

SESIÓN CIENTÍFICA

Rol del receptor de progesterona como factor pronóstico de recidiva en cáncer de mama.

Dra. Lucila Hansen, Dra. María Noel Hernandez, Dra. Bibiana Naso, Dr. Alejandro Di Sibio, Dra. Ivana Carluccio, Dra. Soledad Bermudez, Dra. Cristina Prychodsko, Dr. Gustavo Hauszpiigel, Dra. Clelia Vico.

RESUMEN

Introducción

Las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos mantienen una tasa de recurrencia significativa durante el seguimiento prolongado. La predicción del patrón de recurrencia puede ayudar en el desarrollo de estrategias específicas de vigilancia y tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Material y método

Estudio analítico observacional, de cohorte retrospectivo en el cual se analizaron los datos de 203 pacientes del Hospital JM Penna en el periodo comprendido entre enero 2005 y enero 2015.

Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la asociación que existe entre los receptores de Progesterona (RP) negativos (0%) con probabilidad de recaída local y a distancia luego del tratamiento del cáncer de mama.

Patología Mamaria y Oncología Hospital José María Penna.

Correo electrónico:
lucila.hansen@hotmail.com

Resultados

Las pacientes con RP negativo mostraron mayor edad que las pacientes con RP positivo ($61,24 \pm 12,4$ años vs. $57 \pm 13,7$; $p=0,0480$), menor porcentaje de pacientes premopáusicas (17,54% vs. 35,62%; $p=0,012$); y también una mayor tendencia de compromiso ganglionar axilar (36,9% vs. 26,5%; $p=0,098$). En el análisis multivariado no se observó que el estatus negativo en los RP sea un factor de riesgo independiente para recidiva local (OR=1,28; IC95%=0.44 - 3,68), recidiva a distancia (OR=1,33; IC95%=0.55 - 3.21), o un factor que condicione en forma independiente menor SLE (OR= 1,18, IC95%= 0.52- 2.64).

Conclusiones

En esta población no se logró demostrar asociación significativa independiente de otros factores entre el estatus negativo de los RP y la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes operadas de cáncer de mama. El análisis de los resultados nos demuestra la necesidad de realizar nuevos estudios, con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para dilucidar el real papel del RP.

Palabras Clave

Cáncer de mama. Receptor de progesterona. Factor de riesgo. Recidiva.

ABSTRACT

Introduction

Patients with breast cancer with positive hormone receptors maintain a significant recurrence rate during prolonged follow-up. Predicting the pattern of recurrence can aid in the development of specific surveillance and treatment strategies in patients with breast cancer.

Material and method

Observational, retrospective cohort analytical study that analyzed the data of 203 patients of Hospital José María Penna between January 2005 and January 2015.

Objective

The main objective of this study is to evaluate the correlation that exists between negative (0%) progesterone receptors (PR) and the likelihood of local and distant relapse after treatment of breast cancer.

Results

Patients with negative PR showed greater age than patients with positive PR (61.24±12.4 years old vs. 57 ±13.7; p=0,048), lower percentage of postmenopausal patients (17.54% vs. 35.62%; p=0.012), and also a greater tendency of axillary lymph node involvement (36.9% vs. 26.5%; p=0.098). In the multivariate analysis it was not observed that the negative status in the PR is an independent risk factor for local recurrence (OR 1.28; CI95% 0.44 – 3.68), distant recurrence (OR 1.33; CI95% 0.55 – 3.21), or a factor that conditions independently lower DFS (OR 1.18; CI95% 0.52 – 2.64).

Conclusions

In this population it was not possible to demonstrate significant correlation independent of other factors between the negative status of PR and the disease-free survival in patients who underwent surgery for breast cancer. The analysis of the results shows the need to carry out new studies, with a larger number of patients and longer follow-up time, to understand the real role PR plays.

Key words

progesterone receptor - recurrence - breast cancer

INTRODUCCION

El cáncer de mama es una enfermedad de alta incidencia, prevalencia y mortalidad a nivel mundial. En Argentina se registran 19.386 nuevos casos, con una prevalencia de 68.534 y 5.690 muertes anuales.

Es una enfermedad heterogénea, con un comportamiento biológico variable. Algunas mujeres tienen mal pronóstico, mientras que otras tienen una supervivencia equivalente a la población general.¹ Es necesario determinar ciertas características específicas del tumor que

nos orienten a decidir el tratamiento apropiado, siendo fundamental conocer el riesgo de recidiva local, el riesgo de presentar enfermedad a distancia y el real beneficio aportado con el tratamiento adyuvante sistémico, evitando el sobre-tratamiento y el sub-tratamiento.

