

SUBTIPOS DE CARCINOMA DE MAMA LUMINAL B EN PACIENTES VENEZOLANAS

ANA CECILIA CONTRERAS ¹, ALDO REIGOSA ^{2,3,4}, ÁNGEL FERNÁNDEZ ², CARMEN ELENA MARÍN ⁵, LILIANA CASTILLO ^{4,6}, FELIPE SALDIVIA ⁶, JULIO CASTRO ^{3,4}, NÉSTOR GUTIÉRREZ ⁶, YANEIDA PICO ⁶, VÍCTOR ACOSTA ⁵, VÍCTOR ACOSTA MARÍN ⁵, ALBERTO CONTRERAS ⁵, ANA KARINA RAMÍREZ ⁵, MARTHELENA ACOSTA ⁵

¹CENTRO MÉDICO DR. RAFAEL GUERRA MÉNDEZ, ²INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, ³UNIDAD DE DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, ⁴INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA (IVM), ⁵CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA (CECLINES), CARACAS, ⁶INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: La heterogeneidad del carcinoma de mama subtipo Luminal B, requiere precisión en los subgrupos que lo componen con el fin de obtener mejores resultados. El propósito de este estudio fue investigar en nuestra población la distribución de los subtipos de Luminal B, su relación con algunas variables clínico-patológicas y determinar su evolución. **MÉTODO:** El nivel del receptor de estrógeno, de progesterona, el valor del índice de proliferación Ki-67, expresión de HER2, el subtipo Luminal B se clasificó en 4 categorías: 1. Receptores estrógeno positivo, Receptores de progesterona positivo y Ki-67 $\geq$ 20 %; 2. Receptores estrógenos positivo, Receptores de progesterona negativo y Ki-67 $\geq$ 20 %; 3. Receptores estrógeno positivo, progesterona negativo y Ki-67<20 % 4. Receptores estrógeno positivo, HER2 positivo y cualquier valor de Receptores de

Progesterona y Ki-67. **RESULTADOS:** En 7 009 pacientes, 38,7 % correspondieron a Luminal B, siendo la proporción de los subgrupos la siguiente: 1 (53,8 %), 2 (20,3 %), 3 (12,1 %) y 4 (13,7 %). En la supervivencia global se evidenció que los subtipos 1, 2 y 4 presentaron peor pronóstico que el 3, el cual mostró una sobrevida global media significativamente superior, con diferencia estadísticamente significativa (P<0,001). **CONCLUSIÓN:** En nuestro trabajo factor más relevante para predecir la evolución fue el Ki-67. Sin embargo, es importante que estos hallazgos sean corroborados con mayor número de casos y seguimiento prolongado. Estos diferentes subtipos de Luminal B pudieran significar un cambio de paradigma al requerir tratamientos más precisos.

PALABRAS CLAVE: Subtipo molecular, Ki-67, receptor de progesterona, HER2, supervivencia.

ORCID

Ana C Contreras.	anacontreras6@gmail.com	0009-0007-9726-0704
Aldo Reigosa.	aldo.reigosa@gmail.com	0000-0001-6092-6997
Ángel Fernández	aafermandez@uc.edu.ve	0000-0001-6564-0429
Carmen Marín.	emarin.ceclines@gmail.com	0009-0003-9540-7849
Liliana Castillo.	lilicastil12@gmail.com	0000-0001-7273-4781
Felipe Saldivia.	fesaldivia@gmail.com	0009-0005-1969-1280
Julio Castro.	breslow123@hotmail.com	0009-0004-3515-8446
Néstor Gutiérrez.	ndgm17@yahoo.com	0009-0001-6837-5680
Yaneida Pico.	yaneida215@gmail.com	0009-0008-2031-1785
Víctor Acosta.	acosta.ceclines@gmail.com	0009-0005-4404-4755
Víctor Acosta M.	dr.victoracostamarin@gmail.com	0000-0002-3614-7595
Alberto Contreras	contrerasilva@yahoo.com	0009-0004-2524-8771
Ana K Ramírez.	akramirez@gmail.com	0009-0002-5520-9074
Marthelena Acosta.	mhe0802@hotmail.com	0000-0003-3358-5220

Recibido: 31/05/2026 Revisado: 19/06/2026

Aceptado para publicación: 23/07/2026

Autor de correspondencia: Ana C Contreras.

