

## Subtipos intrínsecos de cáncer de mama y factores pronósticos en un centro de referencia en Medellín, Colombia. Estudio descriptivo

### Intrinsic subtypes of breast cancer and prognostic factors in a reference center in Medellín, Colombia. A descriptive study

José Mario Evilla-Olmos<sup>1</sup>, William Alberto Álvarez-Beltrán<sup>1</sup>, Yuliana Velásquez-García<sup>2</sup>, Erika Francisca Garrido-Zea<sup>3</sup> , Diana Elizabeth Escudero-Cardona<sup>4</sup> , Oscar Alejandro Bonilla-Sepúlveda<sup>5</sup> 

**Resumen. Introducción.** Entre las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuente en el mundo. Representa una enfermedad heterogénea, debido a que un mismo tipo histopatológico puede tener comportamiento biológico distinto según su clasificación molecular, aportando valor pronóstico y como predictor de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El objetivo de este estudio fue describir la distribución de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama, y su asociación con factores pronósticos, así como las características sociodemográficas y clínicas de pacientes de la Clínica Medellín, entre 2016 y 2019. **Metodología.** Estudio descriptivo, retrospectivo de una base de datos institucional, en el periodo 2016 a 2019. Se analizaron los datos demográficos y clínicos de los registros médicos utilizando estadística descriptiva. **Resultados.** Se incluyeron en el estudio 468 historias clínicas, la mediana de edad al diagnóstico fue de 61 años, y 27 % (n=131) eran menores de 50 años. El tipo histológico más frecuente fue el ductal con un 89,1 % (n=417), y el grado histológico 2 fue el de mayor frecuencia con el 44 % (n=206) de los casos. El subtipo intrínseco más frecuente fue el luminal A con un 32,7 % (n=153), seguido por el luminal B HER2- con 30,1 % (n=141), luminal B HER2+ con 17,3 % (n=81), triple negativo con un 13 % (n=61) y, por último, el HER2 enriquecido con 6,8 % (n=32). **Conclusión.** La distribución de los subtipos intrínsecos del

<sup>1</sup> Médico, Residente de Ginecología y Obstetricia, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Microbióloga y Bioanalista, MSc en Biología. Grupo de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Profesional en Sistemas de Información en Salud, MSc en Salud Pública. Grupo de Investigaciones en Salud Familiar y Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Mastología, MSc en Epidemiología y Salud Pública. Docente de Ginecología y Obstetricia, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia. E-mail: mastologia.bonilla@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:199-209. <https://doi.org/10.36384/01232576.652>.

Recibido el 10 de abril de 2023; aceptado el 29 de mayo de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2023<sup>®</sup>.

cáncer de mama en la población estudiada mostró que el subtipo luminal A fue el más frecuente, mientras que los subtipos triple negativo y HER2 enriquecido fueron los menos frecuentes.

**Palabras clave:** mama, cáncer, neoplasias de la mama, inmunohistoquímica.

**Abstract. Introduction.** Among women, breast cancer is the most common cancer in the world. It represents a heterogeneous disease, because the same histopathological type can have different biological behavior according to its molecular classification, providing prognostic value and as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy. The objective of this study was to describe the distribution of intrinsic subtypes of breast cancer, and their association with prognostic factors, as well as the sociodemographic and clinical characteristics of patients at the Clínica Medellín, between 2016 and 2019. **Methodology.** Descriptive, retrospective study of an institutional database, in the period 2016 to 2019. Demographic and clinical data from medical records were analyzed using descriptive statistics. **Results.** A total of 468 medical records were included in the study, the median age at diagnosis was 61 years, and 27% (n=131) were under 50 years of age. The most frequent histological type was ductal with 89.1% (n=417), and histological grade 2 was the most frequent with 44% (n=206) of the cases. The most frequent intrinsic subtype was luminal A with 32.7% (n=153), followed by luminal B HER2- with 30.1% (n=141), luminal B HER2+ with 17.3% (n=81), triple negative with 13% (n=61) and, finally, HER2 enriched with 6.8% (n=32). **Conclusion.** The distribution of the intrinsic subtypes of breast cancer in the study population showed that the luminal A subtype was the most frequent, while the triple negative and HER2-enriched subtypes were the least frequent.

