

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria



**ANÁLISIS DE PARÁMETROS CLÍNICO-BIOLÓGICOS Y
DE HORMONODEPENDENCIA EN TUMORES
MAMARIOS. IMPLICACIONES MÉDICO-LEGALES**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

José Luís Monroy Antón

Bajo la dirección del Doctor:

Fernando Bandrés Moya

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2103-6

TESIS DOCTORAL

*Análisis de parámetros clínico-biológicos y
de hormonodependencia en tumores
mamarios.
Implicaciones médico-legales.*

José Luis Monroy Antón

Año 2002

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ruibal y al Prof. Bandrés (Alvaro y Fernando), por las ideas aportadas al estudio, por su apoyo y por sus incansables revisiones.

Al Dr. J.I. Arias Pérez (Hospital Monte del Naranco, Oviedo) y al Dr. J. M. San Román (Fundación Jiménez Díaz, Madrid), por su cortesía al aportar el material incluido en este estudio, así como a los Laboratorios de los Servicios de Medicina Nuclear del Hospital General de Asturias (Oviedo) y de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

Al Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, donde se realizó esta Tesis.

A mi esposa y a mi hija

A mis padres

INDICE

	<u>Pág.</u>
1.- JUSTIFICACIÓN	1
2.- HIPÓTESIS	3
3.- OBJETIVOS	4
4.- INTRODUCCIÓN	6
4.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	
4.2 VARIEDADES HISTOLÓGICAS	
4.3 TERAPÉUTICA DEL CÁNCER DE MAMA	
4.4 FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE MAMA	
4.4.1 Factores clínicos: la clasificación TNM.	
4.4.2 Factores biológicos:	
a) Los receptores hormonales.	
I. El sistema hormonal de la mama	
II. Métodos de análisis de los receptores hormonales	
III. Positividad de los receptores hormonales en tejidos mamarios.	
IV. Relación entre receptores hormonales y cáncer de mama.	
V. Etiología y factores de riesgo hormonales en el cáncer de mama.	
b) Otros parámetros biológicos	
I. La catepsina D	
II. El EGFR	
III. La proteína pS2	
IV. La fase S y la ploidía del DNA.	
4.5 CUESTIONES LEGALES RELATIVAS AL CÁNCER DE MAMA	

	<u>Pág.</u>
5.- MATERIALES Y MÉTODOS	34
1. Características y tratamiento de la muestra	
2. Receptores de Estrógenos.	
3. Receptores de Progesterona.	
4. EGFR	
5. Catepsina D	
6. Proteína pS2	
7. Citometría de flujo: ploidía y fase S	
8. Análisis estadístico	
6.- RESULTADOS	40
6.1. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS	
a) Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI):	
1. Diferencias clínicobiológicas- dinteles de positividad	
2. Relación RE- adenopatías	
3. Relación RE- Tamaño	
4. Relación RE- Fase S	
5. Relación RE- Ploidia	
b) Carcinoma Lobulillar (CLOB):	
1. Diferencias clínico-biológicas- dinteles de positividad	
2. Relación RE- adenopatías	
3. Relación RE- Tamaño	
4. Relación RE- Fase S	
5. Relación RE- Ploidia	
6.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA	
a) Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI):	
1. Diferencias clínicobiológicas- dinteles de positividad	
2. Relación RP- adenopatías	
3. Relación RP- Tamaño	
4. Relación RP- Fase S	
5. Relación RP- Ploidía	

b) **Carcinoma Lobulillar (CLOB):**

1. Diferencias clínicobiológicas-**dínteles de positividad**
2. Relación RP- **adenopatías**.
3. Relación RP- **Tamaño**
4. Relación RP- **Fase S**
5. Relación RP- **Ploidía**

6.3. Comparación del COMPORTAMIENTO *AISLADO* de los *RECEPTORES DE ESTRÓGENOS* frente al de receptores de estrógenos y progesterona en tumores CDI. Correlación con OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

6.4. Comparación del comportamiento de los *RECEPTORES DE ESTRÓGENOS* SEGÚN EL *ESTADO MENOPÁUSICO*, Y SU RELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

6.5. RELACIÓN ENTRE RECEPTORES HORMONALES Y PARÁMETROS CLÍNICO-BIOLÓGICOS.

6.6. Comparación del comportamiento de *LOS DOS RECEPTORES HORMONALES* COMBINADOS ENTRE SÍ EN CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE. CORRELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

6.7. Comparación del comportamiento de *AMBOS RECEPTORES HORMONALES* SEGÚN EL *ESTADO MENOPÁUSICO* Y SU RELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

6.8. RELACIÓN ENTRE RECEPTORES HORMONALES Y PARÁMETROS CLÍNICO-BIOLÓGICOS.

	<u>Pág.</u>
7.- DISCUSIÓN.....	102
7.1 LOS RECEPTORES HORMONALES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA	
1. Significado <i>pronóstico y predictivo</i> de los receptores hormonales.	
2. Receptores hormonales y <i>terapéutica</i> endocrina.	
3. Aspectos <i>legales</i> .	
7.2 OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS Y SU IMPORTANCIA MÉDICO-LEGAL	
1. EGFR	
2. La proteína pS2	
3. La catepsina D	
4. La fase S y la ploidía	
5. Elementos legales relativos a otros marcadores biológicos.	
7.3 IMPORTANCIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES EN LOS PROCESOS DE CARCINOGENESIS	
7.4 CUESTIONES LEGALES, ÉTICAS Y DEONTOLÓGICAS EN EL CÁNCER DE MAMA.	
1. El derecho/deber de <i>información</i>	
2. Repercusiones en el <i>diagnóstico</i>	
3. Repercusiones en el <i>tratamiento</i>	
4. Recorrido por la <i>historia natural</i> de la enfermedad	
5. Los marcadores biológicos como <i>bases científicas</i> y su utilidad en las pruebas periciales.	
6. La patología mamaria como <i>modelo de estudio médico-legal</i> .	
7. Otras cuestiones. Resumen de lo comentado.	
8.- CONCLUSIONES.....	178
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	181
10.- APÉNDICE: GUÍA DE UTILIZACIÓN MÉDICO-LEGAL DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL CÁNCER DE MAMA.	

1.- JUSTIFICACIÓN

En estos inicios del siglo XXI, el cáncer de mama ha dejado de ser una patología más, para entenderse como un tema socio-sanitario de primer orden. Partiendo de una base epidemiológica y causal, la aparición de esta neoplasia incide de forma clara en los hábitos de vida y la historia familiar de las mujeres afectadas. Esta causalidad tiene a su vez, sustento en el conocimiento más profundo y completo de la **biopatología** tumoral y el comportamiento de la enfermedad. Hemos asistido a la discriminación entre tumores **hormonalmente dependientes** o **independientes**, lo que supuso un paso más en la elaboración de nuevos *tratamientos*, en el establecimiento de distintos *modelos epidemiológicos*, junto con sus *factores de riesgo* asociados, e incluso en la problemática *laboral* que pudiera inferirse respecto de estos factores de riesgo. No sólo se quedó en la mera caracterización de la hormonodependencia tumoral, sino que se avanzó en el estudio de otros **biomarcadores** que ayudaran aún más a la comprensión de esta patología. Así hemos llegado a este nuevo siglo, en el que se preconizan avances terapéuticos sobre la existencia de hechos ligados a estos nuevos y viejos marcadores biológicos.

Al entrar en contacto con la paciente y con su patología, comenzamos a solicitar y a recibir información de muy diversas fuentes y de muy diversas características: tipo histológico, estadio tumoral, elementos biológicos, factores de riesgo,.... Y a su vez, hemos de dar respuesta a otro tipo de cuestiones: pronóstico de la paciente, validez e interpretación de los datos obtenidos, opciones terapéuticas, información sobre la enfermedad, ética profesional, repercusión socio-laboral para la enferma,....

Se construye así la concepción del cáncer de mama como *modelo de estudio médico-legal*, puesto que, partiendo de una patología y los datos biológicos que de ella se derivan (en nuestro caso, estado de receptores hormonales y otros marcadores tumorales) recorreremos un camino de implicaciones socio-sanitarias de gran importancia, como pueden ser los diferentes elementos de responsabilidad profesional en el momento de solicitar pruebas diagnósticas y actuar conforme a “*lex artis*”; las opciones terapéuticas de la paciente basándose en los elementos biológicos caracterizados, y en la información aportada por su médico; el derecho de la paciente a conocer posibles factores de riesgo, no ya sólo previos al diagnóstico del tumor, sino a posteriori, para evitar recidivas o en relación con posibles focos laborales de riesgo; la implicación igualmente laboral sobre el desempeño del trabajo de la paciente, sus bajas laborales, cambios de puesto de trabajo, etc.; incluso la utilización pericial de estos elementos de análisis y su validez como tales.

Justificamos así nuestro estudio, con la intención de mostrar que los *parámetros clínico-biológicos* presentes en el diagnóstico médico de un cáncer de mama son útiles como *elementos de juicio* o de valor en la dimensión médico-legal que presenta esta enfermedad. Los *biomarcadores* que analizamos deben ser tomados en cuenta para llevar a cabo actuaciones médicas conformes a “*lex artis*”, y también como elementos objetivos de decisiones terapéuticas que pueden y deben incluirse en *protocolos* de actuación clínica.

2.- HIPÓTESIS

El cáncer de mama puede ser considerado como un *modelo de estudio médico-legal* desde un punto de vista *biopatológico*. La diversidad de *biomarcadores* que son manejados actualmente en esta enfermedad pueden determinar cambios significativos en los protocolos de actuación clínica, toma de decisiones e incluso cuestionar la “*lex artis*” exigible.

3.- OBJETIVOS

1.- Analizar la posible existencia de diferencias biológicas entre los tejidos mamarios **neoplásicos** y **no neoplásicos** partiendo de la determinación y el análisis de algunos biomarcadores de interés. Relevancia médico-legal como **marcadores de riesgo** de cáncer de mama en tejidos benignos.

2.- Determinar la posible relación entre los **receptores hormonales** de estrógenos y progesterona con **otros parámetros** clínicos y biológicos, como el EGFR, la proteína pS2, la catepsina D, la fase S, la ploidía, el tamaño tumoral, o el número de adenopatías infiltradas por tumor.

3.- Estudiar las posibles diferencias clínico-biológicas en tumores de mama, variando los **dinteles de positividad** para receptores hormonales y establecer la necesidad de incluirlos en los **protocolos** o guías de actuación diagnósticos y/o terapéuticos como elementos legales de actuación conforme a “lex artis”, valoración de riesgos e información al paciente.

4.- Determinar las posibles **diferencias clínico-biológicas** en los tumores mamarios en función del estado de los **receptores hormonales**, tanto de forma aislada como en conjunto, y teniendo presente el estado menopáusico de la paciente, lo cual podría ser de importancia en una **correcta praxis** médica, o en documentos legales como la **historia clínica**.

5.- Plantear la **utilidad clínica** y las **cuestiones de interés médico-legal** que se pueden derivar de la investigación de estos biomarcadores en el cáncer de mama, especialmente en temas como la **información** que debe suministrarse al paciente, teniendo en cuenta la capacidad pronóstica y predictiva de dichos marcadores; su

utilidad en los **informes periciales**; o su referencia en la **historia clínica**, al ser ésta un documento dinámico, que debe recoger una evolución, y no un hecho estático.

4.- INTRODUCCIÓN

En la sociedad actual, el cáncer ha adquirido una importancia máxima. De entre la variedad de órganos afectados por esta enfermedad, uno de los que más interés suscita es la mama. Para iniciar el conocimiento del cáncer de mama, vamos a repasar primero algunos datos epidemiológicos. Este tumor ocupa el primer lugar en incidencia y muerte en la mujer española, y en los países industrializados es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por neoplasia, estimándose en todo el mundo más de un millón de casos al año (1,67). Es el cáncer más frecuente en mujeres de USA, suponiendo un 30% de todos los cánceres en el sexo femenino. En España se estima que la frecuencia es de una por cada 10 a 13 mujeres (67, 135). Se le considera el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, sin contar los de piel no melanomas. En la tabla 1 mostramos el riesgo de desarrollar cáncer de mama según edades de estudios realizados en USA, y se puede decir que aquél es de una por cada 8 mujeres, o también estimarlo en un 12.2% (107). Según estas cifras podemos observar que es a partir de los 45 años donde el riesgo aumenta, siendo infrecuente por debajo de los 30. Otro dato relacionado con el riesgo, lo da el hecho de que las mujeres con cáncer de mama presentan de 2 a 6 veces mayor riesgo de neoplasia contralateral que la población general, con la importancia que ello tiene en el momento de considerar el tema de la prevención de la enfermedad (144).

<i>Años</i>	<i>Riesgo</i>
25-----	1 por cada 19.608 mujeres.
30-----	1 “ 2525
35-----	1 “ 627
45-----	1 “ 93
50-----	1 “ 50
60-----	1 “ 24
65-----	1 “ 17
70-----	1 “ 14
80-----	1 “ 10
85-----	1 “ 9

Tabla 1: Riesgo de desarrollar cáncer de mama según edades.

Aunque incide más en personas mayores de 40-50 años, últimamente los diagnósticos se están realizando en mujeres mucho más jóvenes, posiblemente debido a las campañas de cribado y a la mejora en las técnicas diagnósticas.

La incidencia del cáncer de mama difiere de manera geográfica, recogándose en Japón 20 nuevos casos /100000 mujeres, y por el contrario, en Europa del Norte 110/100000. En España se calculan entre 30-35 nuevos casos/100000 mujeres/año (67,191).

Las tasas de mortalidad en USA permanecieron relativamente estables entre 1950-1989, y disminuyeron de forma significativa entre 1990- 1996, sobre todo en mujeres jóvenes (280, 281). Esta disminución parece deberse a una mejor y más temprana detección de la enfermedad y a una mejora en los tratamientos. En Europa, países como Austria, Alemania, Suecia y Reino Unido coinciden en esta disminución; pero en otros,

como España, Portugal, Grecia, Polonia o Italia, no se identifica claramente esta caída de la mortalidad (16, 24, 93, 116, 140, 186). Se acepta, por tanto, que esta estabilización global de la mortalidad indica un mejor seguimiento y diagnóstico y avances en los tratamientos como ya hemos mencionado anteriormente (50).

Los datos referentes a mortalidad por edades indican que el cáncer de mama ocupa el primer puesto entre mujeres USA de grupos etarios 20-39 y 40-59 años; es el segundo tras el cáncer de pulmón en el grupo 60-79 años, y cae al tercer lugar en mujeres mayores de 80 años (135).

En el período comprendido entre los años 1983 y 1988, algunos estudios estimaron que la supervivencia del cáncer de mama en la población europea, a los cinco años, era del 67%, y en Estados Unidos de 79.3%. Estos porcentajes llegaban al 100% si el tumor era *in situ*; al 94% si estaba localizado y no tenía adenopatías afectadas; y al 73% si se presentaba con ganglios infiltrados (67). El 60% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en estadio N0; el 31% con afectación regional (ganglios axilares homolaterales) y el 6% cuando ya han desarrollado metástasis (134).

En general, se calcula que la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivirán el resto de sus vidas sin recurrencias, y una tercera parte morirá a causa de la enfermedad. El riesgo de muerte por cáncer de mama a lo largo de la vida es del 3.6% ó de una por cada 282 mujeres (237).

Como podemos apreciar por estos datos epidemiológicos, algo escuetos pero tan relevantes y reveladores, el cáncer de mama puede y debe considerarse como un problema de salud pública de primer orden.

Las características histológicas de los tumores de mama siguen siendo de capital importancia para determinar multitud de hechos y decisiones médicas importantes, tales como el pronóstico de la paciente o la aplicación de terapéuticas más o menos agresivas. En la actualidad, existen diferentes tipos histológicos de cáncer de mama.

El carcinoma intraductal o carcinoma ductal in situ (CDIS) es el que surge en las células de los ductos epiteliales, sin penetrar la membrana basal ni invadir el estroma. Si el CDIS se extiende hacia los lobulillos de la glándula, tendremos el carcinoma lobulillar in situ. El CDIS puede presentar a su vez diferentes subtipos histológicos: comedo, cribiforme, papilar, sólido, cada uno con diferente comportamiento biológico. Cuando el tumor sobrepasa la membrana basal, se convierte en infiltrante o invasivo. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el tipo más común de cáncer de mama, suponiendo casi el 80% de estos tumores. Igualmente, el carcinoma lobulillar puede convertirse en infiltrante, y existen otros muchos tipos histológicos de infiltrante: medular, tubular, mucinoso o coloide. Más raros son el carcinoma adenocístico, carcinosarcomas o el carcinoma epidermoide puro de la mama (80, 81, 83).

Uno de los factores que han influido en una disminución en las cifras de mortalidad en cáncer de mama en los últimos tiempos es el enfoque terapéutico diferente que se le está dando desde hace unos años. No sólo hemos asistido a una mejoría de los tratamientos en sí mismos, con avances importantes en el descubrimiento de nuevos fármacos, sino también al mejor entendimiento de la biología tumoral al enfrentarse a terapéuticas como la quimioterapia y las radiaciones ionizantes, pilares básicos en el tratamiento del cáncer, partiendo de estudios de laboratorio que emplean diferentes técnicas y aplican futuros posibles tratamientos (172): métodos de investigación como la electroforesis, la técnica FISH, o el ensayo clonogénico, así como

trabajos con líneas celulares de cáncer de mama, que han permitido poner de manifiesto propiedades biológicas de las células tumorales y su comportamiento frente a la radiación o agentes químicos.

Además de estos avances, el tratamiento del cáncer en general y del cáncer de mama en particular, ha sido abordado de una forma multidisciplinaria: los diversos especialistas que van a intervenir en el estudio y tratamiento de la paciente lo hacen de forma conjunta, interrelacionándose y poniendo en común datos y opiniones. Se constituyen así los Comités o las Unidades de mama, existentes en la mayoría de los centros sanitarios de todo el mundo. Este enfoque permite aglutinar y discutir diferentes opciones de tratamiento, unificando criterios unas veces, o individualizando la terapéutica otras (72).

El abordaje terapéutico puede realizarse de tres formas: tratamiento quirúrgico, tratamiento radioterápico, y tratamiento farmacológico.

1) **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:** históricamente, los tumores malignos de la mama eran abordados quirúrgicamente con mastectomías amplias, que llevaban consigo mutilaciones importantes: Halsted, en 1890, realizaba la que se denomina mastectomía radical, técnica que aún hoy conserva su nombre y se practica en algunos centros. Hasta los años 1950, el cáncer de mama era considerada una enfermedad locorregional, por lo que la cirugía era prácticamente la única forma de tratamiento (78). Sin embargo, con el paso de los años y la adquisición de nuevos conocimientos, estas cirugías radicales fueron dando paso a lo que llamamos técnicas conservadoras (tumorectomías, segmentectomías, cuadrantectomías), que preservan la mama en casos determinados, contribuyendo no sólo a la mejora estética, sino también a la salud psicológica de la paciente.

- 2) **TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO:** con el descubrimiento en 1895 de los rayos X y, más tarde, de la radiactividad natural, se inició un campo terapéutico de gran importancia en nuestros días: el tratamiento de enfermedades con radiaciones ionizantes. Precisamente, una de las primeras aplicaciones de este tratamiento fue sobre un cáncer de mama. Con el transcurrir del siglo XX, la Radioterapia ha tenido un gran avance científico y técnico, convirtiéndose en un arma terapéutica moderna y eficaz. Su uso va desde la intención radical, es decir, curativa, hasta la paliación de síntomas en pacientes con enfermedad ya diseminada. Las indicaciones de la radioterapia en el cáncer de mama son muy diversas, siendo lo más frecuente su aplicación tras cirugía conservadora sólo sobre la mama afecta; o bien, asociar la irradiación regional de la axila y el hueco supraclavicular en los casos de diseminación ganglionar de la enfermedad.
- 3) **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:** en los años 1960 se desarrolló la hipótesis de que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica, lo cual condujo a la investigación sobre el papel de la terapéutica sistémica (77, 78). Disponemos de dos modalidades, la quimioterapia o terapéutica antineoplásica propiamente dicha, y el tratamiento hormonal.

Antineoplásicos: su utilización se fundamenta en el conocimiento del ciclo biológico celular tumoral, actuando estos fármacos en diferentes puntos del mismo, e impidiendo la multiplicación/reproducción celular. Los agentes alquilantes fueron los primeros quimioterápicos modernos: la exposición con fines bélicos al gas mostaza demostró que podía servir de ayuda para el tratamiento de linfomas,

desarrollándose a partir de aquí estudios que desembocaron en el descubrimiento de otras generaciones de antineoplásicos (64).

Existen cuatro formas de empleo de la QT :

- como tratamiento de inducción en la enfermedad avanzada
- como una adyuvancia a otros métodos de tratamiento local
- como tratamiento inicial para pacientes con enfermedad localizada
- mediante la administración en los “santuarios” o mediante perfusión directa a las regiones concretas del cuerpo que están más afectadas por cáncer

La QT de inducción se usa como tratamiento primario en enfermedad avanzada, para pacientes en los que no existe terapéutica alternativa.

La QT adyuvante consiste en el empleo del tratamiento después de que el tumor primario haya sido tratado mediante un método local (quirúrgico o radioterápico)

La QT primaria (neoadyuvante), es un tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local , pero que no es totalmente efectivo.

Después de la aplicación de tratamientos farmacológicos, las respuestas que pueden conseguirse suelen clasificarse como:

RESPUESTA PARCIAL: proporción de pacientes en los que se demuestra al menos un 50% de reducción de la masa tumoral medible.

REMISIÓN COMPLETA: supervivencia libre de recaída desde el momento en que el tratamiento deja de administrarse.

La **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:** mide el tiempo que tarda en volver a crecer un tumor hasta alcanzar un volumen clínicamente detectable de

células que no responden, de las que responden parcialmente o de las muy sensibles a la quimioterapia.

Hormonoterapia: se basa en el conocimiento de la hormonodependencia de algunos tumores, en concreto del cáncer de mama, y se utilizan fármacos que bloquean la unión hormona-receptor, para impedir el desarrollo tumoral. Es una terapéutica menos agresiva que las anteriormente citadas, ya que sus efectos secundarios a corto y largo plazo suelen ser menos acusados y lesivos, aunque no esté exenta de ellos. En la actualidad, existen diferentes agentes farmacológicos utilizados en el cáncer de mama hormonodependiente, siendo el más conocido y utilizado de todos ellos el tamoxifeno, con efecto antiestrogénico, y con el que mayor número de estudios y ensayos clínicos se han realizado. Este fármaco fue aceptado como la terapéutica estándar en aquellos pacientes cuyos tumores expresasen receptores de estrógenos y/o de progesterona, aplicándose la quimioterapia antineoplásica en los que presentaban receptores hormonales negativos (70, 71). Con el paso de los años han sido descubiertos y perfeccionados otros preparados hormonales, de familias farmacológicas diferentes, entre los que destacan: el anastrozol, un inhibidor de la aromatasas, que inhibe este proceso de aromatización in vivo en un 96-97%, suprimiendo los niveles de estrógenos en plasma en un 84-94% (95); el raloxifeno, de la familia de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM's), que carecen del efecto estrógeno-agonista del tamoxifeno sobre el endometrio, evitando así el riesgo secundario del desarrollo de cáncer de endometrio que sí presenta el tamoxifeno (66). También existe, aunque ya se aplica sólo en contadas ocasiones, el tratamiento antihormonal quirúrgico o radioterápico, mediante la ablación ovárica o suprarrenal.

Podemos definir los factores pronósticos de una enfermedad, y, en nuestro caso, del cáncer de mama, como aquellas características clínicas, patológicas y biológicas de los pacientes y sus tumores que indican un resultado clínico en la práctica, sin tratamiento sistémico adicional o adyuvante tras la cirugía inicial. Estos factores tienen efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global, e indican si se debe considerar al paciente o no, candidato para un tratamiento determinado. Por tanto, un factor pronóstico tiene especial importancia en la identificación de pacientes cuyo pronóstico es tan favorable que es innecesario el tratamiento sistémico coadyuvante. También pueden ser útiles para identificar a las pacientes cuyo pronóstico es tan malo con el tratamiento convencional, que estaría justificada la consideración de terapéuticas experimentales más agresivas (65). En la tabla 2 podemos ver algunos de estos factores pronósticos en el cáncer de mama.

VALORADOS HABITUALMENTE

- Estadio TNM del tumor
- Invasión linfática y vascular
- Tipo histológico del tumor, grado histológico y grado nuclear
- Receptores de estrógenos y progesterona
- Ploidia
- Índices de proliferación: fase S, índice mitótico

VALORADOS CON MENOR FRECUENCIA (EXPERIMENTALES)

- Índices proliferativos: ki-67, PCNA/ciclinas, timidilato sintetasa, MIB1
- Topoisomerasa II
- Histona H3
- Factores de crecimiento de transformación (TGF)
- Factores de crecimiento epidérmicos (EGF)
- Factores de crecimiento tipo insulina (IGF)
- Productos oncogénicos: Her2/neu, cerbB2, c-myc, ras, rb, bcl2
- Proteína p53
- Marcadores relacionados con invasión: catepsina D, receptor de laminina, UPA/PA-1
- Angiogénesis y factores de la angiogénesis
- Proteína pS2
- Heat Shock Proteins (proteínas del golpe de calor)
- MDR1

Tabla 2: Factores pronósticos en el cáncer de mama primario.

De todos los factores pronósticos, los más útiles y constantes son el número de ganglios axilares positivos y una evaluación histológica detallada. A medida que el número de ganglios afectados aumenta, disminuyen las tasas de supervivencia y aumentan las tasas de recaídas (65).

Otro factor pronóstico valioso es el tamaño del tumor, una de las primeras variables pronósticas cuantificadas con exactitud. El tamaño del tumor está relacionado con el número de ganglios que presentan afectación histológica, y tiene importancia pronóstica independiente; asimismo, se relaciona con la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia. El intervalo de tiempo hasta la aparición de metástasis se acorta a medida que aumenta el tamaño del tumor. La mediana del tiempo hasta la aparición de metástasis en pacientes con lesiones primarias que miden de 1 a 2.5 cm se estima en 42 meses desde el tratamiento primario, pero sólo en cuatro meses en aquellos cánceres que miden 8.5 cm o más (133). Otros factores pronósticos son la escasa diferenciación histológica y nuclear y la invasión vascular y linfática, que se asocian a resultados peores.

En el terreno bioquímico, merece destacarse la presencia o ausencia de los receptores de estrógenos y progesterona en el tumor.

Al igual que hemos visto que existen factores pronósticos, hay otro grupo de variables que se denominan factores predictivos. Estos factores predictivos pueden definirse como aquellos aspectos clínicos, patológicos y biológicos que estiman la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de terapéutica adyuvante.

Por ahora, no conocemos factores pronósticos o predictivos que identifiquen de forma inequívoca (exacta, precisa) qué pacientes recidivarán, morirán o responderán a la terapéutica.

Para ser útil, un factor pronóstico o predictivo, debe reunir tres características: estar técnicamente validado, estar clínicamente validado, e influir en la toma de decisiones clínicas. La validación técnica significa que el test usado para determinar ese factor sea sensible, específico, reproducible e interpretado de una manera uniforme entre laboratorios. La validación clínica consiste en que el test identifique subgrupos de pacientes con diferentes riesgos de recurrencia, supervivencia o respuesta a los tratamientos. La utilidad, como indica el término, significa que pueda ser utilizado por los clínicos para tomar decisiones terapéuticas.

Se han propuesto más de 100 potenciales factores pronósticos, y casi ninguno está lo suficientemente bien caracterizado para ser utilizado de forma rutinaria en la práctica diaria. Igualmente, se han propuesto guías para clasificar, evaluar y usar nuevos factores pronósticos. En un intento de clasificar todos estos parámetros, un equipo multidisciplinario de clínicos, patólogos, y estadísticos consideraron factores pronósticos y predictivos de cáncer de mama, dividiéndolos en tres categorías (84):

- Categoría I: factores cuya importancia pronóstica está comprobada, y son de utilidad en el manejo clínico habitual de los pacientes. Se agrupan en esta categoría: el estadio TNM, grado histológico, tipo histológico, índice mitótico, y el estado de los receptores hormonales.
 - Categoría II: factores que han sido objeto de estudio extenso, tanto biológica como clínicamente, pero cuya importancia aún debe ser confirmada por estudios estadísticos. Comprende ciertos parámetros, como el *cerbB-2* (*Her2-neu*); indicadores de proliferación, la invasión linfática y vascular, y la proteína p53.
 - Categoría III: factores no suficientemente bien estudiados, y que, por tanto, aún no han demostrado su valor pronóstico. Incluye la ploidía del DNA, la densidad microvascular, el EGFR, el TGF-alfa, el gen *bcl-2*, la proteína pS2, y la catepsina D.
-

La mayoría de los autores coinciden en que los únicos factores que en la actualidad presentan estas características y que tienen poder para identificar subgrupos de pacientes con respuestas favorables son las variables TNM, y las determinaciones bioquímicas de receptores de estrógenos y de progesterona. Se ha demostrado claramente que el estado de los receptores estrogénicos es un factor predictivo para el tratamiento hormonal, ya sea como coadyuvante o ante la aparición de enfermedad metastásica. Por el momento no se ha establecido ningún factor predictivo para los distintos fármacos quimioterápicos, aunque es todavía un área de investigación activa.

El Sistema de Clasificación TNM de los tumores malignos fue desarrollado entre los años 1943 y 1952 por Pierre Denoix (62). En los años posteriores, se introdujeron revisiones, ampliaciones y modificaciones en esta clasificación, siendo la última edición la correspondiente a 1997, del AJCC Cancer Staging Manual (5). Este sistema de clasificación de tumores se basa en la extensión puramente anatómica de la enfermedad, generalmente determinada por medios clínicos, aunque también puede venir definida por medios histopatológicos. Maneja tres variables fundamentales:

- la extensión del tumor primario, denominada T
- la ausencia o presencia, y extensión de metástasis regionales linfáticas, esto es, la afectación de los ganglios loco-regionales, que se denomina N
- la presencia o ausencia de metástasis a distancia, denominándose M.

A estas tres variables se les subdivide con números, los cuales indican la mayor o menor extensión del tumor en la zona que estamos considerando; así pues, el 0 corresponde a la no existencia del tumor, y el 3 ó el 4 (dependiendo de la localización a que nos refiramos), indicarán la máxima extensión del tumor.

Con este sistema de clasificación, el médico puede hacer un juicio pronóstico, y tomar una decisión sobre el tratamiento más efectivo y adecuado según la extensión tumoral.

El avance de las determinaciones biológicas o pruebas de laboratorio en todo lo que al cáncer se refiere ha sido espectacular en las últimas décadas, proporcionándonos una gran cantidad de elementos nuevos que eran desconocidos en esta patología. Las nuevas técnicas de laboratorio y su mejor y más completa interpretación han puesto en manos de los facultativos parámetros bioquímicos y biológicos de ayuda incuestionable en el diagnóstico y seguimiento de tumores, así como marcadores de supuesta ayuda en los procesos de carcinogénesis o los efectos biológicos de algunos tratamientos como las radiaciones ionizantes (171, 173). La riqueza que nos ofrece el cáncer de mama en este campo es posiblemente la mayor que podamos encontrar en la oncología. Desde la simple tipificación histológica, hasta las últimas novedades en oncogenes, los marcadores biológicos se insertan en el curso natural de la enfermedad, y aparecen ante el médico como un enigma cuyo significado debe desentrañar, para así poder extraer de ellos el máximo rendimiento. Nosotros vamos a estudiar sólo algunos de estos marcadores, poniendo de relevancia su interés y su importancia médico-legal.

En la génesis, desarrollo, estudio diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama intervienen gran cantidad de parámetros a los que casi diariamente, se añaden otros nuevos, muchos de los cuales aún no son susceptibles de una interpretación clara y definitiva. Uno de estos parámetros lo conforma la existencia de receptores hormonales presentes en las células del cáncer de mama y susceptibles de ser medidos por diferentes métodos analíticos. Ya es clásico citar que fue Beatson, en 1896, el primero en

establecer la hormonodependencia del cáncer de mama de una forma empírica. Observó la regresión de tumores mamarios inoperables, con metástasis óseas, tras practicar ooforectomía en pacientes premenopáusicas (22). Este hecho condujo a pensar en la influencia que poseían los estrógenos sobre el crecimiento de esta neoplasia, y desde entonces comenzaron a utilizarse métodos de hormonoterapia ablativa como forma de control de la enfermedad. Sin embargo, no fue hasta 1968 que se determinaron los receptores estrogénicos por el método del carbón dextrano. Este método detectaba receptores citosólicos de estrógenos en el 50-60% de los cánceres de mama, y, en menor porcentaje, en las metástasis. Con el paso del tiempo surgieron otros sistemas de medida de receptores hormonales, así como nuevas interpretaciones sobre su función y utilidad. Actualmente contamos con la posibilidad de medir receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) en tejidos mamarios tumorales, y el estado de estos receptores hormonales es considerado un indicador pronóstico tan bueno como el estado ganglionar (67).