E-mail: anacontreras6@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: The heterogeneity of the Luminal B subtype of breast carcinoma requires precision regarding its component subgroups in order to achieve better outcomes. The purpose of this study was to investigate the distribution of Luminal B subtypes in our population, their relationship with certain clinicopathological variables, and to determine their clinical course. **METHOD:** Taking into account

Esta obra está bajo una Licencia

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](#)

estrogen receptor and progesterone receptor levels, the Ki-67 proliferation index value, and HER2 expression, the Luminal B subtype of breast cancer was classified into 4 categories: 1. Estrogen receptor positive, progesterone receptor positive, and Ki-67 $\geq$ 20 %; 2. Estrogen receptor positive, progesterone receptor negative, and Ki-67 $\geq$ 20 %; 3. Estrogen receptor positive, progesterone receptor negative, and Ki-67<20 %; and 4. Estrogen receptor positive, HER2 positive, and any progesterone receptor and Ki-67 value.

RESULTS: Out of 7 009 patients, 38.7 % corresponded to Luminal B, with the following proportion among the subgroups: 1 (53.8 %), 2 (20.3 %), 3 (12.1 %), and 4 (13.7 %). Regarding the overall survival, it was evidenced that subtypes 1, 2, and 4 presented a worse prognosis than subtype 3, which showed a significantly higher mean overall survival, with a statistically significant difference ($P<0.001$).

CONCLUSION: In our study, the most relevant factor for predicting clinical course was the Ki-67 index. However, it is important that these findings be corroborated with a larger number of cases and prolonged follow-up. These different Luminal B subtypes could represent a paradigm shift by requiring more precise treatments.

KEY WORDS: Molecular subtype, Ki-67, progesterone receptor, HER2, survival.

INTRODUCCIÓN

La clasificación de los grupos moleculares del carcinoma de mama (CM) se ha complicado por la emergencia de nuevos subtipos. Es el caso del Luminal B (LB), basado en la expresión de HER2, receptor de progesterona (RP) y Ki-67. Este escenario se debe plausiblemente a la heterogeneidad biológica del CM. Los subtipos moleculares determinados mediante inmunohistoquímica (IHQ), se han considerado como uno de los biomarcadores más valiosos para predecir la supervivencia y el beneficio del tratamiento. Si bien, los ensayos moleculares de expresión multigénica ofrecen una precisión y reproducibilidad superiores, estas pruebas no están disponibles para todos los pacientes debido a factores socioeconómicos, especialmente en países en desarrollo. Por lo tanto, en nuestro

país, los subtipos de CM todavía se determinan principalmente mediante métodos de IHQ⁽¹⁾.

La tipificación IHQ del CM se basa en la expresión del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el índice de proliferación Ki-67. Los subtipos intrínsecos incluyen Luminal A (LA), Luminal B (LB), HER2 enriquecido (HER2+++ y Triple Negativo (TN)⁽²⁻⁴⁾. De forma clásica el subtipo luminal tiene un pronóstico más favorable y responde mejor a la terapia antiestrogénica que los tumores de mama RE y RP negativos. Sin embargo, LB es muy heterogéneo y, en ocasiones, presenta características clínicas muy agresivas y no responde a la terapia convencionalmente utilizada para luminales. Particularmente, algunos tumores LB tienen un Ki-67 elevado y peor pronóstico que LA⁽⁵⁾.

En la clasificación de los subtipos intrínsecos de Saint Gallen 2013, se utilizó una combinación de los marcadores inmunohistoquímicos habituales para categorizar los tumores: Ki-67 (alto/bajo) y RP (alto/bajo) con el fin de distinguir LA de LB. Por otro lado, Maisonneuve y col., demostraron que el RP era un factor discriminador para el pronóstico solo en tumores con Ki-67 intermedio (entre 14 % y 20 %), siendo para ellos alto $\geq$ 20 %. Tanto en la clasificación de Saint Gallen 2013 como en la de Maisonneuve, el valor de corte para una RP alta se estableció en $\geq$ 20 %^(6,7).

La expresión de Ki-67 se ha valorado como un factor pronóstico asociado al CM con RE positivo/HER2 negativo; también se considera un biomarcador para la toma de decisiones terapéuticas en este tipo de cáncer. El punto de corte para un Ki-67 alto/bajo se ha acordado en 20 % a partir del Consenso de Saint Gallen 2015^(8,9).

