

Expresión de KI67, P53, BCL2 en el carcinoma de mama en nuestro medio

Dras. Vilma E Rebolledo-P^{1,2,3}, Carla J Colombo-S³

¹Clínica Docente los Jarales. ²Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). ³Departamento Clínico Integral del Sur, Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la expresión del Ki67, p53 y Bcl2 en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en nuestro medio.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de diseño no experimental de tipo transeccional de la expresión por técnica inmunohistoquímica de los marcadores moleculares Ki67, p53 y Bcl2 de casos con el diagnóstico de carcinoma de mama en un grupo de 110 mujeres que acudieron consecutivamente a una consulta de mama en la Clínica Docente los Jarales (CDLJ) durante el período comprendido 2005 - 2011. La muestra fue intencional y conformada por los casos seleccionados del archivo historias de la consulta que cumplieron los siguientes criterios de inclusión.

Resultados: La edad promedio fue de 51,81 años, más del 60 % eran posmenopáusicas. El tumor en la mayoría se localizó en la mama izquierda, Más del 60 % de los tumores tenían un tamaño entre los 2 a 5 cm y más del 80 % metástasis regionales. En más de la mitad de los tumores se observó inmunoexpresión de los receptores hormonales. El 60 % de los tumores correspondieron al subtipo luminal A. El Ki67 se observó en mayor porcentaje de casos en los tumores de pacientes entre 25 a 46 años y el p53 y Bcl2 en aquellos entre 36 a 46 y 58 a 68 años respectivamente. El Ki67, p53 y Bcl2 marcaron en mayor número de casos clasificados estadio clínico II-III, como de tumores entre 2 a 5 cm y con más de 7 ganglios metastásicos.

Conclusión: Es necesario generar aún más evidencia sobre las características propias de nuestra población femenina afectada por la neoplasia para comprender su comportamiento en ellas y racionalizar en consecuencia lo correspondiente a su terapéutica.

Palabras clave: Cáncer de mama. Expresión inmunohistoquímica. Población femenina. Venezuela.

SUMMARY

Objective: To determine the expression of Ki67, p53 and Bcl2 in patients diagnosed with breast cancer in our midst.

Methods: A descriptive, retrospective design nonexperimental transeccional expression by immunohistochemistry of molecular markers Ki67, p53 and Bcl2 in cases with a diagnosis of breast cancer in a group of 110 consecutive women attending a breast query the Jarales Teaching Clinic (CDLJ) during the period from 2005 to 2011. The sample was composed of intentional and file cases selected records of the query that met the following inclusion criteria.

Results: The mean age was 51.81 years, over 60 % were postmenopausal. The tumor was located in most of the left breast, over 60 % of the tumors had a size between 2-5 cm and over 80 % regional metastases. In more than half of the tumors was observed immunoeexpression hormone receptors. 60 % of the tumors corresponded to the luminal subtype A. Ki67 was observed in the highest percentage of cases in tumors from patients aged 25 to 46 years and the p53 and Bcl2 in those between 36 to 46 and 58 to 68 respectively. The Ki67, p53 and Bcl2 marked in more cases classified clinical stage II-III, as tumors between 2-5 cm and more than 7 metastatic nodes.

Conclusion: It is necessary to generate further evidence on the characteristics of our female population affected by neoplasia to understand their behavior accordingly rationalize them and what matches your therapy.

Key words: Breast cancer. Immunohistochemical expression. Female population. Venezuela.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama constituye el tumor maligno más frecuente en la población femenina. Se conoce que en la mayoría de los países del mundo en dicha población representa la primera causa de morbi-mortalidad por cáncer, situación de la cual no escapa nuestro país (1-7). Hasta hace algún tiempo, la mayoría de los esfuerzos, se habían dirigido principalmente al diagnóstico precoz lo que contribuyó a la prolongación de la supervivencia, aunque sin una mejoría sustancial en la mortalidad global. En razón de esa realidad y una gran variabilidad en la evolución clínica de las mujeres afectadas, se han desarrollado durante más de cinco décadas numerosas investigaciones en un número variable de población femenina de otras latitudes (5,7-11).

