

Relevancia pronóstica de la proteína B cell lymphoma 2 (Bcl-2) en los subtipos moleculares intrínsecos del carcinoma de mama

Drs. Ángel Fernández^{1,2}, Eddy Mora^{1,3}, Eduardo Caleiras⁴, Daniela Hernández¹, Francis Ojeda¹, Luisa Ojeda¹, Liliana Castillo³, Felipe Saldivia³, Aldo Reigosa¹

RESUMEN

Introducción: El B cell lymphoma 2 (Bcl-2) es una proteína anti-apoptótica que promueve la supervivencia de las células tumorales. A pesar de lo anterior, en el cáncer de mama se ha informado que su expresión es un factor pronóstico favorable.

Objetivo: Evaluar el valor pronóstico de Bcl-2 según el subtipo molecular en mujeres venezolanas con cáncer de mama. **Métodos:** La relación entre la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de Bcl-2, las variables clínico-patológicas y la supervivencia global (SG) media se analizó en 178 pacientes, cuyos tumores se clasificaron de acuerdo a lo establecido en el Consenso de St. Gallen 2015 y en función de la expresión IHQ de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y el índice de proliferación (Ki-67): Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo (TN). **Resultados:** Un total de 84 pacientes (47 %) tuvieron tumores positivos para Bcl-2, los cuales se asociaron significativamente con un grado histológico bajo (I y II), estadio clínico iniciales (I y II) y Ki-67 (<20 %). En los subtipos Luminales la expresión de Bcl-2 mostró un pronóstico mejor pero sin significancia estadística. Por el contrario, hubo un efecto pronóstico significativo ($P=0,017$) de la expresión de Bcl-2 en el subtipo TN, con SG media significativamente menor en comparación de la SG obtenida en los tumores Luminal A con Bcl-2 positivo. **Conclusión:** La expresión de Bcl-2 es un marcador

de buen pronóstico en todos los subtipos moleculares, con significancia estadística sólo en el subtipo TN. **Palabras clave:** Bcl-2. Pronóstico. Subtipos moleculares intrínsecos.

SUMMARY

Introduction: B cell lymphoma 2 (Bcl-2) is an anti-apoptotic protein that promotes the survival of tumor cells. In spite of the above, breast cancer has been reported to be a favorable prognostic factor. **Objective:** To evaluate the prognostic value of Bcl-2 according to the molecular subtype in Venezuelan women with breast cancer. **Methods:** The relationship between immunohistochemical expression (IHC) of Bcl-2, clinical-pathological variables and overall survival (OS) was analyzed in 178 patients, whose tumors were classified according to the provisions of the Consensus of St. Gallen 2015 and based on the expression of IHC of the hormonal receptors (estrogen and progesterone), the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and the proliferation index (Ki-67): Luminal A, Luminal B, HER2 and Triple Negative (TN). **Results:** A total of 84 patients (47 %) had tumors positive for Bcl-2, which were significantly associated with a low histological grade (I and II), initial clinical stage (I and II) and Ki-67 (<20 %). In the Luminal subtypes the expression of Bcl-2 showed a better prognosis but without statistical significance. On the contrary, there was a significant prognostic effect ($P=0.017$) of the

¹Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. ²Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. ³Hospital Oncológico

Dr. Miguel Pérez Carreño, Valencia, Venezuela. ⁴Unidad de Diagnóstico Anatomopatológico. Hospital Metropolitano del Norte. Valencia, Venezuela.

Autor de correspondencia: Ángel Fernández. Correo electrónico: aafernandez@uc.edu.ve. Teléfono celular: +58-0241-8666243.

*expression of Bcl-2 in the TN subtype, with significantly lower mean OS in comparison to the OS obtained in Luminal A tumors with Bcl-2 positive. **Conclusion:** Bcl-2 expression is a marker of good prognosis in all molecular subtypes, with statistical significance only in the TN subtype.*

Key words: Bcl-2. Prognosis. Intrinsic molecular subtypes.