Por su parte, el RP es una diana genética inducida por el RE y un modulador de su comportamiento. Sin embargo, el papel del

RP en la etiología del CM aún es incierto y, su valor como predictor sigue siendo controvertido. Además, cabe destacar que el nivel de expresión del RP y el índice Ki-67, presentan una variación considerable en el subtipo LB. Por lo tanto, se asume al LB como un grupo más heterogéneo biológica y clínicamente, que requeriría una clasificación detallada para definir el valor pronóstico y opciones de tratamiento personalizado^(10,11).

Considerando lo expuesto, el objetivo de este estudio fue investigar la distribución de los subtipos LB, su relación con algunas variables clínico-patológicas y determinar su evolución en nuestra población. Esto último como resultado preliminar de un trabajo prospectivo en curso.

MÉTODO

El presente trabajo se desarrolló en tumores de pacientes con CM, a quienes se les realizó estudio IHQ para RE, RP, HER2 y Ki-67 en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte (HMN), Valencia y en el Centro Clínico de Estereotáxia (CECLINES), Caracas. A fin de establecer el rango de edad, frecuencia y relación de los diferentes subtipos de LB con las otras clases moleculares en una amplia población; se tomaron los valores de IHQ del HMN entre los años 2004 al 2022.

Igualmente, con el propósito de relacionar los subtipos de LB con algunas variables clínico-patológicas y evolución, se consideraron los pacientes con seguimiento en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC) de Valencia y CECLINES entre los años 2016 a 2021; en ambas instituciones se recolectaron los siguientes datos: grado histológico (GH), metástasis ganglionar (MTg), supervivencia global (SG) y expresión de los marcadores clásicos (RE, RP, HER2 y Ki-67); los cuales fueron tomados del informe de biopsia, estudio IHQ previo a tratamiento e historia clínica de cada paciente.

Para determinar la SG en meses, se consideró como punto de corte un seguimiento de hasta 60 meses (5 años) y un mínimo de 36 meses; la supervivencia se evaluó estableciendo el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte, en caso de haber ocurrido antes de los 60 meses.

Se revisaron todos los casos recibidos, excluyendo los siguientes: a. Tumores de otros tejidos diferentes a la mama, b. Aquellos con IHQ posterior a la administración de quimioterapia, c. Otros con Ki-67 negativo debido a defectos de fijación y/o procesamiento y d. Tumores HER2++ sin resultados de hibridación cromogénica o fluorescente in situ (CISH o FISH, respectivamente). Los casos seleccionados se clasificaron, de acuerdo a los parámetros establecidos en Saint Gallen (2015)⁽⁹⁾ y la Organización Mundial de la Salud (2019)⁽¹²⁾, según la expresión de RE, RP, HER2 y Ki-67 como sigue: a. LA: RE+; RP+; HER2-; Ki-67 < 20 %, b. HER2+++ : RE-; RP-; HER2+++ y c. TN: RE-; RP-; HER2-. Los tumores LB se distribuyeron así: 1. RE+; RP+; Ki-67 ≥ 20 %; 2. RE+; RP-; Ki-67 ≥ 20 %; 3. RE+; RP-; Ki-67 < 20 % y 4. RE+; HER2 positivo (3+) y cualquier valor de RP y Ki-67.

La expresión de los marcadores se evaluó mediante IHQ, realizada según la técnica habitual y estándar descrita previamente en otra publicación⁽¹³⁾. El estudio estuvo a cargo de patólogos expertos y según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos. Con la aprobación del Comité de Ética de las instituciones involucradas; finalmente, se realizó un estudio transversal retrospectivo que comparó las variables clínico-patológicas y SG de estos subtipos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM *Statistical Package for Social Sciences*®),

Inc., Chicago, IL). En la estadística descriptiva se expresaron los resultados como media, número absoluto y porcentaje. La asociación entre las variables clínico-patológicas y los subtipos de LB se analizó con la prueba no paramétrica de Chi cuadrado. Para el estudio de la SG se usó el método de Kaplan-Meier. Se consideraron significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Para esta primera fase, se incluyeron un total de 7 009 pacientes. Del total de casos analizados: 24 % correspondieron a LA, 38,7 % a LB, 8,4 % a HER2+++ y 28,9 % a TN. Se logró obtener la

evolución en 357 pacientes. La edad promedio fue de 55,12 años, con un rango de 74 años (20 a 94). Un 12,8 % del total de pacientes eran menores de 40 años, de los cuales 35,7 % tenían tumores LB y 37,5 % resultaron TN (Cuadro 1).