**Keywords:** breast, cancer, breast neoplasms, immunohistochemistry.

## Introducción

Según el *Global Cancer Observatory* (Globocan) [1], en el año 2020 se presentaron 19.292.789 casos nuevos de cáncer en el mundo, siendo la segunda causa de muerte en los países industrializados después de las enfermedades cardiovasculares, y la novena causa de muerte en Colombia en el 2021 [2]. El cáncer de mama es el cáncer más común a nivel mundial en las mujeres (24,5 %), y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres (15,5 %), ocasionando 684.996 muertes al año [3]. En Colombia, según Globocan, en el 2020 se reportaron 15.509 casos

nuevos de cáncer de mama, causando fallecimiento en 4.411, y similar a lo reportado mundialmente, fue la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres [1].

La estadificación TNM (Tumor, Nodo, Metástasis) es considerada la herramienta de referencia para estimar el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. La octava edición (2018) del manual de estadificación del Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) [4], esboza un nuevo sistema pronóstico de estadificación para el cáncer de mama, que además de las características ana-

tómicas como el tamaño del tumor (T), estado de los ganglios (N) y metástasis (M), reconoce factores biológicos, como los receptores de estrógenos, progesterona, HER2, grado de diferenciación histológica y paneles genéticos.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, debido a que un mismo tipo histopatológico puede tener comportamiento biológico distinto, así como una respuesta al tratamiento diversa [5]. Esta heterogeneidad está dada, entre otros factores, por la gran variabilidad genética e interacción entre distintos genes, lo cual representa un sin fin de posibilidades en cuanto a su expresión fenotípica [6].

Los avances en el conocimiento en la biología molecular, han permitido una mejor comprensión de la carcinogénesis, y mejor aún su aplicación a la práctica clínica [7]. En dicha práctica, es de mayor utilidad conocer la genómica del cáncer de mama que su tipo histopatológico, ya que aporta valor pronóstico y predictivo [8]. La expresión genética de un tumor y su comportamiento biológico ha sido determinada de manera más precisa a través de microarreglos de ADN. En Colombia, la realización de estas pruebas tiene un uso limitado por su alto costo y por la dificultad técnica inherente al procedimiento. Es por eso que la inmunohistoquímica aparece como una mejor opción en el contexto clínico, ya que representa la expresión fenotípica de ciertas proteínas de las células tumorales, y puede considerarse un reflejo de la biología molecular tumoral [7].

El Consenso de St. Gallen, basado en la inmunohistoquímica, ha realizado la división de los tumores malignos de mama en subtipos intrínsecos, lo cual ha demostrado tener valor pronóstico, y predice la respuesta al tratamiento oncológico [9]. Este tiene en cuenta la

expresión del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, por sus siglas en inglés) o la ausencia de estos, y el índice de proliferación celular Ki67, de la siguiente manera:

- Luminal A (RE+, RP $\geq$ 20 %, HER2-, Ki67<20 %).
- Luminal B (RE+, RP<20 % y/o HER2-/HER2+ y/o Ki67 $\geq$ 20 %).
- Con sobreexpresión de HER2 (RE-, RP-, HER2+).
- De tipo triple negativo (RE-, RP-, HER2-) [9,14,17].

El luminal A es el subtipo más común, representa del 40 % al 50 % del cáncer de mama invasivo [10]. Típicamente estos son de bajo grado de diferenciación, con el mejor pronóstico entre todos. El luminal B tiende a ser de mayor grado, tiene un peor pronóstico, mostrando una menor expresión de genes del RE, expresión variable de genes relacionados con HER2, y mayor expresión en genes relacionados con la proliferación [10].

El subtipo con sobreexpresión HER2 comprende el 15 % de los subtipos intrínsecos, se caracteriza por la sobreexpresión del gen *HER2* ubicado en el cromosoma 17 (17q12.16), tiende a ser de alto grado, y tiene un comportamiento clínico agresivo [11]. Por su parte, los triple negativo están asociados a la expresión de genes en células mamarias basales/mioepiteliales normales, incluyendo citoqueratinas basales. Histológicamente, estos suelen ser de alto grado de diferenciación, con índice de proliferación elevado y tienen mal pronóstico [10].

Existen algunas discrepancias entre la clasificación por paneles genéticos

y subtipos intrínsecos, como que solo el 80 % del tipo triple negativo, y el 65 % de los HER2 positivos en el panel genético, corresponden a su subtipo intrínseco [12].