Parece ser que uno de los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama lo representa el estímulo hormonal prolongado en el tiempo (lo que algunos autores denominan como “tiempo acumulado de exposición a estrógenos”) (209). Así, se citan de manera habitual como factores de riesgo: la menarquia precoz (menos de doce años); la primera gestación tardía (mayores de 30 años); y la menopausia tardía (mayores de 50 años) (67). Todas estas situaciones provocarían un estímulo estrógeno prolongado sobre las células del epitelio mamario, que contribuiría al desarrollo de la neoplasia. Los estrógenos alcanzan la célula tumoral mamaria, donde se unen a un receptor específico, que tras su activación estimula al núcleo celular, favoreciendo la síntesis de proteínas y el crecimiento tumoral. Pero, como decimos, los estrógenos no

inducen el desarrollo tumoral, sino que lo favorecen, actuando sobre unas células que ya presentan características de malignidad por motivos y vías diferentes.

En cuanto a la acción de la progesterona, aún no es bien conocida. A dosis pequeñas es sinérgica con los estrógenos, pero a dosis elevadas y prolongadas es antitumoral (67). Según algunos autores, las hormonas de la gestación inducen la diferenciación del epitelio de la mama, lo que la hace resistente a la carcinogénesis. Pero para otros, es la mayor cantidad de hormona ligada a proteínas lo que previene contra el tumor de mama (209). En estudios recientes, se ha comprobado que, en líneas celulares tumorales, el estrógeno aumenta la expresión del marcador p53 (supresor de tumores), mientras que la progesterona disminuye este proceso, pudiendo así estar implicada en la activación-supresión neoplásica (176).

Para comprender un poco mejor estos datos, debemos recordar que fisiológicamente hay dos fuentes de estrógenos en la mujer:

- los ovarios, que producen estradiol mediante estimulación de FSH y LH hipofisarias, que a su vez, son producidas por estímulo de LHRH hipotalámica.
- las suprarrenales, que secretan andrógenos, los cuales se transforman en estrógenos en las células grasas del organismo.

Estos estrógenos endógenos serán los que actúen, como ya hemos dicho, sobre la célula tumoral mamaria.

Los posibles mecanismos de regulación del cáncer de mama han sufrido grandes cambios conceptuales en la última década. Se observó que los estrógenos se comportaban como un importante factor de crecimiento. Así, 1/3 de pacientes con

cáncer de mama presentaban una regresión temporal del tumor al aplicarles tratamientos cuyo fin era el de disminuir el estradiol sérico o bloquear sus efectos.

Actualmente sabemos que el efecto de los estrógenos está mediado por su unión a unos receptores nucleares específicos. Estos receptores son activados por el ligando, y modulan la expresión de diversos genes específicos.

Se ha propuesto otro modelo de actuación de las hormonas esteroideas: existen protooncogenes que responden rápidamente a la acción de estas hormonas codificando proteínas reguladoras que entran nuevamente al núcleo para regular positiva o negativamente la transcripción. Además, los estrógenos pueden inducir a los fibroblastos del estroma mamario a secretar factores de crecimiento, de forma que se produce una estimulación paracrina de las células tumorales.

En resumen, podemos decir que los estrógenos a través de sus receptores participan en la proliferación y diferenciación del epitelio normal de la mama.

Como hemos visto, la mama es una glándula sensible a hormonas, por lo que sus células han de contar con la existencia de receptores específicos para estas hormonas, los cuales, a su vez, deben ser susceptibles de medición por diferentes métodos analíticos.

Actualmente contamos con la posibilidad de medir receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) no sólo en tejido mamario sino también en otros tejidos del organismo, incluso tumorales, como los meningiomas, la mayoría de los cuales presentan receptores de progesterona positivos, y donde se ha encontrado positividad para el RE-beta en un 44% de las lesiones, y para el RE-alfa en el 68% (37).

La determinación de receptores hormonales, puede realizarse mediante diferentes sistemas analíticos, como enzimoimmunoanálisis (EIA), carbón dextrano,

inmunohistoquímica (IHQ), polietilenglicol..., cada uno de los cuales aporta sus ventajas y sus inconvenientes. En la mayoría de estudios, la correlación existente entre los más usados resulta buena y aceptable, por lo que supuestamente podrían utilizarse de forma indistinta. Los test bioquímicos e inmunohistoquímicos muestran entre un 80 y un 90% de concordancia. (9, 10, 39, 67, 194, 213).

A pesar de esta buena correlación, en algunos trabajos se considera que las técnicas de enzimoanálisis miden más receptores de estrógenos y clasifican más tumores como RE positivos que las técnicas convencionales y que sus resultados pueden acercarse más a un comportamiento biológico más fidedigno (9, 194, 213). En otros, se apunta que la inmunohistoquímica es superior en la predicción de recidivas tempranas, rindiendo un beneficio clínico como parámetro pronóstico (10, 269). Por el momento, no existe ningún método estandarizado y protocolizado que desplace de forma definitiva a los demás, por lo que este es un tema de estudio y controversia con no pocas cuestiones aún por resolver.

Receptores de estrógenos: del 60 al 70% de los cánceres de mama expresan receptores de estrógenos, lo que es considerado como un indicador de pronóstico favorable. Los estudios muestran que el tipo principal de receptor de estrógenos en cáncer de mama es el RE-alfa (150). Estudios recientes han identificado la presencia de un nuevo tipo de receptor de estrógenos en las neoplasias de mama: el receptor estrogénico beta, aunque sus características clínicopatológicas aún no se han establecido de forma definitiva. Fue en 1996 cuando se clonó el nuevo gen del receptor de estrógenos, recibiendo la denominación de RE-beta para distinguirlo del clásico, que pasó a llamarse RE-alfa (133bis). Fueron Dotzlaw y colaboradores los primeros en detectar la expresión del gen RE-beta en cánceres de mama humanos (54).

Ciertos tipos de tumores mamarios como los mucinosos, lobulares o tubulares presentan con mayor frecuencia expresión de receptores estrogénicos, mientras que los medulares y el comedocarcinoma raramente los expresan. Pero estos receptores de estrógenos no aparecen únicamente en las patologías malignas mamarias, sino que también se detectan niveles en el tejido mamario normal y en las lesiones benignas, estando especialmente elevados en los fibroadenomas. La expresión del RE-beta en cáncer de mama es menor que en la mama normal, sugiriendo la posibilidad de que pueda jugar un papel importante en la carcinogénesis como veremos más adelante (137). En esta línea se ha descrito recientemente que la denominada proteína salvaje del RE-beta (RE-beta wild type) está más expresada en tejido mamario normal, mientras que el subtipo denominado RE-beta-cx está más expresado en cáncer de mama (187bis). La proporción de mujeres con tumores RE+ aumenta con la edad pasando de un 60% para las mujeres de 40 años a un porcentaje del 80% para las mujeres de 60 años. La cantidad de mRNA del RE-alfa es mayor en mujeres postmenopáusicas, y la expresión de este receptor se correlaciona con la expresión del receptor de progesterona y pS2. Se interpreta que RE-alfa y RE-beta juegan un papel diferente en el cáncer de mama, y que RP y pS2 son principalmente genes RE-alfa-respondedores (26).

Receptores de progesterona.- Al igual que los receptores de estrógenos, los de progesterona se expresan en tejido normal, aunque a niveles relativamente bajos, mientras que es posible encontrarlos bastante altos a veces, en algunos tumores benignos, especialmente fibroadenomas. Los niveles de receptores de progesterona no se ven afectados por la edad ni por el estado menopáusico.

En conjunto, aproximadamente el 10-20% de las células del epitelio normal de la mama coexpresan receptores de estrógenos y progesterona (48).

La hipótesis actual más aceptada sobre la etiología hormonal del cáncer de mama es que el estradiol es el estimulante primitivo de la proliferación de las células mamarias, y la presencia simultánea de progesterona probablemente incrementa aún más la tasa de proliferación (tenemos el hecho de que la actividad mitótica de la mama presenta un pico durante la fase lútea del ciclo menstrual). De esta forma, estas células conducidas a proliferar por el estradiol tienen mayor facilidad para expresar mutaciones o errores genéticos por defectos en su DNA. Se postula que el RE-beta es un modulador importante de proliferación e invasión de las células de cáncer de mama, habiéndose observado que el subtipo RE-beta-cx aumentaba durante el crecimiento y progresión de la neoplasia, y se hipotetiza que la pérdida en la expresión del RE-beta pudiera ser uno de los hechos conductores al desarrollo del tumor (137, 187bis).

La expresión del receptor de progesterona está regulada por la vía estrogénica. Así, la medición de estos receptores indica si las vías centrales estrógeno/RE están intactas, proporcionando información adicional (mayor poder) a los análisis de receptores de estrógenos.

Existen unos factores tanto bien documentados como aún en estudio (267) relacionados con la dependencia hormonal del cáncer de mama:

- Factores de riesgo (exposición aumentada a estrógenos o progesterona):
 - o menarquia temprana
 - o menopausia tardía
 - o obesidad (en mujeres postmenopáusicas)
 - o terapia hormonal sustitutiva

- Factores protectores (exposición disminuida a estrógenos o progesterona):
 - o lactancia
 - o edad temprana de la primera gestación a término
 - o actividad/ejercicio físico

Edad temprana de la menarquia: las mujeres con menarquia a los doce años o antes, y un establecimiento rápido de ciclos menstruales regulares tienen casi cuatro veces más riesgo de cáncer de mama comparadas con mujeres con menarquia a edades de trece o más años y duración prolongada de ciclos irregulares. Los ciclos ovulatorios regulares aumentan el riesgo de cáncer de mama de la mujer. Se estima una disminución del 20% de riesgo de cáncer de mama por cada año que la menarquia se retrase.

Menopausia tardía: mujeres con menopausia natural antes de los 45 años presentan la mitad de riesgo de cáncer de mama que las mujeres con menopausia después de los 55 años. La menopausia artificial disminuye el riesgo de cáncer de mama.

Sobrepeso: los mecanismos hormonales se han propuesto como una explicación para la mayor frecuencia de tumores de gran tamaño, metástasis ganglionares y peor pronóstico en general, en pacientes obesas con cáncer de mama, objetivándose en estudios recientes que las pacientes con tumores mayores de 2 cm presentaban mayor peso corporal que las que tenían tumores menores de 2 cm, tanto en casos RP- como en RE-RP- (150). En mujeres postmenopáusicas, un aumento de diez kilos de peso se traduce en aproximadamente un aumento del 80% de riesgo de cáncer de mama. En mujeres premenopáusicas, esta relación no está tan claramente establecida, aunque para algunos autores el sobrepeso se asocia con disminución del riesgo. Con estos datos, se

puede concluir diciendo que el tamaño corporal está relacionado con el diámetro del tumor primario y con el estado de los receptores hormonales.

Edad temprana del primer parto: se ha estimado que en edades menores de 20 años, existe la mitad de riesgo de cáncer de mama que la de una nulípara en toda su vida. Los embarazos completos adicionales añaden pequeños aumentos de protección. En los primeros embarazos a edades avanzadas, existe mayor riesgo de cáncer de mama que mujeres nulíparas. Relación con la lactancia: en China se ha descrito que disminuye el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 30% por cada cinco años de lactancia materna.

Actividad física/deporte: la actividad física puede retrasar la menarquia. Estudios en bailarinas observaron que el desarrollo de la mama estaba retrasado respecto a controles. Igualmente, la actividad física lleva a ciclos anovulatorios. Por esto, la actividad física en adolescente y adultos disminuye significativamente el riesgo de cáncer de mama en mujeres (menores o igual a 40 años).

Medio ambiente: también existen factores ambientales en el riesgo de cáncer de mama. Estas hipótesis se basan en la diferente incidencia en poblaciones migratorias de áreas de bajo riesgo a alto riesgo, así como estudios sobre carcinógenos ambientales, tanto hormonofuncionantes como de otro tipo.

Niveles de hormonas endógenas: un aumento de la actividad del ovario, implica un aumento en el riesgo del cáncer de mama. Existe un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama relacionado con un aumento en los niveles circulantes de estradiol total y libre.

Pero además de contar con los datos que nos rinden los receptores hormonales, la biopatología del cáncer de mama presenta en la actualidad otra serie de parámetros biológicos que complementan su estudio y su conocimiento, y de los cuales vamos a analizar algunos.

La catepsina D es una aspartil proteasa lisosomal, cuya síntesis está estimulada por estrógenos (91), por lo que podemos decir que es una enzima estrógeno-dependiente. No es de extrañar, por tanto, que sea secretada por líneas celulares de cáncer de mama hormonosensibles (la mayoría de líneas celulares metastásicas de cancer de mama secretan niveles altos de procatepsina D) (92, 216), o por cultivos primarios de tumores mamarios. Sin embargo, también encontramos que puede ser producida por células de mama hormonoindependientes (217), e incluso se ha encontrado en enfermedades benignas de la mama, como por ejemplo, la mastopatía fibroquística. Presenta dos actividades: mitogénica, dependiente de factores de crecimiento y estrógenos; y actividad enzimática, proteolítica, para degradar proteoglicanos, matriz extracelular y membrana basal, por lo que se ha sugerido su implicación en la capacidad proliferativa y de diseminación de los tumores (216). En ratones, su sobreexpresión podría ser la responsable de metástasis (217), y en humanos se ha asociado aumento en las concentraciones de catepsina D en citosol en cáncer de mama con un incremento en el riesgo de desarrollar también metástasis (91, 217).

El factor de crecimiento epidérmico (FCE, ó EGF del inglés Epidermal Growth Factor) fue el segundo factor de crecimiento caracterizado analíticamente. Es un polipéptido que se comporta como un potente mitógeno, estimulando la proliferación celular, para la mayoría de tipos celulares, exceptuando las células del sistema inmune,

que carecen de receptores para este factor. La forma de actuación del EGF parece ser mediante su producción local y mecanismo paracrino.

Para realizar su función, los factores de crecimiento se unen a receptores específicos de la superficie celular, transmitiendo una señal al interior de la célula, que llega al núcleo e induce la expresión de genes específicos, los cuales determinan una respuesta o fenotipo celular. Precisamente, el primero de estos receptores en ser caracterizado fue el del EGF, el denominado EGFR. Es una molécula de 170 kDa, que no se ha detectado en células hematopoyéticas. El EGFR pertenece a la familia de las tirosinquinasa. Fue uno de los primeros receptores en los que se descubrió su codificación por protooncogenes (120, 231). La activación del protooncogén aumenta la expresión del receptor en muchos tipos de tumores humanos como veremos posteriormente.

Su estructura está basada en tres dominios:

- un dominio extracelular, de unión a ligandos.
- un dominio transmembrana, que sirve de unión entre los otros dos dominios.
- un dominio citoplasmático, que posee actividad tirosínquinasa.

Como hemos dicho, el dominio extracelular se une a varios ligandos, entre los que destacan EGF y TGF-alfa. Este enlace provoca la activación de la tirosinquinasa del dominio intracelular, desencadenando mecanismos que conducen a la división celular.

Se ha encontrado sobreexpresión de EGFR y sus ligandos en tumores de cabeza y cuello, esofágicos, pancreáticos, gástricos, mamarios, pulmonares de células no pequeñas, prostáticos, cervicales, renales y vesicales. Esta mayor concentración de EGFR se ha asociado con enfermedad tumoral avanzada y peor pronóstico, en cáncer colorrectal, de cabeza y cuello, de mama y de pulmón (231). En ratones, la

sobreexpresión se ha correlacionado con la resistencia del tumor a la radioterapia (6).

Los porcentajes de positividad del EGFR en tumores mamarios se sitúan, según estudios, entre el 45 y el 50%, y la contribución al desarrollo tumoral de este aumento en el número de receptores puede explicarse de dos maneras:

- el número elevado de EGFR favorece la unión del ligando en situaciones de bajas concentraciones de dicho ligando. De esta forma, la célula tendría una mayor capacidad de responder a los estímulos, aunque estos fuesen débiles. En diversos tumores se observa una sobreexpresión de receptores de factores de crecimiento, y el tumor puede responder a concentraciones bajas de estos factores. También es conocido que las células tumorales precisan unas cantidades de factores de crecimiento suministrados exógenamente menores que las células normales, apoyando así esta forma de actuación de los receptores.

- algunos de los tumores que sobreexpresan EGFR también sintetizan y secretan el ligando (el propio EGF), pudiendo crear un mecanismo autocrino de crecimiento. Este puede ser el caso de los tumores de mama.

En general, podemos decir que la sobreexpresión del EGFR se correlaciona con muchos procesos relacionados con el cáncer, entre los que destacan: proliferación celular descontrolada, estimulación del crecimiento tumoral (produciendo el propio tumor sus factores de crecimiento), o impedimento de la apoptosis (165, 278, 283).

Su relación con los receptores hormonales es inversa, tanto con receptores de estrógenos como con receptores de progesterona: niveles elevados de EGFR se relacionan con estados negativos de los receptores hormonales (192, 271). Analizando conjuntamente los dos receptores hormonales, también se ha objetivado que el nivel de EGFR era mayor en tumores RE-RP-, comparados con RE+RP+ (271). Estudiando una población de mujeres postmenopáusicas, algunos autores han descrito positividad del

EGFR en el 60% de los tumores RE-RP- , y en el 30% de los RE+RP+ (183). Merece destacarse que, a veces, coincide una positividad para los RE, RP y EGFR, pudiendo corresponder a una fase de prehormonoindependencia, o bien a un estado de mayor diferenciación celular tumoral.

La proteína pS 2 fue descubierta en 1982 por Masiakowski. Es una proteína de 62 aa, rica en cisteínas. El mRNA de la pS 2 codifica un péptido de 84 aa, preproteína, tras cuyo procesamiento resulta la proteína pS 2 (198). Es sintetizada y secretada por células de cáncer de mama estrógeno dependientes, pero también es expresada en células normales de mucosa gástrica, siendo en este caso su síntesis y secreción independiente de estrógenos. En el cáncer de mama parece estar expresada específicamente bajo control transcripcional estrogénico (89).

Su función biológica es desconocida. Primeramente se pensó que podría actuar como factor de crecimiento, inducido por los estrógenos, hipótesis discutida por diferentes autores. Tomasetto (272) sugirió la posibilidad de que la proteína secretada por tumores mamarios podría contribuir a la degradación de la matriz glicoproteica extracelular. A nivel del tubo digestivo parece comportarse como un factor de crecimiento.

La citometría de flujo nos permite obtener información sobre otros dos parámetros: la ploidía y la fase S. La ploidía del ADN mide la cantidad media de ADN por célula, siendo el diploide normal y el aneuploide anormal. La presencia de aneuploidía suele estar relacionada con una escasa diferenciación, y se ha presentado como predictiva de mal pronóstico (65). Sin embargo, no está claro si la ploidía tiene valor pronóstico independiente y todavía no se han establecido las directrices para la

preparación y el análisis de los tejidos que aseguren la reproductibilidad. Por estas razones, algunos autores recomiendan que no se utilice la ploidía para tomar decisiones en la práctica clínica habitual (114). La otra determinación que se puede obtener de la citometría de flujo es la fracción en fase S (FFS). Ésta estima el porcentaje de células que se preparan para la mitosis mediante la síntesis activa de ADN y puede determinarse también mediante la técnica de marcado con timidina. Una FFS alta está relacionada positivamente con una diferenciación escasa y un mayor tamaño del tumor, y puede convertirse en un factor pronóstico fiable e independiente (47). Sin embargo, primero deberán superarse dificultades técnicas importantes, y hasta que no se consiga, no se recomienda el uso de la FFS en la práctica clínica habitual.

Muchos son los aspectos médico-legales que de una forma u otra se relacionan con esta patología. Sólo por enumerar algunos, podemos empezar por su diagnóstico precoz, y la demora en el mismo; la práctica de las pruebas adecuadas, y su correcta interpretación; el tipo de tratamientos, en ocasiones mutilantes; o la información que se proporciona a las pacientes. Como vemos, son algunos de los aspectos que se pueden debatir en profundidad y extraer conclusiones de ellos. Uno de estos campos de estudio es el de los marcadores tumorales, ya antes tratado por su importancia en la medicina de laboratorio que actualmente se practica, y se antoja imprescindible en muchas ocasiones. También hemos comentado la importancia que, dentro de este grupo de marcadores, han adquirido los receptores hormonales y otros parámetros biológicos relacionados con ellos. Al hilo del estudio de estos marcadores, la primera cuestión que nos introduce en el debate es la solicitud y realización de los mismos, pues como todas las pruebas y análisis practicados ante cualquier patología, han de tener una justificación y un sentido; pero además, implican un cierto grado de responsabilidad en su solicitud,

o mejor, dicho, en su no solicitud. Es decir, podemos entrar en el hecho de una pérdida de oportunidad diagnóstica si dejamos de realizar estos marcadores, porque, aún cuando podemos saber que nos enfrentamos a un cáncer de mama, parte de la información pronóstica y predictiva que ya veremos más adelante nos aportan estos marcadores, se estará perdiendo.

Otro punto de análisis puede venir dado por el significado de estos marcadores. Acabamos de mentar su capacidad pronóstica y predictiva, en tanto en cuanto son de incuestionable utilidad para establecer subgrupos de pacientes con un determinado riesgo dentro de la misma enfermedad. Pero además, también es incuestionable la aplicación de determinadas opciones terapéuticas basadas en estos parámetros biológicos: la decisión de tratamientos farmacológicos frente a otros más agresivos como la cirugía, puede venir determinada por el hecho de presentar una positividad o negatividad en alguno de estos marcadores, tomándose en cuenta no ya la opinión del facultativo, sino también la de las propias pacientes.

Tiene tal importancia este tema, que otra de las cuestiones que actualmente se debaten y se intentan aclarar es la inclusión de estos factores biológicos en protocolos de actuación, de seguimiento y de terapéutica. Estos protocolos son objeto de estudio y diseño por parte de los diferentes departamentos y equipos médicos que participan en los procesos de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, pero para su correcta aplicación exigen una interpretación lo más exhaustiva y definitiva posible de los marcadores en estudio.

Como vemos, cuestiones médico-legales relacionadas con los factores biológicos y hormonales en el cáncer de mama, pueden ir surgiendo desde muy diversos puntos de vista y en cantidad importante. Nuestro estudio se centra en el grupo concreto de la aplicación de los receptores de estrógeno y progesterona, y en otro pequeño grupo de

marcadores biológicos que pueden relacionarse con la hormonodependencia del cáncer de mama, de forma que podamos intentar responder a alguna de estas cuestiones.

Ejemplo de algunos hechos objetivos, nos viene desde Estados Unidos: en el período entre 1985 y 1998, la “*Physician Insurers Association of America*” había recogido unas 163000 reclamaciones, ocupando el primer puesto el cáncer de mama, por delante de patologías tan frecuentes e importantes como el infarto de miocardio o el embarazo ectópico (58, 127), lo que da una idea sobre la dimensión que ha alcanzado esta enfermedad.

También en Estados Unidos se ha consensuado que la información al paciente debe abarcar estos puntos: naturaleza de la enfermedad, naturaleza de los tratamientos propuestos, alternativas terapéuticas razonables, probabilidades de éxito con esta terapéutica, riesgos que conllevan los tratamientos, y riesgo de que fallen esos tratamientos (266). Información que, en algunos casos, podría extenderse hasta los familiares, ya que sabemos por estudios bien documentados de la historia familiar del cáncer de mama como factor de riesgo para el desarrollo del mismo (238).

Por tanto, como resumen de todo lo expuesto, podemos y debemos establecer que el cáncer de mama es un problema de salud pública de primer orden, en cuyo estudio se sumergen gran cantidad de variables, tales como los marcadores biológicos con su capacidad pronóstica y/o predictiva, y resulta una patología sobre la que de hecho están surgiendo multitud de cuestiones de carácter médico-legal que deben ir aclarándose y solucionándose con el tiempo y los estudios pertinentes.

5.- MATERIALES Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO DE LA MUESTRA

Trabajamos con muestras de tejido mamario de mujeres con edades comprendidas entre 27-88 años (media: 61.7+/-10.8; mediana: 62). Las muestras incluidas en este estudio procedían del Hospital Monte del Naranco de Oviedo y del Servicio de Cirugía de Cuello y Mama de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, y fueron procesadas en el Laboratorio de Marcadores Biológicos Tumorales del Hospital General de Asturias, y en el Servicio de Medicina Nuclear de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Previo al envío, fueron seleccionadas por el Servicio de Anatomía Patológica.

Las muestras de tejido llegaron al laboratorio en frío, donde fue separada la parte grasa; luego fueron guardadas a -70°C en nitrógeno líquido o en un congelador. El día del análisis fueron trituradas a -70°C con un microdismembrador (Braun) y homogeneizadas en buffer TRIS- HCl a pH 7.4 (TRIS 0.1M, EDTA 0.015M, 10% glicerol, 0.01%MTG). El homogeneizado se sometió a centrifugación durante 10 minutos a 1500 rpm y 4°C , y el sobrenadante fue ultracentrifugado a 40000 rpm durante 1 hora a 4°C . De esta forma se consiguió recoger el pellet (las membranas celulares que se resuspenden en buffer TRIS y se guarda a -70°C) para determinar EGFR, y el sobrenadante (el citosol) para determinar los RE , RP, Catepsina D, pS2. Ambas preparaciones fueron guardadas a -20°C hasta su análisis.

La proteína de los citosoles y las membranas fue calculada utilizando el método de Lowry (1951). Para el análisis de los diferentes parámetros bioquímicos se diluyeron aquellas muestras cuya proteína era superior a 2 mg/ml, hasta dejarla en una concentración entre 1 y 2 mg/ml.

Los parámetros clínicos analizados: tamaño tumoral, número de ganglios axilares infiltrados por tumor y metástasis lo fueron siguiendo la guía de la clasificación TNM de tumores malignos de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), midiendo el tamaño en centímetros, los ganglios afectados en número absoluto y las metástasis si existen o no.

2. RECEPTORES DE ESTROGENOS

Se utilizó para su análisis un sistema inmunoensayo enzimático (ABBOTT, USA) de fase sólida basado en el principio “sandwich”. Se utilizan dos anticuerpos monoclonales de rata, uno en la fase sólida y el otro conjugado con peroxidasa de rábano picante. La incubación con sustrato enzimático (peróxido de hidrógeno y orto-fenilendiamina) desarrolla el color que es proporcional a la cantidad de RE. La intensidad del color se mide usando un espectrofotómetro a 492 nm.

Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de 9.1% y 10.6%, respectivamente. El límite inferior de sensibilidad fue de 0.5 fmol/mg de proteína. Los resultados se corrigieron con el valor de la proteína del citosol dándose los valores en fmol/mg de proteína. El valor umbral de positividad utilizado fue de 10 fmol/mg de proteína.

3. RECEPTORES DE PROGESTERONA

El método utilizado fue idéntico al de los receptores de estrógenos (ABBOT, USA), únicamente varían los anticuerpos monoclonales empleados, que en este caso fueron de rata frente al RP humano. El límite de sensibilidad del método fue de 0.5 fmol/mg de proteína. El valor umbral de positividad utilizado fue de 10 fmol/mg de proteína.

4. RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Fue determinado en la membrana celular mediante un ensayo de unión a radioligando (Vienna Lab, Austria). El EGF marcado con yodo¹²⁵ se une al receptor presente en la muestra (enlace total), también se estudia la unión de este EGF marcado a la muestra en presencia de un exceso de 150 veces de EGF sin marcar (enlace inespecífico). Tras la incubación, el EGF libre es separado por adición de precipitantes (gamma-globulinas, polietilenglicol) y centrifugación. Se cuenta la radiactividad y se calcula sustrayendo el enlace inespecífico del enlace total. El resultado se expresa también en función de la proteína de membrana (fmol/mg de proteína).

El límite de sensibilidad fue de 1 fmol/mg de proteína. El valor umbral de positividad utilizado fue mayor de 4.5 fmol/mg de proteína.

5. CATEPSINA D (Cat D)

Se usó un ensayo inmunorradiométrico (CIS Radioquímica, Francia) que emplea dos anticuerpos monoclonales (D7E3 y M1G8), uno en fase sólida y otro marcado con yodo 125, que reconocen tanto la procatepsina D, como sus dos formas activas (48kDa

y 34 kDa). El anticuerpo marcado no unido se elimina por unos lavados. El resultado se expresa en función del valor de la proteína citosólica (pmol/mg de proteína).

Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de 8.8 y 9.4% respectivamente. El límite de sensibilidad se encontró en 20 fmol/ml. El valor utilizado para definir la positividad fue mayor de 50 pmol/mg de proteína.

6. PROTEINA pS 2

Se usó un ensayo inmunorradiométrico (CIS Radioquímica, Francia) que emplea dos anticuerpos monoclonales (BC4 y BC6), uno en fase sólida y otro marcado con yodo 125. El anticuerpo marcado no unido se elimina por unos lavados. El resultado se expresa en función del valor de la proteína citosólica (ng/mg de proteína).

Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de 4.2 y 4.9% respectivamente. El límite de sensibilidad se encontró en 40 pg/ml. El valor utilizado como umbral fue el de cifras superiores a 2 ng/mg de proteína.

7. CITOMETRÍA DE FLUJO: PLOIDÍA Y FASE S

De las muestras recibidas en el laboratorio, una pequeña muestra era enviada al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Asturias para realizar la citometría de flujo.

El tejido fue seccionado con unas tijeras para obtener una buena dispersión celular y a continuación se filtraba a través de una malla de poros de 100 Å con el fin de separar los núcleos del estroma del tumor. Los núcleos así obtenidos se resuspendían en un buffer citrato almacenándose a -70°C hasta el análisis (Técnica de Hedley).

Tinción de ADN: se utilizó yoduro de propidio marcado con fluoresceína, que se une estereométricamente con los ácidos nucleicos (se añade RNAasa y una enzima

proteolítica para destruir el RNA y romper la membranas y fibras del estroma, respectivamente).

Lectura de la muestra: se utiliza un citómetro de flujo (Becton Dickinson, USA) y un programa (CellFit) con varios modelos siendo utilizado el RFITT yPOLI.

La cantidad de fluoresceína que emite el yoduro de propidio por célula es proporcional a la cantidad de DNA que posee la célula. La señal de emisión de la fluoresceína es transformada en una señal mecánica la cual se expresa mediante unos histogramas. También se analizaron por estos módulos (RFITT y POLI) el ciclo celular (porcentaje de células en fase G0G1 , fase S y G2M).

El resultado del análisis se informa como: % de células en fase G0G1; % de células en fase S y % de células en fase G2M.

Patrón diploide= contenido de DNA igual al control normal.

Patrón aneuploide= población celular con un contenido de DNA diferente del control.

Cuando el contenido de DNA en la población es doble del grupo control se habla de Tetraploide.

Los límites de positividad de la fase S fueron del 7% y del 14% de la población celular diploide y aneuploide estudiada.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio fue abordado estableciendo subgrupos en función de los receptores de estrógenos, los receptores de progesterona y los diferentes parámetros clínicos y biológicos utilizados. Para definir la positividad de los receptores estrogénicos se utilizaron dinteles de 1, 5, 10, y 15 fmol/mg de proteína; y para la positividad del receptor de progesterona, los dinteles de 1, 5, 10, 15, y 20 fmol/mg. Se comparó si el

resto de las variables tenían un comportamiento diferente en función del estado de los receptores de estrógenos o de progesterona que poseían, con el fin de observar si alguno de esos grupos se asociaba a determinadas características definidas por los otros factores pronósticos. Dado que la distribución de los valores de los diferentes parámetros biológicos no siguieron una distribución normal, tras el test de Kolmogorov-Smirnov, las diferencias entre los grupos se analizaron de dos maneras:

- los valores de cada variable se expresaron según su rango (valores mínimo y máximo), y los percentiles 25,50 y 75, tomando como dato de comparación el percentil 50 (mediana). El análisis estadístico se efectuó mediante tests no paramétricos (de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis).
- comparando los porcentajes de positividad de las distintas variables en cada subgrupo. Para ello se utilizó la Chi cuadrado con la corrección de Yates.

Las diferencias se consideraron significativas cuando la probabilidad fue $p < 0.05$, y se consideraron casi significativas con $p < 0.1$, expresando así una tendencia de cada subgrupo a un determinado comportamiento.

6.- RESULTADOS

I. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (RE)

El estudio de las concentraciones de receptores de estrógenos en los diferentes subgrupos estudiados mostró los siguientes resultados:

1.- TEJIDOS NORMALES:

En los 26 tejidos histopatológicamente *NORMALES*, procedentes de exéresis de fibroadenoma, las concentraciones de receptores estrogénicos oscilaron entre 0.5 y 43.9, con una mediana de 1.0 fmol/mg de proteína.

2.- MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA (MFQ):

En 22 pacientes afectas de mastopatía fibroquística, las concentraciones obtenidas estuvieron comprendidas entre 0.5 y 70.4, con una mediana de 4.25 fmol/mg de proteína.

3.- FIBROADENOMAS (FAD):

Un total de 51 muestras fueron obtenidas de otras tantas pacientes afectas de fibroadenomas. El rango de valores de receptores estrogénicos osciló entre 0.5 y 75.6 , siendo la mediana de 4 fmol/mg de proteína.

4.- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI):

La muestra correspondiente a *CDI* tenía un tamaño de 283, oscilando las concentraciones de los receptores de estrógenos entre 0.5 y 1248, y con una mediana de 22.4 fmol/mg de proteína.

5.- CARCINOMA LOBULILLAR (CLOB):

En 20 tejidos diagnosticados como *CLOB.*, las concentraciones de receptores de estrógenos estuvieron comprendidas entre 0.5 y 560, siendo la mediana de 25.1 fmol/mg de proteína.