Conflicto de interés: Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

El Bcl-2 fue identificado por primera vez como el gen implicado en los linfomas B de células foliculares. Codifica una familia de proteínas de 25 Kd que se localizan en la membrana externa mitocondrial, en la envoltura nuclear y en el retículo endoplásmico de las células (1,2). Particularmente, la proteína Bcl-2 tiene una función anti-apoptótica e inhibe la muerte celular, lo que resulta en la supervivencia celular prolongada. Se expresa con frecuencia en el epitelio mamario normal y está regulado positivamente por el estrógeno. Asimismo, está sobreexpresado en muchos cánceres y contribuye a la iniciación, progresión del tumor y resistencia a la terapia (1-4).

En el cáncer de mama, la expresión de la proteína se ha asociado con pronóstico favorable junto a otros marcadores diferenciados, tales como la expresión del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), ausencia de expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), baja tasa de proliferación o índice de proliferación (Ki-67) bajo (<20 %), entre otros (4-6). Cabe destacar que muchos estudios han examinado la importancia clínica de la expresión de Bcl-2 en el cáncer de mama y en la mayoría se ha reportado que la expresión de Bcl-2 predice un resultado clínico favorable, lo cual es sorprendente teniendo en cuenta la naturaleza anti-apoptótica de la proteína. Sin embargo, la relación de esta con marcadores diferenciados y la regulación positiva que ejercen los estrógenos sobre el Bcl-2 en el cáncer de mama, parecen ser responsables de su asociación con un buen pronóstico (5-9).

En los subtipos moleculares intrínsecos definidos en función de la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de RE, RP, HER2 y Ki-67: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo (TN), algunos estudios han informado consistentemente una asociación entre la expresión de Bcl-2 y una mejor supervivencia en pacientes con cáncer TN (10-13). Aunque el mecanismo para las diferencias en el pronóstico de los subtipos moleculares permanece poco claro, se piensa que la función de Bcl-2 depende del subtipo molecular, considerando que la expresión de la proteína obedece al estado del RE, el cual está presente en los tumores Luminales pero ausente en los subtipos HER2 y TN (8,12,13). Por otra parte, otros autores sugieren que el efecto pronóstico paradójico favorable de Bcl-2 en el cáncer de mama podría estar relacionado con sus funciones no apoptóticas, considerando que el aumento de su expresión puede interrumpir el equilibrio con otros miembros de la familia Bcl-2, incluida la expresión de proteínas pro-apoptóticas (12,13).

Para dilucidar el papel patobiológico de Bcl-2 en el cáncer de mama en mujeres venezolanas, en el presente trabajo se evaluó la expresión de Bcl-2 mediante la IHQ en matrices de tejidos y los resultados se compararon con otras variables clínico-patológicas y los subtipos moleculares del carcinoma de mama.

MÉTODO

El presente estudio se realizó en mujeres con cáncer de mama en seguimiento en el Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño (HOMPC) de Valencia, Venezuela entre los años 2000 al 2010. Con la aprobación del Comité de Ética y de la Comisión de Investigación del HOMPC, se conformó una serie no aleatoria, de tipo intencional, con 178 pacientes, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: a) Diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama sin otra especificación, o mixto, con componente ductal predominante, b) Resultados de los niveles de expresión inmunohistoquímica del RE, RP, HER2 y Ki-67 y c) Disponibilidad de las preparaciones histológicas y bloques de parafina respectivos correspondientes al diagnóstico inicial en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica

del HOMPC.

En base a los resultados previos del análisis IHQ del RE, RP, HER2 y Ki-67 y de acuerdo a los criterios aceptados en el Consenso de St. Gallen 2015 (9), se clasificaron los casos de cáncer como sigue: Luminal A, RE ($\geq 1\%$), RP ($\geq 20\%$), HER2 (-) y Ki-67 ($< 20\%$); Luminal B, RE ($\geq 1\%$), HER2 (+) y cualquier RP y Ki-67 o RE ($\geq 1\%$), HER2 (-) y Ki-67 ($\geq 20\%$) o RP ($< 20\%$); HER2, RE (-) RP (-) HER2 (+) y TN, RE (-) RP (-) HER2 (-).

