

# Perfil molecular y características clínico-patológicas del carcinoma mamario, con énfasis en la expresión del Ki 67: Experiencia inicial en instituto oncológico del norte del Perú

## Molecular profile and clinical-pathological characteristics of the mammary carcinoma, with emphasis on the expression of Ki 67: Initial experience at the oncological institute of the north of Peru

Milagros A Abad-Licham<sup>1,a,b</sup>, Edgar F Yan-Quiroz<sup>2,c,d</sup>, Kristian M Cueva<sup>1,e</sup>, Jaime E Cruz<sup>1,f</sup>, Andy R Pantoja<sup>1,g</sup>, Juan C Astigueta<sup>1,c,d</sup>, Henry Guerra-Miller<sup>3,a</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar el perfil molecular y las características clínicas y patológicas del carcinoma de mama de acuerdo a la variabilidad en la expresión del Ki 67. **Material y métodos.** Serie de casos, en el que se evaluaron 157 pacientes con diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico de cáncer de mama atendidas en el IREN Norte (Perú) durante el período 2008 - 2015. Se clasificaron los tumores en Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple negativo. Se utilizó dos puntos de corte para evaluar el Ki 67: > 14% y > 20%, de acuerdo a lo sugerido en St. Gallen 2011 y 2013 respectivamente. **Resultados.** En el grupo de pacientes con Ki 67 > 20%, el subtipo molecular que predominó fue el Luminal B (n = 54; 34%). El tamaño tumoral más frecuente se ubicó en el grupo de > 2 a < 5 cm. (T2), representando 56% en el subtipo Luminal B, 28% en Luminal A, 69% en HER2 y 41% en el Triple negativo. En los pacientes con Ki 67 > 14%, el subtipo molecular y el tamaño tumoral predominante también fue el Luminal B (n = 73, 46%) y el T2. El tipo histológico más común fue el carcinoma ductal independientemente del punto de corte del valor de Ki 67. **Conclusiones.** La utilidad del valor porcentual del Ki 67 evaluado en dos puntos de corte es controversial; en nuestro estudio el perfil molecular y las características clínico-patológicas de cáncer de mama fueron relativamente similares en relación a Luminal A y Luminal B.

**Palabras clave:** neoplasias de la mama; biología molecular, inmunología. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Objective:** Identify the molecular profile and the clinical and pathological characteristics of breast carcinoma according to the variability in Ki 67 expression. **Material and methods.** Case series, in which 157 patients with an anatomopathological and immunohistochemical diagnosis of breast cancer treated at IREN Norte (Peru) were evaluated during the period 2008-2015. The tumors were classified into

Luminal A, Luminal B, HER2 and Triple Negative. Two cut-off points were used to evaluate Ki 67: > 14% and > 20%, according to what was suggested in St. Gallen 2011 and 2013 respectively. **Results.** In the group of patients with Ki 67 > 20%, the molecular subtype that predominated was Luminal B (n = 54, 34%). The most frequent tumor size was in the group of > 2 to < 5 cm. (T2), representing 56% in the Luminal B subtype, 28% in Luminal A, 69% in HER2 and 41% in the Triple negative. In patients with Ki 67 > 14%, the molecular subtype and the predominant tumor size was also Luminal B (n = 73, 46%) and T2. The most common histological type was ductal carcinoma regardless of the cut-off point of the Ki 67 value **Conclusions.** The utility of the percentage value of Ki 67 evaluated at two cut points is controversial; in our study, the molecular profile and clinical-pathological characteristics of breast cancer

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte, Trujillo - Perú.

2. Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta Es Salud, Trujillo - Perú.

3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima - Perú.

a. Médico Patólogo Oncólogo.

b. Médico Investigador. Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo - Perú

c. Médico Cirujano Oncólogo.

d. Médico Docente. Facultad de Medicina Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo - Perú.

e. Médico Oncólogo.

f. Médico Residente de Cirugía Oncológica.

g. Médico Oncólogo de Mamas, Piel y Partes blandas.

were relatively similar in relation to Luminal A and Luminal B.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Molecular Biology, immunology. (Source: *DeCS-BIREME*).