Estos resultados podemos verlos en la tabla 3.

	NORMAL	MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA	FIBROADENOMA	CDI	CLOB
MEDIA	2.85	11.42	9.86	82.12	79.3
TAMAÑO	26	22	51	283	20
MÍNIMO	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
MÁXIMO	43.9	70.4	75.6	1248	560
MEDIANA	1	4.25	4	22.4	25.1

TABLA 3.- Concentraciones de receptores de estrógenos en los diferentes subgrupos histopatológicos incluidos en el presente estudio.

La aplicación de las pruebas estadísticas demostró que las concentraciones de receptores de estrógenos en tejidos normales fueron inferiores a las constatadas en los otros cuatro grupos histopatológicos ($p < 0.001$).

No se apreciaron diferencias significativas entre las mastopatías fibroquísticas y los fibroadenomas, pero sí cuando relacionamos aquéllas con las dos variantes neoplásicas (CDI y CLOB), presentando las mastopatías menor concentración de los receptores de estrógenos ($p < 0.001$).

Igualmente, la relación entre fibroadenoma y los dos tipos de carcinoma, nos mostró diferencias *significativas* ($p < 0.001$), presentando los tumores malignos mayores cifras del receptor.

No se constataron diferencias en las concentraciones del RE entre los dos tipos de carcinomas analizados.

Podemos ver estos datos resumidos en la tabla 4.

	NORMAL	MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA	FIBROADENOMA	CDI	CLOB.
NORMAL		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA			n.s.	p<0.001	p<0.001
FIBROADENOMA				p<0.001	p<0.001
CDI					n.s.

TABLA 4.- Comparación de diferentes subgrupos histopatológicos según sus niveles de receptores de estrógenos. n.s.= no significativo.

Correlación entre receptores de estrógenos y progesterona: para los carcinomas ductales infiltrantes, el coeficiente de correlación (r) fue de 0.3015, y para los carcinomas lobulillares fue de 0.4453, por lo que receptores de estrógenos y progesterona se correlacionaron estadísticamente en los dos tipos tumorales.

A. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI).

1.- DIFERENCIAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN FUNCIÓN DE DIFERENTES DINTELES DE POSITIVIDAD. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

El dintel de positividad más utilizado para los receptores estrogénicos es de 10fmol/mg de proteína. Al emplearlo en los CDI, y considerando otros parámetros biológicos, pudimos observar (ver tabla 5) que los CDI con receptores estrogénicos positivos (RE +) cursaron, en relación a los negativos (RE -), con:

- 1) Mayores concentraciones de **Receptores de Progesterona** (p<0.001).
- 2) Mayores concentraciones de la proteína **pS2** (p<0.001).
- 3) Mayores concentraciones de **Catepsina D** (p<0.05).
- 4) Menores concentraciones de **EGFR** (p<0.001).
- 5) Similares concentraciones de **fase S**.

	RE+ (>10)				RE- (>0, <10)				p
	n	intervalo		mediana	n	intervalo		mediana	
RP	177	0.5	1250	28.7	96	0.5	360	2.6	<0.001
pS 2	182	0.1	261.7	7.05	100	0.1	322	2.3	<0.001
CAT.D	181	2.7	2676	41.3	100	1.5	138	39.8	<0.05
EGFR	174	1	127	3.5	100	1	154.8	5.6	<0.001
FASE S	128	0.3	78	6.45	71	0.9	51.2	8	n.s.

*TABLA 5.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de estrógenos tomando como dintel de positividad la cifra de 10 fmol/mg de proteína.
RP=RECEPTOR DE PROGESTERONA; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; CAT.D= CATEPSINA D; n.s.= no significativo.*

OTROS DINTELES DE POSITIVIDAD:

Hay algunos autores que establecen como dinteles de positividad otros valores de los receptores de estrógenos. Nosotros hemos tomado tres de ellos, obteniendo los siguientes resultados:

1.- Dintel > 1 fmol/mg (tabla 6):

Los CDI con receptores estrogénicos positivos presentaron:

- mayores concentraciones de **Receptores de Progesterona** (p<0.001).
- mayores concentraciones de **pS 2** (p<0.01).
- similares concentraciones en los valores de **Catepsina D**.
- menores concentraciones de **EGFR** (p<0.001).
- tendencia a menores cifras globales de **fase S**, que rozaron la significación estadística (p<0.1).

	RE+ (> 1)				RE - (>0,<1)				p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana			
RP	235	0.5	1250	12	38	0.5	360	1.2	<0.001
pS 2	242	0.1	261.7	5.8	40	0.1	322	2	<0.01
CAT.D	241	1.6	2676	40.1	40	1.5	138	41.25	n.s.
EGFR	234	1	127	3.65	40	1	154.8	6.15	<0.001
FASE S	173	0.3	78	6.6	26	0.9	51.2	9	Casi signif. <0.1

*TABLA 6.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los RE, tomando como dintel de positividad la cifra de 1 fmol/mg de proteína.
RP=RECEPTOR DE PROGESTERONA; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; CAT.D= CATEPSINA D; n.s.= no significativo*

2.- Dintel > 5 fmol/mg. (tabla 7):

En este caso, los tumores CDI con receptores de estrógenos positivos presentaron:

- mayores concentraciones de **Receptores de Progesterona** (p<0.001).
- mayores concentraciones de **pS 2** (p<0.01).
- similares cifras de **Catepsina D**.
- menores concentraciones de **EGFR** (p<0.001).
- similares valores globales de **fase S**.

	RE+ (>5)			RE - (>0, <5)			p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana	
RP	200	0.5 1250	26.85	73	0.5 360	1.9	<0.001
pS 2	207	0.1 261.7	6.2	75	0.1 322	2.4	<0.01
CAT.D	206	2.7 2676	41.3	75	1.5 128	40	Casi signif. <0.1
EGFR	199	1 127	3.6	75	1 154.8	6.1	<0.001
FASE S	145	0.3 78	6.5	54	0.9 51.2	7.8	n.s.

TABLA 7.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los RE tomando como dintel de positividad la cifra de 5 fmol/mg de proteína.

RP=RECEPTOR DE PROGESTERONA; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; CAT.D= CATEPSINA D; n.s.= no significativo

3.- Dintel > 15 fmol/ mg. (tabla 8):

Los CDI con receptores de estrógenos positivos mostraron el siguiente comportamiento:

- valores superiores de **Receptores de Progesterona** (p<0.001).
- cifras mayores de **pS 2** (p<0.001).
- mayores concentraciones de **Catepsina D** (p<0.05).
- menores concentraciones en los valores de **EGFR** (p<0.001).
- tendencia a menores cifras de **fase S**, que rozaron la significación estadística (p< 0.1).

	RE+ (>15)			RE - (>0, <15)			p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana	
RP	164	0.5 1250	29.3	109	0.5 360	3	<0.001
pS 2	169	0.1 261.7	7.2	113	0.1 322	2.6	<0.001
CAT.D	168	2.7 2676	41.2	113	1.5 140.7	40	<0.05
EGFR	161	1 127	3.2	113	1 154.8	5.7	<0.001
FASE S	118	0.3 78	6.2	81	0.9 51.2	8	Casi signif. <0.1

TABLA 8.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los RE tomando como dintel de positividad la cifra de 15 fmol/mg de proteína.

RP=RECEPTOR DE PROGESTERONA; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; CAT.D= CATEPSINA D; n.s.= no significativo.

2.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y NÚMERO DE ADENOPATÍAS AFECTAS.

Hemos analizado la posible relación entre el número de ganglios axilares afectados por tumor encontrados en la disección quirúrgica, y la positividad o negatividad para receptores estrogénicos. El número total de casos de CDI, con receptores de estrógenos detectados y sin adenopatías infiltradas fue de 138; frente a 130 casos cuando hubo algún ganglio afecto. Utilizando como dintel 10 fmol/mg de proteína, obtuvimos los datos que se pueden observar en la tabla 9. Se constató la existencia de una diferencia estadísticamente significativa en los casos de afectación mayor de diez adenopatías, ($p=0.001$), de tal forma que fueron los tumores hormonoindependientes los que con mayor frecuencia se asociaron a una importante afectación ganglionar.

Analizamos igualmente los otros dinteles de referencia propuestos por varios autores, y constatamos los siguientes resultados:

- con dintel de 5 fmol, también fueron los tumores hormonoindependientes los que mostraron con más frecuencia una afectación ganglionar mayor de diez adenopatías infiltradas ($p=0.01$).
- estableciendo como dintel 15 fmol, los tumores RE negativos presentaron igualmente más casos con afectación mayor de diez adenopatías ($p=0.006$).

RE POSITIVOS					RE NEGATIVOS			
Dinteles	>1	>5	>10	>15	<1	<5	<10	<15
Npositivos	113	97	85	77	17	34	44	54
N+ >3	43	34	28	27	8	18	24	25
N+ >10	6	3	1	1	1	5	7	7

RE <5 vs >5	p
ADENOPATÍAS positivas	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >3	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >10	0.01

RE <10 vs >10	p
ADENOPATÍAS positivas	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >3	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >10	0.001

RE <15 vs >15	p
ADENOPATÍAS positivas	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >3	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >10	0.006

TABLA 9.- Distribución de los CDI en función de los receptores de estrógenos y del número de adenopatías. Niveles de significación según dinteles.

3.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y TAMAÑO TUMORAL.

Otra de las variables que hemos analizado es el tamaño de la pieza tumoral, estudiando su posible relación con la positividad o negatividad de los receptores estrogénicos. Tomamos para el análisis dos grupos de muestras: aquéllas con tamaño mayor de dos centímetros y las que eran mayores de cinco centímetros. El número total de casos correspondientes a CDI, con receptores de estrógenos mensurables y tamaño igualmente mensurable (en cm.), fue de 234. La distribución de los casos obtenidos en cada grupo, según los diferentes dinteles de positividad aplicados, la podemos ver en la tabla 10.

Tras el análisis estadístico, observamos que no había diferencias en ninguno de los dos grupos de tumores, independientemente de su tamaño.

RE POSITIVOS				
Dinteles positividad (fmol/mg prot)	>1	>5	>10	>15
TAMAÑO>2 cm	90	78	69	65
TAMAÑO>5 cm	8	5	5	5

RE NEGATIVOS				
Dinteles aplicados (fmol/mg prot)	<1	<5	<10	<15
TAMAÑO>2 cm	16	28	36	41
TAMAÑO>5 cm	1	4	4	4

TABLA 10.- Distribución de los CDI en función de los receptores de estrógenos y el TAMAÑO TUMORAL.

4.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y FASE S.

El número total de casos analizados que correspondieron a CDI con receptores estrogénicos y fase S mensurables fue de 199.

Tomando como valores de estudio de la fase S 7% y 14%, obtuvimos los datos que aparecen reflejados en la tabla 11. No constatamos la existencia de diferencias entre ningún grupo de tumores, en relación a los dos parámetros considerados.

RE POSITIVOS				
Dintiles positividad (fmol/mg prot)	>1	>5	>10	>15
FASE S >7	85	71	62	53
FASE S >14	28	23	22	21

RE NEGATIVOS				
Dintiles positividad (fmol/mg prot)	<1	<5	<10	<15
FASE S >7	15	29	39	48
FASE S >14	5	10	12	13

TABLA 11.- Distribución de los CDI, en función de los receptores de estrógenos y de la FASE S.

5.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PLOIDÍA.

Los casos totales de CDI en los que se midió ploidía y receptores de estrógenos fueron 217.

Considerando sólo los CDI diploides y aneuploides (ver tabla 12), no se constató ningún tipo de relación entre la hormonodependencia (dintel 10 fmol/mg de proteína) y la ploidía. Tampoco se observaron diferencias al aplicar los otros dinteles de positividad.

RE POSITIVOS				
Dinteles positividad (fmol/mg de prot)	>1	>5	>10	>15
DIPLOIDE	97	80	73	70
ANEUPLOIDE	73	61	53	46

RE NEGATIVOS				
Dinteles aplicados (fmol/mg de prot)	<1	<5	<10	<15
DIPLOIDE	10	27	36	39
ANEUPLOIDE	16	29	37	44

TABLA 12 .- Distribución de los CDI, en función de los receptores de estrógenos y de la PLOIDIA.

B. CARCINOMA LOBULILLAR.

1.- DIFERENCIAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN FUNCIÓN DE DIFERENTES DINTELES DE POSITIVIDAD. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

Igual que en los CDI, el nivel de positividad para receptores de estrógenos utilizado fue 10 fmol/mg de proteína. Los resultados obtenidos tras aplicar dichos valores quedan reflejados en la tabla 13. Los carcinomas lobulillares con receptores estrogénicos positivos mostraron:

- mayores concentraciones de *pS 2* ($p < 0.05$).
- mayores concentraciones de *Catepsina D* ($p < 0.05$).
- similares valores de *EGFR*.
- el resto de parámetros no se pudieron analizar por el escaso número de casos incluidos en el estudio.

	RE+ (>10)				RE - (>0, <10)				p
	n	intervalo		mediana	n	intervalo		mediana	
RP	15	0.5	454	32.3	4	0.5	68.8	Tamaño muestral pequeño	Tamaño muestral pequeño
pS 2	15	0.1	214	35.5	5	0.1	17.5	1	<0.05
CAT.D	15	12.9	243	38	5	5.9	34.5	13.1	<0.05
EGFR	15	1	26.6	4.7	5	1	6.8	4	n.s.
FASE S	11	0.75	19.6	8.9	3	1.6	11.4	Tamaño muestral pequeño	Tamaño muestral pequeño

TABLA 13.- Diferencias biológicas de los CLOB clasificados en función de los receptores de estrógenos, tomando como dintel de positividad la cifra de 10 fmol/mg de proteína

Dada la reducida casuística, sólo hemos podido realizar el estudio en el dintel de positividad de 15 fmol/mg de proteína, observando que (ver tabla 14), en este caso, los carcinomas lobulillares con receptores estrogénicos positivos se comportaron prácticamente como al establecer el dintel de 10 fmol:

- mayores concentraciones de **pS 2** ($p < 0.005$).
- mayores concentraciones de **Catepsina D** ($p < 0.005$).
- similares valores de **EGFR**.
- no pudimos comparar los casos de **Receptores de Progesterona** y **fase S**, debido al escaso tamaño muestral en los receptores estrogénicos negativos.

	RE + (>15)				RE - (>0, <15)				p
	n	intervalo		mediana	n	intervalo		mediana	
RP	15	0.5	454	29.3	4	0.5	68.8	Tamaño muestral pequeño	Tamaño muestral pequeño
pS 2	15	0.1	214	35.5	5	0.1	17.5	1	<0.05
CAT.D	15	12.9	243	38	5	5.9	34.5	13.1	<0.05
EGFR	15	1	26.6	4.7	5	1	4.8	4	n.s.
FASE S	11	0.75	19.6	8.9	3	1.6	11.4	Tamaño muestral pequeño	Tamaño muestral pequeño

TABLA 14.- Diferencias biológicas de los CLOB clasificados en función de los receptores de estrógenos, tomando como dintel de positividad la cifra de 15 fmol/mg de proteína.

2.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y NÚMERO DE ADENOPATÍAS INFILTRADAS.

Analizamos once casos de carcinomas lobulillares, con receptores estrogénicos detectables y sin afectación ganglionar; y siete casos que presentaron infiltración adenopática.

El dintel de positividad utilizado inicialmente fue el de 10 fmol/mg de proteína.

Tal como se observa en la tabla 15, no se constató una relación significativa entre la positividad-negatividad de los receptores de estrógenos y el número de ganglios afectados por el tumor.

Analizando el resto de dinteles, tampoco encontramos diferencias significativas que condujesen a pensar en un mayor o menor número de adenopatías afectadas en los grupos con receptores de estrógenos positivos o receptores de estrógenos negativos.

RE POSITIVOS					RE NEGATIVOS			
Dinteles	>1	>5	>10	>15	<1	<5	<10	<15
Npositivos	6	6	5	5	1	1	2	2
N+ >3	3	3	3	3	1	1	1	1
N+ >10	1	1	1	1	0	0	0	0

TABLA 15.- Distribución de los CLOB en función de los receptores de estrógenos y del NÚMERO DE ADENOPATÍAS infiltradas.

3.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y TAMAÑO TUMORAL.

El número total de carcinomas lobulillares con tamaño mensurable y receptores de estrógenos determinados fue de 16.

En la tabla 16 podemos observar los casos obtenidos según los diferentes dinteles de positividad para receptores de estrógenos y el tamaño tumoral. El análisis de estos datos demostró que no había diferencias significativas en ninguno de los puntos estudiados, posiblemente por el escaso tamaño muestral de los mismos.

RE POSITIVOS				
Dinteles positivos (fmol/mg de prot)	>1	>5	>10	>15
TAMAÑO>2cm	6	6	5	5
TAMAÑO>5cm	2	2	2	2

RE NEGATIVOS				
Dinteles negativos (fmol/mg de prot)	<1	<5	<10	<15
TAMAÑO>2cm	0	0	1	1
TAMAÑO>5cm	0	0	0	0

TABLA 16.- Distribución de los CLOB en función de los receptores de estrógenos y del TAMAÑO tumoral.

4.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y FASE S.

Fueron 14 los carcinomas lobulillares con receptores de estrógenos y fase S medidos.

Los valores del parámetro fase S fueron tomados en esta variedad histopatológica como en los CDI: mayor del 7% y mayor del 14%. La distribución de casos resultante fue la que refleja la tabla 17. Al aplicar el método estadístico, objetivamos que no existían diferencias significativas en ninguno de los casos analizados, y que la positividad o negatividad de los receptores estrogénicos no se asociaba con los niveles de fase S.

RE POSITIVOS				
Dinteles positivos (fmol/mg de prot)	>1	>5	>10	>15
FASE S >7	8	8	7	7
FASE S >14	3	3	3	3

RE NEGATIVOS				
Dinteles negativos (fmol/mg de prot)	<1	<5	<10	<15
FASE S >7	0	0	1	1
FASE S >14	0	0	0	0

TABLA 17.- Distribución de los CLOB en función de los receptores de estrógenos y de la fase S.

5.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PLOIDÍA.

El número de muestras correspondientes a cada dintel de positividad de receptores de estrógenos con respecto a su condición de diploide o aneuploide lo podemos observar en la tabla 18. El análisis de estos datos nos permitió observar que la dependencia o independencia hormonal no se relacionaba con el carácter diploide o aneuploide de las muestras.

RE POSITIVOS				
Dinteles positivos (fmol/mg de prot)	>1	>5	>10	>15
DIPLOIDE	11	10	8	8
ANEUPLOIDE	4	4	3	3

RE NEGATIVOS				
Dinteles negativos (fmol/mg de prot)	<1	<5	<10	<15
DIPLOIDE	0	1	3	3
ANEUPLOIDE	0	0	1	1

TABLA 18 .- Distribución de los CLOB en función de los receptores de estrógenos y de la PLOIDIA.

II. RECEPTORES DE PROGESTERONA (RP)

El estudio de las concentraciones de receptores de progesterona en los diferentes subgrupos estudiados mostró los resultados que se pueden ver en la tabla 19:

1.- TEJIDOS NORMALES:

En los 26 tejidos histopatológicamente *NORMALES*, procedentes de exéresis de fibroadenoma, las concentraciones de receptores hormonales de progesterona oscilaron entre 0.5 y 126, con una mediana de 0.1 fmol/mg de proteína.

2.- MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA (MFQ):

Hubo un total de 22 pacientes afectas de mastopatía fibroquística, y las concentraciones de receptores hormonales obtenidas en este grupo estuvieron comprendidas entre 0.5 y 143, con una mediana de 5.55 fmol/mg de proteína.

3.- FIBROADENOMAS (FAD):

Un total de 51 muestras fueron obtenidas de pacientes afectas de fibroadenoma. El rango de valores de RP osciló entre 0.5 y 147, siendo la mediana de 9.6 fmol/mg de proteína.

4.- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI):

La muestra que histológicamente correspondía a *CDI* tenía un tamaño de 273 casos, oscilando las concentraciones de los RP entre 0.5 y 1250, y con un valor de mediana de 12 fmol/mg de proteína.

5.- CARCINOMA LOBULILLAR (CLOB):

En 29 tejidos diagnosticados como *CLI*, las concentraciones de RP estuvieron comprendidas entre 0.5 y 454, siendo la mediana de 32.3 fmol/mg de proteína.

	NORMAL	MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA	FIBROADENOMA	CDI	CLOB
MEDIA	7.98	26.22	25.93	61.95	70.79
TAMAÑO	26	22	51	273	19
MÍNIMO	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
MÁXIMO	126	143	147	1250	454
MEDIANA	0.1	5.55	9.6	12	32.3

TABLA 19.- Concentraciones de receptores de progesterona en los diferentes subgrupos histopatológicos incluidos en el presente estudio.

La aplicación de las pruebas estadísticas demostró que las concentraciones de receptores de progesterona en tejidos normales fueron inferiores a las constatadas en los otros cuatro grupos histopatológicos ($p < 0.001$, y $p < 0.01$).

No se apreciaron diferencias significativas entre las mastopatías fibroquísticas y los fibroadenomas, pero sí cuando relacionamos aquéllas con las dos variantes neoplásicas (CDI y CLOB), presentando este grupo de las mastopatías una menor concentración de los receptores de progesterona, y resultando casi significativo, en el caso de los CDI, con $p < 0.1$, y significativo en el caso de los CLOB ($p < 0.001$).

Igualmente pudimos observar que la relación entre fibroadenoma y los dos tipos de carcinoma, mostró diferencias *significativas* ($p < 0.05$) en el caso de los CLOB, presentando los tumores malignos mayores cifras del receptor. No ocurrió lo mismo con los CDI, en los que no se constataron diferencias significativas.

Tampoco se apreciaron dichas diferencias en las concentraciones del receptor de progesterona entre los dos tipos de carcinomas analizados.

Los resultados de estas comparaciones entre los grupos histológicos podemos verlos reflejados en la tabla 20.

	NORMAL	MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA	FIBROADENOMA	CDI	CLOB.
NORMAL		p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MASTOPATÍA FIBROQUÍSTICA			n.s.	casi signif. p<0.1	p<0.05
FIBROADENOMA				n.s.	p<0.05
CDI					n.s.

TABLA 20. Comparación de diferentes subgrupos histopatológicos según sus niveles de receptores de progesterona. n.s.= no significativo

A. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI).

1.- DIFERENCIAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN FUNCIÓN DE DIFERENTES DINTELES DE POSITIVIDAD. RECEPTORES DE PROGESTERONA POSITIVOS Y NEGATIVOS.

El dintel de positividad más utilizado para los receptores de progesterona es de 10 fmol/mg de proteína, al igual que hemos visto en los casos de análisis de receptores de estrógenos. Al emplearlo y comparar en casos positivos con otros parámetros, obtuvimos los datos reflejados en la tabla 21. Así, vimos que los CDI con receptores de progesterona positivos (RP +), cursaron con:

- 1) Mayores concentraciones de **Receptores de Estrógenos** que los CDI con RP negativos ($p < 0.001$).
- 2) Mayores concentraciones del parámetro **pS2** ($p < 0.05$).
- 3) Mayores concentraciones de **Catepsina D** ($p < 0.01$).
- 4) Concentraciones menores de **EGFR** ($p < 0.05$).
- 5) Menores concentraciones globales de **fase S** ($p < 0.05$).

	RP + (>10)			RP - (>0,<10)			p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana	
RE	143	0.5 1248	38.1	130	0.5 467	9.65	< 0.001
pS 2	143	0.1 261.7	6.3	130	0.1 221	4.1	< 0.05
CAT.D	141	2.7 2676	43.2	130	1.5 177	37.45	< 0.01
EGFR	140	1 105	3.65	128	1 154.8	4.45	< 0.05
FASE S	105	0.3 78	6.2	94	0.8 51.2	8.4	< 0.05

*TABLA 21.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de progesterona, tomando como dintel de positividad la cifra de 10 fmol/mg de proteína.
RE= RECEPTOR DE ESTRÓGENOS; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.*

OTROS DINTELES DE POSITIVIDAD:

Hay otros autores que establecen como dinteles de positividad de las muestras otras cifras de receptores de progesterona. Nosotros hemos tomado cuatro de ellos, obteniendo los siguientes resultados:

1.- Dintel > 1 fmol/mg (tabla 22).

Los carcinomas ductales infiltrantes con receptores de progesterona positivos presentaron sólo:

- mayores concentraciones de *Receptores de Estrógenos* (p<0.001).
- mayores concentraciones de *pS 2* (p<0.05).
- mayores concentraciones de *Catepsina D* (p<0.01).

	RP + (>1)				RP - (>0,<1)				p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana			
RE	226	0.5 1248	28.4	47	0.5 445	4.1	< 0.001		
pS 2	226	0.1 261.7	5.8	47	0.1 88	3.1	< 0.05		
CAT.D	224	1.6 2676	41.1	47	1.5 145	30	< 0.01		
EGFR	222	1 154.8	3.9	46	1 60.9	4.25	n.s.		
FASE S	164	0.3 78	7	35	1.6 42.3	7.3	< 0.1 (casi signif.)		

*TABLA 22.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de progesterona tomando como dintel de positividad la cifra de 1 fmol/mg de proteína.
RE= RECEPTOR DE ESTRÓGENOS; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; n.s.= no significativo*

2.- Dintel > 5 fmol/mg.(tabla 23).

Encontramos en el grupo de CDI con receptores de progesterona positivos:

- mayores concentraciones de *Receptores de Estrógenos* (p<0.001).
- mayores concentraciones de *pS 2* (p<0.001).
- mayores concentraciones de *Catepsina D* (p< 0.01).
- menores concentraciones de *EGFR* (p<0.01).
- menores valores globales de *fase S* (p<0.05).

	RP + (>5)			RP - (>0,<5)			p		
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana			
RE	175	0.5	1248	38	98	0.5	445	7.4	<0.001
pS 2	175	0.1	261.7	7.2	98	0.1	221	1.95	< 0.001
CAT.D	173	1.6	2676	43.2	98	1.5	177	36.7	< 0.01
EGFR	172	1	105	4.75	96	1	154.8	4.75	< 0.01
FASE S	128	0.3	78	6.45	71	1.4	51.2	7.6	< 0.05

*TABLA 23.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de progesterona tomando como dintel de positividad la cifra de 5 fmol/mg de proteína.
RE= RECEPTOR DE ESTRÓGENOS; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.*

3.- Dintel > 15 fmol/ mg.(tabla 24).

En el grupo CDI con receptores de progesterona positivos hubo:

- mayores concentraciones de *Receptores de Estrógenos* (p<0.001).
- mayores concentraciones de *pS 2* (p<0.01).
- mayores concentraciones de *Catepsina D* (p< 0.05).
- menores concentraciones de *EGFR* (p< 0.05).
- menores concentraciones de *fase S* (p<0.01).

	RP + (>15)			RP - (>0,<15)			p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana	
RE	127	0.5 - 1248	42.8	146	0.5 - 467	9.2	< 0.001
pS 2	127	0.1 - 261.7	7.2	146	0.1 - 221	3.45	< 0.01
CAT.D	125	2.7 - 1145	42.8	146	1.5 - 2676	39.45	< 0.05
EGFR	124	1 - 105	3.6	144	1 - 154.8	4.5	< 0.05
FASE S	93	0.3 - 78	6	106	0.8 - 51.2	8.15	< 0.01

TABLA 24.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de progesterona, tomando como dintel de positividad la cifra de 15 fmol/mg de proteína.

RE= RECEPTOR DE ESTRÓGENOS; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.

4.- Dintel > 20 fmol./mg. de proteína (tabla 25).

Utilizando este dintel, aplicado por algunos autores, los CDI con receptores de progesterona positivos presentaron:

- mayores concentraciones de *Receptores de Estrógenos* (p<0.001).
- mayores concentraciones de *pS 2* (p< 0.01).
- mayores concentraciones de *Catepsina D* (p< 0.05).
- menores concentraciones de *EGFR* (p<0.05).
- menores concentraciones de *fase S* (p<0.01).

	RP + (>20)			RP - (>0,<20)			p
	n	intervalo	mediana	n	intervalo	mediana	
RE	117	0.5 1248	42.7	156	0.5 467	11.85	< 0.001
pS 2	117	0.1 261.7	6.7	156	0.1 221	3.8	< 0.01
CAT.D	115	2.7 1145	42.27	156	1.5 2676	39.85	< 0.05
EGFR	114	1 105	3.55	154	1 154.8	4.45	< 0.05
FASE S	85	0.3 78	5.8	114	0.8 51.2	8.2	< 0.01

TABLA 25.- Diferencias biológicas de los CDI clasificados en función de los receptores de progesterona, tomando como dintel de positividad la cifra de 20 fmol/mg de proteína.

RE= RECEPTOR DE ESTRÓGENOS; EGFR= RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO.

2.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y NÚMERO DE ADENOPATÍAS INFILTRADAS.

El total de casos analizados correspondientes a CDI con receptores de progesterona medidos y sin adenopatías infiltradas fue de 133. Por contra, hubo 126 casos con ganglios afectos.

Hemos analizado la posible relación entre el número de ganglios axilares infiltrados encontrados en la disección quirúrgica, y la positividad o negatividad para receptores de progesterona, utilizando como dintel de positividad 10 fmol/mg de proteína. Tal como se puede observar en las tablas 26 y 27, utilizando este dintel estándar, no observamos diferencias significativas; sin embargo, cuando consideramos 15 fmol como dintel, los tumores con receptores de progesterona negativos presentaron mayor número de casos con afectación superior a diez ganglios ($p=0.05$).

	RP POSITIVOS					RP NEGATIVOS				
	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
N+	105	84	69	63	57	17	43	56	64	69
N+ >3	42	31	26	23	21	6	19	23	27	28
N+ >10	7	3	3	1	1	0	5	5	7	1

TABLA 26.- Distribución de los CDI en función de los receptores de progesterona y el NÚMERO DE ADENOPATÍAS infiltradas.

RP <15 vs >15	p
ADENOPATÍAS positivas	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >3	n.s.
Nº ADENOPATÍAS positivas >10	CASI SIGNIFICATIVO (P=0.05)

TABLA 27.-Niveles de significación estadística según dinteles de positividad de receptores de progesterona en CLOB.

3.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y TAMAÑO TUMORAL.

Otra de las variables que hemos analizado es el tamaño de la pieza tumoral, viendo su posible relación con la positividad o negatividad de los receptores de progesterona. Los casos totales correspondientes a CDI con tamaño y receptores de progesterona mensurables fueron 225. Tomamos para el análisis dos grupos de piezas: aquéllas cuyo tamaño era mayor de dos centímetros, y las que superaban los cinco centímetros. El número de casos obtenidos en cada grupo lo podemos ver en la tabla 28.

Tras el análisis estadístico, no obtuvimos ninguna relación entre la dependencia o independencia hormonal y el tamaño de los tumores estudiados en ninguno de los dinteles de positividad para receptores de progesterona.

	RP POSITIVOS					RP NEGATIVOS				
Dinteles fmol/mg prot	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
TAMAÑO>2cm	83	64	52	45	40	19	38	50	57	62
TAMAÑO>5cm	7	6	9	3	3	2	3	6	6	6

TABLA 28.- Distribución de los CDI en función de los receptores de progesterona y del TAMAÑO tumoral.

4.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y FASE S.

La fase S fue analizada en un total de 199 muestras. Tomamos como referencias del análisis: los valores de fase S mayor del 7%, y del 14% (ver tabla 29).

Aplicando el dintel de 10 fmol, no encontramos diferencias entre los grupos estudiados.

Con dintel de 20 fmol, los tumores hormonoindependientes mostraron mayor número de casos con fase S mayor del 14% ($p=0.00000$).

Estos resultados pueden verse en la tabla 30.

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
Fase S>7	82	62	47	41	36	16	39	53	60	65
FaseS>14	25	17	13	12	10	8	17	21	22	82

TABLA 29.- Distribución de los CDI en función de los receptores de progesterona y de la FASE S.

RP <20 vs >20	p
FASE S >7	n.s.
FASE S >14	0.00000

TABLA 30.- Niveles de significación estadística según dinteles de positividad de los receptores de progesterona, en tumores CDI.

5.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y PLOIDÍA.

La distribución numérica de los tumores según su carácter de diploides o aneuploides puede verse en la tabla 31. El total de casos de tumores con ploidía mensurable fue de 215.

Tras el estudio estadístico, sólo objetivamos una tendencia a mayor número de tumores diploides en los casos de receptores de progesterona positivos, utilizando los dinteles de 5 y 10 fmol/mg de proteína ($p=0.07$ y $p=0.09$ respectivamente), resultados que pueden verse en la tabla 32.

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
DIPLOIDE	89	72	61	52	48	14	36	47	56	60
ANEUPLOIDE	69	49	39	35	32	18	41	49	55	57

TABLA 31.- Distribución de los CDI en función de los receptores de progesterona y de la PLOIDIA.

RP <5 vs >5	p
DIPLOIDE	CASI SIGNIF. $p=0.07$
RP <10 vs >10	p
DIPLOIDE	CASI SIGNIF. $p=0.09$

TABLA 32.- Niveles de significación según dinteles de positividad de los receptores de progesterona en tumores CDI

B. CARCINOMA LOBULILLAR.

1.- DIFERENCIAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS EN FUNCIÓN DE DIFERENTES DINTELES DE POSITIVIDAD. RECEPTORES DE PROGESTERONA POSITIVOS Y NEGATIVOS.