Definición de variables clínico-patológicas.

a) Edad: Al momento del diagnóstico, como variable cuantitativa; b) Grado histológico (GH): Se establecieron las tres categorías clásicas, correspondiendo el GH I a los tumores bien diferenciados y el GH III a los pobremente diferenciados; c) Estadio clínico (EC): Se tomó el que figura en la historia clínica de cada mujer, establecido por el Servicio de Patología Mamaria del HOMPC. Se consideraron los cuatro EC mayores: I, II, III y IV y d) Supervivencia global (SG) (meses): Se consideró como punto de corte un seguimiento de 60 meses (5 años), con un mínimo de 36 meses. Se evaluó únicamente la SG, estableciendo el tiempo de supervivencia como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte en caso de haber ocurrido antes de los 60 meses.

Construcción de la matriz de tejidos. Las muestras tisulares se fijaron en formol y se incluyeron en parafina siguiendo los métodos convencionales. De los bloques de parafina se obtuvieron secciones histológicas de 4 μm de espesor que, posteriormente, se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se revisaron las preparaciones histológicas y se seleccionaron cuidadosamente las zonas con tumor, marcando esas mismas áreas en el bloque de parafina, a fin de construir las matrices de tejido según lo descrito en la literatura (14).

Inmunohistoquímica. Luego de la desparafinación e hidratación de las muestras, la recuperación antigénica se realizó en el Isotemp Water Bath (modelo Isotemp 205, Fisher Scientific®) con un tampón Tris-EDTA pH=9 (Dako) a 95 °C. Seguidamente, los cortes se lavaron en agua destilada y a continuación en tampón Tris pH=7,4 a temperatura ambiente. El bloqueo de la peroxidasa endógena se realizó

con peróxido de hidrógeno al 3 % en metanol. Consecutivamente, se realizó la incubación con el anticuerpo primario (dilución 1:100, clon 124, marca Dako) en cámara húmeda a temperatura ambiente. Las muestras se lavaron en tampón Tris pH=7,4 y se añadió el anticuerpo secundario (Envision, Dako). Finalmente, la inmunotinción se reveló mediante la aplicación del cromógeno diaminobencidina. El montaje de los cortes se efectuó con resina sintética (DPX), para su visualización posterior en el microscopio (marca Zeiss Axiostar Plus). En la valoración de la expresión de la proteína Bcl-2, se consideró un resultado positivo cuando existía $> 10\%$ de inmunexpresión y refiriendo el resultado negativo cuando había expresión en $\leq 10\%$ de las células tumorales.

Considerando la inmunexpresión del Bcl-2 y Ki-67, se determinó el índice Ki-67/Bcl-2 el cual se consideró bajo, cuando la expresión de Ki-67 $< 20\%$ y Bcl-2 $> 10\%$ y un índice Ki-67/Bcl-2 alto, cuando la expresión de Ki-67 $\geq 20\%$ y Bcl-2 $\leq 10\%$. Dicho índice se correlacionó posteriormente con la SG.

Análisis estadístico. El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versión 22). Los resultados se expresaron como media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas y como número absoluto y porcentaje en las cualitativas. La asociación entre las variables clínico-patológicas, subtipos moleculares y marcador inmunohistoquímico se analizó con la prueba de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. El estudio de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideraron significativos valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de 51 años, con un rango de 51 años (29-80 años). Un 49 % tenían 50 años de edad o menos y un 51 % eran mayores de 50 años. El estadio clínico más frecuente fue el III (60 %), seguido por el II (32 %), abarcando entre ambos el 92 % de los casos. Los EC I y IV estuvieron escasamente representados. Histológicamente,

un 11 % fueron grado I, un 52 % grado II y un 37 % grado III. Por otra parte, y en base al porcentaje de expresión para RE, RP, HER2 y Ki-67 se establecieron las clases moleculares clásicas obteniendo los siguientes porcentajes: Luminal A 30 %, Luminal B 27 %, HER2 11 % y TN 32 %.