El límite para Ki67 sigue siendo una cuestión de debate. En el consenso de St. Gallen del 2013, el panel de expertos recomendó que la distinción entre los tumores de subtipo luminal A y B podría mejorarse con la inclusión de una expresión del RP $\geq$ 20 % como criterio para definir el subtipo luminal A. Se propuso un Ki67 de 14 % o más para distinguir los tumores luminal B, pero al considerar los estudios genéticos, la mayoría del panel votó por un punto de corte  $\geq$ 20 % [13]. En el consenso de St. Gallen del 2015, la mayoría del panel aceptó un umbral de Ki67 con un rango de 20 % a 29 % para distinguir entre los subtipos luminal A y B [14].

El otro tema polémico es el cáncer de mama con baja expresión (1 % al 9 %) de RE, estos tumores son raros y generalmente se clasifican como cánceres luminales sobre la base de los criterios actuales, sin embargo, son más similares al triple negativo tanto molecular como biológicamente [15].

El objetivo de este estudio fue describir la distribución de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama y los factores pronósticos, así como las características sociodemográficas y clínicas de pacientes de la Clínica Medellín, entre 2016 y 2019.

## Metodología

### Diseño y población

Estudio descriptivo transversal retrospectivo, a partir de la información del

censo de 468 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama, diagnosticadas mediante biopsia y analizadas en la Clínica Medellín, de la ciudad de Medellín, Colombia, entre agosto 1 de 2016 y diciembre 31 de 2019.

### Procedimiento

Los criterios de inclusión fueron mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante y estudio de inmunohistoquímica. Se realizó muestreo secuencial o consecutivo. Se excluyeron a las pacientes con pérdida de información relevante e histología de carcinoma *in situ*. Las variables por medir fueron edad, régimen de seguridad social en salud, lateralidad del tumor, tipo histológico, grado histológico, TNM y la clasificación en subtipos intrínsecos del cáncer de mama.

Para determinar el grado histológico, se utilizó la clasificación de Nottingham [16] que evalúa 3 características: 1) formación de túbulos, 2) pleomorfismo nuclear, y 3) actividad mitótica. A cada característica se le asignó una puntuación de 1 a 3, y la puntuación total se asignó a un grado. El grado I (bien diferenciado) se asignó para una puntuación total de 3 a 5. El grado II (moderadamente diferenciado) se asignó para un puntaje total de 6 a 7. El grado III (mal diferenciado) se asignó para un puntaje total de 8 y 9.

Según la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica, se clasificó el cáncer de mama en subtipos intrínsecos así: 1) luminal A (RE+, RP $\geq$ 20 %, HER2-, Ki7<20 %); 2) luminal B (RE+, RP<20 % y/o HER2-/HER+ y/o Ki67 $\geq$  20 %); 3) con sobreexpresión de HER2 (RE-, RP-, HER2+); y 4) de tipo triple negativo (RE-, RP-, HER2-) [9].

## Análisis estadístico

Se realizó análisis univariado, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y proporciones, y para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión. Para la captura y procesamiento de la información, se utilizaron los programas de Microsoft Excel y el paquete estadístico SPSS versión 22.

## Aspectos éticos

Se contó con el aval del Comité de Bioética de la Corporación Universitaria Remington, con Nro. de Acta 12-2020 del 14 de diciembre de 2020. Comité de Ética del grupo Quirónsalud con Nro. de Acta 10-2020, en el numeral 2.1, expedida el 23 de noviembre del 2020.

## Resultados

Luego de la revisión de las 468 historias clínicas electrónicas, de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por biopsia, en la clínica Medellín, entre agosto 1 de 2016 y diciembre 31 de 2019, se encontró que, entre las variables sociodemográficas, la edad al diagnóstico de las pacientes estuvo entre 19 y 90 años, con una mediana de 61 años (RIC=48-68). Además, que el 86,3 % (n=404) pertenecían al régimen contributivo. Por otro lado, el tipo histológico más frecuente fue el ductal con un 89,1 % (n=417), mientras que el lobulillar fue del 6,6 % (n=31). El grado histológico 2 fue el más frecuente (44 %; n=206), mientras que el menos frecuente fue el grado 1 (18,8 %; n=88) (**tabla 1**).

