



## RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA EN CÁNCER DE MAMA. ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLINICOPATOLÓGICAS

*Molina, María L.; Reigosa, Aldo; Nobrega, Doris; Molina, Yajaira (1)*

### RESUMEN

La expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) constituyen una variable de valor pronóstico en el cáncer de mama, donde la respuesta a la terapia endocrina será más favorable en tumores con estos receptores positivos. El objetivo del presente trabajo fue determinar la expresión de RE y de RP y su asociación con las variables pronósticas: edad, presencia de ganglios linfáticos axilares con metástasis, tamaño del tumor, grado histológico, grado nuclear, estadio clínico, tiempo libre de enfermedad y sobrevida. Se estudiaron 53 pacientes con carcinoma de mama, con edades comprendidas entre 29 y 77 años, diagnosticadas en el Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño", que no habían recibido quimioterapia. Los cortes de biopsias se analizaron por inmunohistoquímica, utilizando el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa. En los resultados obtenidos se observó un 22.6% de expresión de RE y un 18,8% de RP con una asociación significativa entre ambos receptores ( $p < 0,005$ ). Se evidenció relación significativa entre los RE y la edad de las pacientes ( $p < 0,005$ ), el porcentaje de negativos fue mayor en los pacientes hasta los 50 años y el porcentaje de positivos mayor en el grupo de más de 50 años. Las pacientes con RE y RP positivos presentaron mayor tiempo libre de enfermedad y mayor sobrevida aunque sin significación estadística. No se observó asociación significativa entre el estatus de los receptores de estrógeno y progesterona con las demás variables en estudio.

**Palabras claves:** Carcinoma de mama, receptor de estrógeno, receptor de progesterona.

### ABSTRACT

#### ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN BREAST CÁNCER. ASSOCIATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL VARIABLES

The expression of estrogen and progesterone receptors (RE) and (RP), are variables of prognostic value in breast cancer, the response to endocrine therapy being more favorable in tumors in which such receptors are positive. The purpose of the present study was to determine the expression of RE and RP and its association with the predicting variables: age, presence of lymphatic axillary ganglia with metastases, tumor size, histological grade, nuclear grade, clinical stage, remaining time free of disease, and survival rate. The study was done on 53 patients with breast carcinoma, aged 29 to 77, who had been diagnosed in the Oncology Institute "Dr. Miguel Perez Carreño" and had not received chemotherapy. The sections of biopsies were analyzed by immunohistochemistry, using the Streptavidine-Biotin-Peroxidase method. Results showed 22.6% of RE expression and 18.8% of RP, as well as a significant relationship between both receptors.

( $p < 0.005$ ). Also, a significant relationship was found between RE and age of patients ( $p < 0.005$ ). The percentage of negatives was higher in patients up to 50 years of age and the percentage of positives was higher in the over-50 group. Patients with positive RE and RP showed a longer time free of illness and a greater survival rate, although no significant association was found between estrogen and progesterone receptors and the other variables studied.

**Key words:** breast carcinoma, estrogen receptor, progesterone receptor, prognostic factors.

(1) Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). Escuela de Bioanálisis. Financiado por el CDCH-UC. Valencia, Venezuela. Apartado Postal 3155 - El Trigo. Telf. 8666243.

e-mail: libimolina@net-uno.net Fecha de Recibido: Julio 2001- Fecha de Aprobado: Octubre 2001

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un crecimiento celular maligno que se produce como resultado de un desarrollo incontrolado de células anormales, que se reproducen sin seguir el ritmo habitual, volviéndose insensibles a los mecanismos de control del organismo. El mismo representa una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el ámbito mundial, siendo actualmente en nuestro país la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares (1).

El cáncer de mama constituye el tumor sólido más frecuente en la mujer, ocupando en Venezuela el segundo lugar después del cáncer de cuello uterino. Pero, aparte de su gran frecuencia, tiene una marcada tendencia a la generalización precoz por las vías linfática y sanguínea (2).

Para evaluar el pronóstico del cáncer de mama, existen parámetros que predicen la evolución o agresividad del mismo, entre estos cabe mencionar: el estado de los ganglios linfáticos axilares, el tamaño del tumor, el grado histológico, el grado nuclear, el estadio clínico, la edad de la paciente, la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad (3, 4, 5).