El índice de proliferación Ki-67 determinado por inmunohistoquímica fue menor de 20 % en el 38 % de los casos y mayor a 20 % en el 62 % de los tumores. A su vez, la expresión de Bcl-2 en las células tumorales malignas de la mama fue de 47 %, aunque la ausencia de expresión de la proteína se evidenció en el 53 % de los casos. El cociente de la expresión de Ki-67 y Bcl-2, es decir, el índice Ki-67/Bcl-2 alto fue el más frecuente (62 %).

Se logró obtener el seguimiento de 163 mujeres. El tiempo de seguimiento para las mujeres no fallecidas varió de 36 a 112 meses. La supervivencia global media fue de 45 meses con desviación típica de ± 16 meses y un rango de 58 meses (2 a 60 meses). Un 59 % de las mujeres fallecieron por la neoplasia a lo largo del seguimiento, mientras que un 41 % permanecieron vivas durante el lapso del mismo. Los principales datos clínico-patológicos de las mujeres incluidas en este estudio se detallan en el Cuadro 1.

La Figura 1 muestra ejemplos representativos de los patrones de expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 determinados en la serie.

El porcentaje de positividad de expresión de Bcl-2 de acuerdo a las variables clínico-

Cuadro 1
Características clínico-patológicas de la serie

Variable		n (%)
Edad (años): media (rango)	---	51 (29-80)
Grupos etarios (en años)	≤50	88 (49)
	>50	90 (51)
Grado histológico	I	20 (11)
	II	92 (52)
	III	66 (37)
Estadio clínico	I	8 (4)
	II	57 (32)
	III	106 (60)
	IV	7 (4)
Subtipo molecular intrínseco	Luminal A	54 (30)
	Luminal B	48 (27)
	HER2	19 (11)
	Triple Negativo	57 (32)
Expresión de Ki-67	<20 %	67 (38)
	≥20 %	111 (62)
Expresión de Bcl-2	Negativo	94 (53)
	Positivo	84 (47)
Índice Ki-67/Bcl-2	Bajo (Ki-67 <20 %/Bcl-2 >10 %)	68 (38)
	Alto (Ki-67 ≥20 %/Bcl-2 ≤10 %)	110 (62)
	---	45
Supervivencia global (meses) Estado (n=163)	Viva	66 (41)
	Fallecida	97 (59)

RE= Receptor de estrógeno; RP= Receptor de progesterona; HER2= Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; Bcl-2= B cell lymphoma 2; Ki-67= Índice de proliferación.

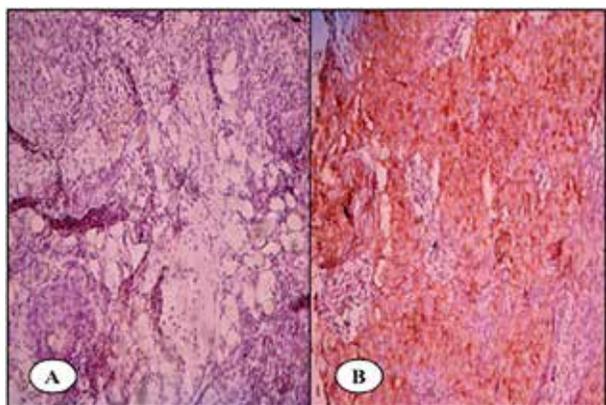


Figura 1. Expresión citoplasmática de la proteína Bcl-2 determinada por inmunohistoquímica en matrices de tejidos. (A) Negativo y (B) Positivo. Aumento original de 200X.

patológicas estudiadas, con sus respectivos porcentajes, así como el significado estadístico se muestra en el Cuadro 2. En ella se evidencia

que no hubo una relación estadísticamente significativa entre la expresión de la proteína y los grupos etarios. Los tumores positivos para Bcl-2 se asociaron significativamente con un grado histológico bajo (I y II), estadios clínicos iniciales (I y II) y Ki-67 ($\geq 20\%$). En relación con los subtipos moleculares, la expresión positiva de Bcl-2 fue más frecuente en los tumores Luminal A (68%) y su negatividad más común en los subtipos HER2 y TN (90% y 70%, respectivamente). Esta diferencia respecto a los otros subtipos fue estadísticamente significativa ($P < 0,001$).