Actualmente se conocen algunos aspectos de la neoplasia y su relevancia para la evolución de la enfermedad como factores pronósticos, predictivos y clases moleculares (12-16), aceptándose una heterogeneidad biológica de la misma con implicaciones pronósticas y probablemente terapéuticas que aún no han terminado de analizarse. No obstante a pesar de los avances a nivel mundial (12-16), es poco aún lo que sabemos del cáncer de mama en la población femenina del país, algunos trabajos desarrollados en Venezuela (5,7,17-23) exponen diferencias con lo publicado en la literatura internacional y sugieren continuar investigando sobre la base de obvias diferencias (porcentaje de casos en estadios localmente avanzados, étnicas, demográficas, socioculturales y otras) con el resto de dicha población mundial con el objeto de identificar características propias y el desarrollo de herramientas para la evaluación pronóstica y apoyo para el manejo terapéutico. Es así que basados en el significado del estudio inmunohistoquímico para la paciente con cáncer de mama y la inmunotinción poco conocida de otros marcadores moleculares por dicha técnica que nos planteamos como objetivo determinar la expresión del Ki67, p53 y Bcl2 en pacientes con cáncer de mama en nuestro medio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de diseño no experimental de tipo transeccional (24,25) de la expresión por técnica inmunohistoquímica de los marcadores moleculares Ki67, p53 y Bcl2 de casos con el diagnóstico de carcinoma de mama en un grupo de 110 mujeres que acudieron consecutivamente

a una consulta de mama en la Clínica Docente Los Jarales (CDLJ) durante el período comprendido 2005 - 2011. La muestra fue intencional y conformada por los casos seleccionados del archivo de historias de la consulta que cumplieron los criterios de inclusión: Biopsia con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación, resultado anexo del estudio inmunohistoquímico realizado antes de tratamiento neoadyuvante con los clásicos marcadores moleculares (RE, RP, Her-2) y los de interés en la investigación, además de datos clínicos y anatomopatológicos. Se construyó una base de datos relacional y el análisis estadístico e interpretación de los mismos se realizó a través del programa SPSS/PC versión 12. En su momento la determinación de los biomarcadores señalados, se realizó por el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa con el sistema inmunonon de Dako® con los anticuerpos, clones, dilución y punto de corte detallados (Cuadro 1). La positividad de la inmunotinción se valoró para cada marcador por el grado de intensidad de marcaje y la extensión en las células tumorales de acuerdo a una escala semicuantitativa.

RESULTADOS

De los casos estudiados 74,54 % eran procedentes de la región central del país. La edad promedio fue de 51,81 años, con un rango entre los 28 y 87 años (DS: 12,52 años), 31,80 % eran menores de 47 años. Más del 60 % eran posmenopáusicas y menos del 20 % habían recibido terapia hormonal (TH) (Cuadro 2). El tumor se localizó con mayor frecuencia en la mama izquierda (Cuadros 2 y 3), particularmente en el cuadrante superior externo en más de la mitad de los casos, más del 60 % tenía un volumen entre los 2 a 5 cm y la axila fue positiva en más del 90 % de los mismos. Al revisar el estadio clínico predominó el estadio II, más del 60 % de los tumores eran localmente avanzados (Cuadro 3). Se evaluó el resultado de la biopsia y más del 60 % de los tumores tenían un tamaño entre los 2 a 5 cm y más del 80 % metástasis en ganglios regionales. El grado histológico y nuclear fue variable con predominio del I. En la mayoría de los casos se identificó más de 7 ganglios metastásicos (Cuadro 4). La expresión de los marcadores moleculares fue muy variable. En más de la mitad de los tumores se observó inmunoexpresión de los receptores hormonales con predominio de marcaje del RE sobre el RP. El Ki67, la proteína p53 y Bcl2 también marcaron en un alto porcentaje de casos (Cuadro 2 y 5). Al revisar en conjunto la