La proporción de los diferentes subtipos de LB fue la siguiente: 1 (53,8 %), 2 (20,3 %), 3 (12,1 %) y 4 (13,7 %). Se destaca que la edad media en años de los subgrupos fue mayor en el 3 (58,46) y menor en el 4 (53,31), con un valor de $P < 0,001$. Un 11,7 % del total de pacientes eran menores de 40 años, de los cuales la gran mayoría correspondían al subgrupo 1 (58 %). El resto de los datos que evidencian la significancia estadística se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Clases moleculares del carcinoma de mama y su relación con la edad de la serie.

Variable		Clases moleculares del carcinoma de mama				
		Luminal A	Luminal B	HER2+++	Triple Negativo	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Casos	---	1 683 (24)	2 710 (38,7)	589 (8,4)	2 027 (28,9)	7 009 (100)
Edad	Media	55,21	55,23	53,27	53,73	55,12
(años)						(Rango 20-94)
Grupos	≤40	152 (18,6)	292 (35,7)	67 (8,2)	306 (37,5)	817 (12,8)
etarios	41-50	362 (22,9)	638 (40,3)	143 (9)	440 (27,8)	1583 (24,8)
(años)	51-60	393 (21,7)	711 (39,2)	174 (9,6)	534 (29,5)	1812 (28,4)
	≥61	641 (29,5)	845 (38,9)	122 (5,6)	563 (25,9)	2 171 (34)
	Total	1 548 (24,3)	2 486 (38,9)	506 (7,9)	1 843 (28,9)	*7 009 (100)

$P < 0,001$. *Se sumaron 626 casos con edad desconocida.

Cuadro 2. Subtipos de tumores Luminal B y su relación con la edad de la serie.

Variable		Subtipos de tumores Luminal B				Total n (%)
		1: RE+, RP+, Ki-67≥20 % n (%)	2: RE+, PR-, Ki-67≥20 % n (%)	3: RE+, RP-, Ki-67<20 % n (%)	4: RE+, RP+/-, HER2+ n (%)	
Casos	---	1 458 (53,8)	551 (20,3)	329 (12,1)	372 (13,7)	2 710 (100)
Edad	Media	54,90	55,47	58,46	53,31	55,23
(años)						
Grupos	≤40	166 (58)	65 (22,7)	18 (6,3)	37 (12,9)	286 (11,7)
etarios	41-50	357 (56,6)	107 (17)	60 (9,5)	107 (17)	631 (25,7)
(años)	51-60	376 (53,5)	159 (22,6)	83 (11,8)	85 (12,1)	703 (28,7)
	≥61	449 (53,9)	175 (21)	126 (15,1)	83 (10)	833 (34)
	Total	1 348 (55)	506 (20,6)	287 (11,7)	312 (12,7)	*2 710 (100)

$P < 0,001$. *Se sumaron 257 casos con edad desconocida.

Se pudo constatar que la mayoría (65,2 %) de los tumores con $RP < 20\%$ tenían un $Ki-67 \geq 20\%$ y peor evolución (Cuadro 3 y Figura 1,

respectivamente), aunque cuando hubo un $RP \geq 20\%$ se incrementó el número de casos con índice de proliferación alto ($P < 0,001$) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Relación entre el subtipo Luminal B según el punto de corte del índice de proliferación Ki-67 y la expresión del receptor de progesterona.

Variable		Índice de proliferación Ki-67 (%)		
		<20 n (%)	≥20 n (%)	Total n (%)
Receptor de progesterona (%)	<20	363 (34,8)	680 (65,2)	1 043 (38,7)
	≥20	41 (2,5)	1 609 (97,5)	1 650 (61,3)
	Total	404 (15)	2 289 (85)	*2 710 (100)

$P < 0,001$. *Se sumaron 17 casos con RP o Ki-67 desconocida.