En el estudio de supervivencia global (SG), se observó un pronóstico favorable en los tumores cuyo índice Ki-67/Bcl-2 fue bajo en comparación con la SG media obtenida con un índice alto, con $P < 0,001$ (Figura 2). Por otra parte, hubo una disminución de la SG media en los casos cuyos tumores tenían ausente la expresión de la proteína, por el contrario, el Bcl-2 positivo se asoció a una SG media mayor y por ende a un mejor pronóstico, con significancia estadística ($P < 0,001$) (Figura 3). Finalmente, en relación

Cuadro 2

Relación de las características clínico-patológicas de la serie con la expresión de la proteína Bcl-2 determinada mediante la inmunohistoquímica

Variables	Expresión de Bcl-2 n (%)		P
	Negativo	Positivo	
Grupos etarios (en años)	≤ 50	53 (60)	0,050
	> 50	41 (46)	
Grado histológico	I	3 (15)	$< 0,001$
	II	45 (49)	
	III	46 (70)	
Estadio clínico	I	3 (60)	0,013
	II	21 (37)	
	III	67 (63)	
	IV	3 (43)	
Subtipo molecular intrínseco	Luminal A	17 (32)	$< 0,001$
	Luminal B	20 (42)	
	HER2	17 (90)	
	Triple Negativo	40 (70)	
Expresión de Ki-67	$< 20\%$	26 (39)	0,004
	$\geq 20\%$	68 (61)	
Estado (n=163)	Viva	26 (39)	0,002
	Fallecida	62 (64)	

Bcl-2= B cell lymphoma 2; Ki-67= Índice de proliferación.

con los subtipos moleculares, se destaca que en los tumores Luminales la expresión de Bcl-2 mostró un pronóstico mejor pero sin significancia estadística ($P>0,05$), sin embargo, hubo un efecto pronóstico significativo ($P=0,017$) de la

expresión de Bcl-2 en el subtipo TN, con SG media significativamente menor en comparación de la SG obtenida en los tumores Luminales con Bcl-2 positivo (Cuadro 3).

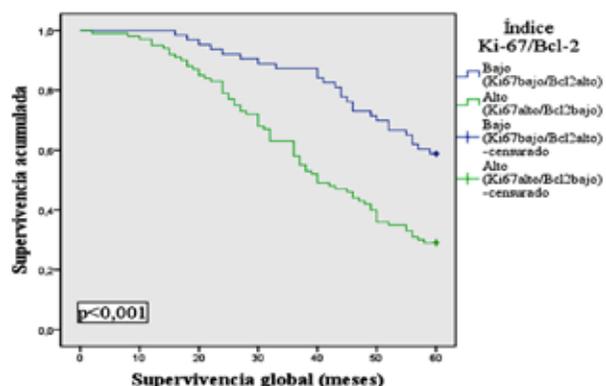


Figura 2. Supervivencia global media en la expresión del Ki-67 y la proteína Bcl-2 (Índice Ki-67/Bcl-2) determinada mediante la inmunohistoquímica.

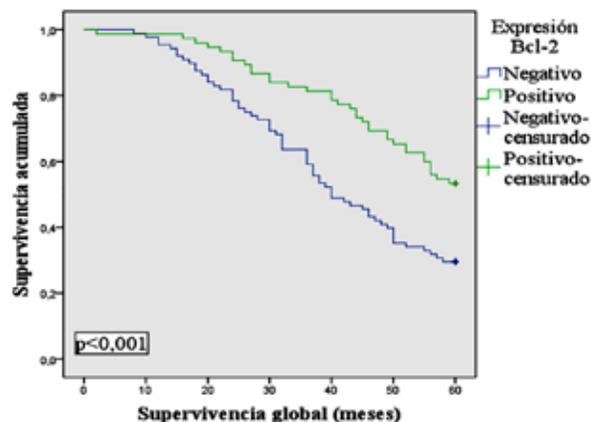


Figura 3. Supervivencia global media en la expresión de la proteína Bcl-2 determinada mediante la inmunohistoquímica.