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama es una neoplasia que presenta un comportamiento biológico muy diverso y gran variabilidad clínica<sup>(1,2)</sup>. Por años, la interpretación morfológica de las secciones histológicas han sido la base del diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama<sup>(1)</sup>. Sin embargo, esta clasificación no reflejaba la heterogeneidad de la enfermedad ni permitía identificar los pacientes que presentaban mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas<sup>(2)</sup>.

El avance en la biología molecular y en técnicas genómicas han permitido clasificar al cáncer de mama en cuatro subtipos: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple negativo<sup>(3)</sup>. Se determinó que, con inmunohistoquímica, se podía reproducir esta clasificación utilizando un panel básico de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER-2/neu y Ki67<sup>(3)</sup>. De esta manera, si los receptores hormonales son negativos al igual que el HER-2/neu, estamos ante un carcinoma de mama tipo Triple negativo. Por el contrario, si sólo el receptor HER-2/neu es positivo y el resto negativos, nos encontramos ante un carcinoma de mama tipo HER2<sup>(2,3)</sup>. En relación a los carcinomas de mama con receptores hormonales (estrógeno y progesterona) positivos y HER-2/neu negativo, éstos se clasifican como tumores luminales. Para subdividir este grupo se utilizó como punto de corte el valor de la expresión del Ki67, un marcador de proliferación celular, y que de acuerdo a las recomendaciones de St. Gallen 2011, equivale a 14%, es decir<sup>(4)</sup>, si el índice de proliferación del Ki 67 es menor de 14% el carcinoma de mama es de tipo Luminal A y si es mayor al 14% es de tipo Luminal B. Sin embargo, la clasificación de St. Gallen 2013 cambia este valor al 20%, y dos años después se hace la salvedad que en el tiempo este valor podría seguir variando, generando controversia<sup>(5-8)</sup>. Por último, aquellas pacientes con receptores hormonales positivos y con presencia de HER-2/neu (+) se catalogan como carcinoma de mama Luminal B HER2 (+).

El Ki 67 es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionarias o sin replicación, y que alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis. El gen de Ki 67 está ubicado en el brazo largo del cromosoma humano número 1013<sup>(8,9)</sup>. Actualmente su uso como factor pronóstico o predictivo es controversial. Esto se debe principalmente a una falta de consenso sobre qué niveles o punto de corte de Ki67 son considerados de peor pronóstico ya la variabilidad

de interpretación entre laboratorios y observadores<sup>(8,10)</sup>. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado su utilidad para medir respuesta terapéutica y comportamiento tumoral, y a pesar de las dificultades se debe seguir trabajando para unificar criterios que definan la interpretación y el punto de corte<sup>(8-11)</sup>.

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte (IREN Norte), es el instituto oncológico más importante de la Macro Región Norte del Perú, cuya pirámide epidemiológica ubica al cáncer de mama como el de mayor incidencia en nuestras mujeres. Es importante conocer la distribución molecular de esta enfermedad y cómo varían las características clínico-patológicas de acuerdo al valor de Ki67, para evaluar comportamiento y establecer las mejores estrategias terapéuticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo descriptivo, retrospectivo, de serie de casos, en el que se evaluaron 889 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el IREN Norte de la provincia de Trujillo (Perú) durante el período 2008 - 2015, de los cuales se seleccionaron 157 casos que tenían estudio inmunohistoquímico completo para receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), Her2/Neu y Ki67 documentados en la historia clínica. En los casos dudosos de Her2/Neu se incluyó sólo aquellos que tenían resultados con CISH para HER-2/Neu. Se incluyeron los tipos histológicos de carcinoma ductal y lobulillar, no considerándose otras variantes especiales. Se excluyeron casos tratados con neoadyuvancia, datos incompletos en la historia clínica o aquellos sin panel completo de marcadores inmunohistoquímicos.