Se encontró que el subtipo intrínseco más frecuente fue el luminal A con un 32,7 % (n=153), seguido por el lu-

**Tabla 1.** Características clínico-sociodemográficas y patológicas de las pacientes (n=468)

Característica	Frecuencia (%)
<b>Edad (años)</b>	
Mediana	61
Rango intercuartílico (25-75)	48-68
Mínima-máxima	19-90
<b>Régimen seguridad social</b>	
Contributivo	404 (86,3)
Subsidiado	3 (0,6)
Otros	3 (0,6)
Sin dato	58 (12,3)
<b>Lateralidad</b>	
Derecha	237 (50,6)
Izquierda	227 (48,5)
Bilateral	3 (0,6)
Sin dato	1 (0,2)
<b>Tipo histológico</b>	
Ductal*	417 (89,1)
Lobulillar	31 (6,6)
Otros tipos	20 (4,3)
<b>Grado histológico</b>	
1	88 (18,7)
2	206 (44)
3	145 (31)
Sin dato	29 (6,2)
<b>TNM</b>	
Tumor	
T1	159 (34)
T2	176 (37,6)
T3	53 (11,3)
T4	68 (14,5)
Sin dato	12 (2,6)
Nodo	
N0	231 (49,4)
N1	152 (32,5)
N2	54 (11,5)
N3	15 (3,2)
Sin dato	16 (3,4)
Metástasis	
M0	413 (88,2)
M1	21 (4,5)
Pulmonar	8 (1,7)
Ósea	11 (2,4)
Cerebral	2 (0,4)
Sin dato	34 (7,2)

\* También conocido como cáncer de mama invasivo sin tipo especial (NOS). TNM: Tumor, Nodo, Metástasis.

minal B HER2 negativo con un 30,1 % (n=141), luminal B HER2 positivo con 17,3 % (n=81), triple negativo con 13 %

(n=61), y, por último, el HER2 enriquecido con 6,8 % (n=32) (**tabla 2**).

Dentro de las pacientes con subtipo intrínseco luminal A, este fue el más frecuente en mujeres mayores de 50 años (73,8 %; n=113) y el grado histológico más frecuente en este grupo fue el moderadamente diferenciado (grado histológico 2), en el 45,1 % (n=69). Con respecto al tamaño tumoral, la mayoría eran pequeños T1 y T2 (83 %; n=127) y solo 4 pacientes (2,6 %) tenían metástasis. En cuanto al subtipo luminal B, cuando se comparan Luminal B HER2- y HER2+, ambos afectaron en mayor proporción a las mujeres mayores de 60 años (74,5 % y 70,4 %, respectivamente), y el grado histológico 2 fue el más frecuente en ambos grupos (53,9 % versus 45,7 %), aunque el grado histológico 3 tuvo también una frecuencia alta en el Luminal B HER2+ (41,9 %). Por otra parte, en el subtipo triple negativo, hubo una proporción mayor de mujeres mayores de 50 años (63,9 %; n=39), el grado pobremente diferenciado (grado histológico 3) fue el más frecuente (63,9 %; n=39), se encontraron tumores avanzados (T3 y T4) en un 26,2 % (n=16), y un 4,9 % (n=3) tenía metástasis. Por último, el subtipo HER2 enriquecido presentó grado histológico 3 (75 %; n=24) en su mayoría, con una proporción alta de tumores T3 y T4 del 43,8 % (n=14), y el 3,1 % (n=1) presentaba metástasis. Estos hallazgos se muestran en la **tabla 3**.

**Tabla 2.** Distribución por subtipo intrínseco de acuerdo a St. Gallen (n=468)

Subtipo intrínseco	Frecuencia (%)
Luminal A	153 (32,7)
Luminal B HER2 negativo	141 (30,1)
Luminal B HER2 positivo	81 (17,3)
Triple negativo	61 (13)
HER2 enriquecido	32 (6,8)

## Discusión

En literatura latinoamericana en español (SciELO, LILACS), de las publicaciones que describen la clasificación por subtipos intrínsecos en cáncer de mama, el estudio más grande fue el realizado por Reigosa y colaboradores [17] en Venezuela con un total de 4.388 pacientes, mientras que en Colombia fue el estudio de Ossa y colaboradores [18] con 2.200 pacientes. El presente estudio recopila el tercer tamaño de muestra más grande (n=468) en Latinoamérica, por lo que aporta al conocimiento de la distribución por subtipos intrínsecos en la región.