Cuadro 3

Supervivencia global media en los subtipos moleculares intrínsecos del carcinoma de mama según la expresión de la proteína Bcl-2 determinada mediante la inmunohistoquímica

Subtipo molecular	Expresión de Bcl-2	Supervivencia global (media de meses \pm DE)	P
Luminal A	Negativo	56,0 \pm 1,6	0,317
	Positivo	57,1 \pm 1,3	
Luminal B	Negativo	43,3 \pm 3,2	0,849
	Positivo	44,0 \pm 2,7	
HER2	Negativo	37,6 \pm 4,4	0,571
	Positivo	42,0 \pm 12,7	
Triple Negativo	Negativo	34,4 \pm 2,6	0,017
	Positivo	46,7 \pm 4,8	

DE= Desviación estándar.

DISCUSIÓN

La Bcl-2 pertenece a un grupo de proteínas relacionadas que son claves en la regulación de la apoptosis o muerte celular programada.

Aunque el Bcl-2 es muy conocido como un agente anti-apoptótico, la función supresora de tumores ha sido reportada en muchas neoplasias sólidas, incluida el cáncer de mama; en donde los mecanismos biológicos involucrados en el pronóstico de las afectadas con la enfermedad,

aún no están bien definidos (2,5,15). A pesar de lo anterior, se sospecha que la expresión de Bcl-2 puede ser tanto oncogénica como supresora tumoral en tipos celulares específicos o bajo condiciones determinadas, y se postula que este último podría ser el efecto más prominente en el carcinoma de mama (15-18).

Este estudio muestra que la expresión de la proteína está asociada significativamente a características favorables en todos los parámetros clínico-patológicos analizados, excepto en relación a la edad de las pacientes (Cuadro 2). Se observó que la expresión de Bcl-2 estuvo significativamente asociada a un Ki-67 bajo ($\leq 20\%$) y también a un índice Ki-67/Bcl-2 bajo, y por ende, a buen pronóstico (Figura 2), lo cual coincide con otros trabajos realizados (19-21), además de un mejor pronóstico al considerar la supervivencia global de las afectadas, en comparación con las mujeres cuyos tumores no expresaron Bcl-2 (Figura 3). Algunos artículos han informado resultados similares, al establecer que el cáncer de mama Bcl-2 positivo muestra características clínico-patológicas favorables, tales como, menor grado histológico, bajo nivel de Ki-67, positividad para los receptores hormonales y negatividad para otros marcadores (HER2, p53, EGFR, CK 5/6) y, como resultado, una relación con un buen pronóstico (7,22,23).

Hay que destacar que la relación entre la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 y los receptores hormonales (RH) ha sido reportada consistentemente en la literatura médica y podría proporcionar una pista sobre el papel de la proteína en el pronóstico de las mujeres. Por ejemplo, algunos trabajos han informado niveles elevados de Bcl-2 tras la exposición de una determinada línea celular al estrógeno (19,24), por su parte, otros estudios han reportado que la expresión del receptor hormonal fue más prominente en el cáncer de mama Bcl-2 positivo (24,25). Estos hallazgos coinciden con este estudio, en donde se evidenció una asociación positiva entre la expresión de Bcl-2 y el estado de los RH, al detectar mayor expresión de la proteína en los tumores Luminales (RH positivo) en comparación a los subtipos HER2 y TN (RH negativo) (Cuadro 2).

En este trabajo, la frecuencia de la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 difiere entre los

subtipos moleculares de cáncer de mama. En la totalidad de la serie, el Bcl-2 se evidenció en el 47 % de los tumores y según la clasificación molecular del cáncer de mama, el Bcl-2 se expresó en el 68 % de los tumores Luminal A, 58 % Luminal B, 10 % HER2 y 30 % en el subtipo TN. Estos hallazgos contrastan con los encontrados por Seong y col. (13), quienes informaron que en 1 304 pacientes con cáncer de mama la expresión de Bcl-2 fue del 54,4 %. Por subtipos, reportaron que el Bcl-2 se expresó en el 74 % de los pacientes con Luminal A, 11 % Luminal B, 3 % HER2 y 13 % en pacientes con cáncer de mama TN.