**Definición Inmunohistoquímica de los Subtipos Moleculares:** Se consideraron tumores RE (+) y RP (+) a aquellos con tinción nuclear mayor al 10% en las células tumorales; Her2/neu positivo a aquellos con tinción completa e intensa de membrana (+++) en mas del 30%. Para los casos dudosos (tinción débil o incompleta) se consideraron positivos aquellos que al examen con CISH, tenían número de copias del gen por núcleo > 6 y relación copias / centrómero > 2.2

El Ki67 se evaluó midiendo la expresión nuclear con dos puntos de corte siguiendo las recomendaciones de St. Gallen 2011 y 2013, > 14% y > 20% respectivamente.

Para el presente trabajo se definieron 4 subtipos moleculares de acuerdo a la literatura: Luminal A: RE y/o RP (+) HER-2/neu (-) Ki67 < 14 ó 20%; Luminal B: RE y/o RP (+) HER-2/neu (-) Ki67 > 14 ó 20%; HER2: RE y RP (-) HER-2/neu (+) y Triple negativo; RE y RP (-) y HER-2/neu (-)

**Procedimiento de obtención de datos:** se revisaron los archivos del Servicio de Estadística para identificar las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama. Se acudió al archivo de historias clínicas y se comprobaron los criterios de selección. Se registraron las variables en estudio, en una ficha de recolección de datos que incluyó edad, tamaño tumoral, tipo histológico y resultados del estudio inmunohistoquímico.

**Análisis estadístico:** la descripción de las variables clínico-patológicas e inmunohistoquímicas, tales como edad de la paciente, tamaño tumoral, tipo histológico y clasificación molecular, se realizaron mediante medidas de frecuencia absoluta y porcentajes. Los datos fueron introducidos y tabulados en el programa estadístico SPSS v. 22.0

## RESULTADOS

Se evaluaron 889 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales se seleccionaron 157 casos que cumplían con los criterios de elegibilidad (17,6%). La edad promedio de la serie total fue  $55,0 \pm 11,83$  años. El grupo etario que predominó fue el comprendido entre los 40 - 60 años (56,1%), seguido de las mayores de 60 años (33,1%) y las menores de 40 años (10,8%). El tipo histológico más frecuente fue el ductal (91,1%), seguido de lobulillar (7%) y ducto lobar (1,9%). El tamaño tumoral tuvo un promedio de  $2,8 \pm 1,11$  cm (rango: 1 - 7cm). En la evaluación del grado histológico 48,4% de los pacientes fueron G2 y G3 respectivamente. El grado histológico G1 se observó solo en el 3,2% de los casos (Tabla N°1).

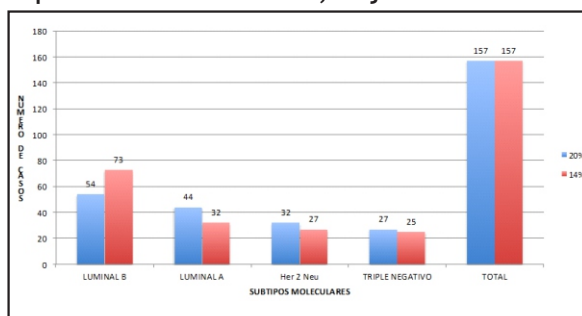
**Tabla N°1. Características generales de la población en estudio Iren norte, Trujillo - Perú.**

Características generales	n	%
<b>Edad, años (x ± DE)</b>	<b>55,9 ± 12,01 (rango: 33 - 89)</b>	
< 40	17	10,8
40 - 60	88	56,1
> 60	52	33,1
<b>Tipo histológico</b>		
Ductal	143	91,1
Lobulillar	11	7
Ducto lobar	3	1,9
<b>Grado histológico</b>		
G1	5	3,2
G2	76	48,4
G3	76	48,4
<b>Tamaño tumoral (cm)</b>	<b>2,8 ± 1,11 cm (rango: 1 - 7cm)</b>	

La clasificación molecular: De acuerdo a la literatura, considerando el porcentaje de expresión del Ki 67 (St. Gallen 2013 y 2011) y la inmunomarcación de los receptores hormonales y HER-2/neu, los carcinomas se clasificaron en:

