

RECEPTORES HORMONALES Y OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA EN CUBA

Rosa Irene Álvarez Goyanes¹, Xiomara Escobar Pérez¹, Rolando Camacho Rodríguez², Maybi Orozco López¹, Sonia Franco Odio³, Leticia Llanes Fernández¹, Martha Guerra Yi¹ y Cristina Rodríguez Padilla⁴

¹ Investigación Experimental. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Habana, Cuba

² Servicio de Mastología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Habana, Cuba

³ Departamento de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Habana, Cuba

⁴ Departamento Inmunología. Facultad de Biología. Universidad Autónoma de Nuevo León, México

RESUMEN •

EN LA ACTUALIDAD para el manejo clínico, establecer el pronóstico y la terapéutica en cáncer de mama, se necesita la determinación de factores pronósticos y muy especialmente de los receptores hormonales (RH). Estos parámetros biológicos además de corroborar la heterogeneidad de la enfermedad, funcionan como armas indispensables para diseñar los tratamientos personalizados. Para este trabajo fueron estudiados 1 509 tumores de mujeres cubanas diagnosticadas con cáncer de mama. Se determinó la expresión de los receptores hormonales (RH) y se correlacionó con un grupo de factores pronósticos, tales como: la edad, la dimensión mayor (dm) del tumor, el tipo histológico, el grado nuclear, el grado histológico, el número de ganglios axilares metastásicos y el estadio clínico. La expresión del receptor de estrógeno (RE) se asoció a un bajo grado nuclear e histológico y a menor tamaño tumoral ($p < 0.05$). El análisis de la edad al momento del diagnóstico mostró, que el grupo de pacientes de más de 50 años, presentó una mayor expresión de este RH ($p < 0.05$). De manera general, las pacientes en estadios clínicos más tempranos presentaron una mayor expresión de RE ($p < 0.05$). En cuanto a la expresión de RH, en esta muestra el 53 % de los tumores resultaron RE + y el 49 % RP +. De igual forma, en el 38% de los casos ambos receptores fueron positivos y en el 28%, ambos resultaron negativos. La combinación RE +/ RP - se observó en el 23% y solamente en el 11 % de los casos se presentó la combinación RE -/ RP +. De hecho, en este reporte se establece que aproximadamente el 72 % de los tumores estudiados expresaron algún nivel de hormono-dependencia. Este es el primer reporte de expresión de los RH en Cuba, utilizando el método inmunohistoquímico y una muestra representativa de tumores mamarios diagnosticados en las diferentes provincias del país.

Palabras clave: Receptores hormonales, Cáncer de mama, Factores pronósticos

Correspondencia:

Rosa Irene Álvarez Goyanes

Investigador Auxiliar. Sección Biología Celular y Banco de Tumores. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Calle 29 entre E y F, Vedado 10400 Ciudad Habana, Cuba

e-Mail: ialvarez@infomed.sld.cu

ABSTRACT •

Current clinical management of breast cancer patients needs information on known prognostic factors, especially hormonal receptors, to establish prognosis and to select treatment options. These biological factors are relevant, not only to confirm the heterogeneity of the disease, but to design personalized treatments. In the present work, 1509 tumors from Cuban breast cancer patients were studied. Hormonal receptor (HR) expression was established and correlated with some prognostic factors as: age at diagnosis, tumor size, histological type, nuclear and histological grade, number of metastasized lymph nodes and clinical stage. Estrogen receptor (ER) expression results associate to lower nuclear and histological grade and smaller tumor size ($p < 0.05$). The group of patients, 50 years old and older at diagnosis, showed higher expression of this HR ($p < 0.05$). In general, patients with earlier clinical stages at diagnosis showed higher expression of ER ($p < 0.05$). In this study, 53% of the tumors were ER + and 49% were PR +. For 38% of the tumors both receptors were positives and 28% negatives. The combination ER +/PR – was seen in 23% of the cases while only 11% were ER –/PR+. In fact, this report establishes that approximately 72 % of the Cuban breast cancer tumors expressed at least some level of hormonal dependence. This is the first HR report in Cuba, using Immunohistochemical methods in a representative sample of breast cancer tumors diagnosed in different provinces of the country.

Key words: Hormonal receptors, breast cancer, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN •

En Cuba, el cáncer constituye la segunda causa de muerte y la primera de años de vida potencialmente perdidos, es por lo tanto, la causa que más afecta el incremento de la esperanza de vida del cubano al nacer. El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia (excluyendo los tumores de la piel) y el segundo en mortalidad por cáncer en la mujer cubana. Anualmente se diagnostican cerca de 2 500 casos nuevos y mueren más de 1 000 mujeres por esta causa (1), considerándose esta localización tumoral, un importante problema de salud en nuestra población.