En las últimas décadas se ha hecho hincapié en el uso de factores pronósticos y predictivos para analizar esta heterogeneidad y poder brindarle al paciente el tratamiento adecuado.² Los factores pronósticos nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad sin tratamiento. Son marcadores pronósticos la edad, el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar, los subtipos anatómo-patológicos y otros biomarcadores moleculares. Reflejan la mayor o menor agresividad de la enfermedad. Estos marcadores pronósticos pueden utilizarse como ayuda para determinar la necesidad de un tratamiento adyuvante, pero no son útiles para dilucidar los beneficios relativos del tratamiento. En cambio, los factores predictivos nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado.

En los últimos años la anatomía patológica convencional ha sido complementada con técnicas de la inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, biología molecular y citometría de flujo, logrando mejorar la obtención de información en cuanto a los factores pronósticos y predictivos de esta enfermedad tan compleja. Así mismo, gracias al desarrollo de los perfiles de expresión génica, se pueden definir subtipos tumorales los cuales pueden orientar el pronóstico clínico con más exactitud.^{3,4} Resultados validados indican que el uso de plataformas genómicas puede clasificar con precisión los cánceres de alto y bajo riesgo de recidiva. Los elevados costos de la genotipificación tumoral generan una accesibilidad limitada en la práctica clínica habitual, por lo cual numerosas investigaciones han tratado de predecir algún tipo de patrón de recidiva con respecto a la expresión de los receptores hormonales y el HER2 mediante el uso de IHQ.

Los receptores de hormonas esteroides, estrógeno (RE) y progesterona (RP) han demostrado ser importantes factores pronósticos y marcadores predictivos de la respuesta a la hormonoterapia. La mayoría de los tumores expresan estos receptores y tienen un pronóstico favorable.

El tratamiento endocrino está bien establecido en el cáncer de mama temprano y avanzado, basado en la expresión del RE y RP, siendo algo controversial la expresión de este último.^{5,6,7,8}

Los estudios pioneros que se realizaron a comienzos de la década de 1970 fueron los primeros en sugerir que el estado de los RE po-

dría ser un factor de predicción de respuesta a la hormonoterapia en el cáncer de mama avanzado. Sucesivos estudios a mayor escala y mejor controlados en los 40 años siguientes validaron esas observaciones. Por esto, en la actualidad, las decisiones del tratamiento endócrino se basan fundamentalmente en la expresión cuantitativa del RE, no siendo claro el papel del RP.⁹ Dunnwald y cols. demostraron que las pacientes con RP negativo presentaban peor pronóstico respecto a las pacientes con RP positivo. En coincidencia, series nacionales concluyen que el RP negativo es marcador de agresividad tumoral e indicador de riesgo aumentado de recaída ipsilateral en cáncer de mama.¹⁰

Resultados del ensayo TEAM demostraron significancia estadística del RP como factor pronóstico, no demostraron esta significancia como valor predictivo.¹¹ El estudio BIG 98 demostró también que la expresión pobre o no expresión del receptor de progesterona no fue un condicionante predictivo a la hora de evaluar supervivencia libre de enfermedad (SLE) con tamoxifeno vs. letrozole.¹²

OBJETIVO

Este estudio busca evaluar si existe asociación entre el estatus negativo de los RP con la recaída local y a distancia luego del tratamiento del cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es analizar y describir las características clínicas y anatómo-patológicas de una muestra de pacientes con cáncer de mama temprano en un hospital público de CABA, según el estado de expresión del receptor de progesterona; y evaluar si el RP negativo es un factor de riesgo independiente para recidiva local y a distancia en pacientes tratadas por cáncer de mama.

Como objetivo secundario, realizar un análisis comparativo teniendo en cuenta los diferentes cofactores que podrían modificar esta asociación como: la edad de la paciente, estatus menopáusico, tamaño tumoral, estatus ganglionar, Her2, grado tumoral e invasión linfocelular.

MATERIAL Y METODO

Estudio analítico observacional, de cohorte retrospectivo en el cual se analizaron los datos de 474 pacientes del Hospital JM Penna en el

periodo comprendido entre enero 2005 y enero 2015 mediante revisión la de historias clínicas de Patología Mamaria.