- Ki 67 > 20%. Se evidenció que el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal B (n = 54; 34%) seguido de Luminal A (n = 44; 28%), HER2 (n = 32; 20%) y Triple negativo (n = 27; 17%) Gráfico 1.
- Ki 67 > 14%. Se observó que el subtipo molecular Luminal B (n = 73), represento el 46% de todos los casos de carcinoma de mama. En orden de frecuencia, le siguieron fueron HER2 (n = 32; 20%), Triple negativo (n = 27; 17%) y Luminal A (n = 25; 16%) Gráfico 1

**Gráfico N°1. Clasificación molecular de pacientes con cáncer de mama de acuerdo al porcentaje de expresión de ki67 Iren norte, Trujillo - Perú**



Análisis de las variables en función del valor porcentual de la expresión inmunohistoquímica del Ki67

### Edad de los pacientes:

- Ki67 > 20%. El grupo etario más afectado en todos los subtipos moleculares fue el comprendido entre las edades de 40 - 60 años. Así, en el Luminal B, Luminal A, HER2 y Triple negativo este intervalo de edad representó el 63%, 41%, 66% y 56% respectivamente. (Tabla N°2).
- Ki67 > 14%. De igual modo, el intervalo de edad más frecuente fue de 40 - 60 años, correspondiendo para Luminal B (56%), Luminal A (44%), HER2 (66%) y Triple negativo (56%) (Tabla N°2).

### Tamaño tumoral:

- Ki 67 > 20%. El tamaño tumoral más frecuente en los diversos subtipos moleculares, se ubicó en el grupo T2 (> 2 cm hasta < 5 cm), con un promedio de 2,8 cm correspondiendo para Luminal B (56%), Luminal A (28%), HER2 (69%) y Triple negativo (41%) (Tabla N°3).
- Ki 67 > 14%. De manera similar, con este punto de corte, el tamaño del tumor perteneció al grupo T2, correspondiendo para Luminal B (55%), Luminal A (48%), HER2 (69%) y Triple negativo (41%) (Tabla N°3).

### Tipo histológico:

- Ki 67 > 20% y > 14%. El tipo histológico más común para todos los subtipos moleculares y a diferentes puntos de corte fue el carcinoma ductal (Tabla N°4).

**Tabla N°2. Clasificación molecular y edad de las pacientes con cáncer de mama según porcentaje de expresión del ki 67 Iren norte, Trujillo - Perú.**

Edad, años	Ki 67 (20%)		Ki 67 (14%)	
	N°	%	N°	%
Triple negativo	27	100	27	100
< 40	3	11	3	11
40-60	15	56	15	56
> 60	9	33	9	33
HER2	32	100	32	100
< 40	2	6	2	6
40-60	21	66	21	66
> 60	9	28	9	28
Luminal A	44	100	25	100
< 40	7	16	4	16
40-60	18	41	11	44
> 60	19	43	10	40
Luminal B	54	100	73	100
< 40	5	9	8	11
40-60	34	63	41	56
> 60	15	28	24	33
Total general	157	100	157	100

**Tabla N°3. Clasificación molecular y tamaño tumoral de las pacientes con cáncer de mama según porcentaje de expresión del ki 67 Iren norte, Trujillo - Perú.**

Tamaño tumoral	Ki 67 (20%)		Ki 67 (14%)	
	N°	%	N°	%
Triple negativo	27	100	27	100
T1 (0.1 - < 2 cm)	9	33	9	33
T2 (> 2 - < 5 cm)	11	41	11	41
T3 (> 5 cm)	7	26	7	26
HER2	32	100	32	100
T1 (0.1 - < 2 cm)	5	16	5	16
T2 (> 2 - < 5 cm)	22	69	22	69
T3 (> 5 cm)	3	9	3	9
T4	2	6	2	6
Luminal A	44	100	25	100
T1 (0.1 - < 2 cm)	19	43	11	44
T2 (> 2 - < 5 cm)	22	50	12	48
T3 (> 5 cm)	2	5	1	4
T4	1	2	1	4
Luminal B	54	100	73	100
T1 (0.1 - < 2 cm)	17	31	25	34
T2 (> 2 - < 5 cm)	30	56	40	55
T3 (> 5 cm)	7	13	8	11
Total general	157	100	157	100