En cáncer, el conocimiento del pronóstico juega un papel fundamental en las decisiones médicas y por tanto en el manejo de la enfermedad (2). Los factores pronósticos se han definido como variables que pueden explicar la heterogeneidad asociada al curso y al desarrollo de la enfermedad, independientemente del tratamiento que se realice, y se relacionan con la supervivencia libre de eventos y con la supervivencia global (3). La identificación de los factores pronósticos ha permitido clasificar las pacientes con ca-

racterísticas similares para seleccionar y aplicar programas terapéuticos de menor o mayor intensidad. Igualmente, el análisis de los factores predictivos de respuesta al tratamiento, posibilita la utilización de terapéuticas específicas solo en aquellas pacientes en las que se espera haya respuesta, evitando el daño sin beneficio que se produciría en las que no presentan estos factores. Se hace cada vez más personalizado el programa terapéutico y se mejora significativamente la calidad de vida de las enfermas (4).

En este trabajo se estudiaron 1 509 pacientes pertenecientes a 22 centros hospitalarios de 11 de las 14 provincias de Cuba, que fueron diagnosticados con cáncer de mama, entre los años 2000 y 2006. Se analizó la frecuencia de expresión de los factores pronósticos de uso estándar relacionados con el tumor: el tamaño, el tipo y el grado histológico, el grado nuclear, el número de ganglios metastásicos, el estadio clínico y post quirúrgico y la expresión de los receptores hormonales (RH). De los factores pronósticos relacionados con el paciente, solo se analizó la edad.

En la década de los 80s, se estandarizó la determinación de los RH por métodos bioquímicos en el Instituto de Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), de la Habana (5). Los resultados del trabajo realizado durante estos años, constituyen el único reporte sobre la expresión de los RH en una muestra de la población cubana, con que se había contado hasta nuestros días (5-10).

El objetivo de este estudio, fue determinar la frecuencia de expresión de los RH en los tumores mamarios de mujeres de diferentes regiones del país, utilizando técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). Así mismo, se hizo un análisis de la distribución de los factores pronósticos en la muestra, los que se correlacionaron con la expresión tisular del receptor de estrógeno (RE).

PACIENTES Y MÉTODOS •

Se recibieron 1 509 muestras de tumores mamarios de pacientes operadas durante los años 2000 al 2006, procedentes de centros hospitalarios ubicados en diferentes provincias de Cuba. Las muestras estaban integradas por un bloque de parafina que contenía un fragmento tumoral representativo del diagnóstico anatómo patológico y por la lámina coloreada con hematoxilina – eosina correspondiente. Se solicitó con cada muestra, una ficha de datos que incluyó información sobre la paciente: el nombre, la edad y el número de historia clínica (HC), y sobre el tumor: la dimensión mayor (dm), el tipo histológico, el grado nuclear, el grado histológico, el número de ganglios axilares estudiados y metastásicos. De manera que cada caso incluido tuviera el estadio clínico o el estadio postquirúrgico, según la clasificación vigente TNM en esa época (11). Adicionalmente se recogió el nombre del médico de asistencia, del hospital y la provincia de procedencia.

De las pacientes que recibieron tratamiento sistémico primario o neoadyuvante, se tomó el Estadio Clínico (TNM), y de aquellas a las que se les realizó tratamiento quirúrgico inicial, se tomó el Estadio Post quirúrgico (pTNM). Cuando la infor-

mación solicitada no estaba completa, se introdujo el caso al estudio y se reportó el dato como “faltante”. La determinación de la expresión tisular de los RH, se realizó a través de la técnica de IHQ (12). Se utilizaron láminas portaobjetos recubiertas con polisina™ (Menzel- Glaser, Alemania). El desenmascaramiento antigénico se realizó en una vaporera doméstica, utilizando tampón citrato pH 6.0. Se emplearon los clones de los anticuerpos monoclonales (AcM) SP1 y SP2, que reconocen al receptor de estrógeno (RE) y al Receptor de progesterona (RP), respectivamente. Estos AcM se obtuvieron prediluidos.