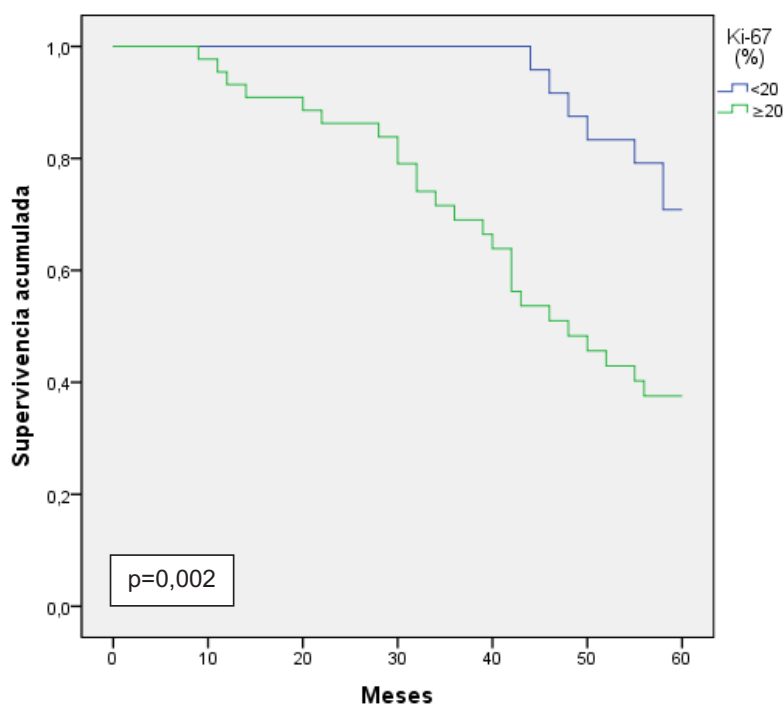


Figura 1. Análisis de supervivencia global de tumores Luminal B con receptor de progesterona $< 20\%$ según el punto de corte del índice de proliferación Ki-67 ($n=357$).

Por otra parte, solo en 150 casos se conoció la frecuencia de MTg; siendo el subgrupo 1 el que tuvo mayor proporción (72,9 %) de metástasis ganglionar en comparación a los otros subtipos, con significancia estadística (Cuadro 4). El subgrupo 2 con MTg mostró el mayor

porcentaje de GH III (88,9 %, dato no mostrado en el Cuadro). Cabe destacar, que la mayoría de los tumores LB con MTg tenían un Ki-67 ≥ 20 %, algo que se relacionó con mal pronóstico ($P=0,006$) (Figura 2).

Cuadro 4. Relación entre los subgrupos Luminal B y las metástasis ganglionares.

Luminal B		Metástasis ganglionar		
		No	Sí	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Subgrupos	1	19 (27,1)	51 (72,9)	70 (46,7)
	2	7 (21,2)	26 (78,8)	33 (22)
	3	3 (13,6)	19 (86,4)	22 (14,7)
	4	12 (48)	13 (52)	25 (16,7)
Total		41 (27,3)	109 (72,7)	150 (100)

$P=0,044$

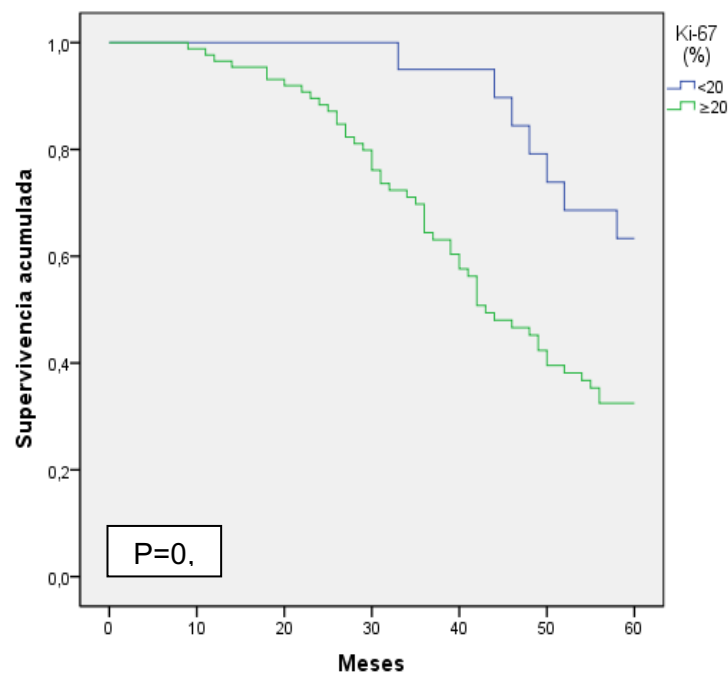


Figura 2. Análisis de supervivencia global de tumores Luminal B con metástasis ganglionar según el punto de corte del índice de proliferación Ki-67.