Como en los CDI, el nivel de positividad para receptores de progesterona que más se utiliza es el de 10 fmol/mg de proteína.

No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas entre el grupo de tumores hormonodependientes (receptores de progesterona positivos), y el grupo de hormonoindependientes (receptores de progesterona negativos), esto es: *receptores de estrógenos, pS 2, Catepsina D, y EGFR.*

En el caso de la variable *fase S*, las comparaciones no pudieron establecerse debido al escaso tamaño muestral.

Calculamos también los parámetros con los otros dinteles de positividad, ya utilizados en el caso de CDI, obteniendo los siguientes resultados:

1.- Dintel > 1 fmol/ mg.:

Los tamaños muestrales del grupo con receptores de progesterona negativos fueron muy pequeños, no permitiendo establecer comparaciones con el grupo de tumores hormonodependientes.

2.- Dintel > 5 fmol/mg:

La comparación resultó no significativa en los parámetros *receptores de estrógenos, pS 2, Catepsina D y EGFR*.

En el análisis de la *fase S*, no se pudo realizar comparación al contar con un tamaño muestral pequeño.

3.- Dintel > 15 fmol/mg:

En las cinco variables del análisis resultó no existir ninguna diferencia entre el grupo de tumores hormonalmente dependientes y el de tumores hormonalmente independientes.

4.- Dintel > 20 fmol/mg:

El comportamiento en el análisis de los cinco parámetros que ya hemos comentado no mostró diferencias.

2.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y NÚMERO DE ADENOPATÍAS INFILTRADAS.

Al igual que con los CDI, estudiamos si en este grupo anatomopatológico existían diferencias significativas al comparar grupos de diferente afectación ganglionar (ver tabla 33). Contabilizamos un total de 11 casos de carcinoma lobulillar con receptores de progesterona mayores de cero y que no presentaban afectación ganglionar. El número de muestras que presentaron ganglios infiltrados fue de seis.

No se constató una relación significativa entre la positividad-negatividad de los receptores de progesterona y la afectación ganglionar, es decir: la positividad o negatividad de los receptores de progesterona no se relaciona con el número de adenopatías afectadas.

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
N+	6	6	6	6	6	0	0	0	0	0
N+ >3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0
N+ >10	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

TABLA 33.- Distribución de los CLOB. en función de los receptores de progesterona y del número de ADENOPATÍAS infiltradas.

3.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y TAMAÑO TUMORAL.

En la tabla 34 podemos observar la distribución de los carcinomas lobulillares según los diferentes dinteles de positividad para receptores de progesterona y el tamaño tumoral. Hubo un total de 16 casos de carcinomas lobulillares con receptores de progesterona mayores de cero y tamaño mensurable. El análisis de estos datos (ver tabla 35) mostró que los tumores hormonoindependientes presentaban más frecuentemente un tamaño mayor de cinco centímetros, aunque las diferencias rozaron el nivel de significación estadística ($p=0.06$).

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
TAMAÑO>2cm	5	4	4	4	4	1	2	2	2	2
TAMAÑO>5cm	1	0	0	0	0	1	2	2	2	2

TABLA 34.- Distribución de los CLOB. en función de los receptores de progesterona y del TAMAÑO TUMORAL

<i>RP <5 vs >5</i>	p
TAMAÑO >2	n.s.
TAMAÑO >5	0.06
<i>RP <10 vs >10</i>	p
TAMAÑO >2	n.s.
TAMAÑO > 5	0.06
<i>RP <15 vs >15</i>	p
TAMAÑO >2	n.s.
TAMAÑO >5	0.06
<i>RP <20 vs >20</i>	p
TAMAÑO >2	n.s.
TAMAÑO >5	0.06

TABLAS 35.- Niveles de significación estadística según dinteles de positividad de receptores de progesterona en CLOB.

4.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y FASE S.

Los dinteles de positividad para la fase S fueron, como en los CDI: mayor del 7% y del 14%. La distribución de casos resultante fue la que refleja la tabla 36, con un total de casos de catorce. El análisis efectuado mostró la nula relación entre la dependencia hormonal y la fase S, independientemente del dintel de positividad utilizado para receptores de progesterona.

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
faseS>7	6	4	4	4	4	2	4	4	4	4
faseS>14	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2

TABLA 36.- Distribución de los CLOB. en función de los receptores de progesterona y de la FASE S.

5.- RELACIÓN ENTRE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y PLOIDÍA.

Contabilizamos un total de 15 muestras correspondientes a carcinomas lobulillares con receptores de progesterona y ploidía analizados.

El número de muestras correspondientes a cada dintel de positividad de receptores de progesterona con respecto a su condición de diploide o aneuploide lo podemos observar en la tabla 37.1

El análisis estadístico que se muestra en la tabla 37.2 permite deducir que:

- al aplicar dintel de 15 fmol, los tumores hormonodependientes presentaron un mayor número de casos diploides ($p=0.04$).

RP POSITIVOS						RP NEGATIVOS				
Dinteles	>1	>5	>10	>15	>20	<1	<5	<10	<15	<20
DIPLOIDE	10	9	8	7	7	1	2	3	0	4
ANEUPLOIDE	3	2	2	2	2	1	2	2	2	2

TABLA 37.1.- Distribución de los CLOB. en función de los receptores de progesterona y de la PLOIDIA.

<i>RP <15 vs >15</i>	p
DIPLOIDE	0.04
ANEUPLOIDE	n.s.

TABLA 37.2.- Niveles de significación estadística según dinteles de positividad de receptores de progesterona en tumores CLOB

III. COMPARACIÓN DEL COMPORTAMIENTO AISLADO DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS FRENTE AL DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA EN CARCINOMAS DUCTALES INFILTRANTES (CDI). CORRELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

Al analizar el comportamiento del receptor hormonal de estrógenos frente al de receptores de estrógenos y de progesterona conjuntos, y correlacionarlo con otros parámetros clínico-biológicos, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- la fase S presentó una tendencia a ser mayor en los casos de receptores de estrógenos negativo ($p < 0.1$) frente a los RE-RP+
- tendencia general a presentar mayor tamaño los casos con receptores de estrógenos negativo frente a RE-RP+ ($p < 0.1$).

FASE S	min	max	p 50	p25	p75
RE-	0.9	51.2	8	4	12.4
RE-RP+	0.9	16.9	6	2.4	9.6

TAMAÑO	min	max	p 50	p25	p75
RE-	0.16	13	2	1.5	3
RE-RP+	0.4	5	1.8	1.2	2.5

IV. COMPARACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS SEGÚN EL ESTADO MENOPÁUSICO, Y SU RELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

1.- PREMENOPÁUSICAS.

En las mujeres premenopáusicas merecen destacarse los siguientes puntos:

- pS 2.- Tendencia a mayores concentraciones de este parámetro en los casos en que el receptor de estrógenos fue positivo respecto de RE+RP- ($p < 0.1$).
- EGFR.- Tendencia a mayores concentraciones globales de EGFR, en los casos con receptores estrogénicos negativos ($p < 0.1$). Cuando ambos receptores son negativos, el EGFR presenta mayores valores; pero si el receptor de progesterona es positivo, hay una tendencia ($p < 0.1$) a presentar menores cifras de EGFR.

<i>pS 2</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+	0.1	261.7	7.8	1.3	24.8
RE+RP-	0.1	221	5.5	1.25	25.2

<i>EGFR</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE-	1	44.9	5.2	2.6	14.5
RE-RP-	1	44.9	6.1	3	15.3
RE-RP+	1	35.6	4.8	2.2	11.8

<i>pS 2</i>	p
RE+/ RE+RP-	< 0.1

<i>EGFR</i>	p
RE-/ RE-RP-	< 0.1
RE-/ RE-RP+	< 0.1

2.- POSTMENOPÁUSICAS.

En las mujeres postmenopáusicas merecen especial atención los siguientes aspectos:

- **Catepsina D.-** Se constataron mayores concentraciones de la proteasa ($p < 0.05$) en los casos RE+ y RP-. También hubo tendencia a mayores cifras globales en los casos en que los receptores de progesterona eran positivos, en comparación con los tumores con receptores de estrógenos negativos ($p < 0.1$).
- **EGFR.-** Cursaron con concentraciones menores los casos con receptores estrogénicos positivos ($p < 0.01$) frente a tumores RE+RP-

CATEPSINA D	min	max	p 50	p25	p75
RE+	2.7	2676	43.3	25.5	72.3
RE-	1.5	126	43.7	23.4	71.8
RE+RP-	11.6	177	22.6	35.1	50.4
RE-RP+	19.3	114	53.1	33.6	77.6

EGFR	min	max	p 50	p25	p75
RE+	1	127	2.9	1.4	5.8
RE+RP-	1	127	3.1	1.5	6.4

Catepsina D	p
RE+/ RE+RP-	< 0.05
RE-/ RE-RP+	< 0.1

EGFR	p
RE+/ RE+RP-	< 0.01

V. RELACIÓN ENTRE RECEPTORES HORMONALES Y PARÁMETROS CLÍNICO-BIOLÓGICOS.

1.- GLOBALES.

Al analizar los porcentajes de positividades con los distintos parámetros clínico-biológicos estudiados, no encontramos diferencias significativas en ninguno de ellos. El conjunto de datos puede verse en las siguientes tablas.

TAMAÑO	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
>2 cm	69/151	44/96	22/22	36/80	28/52	8/27
>5 cm	5/151	3/96	2/22	4/80	4/4	0/27

CATEPSINA D	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
>40.6	92/181	60/111	27/61	48/97	32/66	16/30

FASE S	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
>7	62/128	37/84	24/42	39/71	29/50	10/21
>14	22/128	12/84	10/42	12/71	11/50	1/21

EGFR	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
>4.5	62/174	39/110	21/59	56/97	42/66	14/30

PLOIDIA	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
DIPLOIDES	73/139	48/88	24/47	36/78	23/54	13/24
ANEUPLOIDES	53/139	30/88	21/47	37/78	28/54	9/24

ADENOPATIAS	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
>3	28/175	20/109	5/57	24/91	18/61	6/29
>10	1/175	1/109	0/57	7/91	5/61	2/29

METASTASIS	RE+	RE+RP+	RE+RP-	RE-	RE-RP-	RE-RP+
SI	9/153	7/102	2/47	5/79	4/49	1/29
NO	144/153	95/102	45/47	74/79	45/49	28/29

2.- PREMENOPÁUSICAS.

Ninguno de los parámetros analizados en mujeres premenopáusicas presentó diferencias con respecto a la positividad o negatividad de los receptores hormonales.

3.- POSTMENOPÁUSICAS.

Los tumores de mujeres postmenopáusicas no presentaron diferencias en los parámetros clínicos y biológicos analizados, en relación con los receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

RESUMEN: Los datos que hemos obtenido en nuestro estudio, al comparar el comportamiento aislado de los receptores de estrógenos frente al de receptores de estrógenos y progesterona, podemos resumirlos de la siguiente manera :

GLOBALMENTE:

- los tumores con receptores de progesterona positivos mostraron una tendencia ($p<0.1$) a presentar menor fase S.
- igualmente, tendieron a presentar menor tamaño en los casos en los que los receptores estrogénicos eran negativos ($p<0.1$).
- en el resto de parámetros biológicos, la determinación de los receptores de progesterona no se asoció con resultados significativos.

PREMENOPÁUSICAS:

- los tumores con receptores de progesterona negativos presentaron una tendencia ($p<0.1$) a cursar con menores valores de pS2.
- los tumores con receptores de progesterona positivos presentaron una tendencia ($p<0.1$) a cursar con menores valores de EGFR que los que consideraban aisladamente el receptor de estrógenos negativo . Igualmente, los tumores con receptores de progesterona negativos presentaron una tendencia a cursar con mayores valores de EGFR si , además, presentaban conjuntamente el receptor de estrógenos negativo ($p<0.1$).
- el receptor de progesterona no presentó diferencias al analizar el tamaño y las adenopatías infiltradas.

POSTMENOPÁUSICAS:

- los tumores con receptores de progesterona positivos mostraron una tendencia ($p < 0.1$) a presentar mayores cifras de catepsina D que si consideráramos aisladamente el receptor de estrógenos negativo. Además, los tumores en los que el receptor de progesterona era negativo, aunque el receptor de estrógenos fuese positivo, presentaban menores concentraciones de catepsina D que los tumores con receptores estrogénicos positivos aisladamente ($p < 0.05$).
- los tumores con receptores de progesterona negativos mostraron mayores valores de EGFR que los receptores de estrógenos negativos considerados aisladamente ($p < 0.01$).
- no encontramos diferencias al analizar tamaño tumoral y adenopatías infiltradas.

VI. COMPARACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS DOS RECEPTORES HORMONALES COMBINADOS ENTRE SÍ EN CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE. CORRELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

Hemos analizado las diferencias existentes al comparar dos receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) entre sí, y su relación con otros parámetros clínico-biológicos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Proteína pS 2 : tal y como se expone en las tablas siguientes, obtuvimos mayores valores de pS 2 cuando ambos receptores eran positivos frente a tumores con ambos receptores negativos ($p < 0.001$). Asimismo, cuando el receptor de estrógenos fue negativo, la positividad del receptor de progesterona también determinó mayores cifras de pS 2 ($p < 0.05$), lo cual nos lleva a sugerir que en los casos de tumores con receptores de estrógenos negativos, es conveniente dosificar también el receptor de progesterona.

pS2	min	max	p50	p25	p75
RE+RP+	0.1	261.7	6.5	1.3	25
RE-RP-	0.1	322	1.9	0.15	9.6
RE+RP-	0.1	221	8.5	1.4	26.9
RE-RP+	0.1	214	5.5	1	18.1

pS2	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.001
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	<0.001
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

CATEPSINA D: tal y como vemos en las tablas, este parámetro presentó mayores valores en los casos en que ambos receptores fueron positivos, en relación a cuando ambos eran negativos ($p < 0.01$) y con RE+RP- ($p < 0.05$).

CATEPSINA D	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	2.7	2676	43.2	30.3	73.3
RE-RP-	1.5	138	38.55	16.8	61.7
RE+RP-	11.6	177	37.3	25.1	61.5
RE-RP+	3.5	114	43.7	28.3	70.5

CATEPSINA D	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	<0.05
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

EGFR: los tumores RE – RP+ mostraron mayores valores de EGFR que los RE+RP+ ($p < 0.05$); sin embargo, cuando el receptor de estrógenos era positivo, aunque el receptor de progesterona fuese negativo, el tumor presentó menos EGFR ($p < 0.001$). Por último, existió una tendencia a menores valores de EGFR, en los tumores que presentaron el receptor de progesterona positivo, aun cuando el receptor de estrógenos fuese negativo ($p < 0.1$). Estos datos los podemos ver reflejados en las tablas siguientes:

EGFR	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	105	3.25	10.8	6.8
RE-RP-	1	154.8	6.15	3.1	16
RE+RP-	1	127	3.7	1.5	6
RE-RP+	1	43.3	4.2	2.8	7.3

EGFR	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.001
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	<0.05
RE-RP-/RE+RP-	<0.001
RE-RP-/RE-RP+	casi signif. $p < 0.1$

FASE S: tal como podemos ver en las tablas, el dato más significativo fue que los tumores en los que el receptor de progesterona fue positivo, la fase S presentó menores valores ($p < 0.05$) que los casos en los que los dos receptores eran negativos.

FASE S	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.3	78	6.2	3.85	10.15
RE-RP-	0.9	51.2	8.95	4.4	13.2
RE+RP-	1.4	38.9	7.4	4.9	12.2
RE-RP+	0.9	16.9	6	2.4	9.6

FASE S	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.05
RE+RP+/RE+RP-	casi signif. $p < 0.1$
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

ADENOPATÍAS: los tumores con ambos receptores negativos presentaron más adenopatías infiltradas que los casos en los que ambos receptores fueron positivos ($p < 0.01$), y que en los RE+RP- ($p < 0.01$), datos que vienen reflejados en las tablas que se muestran a continuación.

ADENOPATÍAS	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	14	2	1	4
RE-RP-	1	28	4	2	7
RE+RP-	1	10	2	1	3
RE-RP+	1	16	4	1	8

ADENOPATÍAS	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	<0.01
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

TAMAÑO: tal y como muestran las tablas adjuntas, el dato más relevante que obtuvimos, fue que los tumores RE+RP+, en comparación con los RE-RP+, presentaron mayor tamaño ($p < 0.05$); mientras que en los tumores con receptores estrogénicos negativos, la positividad para el receptor de progesterona se asoció a un menor tamaño ($p < 0.05$).

TAMAÑO	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.6	8	2	1.5	3
RE-RP-	0.16	13	2.5	1.9	3
RE+RP-	0.9	8	2	1.5	2.65
RE-RP+	0.4	5	1.8	1.2	2.5

TAMAÑO	p
RE+RP+/RE- RP-	n.s.
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	<0.05
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

VII. COMPARACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE AMBOS RECEPTORES HORMONALES SEGÚN EL ESTADO MENOPÁUSICO, Y SU RELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS.

Analizamos los mismos parámetros dependiendo del estado menopáusico de la paciente, estableciendo así dos grandes grupos: premenopáusicas y postmenopáusicas.

1.-PREMENOPÁUSICAS.

CATEPSINA D: como podemos observar en las tablas siguientes, los tumores en los que el receptor de estrógenos fue positivo presentaron mayores valores de Catepsina D frente a los que tenían ambos receptores negativos ($p < 0.05$); sin embargo, el receptor de progesterona positivo no fue capaz de mostrar esta característica cuando el de estrógenos era negativo.

<i>CATEPSINA D</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	17.2	1139	36.9	30.6	60.1
RE-RP-	1.6	57.7	20.1	10	45.4
RE+RP-	15.9	85.3	51.05	29.2	80
RE-RP+	3.5	89.5	35.3	28.3	41.4

<i>CATEPSINA D</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	<0.05
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

EGFR: podemos ver reflejado en las tablas que los casos RE-RP- vs RE+RP+ presentaron mayores valores de EGFR ($p < 0.01$), y además, la positividad para el receptor de estrógenos o de progesterona también se acompañó de menores concentraciones de EGFR ($p < 0.05$).

<i>EGFR</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	21.3	3.6	2.2	6.9
RE-RP-	1	44.9	6.1	3	15.3
RE+RP-	1	6.2	4.3	1.7	4.7
RE-RP+	1	35.6	4.8	2.2	11.8

<i>EGFR</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	<0.05
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

FASE S: no pudimos constatar más que una tendencia a presentar mayor proliferación global en aquellos tumores en los que ambos receptores hormonales fueron negativos frente a los casos en que ambos receptores fueron positivos.

<i>FASE S</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1.4	41	5.1	3.45	9.3
RE-RP-	1.9	26.7	11.8	4	13.2

<i>FASE S</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	CASI SIGN. P<0.1
RE+RP+/RE+RP-	TAMAÑO PEQ
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	TAMAÑO PEQ
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

ADENOPATÍAS: lo único significativo fue que los tumores RE+RP+ cursaron con menor número de adenopatías infiltradas que los RE-RP- ($p < 0.05$).

ADENOPATÍAS	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	10	2	1	4
RE-RP-	2	8	6	3	7

ADENOPATÍAS	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.05
RE+RP+/RE+RP-	TAM. PEQ
RE+RP+/RE-RP+	TAM. PEQ
RE-RP-/RE+RP-	TAM. PEQ
RE-RP-/RE-RP+	TAM. PEQ

TAMAÑO: los tumores con receptores de progesterona aisladamente, aunque el receptor de estrógenos fuese negativo, presentaron menor tamaño tumoral ($p < 0.05$), tal como podemos apreciar en las siguientes tablas.

TAMAÑO	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.8	6	2	1.6	3
RE-RP-	1	10	2.5	2	2.5
RE+RP-	1.5	2.5	2.25	1.5	2.5
RE-RP+	0.6	4.5	1.5	1.1	1.9

TAMAÑO	p
RE+RP+/RE- RP-	n.s.
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	<0.05
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

2.- POSTMENOPÁUSICAS.

Proteína pS 2: tal como podemos ver en las tablas siguientes, los tumores RE+RP+ presentaron mayores valores de pS 2 respecto a los tumores RE-RP- ($p < 0.01$) y a los RE-RP+ ($p < 0.05$).

<i>pS 2</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.1	261.7	8.75	1.2	24.3
RE-RP-	0.1	322	7.6	0.5	21.8
RE+RP-	0.1	221	5.5	1.25	25.2
RE-RP+	0.1	103.3	2.6	0.6	8.1

<i>pS 2</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	<0.05
RE-RP-/RE+RP-	CASI SIGN. P<0.1
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

CATEPSINA D: Los tumores RE+RP+ presentaron mayores concentraciones de catepsina D, respecto a los tumores RE-RP- ($p < 0.05$) y RE+RP- ($p < 0.01$). Igualmente, los tumores RE-RP+ cursaron con mayores valores de catepsina D que los RE-RP- ($p < 0.05$).

<i>CATEPSINA D</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	2.7	2676	53.3	27.9	80.2
RE-RP-	1.5	126	30.9	15.5	65.5
RE+RP-	11.6	177	35.1	22.6	50.4
RE-RP+	19.3	114	53.1	33.6	77.6

<i>CATEPSINA D</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.05
RE+RP+/RE+RP-	<0.01
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	<0.05

EGFR: hubo una tendencia a mayores valores de EGFR en los tumores RE+RP+ comparados con los RE-RP+ ($p < 0.1$). Asimismo, la positividad para ambos receptores determinó menores concentraciones de EGFR ($p < 0.01$), y en los tumores con receptores de progesterona negativos la positividad para el receptor de estrógenos conllevó también menores cifras del receptor ($p < 0.05$). Estos datos podemos verlos en las tablas a continuación.

<i>EGFR</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	105	2.95	1.55	6.1
RE-RP-	1	4409	6.1	3	15.3
RE+RP-	1	127	3.1	1.5	6.4
RE-RP+	1	35.6	4.8	2.2	11.8

<i>EGFR</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	CASI SIGN.P<0.1
RE-RP-/RE+RP-	<0.05
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

FASE S: la positividad para ambos receptores se asoció a menores valores de fase S global ($p < 0.05$), y en los tumores con receptores de estrógenos negativos, la positividad para el receptor de progesterona también se reflejó con una tendencia a menores valores de fase S ($p < 0.1$).

<i>FASE S</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.3	24.3	5.8	3.7	7.4
RE-RP-	0.9	51.2	8.6	4.8	16.4
RE+RP-	1.6	38.9	7.1	4.7	14.2
RE-RP+	1.2	16.9	8	2.4	10.7

<i>FASE S</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.05
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	CASI SIGN P<0.1

ADENOPATÍAS: el receptor de progesterona por sí solo no fue capaz de determinar un menor número de adenopatías afectas en casos de receptores estrogénicos negativos, tal como podemos observar en las tablas siguientes. Sin embargo, la positividad para el receptor de estrógenos sí implicó un menor número de ganglios afectados.

<i>ADENOPATÍAS</i>	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	1	9	3	1	4
RE-RP-	1	28	5.5	3	12
RE+RP-	1	10	2	1	2
RE-RP+	1	16	2	1	8

<i>ADENOPATÍAS</i>	p
RE+RP+/RE- RP-	<0.01
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	<0.01
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

TAMAÑO: ninguna comparación resultó significativa, por lo que interpretamos que en este grupo de pacientes, el parámetro receptor de progesterona en nuestro estudio no determinaba un mayor o menor tamaño tumoral en las pacientes postmenopáusicas.

TAMAÑO	min	max	p 50	p25	p75
RE+RP+	0.6	8	2	1.5	3
RE-RP-	0.5	13	2.4	1.8	3.5
RE+RP-	0.9	8	2	1.5	3
RE-RP+	0.4	5	1.95	1.2	3

TAMAÑO	p
RE+RP+/RE- RP-	n.s.
RE+RP+/RE+RP-	n.s.
RE+RP+/RE-RP+	n.s.
RE-RP-/RE+RP-	n.s.
RE-RP-/RE-RP+	n.s.

VIII. RELACIÓN ENTRE RECEPTORES HORMONALES Y PARÁMETROS CLÍNICO-BIOLÓGICOS.

1.- GLOBALES.

- TAMAÑO: no hubo ningún tipo de diferencia significativa al considerar los dos receptores hormonales y el tamaño del tumor tomando como dinteles 2 ó 5 cm., tal como podemos observar en las tablas adjuntas.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>2 cm	44/96	22/48		28/52	8/27
>5 cm	3/96	2/48		4/52	0/27

- CATEPSINA D: tampoco encontramos diferencias significativas al analizar este parámetro tomando como dintel de positividad la cifra de 40.6 fmol/mg de proteína.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>40.6	60/111	27/61		32/66	0/30

- FASE S: utilizando como dinteles de positividad 7% y 14% no observamos diferencias significativas en los grupos de tumores clasificados en función de los dos tipos de receptores

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>7	37/84	24/42		29/50	10/21
>14	12/84	10/42		11/50	1/21

- EGFR: los tumores RE-RP- presentaron más frecuentemente valores de EGFR >4.5, respecto a los RE+RP+ (p=0.03), y respecto a los RE+RP-.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>4.5	39/110	21/59		42/66	14/30

- PLOIDÍA: no hubo diferencias en ninguno de los grupos estudiados al considerar la ploidía y la positividad o negatividad para ambos receptores.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
DIPLOIDES	48/88	24/47		23/54	13/24
ANEUPLOIDES	30/88	21/47		28/54	9/24

- ADENOPATÍAS: tal y como se puede observar en la tabla adjunta, tampoco obtuvimos ningún resultado estadísticamente significativo que diferenciase la afectación ganglionar mayor de 3 ó mayor de 10 ganglios respecto al estado de los receptores hormonales

N+	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>3	20/109	5/57		18/61	6/29
>10	1/109	0/57		5/61	2/29

- **METÁSTASIS:** no hubo diferencias en la existencia o no de metástasis en ninguno de los grupos estudiados.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
SI	7/102	2/47		4/49	1/29
NO	95/102	45/47		45/49	28/29

2.- PREMENOPÁUSICAS.

EGFR.- Los tumores RE-RP- tuvieron tendencia a presentar con mayor frecuencia valores de EGFR superiores a 4.5, respecto a los tumores RE+RP+ ($p < 0.1$). La positividad para el receptor de progesterona no predijo diferencias en las concentraciones del EGFR, tal como puede apreciarse en la siguiente tabla.

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>4.5	9/29	2/6		9/11	2/9

ADENOPATÍAS.- La positividad para el receptor de progesterona no resultó útil para valorar el número de ganglios afectados en nuestro estudio. Es mas, los tumores RE-RP+ tuvieron una tendencia a presentar, respecto a los RE+RP+, más frecuentemente afectación superior a diez ganglios axilares ($p = 0.08$), tal como puede apreciarse en la tabla adjunta.

N+	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>3	5/28	1/6		4/11	3/9
>10	0/28	0/6		0/11	1/9

3.- POSTMENOPÁUSICAS.

FASE S.- nuestro estudio no encontró que la positividad para el receptor de progesterona indicase distinta proliferación tomando como dinteles de positividad 7 ó 14% .

	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>7	18/47	14/28		15/29	8/13
>14	6/47	7/28		9/29	1/13

ADENOPATÍAS.- Los tumores RE-RP-, presentaron más frecuentemente afectación superior a diez ganglios axilares, respecto a los tumores RE+RP+ ($p=0.003$) y a los RE+RP- ($p=0.02$); además, también cursaron más frecuentemente con afectación mayor a tres ganglios, respecto a los RE+RP- ($p=0.01$). Asimismo, hubo una tendencia en los tumores RE-RP- a presentar afectación de más de tres ganglios, respecto a los tumores RE+RP+ ($p=0.08$); y también se observó tendencia a presentar más de diez adenopatias en los tumores RE-RP+, respecto de los RE+RP+ ($p=0.07$). Podemos ver los datos en la tabla adjunta.

N+	RE+RP+	RE+RP-		RE-RP-	RE-RP+
>3	10/61	3/37		12/32	3/18
>10	0/61	0/37		5/32	1/18

RESUMEN:

GLOBALMENTE:

- los tumores RE-RP+ presentaron menores concentraciones de EGFR, reducida fase S, inferior tamaño y mayores concentraciones de pS2 que los tumores RE-RP-.
- los tumores RE+RP- presentaron mayores concentraciones de pS2, menores concentraciones de EGFR y menor número de adenopatías infiltradas que los RE-RP-. Igualmente, cursaron con menores concentraciones de catepsina D y tendencia a mayores valores de fase S que los tumores RE+RP+.

PREMENOPÁUSICAS:

- los tumores RE-RP+ presentaron menores concentraciones de EGFR y menor tamaño que los RE-RP-.
- los tumores RE+RP- cursaron con mayores concentraciones de catepsina D y menores concentraciones de EGFR que los RE-RP-.

POSTMENOPÁUSICAS:

- los tumores RE-RP+ presentaron mayores concentraciones de catepsina D y tendencia a menor fase S que los RE-RP-; así como con menores concentraciones de pS2 que los RE+RP+.
- los tumores RE+RP- cursaron con menores concentraciones de catepsina D que los RE+RP+, y con menores concentraciones de EGFR y menor número de ganglios axilares infiltrados que los RE-RP-.

7.- DISCUSIÓN

I.- LOS RECEPTORES HORMONALES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA (RE Y RP).

1.- SIGNIFICADO PRONÓSTICO Y PREDICTIVO DE LOS RECEPTORES HORMONALES.

Los receptores hormonales se han convertido en marcadores tumorales con valor pronóstico, y predictivo, incluyéndose como un parámetro más, y de gran importancia y relevancia, para clasificar el riesgo en las pacientes afectas de cáncer de mama (96). Entre las variables que se suelen manejar para evaluar la respuesta a los tratamientos podemos destacar la supervivencia global (SG) de los pacientes y el intervalo libre de enfermedad (ILE), entendido este último como el periodo de tiempo que transcurre entre el tratamiento aplicado y el primer signo de recurrencia de la enfermedad. Enlazan estas cuestiones el hecho de la utilización y la interpretación de parámetros biológicos de una patología concreta con la necesidad del paciente de informarse sobre el estado de su enfermedad, y el derecho a que se le ofrezca dicha información por parte del facultativo, como vamos a ir comentando posteriormente.

Diversos estudios concluyen que pacientes afectados de tumores con receptores de estrógenos positivos presentan mayor supervivencia e intervalo libre de enfermedad, y casi todos los autores parecen coincidir en su valor pronóstico sobre la supervivencia global (47,53,156,162). El estado de los receptores hormonales es considerado por ciertos grupos un indicador pronóstico tan bueno como el estado ganglionar, e incluso otros

establecen que es el factor pronóstico más importante después de ganglios. Con estos datos debemos preguntarnos su relevancia o valor médico-legal, con respecto a una serie de cuestiones que pueden desatar ciertas controversias.

En la tabla 38 presentamos diferentes trabajos que hacen referencia al valor del receptor de estrógenos como factor pronóstico del intervalo libre de enfermedad (ILE) o de la supervivencia global (SG). Podemos ver que el único trabajo que no demuestra su asociación con el ILE o la SG es el realizado en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, mientras que el resto de estudios (donde advertimos que los pacientes no han sido seleccionados y forman grupos más o menos heterogéneos), sí permiten afirmar que la positividad del receptor de estrógenos se relaciona con un mejor ILE y con una mejor supervivencia global.

REFERENCIA	NÚMERO PACIENTES	RE +(%)	Asociacion con ILE o con SG
De Sombre (63)	93	72	SI
Pertschuck (196)	339 (E I y II) 228 (E III y IV)	53 36	SI NO
Reiner (211)	426	71	SI
Cowen (52)	141	26	SI
Seymour (250)	33	42	SI
Andersen (9)	309	75	SI
Querzoli (205)	210	72	SI
Beck (23)	789	84	SI
Stierer (263)	288	81	SI
Molino (170)	405	62	SI

Tabla 38.- Relación del estado del receptor de estrógenos con Intervalo Libre de Enfermedad o con Supervivencia Global

Relacionando el estado de los receptores de estrógenos con otros parámetros que a largo plazo son predictores de ILE o de SG, nosotros hemos observado que los tumores con receptores de estrógenos negativos presentaban con mayor frecuencia una afectación mayor a diez ganglios axilares, por lo que puede considerarse esta negatividad del receptor de estrógenos como un factor pronóstico negativo en los CDI de mama, teniendo en cuenta que la existencia de afectación ganglionar axilar mayor a diez ganglios es un factor de mal pronóstico en la enfermedad. Precisando aún más, algunos autores han encontrado que los casos con tumores con positividad para el receptor de estrógenos beta mostraban mejor pronóstico que los que tenían negatividad para este receptor en términos de supervivencia libre de enfermedad (187) . También han encontrado relación del RE beta con tumores de tamaño menor o igual a 2cm; o que la expresión del denominado RE-beta-w (salvaje) era mayor en tumores RE+RP+, sugiriéndose así que este subtipo de receptor de estrógenos tiende a expresarse en casos con mejor pronóstico (169, 187bis) .