La incidencia del cáncer de mama está relacionada, además, con la presencia de ciertos factores de riesgo que pueden favorecer su desarrollo, ejerciendo su efecto a través de modificaciones hormonales, alterando la cinética celular de la glándula mamaria (3, 4, 5). En este sentido, existen receptores sobre un gran número de hormonas, siendo los más importantes los receptores de estrógeno (RE) y los receptores de progesterona (RP). Jensen en 1971 (6) y McGuire en 1973 (7) fueron los primeros en establecer la relación entre la presencia de receptores de estrógeno en el citosol del tejido mamario neoplásico y la respuesta a la manipulación hormonal. La presencia de RE en el tumor es un predictor de la respuesta a la terapia endocrina al igual que la presencia de RP. Dado que la síntesis de RP es estrógeno dependiente, su presencia indica la capacidad de sintetizar productos bajo la regulación estrogénica y seguir teniendo respuesta endocrina (8).

La presencia de RE y RP se relaciona con el intervalo libre de enfermedad independientemente de la edad, menopausia, tamaño tumoral o afectación de ganglios axilares, habiéndose demostrado que las pacientes RE positivo tienen intervalos libres de enfermedad más prolongados (9, 10).

La correlación entre la expresión de receptores y la proliferación celular es todavía controversial, las pacientes con cáncer de mama pueden o no presentar estos receptores en las células tumorales. Su determinación es de gran utilidad ya que permite elegir el tratamiento con terapia endocrina si están presentes, o con quimioterapia si están ausentes (11, 12). Por ello, se plantea investigar la presencia de los receptores de estrógeno y progesterona mediante la técnica inmunohistoquímica y relacionar su valor con las variables clínico-patológicas: edad, número de ganglios linfáticos, tamaño del tumor, grado histológico, grado nuclear, estadio clínico, tiempo libre de enfermedad y sobrevida de las pacientes.

## **METODOLOGÍA**

Se estudiaron 53 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, que acudieron al Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño durante el período 1986-1999, tomando como criterios de inclusión los carcinomas de tipo ductal infiltrante que reunieran todas las variables en estudio y que el material de biopsia se encontrara en cantidad suficiente para su procesamiento. Fueron excluidas las pacientes que habían recibido quimioterapia pre-operatoria. Estos datos y las variables clinicopatológicas en estudio fueron obtenidos de la historia clínica de cada paciente. El tiempo de sobrevida se consideró como el tiempo en meses desde que se estableció el diagnóstico hasta el deceso de la paciente.

De las biopsias seleccionadas incluidas en parafina se realizaron cortes de 5 micras (5p) de espesor y se analizaron para determinar la presencia de RE y RP mediante inmunohistoquímica por el método estreptavidina-biotina-peroxidasa (Dako Systems). Para ello, después de desparafinar e hidratar el material, se incubó con recuperador de antígeno (Dako Systems) por 30 minutos a 95 °C, el resto del procedimiento se siguió según la metodología estándar (13). Se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-receptor de estrógeno y antireceptor de progesterona (Dako Systems), incubando las muestras toda la noche a 4° C. Como anticuerpo secundario se utilizó una IgG policlonal anti-ratón, anticonejo y anti-cabra (Dako Systems) y como coloración de contraste Hematoxilina de Harris.

Los casos positivos fueron determinados por la presencia de una coloración nuclear marrón-dorada al microscopio de luz en un mínimo de 10% de las células (14).

Se realizaron los análisis estadísticos a través del programa SPSS mediante el test t de Student., para la comparación entre el estatus de receptor de estrógeno y progesterona con el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida de las pacientes. Para evaluar la asociación entre el estatus de los marcadores con las demás variables en estudio se utilizó la prueba de chi cuadrado. Los valores de  $P=0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 53 pacientes con edades comprendidas entre 29 y 77 años, 27 (50,9%) eran menores o iguales a 50 años y 26 (49,1%) mayores de 50 años. El 26,6% presentó reactividad positiva para los receptores de estrógeno y el 18,8% para receptores de progesterona.