Se utilizó un sistema de detección ultrasensible y polivalente (MLINK), específico para anticuerpos (Ac) primarios de ratón y de conejo, que involucra un Ac secundario marcado con biotina y un complejo enzima- antienzima con moléculas de estreptavidina y de peroxidasa (Px). La solución bloqueadora de la actividad endógena de la Px a nivel tisular fue H₂O₂ diluido al 3%. El revelado enzimático se realizó mediante una solución concentrada de 3,3” diaminobencidina Tetrahidroclorhídrica (DAB) diluida en tampón sustrato, y H₂O₂ al 0.6%. La inmunoreacción tisular se visualizó utilizando un microscopio de campo claro (Leica, Alemania).

El resto de los reactivos se adquirieron en forma de paquetes listos para usarse. Todos los reactivos empleados fueron suministrados por Anacrom Diagnósticos, S.L. Sevilla, España.

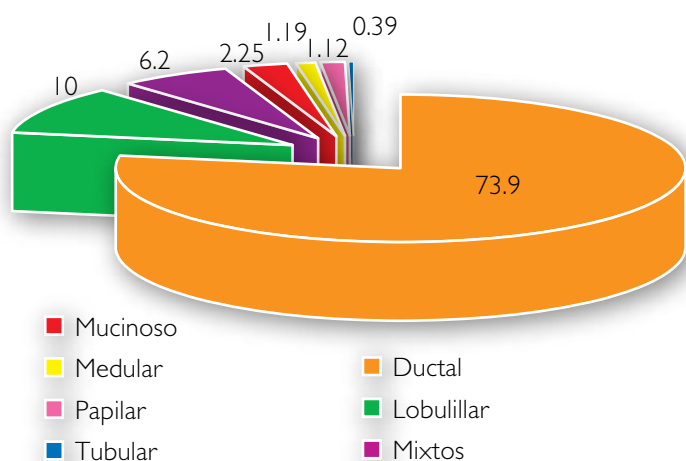
El contraste tisular se realizó con hematoxilina de Mayer y para el montaje se empleó el Eukitt (Kinder GmbH & CO, Alemania)

En cada experimento se incluyeron dos cortes de tejido, para establecer el control de calidad y de especificidad de la técnica, empleándose un tejido RE o RP positivo ya conocido, y un anticuerpo no relacionado con este antígeno ó el uso de solución salina tamponada con fosfatos (SSTF) como control negativo. Como criterio de positividad, se empleó un número de células tumorales positivas igual o mayor del 10%.

CUADRO 1 •*Características de la muestra estudiada.*

	n total (%)	Datos faltantes n (%)	Muestras útiles (%)
Muestra	1 509		
Diagnóstico Histológico	1 509 (100.0)	0 (0.0)	100
Grado nuclear	1 009 (66.9)	500 (33.1)	66.9
I	200 (19.82)		
II	518 (51.3)		
III	291 (28.84)		
Grado Histológico	944 (62.6)	565 (37.4)	62.6
I	130 (13.77)		
II	518 (54.87)		
III	291 (30.82)		
Tamaño del tumor	837 (55.5)	672 (44.5)	55.5
20	412 (49.2)		
21- 49mm	383 (45.75)		
50 o mas	42 (5.01)		
Ganglios metastásicos	1 018 (67.5)	491 (32.5)	67.5
0	477 (46.8)		
1-3	262 (25.73)		
4-9	185 (18.17)		
10 o más	94 (9.23)		
Etapa clínica**	1 006 (66.7)	503 (33.3)	66.7
I	232 (23.06)		
II	603 (59.94)		
III	155 (15.40)		
IV	16 (1.59)		
Edad	1 229 (71.5)	280 (18.5)	81.5
< 50	575 (46.78)		
> 50	654 (53.21)		

* tipos especiales de carcinomas; ** TNM

**FIGURA 1 •***Distribución de la muestra según el tipo histológico (%).***ANÁLISIS ESTADÍSTICO •**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se calcularon los porcentajes para las variables cualitativas y la media y

la desviación estándar para las cuantitativas. Para determinar la posible existencia de asociación entre el RE y el resto de las variables analizadas se empleó el test Chi-cuadrada.

En los análisis estadísticos se consideró un nivel de significancia $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el paquete SPSS (Statistical Program for the Social Sciences, Chicago, IL), versión 11.0 para Windows.

RESULTADOS •

La descripción de la muestra estudiada se refleja en el Cuadro 1, donde se presenta el número de muestras útiles en cada uno de los factores pronósticos analizados. La existencia de datos faltantes, introdujo una variación del tamaño de la muestra para cada uno de los factores pronósticos examinados. El rango de datos útiles osciló entre 837 a 1 509, lo que se corresponde con valores entre 55.5 y el 100%.