EXPRESIÓN DE K167, P53, BCL2

Cuadro 1

Anticuerpos monoclonales, clon, dilución, fuente y valores de corte

Anticuerpo	clon	Dilución	Fuente	Valor de corte
RE	1D5	1:100	Dako	≥ 5 % (Positivo)
RP	PgR 636	1:100	Dako	≥ 5 % (Positivo)
Her-2	CerbB2	1:250	Dako	≥ 30 % (Positivo)
Ki67	MIB-1	1:100	Dako	0 % (Negativo)
p53	D07	1:100	Dako	<10 % (Negativo)
Bcl2	124	1:100	Dako	<10 % (Negativo)

Cuadro 2

Características generales de la población

Características	Indicador	n	%
Lugar de nacimiento (Ciudad)	Zulia	2	1,81
	Mérida	3	2,72
	Yaracuy	4	3,63
	Guárico	5	4,54
	Anzoátegui	6	5,45
	Falcón	8	7,27
	Aragua	18	16,36
	Distrito Capital	21	19,09
	Carabobo	43	39,09
	Grupo etario	25 – 35	12
36 – 46		23	20,90
47 – 57		45	40,90
58 – 68		18	16,36
> 69		12	10,90
Menarquía	< 11 años	95	83,36
	>11 años)	15	13,63
Estado hormonal	Pre-menopáusica (<50 años)	41	37,27
	Pos-menopáusica (>50 años)	69	62,72
Terapia de reemplazo hormonal (THR)	Si	22	19,09
	No	88	80
Mama afectada por tumor	Derecha	45	40,90
	Izquierda	65	59,09
Expresión inmunohistoquímica	RE	66	60
	RP	53	48,17
	Her-2	53	48,17
	Ki67	89	80,89
	p53	66	59,98
	Bcl2	83	75,45

n= 110. *TNM AJCC 2003. RE: Receptor de estrógeno. RP: Receptor de progesterona. Her-2: Proteína Her-2. Ki67. Proteína Ki67. p53: proteína p53. Bcl2: Proteína Bcl2.

expresión del RE, RP y Her-2 para identificar la clase molecular, se apreció que 60 % de los tumores correspondieron al subtipo luminal A (Cuadro 5).

Al valorar la inmunoexpresión de los marcadores moleculares objeto de estudio (Ki67, p53, Bcl2) en relación con las características clínicopatológicas de

Cuadro 3
Hallazgos durante la evaluación clínica

Características	Indicador	n	%
Localización del tumor en la mama	CSE ¹	56	50,90
	CSI ²	19	17,27
	CII ³	12	10,90
	CIE ⁴	23	20,90
Tamaño tumoral en centímetros ⁵	<2	2	1,81
	2-5	67	60,90
	>5	41	37,27
Estado de la axila	Negativa	5	4,54
	Positiva	105	95,45
Estadio clínico (TNM ⁶)	I	2	2,72
	IIA	35	31,81
	IIB	34	30,90
	IIIA	23	20,90
	IIIB	15	13,63
	IV	1	0,90

¹CSE: Cuadrante supero externo. ²CSI: Cuadrante supero interno. ³CII: Cuadrante ínfero interno. ⁴CIE: Cuadrante ínfero externo. ⁵Medido solo un diámetro. ⁶TNM AJCC 2003.

Cuadro 4
Resultado del estudio de anatomía patológica

Característica	Indicador	n	%
Tamaño tumoral en cm ¹	< 2	1	0,90
	2-5	69	62,72
	>5	40	36,36
Grado histológico	I	52	47,20
	II	22	20,00
	III	36	32,72
Grado nuclear	I	56	50,90
	II	23	20,90
	III	31	28,18
Émbolos en luces de vasos	Linfáticos	108	98,18
	Sanguíneos	97	88,18
N° de ganglios linfáticos axilares con MT	0	2	1,81
	1-3	16	14,54
	4-6	25	22,72
	>7	67	60,90

n=110. ¹Medida del diámetro mayor del tumor.

mayor interés en el cáncer de mama, se apreció en cuanto al grupo etario un marcaje variable según cada uno. El Ki67 se observó en mayor porcentaje de casos en los tumores de pacientes del grupo etario entre 25 a 46 años, mientras que la proteína p53 y Bcl2 fue

más frecuente en aquellos del grupo entre 36 a 46 y 58 a 68 años respectivamente. De acuerdo al estatus hormonal los anteriores marcaron en mayor número de tumores de pacientes premenopáusicas. Así también se apreció el marcaje de los mismos en mayor número