En la Tabla 1 se observa la asociación entre la reactividad de RE y RP, observándose asociación significativa entre ambos marcadores ( $p<0,05$ ).

| TABLA 1<br>ASOCIACIÓN ENTRE LA REACTIVIDAD DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y RECEPTORES DE PROGESTERONA |                       |     |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|-------|
| Receptor Estrógeno                                                                                 | Receptor Progesterona |     | TOTAL |
|                                                                                                    | POS                   | NEG |       |
| POS                                                                                                | 6                     | 6   | 12    |
| NEG                                                                                                | 4                     | 37  | 41    |
| Total                                                                                              | 10                    | 43  | 53    |
| X <sup>2</sup> = 9,4      P < 0,05                                                                 |                       |     |       |

Se observó asociación significativa entre el estatus de RE con la edad de las pacientes ( $p < 0,05$ ), el porcentaje de RE negativos es mayor en el grupo menor o igual a 50 años, mientras que en el grupo mayor de 50 años, el porcentaje de positivos fue mayor (Tabla 2).

| TABLA 2<br>ASOCIACIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO CON LA EDAD DE LAS PACIENTES |      |      |                       |      |          |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|------|-----------------------|------|----------|
| Edad (Años)                                                                   | NEG. | %    | RE                    |      | Total    |
|                                                                               |      |      | POS                   | %    |          |
| 0 – 50                                                                        | 24   | 58.5 | 3                     | 25.0 | 27       |
| > 50                                                                          | 17   | 41.5 | 9                     | 75.0 | 26       |
| Total                                                                         | 41   | 100  | 12                    | 100  | 53       |
| RE = Receptor de estrógeno                                                    |      |      | X <sup>2</sup> = 4,18 |      | P < 0,05 |

En la asociación de la expresión de RP con la edad de las pacientes, se refleja que el porcentaje de casos positivos y negativos se distribuye de manera similar en ambos grupos, sin significación estadística ( $p > 0,05$ ) (Tabla 3).

| TABLA 3<br>ASOCIACIÓN DE RECEPTORES DE PROGESTERONA CON LA EDAD DE LAS PACIENTES |      |       |                       |       |          |
|----------------------------------------------------------------------------------|------|-------|-----------------------|-------|----------|
| Edad (Años)                                                                      | NEG. | %     | RP                    |       | Total    |
|                                                                                  |      |       | POS.                  | %     |          |
| 0 - 50                                                                           | 22   | 51.2  | 5                     | 50.0  | 27       |
| > 50                                                                             | 21   | 48.8  | 5                     | 50.0  | 26       |
| Total                                                                            | 43   | 100.0 | 10                    | 100.0 | 53       |
| RP = Receptor de progesterona                                                    |      |       | X <sup>2</sup> = 5,27 |       | P < 0,05 |

En la tabla 4 se observa la comparación entre la media del tiempo libre de enfermedad y la media de la supervivencia según el estatus de los receptores de estrógeno. Estos parámetros fueron menores en las pacientes con RE negativos, aunque no se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

| <p><b>TABLA 4</b><br/> <b>COMPARACIÓN DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD Y LA SOBREVIDA DE LAS PACIENTES</b><br/> <b>SEGÚN EL ESTATUS DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO</b></p> |                          |                          |               |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                      | Receptores de Estrógenos | N                        | Media (Meses) | Desviación Estándar |
| Tiempo Libre de Enfermedad<br>Sobrevida                                                                                                                              | POS                      | 5                        | 34,200        | 12,988 *            |
|                                                                                                                                                                      | NEG                      | 17                       | 28,353        | 20,518              |
|                                                                                                                                                                      | POS                      | 8                        | 31,125        | 14,187 **           |
|                                                                                                                                                                      | NEG                      | 28                       | 27,346        | 20,193              |
| * T = 0,83      P> 0,05                                                                                                                                              |                          | ** T = 0,64      P> 0,05 |               |                     |

A1 comparar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes con la presencia o ausencia de RP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque las pacientes con receptores positivos tenían un tiempo libre de enfermedad mayor que las de receptores negativos (36 vs 26,73 meses). Igual comportamiento se evidenció para la supervivencia (Tabla 5).