Como se muestra en la Figura 1, la clasificación histológica evidenció un predominio de los carcinomas ductales invasivos (CDI) que correspondió al 73.9%, los carcinomas lobulillares invasivos (CLI) representaron el 10%. De los denominados carcinomas invasivos tipos especiales: los carcinomas medulares, los mucinosos, los tubulares y los papilares correspondieron al 5% de la muestra. En tanto que las variedades clínicas especiales, como el carcinoma inflamatorio y la enfermedad de Paget, estuvieron por debajo del 1% de expresión en la muestra estudiada.

La muestra presentó un predominio de grado nuclear e histológico, intermedio y alto. Se observó mayor número de tumores con grados II y III. Estos hallazgos morfológicos se relacionaron con una evolución más tórpida y la presentación de recidivas locales. No se observó mucha diferencia entre el tamaño de los tumores mamarios estudiados. Los tumores de hasta 20 mm en su dm (T1) fueron los más frecuentes (49.2%), seguidos por los T2 (dm entre 21 y 50 mm), que constituyeron el 45.7%.

La presencia de ganglios axilares metastásicos se comportó de la siguiente forma: Los N0 fueron el 46,6%, 1 a 3 ganglios el 25.7% y con 4 o más el 27.4% del total de la muestra.

En el análisis del estadio clínico, el mayor grupo de pacientes se encontró en los estadios I y II (83%), mientras el 17% del total correspondió a los estadios avanzados.

La distribución de las pacientes según la edad, se estableció evaluando dos grupos. Se ubicaron el 46.8% en el grupo de menor de 50 años y el 53.2% en el de 50 y más años de edad, lo que aportó indirectamente una idea del estado menopáusico de las mismas. La expresión del RE se encontró en el 53% de los tumores de mama evaluados, en tanto que el 47% restante no expresaron este receptor hormonal (*Cuadro 2*). Al relacionar este marcador tumoral con el resto de los factores pronósticos evaluados, se evidenció que al aumentar el estadio clínico, el tamaño tumoral, el grado nuclear y el grado histológico, disminuía la positividad al RE en la muestra de tumores estudiados ($p < 0.05$) (*Cuadro 3*). Por otra parte se observó que la expresión de RE tendía a disminuir a medida que se hacía mayor el número de ganglios axilares metastásicos, sin alcanzar significancia estadística. En cuanto a la edad, presentaron una mayor expresión del RE los tumores de las pacientes del grupo de 50 y más años de edad. ($p < 0.05$) (*Cuadro 3*).

El valor actual del RP como factor predictivo independiente, motivó la introducción en el estudio de la determinación de la expresión de este marcador. En el *Cuadro 4*, se observa que de los 295 tumores mamarios analizados, el 49% fueron positivos a este marcador.

El *Cuadro 5* muestra que en el grupo de pacientes estudiadas, el 38% presentó tumores positivos para ambos marcadores y el 28% negativos, también para ambos marcadores. El 23% fueron RE +/- RP - y solamente en 33 tumores (11%) se presentó la combinación RE -/ RP +.

CUADRO 2 •

Distribución de la expresión del RE en la muestra de tumores mamarios estudiada.

	n	Positivo (%)	Negativo (%)	no útiles (%)
RE	1 509	743 (53.0)	658 (47.0)	108 (7.15)

CUADRO 3 •

Expresión tisular del RE en relación con los Factores Pronósticos esenciales relacionados con el tumor y con el paciente.

Factores Pronósticos	RE			p
	n	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Edad (años)				0.04*
< 50	1 174	266 (48.3)	284 (51.6)	
>50		360 (57.6)	264 (42.3)	
Tamaño del Tumor (mm)	866			0.001*
< 20		261 (65.2)	139 (34.7)	
21- 49		211 (53.6)	182 (46.3)	
50 o más		27 (36.9)	46 (63.0)	
Ganglios metastásicos	967			0.308
0		262 (57.2)	196 (42.7)	
1-3		150 (60.7)	97 (39.3)	
4-9		91 (52.0)	84 (48.0)	
10 o más		39 (44.8)	48 (55.2)	
Grado histológico	915			0.014*
I		79 (62.2)	48 (37.7)	
II		288 (56.8)	219 (43.2)	
III		127 (45.2)	154 (54.8)	
Grado Nuclear	977			0.001*
I		125 (65.4)	66 (34.5)	
II		291 (58.1)	210 (41.9)	
III		119 (32.6)	166 (45.4)	
Estadio clínico	978			0.015*
I		137 (62.2)	83 (37.3)	
II		339 (58.1)	245 (41.9)	
III		58 (34.5)	110 (65.5)	
IV		5 (31.2)	11 (68.8)	

* $p < 0.05$; * TNM

CUADRO 4 •

Distribución de la expresión tisular del RP en los tumores mamarios.

	n	Positivo (%)	Negativo (%)	no útiles (%)
RP	295	144 (48.8)	149 (50.5)	2 (0.67)

CUADRO 5 •

Correlación de la expresión de los RH.