EXPRESIÓN DE K167, P53, BCL2

Cuadro 5

Subtipo molecular y expresión de los marcadores moleculares

Subtipo	RE		RP		Her-2		Ki67		p53		Bcl2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Luminal A	45	40,9	28	25,45	0	0	38	34,54	25	22,72	33	30
Luminal B	21	19,19	25	22,72	22	20	21	19,09	16	14,54	24	21,81
Her-2+	0	0	0	0	33	30	19	17,27	14	12,72	15	13,63
Triple negativo	0	0	0	0	0	0	11	10	11	10	11	10
Total	66	60,09	53	48,17	53	60	89	80,89	66	59,98	83	75,45

n= 110

Cuadro 6

Expresión inmunohistoquímica de los marcadores moleculares en relación con las características clinicopatológicas

Características clinicopatológica	RE		RP		Her-2		Ki67		p53		Bcl2				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Grupo etario	25 - 35		(12)	10	83,33	8	6,66	7	58,33	11	91,66	7	58,33	10	83,33
	36 - 46		(23)	9	39,13	8	34,78	9	39,13	21	91,3	17	79,91	16	69,56
	47 - 57		(45)	28	62,22	25	55,55	20	44,44	34	75,55	27	60	31	68,88
	58 - 68		(18)	14	50	6	33,33	6	33,33	14	77,77	9	50	17	94,44
	> 69		(12)	5	41,66	4	33,33	7	58,33	9	75	6	50	7	58,33
Estado hormonal	Premenopáusica		(41)	27	65,85	19	46,34	19	46,34	35	85,36	27	65,85	34	82,92
	Posmenopáusica		(69)	39	56,52	13	18,84	17	24,63	54	78,26	39	56,52	49	71,01
Estadio clínico	I		(2)	1	50	2	100	1	50	2	100	1	50	1	50
	IIA		(35)	22	62,85	18	51,42	12	34,25	31	88,57	19	54,28	25	71,42
	IIB		(34)	27	79,41	19	55,88	17	50,0	23	67,64	21	61,76	24	70,58
	IIIA		(23)	8	34,78	8	34,78	12	52,17	20	86,95	14	60,86	19	82,60
	IIIB		(15)	7	46,66	5	33,33	11	73,33	12	80,0	10	66,66	13	86,66
	IV		(1)	1	50	1	100	-	-	1	100	1	100	1	100
Tamaño tumoral	< 2		(1)	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100	1	100
	2-5		(69)	40	57,97	35	87,5	28	40,57	65	94,20	57	82,6	50	72,46
	>5		(40)	18	45	17	42,5	21	52,5	23	57,50	8	20	32	80
Grado histológico	I		(52)	41	78,84	33	63,46	22	42,30	48	92,30	26	41,93	40	76,92
	II		(22)	15	68,18	13	59,09	11	73,33	21	95,45	21	95,45	8	36,36
	III		(36)	9	25	7	19,44	23	63,88	20	55,55	19	52,77	35	97,22
Grado nuclear	I		(56)	46	82,14	35	62,50	21	37,5	46	82,14	35	62,5	43	76,78
	II		(23)	12	52,17	13	56,52	9	39,13	22	95,65	17	73,91	18	78,26
	III		(31)	9	29,03	8	25,80	18	58,06	21	67,74	14	45,16	22	70,96
Ganglios c/MT	0		(2)	2	100	2	100	1	50	2	100	1	50	1	50
	1-3		(16)	15	93,75	11	68,75	13	81,25	16	100	12	75	15	93,75
	4-6		(25)	24	96	21	84,0	18	72	24	96,00	22	88	23	92
	>7		(67)	25	37,31	19	28,35	21	31,34	47	70,14	31	46,26	44	65,67

n= 110

de casos clasificados estadio clínico II-III, así como en tumores con tamaño entre 2 a 5 cm y con más de 7 ganglios metastásicos. De igual forma el Ki67, y p53 se expresaron en mayor porcentaje de casos con grado histológico y nuclear I-II que la proteína Bcl2.