| <p><b>TABLA 5</b><br/> <b>COMPARACIÓN DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD Y LA SOBREVIDA DE LAS PACIENTES</b><br/> <b>SEGÚN EL ESTATUS DE RECEPTORES DE PROGESTERONA</b></p> |                            |                          |               |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                         | Receptores de Progesterona | N                        | Media (Meses) | Desviación Estándar |
| Tiempo Libre de Enfermedad<br>Sobrevida                                                                                                                                 | POS                        | 7                        | 36,000        | 20,058 *            |
|                                                                                                                                                                         | NEG                        | 15                       | 26,733        | 18,359              |
|                                                                                                                                                                         | POS                        | 8                        | 33,750        | 19,631 **           |
|                                                                                                                                                                         | NEG                        | 26                       | 26,538        | 18,627              |
| * T = 1,036      P> 0,05                                                                                                                                                |                            | ** T = 0,92      P> 0,05 |               |                     |

En la tabla 6 se muestra la asociación entre el estatus de RE con las variables en estudio, no encontrándose asociación significativa; sin embargo, es de hacer notar que el mayor número de casos con RE negativos está asociado con las pacientes que presentan más de tres ganglios linfáticos positivos (46.3%), grado histológico II.(58.5%), grado nuclear 11(56.1) y estadio clínico 111(48.8%).

En la asociación de la reactividad de RP con las variables clinicopatológicas se reflejó igualmente la misma tendencia (Tabla 7).

**TABLA 6**  
**ASOCIACIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO CON VARIABLES CLINICOPATOLÓGICAS**

| Receptor de Estrógeno |     |       |     |       |                |        |       |
|-----------------------|-----|-------|-----|-------|----------------|--------|-------|
|                       | POS | %     | NEG | %     | X <sup>2</sup> | P      | TOTAL |
| Nº GANGLIOS           |     |       |     |       |                |        |       |
| 0                     | 4   | 33,3  | 16  | 39,0  | 5,65           | >0,05  | 20    |
| 1 – 3                 | 2   | 16,7  | 6   | 14,6  |                |        | 8     |
| >3                    | 6   | 50,0  | 19  | 46,3  |                |        | 25    |
| TOTAL                 | 12  | 100,0 | 41  | 100,0 |                |        | 53    |
| TAMAÑO (Cm)           |     |       |     |       |                |        |       |
| 0 – 2                 | 0   | 0,0   | 7   | 17,1  | 2,67           | >0,05  | 7     |
| 2,1 – 5               | 6   | 50,0  | 20  | 48,8  |                |        | 26    |
| >5                    | 6   | 50,0  | 14  | 34,1  |                |        | 20    |
| TOTAL                 | 12  | 100,0 | 41  | 100,0 |                |        | 53    |
| GRADO                 |     |       |     |       |                |        |       |
| I                     | 0   | 0,0   | 6   | 14,6  | 3,03           | >0,05  | 6     |
| II                    | 10  | 83,3  | 24  | 58,5  |                |        | 34    |
| III                   | 2   | 16,7  | 11  | 26,8  |                |        | 13    |
| TOTAL                 | 12  | 100,0 | 41  | 100,0 |                |        | 53    |
| NÚCLEO                |     |       |     |       |                |        |       |
| I                     | 2   | 16,7  | 7   | 17,1  | 0,57           | >0,05  | 9     |
| II                    | 8   | 66,6  | 23  | 56,1  |                |        | 31    |
| III                   | 2   | 16,7  | 11  | 26,8  |                |        | 13    |
| TOTAL                 | 12  | 100,0 | 41  | 100,0 |                |        | 53    |
| ESTADIO               |     |       |     |       |                |        |       |
| I                     | 0   | 0,0   | 4   | 9,8   | 1,54           | > 0,05 | 4     |
| II                    | 3   | 25,0  | 12  | 29,2  |                |        | 15    |
| III                   | 7   | 58,3  | 20  | 48,8  |                |        | 27    |
| IV                    | 2   | 16,7  | 5   | 12,2  |                |        | 7     |
| TOTAL                 | 12  | 100,0 | 41  | 100,0 |                |        | 53    |