Se incluyeron 203 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama invasor, temprano sometidas a cirugía con intenciones curativas. Se excluyeron tumores localmente avanzados y tumores Estadio IV inicial. Según el perfil inmunohistoquímico fueron incluidas aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, RE+ RP+ y la variante RE+ RP-. Fueron excluidas 91 pacientes con RE negativo, las cuales 81 eran RE- RP- y 10 RE- RP+. También fueron excluidas 88 pacientes con historias clínicas incompletas.

Las biopsias de las pacientes fueron analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital María Curie donde se obtiene el perfil inmunohistoquímico del tumor mediante anticuerpos monoclonales anti receptores de estrógeno y progesterona. De acuerdo a las recomendaciones de las guías ASCO/CAP se considera positiva la expresión de receptores hormonales con una tinción mayor al 1% en los núcleos de las células tumorales.¹³

Se confeccionó una base de datos con todas las variables a analizar en el programa Microsoft Office Excel, las cuales se clasificaron, agruparon y representaron en tablas y gráficos para el análisis de las frecuencias absolutas y porcentuales. Se clasifico a la población estudiada en dos grupos para un análisis descriptivo de las variables, de acuerdo a la expresión del RP. Los grupos fueron: RE+ RP-, RE + RP + (de baja y alta expresión). Las variables RE y RP se categorizaron como un porcentaje de expresión del receptor de 0 a 100%. Se consideró RP 0% como negativo, de 1 a 19% de baja expresión y mayor o igual de 20% como expresión elevada.

Las variables analizadas como factores pronósticos fueron: edad de la paciente en años, estatus premenopáusico, tamaño tumoral (T), estatus ganglionar (N), grado tumoral, invasión linfovascular (ILV) y la expresión HER2.

El tamaño tumoral patológico se categorizo como menor o igual a 20 mm y mayor de 20 mm. El compromiso axilar fue categorizado según el número de ganglios comprometidos por metástasis, N0 sin metástasis, N1 de 1 a 3 ganglios, N2 de 4 a 10 ganglios comprometidos.

El grado tumoral se obtuvo a partir del grado de diferenciación, grado nuclear y grado mitótico, y se clasifico como valores de 1, 2 y 3 según el Score Nottingham.¹⁴ La invasión linfovascular se caracterizó como negativa o positiva. También se describió el tipo histológico.

El análisis estadístico fue realizado con el programa R Commander. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado según correspondiera. Para analizar el efecto de cada variable, se realizó una regresión logística, primero en un análisis univariado y luego ajustando las variables "paso a paso" en modelos de regresión multivariada. Las chances de recidiva fueron informadas como odds ratio (OR). En el "modelo final" fueron incluidas aquellas variables que mostraron un nivel de significancia $< 0,05$ en el análisis univariado, aquellas que resultaron cofactores confundidores de efecto y aquellas consideradas biológicamente relevantes, acorde a la literatura. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Del total de nuestra población, se inició el estudio con 203 pacientes con cáncer de mama temprano, los cuales fueron sometidos a cirugía y posterior tratamiento adyuvante, determinado por el equipo multidisciplinario de nuestro hospital.

Respecto a las características patológicas tumorales, el 100% de la muestra presentó receptor de estrógeno positivo. La positividad del receptor de progesterona fue del 72% (n=146). Del total de las

pacientes con RP, un 87% (n=127) presento alta expresión (mayor al 20%) y un 13% (n=19) valores de baja expresión (entre 1-19%). El 28% (n=57) restante fue negativo para RP.

Para el estudio se consideró la distribución de los factores de riesgo de acuerdo a la expresión del RP. Se dividió a la población en dos grupos, RP positivo y RP negativo (Tabla 1).

La mediana del tiempo de seguimiento fue similar en ambos grupos, siendo de 63,5 meses para el grupo de RP positivo, con un rango intercuartilo (RIC) entre 36-103, y

Tabla 1. Características clínicas y anatomo-patológicas de la serie.