		RP		
		Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)
RE	Positivo	111 (37.8)	67 (22.8)	178 (60.7)
	Negativo	33 (11.2)	82 (27.9)	115 (39.2)
	Total (%)	144 (49.1)	149 (50.8)	293 (100)

DISCUSIÓN •

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con una amplia gama de presentaciones clínicas y tipos histológicos. Estas razones hacen que el pronóstico individual de las pacientes al momento del diagnóstico requiera de un estudio minucioso de todos los parámetros clínicos y anatomopatológicos a los que se pueda acceder.

Los factores pronósticos en el cáncer de mama, son indicadores que reflejan las características individuales del tumor y del paciente (13). Su análisis y evaluación juegan un papel fundamental en la selección de una terapéutica onco-específica más efectiva, que a su vez minimiza los efectos tóxicos innecesarios producidos por los esquemas de tratamientos no adecuados. Además, permiten predecir el pronóstico de la enfermedad, contribuyendo de manera directa en el incremento de la supervivencia de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y tienen un impacto, especialmente a corto plazo, en la mortalidad por este cáncer (14-16).

Los factores pronósticos se utilizan durante toda la historia natural del cáncer mamario: en la quimioprevención, en los tratamientos neoadyuvantes, quirúrgico y adyuvante, así como en la enfermedad recurrente (3,16,17). En 1896, se estableció por primera vez la asociación entre el cáncer de mama y el sistema endocrino (18). Desde esa época hasta la fecha los numerosos estudios científicos realizados, han demostrado que la terapia endocrina es un tratamiento elegible para las pacientes con tumores mamarios que expresan los receptores hormonales. La investigación clínica realizada hasta nuestros días ha aportado evidencias de nuevos esquemas terapéuticos con mayores beneficios para las pacientes. Los tumores mamarios hormono sensibles son el blanco de los análogos de las hormonas luteinizantes, de las progestinas, de los estrógenos, andrógenos y especialmente de los antagonistas estrogénicos, entre los cuales el tamoxifen ha sido durante décadas, y sigue siendo la primera línea de tratamiento de los tumores primarios y de las

metástasis que expresan los RH (19). Finalmente, los inhibidores de la aromataasa (IA) han resultado nuevas opciones terapéuticas, considerados medicamentos más potentes y con menores efectos secundarios, lo que ha cambiado de manera importante las posibilidades de tratamiento para las pacientes posmenopáusicas con tumores mamarios que expresen los RH (20).

La utilidad clínica de los RH se comenzó a estudiar desde hace más de 30 años. En 1975 aparecieron los primeros reportes de la importancia clínica de estas moléculas (21), dos años más tarde se confirma su relación con el grado de diferenciación de las células tumorales y son considerados como factores pronósticos independientes (22-25). El tamaño tumor (T), la presencia de ganglios metastásicos (N) y las metástasis a distancia (M), forman parte del sistema de estadificación del cáncer de mama, conocido como TNM, y son además factores pronósticos relacionados con el tumor. De ellos, la presencia de ganglios axilares metastásicos es el factor pronóstico más relevante en los tumores primarios de la mama, asociándose con un peor pronóstico de la enfermedad: una menor supervivencia libre de eventos y menor supervivencia global. Alrededor del 70% de estas pacientes, presentan tumores recurrentes en 10 años (26,27). En la muestra estudiada el 53% de las pacientes correspondieron a este grupo, donde se observó la disminución de la expresión del RE en los tejidos tumorales mamarios a medida que era mayor el número de ganglios metastásicos, pero no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambos factores pronósticos.

El tamaño de tumor es y continúa siendo un factor pronóstico importante, tanto para las pacientes con ganglios axilares positivos, como para las que no los presentan. Para este último grupo, es la variable predictiva de recaída más potente (28). En este trabajo representó el 47% de las pacientes estudiadas.