| TABLA 7                                                                   |     |       |     |       |                |       |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-----|-------|----------------|-------|-------|
| ASOCIACIÓN DE RECEPTORES DE PROGESTERONA CON VARIABLES CLINICOPATOLÓGICAS |     |       |     |       |                |       |       |
| Receptor de Progesterona                                                  |     |       |     |       |                |       |       |
|                                                                           | POS | %     | NEG | %     | X <sup>2</sup> | P     | TOTAL |
| Nº GANGLIOS                                                               |     |       |     |       |                |       |       |
| 0                                                                         | 5   | 50,0  | 15  | 34,9  | 1,46           | >0,05 | 20    |
| 1 – 3                                                                     | 2   | 20,0  | 6   | 14,0  |                |       | 8     |
| >3                                                                        | 3   | 30,0  | 22  | 51,2  |                |       | 25    |
| TOTAL                                                                     | 10  | 100,0 | 43  | 100,0 |                |       | 53    |
| TAMAÑO (Cm)                                                               |     |       |     |       |                |       |       |
| 0 – 2                                                                     | 0   | 0,0   | 7   | 16,3  | 5,94           | >0,05 | 7     |
| 2,1 – 5                                                                   | 3   | 30,0  | 23  | 53,5  |                |       | 26    |
| >5                                                                        | 7   | 70,0  | 13  | 30,2  |                |       | 20    |
| TOTAL                                                                     | 10  | 100,0 | 43  | 100,0 |                |       | 53    |
| GRADO                                                                     |     |       |     |       |                |       |       |
| I                                                                         | 2   | 20,0  | 4   | 9,3   | 1,94           | >0,05 | 6     |
| II                                                                        | 7   | 70,0  | 27  | 62,8  |                |       | 34    |
| III                                                                       | 1   | 10,0  | 12  | 27,9  |                |       | 13    |
| TOTAL                                                                     | 10  | 100,0 | 43  | 100,0 |                |       | 53    |
| NÚCLEO                                                                    |     |       |     |       |                |       |       |
| I                                                                         | 2   | 20,0  | 7   | 16,3  | 1,41           | >0,05 | 9     |
| II                                                                        | 7   | 70,0  | 24  | 55,8  |                |       | 31    |
| III                                                                       | 1   | 10,0  | 12  | 27,9  |                |       | 13    |
| TOTAL                                                                     | 10  | 100,0 | 43  | 100,0 |                |       | 53    |
| ESTADIO                                                                   |     |       |     |       |                |       |       |
| I                                                                         | 0   | 0,0   | 4   | 9,3   | 2,20           | >0,05 | 4     |
| II                                                                        | 2   | 20,0  | 13  | 30,2  |                |       | 15    |
| III                                                                       | 7   | 70,0  | 20  | 46,5  |                |       | 27    |
| IV                                                                        | 1   | 10,0  | 6   | 14,0  |                |       | 7     |
| TOTAL                                                                     | 0   | 100,0 | 43  | 100,0 |                |       | 53    |

## DISCUSIÓN

La determinación de los receptores de Estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) en muestras de biopsia de carcinoma infiltrante de la mama, previo a la manipulación terapéutica, es hoy en día una práctica estándar en el manejo del carcinoma mamario.

La identificación de los pacientes que pueden responder a la manipulación hormonal era un serio problema para el clínico que trataba pacientes con carcinoma de mama, hasta que el análisis de los receptores hormonales devino una práctica de rutina. Aproximadamente 55 a 65% de los carcinomas mamarios primarios v 45 a 55% de las metástasis son RE positivos. De ellos, el 55 a 60% responden a la terapia hormonal, en comparación con solo el 8% cuando son RE negativo. Los tumores mejor diferenciados tiene más posibilidades de ser RE positivos y son de mejor pronóstico (15).

La presencia de ambos receptores, RE y RP, en el tumor aumenta la posibilidad de responder a la terapia hormonal a 75-80%. La relación de los RE con el pronóstico es controversial. Sin embargo, dependiendo de la edad y del estado de los ganglios axilares,

varios estudios sugieren una mejor supervivencia global para los tumores RE positivos (16, 17).

En el presente, la determinación de los RE y RP es considerada uno de los valores más importantes a ser considerados en el tumor; los resultados se utilizan en las decisiones terapéuticas y como factor pronóstico independiente (18).

La determinación inmunohistoquímica ha revelado ser de mejor valor predictivo a la respuesta al tratamiento hormonal que el estudio bioquímico tradicional. (17, 18, 19).

En el presente trabajo se reportan los primeros resultados de manera retrospectiva, realizados por inmunohistoquímica en Valencia, Estado Carabobo.