Por otra parte, también se evidenció que la expresión de Bcl-2 tiene un efecto pronóstico según los cuatros subtipos moleculares redefinidos en el Consenso Internacional de Expertos, St. Gallen 2015 (12). La expresión de Bcl-2 fue un marcador de buen pronóstico en todos los subtipos moleculares, con significancia estadística ($P=0,017$) sólo en el subtipo TN (Cuadro 3), aunque con SG media significativamente menor en comparación de la SG obtenida en los tumores Luminal A con Bcl-2 positivo, lo que parece reflejar el efecto indirecto de los receptores de hormonas expresados en este último subtipo de cáncer de mama (2-5). Estos hallazgos están consonancia con otros estudios (21,24-26), los cuales informaron que los tumores Luminal A con alta expresión de Bcl-2 tienen mejor evolución en comparación a los otros subtipos de cáncer de mama.

Aunque no hubo una relación significativa, en nuestro estudio las pacientes con tumores Luminal B y sobreexpresión de Bcl-2 tuvieron un mejor pronóstico. A pesar que este subtipo expresa un alto nivel de Ki-67, la expresión de Bcl-2 parece jugar un papel anti-proliferativo que conlleva a un resultado clínico favorable en comparación con el cáncer de mama con expresión Bcl-2 negativa. Por otra parte, una baja frecuencia de expresión de Bcl-2 se detectó en los tumores HER2, lo que fue consistente con los hallazgos de otros estudios (24,25).

Nuestro resultado muestra que en el subtipo TN, la ausencia de expresión de Bcl-2 tiende a asociarse a un peor pronóstico. Este resultado no concuerda con otros estudios que informan que la baja expresión de Bcl-2 está asociada con

buenos resultados en TN y que sugirieron que una alta tasa de expresión de Bcl-2 es un importante predictor independiente de malos resultados en pacientes con cáncer de mama TN (24-26). En consonancia con los hallazgos de este trabajo, en el estudio de Dawson y col. (27) se concluye que la expresión de Bcl-2 está relacionada con una mejor supervivencia global en todos los subtipos de cáncer de mama incluido el TN. De igual forma, Abdel-Fatah y col. (28) mostraron que la baja expresión de Bcl-2 resultó en un resultado clínico pobre en pacientes con TN.

En resumen y aunque el papel de Bcl-2 en TN permanece controvertido, la mayoría de los estudios han concluido que la ausencia de expresión en pacientes con receptores hormonales negativos o triple negativos se asocia con un mal pronóstico, lo que sugiere que la naturaleza anti-apoptótica de Bcl-2 se exhibe claramente en tales condiciones (6,10,29,30). Finalmente, se espera que investigaciones adicionales en la población de mujeres venezolanas puedan respaldar aún más los resultados de este estudio, al verificar el mecanismo de acción por el cual la expresión de Bcl-2 influye en el pronóstico de los subtipos moleculares del carcinoma de mama.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal que labora en el Servicio de Anatomía Patológica y de Historias Médicas del HOMPC y a las histotecnólogas Lisbeth Silva y Mirlan Remanton, encargadas de la realización de las matrices de tejidos y de la técnica de IHQ, respectivamente.