En relación al tipo histológico del tumor, los carcinomas medulares, los tubulares, los mucinosos en su forma pura y el carcinoma adenoideo quístico

son tumores de bajo grado histológico, asociados a una baja frecuencia o ausencia de metástasis ganglionares axilares. Aunque su aparición poco frecuente hace difícil el análisis de su valor pronóstico de manera cuantitativa, se clasifican dentro del grupo de tumores con mejor pronóstico. Los resultados de este trabajo están en correspondencia con lo descrito por otros autores con respecto a la expresión de estos subtipos histológicos (29).

El grado histológico y el grado nuclear son factores pronósticos esenciales, que han demostrado a lo largo del tiempo un papel importante. Los tumores de alto grado, generalmente están relacionados a un peor pronóstico y a una menor supervivencia global. Se ha visto que las pacientes con tumores de bajo grado tienen un 10% de recaída a 5 años, en tanto que el 30% de las pacientes con tumores de alto grado han recaído en el mismo periodo de tiempo (30).

Los tumores de las pacientes con edades avanzadas, tienen una mayor expresión de RE (31,32). Los resultados de este estudio, también mostraron mayor expresión de este receptor en las pacientes del grupo de 50 y más años de edad.

La expresión del RE en la muestra de cáncer mamario analizada, se relacionó con factores de buen pronóstico como el bajo grado nuclear e histológico, menor tamaño tumoral y menor número de ganglios axilares metastásicos. De manera general, las pacientes en estadios clínicos más tempranos mostraron una mayor expresión de este marcador. Algunos factores biológicos y el nivel socio económico, que involucra el estilo de vida, el estatus nutricional y la exposición ambiental, podrían influir en la expresión del RE en los tumores mamaros. La positividad del RE es diferente en algunos grupos poblacionales. En las mujeres austriacas se ha reportado en el 80.6% (33), las norteamericanas blancas no hispanas tienen una expresión de 63,9% y las negras de 48.3% (34). Por otro lado las tailandesas presentan 53.4% de RE + (35) y las chinas tienen un rango de expresión entre 53% y 61.6%, según el estado pre y post menopáusico

(36). En algunos países la expresión de los RH esta por debajo del 50%, como en el Medio Oriente. El Líbano reporta un 43% (37), en Iraq 34.2% (38), en Arabia Saudita 33.3% (39) y en Nigeria (África) se reporta 24% (40). La expresión de RE reportada en este estudio para las mujeres cubanas fue de 53%, valor cercano a los reportados para las mujeres tailandesas y las chinas.

Alrededor del 60% de las mujeres con RE+ responden a la terapia hormonal (41). La determinación de este receptor resulta indispensable, no solamente por su valor pronóstico, sino por su indiscutible valor predictivo de respuesta a la terapia oncoespecífica, mantenido a través del tiempo. No ha ocurrido lo mismo con el RP, el cual perdió su carácter de factor predictivo independiente en la década del 90 (42,43). Los estudios de Baum y cols, Bardou y cols, y Cui y cols en los años 2002, 2003 y 2005, relacionaron pérdida de la expresión del RP con un aumento en la señalización de los factores de crecimiento y de la agresividad del tumor (44-48). La existencia de un número de pacientes RE- que responden a la hormonoterapia (aproximadamente el 8%) (41), ha renovado el interés de estudiar el espectro de respuesta a esta terapia. En nuestros días, se ha restablecido la importancia del RP, redefiniéndose como un marcador predictivo de la actividad del RE, de los factores de crecimiento y además como un marcador indispensable para realizar la indicación de hormonoterapia en las pacientes con cáncer de mama (49,50).

La expresión tisular de RP se ha reportado entre 13.9 -61.3% en los tumores primarios y metastásicos de la mama (35,36,40,51). En este estudio, encontramos 49% de expresión de RP, lo que nos ubica muy cerca del límite superior del rango de expresión señalado para este receptor.

En la actualidad ha quedado bien establecido, que la presencia de ambos RH en un mismo tumor, aumenta la posibilidad de respuesta a los tratamientos hormonales hasta un 80% (52). La expresión tisular de los RH en los tumores mamaros de la

población blanca norteamericana está bien estudiada. El 63.9% de los tumores son RE+/RP+ y adicionalmente el 16.4% tiene al menos la expresión de uno de estos receptores, lo que prevé respuesta al tratamiento hormonal en el 80.3% de las pacientes. Este estudio mostró, que los tumores mamarios de las mujeres cubanas tienen un 38% de co-expresión de los RH, en tanto que el 34% expresan al menos uno de estos dos receptores, por lo que el beneficio de la hormonoterapia sería posible en el 72% de nuestras pacientes.

