP+HER2+          | 151 (16,5)               | 136 (7,1)                |
| RE+RP-HER2+          | 118 (12,9)               | 143 (7,4)                |
| RE-RP+HER2+          | 15 (1,6)                 | 14 (0,8)                 |
| RE+RP+HER2-Ki-67>20% | 0                        | 886 (46,1)               |
| Total                | 917 (100)                | 1 920 (100)              |

**Cuadro 3.** Subtipo molecular 1 (SC1) y relación con la edad de la paciente

| Variable       |       | Sistema de Clasificación 1 |                    |               |                          | Total<br>n (%) |
|----------------|-------|----------------------------|--------------------|---------------|--------------------------|----------------|
|                |       | Luminal A<br>n (%)         | Luminal B<br>n (%) | HER2<br>n (%) | Triple negativo<br>n (%) |                |
| Edad           | Media | 55,7                       | 54,3               | 52,9          | 52,1                     | 54,4           |
| Grupos etarios | ≤40   | 211 (38,4)                 | 104 (18,9)         | 52 (9,4)      | 183 (33,3)               | 550 (14,2)     |
|                | 41-50 | 442 (43,7)                 | 218 (21,6)         | 106 (10,5)    | 245 (24,2)               | 1 011 (26,1)   |
|                | 51-60 | 476 (43,7)                 | 238 (21,8)         | 111 (10,2)    | 265 (24,3)               | 1 090 (28,1)   |
|                | ≥61   | 628 (51,3)                 | 243 (19,9)         | 72 (5,9)      | 280 (22,9)               | 1 223 (31,6)   |
|                | Total | 1757 (45,4)                | 803 (20,7)         | 341 (8,8)     | 973 (25,1)               | 3 874 (100)    |

P=&lt;0,001.

**Cuadro 4.** Subtipo molecular 2 (SC2) y relación con la edad de la paciente

| Variable       |       | Sistema de Clasificación 2 |                    |               |                          | Total<br>n (%) |
|----------------|-------|----------------------------|--------------------|---------------|--------------------------|----------------|
|                |       | Luminal A<br>n (%)         | Luminal B<br>n (%) | HER2<br>n (%) | Triple negativo<br>n (%) |                |
| Edad           | Media | 56,6                       | 54,6               | 52,9          | 52,1                     | 54,4           |
| Grupos etarios | ≤40   | 91 (16,5)                  | 224 (40,7)         | 52 (9,5)      | 183 (33,3)               | 550 (14,2)     |
|                | 41-50 | 209 (20,7)                 | 448 (44,3)         | 105 (10,4)    | 249 (24,6)               | 1 011 (26,1)   |
|                | 51-60 | 220 (20,2)                 | 488 (44,8)         | 112 (10,2)    | 270 (24,8)               | 1 090 (28,1)   |
|                | ≥61   | 332 (27,2)                 | 535 (43,7)         | 72 (5,9)      | 284 (23,2)               | 1 223 (31,6)   |
|                | Total | 852 (22,1)                 | 1 695 (43,8)       | 341 (8,8)     | 986 (25,5)               | 3 874 (100)    |

P=&lt;0,001.

Finalmente, la expresión del Ki-67, de acuerdo a los subtipos moleculares, con sus respectivos porcentajes, así como el significado estadístico se muestra en el (Cuadro 5). Se observa como

la media de expresión de Ki-67 fue en aumento de Luminal A, Luminal B, HER2 a los tumores TN, que presentaron los mayores índices proliferativos, con  $P < 0,001$ .

**Cuadro 5.** Expresión del índice de proliferación celular (Ki-67) y su asociación con los subtipos moleculares del carcinoma de mama de acuerdo a los sistemas de clasificación

|     | Ki-67 (media) % |           | HER2 | Triple negativo |
|-----|-----------------|-----------|------|-----------------|
|     | Luminal A       | Luminal B |      |                 |
| SC1 | 23              | 29        | 37   | 41              |
| SC2 | 12              | 31        | 37   | 41              |

$P < 0,001$ . SC1: Clasificación de los casos de acuerdo a la expresión de los receptores hormonales y HER2; SC2: Clasificación de los casos según la reunión de St. Gallen 2015.

## DISCUSIÓN

El Hospital Metropolitano del Norte es una institución de índole privada situada en Valencia, Estado Carabobo, en la región centro-norte de Venezuela. La sección de inmunohistoquímica (IHQ) del laboratorio de Anatomía Patológica realiza solo estudios de índole pronóstico y/o predictivo. En este estudio se evidencia como a partir del año 2013 hubo un aumento significativo de los casos de carcinoma de mama procesados en el laboratorio, con otro incremento importante en el año 2019. La explicación de este hecho pudiera ser el cierre progresivo de otros laboratorios en el país que realizaban este tipo de exámenes, tanto públicos como privados.