Factor pronóstico	RP positivo	RP negativo	Valor de p
Edad en años (media \pm DS)	57 \pm 13,7	61 \pm 12,4	0,0480
Edad \leq 50 años (%)	36,6%	19,3	0,019
Premenopausia (%)	35,62	17,54	0,012
Tipo Histológico (%)			0,929
Ductal invasor	80,8	78,9	
Lobulillar invasor	13,7	15,7	
Otros invasores	5,48	5,26	
Tamaño tumoral $>$ 20 mm (%)	44,5	52,6	0,298
Axila comprometida (%)	26,5	36,9	0,098
ILV presente (%)	23,2	19,3	0,539
Grado histológico alto (%)	10,27	8,77	0,747
Estadio tumoral (%)			0,306
Estadio I	35,62	28,07	
Estadio II	64,38	71,93	

de 63 meses (RIC 24-110) para pacientes con RP negativo, con un valor de p de 0,8503. Con respecto a la edad media, se observó que las pacientes con RP positivo eran estadísticamente menores que las pacientes con RP negativo, ($57 \pm 13,7$ años vs. $61 \pm 12,4$; $p=0,0480$). Al dicotomizar la edad de las pacientes en ≤ 50 vs. > 50 años, esta diferencia se hizo más marcada, con un 36,3% de pacientes ≤ 50 años entre las que tenían RP positivo y un 19,3% de pacientes ≤ 50 años entre RP negativo ($p=0,019$). Al evaluar el estatus menopáusico de las mujeres de la muestra, se observó mayor porcentaje de pacientes premenopáusicas en el grupo RP positivo (35% vs. 17%; $p=0,012$).

En la muestra analizada se hallaron como tipos histológicos más frecuentes el carcinoma ductal invasor y lobulillar invasor. Se comprobó que en ambos grupos el tipo de carcinoma invasor que predominó fue el ductal (80,8% en grupo de RP positivo y 78,9% en el grupo RP negativo) no presentando diferencias estadísticas con otros tipos histológicos; $p=0,929$.

En la evaluación del tamaño tumoral, en el grupo de RP negativo el 52,6% presentó un tamaño tumoral > 20 mm, mientras que en el grupo de RP positivo predominó el tamaño ≤ 20 mm (66%). Al realizar el análisis estadístico, el estatus de RP negativo parece asociarse a mayor tamaño tumoral, pero la mediana entre los grupos fue similar, con una mediana de 23 mm entre RP negativo vs. 20 mm en RP positivo ($p=0,298$).

Respecto al estado de los ganglios axilares, se agruparon los casos en N0 (sin compromiso axilar) y N1 (con compromiso), observándose una mayor tendencia de compromiso ganglionar en las pacientes con RP negativo, de 36,9% vs. 26,5% en RP positivo ($p=0,098$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos RP negativo y

positivo respecto a los porcentajes de ILV presente y grado histológico alto, con valores de $p= 0,53$ y $0,74$; respectivamente. En la población analizada, se observó mayor cantidad de pacientes estadio II, 71,9% en el grupo RP negativo y 64,3% en

el grupo RP positivo. A pesar de que las proporciones fueron dispares, las diferencias encontradas no fueron significativas $p= 0,306$.

En cuanto al tipo de tratamiento adyuvante, no se hallaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que recibieron quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia (Tabla 2).

Tabla 2. Características del tratamiento

Tratamiento	RP positivo	RP negativo	Valor de p
Quimioterapia (si, en %)	65,75	57,8	0,3771
Hormonoterapia (si, en %)	90,41	89,4	0,9516
Radioterapia (si, en %)	70,5	66,6	0,7114

En el análisis univariado no se observaron diferencias en recidiva local, recidiva a distancia y supervivencia libre de enfermedad. En el grupo de RP positivo el porcentaje de recaída local fue del 10,2%, vs. 10,5% en el grupo RP negativo ($p=0,958$). Respecto a recaída a distancia los porcentajes para RP positivo y RP negativo fueron 15,6% y 17,5% respectivamente, con un valor de $p=0,756$. En la evaluación de la SLE, los porcentajes también fueron similares, 21,9% para el grupo RP positivo y 21,05% en pacientes con RP negativo ($p=0,893$).

Teniendo en cuenta algunas de las diferencias encontradas en características clínicas y anatómo-patológicas de las pacientes de ambos grupos, se realizó un análisis multivariado para evaluar cómo podrían influir estas en relación al estatus del RP y poder determinar si RP negativo era un factor pronóstico independiente para recurrencia tumoral.

Al evaluar las recaídas locales, se observó mayor chance de recurrencia en el modelo de regresión logística ajustado entre las pacientes con RP negativo, pero no resultó significativo ($OR=1,28$; $IC95\%=0.44 - 3,68$). Ocurrió algo similar respecto a las recaídas a distancia; se observó mayor posibilidad de metástasis en el grupo de pacientes con RP negativo pero sin significancia estadística ($OR=1,33$; $IC95\%=0.55 - 3.21$).