Según la estadística internacional, cerca del 80 % de las pacientes con cáncer de mama son personas mayores de 50 años, y más del 40 % son mayores de 65 años [19], mientras que en la cohorte en Venezuela con 4.388 pacientes [17], la edad promedio fue de 54 años. Lo datos son similares a los encontrados en el presente estudio, donde la mediana de edad fue de 61 años, y el 72 % (n=327) eran mayores de 50 años. Es conocido que el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con la edad, siendo del 1,5 % a los 40 años, del 3 % a los 50 años, y más del 4 % a los 70 años [20].

Se ha observado una relación entre el subtipo intrínseco de cáncer y la edad del paciente, encontrando que los tipos triple negativo se diagnostican con mayor frecuencia en grupos menores de 40 años, mientras que el subtipo luminal A es más común en las pacientes mayores de 70 años [19]. Estos datos son similares a los del presente estudio, donde si se compara entre los subtipos intrínsecos, la mayor proporción en menores de 50 años fue para el subtipo triple negativo (36,1 %), mientras que los tumores subtipo luminal A se

**Tabla 3.** Distribución de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama

Característica		Luminal A n=153 (%)	Luminal B HER2- n=141 (%)	Luminal B HER2+ n=81 (%)	Triple negativo n=61 (%)	HER2 enriquecido n=32 (%)
Edad	≥50 años	113 (73,8)	105 (74,5)	57 (70,4)	39 (63,9)	23 (71,9)
	<50 años	40 (26,2)	36 (25,5)	24 (29,6)	22 (36,1)	9 (28,1)
Grado histológico	GH1	58 (37,9)	21 (14,9)	8 (9,9)	1 (1,6)	0 (0)
	GH2	69 (45,1)	76 (53,9)	37 (45,7)	17 (27,9)	7 (21,9)
	GH3	14 (9,1)	34 (24,1)	34 (41,9)	39 (63,9)	24 (75)
	Sin dato	12 (8,5)	10 (7,1)	2 (2,4)	4 (6,5)	1 (3,1)
<b>TNM</b>						
Tumor	T1, T2	127 (83)	89 (63,1)	58 (71,6)	45 (73,8)	16 (50)
	T3, T4	22 (14,8)	48 (34)	21 (25,9)	16 (26,2)	14 (43,8)
	Sin dato	4 (2,6)	4 (2,8)	2 (2,5)	0 (0)	2 (6,2)
Nodo	N0	93 (60,7)	58 (41,1)	41 (50,6)	29 (47,5)	10 (31,2)
	N1, N2, N3	56 (36,6)	78 (55,3)	38 (46,9)	28 (45,9)	21 (65,6)
	Sin dato	4 (2,6)	5 (3,5)	2 (2,5)	4 (6,6)	1 (3,1)
Metástasis	M0	135 (88,2)	123 (87)	73 (90,1)	54 (88,5)	28 (87,5)
	M1	4 (2,6)	11 (7,8)	1 (1,2)	3 (4,9)	1 (3,1)
	Sin dato	14 (9,1)	7 (5)	6 (7,4)	4 (6,6)	3 (9,3)

TNM: Tumor, Nodo, Metástasis; GH: grado histológico.

encontraron en el 73,8 % de las mujeres mayores de 50 años.

El carcinoma mamario se ha clasificado en 18 tipos histológicos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada uno con un comportamiento clínico diferente [21]. El cáncer de mama invasivo sin tipo especial (NOS), anteriormente conocido como carcinoma ductal invasivo, es el subgrupo más frecuente (80 %) [22], similar a lo encontrado en este estudio que fue del 89,1 %, y no presentó variación relevante entre cada uno de los subtipos intrínsecos.

Los cánceres de mama luminales, son tumores RE positivos que comprenden casi el 70 % de todos los casos de cánceres de mama en poblaciones occidentales [23]; hallazgo similar a lo que

se encontró en este estudio, donde los subtipos luminal A y luminal B suman un 80,1 % (n=375) de los casos, los cuales se han subclasificado como luminal A y B por sus diferentes resultados clínicos.