**Tabla N°4. Clasificación molecular y tipos histológicos de las pacientes con cáncer de mama según porcentaje de expresión del ki 67 Iren norte, Trujillo - Perú.**

Tipo histológico	Ki67 (20%)		Ki67 (14%)	
	N°	%	N°	%
Triple negativo	27	100	27	100
Ductal	24	89	24	89
Ductolobular	2	7	2	7
Lobulillar	1	4	1	4
HER2	32	100	32	100
Ductal	29	91	29	91
Lobulillar	3	9	3	9
Luminal A	44	100	25	100
Ductal	37	84	23	92
Ductolobular	1	2	0	0
Lobulillar	6	14	2	8
Luminal B	54	100	73	100
Ductal	53	98	67	91,8
Ductolobular	0	0	1	1,4
Lobulillar	1	2	5	6,8
Total general	157	100	157	100

## DISCUSIÓN

El carcinoma de mama es un problema de salud pública nacional y mundial que tiene un comportamiento biológico diverso y gran variabilidad clínica<sup>(2)</sup>. La morfología, por décadas, base del diagnóstico y pronóstico, ha sido complementada de manera mas efectiva por la clasificación molecular, la misma que intenta reflejar la heterogeneidad tumoral y se involucra directamente con la medicina personalizada y terapia blanco. Ambas características morfológicas y moleculares han permitido diseñar estrategias terapéuticas y conocer la respuesta y pronóstico de muchos de nuestros pacientes, sobretodo aquellos en estadios tempranos, por lo que su descripción en los informes de patología son importantes y deben ser correctamente interpretados por el clínico. Así tenemos: tamaño tumoral, tipo histológico, grado histológico, embolia tumoral, respuesta inflamatoria linfocítica, compromiso ganglionar, presencia de receptores hormonales, sobreexpresión de HER-2/neu y cuantificación del Ki67. El Ki 67 es una proteína que participa en la regulación del ciclo celular y que se utiliza como marcador de proliferación celular con técnicas de estudio inmunohistoquímico<sup>(11,12)</sup>. El Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen en las ediciones 2011 y 2013, lo incluye como marcador fenotípico para diferenciar entre los subtipos moleculares luminales en cáncer de mama<sup>(7)</sup>, cuya importancia para entender la biología molecular y el

comportamiento clínico de éstas entidades se resaltó en la última edición 2017<sup>(13)</sup>. Sin embargo, el punto de corte para validar el nivel ha ido variando en el tiempo, sin poderse definir con exactitud hasta la fecha<sup>(7)</sup>.

Se sabe que el cáncer de mama afecta, preferentemente a mujeres por encima de los 50 años, con un 10% en menores de 40, y que su incidencia aumenta exponencialmente con la edad<sup>(12,13)</sup>. En el presente trabajo, al comparar las características clínico-patológicas de las pacientes, encontramos que independientemente de la característica evaluada, la edad de presentación promedio fue 55 años siendo el grupo de 40 a 60 años el más afectado, datos similares a los descritos en la literatura<sup>(12)</sup>. Si tomamos en cuenta los diferentes puntos de corte para el Ki 67 según los Consensos de St. Gallen 2011 (Ki67 14%) y 2013 (Ki67 20%); en el primer grupo, las pacientes con Luminal A, Luminal B, Triple negativo y HER2 mayores de 60 años representaron el 40%, 33%, 33% y 28% respectivamente y en el segundo grupo estas cifras correspondieron a 48%, 28%, 33% y 28%. En ambos casos, estos porcentajes son similares a los de la literatura. A pesar de que el cáncer de mama afecta principalmente a mujeres en edad adulta media, y sin menospreciar su incremento en jóvenes, es importante mencionar la dificultad para tomar decisiones terapéuticas en este grupo etario, ya que a los protocolos establecidos deben sumarse la presencia de co-morbilidades, valoración de la capacidad funcional y expectativas de vida<sup>(14,15)</sup>.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico la mayoría de los tumores tienen un perfil neo o adyuvante-responder, con predominio de tumores de tipo luminal, quienes en teoría tienen mejor sobrevida que los otros<sup>(16,17)</sup>. Esta característica se observa también en nuestro estudio, en el que la mayoría de pacientes, pertenecieron al subtipo Luminal B; sin embargo, existen otros trabajos como el de Muñoz et al<sup>(18)</sup>, en el que los subtipos HER2 y Triple negativo son los más frecuentes en mujeres jóvenes. En la presente serie, y sin considerar el punto de corte del Ki 67, encontramos que el subtipo Triple negativo es prevalente en el 56% de los casos entre los 40 y 60 años, y en mayores de 60 años esta cifra alcanza el 33%. Asimismo, Zhao et al<sup>(19)</sup> señalan que el tipo Triple negativo tiene alta prevalencia en grupos de mujeres premenopáusicas. Webster et al<sup>(20)</sup>, también reportaron que la mayor proporción de pacientes perteneciente a las clases HER2 (+) se da en mujeres jóvenes. El 66% de nuestras pacientes HER2 (+) se ubicaron en el grupo de 40 - 60 años, cifras que necesitan ser analizadas en estudios posteriores para ver la interdependencia entre ambas variables.