Al analizar la SLE (recaída local y a distancia) no se observó que el RP negativo fuera un factor de riesgo independiente para recaída tumoral ($OR=1,18$; $IC95\%=0.52-2.64$).

DISCUSIÓN

Los avances en la biología molecular nos permiten comprender mejor la diversidad tumoral del cáncer de mama. Desde la publicación por Charles Perou en el año 2000 se identificaron cinco subtipos llamados luminal A, luminal B, basal like, HER2 positivo y normal like.^{4,15} Cada tipo molecular descrito por Perou, tenía una evolución clínica diferente, desde el luminal A de mejor pronóstico, hasta el basal más agresivo y con elevadas tasas de recurrencia.^{16,17,18,19}

Se ha intentado su reproductibilidad a través de métodos menos costosos y accesibles. En la reunión de Saint Gallen 2011 se aceptó la clasificación "molecular" basada en las características IHQ (RH, HER2, Ki67) como subrogantes del subtipo molecular.^{7,20} Es difícil establecer líneas categóricas de cortes del valor porcentual de expresión de RE y RP. Se sabe que cuanto mayor es la expresión de receptores hormonales, mayor es la respuesta a la terapia endocrina. Por lo tanto, es

recomendable que el reporte de IHQ sea en términos cuantitativos.

Prats et al. seleccionaron estadísticamente un límite empírico al RP de 20%, y propusieron identificar como Luminales A aquellos tumores con RE positivo, Her2 negativo, alta expresión del RP (mayor 20%) y Luminales B aquellos con pobre expresión del RP.²¹ En nuestra población de pacientes del Hospital Penna, el 72% presentó RE+RP+. Siendo la expresión del RP alta en el 87% de las pacientes y baja en el 13% restante.

En nuestro trabajo la distribución de los RP negativos, (RE+RP-) fue del 28%, lo cual coincide con lo publicado por Purdie y cols.²² siendo algo mayor que lo encontrado en la cohorte de Dunnwald, quienes hallaron un 13% de RE+/RP-.²³ Al igual que esta serie, el 4% de nuestra población presentó RE- RP+, dado la escasa proporción y reproducibilidad de este grupo de pacientes, este no fue considerado para el estudio. Algunos autores interpretan que la presencia de RP positivo con un RE negativo, es un contrasentido y es recomendable repetir la determinación de ambos receptores, para descartar una falsa positividad del RP.^{24,25}

El tratamiento endocrino está bien establecido basado en la expresión del receptor de estrógeno siendo controversial la expresión del receptor de progesterona. El tamoxifeno ha sido el pilar de la terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. En el meta-análisis de Oxford publicado en 2005 el conocimiento del estado del RP no ofreció información adicional. Se cree que pudo haber errores en la medición del RP por falta de estandarización y control de calidad de los centros participantes.²⁶ Olivotto publicó resultados similares donde no encontró asociación entre la expresión del RP y la respuesta al tratamiento hormonal.²⁷ El presente estudio evaluó los datos de pacientes de un mismo centro, con cumplimiento de los controles de calidad, lo que da confiabilidad a las determinaciones.

En el consenso de Saint Gallen del año 2009 se consideró que el tratamiento hormonal está indicado siempre que haya expresión de RE en el tumor, prescindiendo del RP. Una expresión de RE superior al 50% se considera un indicador de alta hormono sensibilidad. En este consenso la expresión del RP se consideró valiosa como factor pronóstico, pero menos importante para predecir respuesta al tratamiento endocrino.²⁸

Por el contrario, múltiples ensayos han puesto de manifiesto que, como sucede con el RE, el aumento del RP se asocia a mayor respuesta y supervivencia más larga. Un estudio de diseño prospectivo confirmó que la determinación cuantitativa del RP por IHQ era un

marcador independiente de predicción de la respuesta al tamoxifeno.²⁹ Para abordar esta cuestión, otro estudio retrospectivo analizó 12.000 pacientes, cuyos valores de RE y RP fueron determinados con un adecuado control de calidad, demostró que en pacientes que reciben tamoxifeno hubo una reducción de riesgo para la recurrencia, del 25% para pacientes RE positivos / RP negativos y del 53% para pacientes RE positivos / RP positivos, este efecto del RP fue altamente significativo e independiente del valor del RE.³⁰