En Cuba en 1982, Pascual y colaboradores realizaron el primer reporte de la expresión de los RH en tumores mamarios a través del empleo de métodos bioquímicos, 56% de expresión de RE y 43% de RP, en una muestra de pacientes pertenecientes al Instituto de Oncología y Radiobiología de la Ciudad de la Habana.

En este estudio, empleando el método IHQ y utilizando una muestra casi 4 veces superior de tumores mamarios procedentes de los principales sitios de incidencia de cáncer del país, la expresión de los RH encontrada fue de 53% para RE y de 49% para el RP, muy cercanos a los valores reportados con anterioridad para ambos RH.

Este trabajo es el segundo reporte de la expresión de los receptores hormonales en los tumores mamarios realizado en Cuba y el primer reporte de la expresión de RH en tumores mamarios utilizando técnicas de IHQ en una muestra representativa de las mujeres de todo el país.

REFERENCIAS •

1. Reporte del Registro Nacional de Cáncer y del Anuario Estadístico. Cuba 2006 •
2. Rizzi DA. Medical prognosis- some fundamentals. Theor Med 1993; 14: 365-375 •
3. Stockler M, Boyd N, Tannock I. Guide to studies of diagnostic test, prognostic factors, and treatments, in Tannock I, Hill R (eds.): The basic science of oncology, 3d ed Toronto, McGraw-Hill 1998; 446-492 •
4. Kummel S., Rezai M., Kimmig R., Schmid P. Dose-dense chemotherapy for primary breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 75-81 •

5. Pascual M. R., Macias, A., Moreno, L., et al. Determinación de receptores hormonales de tumores mamarios humanos. Rev. Cub. Obstet. Ginecol 1981; 7:1 •
6. Lage A., Pascual, M.R., et al. Factors associated with prognosis in human breast cancer: predictors for evolution and relapse. Neoplasm 1983; 30: 345 •
7. Macias A., Pascual, M. R., Pérez, R., et al. Factors associated with prognosis in human breast cancer: progesterone receptors and clinical factors. Neoplasm 1983; 30: 232 •
8. Pascual M. R., Rodríguez, M., Zayas, A., et al. Factors associated with prognosis in human breast cancer. II. Multivariate stratification analysis. Neoplasm 1983; 30: 485 •
9. Pascual M. R., Rodríguez, M., Zayas, A., et al. Factors associated with prognosis in human breast cancer. III. Estradiol receptor and short term relapse. Neoplasm 1983; 30: 589 •
10. Pascual, M. R., Macias, A., Lage, A., et al. Factors associated with prognosis in human breast cancer. V. The simultaneous use of estrogen and progesterone receptor measurements for prediction of short-term relapse. Neoplasm 1984; 32: 247 •
11. Sobin LH, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumours, 5ta ed : A John Wiley and Sons INC, Publication 1997; 123-130 •
12. Llanes, L., Álvarez, R.I., Arango, M.C., et al. Relationship of IL-10 and tumoral markers in breast cancer patients. The Breast 2006; 15: 482-489 •
13. Bailey, J.A. Concise dictionary of medical-legal terms. New York, The Parthanon Publishing Group 1998 •
14. Willems A., Gauger K., Henrichs C. Antibody therapy for breast cancer. Anticancer Res 2005; 25: 1483-1489 •
15. Joensuu H., Kellokumpu Lehtinen P. I., Bono, P., et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N. Engl. J. Med 2006; 354: 809-820 •
16. Kurebayashi, J. Current clinical trials of endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer 2007; 14: 200-214 •
17. International Union Against Cancer. Prognostic Factors in Cancer, 2d ed, Gospodarowicz M.K., Henson D.E., Hutter R.V. P., O'Sullivan B., Sobin L.H., Wittekind Ch 2001 •
18. Beatson, G.W. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; 2: 104-107 •
19. Budzar, A., Valero V., Theriault R. L., et al. Pathological complete response to chemotherapy in related with hormonal receptor status. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: abstract; 302 •
20. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., et al. Superior efficacy of Letrozole (Femara) versus Tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2596-2606 •
21. Mass H., Engle B., Trams G. Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance. J Steroid Biochem 1995; 6: 743-749 •
22. Knight W. A., Livingston R. B., Gregoty B. H., et al. Estrogen receptor as a independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res 1977; 37: 4669-4771 •