En relación a las clases moleculares del CM, cabe destacar que el subtipo LB mostró una SG intermedia entre LA y los subtipos HER2+++ y TN (Figura 3).

Al desglosar el grupo de tumores LB, se observa cómo el grupo 3 tiende a tener un

comportamiento más similar a LA, a diferencia de los otros subgrupos (1, 2 y 4). También, se destaca que el subgrupo 4 (HER2+ con RE+) se comporta mejor que el tipo HER2 enriquecido, como habría de esperarse.

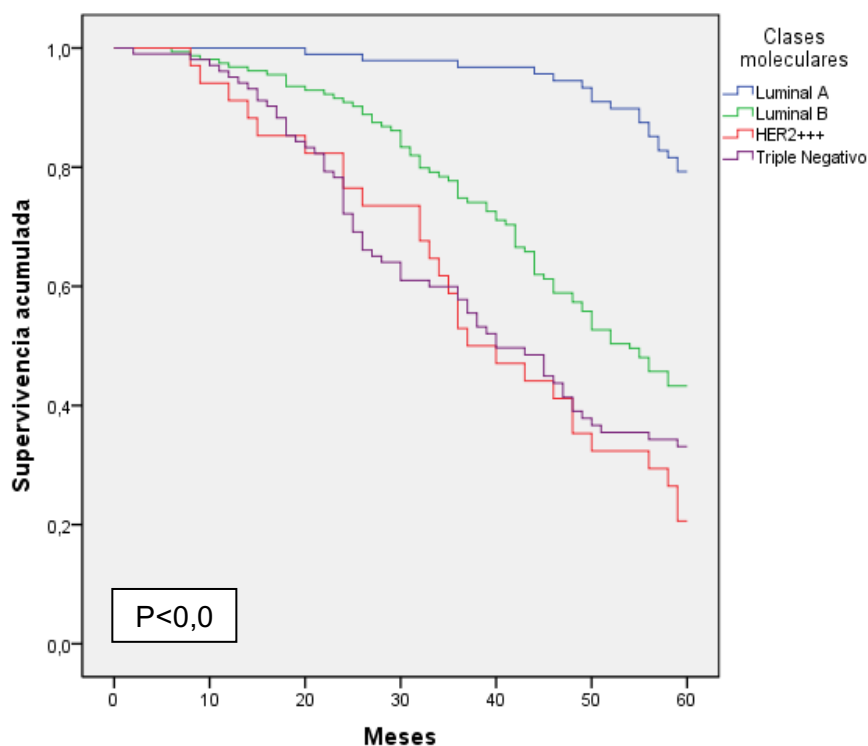


Figura 3. Análisis de supervivencia global de las principales clases moleculares del carcinoma de mama (n=357).

DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes, las clases moleculares se distribuyeron de una forma similar a trabajos previos⁽¹³⁻¹⁶⁾, en donde LB de acuerdo con los parámetros recientes de Saint Gallen⁽¹⁷⁾ mostró una mayor frecuencia que LA y una proporción de TN superior a lo mencionado en otras publicaciones⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Este hallazgo

podría deberse a la distribución particular de las diferentes categorías moleculares en la población latina y afro-americana^(14,21,22).

El carcinoma de mama en mujeres jóvenes presentó aspectos especiales: aquellas pacientes LB menores de 40 años mostraron una frecuencia cercana a los TN, lo cual sugeriría un comportamiento más agresivo de lo esperado para dicha clase molecular^(23,24).