REFERENCIAS

1. Bouchalova K, Kharashvili G, Bouchal J, Vrbkova J, Megova M, Hlobilkova A. Triple negative breast cancer: BCL2 in prognosis and prediction. *Curr Drug Targets*. 2014;15:1166-1175.
2. Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *J Cell Sci*. 2009;122:437-441.
3. Aleskandarany MA, Soria D, Green AR, Nolan C, Diez-Rodriguez M, Ellis IO, et al. Markers of progression in early-stage invasive breast cancer: a predictive immunohistochemical panel algorithm for distant recurrence risk stratification. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:325-333.
4. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Prognostic significance of Bcl-2 expression in non-basal triple-negative breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol*. 2014;35:12255-12263.
5. Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: A short follow-up. *Cancer Biomark*. 2010;6:63-72.
6. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H, et al. Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:187.
7. Hwang KT, Woo JW, Shin HC, Kim HS, Ahn SK, Moon HG, et al. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. *Int J Cancer*. 2012;131:1109-1119.
8. Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, Fan F, Tawfik O. Prognostic significance of Bcl-2 in invasive mammary carcinomas: A comparative clinicopathologic study between "triple-negative" and non-"triple-negative" tumors. *Hum Pathol*. 2012;43:23-30.
9. Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: An update. *Arch Toxicol*. 2015;89:289-317.
10. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Ghisdal L, Mascaux C, et al. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;89:55-64.
11. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2784-2795.
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1533-1546.
13. Seong MK, Lee JY, Byeon J, Sohn YJ, Seol H, Lee JK, et al. Bcl-2 is highly significant prognostic marker of hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150:141-148.
14. Reigosa A, Pérez C, Perozo M, Caleiras E, Saldivia F, Fernández-Tortolero A. Expresión de vimentina y su relación con las clases moleculares y el pronóstico en cáncer de mama. *Gac Méd Caracas*. 2017;125:207-217.
15. Kallel-Bayouhd I, Hassen HB, Khabir A, Boujelbene

- N, Daoud J, Frikha M, et al. Bcl-2 expression and triple negative profile in breast carcinoma. *Med Oncol.* 2011;28:55-61.
16. Mitrović O, Čokić V, Đikić D, Budeč M, Vignjević S, Subotički T, et al. Correlation between ER, PR, HER-2, Bcl-2, p53, proliferative and apoptotic indexes with HER-2 gene amplification and TOP2A gene amplification and deletion in four molecular subtypes of breast cancer. *Target Oncol.* 2014;9:367-379.
 17. Tzifi F, Economopoulou C, Gourgiotis D, Ardavanis A, Papageorgiou S, Scorilas A. The role of BCL2 family of apoptosis regulator proteins in acute and chronic leukemias. *Adv Hematol.* 2012; 2012:524308.
 18. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:153.
 19. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Leung S, Nielsen T, et al. A Ki67/BCL2 index based on immunohistochemistry is highly prognostic in ER-positive breast cancer. *J Pathol.* 2012;226:97-107.
 20. Min KW, Kim DH, Do SI, Pyo JS, Chae SW, Sohn JH, et al. High Ki67/BCL2 index is associated with worse outcome in early stage breast cancer. *Postgrad Med J.* 2016;92:707-714.
 21. Chen LY, Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Chan KF, Zhang S, et al. Bcl2 and Ki67 refine prognostication in luminal breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:631-643.
 22. Luo Y, Wang X, Wang H, Xu Y, Wen Q, Fan S, et al. High bcl2 expression is associated with a favorable prognosis in breast cancer and sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *PLoS One.* 2015;10:e0138955.
 23. Rostamizadeh L, Fakhrjou A, Montazeri V, Estiar MA, Naghavi-Behzad M, Hosseini S, et al. Bcl-2 gene expression in human breast cancers in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:4209-4214.
 24. Eom YH, Kim HS, Lee A, Song BJ, Chae BJ. BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. *J Breast Cancer.* 2016;19:252-260.
 25. Hwang KT, Han W, Kim J, Moon HG, Oh S, Song YS, et al. Prognostic Influence of BCL2 on Molecular Subtypes of Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2017;20:54-64.
 26. Honma N, Horii R, Ito Y, Saji S, Younes M, Iwase T, et al. Differences in clinical importance of Bcl-2 in breast cancer according to hormone receptors status or adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2015;15:698.
 27. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, et al. BCL2 in breast cancer: A favorable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer.* 2010;103:668-675.
 28. Abdel-Fatah TM, Dickinson PD, Moseley P, Reis-Filho JS, Green AR, Ellis IO, et al. Bcl2 as a surrogate prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1024.
 29. Sezgin Alikanoglu A, Yildirim M, Suren D, Yildiz M, Kaya V, Donem Dilli U, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and Bcl-2 in breast cancer and their relationship with triple-negative disease. *J Buon.* 2014;19:430-434.
 30. Abd El-Hafez A, Shawky Mohamed Ael-A, Elesawy BH. Different prognostic factors correlate with Bcl-2 expression among triple negative and non-triple negative breast cancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:1037-1041.