23. McCarty, K.S Jr and McCarty, K.S Sr. Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. *Am J Pathol* 1978; 86: 705-744 •
24. Contesso G., Delarue J. C., Mouriessse H., et al. Anatomopathologie du cancer du sein et recepteurs hormonaux. *Pathol Biol* 1983; 31: 747-734 •
25. Elston C. W., Blamey R. W., Johnson J., et al. The relationship of oestradiol receptors (RE) and histological tumours differentiation with prognosis in human primary breast carcinoma in Moridsen, Pals-hof, (eds): *Breast Cancer: Experimental and clinical aspects*. Oxford, Pergamon 1980; 59-62 •
26. Veronesi U., Galimberti V., Zurrída S., et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastasis in Breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-228 •
27. Jatoi I., Hilsenbeck S G., Clark GM., et al. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2334-2340 •
28. Wilkinson N. W., Shahryarinejad, A., Winston, J. S., et al (2003) Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J. Am. Coll. Surg* 2003; 193: 38-43 •
29. Rosen P P. *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997 •
30. White J., Morrow, M., Moughan, J., et al. Compliance with breast conservation standards for patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 893-904 •
31. Thorpe S. Estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer. Technology, biology and clinical significance. *Acta Oncol* 1998; 27: 1-19 •
32. Cheung K., Howell A., Robertson J. Preoperative endocrine therapy for breast cancer. *Endocr-Relate Cancer* 2000; 7: 131-141 •
33. Joslyn S A. Hormone receptors in breast cancer: racial differences in distribution and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 45-59 •
34. Chu K C., Anderson W F., Fritz a., et al. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptors and progesterone receptor status for eighth racial/ethnic groups. *Cancer* 2001; 92: 37-45 •
35. Lertsanguansinchai P., Chottetanaprasith T., Chathamra K., et al: Estrogen and progesterone receptors status in Thai female breast cancer patients: an analysis of 399 cases at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J med Assoc Thai* 2002; 85, Suppl 1: s193-202 •
36. Chow L.W., Ho P. Hormonal receptor determination of 1052 Chinese breast cancers. *J Surg Oncol* 2000; 75: 172-175 •
37. Abadjian G., Antoun R. Breast carcinoma na evaluation of hormone receptors and pS2,erb-B2, P-glycoprotein and Ki-67 markers. *J Med Liban* 1996; 44: 10-15 •
38. al-Alwan N A., al-Kubaisy W al-Rawaq K. Assessment of response to tamoxifen among Iraqi patients with advanced breast cancers. *East Mediterr Health J* 2000; 6: 475-482 •
39. Samir S Amr , Abdul Rahman M. Sa`di., Fazal Ilahi., et al. Spectrum of breast diseases in Saudi Arab females: A 26 year pathological survey at Dhaaran Health Center. *Ann Med Saudi* 1995; 15:125-132 •
40. Ikpat OF., Ndoma-Egba R: oestrogen and progesterone receptors in Nigerian breast cancer: relationship to tumor histopathology and survival of patients. *Cent Afr J Med* 2003; 49: 122-126 •
41. Maynard P.V., Davis C.J., Blamey R.W., et al. Relationship between estrogen receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br J Cancer* 1978; 38: 745-748 •
42. Bezwoda W R., Esser J D., Dansey R., et al. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer* 1991; 68: 867-872 •
43. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: 75-81 •
44. Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J., et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139 •
45. Baum M., Buzdar A. The current status of aromatase inhibitors in the management of Breast cancer. *Sur Clin North Am* 2003; 83: 973-994 •
46. Bardou J. V., Arpino G., Elledge R.M, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J. Clin Oncol* 2003; 21: 1973-1979 •
47. Cui X., Zhang P., Deng W., et al. Insuline like growth factor-1 inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3 kinase/AKT/mammalian target of rapemycin pathway: Progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer. *Mol. Endocrinol* 2003; 17: 575-588 •
48. Cui X., Schiff R., Arpino G., Osborne C. K., Lee A. V. Biology of progesterone receptor loss in Breast Cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin Oncol* 2005; 23:7721-7735 •
49. Konecny G., Paulety G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor positive primary breast cancer. *J natl Cancer. Inst* 2003; 95: 142-153 •
50. Pozzone F., Montemurro F., Maggiorotto C., et al. Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to RP and HER2 status in early breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1631-1636 •
51. Stierer M., Rosen H., Weber R., et al. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218: 13-21 •
52. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717 •