El meta-análisis del EBCTCG publicado en 2011 demostró beneficio de supervivencia libre de enfermedad con el uso de tamoxifeno por 5 años en pacientes receptores hormonales positivos, con alto valor estadístico. Mostró una reducción del 29% en recurrencias y del 28% en mortalidad específica a 15 años, con una relación riesgo beneficio muy exitosa.³¹ Respecto a la expresión de los receptores hormonales, el análisis mostró un beneficio en recurrencia del 13% en pacientes con una elevada expresión de ambos receptores hormonales (RE y RP), y un beneficio del 14% en recurrencia en pacientes con elevado RE y pobre expresión del RP y demostró solo el 1,6% de beneficio en recurrencia para pacientes con RE pobres y RP elevado, demostrando de forma clara e indiscutible que en cáncer de mama incipiente, el estado del RE es un factor de predicción significativo de beneficio a 5 años del tratamiento adyuvante con tamoxifeno y no así el RP.³¹ En la actualidad, trabajos randomizados como el BIG 98 y el ATAC demostraron que los inhibidores de aromatasa fueron superiores al tamoxifeno en mujeres RE positivo postmenopáusicas.^{32,33,34}

El ensayo TEAM sobre mujeres postmenopáusicas halló beneficio en recurrencia en pacientes con una expresión alta del RP, en comparación con la baja expresión del receptor, con un OR de 0,52 IC (0,42-0,65). Pero la expresión del RP no demostró eficacia relativa del exemestane sobre el tamoxifeno. Según este ensayo el RP resultó un factor pronóstico pero no un factor predictivo.¹¹

Purdie y cols. en un trabajo retrospectivo de 1074 pacientes con cáncer de mama inicial, también afirma que el RP fue una variable de pronóstico independiente para SLE y supervivencia específica por cáncer de mama.²² Barchuk y cols. demostraron una reducción del riesgo de recaídas locales del 78% en pacientes con RP positivo. Estableciéndose la expresión del receptor positivo como un factor de buen pronóstico en cuanto a recaída local ipsilateral del cáncer de mama.¹⁰ Otro trabajo nacional reciente apoya esta teoría, en la cual la expresión cuantitativa del RP es mayor en pacientes sin recidivas y menor en pacientes que sí recidivan, con un porcentaje de expresión del RP del 80,7% versus 68,2%. Tomando en cuenta las modas, este

trabajo concluyó que los valores de expresión del 100% serían un factor de buen pronóstico para no presentar recaídas, mientras que valores cercanos al 70% para el RE y al 40% para el RP, serían pronósticos de recidiva local.³⁵ Estos trabajos también afirman que los RP proporcionan información independiente del RE, con una tasa de respuesta más alta en pacientes doble positivos que solo con RE sin RP.

En nuestra población, como en otras series actuales, la expresión del RP no tuvo implicancias como factor pronóstico independiente, en la recidiva del cáncer de mama.³⁶

Si bien en nuestro análisis multivariado, la población con RP negativo se asoció con un 28% mayor de riesgo de recaída local vs. el grupo de RP positivo, esto no fue estadísticamente significativo (OR: 1,28; IC95%= 0.44- 3.68). Al evaluar las recaídas locales y a distancia en los grupos establecidos, en nuestra serie no se observó que el RP negativo fuera un factor pronóstico independiente para estos eventos.

Las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos, mantienen el riesgo de recurrencia de forma continua indefinidamente. Colleoni M. publicó que el riesgo es mayor en los primeros cinco años con valores de hasta el 10%, y estas tasas de recurrencia de pacientes con receptores hormonales positivos se mantienen más allá de los 10 años con valores de hasta el 3%.³⁷

El conocimiento de los efectos de los factores pronósticos sobre los riesgos absolutos de recurrencia local o a distancia y muerte ayuda a decidir por ejemplo, la utilidad de extender la endocrinoterapia en determinadas pacientes después de 5 años de tratamiento.

Un grupo de Oxford evaluó predictores de recurrencia en más de 46.000 mujeres con cáncer de mama RE positivos asignadas a endocrino terapia por 5 años. Demostraron al igual que el grupo de Colleoni y cols., que las tasas de recurrencia continuaron de manera estable a lo largo de los primeros 20 años y dentro de los predictores de recurrencia evaluados, Pan H. encontró que las tasas de recurrencia a distancia eran superiores en pacientes con tumores mayores de 20 mm ($p < 0,0001$), con compromiso axilar inicial de 4 a 9 ganglios ($p < 0,0001$) y grado histológico 3 ($p < 0,0001$).³⁸

En nuestro análisis no se observó una esperable asociación entre estos factores y el porcentaje de recaídas, a pesar de ello, estos se interpretan como factores pronósticos de alto riesgo para recurrencias en pacientes con cáncer de mama.