DISCUSIÓN

El conocimiento que sobre el cáncer de mama se tiene hasta el presente, es producto de estudios realizados en mujeres con la enfermedad en su

mayoría de otras latitudes (8,12-14,16,17) conocer los aspectos relacionados con la neoplasia en la población femenina afectada en Venezuela puede plantear una realidad distinta y un significado que debemos conocer (17-19,20,23,26).

Al respecto en este estudio la edad media de las mujeres con cáncer de mama para el momento del diagnóstico fue distinta a la observada en aquellos realizados en otros países (2,3,8,12,13,27), aunque observamos también similitud y diferencias con otros estudios realizados a nivel nacional (7,20,23,26,28), lo que podría ser atribuible al número de casos incluidos en las distintas series, los criterios de selección y exclusión, el centro asistencial donde se llevó a cabo la investigación o las características socioculturales de la población estudiada, aspecto último que reconocemos no es registrado de forma habitual.

En relación con los aspectos clínicos como mama afectada, localización por cuadrante, tamaño tumoral y estadio TNM, también, se apreciaron algunas diferencias al revisar la literatura (2,27,29). Al respecto sostenemos, como otros, que el tamaño de la lesión y el estadio se relacionan con el diagnóstico más tardío y por tanto la evolución natural de la enfermedad en las afectadas, como muy probablemente con la expresión de un perfil inmunohistoquímico y el subtipo molecular del tumor que se conoce guarda relación con la evolución de la neoplasia como lo señalan otras publicaciones (7,12-14,16,17,20,28). En este estudio a diferencia de otros (17,27,29) los tumores en la mayoría fueron T2 y de grado histológico y nuclear I, con un número de ganglios metastásicos variables. El análisis en conjunto de la expresión molecular del RE, RP y Her-2, permitió identificar el subtipo molecular, observando similitud en la distribución del subtipo luminal A con algunas publicaciones (19,20,28,30) aunque también discrepancia con ese hallazgo en otras (12,31).

El Ki67, la proteína p53 y Bcl2 marcaron en un alto porcentaje de casos con variabilidad de acuerdo a los aspectos considerados: subtipo molecular y clínico-patológicos lo que guarda similitud y algunas diferencias con otras publicaciones. Investigaciones han demostrado que tumores malignos de la mama que expresan Her-2, Ki67, p53 y Bcl2 tienen un peor pronóstico y están relacionados con la disminución del intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global independientemente del tamaño del tumor, el grado histológico y el estatus axilar (17,32). Es cierto que la determinación del Ki67, p53 y Bcl2 no se ha considerado en igual forma para conocer las características del comportamiento tumoral y

por tanto la evolución de las afectadas como si sucede con los receptores hormonales y el Her-2 (16,17,20,23,27). En ese sentido los hallazgos en esta serie parecen apuntar a diferencias que deben ser estudiadas para superar el conocimiento del comportamiento teórico del tumor por uno ajustado a la realidad en nuestras pacientes. En conclusión es necesario generar aún más evidencia sobre las características propias de la población femenina afectada por la neoplasia (clínicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas, de perfiles de expresión inmunohistoquímica, molecular y socioculturales) para comprender su comportamiento en ellas y racionalizar en consecuencia lo correspondiente a su terapéutica.