Ante estos resultados, la omisión en la petición, realización o expresión de este marcador en un informe, puede estar haciéndonos perder información pronóstica respecto del estado y evolución tanto del tumor como del propio paciente. Pero frente a esta postura, se alza la de aquellos que opinan que este valor pronóstico del receptor de estrógenos no tiene relevancia, ya que sólo es útil a corto plazo, debido a que años después de haber sido diagnosticada y tratada la enfermedad, el estado de los receptores hormonales no se relaciona con estos parámetros de supervivencia anteriormente vistos (143). Otros autores describen el hecho de que en los primeros años de la enfermedad, los tumores con receptores de estrógenos positivos presentan menos recurrencias de la misma; pero, posteriormente, se produce un aumento en esas cifras de recurrencia, por

lo que “decae” el valor pronóstico del receptor de estrógenos (190). Algunos describen que el valor predictivo de este receptor hormonal disminuye en aproximadamente un 20% al año, perdiendo su significado tras ocho años de seguimiento, por lo que entienden que su valor sería limitado (30). A pesar de ello, no cabe duda que la utilidad del receptor de estrógenos como marcador parece indiscutible, no sólo desde el punto de vista sanitario, sino también como elemento indicativo de posible responsabilidad profesional en el campo de la salud, como discutiremos en puntos posteriores. Surge así una diferencia de pareceres que en la actualidad parece definirse algo más hacia esta última postura, pero que podría variar en tanto en cuanto el valor de los receptores hormonales no sólo queda circunscrito a este aspecto, sino que se enriquece con otros parámetros o situaciones que vamos a ir comentando.

Además de estudiar la relación del receptor de estrógenos con parámetros de supervivencia, también se ha investigado sobre el significado que tiene y la información que aporta otro marcador hormonal: el receptor de progesterona (RP). En la tabla 39 exponemos algunos trabajos que ponen de manifiesto la asociación entre el estado de los receptores de progesterona y el intervalo libre de enfermedad y/o la supervivencia global. Observamos que en el caso de este otro marcador, ya no hay tanta “unanimitad” en cuanto a su relación con estos parámetros de evolución, aunque aquellos trabajos cuyos resultados han sido significativos nos dicen que el estado positivo del receptor de progesterona sí es un indicador de mayor ILE o mayor SG en las pacientes afectadas de cáncer de mama.

REFERENCIA	NÚMERO DE PACIENTES	RP + (%)	ASOCIACIÓN CON ILE O CON SG
Reiner (211)	286	58	SI
Kommos (131)	241	66	SI
Stierer (263)	163	62	NO
Layfield (136)	236	44	NO
Ferrer Roca (76)	206	56	SI
Gasparini (94)	152	52	NO

Tabla 39.- Relación del estado de los receptores de progesterona con Intervalo Libre de Enfermedad o Supervivencia Global.

Al igual que los receptores de estrógenos, al relacionar los de progesterona con otros parámetros, nosotros obtuvimos una mayor frecuencia de afectación superior a diez ganglios axilares en los tumores CDI con receptores de progesterona negativos. Este dato marca el hecho de un peor pronóstico en pacientes cuyos tumores son receptor de progesterona negativo, al considerarse la afectación axilar como una extensión regional de la enfermedad, y, por tanto, mayor probabilidad de diseminación o recaída. A su vez, los carcinomas lobulillares con receptores de progesterona negativos presentaron con mayor frecuencia un tamaño tumoral mayor de 5 cm, lo que infiere mal pronóstico.

Su utilidad legal como marcador biológico de una situación de mayor o menor supervivencia o intervalo libre de enfermedad, queda algo oscurecida por esos estudios que, aun contando con un número importante de pacientes, no consiguen establecer asociación significativa: podría resultar un marcador conflictivo de interpretar y sin ningún rendimiento en la toma de decisiones médico-legales.

Ante estas situaciones más o menos definidas con los dos receptores hormonales, parece lógico inclinarse hacia la realización de un único marcador hormonal, escogiendo, sin duda, el receptor de estrógenos. Sin embargo, ¿qué resultados obtendríamos si añadiésemos un segundo receptor hormonal como marcador?; es decir, si incluyésemos de forma conjunta el análisis del receptor de progesterona, constatando que esta situación sí añade capacidad predictiva al receptor de estrógenos. Un parámetro tan importante como el intervalo libre de enfermedad disminuye de forma progresiva según tengamos en los tumores analizados: RE+RP+; RE+RP-; RE-RP+; RE-RP- (82). En algunas series de cáncer de mama, el receptor de progesterona ha mostrado que puede ser incluso superior al de estrógenos para predecir intervalo libre de enfermedad, observando que éste es mayor en los pacientes con receptores de progesterona positivos si los comparamos con tumores en los que son negativos. También tiene su importancia en las recurrencias, habiéndose observado que éstas, en pacientes con tumores resecables y RE+RP+, eran menores que en los RE- RP- (25). También se ha relacionado la medición de ambos receptores conjuntamente con el tamaño tumoral, el grado y la supervivencia específica por cáncer, coincidiendo con lo comentado anteriormente: de mejor a peor: RE+RP+; RE+RP-; RE-RP+; RE-RP- (11). Incluso en pacientes de edad avanzada (>70 años) el estado receptor de estrógenos negativo conlleva un riesgo mayor de recidiva tumoral, confirmando a este receptor hormonal como factor predictivo de supervivencia global (56). Comenzamos así a intuir que la visión médico-legal de estos parámetros adquiere mayor relevancia al ver cómo mejora la información que aportan al “unificarse” de alguna manera su medición. Los análisis periciales, entre otros, pueden contar con mayor criterio de objetividad, añadido por la medición conjunta de los dos receptores.

Para algún grupo (25), el receptor de progesterona es mejor factor discriminante de recurrencias que los receptores estrogénicos en pacientes con adenopatías no afectadas. Por tanto, el receptor de progesterona puede ser mejor marcador que el de estrógenos de la hormonodependencia tumoral, incluso recomiendan la medición rutinaria y sistemática de ambos receptores (160). Además de en el intervalo libre de enfermedad, también se han objetivado diferencias en la supervivencia global según la positividad o negatividad de los receptores hormonales: esta supervivencia es menor en los casos de receptores hormonales negativos, tanto si son de estrógenos como de progesterona, y parece ser independiente de la administración de quimioterapia u hormonoterapia adyuvante. Este mismo autor refiere una diferencia de supervivencia a cinco años en RE+RP+ y RE-RP- de 81% y 61% respectivamente (41). En estudios españoles, como referencia a nuestro ámbito más cercano, también se objetiva el valor pronóstico de estos marcadores: intervalo libre de enfermedad y supervivencia global son superiores en pacientes que presentan tumores con receptores hormonales positivos, y el riesgo de recidiva y fallecimiento es superior en pacientes en los que estos receptores han sido negativos (194). En discreta oposición con algunos de estos datos, se recogen análisis univariados en los que ambos receptores presentan su valor pronóstico en intervalo libre de metástasis y supervivencia global; sin embargo, al aplicar análisis multivariado, sólo el receptor de estrógenos tiene valor (30) .

Por tanto, debemos concluir que, desde nuestro punto de vista médico-legal, la interpretación de mayor supervivencia o ILE debe ser realizada con el conjunto de ambos marcadores, ya que la omisión de uno de ellos puede menoscabar la información recibida, no ya sólo por el facultativo en su toma de decisiones sino también por el paciente, influyendo sobre su estado psicológico frente a la enfermedad o su decisión de tratamientos, asunto éste que consideraremos más tarde. Igualmente, se puede incurrir

en una situación de “pérdida de oportunidad en el diagnóstico”, que podría ser susceptible de investigación y pena, con las posteriores consecuencias jurisprudenciales que pudieran derivarse.

Otro hecho que ponen de manifiesto algunos trabajos es la diferencia de receptores hormonales en tejidos benignos y malignos. En nuestros resultados se ha confirmado este mismo hecho, y algunos estudios plantean la hipótesis de que las lesiones RE+RP+ y RE-RP+ pueden ser consideradas como fenotipo de bajo riesgo para un posterior desarrollo de cáncer de mama; mientras que RE+RP- y RE-RP- se podrían interpretar como fenotipos de alto riesgo (181). Estos planteamientos deben ser tenidos en cuenta para posteriores desarrollos de protocolos de estudio y seguimiento de lesiones benignas y su ulterior malignización.

2.- RECEPTORES HORMONALES Y TERAPÉUTICA ENDOCRINA.

En 1971, Jensen (124) mostró la correlación entre el estado de los receptores de estrógenos y una respuesta objetiva en pacientes con enfermedad avanzada y tratadas con adrenalectomía. Desde entonces, algunos estudios muestran unas respuestas a la terapéutica endocrina entre 50 y 70% de los pacientes con tumores receptor de estrógenos positivo, y menos de 5-10% en los receptor de estrógenos negativo (124, 282). Asimismo, esta respuesta al tratamiento hormonal se relaciona con los niveles totales de receptores estrogénicos presentes en el tumor (tabla 40), considerándola directamente proporcional a los mismos (71,145). Estudios recientes concluyen que un tratamiento corto en el tiempo con tamoxifeno disminuye la proliferación celular en el cáncer de mama en aquellos casos con receptores estrogénicos positivos (57). También se relaciona la respuesta al tamoxifeno con el RE-beta, determinando éste como un factor predictivo de

respuesta al tratamiento con este fármaco, por identificar subgrupos de pacientes con diferente respuesta al antiestrógeno (152, 259).

NIVELES RE (fmol/mg proteína)	PORCENTAJE DE RESPUESTA (%)
0-9	3/33 (9)
10-19	3/10 (30)
20-49	7/11 (63)
>50	24/31 (77)
TOTAL	37/85 (44)

Tabla 40.- Respuesta a tratamiento endocrino y relación con los niveles de receptores de estrógenos.

Encontramos así otro aspecto de importancia capital en la medida de estos parámetros hormonales: el umbral necesario para considerar una muestra con receptores hormonales positivos o negativos. Punto importante en el momento de determinar un parámetro útil en el contexto de la medicina legal, porque pueden servir como puntos de apoyo de doctrinas legales o deontológicas, e influir en las actuaciones conforme a “lex artis”.

El nivel o dintel de positividad utilizado para la medición y calificación de receptores hormonales es muy variable entre los autores, sin existir una firmeza absoluta en el establecimiento de un umbral de positividad (41,68,188,193,194,209). Por lo general, se acepta que valores < 3 fmol./mg de proteína representan una cantidad de lugares de unión a estrógenos (esto es, de receptores de estrógenos) generalmente correlacionados con la falta de respuesta a tratamiento endocrino. Aunque existe un rango de valores

considerados “borderline” o límites, que van desde 3 a 10 ó 20 fmol, cifras > 10 fmol parecen representar valores de receptores de estrógenos positivos. Se han descrito valores de 5000 fmol en receptores de estrógenos y de 600 fmol en los de progesterona en algunos tumores (28). Estos valores de corte para determinar la positividad o negatividad de los receptores hormonales, se antoja casi arbitraria, ya que ni siquiera en el análisis de un mismo tipo de receptor hay un umbral marcado: así, encontramos cifras tan dispares para fijar la positividad como la de 15 fmol/mg de proteína (188) y la de 3fmol/mg de proteína (193). Para Chevalier (41), el dintel de 5 fmol, rinde un pronóstico casi perfecto y aboga por el establecimiento de este dintel porque algunos estudios de sensibilidad así lo mantenían. Sin embargo, hay autores que consideran que dinteles como el de 10 fmol, históricamente utilizado, no rinde diferencias significativas en intervalo libre de enfermedad a cinco años; por contra, un dintel más elevado, 25 fmol, sí objetiva que hay mejor intervalo libre de enfermedad en ese tiempo en tumores RE y RP positivos, concluyendo que estos dinteles considerados históricos deben ser revisados, y usar, siempre que sea posible, un método cuantitativo (68). Respecto a este tipo de método cuantitativo, se ha propuesto que las medidas de receptores hormonales no sean consideradas como la dualidad positivo-negativo, sino que se expliciten como un continuo, en valor absoluto, tal y como se hace con otros parámetros bioquímicos, y que se evite el uso de diferentes dinteles de positividad (38,112). Según nuestros resultados, podríamos fijar la positividad del receptor de estrógenos en los carcinomas ductales infiltrantes en 5 fmol/mg de proteína, y en los carcinomas lobulillares en 10 fmol/mg de proteína, atendiendo al comportamiento del resto de parámetros según diferentes dinteles de positividad del receptor hormonal. Igualmente, se podría fijar este mismo dintel para los receptores de progesterona en carcinomas ductales infiltrantes, por el mismo motivo.

Con estos datos, muestra de un parcial confusionismo existente en el tema, llegamos a la conclusión de que un laboratorio no está obligado a practicar un tipo u otro de determinación, e incluso puede proporcionar valores de corte o dinteles de referencia distintos a otro laboratorio. Ningún protocolo estandariza de manera categórica el procedimiento de medida de los receptores hormonales, ni sus dinteles de positividad. Sí parecen existir métodos, algunos de ellos por parte de organismos oficiales de algunos países que siguen controles de calidad en la determinación de estos parámetros, intentando normalizar en lo posible, los rangos y dinteles de medición (244).

Como consecuencia de todo lo que acabamos de comentar, surge una cuestión médico-legal que se antoja de gran importancia, no sólo en el caso de los receptores hormonales en el cáncer de mama, sino también con otros muchos marcadores biológicos, en los que se intentan buscar cifras de positividad o negatividad, para eliminar la interpretación de valores absolutos. Los datos mostrados indican que la aplicación del tratamiento endocrino podría hacerse en función de la mayor o menor cantidad (valor absoluto) de receptor de estrógeno que aparezca en la muestra. Por tanto, la mejor interpretación sobre la aplicación terapéutica del receptor de estrógenos deberíamos obtenerla cuando nos es suministrado en valor absoluto.

También para poder asignar a este marcador un valor legal fiable, hemos de fijarnos en la capacidad predictiva que encierra. Existe un 20 a 30% de reducción en la recurrencia/mortalidad en pacientes con tumores con receptores de estrógenos positivos que reciben tratamiento endocrino adyuvante; y aproximadamente un 60% de respuesta clínica en pacientes con RE+ con cáncer de mama avanzado tratados con terapéutica endocrina. La principal razón para medir receptores estrogénicos en cáncer de mama es su capacidad de predecir respuesta a tratamiento endocrino. En la tabla 41 presentamos distintos estudios mostrando la capacidad predictiva del receptor de estrógenos, en

pacientes RE+ y su respuesta a hormonoterapia. Como vemos, encontramos datos muy diversos, pero la mayoría de ellos apuntan hacia una fiabilidad bastante grande sobre el valor predictivo de este marcador, pudiendo ser manejado de forma segura en estudios legales como parámetro indicativo de respuesta a tratamiento hormonal.

En la misma línea de estos autores podemos encontrar en un estudio escocés que el mayor beneficio se observó en pacientes con elevados niveles de receptores estrogénicos, aunque también lo hubo en algunos de los que presentaban bajos niveles del receptor hormonal (212). Un trabajo sueco encontró una correlación significativa entre los niveles de receptores de estrógenos y la efectividad del tratamiento, siendo ineficaz el tamoxifeno en el grupo con receptores estrogénicos negativos, como podemos comprobar en la tabla 42 (225).

REFERENCIA	NUMERO DE PACIENTES	VPP (%)	VPN(%)
Pertschuck (196)	47	70	94
Robertson (215)	112	76	85
McCarty (157)	23	93	89
McClelland (158)	56	72	96
Burton (34)	12	100	80
Hawkins (111)	14	100	100
Andersen (8)	137	61	83
Sklarew (253)	58	53	100
McClelland (159)	49	48	100
Goulding (103)	90	70	92
Barnes (19)	170	65	79

Tabla 41.- Capacidad predictiva del receptor de estrógenos tras tratamiento hormonal.

NIVELES DE RE <i>fmol/microgr</i>	TAMOXIFENO (N=590)		CONTROL (N=594)		NIVEL DE SIGNIFICACIÓN (p)
	NUM DE CASOS	NÚM. DE FALLOS (%)	NUM DE CASOS	NÚM. DE FALLOS (%)	
<0.05	117	33	118	29	NO SIGN
0.05-0.88	229	20	246	30	0.01
>0.88	244	17	230	29	<0.01

Tabla 42.- Ensayo con Tamoxifeno. Relación entre niveles de receptores estrogénicos y respuesta al tratamiento.

Este mismo grupo de Estocolmo, publicó dos años más tarde un trabajo en el que se apuntaba que el estado del receptor de progesterona modificaba el efecto del tamoxifeno entre los tumores con receptores de estrógenos positivos (tabla 43) (226). Entra ahora en consideración el valor o la interpretación del segundo receptor hormonal analizado, igual que en los casos en los que se relacionaba con supervivencia global o con intervalo libre de enfermedad. Observamos que parece existir un mayor valor a la hora de aplicar tratamiento hormonal cuando analizamos los dos receptores conjuntamente. Sin embargo, en este estudio, carecemos de la información de los tumores RE-RP+, debido al escaso tamaño muestral de este grupo, que no pudo ser analizado. Este hecho nos priva de una información de gran importancia, ya que podría ayudarnos a interpretar situaciones de correcta o incorrecta aplicación de los tratamientos.

<i>ESTADO DE AMBOS RECEPTORES</i>	TAMOXIFENO (N=359)		CONTROL (N=378)		NIVEL DE SIGNIFICACIÓN (p)
	NUM DE CASOS	NÚM. DE FALLOS (%)	NUM DE CASOS	NÚM. DE FALLOS (%)	
RE-RP-	68	37	75	31	NO SIGN
RE+RP-	134	16	158	25	0.08
RE+RP+	157	11	145	22	0.01

Tabla 43.- Ensayo con Tamoxifeno. Relación entre niveles de ambos receptores y respuesta al tratamiento.

En el cáncer de mama avanzado, el estado de los receptores de progesterona es predictor de respuesta a hormonoterapia, de forma que en algunos estudios los tumores que presentaban RE-RP- mostraban un 9% de respuestas al tratamiento endocrino, frente al 71% que presentaban los RE+RP+ (160). En la tabla 44 se recogen algunos trabajos realizados acerca del valor predictivo del receptor de progesterona positivo, en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico y tratados con hormonoterapia.

	NUMERO DE PACIENTES	VPP (%) Pacientes RP+ que presentan respuesta a tratamiento endocrino	VPN (%) Pacientes RP- que no presentan respuesta a tratamiento endocrino
Pertschuck (196)	47	72	82
Pertschuck (195)	70	33	87
Muller-Holzner (177)	20	100	92

Tabla 44.- Valor predictivo del receptor de progesterona en cáncer de mama avanzado.

Hay autores que afirman que la clasificación de pacientes en términos del estado de ambos receptores hormonales en conjunto, incrementa su capacidad predictiva (163). Los porcentajes de respuestas objetivas con los dos receptores hormonales positivos se sitúan entre 70-80%; 30-50% con positividad de un único receptor; y 5-10% cuando los dos son negativos. Al comparar la capacidad predictiva de los dos receptores, se ha determinado que el receptor de estrógenos es superior al de progesterona (tabla 45) (161,207,236). Otros grupos demuestran una respuesta a tratamiento hormonal en los 2/3 de los tumores con RE+RP+, y en un 28.7% de los RE+RP-; reiterando el mayor valor e interés que tiene la medición conjunta de ambos receptores hormonales (31).

	RESPUESTAS A TRATAMIENTO ENDOCRINO (%)
RE+RP+	70-80%
RE+RP- ó RE-RP+	30-50%
RE-RP-	5-10%

Tabla 45.- Relación entre el estado de ambos receptores y la respuesta al tratamiento endocrino.

En ocasiones, se han interpretado los tumores RE-RP+ como artefactos en los que los receptores de estrógenos serían considerados falsos negativos. Si así fuese, la respuesta al tratamiento hormonal sería del 70-80%; sin embargo, es del 40-50%, por lo que cabe pensar que en realidad se trata de una entidad biológica diferente a los tumores RE+RP+.

El estado de los receptores hormonales puede clasificar a los pacientes en grupos de baja, media o alta probabilidad de respuesta a tratamiento endocrino (tabla 46) (227).

<i>Respuesta baja</i> < 5-10%	<i>Respuesta intermedia</i> 30-40%	<i>Respuesta alta</i> >40-50%
RE-	RE+	RE++
RE-EGFR+	RE+RP-	RE+EGFR-
RE-RP-	RE-RP+	RE+RP+

Tabla 46.- Grupos de probabilidad de respuesta a tratamiento endocrino, según el estado de los marcadores biológicos.

Para algunos autores, la quimioterapia debería restringirse a los pacientes que no responden a tratamiento hormonal. En el caso de positividad de ambos receptores, el valor pronóstico se correlaciona con los niveles de receptores de estrógenos, mientras que el valor predictivo lo hace con los de progesterona positivos. En la tabla 47 podemos ver la proporción de respuesta a terapia endocrina en función de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, independientemente de la cantidad de receptor medida (282), comprobando que está en consonancia con los resultados de otros trabajos ya comentados.

RE+RP-	RE+RP-	RE-RP-	RE-RP+
135/174 (78%)	55/164 (34%)	17/165 (10%)	5/11 (45%)

Tabla 47.- Respuesta a terapia endocrina en función de la expresión de RE y RP.

Con unos resultados casi idénticos, la tabla 48 muestra que en los tumores RE+RP+, la proporción de respuesta a tratamiento endocrino es del 77%, mientras que en RE+RP- sólo el 27%. Además, los tumores RE-RP+ mostraron mayor respuesta que los RE-RP- (163), lo que sirve como una prueba más de la importancia que encierra la determinación de este segundo receptor.

RECEPTORES HORMONALES	INCIDENCIA (%)	TASA DE RESPUESTAS (%)
<i>RE+RP+</i>	58	77
<i>RE+RP-</i>	23	27
<i>RE-RP+</i>	4	46
<i>RE-RP-</i>	15	11

Tabla 48.- Respuesta a tratamiento hormonal según el estado de ambos receptores.

En trabajos recientes se combina el estado de los receptores hormonales con parámetros clásicos como tamaño tumoral y estado de los ganglios axilares, para considerar el tratamiento no sólo hormonal, sino también quimioterápico en determinados pacientes (79). Nosotros hemos obtenido un distinto comportamiento de algunos biomarcadores según que los tumores analizados presentaran diferente estado en sus receptores hormonales. Así, los tumores RE-RP+ presentaron mayores concentraciones de pS2, menores de EGFR, menor fase S y menor tamaño que los tumores RE-RP-. Por el contrario, presentaron mayores concentraciones de EGFR que los RE+RP+. Por otro lado, los tumores RE+RP- mostraron menor concentración de

catepsina D y mayor fase S que los RE+RP+; y también mayores concentraciones de pS2 y menores de EGFR que los RE-RP-. De estos datos podemos extraer la idea del diferente comportamiento biológico que pueden tener estos tumores, y la necesidad de su documentación clara y completa en la historia clínica del paciente, como documento de base y/o apoyo en cuestiones de índole legal.

Como resumen de todos estos datos, y de forma general, se pueden establecer dos grandes grupos de riesgo:

- Pacientes de alto riesgo.- Presentan tumores con receptores hormonales negativos. Tienen menor probabilidad de respuesta a terapéutica hormonal.
- Pacientes de bajo riesgo.- Tienen tumores con receptores hormonales positivos, y constituyen un grupo muy sensible; es decir, con muy buena respuesta a tratamientos hormonales.

Como un intento de concretar una clasificación de las pacientes y de orientar su tratamiento, en el Consenso Internacional para el Tratamiento del Cáncer de Mama, se admitieron unas recomendaciones en el año 1998 y se establecieron unos subgrupos de tratamiento que podemos ver esquematizados en las tablas 49 y 50 (99).

GRUPO DE PACIENTES	RIESGO MÍNIMO/BAJO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
PREMENOPÁUSICAS * = En investigación en estudios clínicos aleatorios			
RE+	NADA VS TMX	TMX +/- QT ABLACION OVCA.*LHRHa*	QT +/- TMX/ABLACION OVCA. LHRHa*
RE-	NP	NP	QT
POSTMENOPÁUSICAS			
RE+	NADA VS TMX	TMX +/- QT	TMX +/- QT
RE-	NP	NP	QT
ANCIANAS	NADA VS TMX	TMX +/- QT	TMX (SI RE-: QT)

NP= no aplicable; TMX= tamoxifeno

Tabla 49.- Panel de Consenso para el Tratamiento del Cáncer de Mama (N-)

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO
PREMENOPÁUSICAS *= En investigación	
RE+	TMX +/- QT ABLACION OVCA. +/- TMX*LHRHa* +/- TMX*
RE-	QT
POSTMENOPÁUSICAS	
RE+	TMX +/- QT
RE-	QT
ANCIANAS	TMX (SI RE-: QT)

Tabla 50.- Panel de Consenso para el Tratamiento del Cáncer de Mama (N+)

Más recientemente, en la VII Conferencia de Consenso Internacional sobre el tratamiento del Cáncer de Mama, en St. Gallen, en febrero de 2001 (3), se concretaron los grupos de riesgo antes mencionados y fueron esquematizados tal y como se muestra en las tablas 51 y 52.

FACTORES	RIESGO MÍNIMO	CUALQUIER OTRO RIESGO
<i>Tamaño tumoral</i>	</= 1cm	> 1 cm
<i>Receptor de estrógenos</i>	+ (y)	+/- (o)
<i>Receptor de progesterona</i>	+ (y)	+/- (o)
<i>Grado</i>	1 (y)	2-3 (o)
<i>Edad</i>	>35a	</= 35 años

Tabla 51.- Categorías de riesgo en pacientes con cáncer de mama ganglios negativos.

GRUPO DE PACIENTES	GANGLIOS NEGATIVOS		GANGLIOS POSITIVOS
	RIESGO MÍNIMO	CUALQUIER OTRO RIESGO	
PREMENOPÁUSICAS * = En investigación en estudios clínicos aleatorios			
HORMONOSENSIBLES	TMX vs NADA	1)ABLACION OVCA. ó ANÁLOGOS LHRHa +/- TMX 2)TMX +/- QT	1)QT +/- TMX 2)ABLACION OVCA ó ANÁLOGOS LHRHa +/- TMX 3) QT+/- ANÁLOGOS+/-TMX*
HORMONORESISTENTES	NO APLICABLE	QT	QT
POSTMENOPÁUSICAS			
HORMONOSENSIBLES	NADA vs TMX	TMX +/- QT	TMX +/- QT
HORMONORESISTENTES	NO APLICABLE	QT	QT
ANCIANAS			
HORMONOSENSIBLES	NADA vs TMX	TMX +/- QT	TMX +/- QT
HORMONORESISTENTES	NO APLICABLE	VALORAR QT	QT

Tabla 52.- Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, ganglios negativos y positivos.

Todos estos estudios y guías de consenso parecen instrumentos de gran utilidad para cuestiones legales que podemos plantear sobre los receptores hormonales en el cáncer de mama. Como punto de partida ya se puede entrever que son elementos de juicio en la toma de decisiones terapéuticas, lo que les confiere un valor legal bastante marcado en el terreno de la responsabilidad y el buen hacer profesional. Así, la elaboración de este tipo de protocolos puede contar con estos elementos biológicos, como marcadores y como bases en determinados tratamientos médicos.

De forma general, la terapéutica endocrina se recomienda en mujeres cuyos tumores expresen receptores hormonales, sin tener en cuenta la edad, el estado menopáusico, el estado ganglionar axilar o el tamaño tumoral (2,99,118).

No sólo tiene influencia el estado de los receptores hormonales en el tratamiento hormonal, sino también en el uso de taxanos, por ejemplo, en pacientes con receptores estrogénicos negativos, combinados con otros esquemas de tratamiento quimioterápico (3). Hay autores que recomiendan que en este grupo de pacientes con tumores con receptores de estrógenos negativos el tamoxifeno no sea utilizado, ya que no parece obtenerse un claro beneficio de su aplicación (2,71,99,118) ; otros se plantean una posible igualdad de beneficios entre la terapéutica endocrina y algunos esquemas de poliquimioterapia, en función del estado de los receptores hormonales en el tumor (123). En nuestro análisis de biomarcadores hemos obtenido algunas diferencias entre tumores, atendiendo al estado de sus receptores hormonales y al estado menopáusico de la paciente. Los tumores RE-RP+ presentaron menores concentraciones de EGFR y menor tamaño que los RE-RP- en mujeres premenopáusicas; mientras que en postmenopáusicas mostraron menores concentraciones de pS2 que los RE+RP+, y mayores concentraciones de catepsina D y tendencia a menor fase S que los RE-RP-. A su vez, los tumores RE+RP- mostraron mayores concentraciones de catepsina D y

menores de EGFR que los RE-RP- en premenopáusicas; y menores concentraciones de catepsina D que los RE+RP+, y menores concentraciones de EGFR y menor número de adenopatías infiltradas que los RE-RP- en mujeres postmenopáusicas.

Es un hecho, por tanto, que el estado de los receptores hormonales se ha convertido en parte importante en la toma de decisiones terapéuticas (7,8,19,20,47,110,196,197), y su omisión en informes o protocolos de actuación puede influir en la posterior opción de tratamiento, tanto por parte del facultativo, como por parte de la paciente, pudiéndose producir, al igual que con la omisión de otros parámetros como el grado histológico, una infra- o sobreutilización de algunos tratamientos, que de otra forma tal vez pudieran ser evitados (149).

3.- ASPECTOS LEGALES

Las dosificaciones de receptores hormonales en los cánceres de mama no están incluidas en los procedimientos diagnósticos como técnicas obligatorias, y no se reclama una medición por encima de otra. A pesar de que, como hemos visto, tanto los receptores de estrógenos como los de progesterona se han convertido en importantes factores pronósticos y predictivos, en algunos índices pronósticos que reúnen parámetros de evaluación, como por ejemplo el Índice Pronóstico Morfométrico Multiparamétrico de Baak (IPMM) (67) o el de Van Nuys (204), no están incluidos como factores pronósticos. El IPMM (15) reúne tres factores clásicos: el tamaño tumoral, el estado ganglionar y la actividad mitótica del tumor. El de van Nuys, para carcinoma ductal in situ, recoge igualmente tres parámetros: tamaño, distancia del tumor al margen de resección e histología (251). Sin embargo, los receptores hormonales sí vienen recogidos como importantes parámetros de riesgo de recidiva y/o progresión de la enfermedad, siendo estos mayores en los tumores con receptores negativos (204). Un

ejemplo es la reunión de consenso celebrada en Saint Gallen anteriormente comentada. En ella, cuya última celebración ha sido en febrero de 2001, se pautaron unas recomendaciones de tratamiento, considerándose candidatas a terapéutica hormonal las pacientes con receptores hormonales positivos, y algunas postmenopáusicas de alto riesgo que tuviesen receptores negativos (3). Cabe, por tanto, preguntarnos si la no solicitud o realización de los receptores hormonales sería no actuar conforme a “lex artis” (147). Se conocen sentencias condenatorias por no practicar todas las medidas adecuadas o no agotar todos los medios disponibles, para realizar un diagnóstico correcto, apartándose de esta “lex artis”, y quizás la omisión de los receptores hormonales en un informe médico pudiera no ajustarse a este hecho.

Los métodos de análisis de receptores hormonales no siguen un estándar fijo, ya que los dos grandes tipos de medidas: las determinaciones citosólicas (LBA) y las recientemente introducidas técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), presentan ventajas y desventajas que hacen difícil decantarse por unas u otras (138), y que vamos a comentar brevemente:

a) Determinaciones citosólicas:

- Ventajas: permite medidas numéricas; buena reproducibilidad; validación técnica y clínica completa; indicaciones sobre la funcionalidad del receptor; existencia de esquemas o guías de control de calidad.
- Desventajas: requieren gran cantidad de tejido; carece de información sobre el tipo de tejido una vez homogeneizado; requiere cuidados en manejo, almacenamiento y procesamiento de las muestras.

b) Determinaciones inmunohistoquímicas:

- Ventajas: puede usarse material previamente fijado; requiere pequeñas cantidades de tejido; se puede obtener un control analizando el epitelio normal de la muestra.
- Desventajas: subjetividad; carencias en la cuantificación; ausencia en las indicaciones sobre la funcionalidad del receptor; ausencia de esquemas de control de calidad; carencia de validación clínica.

Se ha demostrado que ambos métodos son buenos y equiparables para predecir supervivencia global, y que estas desventajas de ambos serían eliminadas adoptando un protocolo común de trabajo, alguno de los cuales ya ha sido desarrollado (110,139). Sin embargo, existen estudios que comunican que hasta un 23% de los pacientes con cáncer de mama hubiesen recibido distinta terapéutica según sus tumores hubiesen sido analizados por uno u otro método (102). Otros plantean que un número significativo de cánceres de mama son positivos sólo para el receptor de estrógenos beta, y pueden ser tomados como tumores RE negativos en el análisis inmunohistoquímico (152). En la práctica habitual se utilizan con más asiduidad las técnica inmunohistoquímicas, probablemente por su rapidez de ejecución, pudiendo disponer el facultativo en poco tiempo de resultados bastante fiables.

