

CÁNCER DE MAMA Y KI67 EN VENEZUELA: LA SOMBRA DE UNA NECESIDAD INEXPLORADA

ANTONIO REYES MONASTERIO

UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL FRANCISCO DE MIRANDA, HOSPITAL "DR. ALFREDO VAN GRIEKEN"
CORO, ESTADO FALCÓN

En las últimas décadas se han producido cambios de paradigma en el tratamiento del cáncer de mama (CM) gracias al cambio de subgrupos de CM fenotípico a moleculares intrínsecos, desde los primeros trabajos de Perou y col., quienes resaltaron la importancia de la firma genética extraordinariamente específica de cada tumor que afecta el comportamiento neoplásico en términos de crecimiento, agresión, propensión a hacer metástasis y, en última instancia, el pronóstico. Este conocimiento ha propiciado la introducción de nuevos protocolos de tratamiento y ahora es crucial individualizar la terapia de acuerdo con el estado de los biomarcadores del tumor y receptores hormonales, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO) ^(1,2). Dentro de los biomarcadores identificados en la inmunohistoquímica (IHQ) se encuentra el ki67, conocido no solo por su utilidad, sino por la controversia que ha ofrecido su uso e interpretación durante muchos años.

El ki67 es una proteína de la corteza nuclear no asociada a histonas y está relacionada con los primeros pasos en la síntesis de ARN ribosomal

dependiente de polimerasa. Fue identificado por primera vez por Gerdes y col., en un estudio con ratones en 1983 durante una serie de investigaciones relacionadas con el linfoma de Hodgkin ⁽³⁾. Análisis minuciosos revelaron la presencia del antígeno ki67 en los núcleos de las células en todas las fases del ciclo celular, excepto en reposo celular o en la fase G0, lo que lo relaciona con la proliferación celular ⁽⁴⁾.

La expresión de ki67 es típicamente detectada en la IHQ realizada al tejido tumoral e informado como "índice ki67" (frecuentemente solo como 'ki67'), que representa el porcentaje de células marcadas dentro de la población celular investigada ⁽⁵⁾, el ki67 está asociado con parámetros histopatológicos del CM, y existe una fuerte correlación entre la expresión de ki67 y clasificación histológica porque ambos parámetros están asociados con la proliferación celular ⁽⁶⁾.

Aunque todavía hay desacuerdos sobre el valor de corte para la toma de decisiones en el CM, varios estudios han revelado que un índice ki67 alto está relacionado con una mayor probabilidad de recaída y una menor supervivencia global,

Recibido: 18/09/2022 Revisado: 14/10/2022

Aceptado para publicación: 14/11/2022

Correspondencia: Dr. Antonio Reyes M. Tel:
+584125491045. E-mail: antoniorafa02@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License

pero también a una buena respuesta a la quimioterapia ⁽⁷⁾. La relación entre el índice ki67 y los factores pronósticos del CM ha sido bien investigada ^(7,8), sin embargo, a pesar de ser un factor pronóstico independiente en el CM, las definiciones no consistentes de los valores de corte y la falta de validez entre laboratorios en los datos de ki67 hacen de su uso e interpretación un tema de alta controversia en las sociedades científicas ⁽⁹⁾.

Las recomendaciones de *Saint Gallen* se han utilizado ampliamente para categorizar y estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo mientras se espera que los paneles genéticos entren en la práctica clínica estándar, el desafío clave es diferenciar entre los tipos Luminales A y B. Para lograrlo, las recomendaciones realizadas por las reuniones de consenso de *Saint Gallen* incluyen evaluar el índice de proliferación de ki-67 ^(10,11).

Según una investigación que compara biomarcadores entre varios centros, el problema con la detección de ki67 es su baja reproducibilidad causada por el uso de diferentes clonas de anticuerpos, plataformas y técnicas de puntuación que varían entre los distintos laboratorios y observadores ⁽¹²⁾. Esta polémica empeora en países de medianos y bajos recursos, donde la reproducibilidad de estos biomarcadores puede ser un reto mayor, debido a las bajas tasas de estandarización y acceso a atención médica de calidad, Venezuela no escapa de esta realidad, sumergida en una crisis político-económica que ha afectado directamente los servicios de salud y por ende, la atención directa de pacientes con CM ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Debido a este escenario, una revisión sistemática en diferentes buscadores en línea fue realizada por el autor, para determinar el número de artículos que abordan estas dificultades en Venezuela, ejecutando una búsqueda dirigida en *PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo* y *Redalyc*, así como en el buscador avanzado de la Revista de

la Sociedad Venezolana de Oncología, utilizando las palabras claves “ki67” y “Venezuela”. En ninguna de las anteriores se localizó alguna publicación que aborde directamente el estado actual de la estandarización del ki67 en Venezuela.

Es imperiosa la necesidad de determinar el estado actual de los parámetros de estandarización en las cuantificaciones biomoleculares disponibles en nuestro país para el CM, el ki67 no deja de ser un elemento clave para diferenciar los subtipos moleculares de la enfermedad, y a pesar de ser motivo de discusión en muchos centros, nos permite ofrecer el mejor diagnóstico y por ende tratamiento a nuestras pacientes con CM.

La investigación y publicación de artículos científicos relacionados con el ki67 en nuestra región y específicamente en nuestro país, debe ser uno de los pilares fundamentales para determinar el estado actual de esta práctica y la correcta interpretación de sus resultados en nuestros centros asistenciales, más allá de las experiencias internacionales es necesario contar con datos ajustados a las necesidades y características de nuestra población. Determinar el estado actual de la estandarización e interpretación del ki67 en Venezuela y su repercusión en el diagnóstico y manejo de pacientes con CM es una deuda que se debe saldar.

REFERENCIAS

1. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-5312.
2. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
3. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983;31:13-20.
4. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab

- U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133(4):1710-1715.
5. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: An update. *Pathology.* 2017;49(2):166-171.
 6. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: ¿Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors- a surrogate marker? *Cancer.* 2003;97(5):1321-1331.
 7. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):895-915. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1837-z>.
 8. Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujtuba S, Malik B, et al. Ki67 index in breast cancer: Correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(7):4353-4358. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4353>.
 9. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):605.
 10. Mittendorf EA, Chavez-MacGregor M, Vila J, Yi M, Lichtensztajn D, Clarke C, et al. Bioscore: A staging system for breast cancer patients that reflects the prognostic significance of underlying tumor biology. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3502-3509.
 11. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-1557.
 12. Polley MY, Leung SC, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JM, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol.* 2015;28:778-786.
 13. Willer H. Breast cancer in Venezuela: Back to the 20th century. *Lancet.* 2018;392(10146):461-462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31729-X.
 14. Reyes-Monasterio A, Lozada-Martinez ID, Cabrera-Vargas LF, Narvaez-Rojas AR. Breast cancer care in Latin America: The ghost burden of a pandemic outbreak. *Int J Surg.* 2022;104:106784. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106784.
 15. Eid M, Nahon-Serfaty I. Ethics, risk, and media intervention: Women's breast cancer in Venezuela. *Int J Risk Conting Manag.* 2015;4(3):49-69. doi: 10.4018/IJRCM.2015070104.