En los tumores luminales A, la transcripción del RE activa genes cuya expresión es característica del epitelio luminal que recubre los conductos mamarios, presenta una baja expresión de genes relacionados con proliferación celular, clínicamente son de bajo grado, de crecimiento lento, y tienden a tener el mejor pronóstico [23]. En el presente estudio, el subtipo intrínseco más frecuente fue el luminal A con un 32,7 % (n=153), similar a lo encontrado en otro estudio en Colombia con 2.200 pacientes, donde este subtipo correspondió al 37,7 % [18]. Cuando analiza-



mos el subtipo luminal A en el presente estudio, se encuentra que la mayoría de casos corresponde a tumores bien o moderadamente diferenciados en el 83 % (n=127), lo que refleja un mejor pronóstico clínico.

A diferencia del subtipo luminal A, los tumores luminal B son de mayor grado y peor pronóstico, son RE positivos y pueden ser RP negativos y/o HER2 positivos. Además, tienen una alta expresión de genes relacionados con la proliferación (por ejemplo, *MKI67*), y menor expresión de genes o proteínas típicas del epitelio luminal como el receptor de progesterona [23]. En el presente estudio, el segundo subtipo más frecuente fue el luminal B HER2 negativo, en un 30,1 % (n=141) de los casos, similar a los estudios de Ossa y colaboradores [18] y de Bonilla y colaboradores [24], que fueron del 33,1 % y 21 %, respectivamente.

En esta investigación, el tercer lugar en prevalencia fue para el subtipo luminal B HER2+ (17,3 %; n=81), similar a lo encontrado por Ossa y colaboradores [18] que fue de 15,7 %, y Bonilla y colaboradores [24] con el 11,4 %. Adicionalmente, se encontró en el presente estudio que los subtipos luminal B HER2- y HER2+ tuvieron un mayor grado histológico (GH3, pobremente diferenciado) del 24,1 % y 41,9 %, respectivamente, en tanto que para el subtipo luminal A fue del 9,1 %.

El subtipo intrínseco triple negativo está formado por un grupo heterogéneo de cánceres que se caracterizan por presentar negatividad para los RE, progesterona y HER2, y corresponde al 20 % entre los demás subtipos [25], similar a lo encontrado en el presente estudio que fue del 13 % (n=61). Es más común entre mujeres menores de 40 años y mujeres afroamericanas [25].

Aproximadamente el 80 % de los cánceres de mama que surgen de la mutación de la línea germinal BRCA1 son triple negativo, mientras que del 11 % al 16 % de todos los triple negativo albergan mutaciones germinales BRCA1 o BRCA2.

El subtipo triple negativo tiende a ser biológicamente agresivo y a menudo se asocia con un peor pronóstico [26]. La histología más común observada es el carcinoma ductal infiltrante, pero también puede presentarse como de tipo infiltrante con hallazgos medulares, metaplásico y otros tipos infrecuentes como el adenoideo quístico [26].

Con frecuencia se utiliza el término subtipo triple negativo y basal indistintamente; sin embargo, en el perfil de expresión génica, el subtipo triple negativo se puede subdividir en seis subtipos: basal (BL1 y BL2), mesenquimatoso (M), mesenquimal *stem-like* (MSL), inmunomodulador (IM) y receptor de andrógenos luminal (LAR), así como un grupo no especificado (UNS) [27]. Sin embargo, la relevancia clínica de la subtipificación aún no está clara y se necesita más investigación para aclarar su impacto en las decisiones para el tratamiento [28].

Por último, en el presente estudio, el subtipo HER2 enriquecido fue el menos frecuente con el 6,8 % (n=32) de los casos, similar a la literatura internacional que reporta del 10 % al 15 % de los cánceres de mama [12]. Se caracteriza por la alta expresión de HER2 con ausencia de RE y RP. Este subtipo expresa principalmente genes y proteínas relacionados con la proliferación (por ejemplo, ERBB2/HER2 y GRB7), en lugar de los grupos de proteínas y genes luminales y basales [12]. Los cánceres enriquecidos con HER2 crecen más rápido que los cánceres luminales, y solían tener peor pronóstico que los



demás subtipos antes de la introducción de terapias dirigidas anti-HER2; es importante saber que alrededor del 30 % de los tumores enriquecidos con HER2 se clasifican como negativos basado en inmunohistoquímica [12].