Tal vez el método utilizado para la determinación de receptores hormonales no tenga influencia sobre el posterior informe pronóstico o terapéutico, ya que la correlación entre diferentes métodos es bastante buena y aceptable. Sin embargo, lo que sí tiene que ser un hecho es que estos métodos de análisis de receptores hormonales deben pasar controles de calidad, si no lo es a un nivel oficial y legislado, sí a un nivel intra e interlaboratorios, de forma que ofrezcan un margen de seguridad amplio en su

manejo y que no dé cabida a la duda o a la confusión. Estos controles de calidad se antojan hoy día absolutamente necesarios.

Difícil aspecto es el de los dinteles a partir de los cuales deba ser considerada la positividad o negatividad de los receptores hormonales. En tanto en cuanto no haya métodos de análisis uniformes y unificados, el problema de los dinteles continuará sujeto a debate y sin solución. Quizá lo más acertado y correcto desde el punto de vista legal fuese el referir en el informe médico la cifra total obtenida en la medición de los receptores, así como el método de análisis utilizado, añadiendo luego un comentario explicativo sobre si estas cifras pueden considerarse como receptores positivos o negativos. En este asunto cabe hasta preguntarse si sería adecuado realizar dos métodos de análisis, uno cuantitativo y otro cualitativo, o es suficiente con el establecimiento de equivalencias, como las más usuales referidas en las tablas 53 y 54.

En los informes que se aportan al paciente, es prácticamente seguro que aparecen reflejados los datos de los receptores hormonales; sin embargo, la explicación o información que recibe del facultativo sobre el significado de estos receptores puede ser, en ocasiones, nula. Es posible que se pueda incurrir en una falta de información en el caso de no dar esta explicación, ya que el estado de estos receptores hemos visto que confiere significado pronóstico y terapéutico, cuestiones ambas que el paciente debe conocer. Por una parte, para saber el posible futuro de su enfermedad, y por otra, en el caso de los tratamientos, algunos de ellos son mutilantes, otros dejan efectos secundarios definitivos, e incluso presentan el riesgo de desarrollar segundos tumores, y aunque casi siempre son necesarios e ineludibles, puede caber la posibilidad de la negativa del paciente a recibir alguno de ellos, o el aceptar uno por otro dependiendo de sus expectativas vitales, sociales, profesionales o cualesquiera otras.

Otra de las cuestiones que se plantean es el comportamiento del receptor de estrógenos tras la administración de tratamiento con tamoxifeno: algunos estudios muestran que la cantidad de receptores estrogénicos disminuye al seguir un tratamiento con este fármaco (17,32,148,164). Sin embargo, el receptor de progesterona presenta un incremento como respuesta al tratamiento inicial con tamoxifeno hasta los primeros siete días, y posteriormente, una disminución o normalización de niveles con tratamientos prolongados de hasta ocho semanas (17,164,182,183).

Como soluciones parciales a algunas de las dudas planteadas, el Colegio Americano de Patólogos estableció unas recomendaciones sobre la realización de receptores hormonales: los análisis deben ser realizados rutinariamente en todos los cánceres primarios de mama, usando LBA o IHQ; cuando existen tumor primario y metástasis ganglionares, es preferible realizar el análisis en el tumor primario; en el informe del análisis deben registrarse el anticuerpo primario y el sustrato, el nombre de los reactivos y “kits” comerciales, y deben incluirse en cada análisis controles de tejido benigno adyacente; debe especificarse el porcentaje o proporción de células que expresan el antígeno, y evitar usar los términos “positivo” y “negativo”, hasta que sean definidos categóricamente en estudios clínicos (84).

Ante las dudas que todavía plantean las medidas de estos receptores, se antojan necesarios, aparte de más y mejores estudios en este campo, la realización de otras pruebas de laboratorio que resulten complementarias y ayuden a clarificar el horizonte. Actualmente, existen otros parámetros que según algunos estudios guardan una correlación bastante buena con el estado de los receptores hormonales, y , por ende, con sus mismos significados en cuanto a pronóstico y necesidad de tratamiento. Algunos de los más importantes los reflejamos en la tabla 55. Son parámetros que no están estandarizados en la práctica clínica habitual, pero que deben tenerse en cuenta y cuya

realización debería ser casi obligatoria (188). Algunos ejemplos lo constituyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), o la Catepsina D. El EGFR se correlaciona en algunos estudios con intervalo libre de enfermedad y con los receptores de estrógenos, mientras que la Catepsina D elevada se correlaciona con menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global (277), e incluso ha sido estudiada como marcador en otros tumores como el carcinoma de endometrio (90). También se ha estudiado el ácido hialurónico, asociándose a otros parámetros como el CD44 que, a su vez, puede predecir capacidad invasiva o afectación ganglionar en carcinoma ductal infiltrante de mama (222). Uno de los más recientemente estudiados es la proteína SFRP1 (“secreted frizzled-related protein 1”), relacionada con una vía celular alterada en tumores, y sobreexpresada en tejidos mamarios normales, pero que se pierde en el 80% de los tumores invasivos. Esta pérdida de expresión de SFRP 1 se correlaciona con la existencia de receptores hormonales, por lo que podría tener su papel en el proceso de hormonodependencia tumoral (275). Tenemos así, un conjunto de marcadores que conforme mejoren sus rendimientos y los conocimientos por nuestra parte, podrán resultar, si no lo son ya, imprescindibles en cualquier informe o toma de datos relativo al cáncer de mama, coexistiendo y complementando a otros marcadores tradicionales o clásicos.

BIOQUÍMICA	INMUNOHISTOQUÍMICA	INTERPRETACIÓN
< 3 fmol/mg de proteína	< 10% de células positivas	NEGATIVO
3-9 fmol/mg prot	10-20% de células positivas	BORDERLINE
> 10 fmol/mg de proteína	> 20% de células positivas	POSITIVO

Tabla 53.- Comparación de dos métodos de medida de receptores de estrógenos (RE).

BIOQUÍMICA	INMUNOHISTOQUÍMICA	INTERPRETACIÓN
< 10 fmol/mg de proteína	< 10% de células positivas	NEGATIVO
> 10 fmol/mg de proteína	> 10% de células positivas	POSITIVO

Tabla 54.- Comparación de dos métodos de medida de receptores de progesterona (RP).

Receptores de estrógeno (alfa, beta)
Receptores de progesterona
p53
Ki 67
cerb-B2
bcl 2
EGFR
Ácido hialurónico
Catepsina D
Fase S
Proteína pS2
Activador tisular del plasminógeno
CD 44

Tabla 55.- Marcadores biológicos de importancia actual en cáncer de mama.

II.- OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS. SU IMPORTANCIA MÉDICO-LEGAL.

Como apoyo o como elementos complementarios a los receptores hormonales en el cáncer de mama, vamos a analizar otros parámetros biológicos que, por sus características han adquirido interés en los últimos tiempos. Vamos a contemplar no sólo su aportación al quehacer clínico diario, sino también su interés como parámetros de juicio en la toma de decisiones, su importancia en el derecho a la información que tiene el paciente, o su necesidad de realización para actuar conforme a “lex artis”.

1.- El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Como ya sabemos, el EGFR es un parámetro que se encuentra sobreexpresado en varios tipos de tumores humanos, siendo el cáncer de mama uno de ellos. El significado que en la actualidad se está investigando es su correlación con tumores pobremente diferenciados y mayor capacidad invasiva, e incluso algunos autores le otorgan un valor sobre el intervalo libre de enfermedad (ILE) y la supervivencia global (SG), siendo estas dos variables más cortas o menores cuando el EGFR está elevado (88,141,153,214,228,229). Su relación con los receptores hormonales en el cáncer de mama es inversa: los niveles de EGFR son mayores en tumores RE-RP- (43,183,192,271), concordando estos datos con los resultados de nuestro estudio, donde los niveles de EGFR seguían esta relación inversa respecto de los de receptores de estrógenos y progesterona, tanto en CDI como en carcinomas lobulillares.

Noguchi y cols. (183) estudiaron una población de mujeres postmenopáusicas, encontrando positividad del EGFR en el 60% de los tumores RE-RP- , y en el 30% de

los RE+RP+. La supervivencia a 5 años en tumores EGFR- se estima en el 61.7%, mientras que en EGFR+ en un 41.6% (234). Otros relacionan el estado de los receptores de estrógenos y EGFR, encontrando que el subgrupo RE-/EGFR+ era el que presentaba la supervivencia más baja (105). También se ha relacionado el hecho de presentar mayor ILE con la existencia de niveles medios de EGFR (entre 0.5-2 fmol/mg), mostrando un 66% de supervivencia a 5 años; con EGFR más bajos, un 38%; y con EGFR en niveles superiores, un 46% (85). Al igual que con otros marcadores tumorales, vemos que existe la necesidad de determinar dinteles de positividad, como en este último estudio, o como en otros , que lo sitúan en 26 fmol/mg de proteína, o en valores de 10 fmol/mg (179,273).

Sainsbury y cols. (228), observaron que EGFR era la variable más importante de predicción de supervivencia e ILE en pacientes con ganglios negativos, y la segunda más importante en pacientes con adenopatías infiltradas (N+). El estado EGFR+ en pacientes con N+, se ha asociado con menor supervivencia global (274). Se ha objetivado que el intervalo libre de recidivas era peor en los tumores EGFR+, sobre todo en los N+, y que el ya comentado efecto sobre la supervivencia a 5 años era más marcado en pacientes con N+ (85,271).

Nicholson (180), observó que la expresión de EGFR se asociaba a una pérdida de respuesta a la terapéutica hormonal en el cáncer de mama recurrente. Esta independencia endocrina parece ser un hecho, pero un pequeño porcentaje de tumores EGFR+ se ha encontrado que responden a tratamiento hormonal, por lo que se postula el uso de los dinteles más elevados de positividad de este parámetro para establecer la predicción de la sensibilidad endocrina. Algunos autores propusieron como posible terapéutica antitumoral el bloqueo en la activación del EGFR mediante anticuerpos monoclonales, así como la más reciente hipótesis de que los receptores de los factores de crecimiento puedan ser útiles como dianas antitumorales mediante la inducción de

apoptosis o aumentando la sensibilidad de otros tratamientos antineoplásicos (44,61). Como veremos más adelante, estas vías de investigación y desarrollo son ya un hecho con diversos ensayos clínicos en curso, y fármacos potencialmente útiles que podrían ser comercializados y utilizados en clínica en un período de tiempo relativamente corto.

Otros parámetros con los que se ha relacionado EGFR son el grado tumoral, la edad, el estado menopáusico, tipo histológico, adenopatías axilares, ploidía e índices de proliferación, aunque no en todos los estudios realizados (85,271).

Con estos y otros datos, podemos concluir que el EGFR es útil como indicador pronóstico, y puede ayudar a determinar subgrupos de pacientes con cáncer de mama con fenotipo agresivo, siendo una prueba económicamente viable, y que en algunas situaciones puede ayudar a establecer la diferencia entre tumores primarios de ciertas localizaciones como la piel, de metástasis de cáncer de mama (35,273,276). Indica así una posible vía de interpretación médico-legal del mismo, por su complementariedad con parámetros ya contrastados biológicamente en el cáncer de mama.

Mención aparte hemos de hacer del EGFR en el cáncer de mama del varón. Fox y cols (87) encontraron que el 86% de 21 cánceres de mama estudiados en varones fueron receptores estrogénicos positivos, y el 76% EGFR+, pero no pudieron establecer la correlación inversa entre RE/EGFR que existe en los tumores de las mujeres. Tampoco pudieron relacionar estos parámetros con supervivencia. Rogers, del mismo grupo, aportó el dato de un 62% de tumores que presentaban catepsina D positiva, y tampoco encontró relación con supervivencia (220). Estos trabajos conducen a hipotetizar que el cáncer de mama en el varón y en la mujer puede tener un comportamiento biológico diferente, con las consecuencias de manejo, sobre todo terapéutico, que de ello pudieran derivarse.

Por un lado, la interpretación conjunta de estos datos puede ser la de un peor comportamiento de los tumores con receptores hormonales negativos y EGFR positivo y, por tanto, peor pronóstico para los pacientes (234). Por otro, el estado de EGFR puede indicarnos de forma indirecta el estado de estos receptores, tanto de estrógenos como de progesterona. Los mecanismos de relación entre estos parámetros vienen sugeridos por estudios realizados en líneas celulares de cáncer de mama, donde se advierte la existencia de incompatibilidades en las vías de transducción de EGFR y receptores estrogénicos. El resultado de esta incompatibilidad desembocaría en una disminución del receptor de estrógenos durante una terapéutica antiestrogénica, llevando a una falta de respuesta a tratamiento endocrino (4). Esta falta de respuesta ha sido descrita ya clínicamente por varios autores (179,183). Sin embargo, en estudios recientes sobre el EGFR como marcador de resistencia a tratamiento con tamoxifeno no se ha encontrado evidencia sobre que este marcador pueda usarse como contraindicación para la administración de esta terapéutica hormonal (130).

Complementando estos estudios, cuando nosotros analizamos de forma conjunta el estado de los dos receptores hormonales, pudimos constatar el hecho de que los valores de EGFR se encontraban elevados en los tumores RE-RP+ respecto de los RE+RP-, mostrando con ello una supuesta mayor relación con el receptor de estrógenos; sin embargo, vimos que cuando enfrentábamos RE-RP- vs RE-RP+, había tendencia a menores valores de EGFR en tumores con receptores de progesterona positivos, por lo que podemos concluir que también existe relación entre EGFR y receptores de progesterona. Este dato apoya los descritos anteriormente por otros autores, y ayuda a interpretar el significado de EGFR como parámetro útil en la valoración de hormonodependencia del tumor.

Con todos estos resultados podríamos decir que la medición estandarizada y protocolizada del EGFR no sólo constituye una ayuda o un aporte de conocimientos sobre la enfermedad para el médico, sino que también adquiere una importancia en cuanto a la posible inclusión de los pacientes en grupos de riesgo o grupos de tratamiento, o incluso en grupos de ensayos clínicos, aportando indicios sobre la hormonodependencia tumoral. Por otra parte, la relación inversa entre EGFR y receptores hormonales nos conduce a interpretar la negatividad de estos últimos como parámetro de mal pronóstico, guiándonos por las cifras bajas de supervivencia e ILE observadas en los estudios con EGFR positivo. En esta misma línea, coincide el hecho de la mala respuesta a terapéutica hormonal encontrado en tumores EGFR positivos por un lado, y en tumores con receptores hormonales negativos, por otro.

2.- La proteína pS 2.

Es conocido que la proteína pS2 es sintetizada y secretada por células normales de mucosa gástrica, de una forma aparentemente fisiológica. Pero su interés viene marcado porque este proceso de síntesis y secreción también está realizado por células de cáncer de mama estrógenodependientes.

Hay autores que han estudiado el valor pronóstico de este marcador, observando una mejor supervivencia a cinco años entre los pacientes con tumores pS2 positivos; así, la supervivencia a 5 años de pacientes RE+RP+pS2+ fue de un 97%, frente a un 54% de los RE+RP+pS2- (86,89). Igualmente, otros encuentran mejor supervivencia global y mayor tiempo de supervivencia tras la primera recidiva de cancer de mama entre pacientes con expresión de pS2 (89). Además, se ha relacionado pS2 con otros parámetros, como tamaño tumoral, diferenciación, o estado de los receptores hormonales. En nuestros resultados podemos ver que la relación entre estos últimos

(receptores de estrógeno y progesterona) y pS2 es positiva; es decir, mayores niveles de receptores hormonales, o mejor dicho: la positividad de los receptores hormonales coincide con mayores niveles de pS2. Algunos autores llegan a puntualizar la existencia de una mayor relación de pS2 con los receptores de progesterona que con los receptores de estrógenos (12).

En cuanto a los dinteles de positividad, algunos establecen 4 y 11 ng/mg de proteína (206). Aplicando el dintel inferior, sólo existe relación con el número de mitosis. Aplicando el dintel de 11 ng, la pS2 se relacionó con tamaño tumoral pequeño, alto grado de diferenciación histológica, y menos número de mitosis; pero no lo hizo con el estado menopáusico, el número de adenopatías axilares infiltradas, la catepsina D o la actividad proliferativa del tumor. Con estos datos, concluyen que pS 2 puede tomarse como un indicador de buen pronóstico, y como predictor de respuesta a tratamiento endocrino, puntos estos que confieren cierta relevancia legal al marcador, no sólo en sí mismo, sino también en su relación con otros elementos que vamos a ir analizando.

Una relación de importancia que se ha estudiado es la que puede existir con el tratamiento endocrino de las pacientes con cáncer de mama: parece ser que existe una relación entre positividad de pS 2 y mayor tasa de respuesta a tratamiento hormonal (89). Esta relación puede venir determinada por la hormonodependencia que hemos mencionado de la proteína pS 2, y corroborado por algunos estudios, como los que encuentran una leve relación de pS 2 con receptores de estrógenos, pero fuerte con receptores de progesterona, hipotetizando que pueda ser un marcador de funcionamiento del receptor de estrógenos, pero sin necesidad de tener en cuenta el estado +/- del propio receptor estrogénico (12). Otros sí encuentran relación con receptores de estrógenos y progesterona, proponiendo su uso en tumores que sólo expresen el de estrógenos (155). Trabajos con anastrozol en mujeres postmenopáusicas ponen de manifiesto una

disminución en la inmunexpresión de pS2 y marcadores de proliferación tumoral como Ki67, así como una supresión significativa en los niveles de estrógenos tisulares, con la influencia que pueda tener sobre la biología de los tumores receptores estrogénicos positivos (95). Como la pS2 es producida dependiendo de la existencia de una vía estrógeno-dependiente funcionante, las medidas de este factor teóricamente pudieran servir como un parámetro predictivo del comportamiento tumoral o de respuesta a terapéutica hormonal (200,235).

Su relación con otros parámetros, como vemos, ha sido estudiada por distintos grupos de trabajo, para poder identificar subgrupos de riesgo sobre los que aplicar una terapéutica más adecuada. Henry y cols. (115) hallaron mayor número de tumores pS 2 positivos en mujeres premenopáusicas, los tumores pobremente diferenciados también fueron predominantemente pS2 positivos, menor presencia de pS2 en tumores de mayor tamaño, ausencia de relación entre pS2 y adenopatías, y asociación con respuesta a tratamiento hormonal. Se han realizado diversos estudios sobre su relación con catepsina D, pero no se ha constatado ninguna relación (206). Tampoco está clara su relación con el estado ganglionar (155). La concentración de catepsina D en tumores ricos en pS2 (>5ng) fue mayor que en tumores con pS2 <5 ng. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre pS2 y catepsina D en tumores con adenopatías infiltradas frente a los que carecían de esta infiltración, y tampoco en el tamaño tumoral. Analizando su relación con receptores hormonales, estos dos parámetros en tumores RE+RP+, no rindieron diferencias respecto a los RE+RP- y a los RE-RP+, resultados que podemos corroborar con los de nuestro estudio. En resumen, pS2 podría jugar un papel en la expresión de catepsina D, y podría usarse como intérprete de la respuesta de la maquinaria estrogénica en tumores que sólo expresen receptor de estrógenos.

Sin embargo, no todos los autores han conseguido relacionar esta proteína con otros parámetros o con un buen pronóstico para el paciente. Wysocki y cols. (284), analizando pacientes con tumores RE+RP+, no encontró evidencias de mayor supervivencia entre los que presentaban pS2 positiva, y no apoya el uso de este parámetro como indicador de supervivencia aumentada. Thor (268) no encontró asociación de pS2 con adenopatías, tamaño tumoral, tipo histológico o edad del paciente, así como tampoco su posibilidad de ser marcador predictivo de intervalo libre de enfermedad o supervivencia global. En pacientes con adenopatías infiltradas, con tumores pS2 positivos y receptores estrogénicos positivos, encontraron asociación con mejor desarrollo, pero en un análisis multivariado, sólo mostró relación el receptor de estrógenos. Estos trabajos indican que pS2 no proporciona información pronóstica adicional a otros parámetros ya conocidos, como el estado del receptor de estrógenos, por ejemplo.

Como se ha comentado con el EGFR, un caso especial lo constituye el cáncer de mama en el varón: al contrario que en el femenino, no se ha demostrado que la actividad de pS2 constituya un parámetro pronóstico (126).

Todos estos datos nos ayudan a otorgarle a esta proteína un valor como intérprete de la posible respuesta a tratamiento hormonal y a la selección de subgrupos de pacientes. Existen trabajos en la literatura que ponen este hecho de manifiesto: asocian la pS2 con una mayor respuesta al tratamiento endocrino, o lo indican como parámetro predictor de dicha respuesta (89,115,206), incluso constatan que los tumores pS2 positivos tienen mejor pronóstico y respuesta a tamoxifeno que los tumores pS2 negativos (235,258).

Cuando analizamos nuevamente el comportamiento de este parámetro frente a los dos receptores hormonales en conjunto, encontramos que la positividad del receptor de progesterona marcaba poblaciones con mayores niveles de pS2, complementando los datos que ofrecían los estudios de receptores hormonales por separado y en conjunto analizados anteriormente (155), y pudiendo concluir que este parámetro es indicativo de la hormonodependencia tumoral.

A la luz de todos estos estudios, podemos ver que si bien la proteína pS2 aún no queda establecida como un factor pronóstico y/o predictivo definitivo, su importancia es elevada y podría formar parte de los análisis practicados sobre los tumores mamarios, así como de los informes emitidos, como información complementaria de gran valor, útil para discernir algo tan importante como la terapéutica a aplicar. El buen comportamiento de los tumores pS2 positivos permite relacionar este buen pronóstico con el estado de los receptores hormonales positivos, punto este no desdeñable, sobre todo cuando deba darse información a la paciente sobre el estado de su enfermedad.

3.- La catepsina D

La transcripción del gen de catepsina D está aumentada por los estrógenos en células de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos. Sin embargo, también lo está en algunos tumores con estos mismos receptores negativos, por un mecanismo desconocido (91,92). En definitiva, se relaciona de una manera positiva con el estado de los receptores estrogénicos. En nuestro estudio pudo corroborarse este último aspecto: tanto en los carcinomas ductales infiltrantes como en carcinomas lobulillares los niveles elevados de receptores de estrógenos se relacionaron con niveles de catepsina D también elevados. Pero además, obtuvimos esta misma relación con el receptor de progesterona en carcinomas ductales infiltrantes.

Hay autores que observaron que el valor o dintel para discriminar entre la positividad o negatividad de este parámetro, era distinto dependiendo del estado menopáusico de las mujeres. Así, en las pre/perimenopáusicas, se fijó un dintel de 78 pmol/mg de proteína, mientras que para postmenopáusicas lo fue de 24 pmol/mg (270). Otros lo han establecido en sus estudios en cifras tan dispares como 30, 70, ó 75 pmol/mg (260).

Además de su interpretación como parámetro de riesgo de metástasis, se ha conferido a la catepsina D un valor pronóstico, aportando información sobre el intervalo libre de enfermedad, la supervivencia global o el intervalo libre de recurrencia (40,109,265). Se ha objetivado que las pacientes con catepsina D positiva presentaban un intervalo libre de enfermedad significativamente más corto, pero sólo se encontró una tendencia a presentar menor supervivencia global (270). En pacientes con ganglios axilares negativos, en los tumores con receptores de estrógenos positivos, la catepsina D definía un subgrupo con menor intervalo libre de enfermedad y menor supervivencia (104). Los estudios de Spyrtos y cols. (260) concluyeron que el valor pronóstico que se le confería a la catepsina D era mayor en pacientes sin metástasis ganglionares, dato corroborado, pero, al mismo tiempo, discutido por otros autores (122,210).

En cuanto a otros parámetros, el aumento de catepsina D se ha relacionado con factores de mal pronóstico: alto grado histológico, gran tamaño tumoral, y afectación ganglionar (179), y también se ha encontrado relación positiva con aneuploidía y el estado de los receptores estrogénicos.

En el análisis conjunto de ambos receptores hormonales, obtuvimos como en parámetros anteriormente citados, una relación entre los tumores con receptores de progesterona positivos y mayores concentraciones de catepsina D, corroborando la relación de este parámetro con la hormonodependencia tumoral.

Estos hechos nos guían hasta el punto de poder asimilar ciertas propiedades de los tumores que presentan positividad de los receptores hormonales con la existencia de catepsina D positiva. Es decir, asumir su valor pronóstico sobre ILE y SG (40,109,270); sin embargo, encontramos la dificultad de que estos son datos aún sin confirmar de forma categórica. Mayor interés tendría su utilidad como predictor de respuesta a tratamiento hormonal o en la aplicación de diseños terapéuticos individualizados (218), ya que al ser un posible factor predictivo de hormonodependencia tumoral, dada su relación positiva con los receptores hormonales, podría contarse entre aquellos que determinen la respuesta a tratamientos, especialmente de carácter hormonal.

4.- La fase S y la ploidía.

La ploidía es el contenido en DNA de las células. Se ha descrito que existe una relación inversa entre aneuploidía y nivel de estrógenos. Es decir, los tumores aneuploides son más frecuentemente receptores de estrógenos negativos. Una relación semejante se ha encontrado con los receptores de progesterona. Asimismo, la aneuploidía es un factor pronóstico de menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia total.

El grado de proliferación tumoral podemos conocerlo mediante el análisis de la fase S del ciclo celular. En el momento actual se acepta que la fase S o de síntesis celular tiene mayor valor clínico que la aneuploidía. La cuantificación de células que se encuentran en fase S se realiza con citometría de flujo y se considera un factor pronóstico independiente en el CDI mamario.

En la literatura hay diversos trabajos que indican la capacidad pronóstica de la fase S, tanto en términos de supervivencia global como de intervalo libre de enfermedad. Asimismo, en análisis univariados como multivariados hay autores que

encuentran que la fase S está relacionada con el intervalo libre de enfermedad y también es predictor de SG en pacientes N1; sin embargo existen discrepancias o para algunos no lo es en tumores N0 (36,73,108,199,208). En los casos con fase S <10% existe un mayor intervalo libre de enfermedad, encontrando supervivencias a 5 años del 72% (fase S>10%), frente al 91% (fase S <10%) (113) . En algunos estudios se ha descrito la capacidad predictiva de SG en mujeres premenopáusicas (18).

También relacionan este parámetro con recurrencias de la enfermedad, siendo hasta 3 veces mayor en los casos con fase S >10%, y sugiriendo que la fase S y la ploidía son factores predictivos de recidiva temprana y ambos son factores pronósticos para evidenciar el comportamiento clínico a corto plazo del cáncer de mama (199,262,279). La fase S también se correlaciona negativamente con el intervalo entre el tratamiento primario del tumor y la recidiva del mismo, y con la duración de la supervivencia tras recidiva (167).

Otros parámetros con los que se le ha encontrado relación son el tamaño tumoral, alto grado histológico, mayor aneuploidía, edad y estado de receptores hormonales (69,108,113,261,279).

En algunos estudios se ha identificado un subgrupo de pacientes con fase S elevada y que asocian altas tasas de recurrencia tumoral (pacientes N0); igualmente, los pacientes con adenopatías infiltradas y con receptores de progesterona positivos, formaban un subgrupo de baja recurrencia (261). Se han llegado a comunicar cifras de supervivencia a 5 años del 96% en grupos de mujeres con tumores con adenopatías afectadas, receptores de progesterona positivos y bajo índice mitótico (125).

Existe correlación de fase S con el estado receptores estrogénicos negativos, así como de fase S baja en tumores con receptores de estrógenos positivos (69,167,262), situación ésta que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio en los

carcinomas ductales infiltrantes. Además, cuando hemos utilizado algún dintel concreto de positividad para receptores de progesterona, hemos observado que los tumores con receptores de progesterona positivos presentaban mayores niveles de fase S y más frecuentemente poblaciones aneuploides en los carcinomas ductales infiltrantes, pero diploides en carcinomas lobulillares, punto que debe ser confirmado con otros estudios. Incluso se encuentra en mujeres menores de 35 años, mayor aneuploidía tumoral, y mayor fase S en tumores RE-RP-, con adenopatías infiltradas y con tamaño >2cm. (279). Cuando nosotros estudiamos los dos marcadores hormonales de forma conjunta, obtuvimos que la positividad del receptor de progesterona rendía menores concentraciones de fase S, en línea con las conclusiones extraídas en los estudios anteriormente citados.

Algunos trabajos encuentran una tendencia a respuesta positiva a quimioterapia y hormonoterapia neoadyuvante en los tumores RE+RP+; pero al analizar ploidía y fase S no encontraron que pudieran ser predictores de respuesta. Sin embargo, en tumores metastásicos, tanto en análisis univariado como multivariado, la fase S se correlacionó con la respuesta a tratamiento quimioterápico. Otros observan una pobre supervivencia global en tumores con fase S elevada, antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia (42,151,252).

Con todos estos datos, la opinión generalizada de los autores viene a resumir el significado de la fase S y la ploidía tumorales como el factor biológico más relevante en los pacientes con cáncer de mama tratados primariamente con quimio o radioterapia, proporcionándonos información sobre la agresividad biológica del tumor, su relación con otros parámetros clínicos y biológicos o como predictores de recidivas tempranas de la neoplasia, hechos estos por los que algunos abogan por su incorporación rutinaria

a la práctica clínica (42,113,279). Su relación inversa con la positividad de los receptores hormonales, permite hacernos una idea sobre el comportamiento de los tumores con positividad de dichos receptores y fase S disminuida: buen pronóstico, aunque todavía existen dudas sobre la capacidad de predicción de respuesta a tratamiento con esta variable. Todos ellos son puntos que pueden determinar la importancia de estos parámetros como elementos de repercusión legal en aspectos como la información pronóstica o terapéutica a los pacientes.

5.- Aspectos legales relativos a otros marcadores biológicos distintos de los receptores hormonales.

Actualmente, los parámetros biológicos analizados y discutidos: EGFR, catepsina D, proteína pS2, fase S, y ploidía no están realmente capacitados por sí solos para actuar de forma categórica como factores pronósticos o predictivos en el cáncer de mama. Como ya hemos comentado, aún quedan por realizar estudios clínicos de relevancia que puedan afirmar o desmentir su validez (84). Por este motivo, tal vez su validez como punto de referencia médico-legal en algunos supuestos quede en entredicho, y se cuestione, no su utilización clínica, sino su capacidad para aportar datos fiables sobre los que basar un supuesto legal.

Sin embargo, no podemos obviar algunos puntos que sí les confieren importancia en determinadas áreas, y que vamos a ir exponiendo a continuación.

En primer lugar, parece quedar claro, tanto en nuestros propios estudios como en los de otros autores, la relación existente entre estos parámetros y el estado de los receptores hormonales del tumor, o lo que es lo mismo, el estado de hormonodependencia tumoral. El poder contar con otros factores que nos guíen sobre la

dependencia hormonal de un tumor va a permitir contar con una base más amplia y estable sobre la que apoyar decisiones fundamentalmente terapéuticas. El paciente va a demandar la realización de pruebas que afinen su diagnóstico, en función del mejor tratamiento que le pueda ser aplicado. Al igual que con los receptores de estrógeno y progesterona, podría darse el hecho de incurrir en una falta de oportunidad diagnóstica al no realizar estas pruebas, o no guiarse por ellas a la hora de inclinarse por una u otra terapéutica. Pero entra en este punto el conflicto sobre su aún no demostrada validez y utilidad de forma fehaciente: estos marcadores necesitan de estudios clínicos y estadísticos potentes, que puedan determinar sin lugar a dudas la necesidad de realización de los mismos, sin planteamientos dubitativos que oscurezcan su utilidad. Con los datos referidos en nuestro estudio, podemos asegurar que estos parámetros no deben ser apartados en la clínica y mirados como únicamente parámetros de investigación, sino que han de ser tomados en cuenta como complementos importantes en la determinación del pronóstico de los enfermos con cáncer de mama, y pueden resultar de utilidad en decisiones terapéuticas en los casos en los que los receptores hormonales no hayan sido realizados o presenten problemas de interpretación.

Otro aspecto sobre el que debatir es el de la aportación que tienen estos marcadores sobre el comportamiento del tumor, es decir, sobre su proliferación, capacidad de metastatizar, o resumiendo: sobre su mejor o peor pronóstico. Adquiere relevancia este asunto en el momento de la información que se le ofrece al paciente. La necesidad por su parte de conocer el desarrollo de su enfermedad, como hemos comentado, le hará solicitar del facultativo todas las pruebas necesarias, y, sobre todo, demandar una explicación sobre el significado de estas pruebas. En este punto, estos marcadores tienen limitada validez, y deben serle explicados en el contexto de su enfermedad, esto es, dejándole claro que existen otros marcadores, clínicos y biológicos

que presentan mayor fiabilidad a la hora de interpretarlos y de manejarlos como informativos del desarrollo de la neoplasia.

Al igual que en el caso de los receptores hormonales, un paso básico hacia la validación definitiva de estos marcadores es el aspecto técnico: son necesarios controles de calidad de los análisis practicados, así como estándares de realización de los mismos, y de dinteles de positividad. Una prueba pericial puede quedar invalidada por estos defectos técnicos en la realización de los marcadores, y dejar de apoyar una teoría defendible si se contara con estos estándares.