Los porcentajes de positividad para los RE y RP resultó inferior (26,6% y 18,8%, respectivamente) a los reportados por Lu y col. (1996) (20) en un estudio de 200 muestras donde encontraron un 73,5% y 65,5% de positividad de receptores de estrógeno y progesterona respectivamente. Esta diferencia pudiera explicarse por diferentes razones. En primer lugar, las muestra utilizadas correspondían a bloques de parafina de archivo, en donde las condiciones de fijación no fueron estándar, siendo posible que en ciertos casos ésta haya sido excesiva. En este sentido, Baccus (1994) (21) encontró que la exposición prolongada a fijadores puede dar como resultado el camuflaje del antígeno. En segundo lugar, las pacientes menores de 50 años representaron un número considerable, 49 %, de la muestra, siendo en este grupo donde se observó el mayor número de casos negativos. Además, no hay estudios publicados relativos a estos nuevos marcadores en pacientes venezolanas y, por lo tanto, no se conoce el patrón de ellos en nuestro medio.

La asociación de reactividad entre ambos receptores fue positiva, 37 casos resultaron RE- RP- y 6 RE+ RP+. Es importante destacar que actualmente se consideran cuatro grupos de acuerdo a estos receptores, a saber, RE+ RP+; RE+ RP-; RE- RP+ y RE- RP-, con diferentes evoluciones y respuesta al tratamiento hormonal (22, 23, 24, 25).

Los casos RE positivos mostraron relación con el grupo etario mayor de 50 años, no así los RP. Lo primero está de acuerdo con lo reportado por William y col. (2001) (25) donde la población posmenopáusica presentó el mayor índice de positividad. Similares resultados lo reportan Mandelblatt (1991) (26) y Swanson (1994) (27). Para lo segundo, la posible explicación es el tamaño de la muestra y el escaso número de casos positivos a este receptor.

Se encontró además que, las pacientes con mayor tiempo libre de enfermedad y mayor sobrevida presentaron positividad a RE y RP, aunque sin diferencias significativas. Se ha demostrado que las pacientes con RE positivos tienen intervalos libres más prolongados, al igual que la supervivencia a partir de la primera recidiva (20, 28). Los tumores con un intervalo libre de enfermedad prolongado son de más lento crecimiento, más diferenciados y probablemente responderán mejor al tratamiento hormonal (8).

En relación con el estatus ganglionar axilar, el tamaño del tumor, el grado histológico, el grado nuclear y el estadio clínico, no se encontraron diferencias significativas. De todos estos parámetros, la literatura reporta consistentemente asociación entre la positividad a los receptores con el grado histológico y en menor grado con el estatus axilar. (16, 29). Kenneth y col. (2001) (30) estudiaron diferentes grupos étnicos residentes en Estados Unidos, encontrando para la población hispana presencia de RE Y RP en su mayoría en el grado histológico II. Para los RE negativos, la mayor proporción se observó en los grados histológicos II y III en el grupo más joven (42 a 47 años). Sin embargo, se encuentran reportes que, al igual que en este trabajo, tampoco han encontrado relación (31, 32).