En relación al tamaño tumoral, utilizamos la clasificación TNM de carcinoma de mama versión 2017, encontrando que la mayoría de los tumores, ya sea Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple negativo tuvieron

tamaños tumorales mayores de 2 y menores o igual a 5 cm (T2), con promedio de 55,9 años, tal como se describe en la sección resultados, los mismos que en relación al valor del Ki 67, no presentan diferencias estadísticas significativas. Estos hallazgos son similares a los descritos por Flores - Luna et al<sup>(21)</sup>, quienes evaluaron a 432 mujeres con cáncer de mama admitidas de 1990 a 1999 en el Hospital General de México encontrando que el 53% (n = 229) presentaron tamaño tumoral T2.

Dentro de los carcinomas de mama con receptores hormonales positivos [RE (+)/ RP (+)] y con HER-2/neu (-), es muy importante diferenciar los pacientes Luminal A del Luminal B, ya que éstos últimos son un subgrupo clínicamente importante asociado con peor pronóstico y que se caracterizan por presentar alto grado histológico y pobre respuesta a la terapia adyuvante sistémica, en comparación con Luminal A<sup>(13,22)</sup>.

Al analizar el grupo de pacientes con cáncer de mama luminal, según la clasificación de St. Gallen del año 2011, con Ki67 de 14%, se observó que, los pacientes Luminal A fueron 25, representado el 15,92% de la serie total. Sin embargo, al adoptar la clasificación del 2013 cuyo Ki67 es 20%, esta población aumenta a 44 pacientes (28,03% de la serie total), lo que se traduce en un incremento porcentual de la población Luminal A de un 12,11%. Recordar que el subtipo molecular Luminal A es el menos agresivo, con bajo grado histológico, que responde a la terapia endocrina, con respuesta variable a la quimioterapia y tiene relativamente mejor pronóstico<sup>(23)</sup>. Dicho cambio también se observa en nuestra población Luminal B, donde según el valor de Ki67 14%, 73 pacientes corresponden a esta categoría (46%), pero al modificarlo a 20% se observa una disminución de esta población a 54 pacientes (34%), con la misma diferencia porcentual de 12% que se explica por la migración de casos de Luminal B al Luminal A.

Dos metaanálisis recientes han reportado una asociación estadísticamente significativa entre la alta expresión de Ki 67 y mayor riesgo de recaída del cáncer de mama y de muerte<sup>(24,25)</sup>. Sin embargo, la evaluación de Ki67 es hasta hoy un tema controversial debido a la falta de consenso sobre el valor del punto de corte de Ki67, habiéndose utilizado porcentajes como 10%, 14%<sup>(4,26)</sup> y 20%<sup>(27,28)</sup>.

Nuestro estudio es el primero en aplicar las puntuaciones cuantitativas de inmunohistoquímica visual Ki67 a los subtipos histológicos y moleculares de cáncer de mama a nivel de la macrorregión norte del Perú.