Una de las limitaciones de nuestro estudio, para el análisis del valor

predictivo del RP fue el número de pacientes estudiadas y el tiempo de seguimiento. Otra de las limitaciones es que en este estudio no se consideraron los factores relacionados al tratamiento adyuvante endocrino que realizaron las pacientes, lo cual no nos permite inferir el valor predictivo de la expresión de los RP. Este efecto se podría considerar como generador de hipótesis y ser evaluado prospectivamente en otros ensayos que comparen el tipo de tratamiento adyuvante y el estado del RP.

CONCLUSIONES

En el análisis de esta muestra no hubo diferencias significativas en la chance de desarrollar recidiva local y a distancia entre pacientes con RP positivo vs. RP negativo. Al analizar los eventos en general (recaída local y a distancia) no se observó que el RP negativo fuera un factor de riesgo independiente (OR= 1,18, IC95%= 0.52- 2.64).

Creemos que incluir una población mayor, probablemente brindará la posibilidad de evaluar con más claridad una asociación entre las variables estudiadas. Además, sabemos que al analizar un efecto dependiente del tiempo, un lapso de seguimiento no prolongado conlleva una subestimación en la cantidad de eventos observados.

REFERENCIAS

1. Clark GM. Interpreting and Integrating Risk Factors for Patients With Primary Breast Cancer. *JNCI Monographs*. 2001;2001: 17–21. ◀
2. Reis-Filho. Clasificación molecular del cáncer de mama más allá de los subtipos intrínsecos. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(117): 355-366 ◀
3. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27: 1160–1167. ◀
4. 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: 747–752. ◀◀
5. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H-C, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15: 138. ◀
6. Caldarella A, Barchielli A. Prognostic role of progesterone receptor expression in a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143: 2505–2509. ◀
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, -J. Senn H, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22: 1736–1747. ◀◀
8. Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MCU, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;119: 53–61. ◀
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378: 771–784. ◀
10. Barchuk Sabrina, Adelchanow Eduardo, Núñez De Pierro Aníbal y cols. Factores de mal pronóstico e impacto clínico de la recaída local ipsilateral como primer evento luego del tratamiento conservador. *Revista Argentina de Mastología* 2014; 33(121): 415-437. ◀◀

11. Van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel J-M, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377: 321–331. ◀◀
12. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25: 3846–3852. ◀
13. Hammond MEH, 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134: 907–922. ◀
14. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19: 403–410. ◀
15. Puzstai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*. 2006;11: 868–877. ◀
16. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415: 530–536. ◀
17. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 8418–8423. ◀
18. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 10393–10398. ◀
19. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7: 96. ◀
20. Nielsen TO. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10: 5367–5374. ◀
21. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31: 203–209. ◀
22. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014;110: 565–572. ◀◀
23. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. BioMed Central*; 2007;9: R6. ◀
24. Mote PA. Detection of progesterone receptor forms A and B by immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol*. 2001;54: 624–630. ◀
25. Ibrahim M, Dodson A, Barnett S, Fish D, Jasani B, Miller K. Potential for false-positive staining with a rabbit monoclonal antibody to progesterone receptor (SP2): findings of the UK National External Quality Assessment Scheme for Immunocytochemistry and FISH highlight the need for correct validation of antibodies on introduction to the laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2008;129: 398–409. ◀
26. 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. ◀
27. Olivetto IA, Truong PT, Speers CH, Bernstein V, Allan SJ, Kelly SJ, et al. Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*. 2004;22: 1769–1770. ◀
28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, -J. Senn H, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20: 1319–1329. ◀
29. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000;89: 111–117. ◀
30. Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. 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. ◀
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378: 771–784. ◀