Es necesario considerar igualmente el tamaño de la muestra y la posibilidad de que, en nuestro medio, los patrones de expresión de los marcadores tumorales y presentación del cáncer de mama puedan ser algo diferentes a la población de otros países. Por lo tanto, consideramos importante continuar y ampliar trabajos de este tipo para poder caracterizar nuestra población.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. ROBINS S. KUMAR V. COTRAN R. Patología estructural y funcional 1995. Edist. Interamericana Me Graw Hill. Sta edición. Madrid.
2. HERNÁNDEZ G. Avances en mastología. Unidad de Mastología, Centro Clínico "Leopoldo Aguerrevere", 2º edición. 1996. Caracas-Venezuela.
3. GONZÁLEZ B. Cáncer de mama en oncología clínica: Patología Especial. 1992. Edit. Interamericana. la edición. Madrid. Tomo II. Cap. 14. p. 179-201.
4. WEIDNER N. CADY B. GOODSON W. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Surgical Oncology Clinics of North America 1997; 6: 415- 462.
5. CAPOTE L. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Oncología MSAS, 1993.
6. JENSEN E. BLOCK J. SMITH S. Estrogen receptor and breast cancer. Response to adrenalectomy. Matl Cancer Int Monogr 1971; 34: 55-64.
7. McGUIRE W. Estrogen receptor in human breast cancer. J Clin Invest 1973;52: 73-88.
8. MARTINEZ R. BARRENA J. Relación de receptores hormonales en el cáncer de mama con variables pronósticas: afectación ganglionar, tipos y grados histológicos, status menopáusico y marcadores tumorales. Clin. Invest. Gin. Obst. 1997; 24: 84-91.
9. ALLEGRA J. BARLOCK A. JUFF K. Changes in multiple and sequential estrogen receptor de termination in breast cancer. Cancer 1980; 45: 20. 792-794.
10. KNIGHT W., LIVINSTON R., GREGORY E. Estrogen receptor as an independent factor prog nostic for early recurrence of breast cancer. Can cer. Res 1977; 37:4669-4.677.
11. FANELLI M. VARGAS L. GAGO F. TELLO O. Estrogen receptor, progesterone receptor and cell proliferation in human breast cancer. Breast cancer resta treat. 1996; 37:217-228. LESTÓN 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.
13. ALLEGRA JR. LIPPMAN ME. SIMON R. Association between steroid hormone receptor status and disease free interval in breast cancer. Cancer Treat Rev 1979; 63:1271-1277.
14. ESTEBAN J. AHN C. BATTIFORA H. FELDER B. Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. Pathology Patterns 1994; 102, No 4.
15. STANFORD JL. SZKLO M. BRINTON LA. Estrogen receptor and breast cancer. Epidemiol Rev 1986; 8: 42-56.
16. COLLET K. HARTVEIT F. SKJAERVEN R. Prognostic role of estrogen and progesterone receptora in patients with breast cancer: Relation to age and lymph node status. Clin Pathol 1996; 49:920-925.
17. MASCAREL I. SOUBEYRAN I. MACGROGAN G. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptor in 938 breast carcinomas. Concordance with biochemical assay and prognostic significance. Appl Immunohistochem 1995; 3: 222-231.

18. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY Clinical practice guidelines for the use of tumors markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
19. BATTIFORA H. METHA P. AHN C. et al. Estrogen receptor immunohistochemical assay in paraffin-embedded tissue. A better gold standard? *ApplImmunohistochem* 1993; 1: 39-45.
20. LU X. CHEN S. HUANG S. A study on methodology and the criteria for positive immunohistostaining of estrogen and progesterone receptora in paraffine embedded sections of breast cancer. 1996; 25:329-331.
21. BACCUS S. ZELNICK C. PLOWMAN G. YARDEN Y. Expression of ER and PR family of growth factor receptors and their ligands in breast 27. cancer. *Pathology Patterns*.1994; 102 No 4.
22. ANDERSONN W. CHU K. CHATTERJEE N. BREAWLEY O. BRINTON L. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2001;19: 18-27.
23. WEIDNER AG. OWENS MA. Steroids 29. receptora in breast cancer. *Surg Oncol Clin* 1997; 6: 415-462.
24. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group: An overviw of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
25. WILLIAM F. ANDERSON K. KENNETH C. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node negative breast cancer from the surveillance,epidemiology and end results database. *J.Clin. Oncol.* 2001; 19:18-27. 31.
26. MANDELBLATT J. ANDREWS H. KERNER J. et al. Determinants of late stage diagnosis of breast cancer: the impact of age, yace, social class, and hospital type. *Am J Public health* 1991; 81: 646-649.
- SWANSON GM. LIN CS. Survival pattern among younger women with breast cancer: The effects of age, race, stage, and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 69-77:
28. GODOLFIN W.ELWOOD J. SPINELLI J. Estrogen receptor quantitation and staging as complementary prognostic indicator in breast cancer. *INT j Cancer* 1981; 28:667-681.
29. HENSON DE. RIES L. FREEDMAN LS. et al. Relationship among autcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer: The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68:2142-2149.
30. KENNETH C.WILLIAM F. APRIL F. LYNN A. OTIS W. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial-ethnic groups. *Cancer.* 2001; 92:37-45.
31. CROWE JP. HUBAY CA. PEARSON OH. et al. Estrogen receptor status asa prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 171-176.
32. ELLEDGE RM. OSBORNE CK. Estrogen receptors and breast cancer. *BMJ* 1997; 314:18431844.