La utilidad del valor porcentual del Ki 67 en los dos puntos de corte evaluados es controversial; en nuestro estudio el perfil molecular y las características clínico-

patológicas de cáncer de mama fueron relativamente similares, observándose pequeñas diferencias porcentuales estadísticamente no significativas en relación a Luminal A y Luminal B.

Este trabajo representa la base para investigaciones posteriores sobre el tema molecular y su repercusión terapéutica

**Conflictos de interés:** Los autores niegan conflictos de interés.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ornelas-Aguirre JM, Pérez-Michel LM. Clasificación molecular del cáncer de mama: relación con las características clínico-patológicas y el grado histológico en mujeres del noroeste de México. *Cir Cir* 2013; 81: 496 - 507.
- Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagoitia A, Ibáñez B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sani. Navar.* 2011; 34 (2): 219-233
- Perou CM, Sarlie T, Eisen MP et al. Molecular portraits of human breast tumor. *Nature* 2000 406 747 -752
- Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol* 2010; 22 (2):109 - 116.
- Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki 67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16; 103 (22): 1656-64.
- Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfacha C. Clasificación Molecular del cáncer de mama. *Cuad. Cir.* 2011; 25: 67-7
- Gnant M, Thomssen C and Harbeck N. St Gallen/ Vienna 2015. A Brief summary of the consensus discussion. *Breast care* 2015; 10:1124-130
- Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancer* 2015, 9: 518 DOI: 10.3332/ecancer.2015.518
- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki 67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11 (2): 174 - 83.
- Spyratos F, Ferrero-Pois M, Trassard M, Hacène K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cut off value. *Cancer.* 2002; 94 (8): 2151 - 9.
- Panal Cusatia M, Herrera M, Hardisson D, Choqueneira M, Román A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014; 27 (4): 163 - 169.
- Urruticochea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Clin Oncol.* 2005; 23 (28): 7212 - 20.
- Gnant M, Harbeck N and Thomssen C. St Gallen/ Vienna 2017. A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2017;12: 102-107
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5: 224-37.
- McMurdo ME, Witham MD, Gillespie ND. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005; 331: 1036-7.
- Sanchez C, Bakal F, Camus M, Besa P. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores, características clínicas e histopatológicas y resultados del tratamiento con intención curativa. *Rev. méd. Chile* 2013; 141 (12): 1534-154
- Perou C, Sorlie T, Eisen B, Van De Rijnb M, Jeffrey, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- Muñoz M, Fernandez - Acenero M, Martin S, Schneider J. Prognostic significance of molecular classification of breast invasive ductal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280: 43 - 48.
- Zhao J, Liu H, Wang M, Gu L, Guo X, Gu F, et al. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women. *J Surg Oncol* 2009; 100:89-94.
- Webster LR, Lee S, Ringland C, Morey AL, Hanby AM, Morgan G, et al. Poor-prognosis estrogen receptor-positive breast cancer identified by histopathology subclassification. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 6625 - 6633.
- Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 119 - 125.
- Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos* 2012; 2 (1): 3 - 12.
- Ruvalcaba E, Barreda LE, García N, Morales F, Bautista V, Maffuz A. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica

- (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. Gaceta Médica de México 2014; 150 Suppl 2:161-70
24. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer 2007; 96 (10): 1504 - 1513.
  25. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast 2008; 17 (4): 323 - 334.
  26. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. Am J ClinPathol 1995; 104 (1): 42 - 49.
  27. Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C, et al. The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999; 25 (4): 356 - 363.
  28. Joensuu H, Isola J, Lundin M, et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nation wide population based study. Clin Cancer Res 2003; 9 (3): 923 - 930.

**Correspondencia**

Edgar Fermín Yan Quiroz.

**Dirección:** Av. Argentina 210 Urb. El Recreo Trujillo Perú.

**Teléfono:** RPC: 949143402

**Correo:** [edgar\\_yan\\_quiroz@hotmail.com](mailto:edgar_yan_quiroz@hotmail.com)

**Revisión de pares**

**Recibido:** 26/04/2018

**Aceptado:** 20/06/2018