Como limitaciones del estudio, está la pérdida significativa de información en algunas variables clínicas, debido a la variabilidad en los registros de las historias clínicas. Además, la muestra corresponde a una única institución, por lo cual no es posible generalizar sus resultados.

## Conclusiones

La distribución de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama en la población estudiada, mostró que el subtipo luminal A fue el más frecuente, en particular en las mujeres mayores de 50 años, con tumores con un grado histológico bajo o medio, y estadios clínicos tempranos, lo que supondría un mejor pronóstico. Por el contrario, los subtipos triple negativo y HER2 enriquecido fueron los menos frecuentes, con tumores pobremente diferenciados y estadios clínicos avanzados, lo cual se asocia a un peor pronóstico.

## Agradecimientos

A la Clínica Medellín por brindar aval para la realización de la investigación. Igualmente, a la Corporación Universitaria Remington por su acompañamiento en todo el proceso de concepción, recolección y análisis de datos.

## Referencias

1. **Global Cancer Observatory-WHO.** Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages. Lyon, France: Cancer today, IARC; 2023. Acceso 15 de marzo de 2023. Disponible en [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0).
2. **Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud), Dirección de Epidemiología y Demografía, Cooperación Bloomberg-Vital Strategies.** Mortalidad en Colombia periodo 2020-2021. Medición de la mortalidad por todas las causas y COVID-19. 2022. Acceso 10 de marzo de 2023. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/mortalidad-colombia-periodo-2020-2021.pdf>.
3. **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Cáncer de mama. Ginebra, Suiza: OMS; 2021. Acceso 11 de marzo de 2023. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. **American Joint Committee on Cancer (AJCC).** Cancer staging manual: Breast cancer. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Eds. 8th ed. Chicago, IL, USA: Springer; 2018.
5. **Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al.** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
6. **Arrechea-Irigoyen MA, Vicente-García F, Córdoba-Iturriagagoitia A, Ibáñez-Beroiz B, Santamaría-Martínez M, Guillén-Grima F.** Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sis San Navarra* 2011;34:219-233. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272011000200008>
7. **Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al.** Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012;21:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.008>.
8. **Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IA, Koolen BB, Wessels LF, et al.** Breast can-

- cer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:63-71. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2620-0>.
9. **Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al.** Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32:1216-1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.
  10. **Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H.** Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-1691. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.9284>.
  11. **Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al.** Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-1167. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.1370>.
  12. **Prat A, Carey LA, Adamo B, Vidal M, Taberner J, Cortés J, et al.** Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju152. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju152>.
  13. **Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al.** Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:R65. <https://doi.org/10.1186/bcr3679>.
  14. **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. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3950-5>.
  15. **Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al.** Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist* 2015;20:474-482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0372>.
  16. **Bloom HJ, Richardson WW.** Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377. <https://doi.org/10.1038/bjc.1957.43>.
  17. **Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández Á.** Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Invest Clin* 2016;57:187-216.
  18. **Ossa-Gómez CA, Gómez-Wolff LR, Ascuntar-Tello J, García-García HI.** Supervivencia global y libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con cáncer de mama. Experiencia de un centro colombiano. *Rev Médica Sanitas* 2015;18:122-132.
  19. **McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ.** Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)* 2015;7:908-929.
  20. **Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS.** Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1311-1321. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh253>.
  21. **Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P.** Pathology and genetics: Tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of tumours series-Volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res* 2004;6:133. <https://doi.org/10.1186/bcr788>.
  22. **Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, et al.** Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008;216:141-150. <https://doi.org/10.1002/path.2407>.
  23. **Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al.** US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
  24. **Bonilla-Sepúlveda OA, Matute-Turizo G, Severiche C.** Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. *CES Med* 2015;29:36-45.

- 25. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR.** Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4614. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004614>.
- 26. Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, Carey LA, King TA.** The 2014 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the cure symposium: triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:874-882. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4279-0>.
- 27. Wang DY, Jiang Z, Ben-David Y, Woodgett JR, Zacksenhaus E.** Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep* 2019;9:19107. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55710-w>.
- 28. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado MR, Albanell J, Chacón JI, et al.** Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget* 2018;9:26406-26416. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25413>.