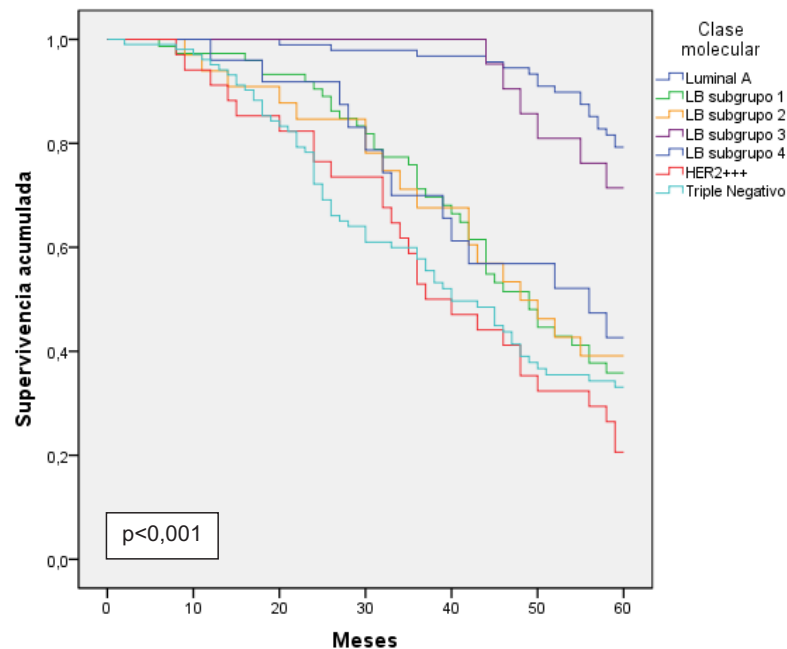


Figura 4. Análisis de supervivencia global según el reagrupamiento de los subtipos del carcinoma de mama Luminal B (LB) vs. Luminal A, HER2+++ y Triple Negativo (n=357).

En esta serie se incluyó LB HER2 positivo dentro de los subtipos analizados. En los subgrupos de pacientes RE+ y RP-, la expresión de Ki-67 fue determinante como factor pronóstico de la evolución ^(10,25). La data obtenida es consistente con el trabajo de Van Asten y col., donde se manifiesta que el RP negativo es predictivo de mal pronóstico pero dependiente del índice de proliferación, siendo determinante en los tumores con alto nivel de Ki-67. En dicha investigación, no se alcanzaron niveles de significancia estadística pero sus resultados dejan entrever esta probable asociación ⁽²⁶⁾.

Al relacionar los subgrupos de LB con algunas variables clínico-patológicas, se encontraron los siguientes datos adicionales: a. Una mayor frecuencia de MTg en el grupo 1, b. Pacientes del subgrupo 2 que presentaron MTg tuvieron una mayor proporción de GH III y c. La mayoría de

los tumores LB con MTg y Ki-67 alto mostraron una peor supervivencia. Es importante acotar que, aunque el Ki-67 se considera un marcador pronóstico inestable, en nuestro medio sigue siendo de gran importancia por la limitada accesibilidad a las plataformas genómicas.

Desde el establecimiento de las clases moleculares por Perou y col., ⁽²⁷⁾ en el año 2000, así como en otros estudios posteriores, LB aparece con una evolución intermedia entre LA y los tipos HER2+++ y TN ^(11,14,28). Con las recientes reagrupaciones de LB, observamos que éste se disgrega en curvas diversas ^(10,11). Sin embargo, en nuestra serie, el subgrupo 3 tiene una proyección similar a LA y los otros tres subtipos incluyendo el subgrupo LB HER2 positivo, presentan curvas similares a TN y HER2+++. Este último hallazgo difiere de lo publicado por Yang y col., quienes se refieren al subgrupo

RE+, RP- y Ki-67 $\geq$ 20 % (grupo 2 en nuestra serie) como el de peor pronóstico, mientras el subgrupo 1 presentó una SG intermedia en su trabajo ⁽¹⁰⁾. Además, no están incluidos los LB HER2 positivo en su serie. Nuestros datos podría ser una evidencia más de la importancia de determinar las características moleculares de cada población.

A pesar de su reconocida heterogeneidad, hasta hace poco los LB se habían agrupado en una sola categoría. La primera subclasificación de estos, se realizó con base en la expresión de HER2. Recientemente, se ha hecho relevante el estado de RP y el valor de Ki-67. En conclusión, en nuestro trabajo el factor más relevante para predecir la evolución fue el índice de proliferación. Sin embargo, es importante que estos hallazgos sean corroborados con un mayor número de casos y un seguimiento prolongado.