Utilizando el SC1 o clásico, se observó que el subtipo molecular intrínseco predominante fue el Luminal A, con el 45,3 %; el Luminal B representó el 20,9 %, con un total de 66,2 % de casos luminales. Este predominio ha sido reportado ampliamente en la literatura médica, aunque con discrepancias en los porcentajes que

representan a cada subtipo molecular, lo cual es posible se deba al método de clasificación utilizado y los puntos de corte para considerar positivo o negativo los RH. En varios trabajos, solo consideran Luminal B a los casos que co-expresan receptores hormonales y HER2. También pudiera explicarse en parte por el tipo de población incluida en esos estudios. Varios estudios muestran que los hispanos/latinos tienen una frecuencia relativamente más baja de tumores Luminal A, comparada con la de la población caucásica y asiática; mientras presentan un mayor porcentaje de casos TN<sup>(4,14,15,19-25)</sup>.

En cuanto a los casos TN, el porcentaje fue de un 25 %, bastante mayor que la frecuencia en mujeres caucásicas, en quienes la media es menor de 16 %<sup>(19)</sup>, pero comparable con las cifras referidas en mujeres afroamericanas e hispánicas<sup>(26-28)</sup>.

Sin embargo, no todos los estudios con poblaciones Latinoamericanas reportan porcentajes elevados de casos TN. Díaz Casas y col., reportan 13,7 % de TN. Carvalho y col.,

en Brasil, indican que la distribución de los subtipos varía con la ubicación geográfica, siendo en cuatro de las cinco regiones del estudio entre 14 % y 17 %, mientras en una sola región del país es de 20,3 %, cifras todas menores a las del presente estudio <sup>(29,30)</sup>.

Por otra parte, luego de aplicar el SC2, se invierte la frecuencia de casos luminales, siendo el subtipo Luminal B el más común, de peor pronóstico que el Luminal A. Los casos HER2 y TN permanecen similares en los dos sistemas. Algunos reportes recientes encontraron una mayor prevalencia del Luminal B en mujeres europeas (57,1 %) y chinas (68,5 %), respectivamente, cuando se realizó la clasificación del carcinoma de mama siguiendo las recomendaciones de *Saint Gallen* <sup>(31,32)</sup>. Estudios realizados en Italia, Arabia Saudita, Indonesia y algunos países africanos como Marruecos y Algeria, presentan alta frecuencia relativa del subtipo Luminal B, con diferentes porcentajes <sup>(33-37)</sup>. En Latinoamérica, Gómez y col. <sup>(38)</sup> reportan en su estudio que el Luminal B representa más del 50 % de los subtipos luminales y Serrano-Gómez y col. <sup>(39)</sup> informan una frecuencia de 26,2 % para Luminal A y 37,2 % para Luminal B.

Resulta interesante el análisis de los diferentes subtipos de Luminal B y las razones del cambio entre una clasificación y la otra. Así se aprecia como el 46,1 % de los casos que pasaron de Luminal A a B se debió a presentar un Ki-67 superior al 20 %, tal como Cirqueira y col., reportan la influencia de este marcador en el cambio de categoría <sup>(40)</sup>. En el presente estudio fueron más frecuentes los Luminales B HER2 negativos en ambas clasificaciones. Este hecho resulta favorable pues ellos muestran diferencias estadísticamente significativas en su supervivencia a los 5 años, con un peor pronóstico para los casos con expresión de HER2, independientemente del Ki-67, según varios trabajos <sup>(26,41-43)</sup>.

Igualmente, existe evidencia de que las

pacientes con Her2 negativo y expresión débil de RH, o con un solo receptor hormonal positivo, se comportan parecido a los casos TN, lo cual constituye un factor sumamente adverso para estos casos Luminal B o A <sup>(44-46)</sup>.

Por otra parte, el 8,9 % de los pacientes de este estudio correspondió a carcinomas de mama de tipo HER2, siendo este porcentaje comparable al publicado en los otros estudios <sup>(26,27,47,48)</sup>. En general, la proporción de casos HER2 está entre un 8 % a 15 %, aumentando estas cifras a 15 %-30 % cuando se incluyen los casos que también tienen receptores hormonales positivos, los cuales son clasificados molecularmente como Luminal B y, por tanto, no se consideran en el subtipo HER2 <sup>(49-52)</sup>. Hoy en día se sabe que estos dos tipos de carcinoma son entidades diferentes y deben seguir siendo clasificadas separadamente <sup>(51)</sup>.