Las líneas futuras de investigación y tratamiento también son un punto determinante para la realización clínica de estos parámetros. El ejemplo más claro lo aporta el EGFR. En la actualidad, existe un anticuerpo monoclonal dirigido contra este receptor que se halla en fase de ensayos clínicos, y espera comercializarse en un futuro no muy lejano: el cetuximab, también conocido como C225. Su mecanismo de acción es el siguiente: este anticuerpo monoclonal se une al EGFR, y bloquea la unión de los ligandos, bloqueando así la activación de la tirosinquinasa y la proliferación celular (97,233). Del mismo modo induce la dimerización y la internalización del EGFR, reduciendo la cantidad de EGFR disponible para unirse a los ligandos (75,264). Se han demostrado como efectos in vitro que inhibe el crecimiento de algunas líneas de células tumorales humanas, como A431 (100), o las obtenidas de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (119) o de carcinoma renal (202). En estas líneas de cabeza y cuello detiene el ciclo celular, provoca apoptosis y aumenta la radiosensibilidad (119,146,168,230). Otros efectos comprobados han sido: reducción de la angiogénesis mediada por el tumor, y aumento de los efectos tóxicos de la quimioterapia (33,45). También se han documentado efectos in vivo, con buenas respuestas en xenoinjertos de cáncer renal, vesical o prostático (121,201,203).

La eficacia biológica del cetuximab se encuentra actualmente en estudios clínicos fase II/III. Se han encontrado grados de respuesta variables, desde la estabilización hasta la remisión completa de una serie de tumores en diferentes localizaciones (cabeza y cuello, colon-recto, páncreas, próstata y mama), con estudios en fase I (21,51,74,166), y fase II (106), y asociados o no a otras terapéuticas, como la quimioterapia y la radioterapia (fase III) (29,254).

Existe otro anticuerpo monoclonal, con características más “humanizadas”, para evitar al máximo posible reacciones inmunógenas que pudieran desencadenarse en el paciente al identificar su organismo proteínas extrañas y no reconocibles. Se denomina EMD 72000, y presenta la misma afinidad por el EGFR, pero se une a diferentes epítopes de la molécula. Tampoco tiene diferencias funcionales con respecto al otro anticuerpo monoclonal. Los estudios preclínicos desarrollados con este fármaco han probado una mayor citotoxicidad en células tumorales, y en la actualidad se encuentra en ensayos clínicos de cáncer de páncreas (fase II) y otros tumores sólidos (fase I) (27).

Tanto cetuximab como EMD 72000 son claros ejemplos de que los determinantes biológicos del cáncer de mama, como el EGFR, no han de mostrar su validez necesariamente a corto plazo, sino que más bien deben ser tomados en cuenta en los análisis que se practiquen, sobre todo cuando detrás de ellos pueda haber la posibilidad de una opción terapéutica más o menos próxima en el tiempo.

Al igual que ocurre con este receptor y esta molécula, el resto de parámetros estudiados presentan hipótesis de tratamientos futuros, algunos en fases aún muy iniciales, pero que, como aconteció con los receptores hormonales y la terapéutica con tamoxifeno, dentro de unos años pueden resultar tratamientos comunes en la neoplasia de mama. Por ello, pudiera ser que en breve asistiésemos a la demanda por parte de las pacientes de su inclusión en ensayos clínicos con estos compuestos, o a la petición de la

aplicación de estos tratamientos, aún sin verificar su idoneidad en esta patología. Este sería un conflicto difícil de solucionar, pues si bien, el facultativo pueda tener el conocimiento de la existencia de estas terapéuticas, es posible que no tenga la experiencia suficiente con ellas, o carezca de la posibilidad de introducirlas como tratamiento por el no reconocimiento por parte de las administraciones de su uso en esta patología. El paciente podría reclamar por la no aplicación de un tratamiento que en otros países puede estar siendo aplicado, y sentir menoscabada su probabilidad de curación o mejoría, incluso en las diferentes autonomías, por diversas normativas sanitarias que rijan en cada una de ellas.

III.- IMPORTANCIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES EN LOS PROCESOS DE CARCINOGENESIS

Como uno de los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama es la exposición prolongada en el tiempo a estrógenos, adquiere un valor capital el estudio de la exposición ocupacional o ambiental a los mismos. De aquí surge el término xenoestrógenos: productos químicos con acción estrogénica externos al organismo. Su mecanismo de acción es el siguiente: imitar o antagonizar el efecto de las hormonas endógenas, o interferir en los procesos de síntesis y metabolismo de estas hormonas o de sus receptores (257). El efecto final de estos productos es variado, afectando fundamentalmente al aparato reproductor, originando problemas de fertilidad; y también se han relacionado con el desarrollo de cáncer de mama.

La mayor sensibilización de las células de la mama durante el periodo adolescente de crecimiento y formación de la glándula puede considerarse como momento de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama por exposición a xenoestrógenos durante esta época (13). Los estudios muestran que las células diana que desarrollarán la neoplasia dependerán de: su localización topográfica en la glándula mamaria, la edad a la que fue expuesta, y la historia reproductora de la mujer, concluyendo que la mayoría del cáncer sobreviene cuando la exposición al carcinógeno se produjo a edades tempranas (223).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que la grasa de la mama y los lípidos del torrente circulatorio de mujeres con cáncer de mama contenían altos niveles de organoclorados comparados con controles sin cáncer (59). Se hipotetiza que el

mecanismo de riesgo de desarrollo de cáncer de mama sea por interacción de los xenoestrógenos con genes de susceptibilidad al cáncer de mama.

La importancia de este asunto recae sobre el hecho de que muchos de estos xenoestrógenos son productos presentes en el medio ambiente, como herbicidas, organoclorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos (59); en la dieta, como la genisteína, relacionada con la inducción de la proliferación de células de cáncer de mama al administrarse a bajas dosis (60); en el medio ambiente laboral, originando una exposición ocupacional y laboral, con los riesgos que ello implica (14,132,257); e incluso están presentes en latas de conserva y sellos dentales (185).

Algunos grupos de investigación han aprovechado esta vía para estudiar la prevención del cáncer de mama desde la administración de compuestos hormonales, distintos a los utilizados habitualmente en el tratamiento, basados en la dependencia endocrina de esta patología y los procesos de carcinogénesis desencadenados por compuestos hormonales (224).

Nuestros resultados muestran que los tejidos histológicamente normales o benignos presentaban menor hormonodependencia que los tumorales, ya fuesen estos CDI o carcinomas lobulillares (174, 175), lo cual podría ponerse en relación con los procesos de carcinogénesis que acabamos de mencionar, indicando una supuesta mayor exposición o efecto del mismo en aquellos tejidos que expresasen mayor positividad de receptores hormonales. Coincidimos con los resultados y las opiniones de otros autores, que encuentran niveles de receptores de estrógenos mayores en pacientes con cáncer de mama que en pacientes con enfermedades benignas, sugiriendo que la mayor expresión de receptores de estrógenos en epitelio mamario normal puede aumentar la sensibilidad a estrógenos, y, por ende, el riesgo de cáncer de mama (128,129); y con los que objetivan que el área de positividad para receptores estrogénicos y de progesterona es mayor en

epitelio mamario benigno con cambios proliferativos, comparado con los no proliferativos (256). Tampoco debemos olvidar las diferencias encontradas en tejidos benignos y neoplásicos de mama al analizar los subtipos del receptor de estrógenos beta (RE-beta-w y RE-beta-cx), y su posible implicación en los procesos de malignización (187bis). Por otro lado, como se ha podido observar, nuestro estudio no obtuvo diferencias significativas entre CDI y carcinomas lobulillares, punto que coincide igualmente con otros autores, pero que se enfrenta a los resultados obtenidos por Rosen y cols, quienes comunicaron una mayor incidencia de receptor de estrógenos en carcinomas lobulillares comparados con los CDI (221).

No sería de extrañar que la determinación de receptores hormonales en el estudio del cáncer de mama pueda convertirse en un futuro no muy lejano en marcador de exposición ocupacional a factores de riesgo, o en marcador de salud laboral o ambiental, guiando por un lado una posible prevención primaria de la enfermedad, y por otro, todo un conjunto de medidas higiénico-sanitarias y laborales en determinados grupos de pacientes que pudieran estar expuestos a estos productos potencialmente nocivos. Estudios futuros sobre la expresión de receptores hormonales en tejidos malignos de mama y su relación con exposiciones a estos agentes nocivos pueden marcar caminos sobre la legislación a aplicar en áreas como la salud en el trabajo, las normativas de seguros (sobre todo laborales), o los casos de indemnizaciones por cuestión de enfermedad.

IV.- CUESTIONES LEGALES, ÉTICAS Y DEONTOLÓGICAS.

1.- EL DERECHO/DEBER DE INFORMACIÓN.

Cuando el paciente acude al médico, generalmente lo hace para recibir un diagnóstico sobre unos determinados síntomas que le aquejan y le mantienen más o menos preocupado. Este diagnóstico puede ser tan elemental como para no requerir más que de una anamnesis y una exploración física, como es el caso de patologías en su mayor parte banales; o por otra parte, puede ser necesaria la realización de pruebas complementarias específicas, e incluso cruentas, que rindan al facultativo la mayor cantidad de información posible sobre la patología a investigar. En los casos de cáncer de mama, la prueba más agresiva que puede practicarse es la cirugía, ya sea conservadora o radical, y que se presenta a su vez como alternativa terapéutica en algunos casos.

Una vez que se han obtenido los resultados de estas pruebas diagnósticas, el paciente tiene el derecho de conocerlos, ya que forman parte de su propia historia natural, y el médico tiene el deber de *informarle* sobre los mismos, así como de la interpretación que de ellos se derive, tal y como se recoge por ejemplo en la **Ley General de Sanidad** (142), en su artículo 10: “*derecho a que se le dé en términos comprensibles (...) información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento*”. Incluso en el **Código Deontológico** (49), en sus artículos 10 y 11: “*Los pacientes tienen derecho a recibir información sobre su enfermedad*” y “*Es derecho del paciente obtener un certificado médico o informe realizado por el médico que le ha atendido, relativo a su estado de salud o enfermedad o sobre la asistencia prestada*”, respectivamente. Se dice que la información ha de ser lo más *veraz y completa* posible, *inteligible* para el

paciente, con un *lenguaje asequible*, evitando tecnicismos, respondiendo a sus dudas y ansiedades. Ha de aportarse en términos *comprensibles* y suficientes, ser *continuada* en el tiempo, existir una evolución en la información conforme evoluciona el proceso patológico o diagnóstico, y debe recoger aspectos *diagnósticos*, *pronósticos* y *alternativas terapéuticas*, con orientación fundamentada hacia alguna de ellas, con una evaluación y exposición de los *riesgos* y *beneficios* de las intervenciones. Debe ser legible en los casos en que se dé por escrito. Es en todos estos aspectos donde el facultativo y el paciente pueden entrar en colisión: una información sesgada, no entendida o malinterpretada, o incompleta por diferentes motivos, puede dejar consecuencias negativas tanto en una como en otra parte. No debemos olvidar que la información clínica forma parte del proceso de participación activa de los pacientes en la toma de decisiones (232).

Existen patologías que, por su gravedad o características especiales, requieren una información médica lo más exhaustiva posible, y a la vez, lo más clarificadora. Pensamos que el cáncer de mama es una de estas enfermedades, ya que afecta a la esfera física, estética y psicológica de la mujer, así como a su calidad de vida o sus relaciones socio-laborales. ¿En qué hemos de basar por tanto, la información que le suministramos a las pacientes con cáncer de mama?. Por supuesto, se nos va a demandar la gravedad del diagnóstico, y, casi a continuación, el pronóstico vital, datos ambos que debemos fundamentar en todos aquellos *marcadores pronósticos* que podamos haber conseguido con la aplicación de las comentadas pruebas diagnósticas. Entre ellos, los de carácter clínico ya clásicos como el tamaño tumoral, la invasión ganglionar y metástasis; y los biológicos: *receptores hormonales*, parámetros de invasión a distancia, de *proliferación*, y de *agresividad* tumoral. Por una parte, esto nos va a obligar a practicar todos los análisis a nuestro alcance para obtener la máxima información

diagnóstica posible y actuar así conforme a “*lex artis*”. El diagnóstico quedará incompleto, y podemos decir que hasta falseado, si omitimos alguno de los parámetros que tienen reconocida validez pronóstica. Este sería el caso de la determinación de *receptores hormonales*. La *omisión* en la realización de ambos receptores puede convertirse en la actualidad en un error diagnóstico grave, ya que están reconocidos como factores pronósticos de importancia y su carencia dejaría la información transmitida a los pacientes con interrogantes los cuales afectarían sobre todo al tratamiento posterior de la enfermedad. En otros casos, sólo se practicaría la realización del receptor de estrógenos, sin contar con el de progesterona. Igualmente estaríamos cometiendo una omisión de diagnóstico correcto, sobre todo en los casos en los que el receptor de estrógenos fuese negativo o difícil de interpretar. Hemos podido comprobar en la literatura analizada que el receptor de progesterona añade valor pronóstico al receptor de estrógenos, y que es de utilidad para conocer el estado de la maquinaria estrogénica del organismo, de forma que se puedan aplicar posteriormente tratamientos adecuados. Así, una *completa información* sobre *ambos receptores* hormonales debe ser aportada al paciente, advirtiéndole sobre el significado que guardan estos parámetros.

¿Qué ocurre con el resto de parámetros analizados?. Por los datos que hemos podido obtener, tanto en nuestro estudio como en los de otros autores, el análisis de la proteína pS2, la catepsina D, la fase S y la ploidía tumoral, aún no nos rinden datos objetivos y fiables al ciento por ciento sobre la evolución de la enfermedad. Sí es cierto que complementan de forma muy fiable los casos en los que los receptores hormonales originan problemas de interpretación, sobre todo la proteína pS2, y por ello podría promoverse su realización, aunque no de forma sistemática. En cuanto a la información que debe recibir el paciente sobre estos parámetros, no creemos que se menoscabe su capacidad de decisión terapéutica o su conocimiento sobre la patología que le afecta si

no se le aportan estos datos, o se pasa por alto su explicación. Consideración aparte merece el EGFR. Como hemos comentado, además de guardar relación con los receptores hormonales, pertenece a una familia de receptores con gran importancia en la terapéutica actual y futura, ya que existen en el mercado tratamientos específicos para algunas de estas proteínas, y, concretamente para el EGFR, se está desarrollando un nuevo tratamiento en fase de ensayos clínicos. Estos hechos lo convierten en posible marcador de tratamiento alternativo o complementario, por lo que la paciente puede demandar información sobre la incorporación del mismo a las pruebas que se le han practicado, o sobre la inclusión de su caso en protocolos de ensayos clínicos, perdiendo esta posible oportunidad terapéutica si los análisis de receptores no se han practicado, o no se le ha informado de ellos.

Al ser la patología de la mama una cuestión multidisciplinaria en la actualidad, surge la controversia de saber a quién corresponde la petición de marcadores biológicos, así como la información a la paciente. Tanto el deber como la responsabilidad de la información recae sobre el médico; sin embargo, debido a la diversidad de profesionales que participan del hecho sanitario, otros distintos al médico pueden entrar a formar parte del proceso informativo, siempre y cuando no lo desvirtúen ni creen estados de confusión. Por lo general, es el anatomopatólogo el que, tras recibir las piezas quirúrgicas o muestras de biopsia o punciones, realiza todos los marcadores de que dispone en su laboratorio, que suelen ser comunes a la gran mayoría de laboratorios del territorio en que se encuentre la paciente. Son pruebas inmunohistoquímicas, que se interpretan de la manera que ya hemos comentado en alguno de los capítulos anteriores. La *carencia* de determinados reactivos o marcadores, como puedan ser los de receptores hormonales, han de obligar al patólogo a enviar la muestra a centros capacitados para su procesamiento. No cabría disculpa la omisión definitiva de estos parámetros de

importancia contrastada por una mera cuestión de *carencia de medios*. El profesional puede estar incurriendo en una negligencia que, además, podría traer consecuencias a un tercero, en este caso, el especialista encargado de pautar el tratamiento correcto en función de las pruebas realizadas. Como hemos dicho, actualmente, y en el ámbito de nuestro territorio, prácticamente ningún laboratorio de anatomía patológica carece de estos medios, y es casi imposible encontrar casos en los que no se realicen receptores hormonales por problemas técnicos. No hemos de olvidar que las obligaciones del profesional sanitario son de medios, no de resultados, y en este aspecto podemos comentar la sentencia de la Audiencia Provincial de Valencia de 14 de enero de 1999 (242), que se basa a su vez en doctrina del Tribunal Supremo de 15 de noviembre de 1993 (249), en la que no se aprecia negligencia en la no realización de una mamografía, y se actúa conforme a “lex artis”, por considerar el procedimiento “*con pocas posibilidades diagnósticas*” a edades jóvenes, y cuando el TS dice en la mencionada Sentencia que “*la obligación contractual o extracontractual del médico y, en general, del profesional sanitario, no es la de obtener en todo caso la recuperación del enfermo o, lo que es igual, no es la suya una obligación de resultados, sino una obligación de medios, es decir, está obligado, no a curar al enfermo, sino a proporcionarle todos los cuidados que requiera según el estado de la ciencia*”. Y quizás sea este último concepto el que mejor defina nuestras hipótesis y resultados: algunos marcadores biológicos carecen aún de importancia categórica en el cáncer de mama, por la necesidad de mayores estudios o de mejor comprensión de los resultados obtenidos, lo que no invalida la oportunidad de su realización o la puesta en marcha de protocolos donde se contemple esta realización; sin embargo, otros, como los receptores hormonales, se entroncan en ese “*estado actual de la ciencia*” como elementos lo suficientemente válidos e importantes como para ser obviados. Ya el propio Código Deontológico recoge estas obligaciones del profesional

en sus artículos 18 y 20: “*El médico (...) se compromete a emplear los recursos de la ciencia médica de manera adecuada a su paciente, según el arte médico, los conocimientos científicos vigentes y las posibilidades a su alcance*” y “*El médico debe disponer (...) de las condiciones técnicas que le permitan actuar con independencia y garantía de calidad*”.

Cuando el resto de los especialistas reciben el informe del patólogo con los datos biológicos de la muestra, han de conferirle interpretación clínica, que es la que deben transmitir a la paciente. También en estos casos, no suele existir ningún problema en cuanto a quién dé esta explicación, ya que tanto cirujanos, como oncólogos médicos y radioterapeutas están familiarizados con estos marcadores habituales, y la información suele ser dada de forma clara. Un hecho que simplifica los aspectos legales de esta cuestión es la creación cada vez más extendida de **Unidades y Comités de Patología Mamaria**, con equipos *multidisciplinarios* que realizan reuniones periódicas y donde abordan cuestiones de muy diferente calado, tanto científicas, como de pacientes individuales, y que redundan en un beneficio para ambas partes.

Podemos encontrar sentencias relativas a otras patologías, pero que inciden en los hechos de la omisión de pruebas diagnósticas, y del derecho a la información a los pacientes, como la de 5 de mayo de 1998 de la Audiencia Provincial de Madrid (239), en la que podemos leer dentro de los Fundamentos de Derecho: “*La no realización de esas pruebas, perfectamente posibles según el estado de la técnica médica, o al menos la no información sobre su posibilidad, resultados y riesgos omitida, determinó que la demandante careciera del conocimiento sobre la real situación [...] y en consecuencia le privó de la posibilidad de decidir lo que estimara más conveniente*”, y que “*el daño causado [...] viene determinado por [...] el moral derivado de la privación de su derecho a estar informada y a decidir*”.

La información puede ser dada al paciente, de forma que sea quien tome sus propias decisiones, como incluso viene recogido en el artículo 9 del propio Código Deontológico: *“El médico ha de respetar el derecho del paciente a rechazar total o parcialmente una prueba diagnóstica o el tratamiento”*, pero hay ocasiones en que se les proporciona a los familiares, coartando en cierta forma el derecho del individuo a esta toma voluntaria de decisiones, y pudiendo conllevar problemática judicial, como la que que expone en la sentencia de la Audiencia Provincial de Málaga, de 10 de febrero de 1999 (240), en que se falta a la verdad por desconocimiento de la patología por parte de la paciente, al solicitar un seguro de enfermedad, conociendo sus familiares la gravedad del proceso. De todas formas, esta información a familiares viene recogida en normativa como la Ley General de Sanidad en su artículo 10: *“(...) a él y a sus allegados(...)”* o en textos como el Código Deontológico, también en su artículo 10: *“Respetará la decisión del paciente de no ser informado y comunicará entonces los extremos oportunos al familiar o allegado que haya designado para tal fin”*. Así, el informe escrito, con todos los parámetros biológicos estudiados en el tumor puede entrar a formar parte de las peticiones de compañías aseguradoras para conocer los antecedentes de sus asegurados con una fiabilidad casi absoluta, así como para estimar el riesgo del individuo.

2.- REPERCUSIONES EN EL DIAGNÓSTICO

La práctica de mediciones de parámetros biológicos como los receptores hormonales se traduce en un afianzamiento en el diagnóstico de la enfermedad. No sólo sirve de complemento para describir mejor la patología, sino que aumenta de forma considerable la capacidad que tiene el hecho diagnóstico para presuponer una posible evolución de la enfermedad, con características positivas o negativas de esta evolución.

El facultativo ha de llegar al diagnóstico más preciso y completo posible, y así lo hace, incorporando a la historia clínica del paciente todos los datos de los que disponga. Entra así en juego el papel de los *biomarcadores* en la *historia clínica*. Este documento es esencial en el devenir de cualquier paciente, y como única referencia válida y objetiva para el médico. Su finalidad principal es facilitar la asistencia sanitaria a la persona que la demanda. Como vehículo para llegar a este fin, la historia clínica ha de recoger toda la *información* necesaria para asegurar el *conocimiento veraz y actualizado* del estado de salud del paciente. Debería recoger todos los datos que se generan en cada visita que el paciente realiza al centro sanitario de una forma coherente y ordenada, permitiendo su consulta de forma ágil y en conjunto, pero sin obviar situaciones o detalles concretos que guarden relevancia.

En el cáncer de mama, los distintos especialistas van añadiendo a la historia clínica sus aportaciones, ya sean diagnósticas, terapéuticas, o simples impresiones. Es aquí donde han de quedar reflejadas todas aquellas variables que guarden relación directa o indirecta sobre la enfermedad, y donde deben referenciarse con carácter preceptivo estas variables, ya sea por parte de quien las analice, ya sea por parte del peticionario o del intérprete. Es decir, la determinación de parámetros hormonales no puede dejar de estar referenciada en este documento. Igualmente, el resto de variables con menor capacidad pronóstica, tampoco deberían obviarse, siempre y cuando fuesen realizadas. Una historia clínica donde faltasen estos datos sería incompleta, y el perjuicio al paciente y a cualquier facultativo que acudiese a esa historia podría ser considerable. No debemos olvidar que en actuaciones judiciales, la historia clínica es un *medio de prueba* de gran importancia. Pongamos por ejemplo, el caso de un médico poco familiarizado con la patología neoplásica de la mama y sus tratamientos, que recibe la historia clínica de una paciente donde no vienen referenciados los receptores

hormonales, y le suspende el tamoxifeno pautado por el especialista. Si la paciente sólo cumplimenta revisiones en ese médico, el tratamiento hormonal no volverá a ser instaurado, con la consiguiente probabilidad aumentada de recidiva en corto-medio plazo de tiempo. Este sería un caso extremo, y prácticamente no se encuentra en la actualidad, pero es indicativo de la importancia que tiene el recoger estos parámetros de forma lo más fiable posible en la historia clínica.

Otra aportación que tiene esta inclusión es la posibilidad de objetivar en el tiempo los cambios que pueda sufrir la enfermedad. Ya hemos comentado, que los receptores hormonales pueden variar con el tiempo, y que esta variación puede hacer cambiar pautas terapéuticas con el paso de los años. Si carecemos de información completa y veraz de una patología surgida varios años antes, nuestra capacidad terapéutica puede disminuir o verse coartada por esta falta de datos. El mismo caso lo podemos aplicar con los otros factores analizados. Aunque por ahora no están completamente reconocidos, su inclusión en una historia clínica aporta datos sobre la biopatología de la lesión, conllevando un seguimiento más o menos estricto sobre la paciente. Igualmente, cabe la posibilidad ya comentada de la inclusión en grupos de pacientes subsidiarias de tratamientos en fase de ensayo clínico, lo cual puede revertir en reclamaciones de los pacientes ante esa *pérdida de oportunidad terapéutica*.

3.- REPERCUSIONES EN EL TRATAMIENTO

Posiblemente sea el tratamiento del cáncer de mama el punto más conflictivo y donde mayor aplicación médico-legal podemos encontrar al uso, determinación, e interpretación de los marcadores biológicos analizados en los tumores de estas personas. Cuando los especialistas van completando su cuadro diagnóstico de la enfermedad, van guiando el camino hacia una o varias opciones terapéuticas. Cuantos más elementos de

juicio, esto es, variables analizadas, tienen en su poder, mayor será también su poder de decisión hacia un determinado tratamiento. La determinación de parámetros como los receptores hormonales, la proteína pS2, la fase S, la ploidía, el EGFR o la catepsina D, ayudan a comprender la biopatología y pueden modificar la estrategia terapéutica, planteando ésta de una forma completamente distinta a como se hubiese planteado sin contar con la colaboración de estas variables. Una de las consecuencias que se derivan de lo que acabamos de comentar es la creación o el establecimiento de pautas terapéuticas, conocidas en el ámbito sanitario como **protocolos de actuación terapéutica**, que no son más que guías sobre las que se apoya el profesional para dar un tratamiento lo más adecuado posible a cada paciente, y practicar una actuación conforme a “*lex artis*”. Estos protocolos suelen realizarse por los equipos multidisciplinares que ya hemos comentado. Incluso cada grupo de especialistas tiene su propio protocolo de actuación para su propio tratamiento individual. En estas guías se recogen todos los aspectos relevantes del cáncer de mama que pueden ser orientativos de pronóstico y tratamiento. Se basan en estudios y experiencias de diferentes centros sanitarios, incluido el propio donde se aplica, e incorporan parámetros indicativos de la evolución de la enfermedad. Como hemos visto en algunos de los protocolos comentados - tal vez el más llamativo sea el de St. Gallen -, los receptores hormonales tienen una presencia cada vez mayor y más categórica en los mismos, y las opciones terapéuticas pasan por la lectura de estos marcadores. El resto de variables aún no se incluyen como participantes de estos protocolos, y realmente está justificada esta no inclusión ya que su aportación a la terapéutica, hoy en día, no tiene un respaldo lo suficientemente sólido. Como muestra para esta justificación, existen sentencias, como la de la Audiencia Provincial de Tarragona de 6 de julio de 1999 (241), en las que alguna paciente con patología benigna de la mama ha recibido tratamientos agresivos “*por su*

tranquilidad”, sin ser estos necesarios, y tal vez se hubieran evitado con un análisis más pormenorizado del caso, comentándose que “*el defectuoso diagnóstico o error médico no es por sí mismo causa de responsabilidad si se prueba que se emplearon los medios ordinarios de diagnóstico y tratamiento y se actuó con la diligencia debida*” .

En el campo del tratamiento basado en la determinación de marcadores biológicos tumorales, así como en la **hormonodependencia** tumoral expresada en la realización de receptores de estrógenos y progesterona, surgen como hemos comentado en capítulos anteriores, nuevos tratamientos, como los estudios in vivo que se realizan con un anticuerpo contra el receptor de estrógenos, donde se objetiva disminución del crecimiento celular tumoral estrógenodependiente (154). El tamoxifeno, el fármaco clásico utilizado en tumores hormonodependientes, se ha planteado como medicación preventiva que no sólo disminuya el riesgo de recidivas en mujeres con cáncer de mama, sino también la incidencia del mismo en mujeres sanas que presentan riesgo elevado de desarrollarlo (66), entrando así en el campo de la supuesta prevención primaria de la enfermedad con tratamientos farmacológicos. De esta forma, para algunos autores, parece razonable incluir los niveles de receptores de estrógenos entre los factores considerados para la toma de decisiones terapéuticas, en casos de pacientes con *enfermedades benignas* de la mama, pero con riesgo de desarrollar cáncer según los marcadores biológicos (256). Pero como casi siempre, estos buenos resultados quedan un poco apagados por otros estudios, en los que se documenta que el tamoxifeno disminuye el susodicho riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral, pero en tumores con receptores de estrógenos positivos contralaterales; mientras que parece que aumenta este riesgo en tumores con receptores de estrógenos negativos (144).

En la aplicación de tratamientos, también se enmarcan los *criterios económicos*. Todos sabemos que una vida, o una calidad de vida digna, no tiene ningún precio, pero

la realidad es que a todos se nos orienta, se nos fomenta y se nos exhorta a economizar en nuestras peticiones diagnósticas y acciones terapéuticas. La realización de pruebas de laboratorio es siempre costosa, más o menos, pero siempre costosa. Los parámetros que habitualmente se analizan en el cáncer de mama, por suerte, no son de las pruebas más gravosas, por lo que las restricciones a estas determinaciones aún no se han producido. Sin embargo, los parámetros menos utilizados como los que hemos analizado nosotros (pS2, EGFR, catepsina D, fase S, ploidía), no resultan económicamente rentables, ya que su rentabilidad pronóstica y predictiva aún está en estudio. La problemática legal que esto supone es la ausencia de realización de estas variables de forma rutinaria, con lo cual, se ahorran costos, pero se menoscaba la información diagnóstica sobre la enfermedad, pudiendo revertir en nuestra contra en el momento que alguno de estos parámetros (por ejemplo, el EGFR), sirva como indicación terapéutica. Existen ya demandas no legales de pacientes sobre la aplicación de nuevos tratamientos basándose en análisis especiales practicados en el cáncer de mama. El conflicto se presenta entre la ética de practicar estas determinaciones si están técnicamente a nuestro alcance, o con criterios economicistas, ahorrar dichas valoraciones, amparándonos en estos criterios. Algunos autores ya nos introducen en el ámbito de las perspectivas *farmacoeconómicas*, las cuales propugnan sean consideradas sobre la base de los datos disponibles y la aplicación de terapéuticas en las distintas fases de la enfermedad (117), y la propia Ley General de Sanidad, en su artículo 17 hace referencia a abonos económicos que pudieran no estar justificados: “*Las Administraciones Públicas obligadas a atender sanitariamente a los ciudadanos no abonarán a éstos los gastos que puedan ocasionarse por la utilización de servicios sanitarios distintos de aquéllos que les correspondan(...)*”.

Quizás este último punto tome un giro si atendemos a las repercusiones **socio-laborales** que tiene el cáncer de mama en nuestra sociedad actual. La mama tiene una función clara, que es la de procurar la lactancia, pero adquiere también otras connotaciones como órgano sexual que pueden afectar a la mujer de una forma grave en algunos casos. La alternativa terapéutica por la que se opte en función de unos determinados parámetros clínicos y/o biológicos va a repercutir en mayor o menor medida sobre la paciente y su entorno. Un dato lo tenemos en cómo ha variado la actitud quirúrgica en este campo: de las mastectomías radicales y mutilantes se ha pasado a cirugías conservadoras, en las que la mama puede quedar estéticamente en condiciones de práctica normalidad. Hay mujeres que optan por la mastectomía, pensando que es la mejor forma de eliminar el problema de forma radical. En estos casos, tampoco es descabellado practicar este tipo de terapéutica, ya que es posible la reconstrucción de ese tejido eliminado en un plazo medio de tiempo. Sin embargo, la significación pronóstica que puedan determinar parámetros como receptores hormonales o fase S, EGFR y otros, sí marcan el riesgo teórico de recidiva de la enfermedad, y la complicación que puede tener entonces el contar con una mamoplastia que pueda enmascarar o demorar un diagnóstico de recidiva. En el campo laboral, existen determinadas *profesiones* en las que es imprescindible la estética corporal, y en las que una mujer con cáncer de mama puede ver interrumpida su carrera profesional. Nuevamente, hemos de aportar en estos casos unas alternativas terapéuticas de conservación de la mama, e incluso aceptar la negativa de la paciente a tratamientos quirúrgicos, y basarnos en las valoraciones de parámetros biológicos para aplicar tratamientos hormonales y/o citostáticos. Así, la paciente debe contar con el hecho de la realización de estos parámetros, así como con la información completa y precisa de su significado, para conocer el riesgo que corre al optar por una u otra opción terapéutica.

En el terreno laboral, el cáncer de mama crea dudas sobre las bajas laborales de una paciente. Si bien existen bajas justificadas como las debidas a los efectos secundarios de los quimioterápicos, o a los ingresos hospitalarios consecutivos a intervenciones quirúrgicas, en tratamientos farmacológicos como los preparados hormonales, no parece necesario el que se produzca esta baja. Las sentencias del Tribunal Supremo de 26 de junio de 1986 y de 2 de julio de 1987 (145, 246) ponen de manifiesto casos de incapacidad laboral por enfermedades, exponiendo este Tribunal en una de ellas que *“para calificar el grado de invalidez en que se encuentra un trabajador, ha de entenderse más que a la gravedad de las lesiones que sufre, a las limitaciones que representan en el desarrollo de la actividad laboral”* (245). Tomando como referencia estas doctrinas, el cáncer de mama en algunas fases de la enfermedad y del tratamiento puede provocar la *baja laboral* en la mujer, y, en algunas profesiones y dependiendo de los tratamientos administrados, ser considerado motivo de aplicación de grados de *invalidez*. Como ya hemos comentado en algún momento anterior, existen trabajos con exposición a compuestos químicos relacionados con la hormonodependencia tumoral, poniendo de manifiesto aquí, la importancia de la realización de determinados marcadores biológicos para la interpretación del *cambio de puesto* laboral por parte de la trabajadora, en tanto en cuanto puede tomarse el puesto antiguo como un factor de riesgo para la recidiva del tumor. Este punto puede fundamentarse en la Ley General de Sanidad, en sus artículos 18, 19 y 21, que dicen respectivamente: *“Las Administraciones Públicas (...) desarrollarán las siguientes actuaciones: (...) los programas de atención a grupos de población de mayor riesgo y programas específicos de protección frente a factores de riesgo (...)”*, *“Los poderes públicos prestarán especial atención a la sanidad ambiental “, y “ (...) actuar en los aspectos sanitarios de la prevención de los riesgos profesionales (...) determinar y*

prevenir los factores de microclima laboral en cuanto puedan ser causantes de efectos nocivos para la salud de los trabajadores (...) detectar precozmente e individualizar los factores de riesgo y deterioro que puedan afectar a la salud de los mismos”.