Estos diferentes subtipos de LB pudieran significar un cambio de paradigma al sugerir tratamientos más precisos.

Contribución de autoría:

Todos los autores asumen la responsabilidad por la integridad y exactitud de los contenidos. Financiamiento: Este trabajo no recibió aporte financiero de entes públicos ni privados.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):136-141.
2. Hashmi AA, Bukhari U, Najam J, Dowlah T, Ali AH, Diwan MA, et al. Luminal B, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu), and Triple-Negative Breast Cancers Associated with a Better Chemotherapy Response Than Luminal A Breast Cancers in Postneoadjuvant Settings. *Cureus*. 2023;15(6):e40066.
3. CyrAE, Margenthaler JA. Molecular profiling of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):451-462.
4. Hashmi AA, Edhi MM, Naqvi H, Khurshid A, Faridi N. Molecular subtypes of breast cancer in South Asian population by immunohistochemical profile and Her2neu gene amplification by FISH technique: Association with other clinicopathologic parameters. *Breast J*. 2014;20(6):578-585.
5. 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.
6. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-109.
7. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. A. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(3):R65.
8. Lundgren C, Bendahl PO, Borg Å, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: A contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):459-467.
9. 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(2):257-263.
10. Yang ZJ, Liu YX, Huang Y, Chen ZJ, Zhang HZ, Yu Y, et al. The regrouping of Luminal B (HER2 negative), a better discriminator of outcome and recurrence score. *Cancer Med*. 2023;12(3):2493-2504.
11. Park C, Park K, Kim J, Sin Y, Park I, Cho H, et al. Prognostic values of negative estrogen or progesterone receptor expression in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):244.
12. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-185.
13. Reigosa A, Hardisson D, Sanzi F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández A. Subclassification of the molecular types of breast cancer based on the expression of immunohistochemical markers and evolution. *Invest Clin*. 2016;57(2):187-216.

14. Reigosa A, Caleiras E, Castro J, Castillo L, Saldivia F, Romero R, et al. Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. *Rev Venez Oncol*. 2021;33(3):176-186.
15. López-Loyo E, López-Jelenkovic D. Subtipos moleculares de cáncer de mama basados en estudios de inmunofenotipo. *Gac Méd Caracas*. 2023;131(1):74-91.
16. Subtipos de cáncer de mama. En: Mayrovitz HN, editor. *Cáncer de mama*. Brisbane AU: Publicaciones Exon; 2022. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583818/>
17. Untch, M, Banys-Paluchowski, M, Brucker SY, Denkert C, Fasching PA, Haidinger R, et al. Treatment of Patients with Early Breast Cancer: 19th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Discussed against the Background of German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2025; 85(7):677-693.
18. van Doijeweert 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.
19. Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A. Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas. *Biomed*. 2021; 41(3):531-540.
20. 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(5):e1000279.
21. Ortiz AP, Frías O, Pérez J, Cabanillas F, Martínez L, Sánchez C, et al. Breast cancer molecular subtypes and survival in a hospital-based sample in Puerto Rico. *Cancer Med*. 2013;2(3):343-350.
22. John EM, Koo J, Phipps AI, Longacre TA, Kurian AW, Ingles SA, et al. Reproductive characteristics, menopausal status, race and ethnicity, and risk of breast cancer subtypes defined by ER, PR and HER2 status: The Breast Cancer Etiology in Minorities study. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):88.
23. Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ, Bleyer A, Johnson RH. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. *JCO Oncology Practice*. 2021; 17(6):305-313.
24. Walbaum B, García-Fructuoso I, Martínez-Sáez O, Schettini F, Sánchez C, Acevedo F, et al. Hormone receptor-positive early breast cancer in young women: A comprehensive review. *Cancer Treatment Reviews*. 2024;129:102804.
25. Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221122725.
26. Van Asten K, Slembrouck L, Olbrecht S, Jongen L, Brouckaert O, Wildiers H, et al. Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(2):165-171.
27. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
28. Esmati M, Monfaredi F, Vakili Sadeghi M, Ranaii M, Ghorbani H, Sedaghat S, et al. Comparison of disease-free survival in breast cancer molecular subtypes. *Caspian J Intern Med*. 2025;16(1):141-150.