En cuanto a la edad de las pacientes de esta serie, se observa que la media de las pacientes fue de 54,37 años, que concuerda con otras publicaciones en donde la media está alrededor de los 50 años <sup>(53-55)</sup>, difiriendo de otros trabajos como el de Bauer y col. <sup>(56)</sup>, quien refiere en una extensa recopilación de más de cincuenta mil casos, en los que la edad media de las pacientes fue de 54 años para el subtipo TN y de 60 años para los subtipos restantes. Estas diferencias se pudieran explicar por la proporción de razas incluidas en los estudios. Llama la atención en esta serie el elevado porcentaje de casos de carcinoma de mama en mujeres por debajo de 50 años. La media de edad menor se presentó en las pacientes con carcinoma TN, lo cual también concuerda con la literatura <sup>(26,54)</sup>. La edad media y su distribución en grupos mostró diferencias estadísticamente significativas con los subtipos moleculares, al igual que ha sido demostrado en otros estudios, que señalan una edad media superior para las pacientes con carcinoma Luminal A y menor para las mujeres con carcinoma TN <sup>(27,42,53)</sup>.

En el Consenso de *Saint Gallen* se ha enfatizado la importancia del índice de proliferación celular en el tratamiento de pacientes con receptores hormonales positivos. Sin embargo, se han reportado limitaciones asociadas con la interpretación del marcador, relacionadas con las diferencias en los valores de corte y los métodos de interpretación, la variabilidad interobservador y la heterogeneidad de la expresión del Ki-67<sup>(12,13)</sup>.

En el presente trabajo el índice de proliferación basado en la expresión de Ki-67 presentó una relación estadísticamente significativa con los subtipos moleculares ( $P < 0,001$ ), con índices proliferativos medios que se encuentran cercanos a los valores de la mayoría de las publicaciones consultadas<sup>(40,57,58)</sup>. Se aprecia como existe un incremento en la proliferación celular a medida que el subtipo molecular se considera de peor pronóstico. La literatura coincide en la importancia del Ki-67 tanto para la clasificación, como para el pronóstico y selección del tratamiento más adecuado<sup>(49,51,59,60)</sup>. Se han considerado diferentes puntos de corte para los casos luminales, siendo los más considerados el 14 %, 20 % y 25 %. Actualmente el punto de corte más utilizado es del 20 %, siguiendo los criterios del Consenso de *Saint Gallen* ya mencionado. En los TN, al presentar éstos un índice proliferativo mayor, se ha planteado un 40 % como punto de corte<sup>(59,60)</sup>.

En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que el carcinoma de mama se presenta a edades más tempranas que en los países desarrollados. Además, se observa una mayor frecuencia de casos Luminal B y TN, estando estos tumores asociados con peor pronóstico.

## CONFORMIDAD CON ASPECTOS ÉTICOS

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo. **Aprobación ética y consentimiento de pacientes:** No aplica.

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela (2017). [Internet] consultado en febrero 2020]. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf>
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Nat Cancer Inst*. 2015; 107:djv048.
5. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Nat Cancer Inst*. 2014;106:dju055.
6. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1094-1101. doi: 10.1093/jnci/djs264
7. Howlander N, Chen VW, Ries LA, Loch MM, Lee R, DeSantis C, et al. Overview of breast cancer collaborative stage data items-their definitions, quality, usage, and clinical implications: A review of SEER data for 2004-2010. *Cancer*. 2014;120:3771-3780.
8. Anderson WF, Rosenberg PS, Katki HA. Tracking and evaluating molecular tumor markers with cancer registry data: HER2 and breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2014;106:dju093.
9. Van Bockstal M, Floris G, Galant C, Lambein K, Libbrecht L. A plea for appraisal and appreciation of immunohistochemistry in the assessment of prognostic and predictive markers in invasive breast cancer. *Breast*. 2018;37:52-355.
10. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: From biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:494-506.



11. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: Impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159:257-263.
12. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20:1319-1329.
13. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon HK. Differences in clinical outcomes between Luminal A and B type breast cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer.* 2015;18:149-159.
14. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:619-626.
15. Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández A. Sub-clasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Invest Clin.* 2016;57:187-216.
16. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26:1533-1546.
17. Hung C, López L, Lizardo A, Hernández G, Saldivia F, Fernández A, et al. Expresión de KI-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:107-124.
18. Castillo L, Bonilla F, Reigosa A, Fernández A. Expresión de p53 y Bcl-2 en carcinoma ductal infiltrante de mama localmente avanzado. Su relación con el subtipo intrínseco molecular como factor pronóstico. *Invest Clin.* 2018;59:325-338.
19. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10 159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7:e1000279.
20. Sweeney C, Bernard PS, Factor RE, Kwan ML, Habel LA, Quesenberry CP Jr, et al. Intrinsic subtypes from PAM50 gene expression assay in a population-based breast cancer cohort: Differences by age, race, and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:714-724.
21. Dodson A, Parry S, Ibrahim M, Bartlett JM, Pinder S, Dowsett M, et al. Breast cancer biomarkers in clinical testing: Analysis of a UK national external quality assessment scheme for immunocytochemistry and in situ hybridization database containing results from 199 300 patients. *J Pathol Clin Res.* 2018;4:262-273.
22. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14:e0224064.
23. Ademuyiwa FO, Gao F, Hao L, Morgensztern D, Aft RL, Ma CX, et al. US breast cancer mortality trends in young women according to race. *Cancer.* 2015;121:1469-1476.
24. Troester MA, Sun X, Allott EH, Geradts J, Cohen SM, Tse CK, et al. Racial differences in PAM50 subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2):176-182.
25. van Doonijeweert C, Deckers IAG, Baas IO, van der Wall E, van Diest PJ. Hormone- and HER2-receptor assessment in 33,046 breast cancer patients: A nationwide comparison of positivity rates between pathology laboratories in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175:487-497.
26. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-2502.
27. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 2010;16:6100-6110.
28. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):S1-11. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-01.
29. Diaz Casas S, Lancheros Garcia E, Sanchez Campos A, Sanchez Pedraza R, Roman Vasquez V, Mendoza SD, et al. Clinical behavior of triple negative breast cancer in a cohort of Latin American women. *Cureus.* 2019;11:e4963.
30. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14:102. doi: 10.1186/1472-6874-14-102.
31. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinic pathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R65.

32. Li AQ, Zhou SL, Li M, Xu Y, Shui RH, Yu BH, et al. Clinic pathologic characteristics of oestrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative/Her2-negative breast cancer according to a novel definition of negative progesterone receptor status: A large population-based study from China. *PloS One*. 2015;10:e0125067.
33. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, et al. Invasive breast cancer: A significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:617-623.
34. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48.
35. Paramita S, Raharjo EN, Niasari M, Azizah F, Hanifah NA. Luminal B is the most common intrinsic molecular subtypes of invasive ductal breast carcinoma patients in East Kalimantan, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:2247-2252.
36. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinic-pathological characteristics in Eastern Morocco: Series of 2 260 cases. *BMC Womens Health*. 2017;17:3. doi: 10.1186/s12905-016-0361-z.
37. Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study. *Breast Dis*. 2015;35:95-102.
38. Gomez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Angel G, Ascuntar J, et al. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemo sensitivity and survival in hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:562. doi: 10.3332/ecancer.2015.562. eCollection 2015.
39. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernandez-Suarez G, Garcia O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016;37:669-676.
40. Cirqueira MB, Moreira MA, Soares LR, Cysneiros MA, Vilela MH, Freitas-Junior R. Effect of Ki-67 on immunohistochemically classification of Luminal A to Luminal B subtypes of breast carcinoma. *Breast J*. 2015;21:465-472.
41. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer -- the present. *Histopathology*. 2008;52:82-90.
42. Raica M, Jung I, Cîmpean AM, Suciuc C, Mureşan AM. From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: Are we ready for the change? *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50:5-13.
43. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016;29:181-185.
44. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: Similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:138. doi: 10.1186/s12885-015-1121-4.
45. Liao GS, Dai MS, Hsu HM, Chu CH, Hong ZJ, Fu CY, et al. Survival outcome of weak estrogen/progesterone receptor expression in HER2 negative breast cancer is similar to triple negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1855-1861.
46. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic significance of progesterone receptor expression in estrogen-receptor positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancer with a low Ki-67 labeling index. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:41-47.
47. Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH, et al. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. *BMC Womens Health*. 2011;11:44. doi: 10.1186/1472-6874-11-44.
48. Irigoyen MA, Garcia FV, Iturriagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Grima FG. Molecular subtypes of breast cancer: Prognostic implications and clinical and immunohistochemically characteristics. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:219-233.
49. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R245-262. doi: 10.1677/ERC-10-0136.
50. Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(Suppl 1):S71-78.
51. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, 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;22:1736-1747.
52. Tsang RY, Finn RS. Beyond trastuzumab: Novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:6-13.
  53. Park SY, Kwon HJ, Choi Y, Lee HE, Kim SW, Kim JH, et al. Distinct patterns of promoter CpG island methylation of breast cancer subtypes are associated with stem cell phenotypes. *Mod Pathol*. 2012;25:185-196.
  54. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and non-basal subtypes. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2302-2310.
  55. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019;144:1251-1261.
  56. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721-1728.
  57. Fasching PA, Heusinger K, Haerle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
  58. Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, Tozuka K, Inoue K, Horiguchi J, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index. *BMC Cancer*. 2017;17(1):354.
  59. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: A large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:363-371.
  60. Wang W, Wu J, Zhang P, Fei X, Zong Y, Chen X, et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7:31079-31087.