32. Lin NU, Winer EP. Advances in Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women. *J Clin Oncol.* 2008;26: 798–805. ◀
33. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, 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. ◀
34. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353: 2747–2757. ◀
35. Pablo Javier Díaz, Gustavo Adolfo Cisne Dávila y cols. Factores inmunohistoquímicos pronósticos para las recidivas locales en las cirugías conservadoras del cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2018 | volumen 37 | Nº 135 ◀
36. M. Celeste Locatelli, Carla Guscelli y cols. Tratamiento conservador del cancer de mama y factores pronósticos de recidiva local. *Revista Argentina de Mastología* | 2018 | volumen 36 | Nº 133 ◀
37. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016;34: 927–935. ◀
38. Pan H, Gray RG, Davies C, Peto R, Bergh JCS, Pritchard KI, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). *J Clin Oncol.* 2016;34: 505–505. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Felicitaciones a la Dra. Hansen y colaboradores por la prolijidad de la presentación. Vemos que para el presente trabajo excluyeron todos los casos con receptores estrogénicos negativos y eso incluía casos con receptores de progesterona positivos y receptores de progesterona negativos. Entiendo que era baja la incidencia de este subgrupo y lo excluyeron. De todos modos a mí me queda un poquito de incógnita, siempre sobre ese perfil de receptores de estrógenos negativos y receptores de progesterona positivos, que es muy escaso en todas las series, un 4% en la serie de la

Dra. Hansen y colaboradores y que los incluyó del estudio. A punto tal, que como dijo la Dra., algunos llegan a cuestionar su verdadera existencia y a recomendar revisar dichas determinaciones, porque llegan a pensar que no existen. Creo que es como las brujas, que no existen, pero que las hay, las hay. Muchas gracias por la presentación, una vez más, muy prolija y escuchamos las preguntas.

Dr. Cassab: Muy bien diagramado el trabajo, felicitación a los autores. Noté que no hubo diferencias en la utilización de la quimioterapia en pacientes

con RHP (+) a (-), cuando en esta última instancia tendría que haber más, porque pasan de categoría a un luminal B.

Dra. Hansen: Es muy buena la aclaración. Estos fueron los porcentajes que encontramos. Quizás la explicación podría estar también en que las pacientes con progesterona positivo fueron más jóvenes, pero estos son los valores que encontramos.

Dr. Cassab: ¿Hicieron alguna disquisición con el tratamiento hormonal, es decir, en pacientes que tenían receptores hormonales negativos utilizaron inhibidores de aromatasa más que tamoxifeno o lo contrario, o no evaluaron esa posibilidad?

Dra. Hansen: Esa posibilidad no fue evaluada, no fue el objetivo del trabajo.

Dra. Vico: Muy buena tu presentación, muy lindo el trabajo. Quería hacer un comentario con respecto a lo dijo el Dr. Cassab. Estas pacientes empiezan en el 2005 al 2015. Evidentemente en el 2005 el tratamiento de las pacientes era muy distinto al que estamos manejando en estos últimos años. En esos tiempos hacíamos mucho más quimioterapia, no teníamos implementados los inhibidores de aromatasa como los tenemos ahora. Quizás ahí hay un poco de sesgo en los resultados que fuimos encontrando. Incluso hacíamos, como dije, muchísima más quimioterapia, totalmente distinto a los parámetros que manejamos actualmente. Respecto a receptor de estrógeno negativo y progesterona positivo, que en el trabajo dio el 4%, en la mayoría el trabajo es mucho menor, está entre 1,8 y algunos llegan a 2. Lo están emparentando mucho con el receptor, directamente con el triple negativo. Es

como que ese resultado de progesterona es muy sesgado, quizá hay problemas en la metodología, por eso se está insistiendo mucho, para acertar más en el tratamiento, el uso de plataformas en este tipo de pacientes. Entonces está más cercano un triple negativo que un cáncer de mama hormonodependiente. Con respecto al otro punto del receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona negativo, sobre todo este último, es una preocupación en estos momentos en el tratamiento del cáncer de mama. Acaba de aparecer en el último número o en el anterior del Breast Cancer Research Treatment un trabajo específicamente hablando del problema de la pérdida de los receptores de progesterona. En la presencia del subtipo de receptores de estrógeno positivo, receptor de progesterona negativo están viendo que están apareciendo las vías del PI3K y del Akt que serían vías distintas para la expresión de esos receptores, porque tenemos vías genómicas y no genómicas y eso estaría también determinando, si sacara un poquito más, que en este tipo de población el tratamiento hormonal no sería tan beneficioso, si no que tendríamos que usar drogas más target inhibidoras de esas vías. Es un tema de mucho debate en este momento y lo sorprendente cuando uno revisa la bibliografía es que están apareciendo muchos trabajos con respecto a la problemática de receptor de progesterona así que esto abre el camino para que lo podamos seguir investigando.

Dr. Uriburu: Gracias Dra. Vico por tu aporte. No habiendo más preguntas o consideraciones, muchas gracias Dra. Hansen y colaboradores por su presentación.