REFERENCIAS

1. Anderson BO, Cazap E. Breast Health Global Initiative (BHGI) outline for program development in Latin America. *Salud Publica de Mex.* 2009;51:309-315.
2. Phillips AA, Jabcoson JS, Magai C, Considine N, Horowicz-Mehler NC, Neugut AI. Cancer incidence and mortality in the Caribbean. *Cancer Invest.* 2007;25:476-483.
3. Cáncer en España-Federación Española de Cáncer de Mama 2009. [Artículo en línea]. Disponible en http://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=8&ved=0CGMQFjAH&url=http%3A%2F%2Ffecma.vinagrero.es%2Fdocumentos%2FEL_CANCER_EN_ESPA%25C3%2591A_2010.pdf&ei=Dp00UqyzI5Oa8wThsoCIAg&usg=AFQjCNF9v_X78P7bZ0EGyDEUWqbCtnAq5w&sig2=0TzTYozcKnly3_GHThwvZA
4. Knaul FM, López CL, Lascano PE, Gómez DH, Romieu I, Torres G. Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. *Salud Pública de México.* 2009;51:138-140.
5. Rebolledo-P VE, Reigosa-Y A, Caleiras-P E, Palacios-CM. Variación de la expresión de marcadores moleculares entre los componentes intraductal e infiltrante del carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:233-243.
6. Anuario de mortalidad 2006. Ministerio del Poder Popular para la Salud. [Artículo en línea]. Disponible: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad.
7. Rebolledo V, Sucre L, Capocefallo M, Saldivia F. Cirugía de rescate en carcinoma de mama localmente avanzado. *Salus.* 2009;13:14-19.
8. Erbas B, Amos A, Fletcher A, Kavanagh AM, Gertig DM. Incidence of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in a screening program by age: Should older women continue screening? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1569-1573.

9. Luke C, Priest K, Roder D. Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006;7:69-74.
10. Van De Vijver, M.J. Modelo multi-etapa de las alteraciones genéticas que conducen al carcinoma de mama. *Rev Esp Patol.* 1999;32:301-305.
11. Parada DD. Biología molecular en el cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2004;16:30-34.
12. 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.
13. Porter P. "Westernizing" women's risk? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med.* 2008;358:213-216.
14. Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Sánchez G. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Pública Mex.* 2009;51:197-207.
15. Rodríguez-Cuevas SA, Luna-Arias JP. Impacto de las firmas genómicas en la decisión terapéutica del cáncer de mama. *Cir Ciruj.* 2007;75:415-417.
16. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj.* 2008;76:87-93.
17. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest. Clín.* 2008;49:69-78.
18. Rebolledo V, Sucre L, Capocéfallo M, Saldivia F. Cirugía de rescate en carcinoma de mama localmente avanzado. *Salus.* 2009;13:14-19.
19. Reigosa A, Fernández Á, Gutiérrez D, Caleiras E, Hardisson D, Espig H, et al. Expresión de p63 y citoqueratina 5/6 en los diferentes tipos moleculares del carcinoma de mama. *Rev Esp Patol.* 2010;43:79-85.
20. 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;22:109-116.
21. Ramírez CA, Italo BG. Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de Ck 5/6. *Rev Venez Oncol.* 2011;23:2-13.
22. Lacruz UJ, Márquez SM, López F, Borges R, Valero RJ, Valero RO. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:98-106.
23. Aguilar D, Carmona P, Saldivia F, Prince J, Ramos S, Gutiérrez N, et al. Carcinoma de mama triple negativo experiencia en instituto de oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño. *Rev Venez Oncol.* 2011;23:246-249.
24. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 4ª edición. México: Mc Graw-Hill; 2006.
25. Dawson B, Trapp R. Bioestadística médica. 2ª edición. México DF: Manual moderno; 1997.
26. Molina M, Reigosa A, Nobrega D, Molina Y. Receptores de estrógeno y progesterona en cáncer de mama: asociación con variables clinicopatológicas. *Salus.* 2001;5:34-42.
27. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiars S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Med Urug.* 2010;26:145-153.
28. Rebolledo-P V, Ferri N, Reigosa-Y A, Caleiras-P E, Fernández-R Y. Perfil inmunohistoquímico y la caracterización molecular del carcinoma de mama en una población venezolana. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:42-45.
29. Quirós-Alpízar J, Arce I, Ramírez-Cisneros B. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Rev Méd Universidad de Costa Rica.* 2010;4:54-64.
30. Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero J, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación?. *Cir Esp.* 2008;84:138-145.
31. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19:264-271.
32. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H, Era S. Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:187.

Correspondencia: Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). Facultad de Ciencias de la Salud, Av. Universidad, Bárbula, Valencia, Venezuela. E-mail. rebvilma@hotmail.com. Fax: +58-241-8666243. Teléfono: +58-241-8666243.