4.- RECORRIDO POR LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de cualquier proceso patológico, sobre todo neoplásico, sigue por lo general unos pasos bien marcados en cuanto a su perspectiva médica, esto es, una sospecha de la enfermedad con la aparición de los primeros síntomas y la realización de las primeras pruebas diagnósticas; la elaboración de un diagnóstico preliminar y un diagnóstico diferencial, para acabar en un diagnóstico de certeza; la aplicación de una terapéutica, con intención casi siempre curativa; y el seguimiento posterior para descartar y/o tratar posibles recidivas o extensiones de la enfermedad.

En la primera fase de sospecha de un cáncer de mama, no suele ser habitual la inclusión de parámetros diagnósticos biológicos, ya que no se suele acceder a muestras de tejido suficientes para realizar estas determinaciones, por lo que su valor en el proceso inicial es prácticamente nulo, y por tanto, no tendría ninguna repercusión legal la omisión de estos parámetros.

Cuando los facultativos progresan en las pruebas diagnósticas, una vez que los primeros resultados confirman la existencia de una neoplasia mamaria, se profundiza más en la *caracterización biológica* del tumor, y es en esta fase en la que se obtienen resultados sobre variables biológicas como las aquí estudiadas. Las limitaciones de esta fase diagnóstica serían fundamentalmente las derivadas de la muestra tisular obtenida: escasa cantidad, muestra excesivamente manipulada y en malas condiciones de procesamiento, alteraciones en los procesos diagnósticos (reactivos, anticuerpos, etc); pero también limitaciones en la interpretación que se otorgue a los resultados obtenidos,

según se realicen unos u otros biomarcadores. Tiene importancia este aspecto en el momento de hacer un *diagnóstico diferencial*, si bien, no de la neoplasia con otras patologías, sino dentro del mismo tipo tumoral, con subgrupos de mayor o menor riesgo, u orientados hacia diferentes terapéuticas.

En la fase de tratamiento, este diagnóstico diferencial de distintos *grupos de riesgo*, contando con los parámetros clínicos y biológicos que se hayan realizado, incluirá a las pacientes dentro de *programas de tratamiento* que podrán resultar más o menos agresivos y con mayor o menor riesgo de efectos secundarios. En esta fase, la tendencia actual es que, tras completar todo el diagnóstico, con todas las pruebas complementarias al alcance del facultativo, éste oriente a la enferma exponiéndole todas las posibilidades terapéuticas que mejor se adecuan a su caso particular. Los marcadores biológicos, como ya comentamos al referirnos a la información que se ofrece al paciente, han de ser debatidos con ellos, dejando claro su verdadero significado y utilidad, de manera tal que la mujer con cáncer de mama que tenga que optar por un tratamiento concreto, lo haga conociendo de antemano los motivos que inclinan a los médicos hacia esa determinada opción terapéutica. Puede entroncarse aquí el tema de las segundas opiniones: la paciente, antes de decidirse por un tratamiento, está en su derecho de solicitar una *segunda opinión facultativa*. El proceso consistiría en recopilar todas las pruebas que se le hayan realizado y ponerlas en conocimiento de otro especialista. El conflicto legal podría sobrevenir en los casos en los que, con una batería de pruebas biológicas lo más exhaustiva posible, la interpretación fuese diferente. Esto debería ocurrir únicamente con las variables que aún no tienen una validación completa, fundamentalmente en el ámbito clínico, como el grupo de parámetros biológicos de segunda línea que hemos estudiado. La *falta de información* por parte del médico sobre nuevos significados y utilidades de estas variables menos comunes, puede menoscabar

la opción terapéutica de la paciente, originando en el futuro reclamaciones, incluso ser tomado por una negligencia. Este caso último podemos considerarlo límite, ya que limitadas son también las posibilidades que, por ahora, nos ofrecen estos parámetros biológicos menos contrastados, por lo que con una explicación lo suficientemente clara por parte del médico, la paciente debería entender la complementariedad de estas pruebas y no su importancia categórica o absoluta. Pero existe otro aspecto que sí podría originar consecuencias legales más trascendentes: el hecho de no practicar todos los parámetros biológicos, sí puede convertir una segunda opinión en arma para defender determinados intereses, como por ejemplo, los económicos en entidades públicas o privadas. El caso sería el de una paciente a la que un determinado equipo diagnóstico, no le realiza una batería de estudios biológicos en su cáncer de mama, y acude a pedir una segunda opinión. El segundo equipo diagnóstico, completa éste, y carga económicamente los gastos a la paciente. ¿Tiene que correr la paciente con dichos gastos?, ¿son pruebas que han de hacerse previo consentimiento de: la paciente, la administración sanitaria, las entidades de seguros privados?, ¿tiene sentido clínico realizar esas pruebas cuando en un primer diagnóstico no se han practicado?. Muchas preguntas, y más que podrían surgirnos con poco que pensemos. Deberíamos tener claro que la omisión en la realización de receptores de estrógeno y progesterona sería tomada como fallo grave por parte de quien emita el primer diagnóstico. Incluso el contar únicamente con el receptor de estrógeno y “ahorrar” costos dejando de realizar el de progesterona, también sería erróneo. El resto de parámetros pueden resultar añadidos con poco interés clínico, y ser tomados como prescindibles para un diagnóstico y una opción terapéutica por parte de un determinado equipo médico. Pero esto no es motivo para que no le sea explicado a la paciente, es decir, “no se le practican estas determinaciones porque a nuestro entender, no son de utilidad clara para su

tratamiento”. Advertida de esta forma, la paciente, al solicitar una segunda opinión con un diagnóstico más completo, conoce que no se le han determinado ciertos biomarcadores, y podría comprender que el cargo fuese a su cuenta (no olvidemos el artículo 17 de la Ley General de Sanidad, previamente comentado, sobre los abonos económicos no justificados). Dando una vuelta más de tuerca, podemos tener el caso contrario: paciente a la que, en un primer proceso diagnóstico, se le explica que si quiere conocer las determinaciones biológicas características de su tumor, éstas deben correr económicamente por su cuenta. Sería un claro ejemplo de ética profesional. Si valoraciones como la de los receptores hormonales son en la actualidad fundamentales para conocer la historia y el desarrollo del cáncer de mama, no sería ético el plantear su omisión en diagnósticos si la paciente no accede a su aporte económico. Igualmente, los demás parámetros biológicos, de importancia relativa como ya hemos visto, tampoco deben ser tomados como arma monetaria, y, si creemos no necesario realizarlos, no presionar a la paciente, ni crearle angustias psicológicas por su falta de realización. Todos sabemos que nuestros pacientes están dispuestos a gastar hasta el dinero que no tienen si con ello consiguen la curación de su enfermedad, pero también debemos tener unos límites éticos que les descarguen de preocupaciones que generalmente no tienen ningún sentido.

5.- LOS MARCADORES BIOLÓGICOS COMO BASES CIENTÍFICAS Y SU UTILIDAD EN LAS PRUEBAS PERICIALES

Un nuevo campo donde el diagnóstico biológico del cáncer de mama puede presentar debates y dudas es el de la *pericia*. Cuando realizamos una peritación, intentamos obtener la información más completa del caso que nos ocupa, para dejar el menor resquicio a la duda que se pueda plantear, con toda la *carga científica objetiva*

posible. Si tuviésemos en nuestras manos un caso de cáncer de mama, en general, sin particularizar los motivos del peritaje, del proceso, y la parte que nos reclama, debemos plantear cuáles son las bases científicas sobre las que vamos a asentar nuestra exposición. Como los parámetros o variables clínicas son incuestionables, vamos a debatir el papel que juegan las determinaciones biológicas, y cómo podemos sustentar en ellas nuestra pericia.

Como siempre, los *receptores hormonales* aparecen como fundamento científico básico, y como ya hemos expuesto, de *obligada* realización. La ausencia de inclusión en nuestro peritaje va a dejar a éste en condiciones precarias en temas como el pronóstico de la enfermedad o el tratamiento correcto a aplicar. Por otro lado, nuestra labor debe ir también encaminada hacia el discernimiento de aquellos casos en los que los receptores hormonales presenten dudas, y se haya optado por aplicar u omitir un determinado tratamiento. En estos casos, la determinación de *otros parámetros* nos va a resultar de ayuda para la defensa de nuestra exposición. Ejemplos como los aquí estudiados (fase S, proteína pS2, etc), orientan hacia un mejor o peor pronóstico de la enfermedad, esto es, a la realización de tratamientos más o menos agresivos; pero también hacia la integridad de la maquinaria estrogénica del organismo, con la posibilidad de introducción del tratamiento hormonal. Podemos así apoyar nuestro peritaje en valoraciones biológicas que, sin ser categóricas, sí son de ayuda para iluminar de alguna manera los claroscuros que puedan presentarse en el caso que nos ocupe.

Así, la realización de marcadores biológicos en los procesos cancerosos de la mama puede ser utilizada en las pruebas e informes periciales como *elemento objetivo* sobre el que asentar un criterio pericial.

6.- LA PATOLOGÍA MAMARIA COMO MODELO DE ESTUDIO MÉDICO-LEGAL.

La patología de la mama, y, más concretamente el cáncer de mama, se está planteando en la actualidad como un modelo de estudio médico-legal, por la cantidad de aspectos que reúne y que pueden ser tratados y debatidos en este ámbito de la legalidad sanitaria. En las diferentes etapas en que se puede dividir la historia natural de una paciente con cáncer de mama y su *estudio biopatológico*, encontraremos campos de controversias sobre las actitudes tomadas ante un caso concreto, una opción terapéutica, un diagnóstico erróneo, etc. Vamos a comentar a continuación algunos de los puntos en los que la utilización e interpretación de marcadores biológicos en el cáncer de mama pueden ser objeto de debate o confusión.

Papel en el diagnóstico precoz y la *prevención*: poco o nada aportan marcadores como los receptores hormonales o el resto de parámetros aquí analizados en programas de detección precoz de cáncer de mama. Estos programas basan sus determinaciones en pruebas radiológicas e histológicas, dejando para el diagnóstico de certeza o más completo, las pruebas biológicas. Tal vez tendría algún sentido el que estas variables fuesen medidas en tejidos histológicamente normales, que en ocasiones, revierten en zonas neoplásicas, con el consiguiente estupor e incredulidad de las pacientes, a las que durante muchos años se les había estado siguiendo con mamografías, e informándoles de que lo observado en ellas era benigno.

Demora en el diagnóstico: el diagnóstico de cáncer de mama no suele necesitar del concurso en fases iniciales de estas pruebas biológicas que hemos analizado, por lo que no serían puntos de referencia para casos de demoras diagnósticas. Sin embargo,

dada su carga predictiva, sobre todo la de los receptores hormonales, sí tienen importancia en asuntos de demora terapéutica. Esta puede aplicarse tardíamente en casos en los que los parámetros biológicos no hayan sido realizados, o hayan sido diferidos en el tiempo, e incluso optar por un tratamiento radical, como consecuencia de la falta de información biológica sobre el tumor, de forma que le sea “negada” a la paciente la posibilidad de tratamientos conservadores. Como ejemplo puede citarse la sentencia de 10 de julio de 1995 del Tribunal Superior de Justicia de Castilla-La Mancha, en la que se falla a favor de la demandante por una injustificada tardanza en practicar pruebas diagnósticas necesarias en el caso de un cáncer de mama: *“se ha producido una injustificada denegación de asistencia concretada en la inexplicable tardanza en practicar las pruebas diagnósticas necesarias ante la posibilidad de sufrir la grave enfermedad que finalmente le produjo la muerte a la demandante de asistencia sanitaria”* (243), apoyándose en el artículo 106.2 de la **Constitución Española** por virtud del cual *“es indemnizable toda lesión que un particular sufra en sus bienes o derechos, salvo en los casos de fuerza mayor, y que tenga por consecuencia el funcionamiento normal o anormal de los servicios públicos”*.

El **diagnóstico diferencial**: las lesiones que se producen en la mama presentan muy diversos tipos histológicos, desde la benignidad más simple hasta los tumores malignos más agresivos, e incluso las metástasis de otros tumores. Por ello, la mama presenta una gran riqueza en el diagnóstico diferencial, con la aplicación de diferentes pruebas diagnósticas que van guiando hacia patologías concretas. El cáncer de mama, a su vez, es también rico en diagnósticos diferenciales. Ya hemos comentado los distintos tipos histológicos con los que nos podemos encontrar, pero sabemos que, dentro de estas diferencias puramente histológicas y observables al microscopio óptico, existen también diferencias biológicas que subdividen un mismo tipo histológico, y marcan al

mismo tiempo diferencias de comportamiento tumoral. Desde este punto de vista, es razonable opinar que el diagnóstico diferencial del cáncer de mama se complementa con la realización de parámetros biológicos, ya sean los receptores de estrógeno y progesterona, ya sean otros marcadores como la proteína pS2, la fase S, la ploidía, o cualesquiera otro de los estudiados aquí o referidos por otros autores. Ante la carencia de estos marcadores, el diagnóstico de cáncer de mama no se va a alterar, pero sí va a resultar incompleto, y de una forma bastante relevante. Incluso, como ya hemos comentado en la discusión, nos pueden ayudar a hacer diagnóstico diferencial con patologías benignas o, lo que resulta de más utilidad, en los casos de recidivas o metástasis, poder comprobar que se trate del mismo tumor, y que pueda tener las mismas características biológicas de respuesta a tratamientos farmacológicos, agresividad, proliferación o invasividad. En este sentido, ya hemos comentado la sentencia de la Audiencia Provincial de Tarragona de 1999 (241).

La *segunda opinión* facultativa en el cáncer de mama: ya nos hemos referido a este punto con anterioridad. No es infrecuente encontrar pacientes que, antes de ser sometidas a un tratamiento más o menos agresivo, deciden recabar una segunda opinión sobre el estado de su enfermedad, para así tener más aclaradas diversas cuestiones. Por lo general, en esta segunda opinión, la paciente no va a solicitar del médico un diagnóstico diferente al que tiene, sino que, más bien, acude buscando más información sobre el estado de su patología, es decir, el pronóstico vital que tiene, el grado de malignidad, y otra serie de cuestiones que le reporten un conocimiento con detalle de su caso, de forma que pueda optar por una decisión terapéutica lo más adecuada posible. Como hemos comentado anteriormente, en estos casos los puntos de vista de distintos facultativos pueden variar conforme a la amplitud de los resultados biológicos que se obtengan en el análisis del tumor, e incluso entrar en conflicto con temas de ética

profesional en los casos de estudios insuficientemente realizados. Podemos encontrar casos como el de la sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Valladolid, Castilla y León, de 3 de noviembre de 1992, en las que el paciente reclama indemnizaciones y devolución de costes tras haber solicitado segunda opinión, y recibido tratamiento por cáncer de mama, en instituciones privadas, basándose en la urgencia vital que supone el tratamiento del proceso neoplásico (241): *“la situación de urgencia vital implica un riesgo objetivo para la vida o curación del enfermo que puede surgir no sólo cuando no es posible la asistencia por los servicios de la Seguridad Social y ha de acudir a los privados para neutralizar aquél, sino también cuando aun prestándose tal asistencia, ésta es inadecuada o inoperante para resolver el proceso de urgencia, o bien extemporánea [...] la trascendencia que tiene para la vida de quien se halla afectado de proceso neoplásico tan agudo como el que sufrió la actora, la rapidez y premura del tratamiento, del que forma parte la quimioterapia cuando está indicada según la lex artis, indicación que no es posible discutir en el supuesto de autos”*, tomando como referencias doctrinas del Supremo de 1987 y 1990 (247, 248).

Los criterios y las *pautas terapéuticas*: tal vez, el punto de mayor importancia, en tanto en cuanto el cáncer de mama es una enfermedad en la que todas las partes buscan el éxito terapéutico. Como siempre decimos en medicina: este éxito es relativo, no existe el cien por cien de curación. Lo que intentamos es llegar algún día a estas cifras, pero lo que en realidad conseguimos es mejorar poco a poco las cifras de supervivencia global, a diferentes años vista, los intervalos libres de recaída, o la calidad de vida de los pacientes. Todos los logros conseguidos, y los futuros que vengan, tienen parte de su base en la mejora de técnicas diagnósticas y terapéuticas. Con los descubrimientos y el avance en el diagnóstico biológico, el cáncer de mama, o mejor dicho, el conocimiento sobre el cáncer de mama ha ido evolucionando con el paso de

los años. Los parámetros biológicos que cada día se utilizan más en la clínica diaria apoyan teorías biológicas sobre los tumores mamarios, que antes sólo eran hipótesis, pudiendo ofrecer a las pacientes una información más completa sobre su patología. Este hecho se complementa con el advenimiento de nuevos fármacos basados también en esos parámetros biológicos, y que suponen una mayor oferta terapéutica. De este modo, los criterios terapéuticos han ido modificándose, y se ha conseguido mayor diversificación de tratamientos basándose en las características biológicas del cáncer de mama. No sólo tienen importancia los parámetros ya contrastados clínica y estadísticamente, como pueden ser los receptores hormonales, sino también la tienen aquellos marcadores que aún permanecen en estudio o no están lo suficientemente contrastados como para incluirlos obligatoriamente en protocolos terapéuticos, porque a pesar de no aportar una base sólida para criterios de tratamiento, sí son orientativos sobre el comportamiento biológico tumoral, y de ayuda en este planteamiento terapéutico, por ejemplo, en casos denominados límite o “borderline”, en los que las pruebas practicadas no permiten al facultativo una decisión categórica sobre el tratamiento de las pacientes, y tiene que acudir a la interpretación de otros parámetros que podríamos llamar “indirectos” para concretar dicho tratamiento.

De todo lo expuesto, podemos hacer una especie de **resumen** o corolario final, a modo de camino que nos lleve a una meta que no es otra que el conocimiento y el tratamiento médico-legal del cáncer de mama de una forma lo más completa posible.

La **biopatología** del cáncer de mama comienza a presentar *cuestiones de índole médico-legal* incluso antes de su diagnóstico, trasladándonos a campos como el de la prevención, el diagnóstico precoz e incluso el terreno laboral. Ciñéndonos al plano diagnóstico, la determinación de **biomarcadores** presenta de inicio diferentes métodos

de análisis, con ventajas y desventajas, que no están lo suficientemente validados ni estandarizados como para otorgarles una importancia definitiva, aunque sí han demostrado un gran poder de validez tal y como están siendo utilizados habitualmente. Por ello, nadie ha aclarado por completo si debe realizarse técnicamente toda la batería de marcadores conocidos, sino que, más bien, se propugna de forma general que sólo se realicen las pruebas más acreditadas actualmente, por ejemplo, los *receptores hormonales*; sin embargo, y aquí está la cuestión legal, podremos asistir a debates jurídicos y judiciales sobre la validez de la realización de un marcador poco contrastado pero disponible, y su aplicación al tratamiento de una paciente. Muy unido a este punto, se encuentra la interpretación de estas medidas o estos resultados: en este caso, sí parece existir un consenso a la hora de dar la interpretación, con variaciones muy pequeñas entre diferentes escuelas o grupos de trabajo. En este caso, hay puntos aún oscuros en marcadores como la catepsina D, la fase S o la proteína pS2, mientras que con otros como c-erbB2 o EGFR, esta interpretación está dando lugar a avances en el campo terapéutico, con el descubrimiento y la administración de nuevas drogas. Enlazamos así con el asunto que acabamos de plantear sobre la disponibilidad de tratamientos alternativos en los casos en que la interpretación correcta de marcadores “*secundarios*” puedan marcar este hecho. Sin perder este hilo conductor, llegamos a la información que, sobre estas pruebas, debe recibir el paciente. La legalidad nos obliga, y nuestra ética nos exhorta, a que aquella sea completa, cometiendo falta o negligencia cuando ocultamos dicha información, ya sea por desconocimiento o por falta de hechos informativos. Así llegamos a lo que puede ser el último punto de conflicto: la utilización de estos marcadores biológicos. Los receptores hormonales, no admiten prácticamente discusión, pero sí guardan casos de incertidumbre cuando su interpretación no está clara. Entonces podemos reclamar la utilización de otros “*secundarios*” que clarifiquen

estas situaciones, siempre y cuando, estos otros marcadores hayan sido realizados, sean correctamente interpretados, y la paciente esté informada de su significación y la utilidad que se les va a dar. Tal vez la polémica legal no sea su utilidad, sino su utilización por parte de los facultativos. La primera, sólo podrá ser prueba y consecuencia de estudios científicos perfectamente contrastados y validados, mientras que la segunda debe basarse en los conocimientos que en cada momento se tengan de estos marcadores y del grado de desarrollo que hayan alcanzado estos estudios científicos que acabamos de comentar.

Podemos dejar abierto así, el vasto terreno de controversia médico-legal que arroja una patología tan frecuente y tan relevante como el cáncer de mama. El estudio de marcadores biológicos en esta patología es sólo uno de los pilares de este edificio, en el que otros muchos permanecen todavía sin investigar o clarificar. Legalmente, es un campo de controversias importantes, y poco legisladas de forma definitiva, tal vez, porque en medicina, poco hay definitivo. Nosotros hemos intentado dar luz sobre algunos puntos y, sin intención dogmática, pero sí en cierto modo aclaratoria y práctica, ofrecer una *guía* sobre cómo pueden estos marcadores influir en aspectos concretos de la legalidad sanitaria, basándonos en nuestros propios estudios y contrastándolos con otros más o menos completos, pero que apoyen nuestras teorías. Hemos conseguido con algunos resultados, corroborar la importancia de estos biomarcadores en cuestiones médico-legales, y, sin embargo, con otros no nos atrevemos a puntualizar sobre su importancia o relevancia en aspectos jurídicos. Por ello decimos que en realidad lo que pretendemos es *abrir caminos y líneas de estudio* sobre estos hechos concretos del cáncer de mama, de forma que tanto la parte del paciente como la del facultativo, puedan verse respaldadas por datos lo más objetivos posibles, en casos de lagunas legislativas o reclamaciones sanitarias. Esperamos que nuestro trabajo sirva de apoyo y

guía a otros en la misma línea, consiguiendo esta mayor objetividad médico-legal, y, lo principal de todo: la mejoría de nuestros pacientes.

8.- CONCLUSIONES

1. Los tejidos tumorales presentan mayores concentraciones de receptores de estrógenos y progesterona que los tejidos normales o con procesos benignos, existiendo correlación estadística entre ellos. Este hecho permite admitir que la dosificación de receptores hormonales debería contemplarse en **patología benigna** de la mama como argumento objetivo ante la posible problemática legal que pudiera emanar de casos concretos.
 2. La positividad para receptores de estrógenos y progesterona se asoció con mayores concentraciones de pS2 y catepsina D, y menores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), independientemente del dintel de positividad utilizado.
 3. El **dintel** de positividad más adecuado para receptores de estrógenos y progesterona para la práctica clínica podría estar situado en **5 fmol/mg de proteína** para los carcinomas ductales infiltrante, y en **10 fmol/mg de proteína** para los carcinomas lobulillares, ya que permite separar tumores con diferentes características clínico-biológicas. Así, podemos incluir en **protocolos y guías** de actuación estos dos dinteles como elemento médico-legal de referencia.
 4. La negatividad para RE y RP se asoció estadísticamente con un mayor número de ganglios axilares afectos, tumores de superior tamaño y una mayor proliferación celular. En relación con los tumores RE+RP+, los RE-RP+ cursaron exclusivamente con mayor concentración de EGFR.
 5. En relación con los tumores RE-RP-, los RE-RP+ presentaron menor concentración de EGFR, reducida fase S, inferior tamaño y mayor concentración de pS2, lo que sugiere un mejor comportamiento.
-

6. Los tumores RE-RP+ en mujeres premenopáusicas, mostraron menores concentraciones de EGFR e inferior tamaño que los RE-RP-. En las mujeres postmenopáusicas, presentaron menores concentraciones de pS2 que los RE+RP+; y mayores concentraciones de catepsina D que los RE-RP-, así como una tendencia a menor fase S.
 7. La negatividad del receptor de progesterona puede conllevar asociado factores de peor pronóstico en relación con tumores RE+RP+; pero de mejor pronóstico que los RE-RP-. Este es un argumento a favor de la **dosificación del RP**, no sólo en los casos con receptores de estrógenos negativos, sino también en los RE+. Su omisión puede acarrear una **pérdida de oportunidad diagnóstica**, con las consecuencias legales que de ello pudieran derivarse.
 8. Los tumores RE+RP- en mujeres premenopáusicas, presentaron mayores concentraciones de catepsina D y de EGFR que los RE-RP-. En las mujeres postmenopáusicas, presentaron menores concentraciones de EGFR y menor número de adenopatías infiltradas que los RE-RP-, así como menores concentraciones de catepsina D que los RE+RP+.
 9. Los tumores RE+RP- cursaron con menores concentraciones de catepsina D y mayor fase S que los RE+RP+; y con mayores concentraciones de pS2, menores de EGFR y menor número de adenopatías infiltradas que los RE-RP-.
 10. En general, en mujeres tanto **pre- como postmenopáusicas**, el presentar tumores CDI con un receptor hormonal positivo, conlleva parámetros de **mejor** pronóstico que si ambos receptores son negativos. Todos estos datos deben incorporarse a la **información** que se le aporta al paciente sobre el estado y el pronóstico de su enfermedad, basándose en el derecho a la información que se recoge en normativa legal. Ésta debe realizarse de forma actualizada y comprensible, esto es: dentro de
-

los conocimientos que en esos momentos se tengan de cada uno de los biomarcadores analizados, y dejando claro hasta donde llega la capacidad pronóstica o predictiva de los mismos.

11. Consideramos necesaria la **dosificación de ambos receptores hormonales**, independientemente del estado menopáusico de la paciente, para tener información completa del estado endocrino del tumor, y actuar conforme a “**lex artis**”. Otros biomarcadores como EGFR, pS 2, catepsina D, fase S y ploidía no necesitan dosificarse de forma rutinaria, aunque su realización complementa el estudio biopatológico de la muestra en gran manera. Por otro lado, la selección de **terapéutica** sistémica adyuvante ha de estar basada en estos factores pronósticos y predictivos. Los **informes periciales y médico-legales** pueden incluir estos marcadores como guía en la determinación del pronóstico de una paciente, así como puntos de opinión y base objetiva sobre una decisión terapéutica aplicada.
12. La **investigación de factores de riesgo** para el desarrollo de cáncer de mama se enriquece con la existencia de estos parámetros biológicos. Incluso pueden poner de manifiesto el riesgo de profesionales expuestos a determinadas situaciones laborales que sirvan de estímulo para esta patología como por ejemplo, la exposición a compuestos químicos hormonofuncionantes.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, february 2001. *Oncologist* 2001; 6(4):376-385.
 2. Abrams JS. A review of the National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy of Breast Cancer. *The Breast* 2001; 10 (suppl 1): S10.
 3. Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, 7th International Conference, St. Gallen, Switzerland, feb. 2001.
 4. Agthoven T, Agthoven TLA, Portengen H, et al . Ectopic expression of epidermal growth factor receptor induces hormone independence in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1992; 52: 5082-8.
 5. AJCC Cancer Staging Manual: ID Fleming, JS Cooper, DE Henson , RVP Hutter, BJ Kennedy, GP Murphy, B O'Sullivan, JW Yarbro (eds). Lippincott, Philadelphia, 1997.
 6. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2884-2890.
 7. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, et al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. *Arch Surg.* 1990; 125: 107-113.
 8. Andersen J, Poulsen HS. Immunohistochemical estrogen receptor determination in paraffin-embedded tissue. Prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 1989;64:1901-8.
 9. Andersen J, Thorpe SM, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB, Pulsen HS. Estrogen receptor in primary breast cancer estimated in paraffin-embedded tissue. A study of its usefulness compared to dextran-coated charcoal assay. *Acta Oncol* 1991; 30(6): 685-90.
 10. Andersen J. Determination of estrogen receptors in paraffin-embedded tissue. Techniques and the value in breast cancer treatment . *Acta Oncol* 1992; 31(6): 611-627.
 11. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N et al. 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 Jan 1; 19(1): 18-27
 12. Ardavanis A, Gerakini F, Amantidou A et al. Relationships between cathepsin D, pS2 protein and hormonal receptors in breast cancer cytosols: inconsistency with their established prognostic significance. *Anticancer Res.* 1997 Sept-Oct; 17(5^a): 3665-9. (abstract).
-

13. Ardies CM, Dees C. Xenoestrogens significantly enhance risk for breast cancer during growth and adolescence. *Med Hypotheses* 1998 Jun ; 50 (6): 457-64. (abstract)
 14. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, et al. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J. Ind Med* 1998 Jul; 34 (1): 6-14. (abstract)
 15. Baak JPA, Van Dop H, Kurver PHJ, Hermans J. The value of morphometry to classical prognosticators in breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 374-382.
 16. Bailar JC, Gornik HL. Trends in cancer mortality: perspectives from Italy and the United States. *Medicina del Lavoro* 1997; 88: 274-286.

 17. Bajetta E, Celio L, Di Leo A et al. Effects of short-term preoperative tamoxifen on steroid receptor and Ki-67 expression in primary breast cancer: an immunocytochemical study. *Intl J Oncol* 1998; 12: 853-858.
 18. Balslev I, Christensen IJ, Rasmussen BB, et al. Flow cytometric DNA ploidy defines patients with poor prognosis in node-negative breast cancer. *Int J Cancer* 1994 Jan2; 56(1): 16-25.
 19. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445-51.
 20. Barnes DM, Millis RR, Beex LV, Thorpe SM, Leake RE. Increased use of immunohistochemistry for oestrogen receptor measurement in mammary carcinoma: the need for quality assurance. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1677- 1682.
 21. Baselga J, Pfister D, Cooper MR et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 904-914.
 22. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896, ii: 104-107.
 23. Beck T, Weikel W, Brumm C, Wilkens C, Poloow K, Knapstein PG. Immunohistochemical detection of hormone receptors in breast carcinomas (ER-ICA, PgR-ICA): prognostic usefulness and comparison with the biochemical radioactive-ligand-binding assay (DCC). *Gynaecol Oncol* 1994; 53: 220-7. (abstract)
-

24. Beral V, Hermon C, Reeves G et al. Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995; 345: 1642-1643.
 25. Bertuzzi A, Vezzoni P, Ronchi E. Prognostic importance of progesterone receptors alone or in combination with estrogen receptors in node-negative breast carcinoma. *Proc AACR and ASCO*, Washington DC, April 30-May 2, 1981. Baltimore Waverly Press, 1981, p 447.
 26. Bieche I, Parfait B, Laurendeau I, et al. Quantification of estrogen receptor alpha and beta expression in sporadic breast cancer. *Oncogene* 2001. Dec 6; 20 (56): 8108-8115.
 27. Bier H, Hoffmann T, Haas I, van-Lierop A. Anti-(epidermal growth factor) receptor monoclonal antibodies for the induction of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against squamous cell carcinoma lines of the head and neck. *Cancer Immunol Immunother.* 1998 May; 46(3): 167-173. (abstract).
 28. Bland KL, Fuchs A, Wittliff JL. Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Surgical Forum* 1981; 32: 410-412. (abstract)
 29. Bonner JA, Ezekiel MP, Robert F, et al. Continued response following treatment with IMC-C225, an EGFR MoAb, combined with RT in advanced head and neck malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: Abst 5F.
 30. Broet P, Pichon MF, Magdelenat H et al. Long-term prognostic role of steroid receptors in cancer of the breast. *Bull Cancer* 1998 Apr; 85 (4): 347-52
 31. Brooks SC, Saunders DE, Singhakowinta A et al. Relation of tumor content of estrogen and progesterone receptors with response of patient to endocrine therapy. *Cancer* 1980 Dec 15; 46 (12 suppl): 2775-8
 32. Brotherick I, Browell DA, Shenton BK et al. The effect of 3-week tamoxifen treatment on oestrogen receptor levels in primary breast tumours: a flow cytometric study. *Br J Cancer* 1998; 77: 1657-1660.
 33. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (5): 1936-1948.
 34. Burton GV, Flowers JL, Cox EB, Leight GS, Dent BA, Geisinger JR, et al. Estrogen receptor determination by monoclonal antibody in fine-needle aspiration breast cancer cytologies: a marker of hormone response. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10: 287-91. (abstract)
-

35. Busam KJ, Tan LK, Granter SR et al. Epidermal growth factor, estrogen, and progesterone receptor expression in primary sweat gland carcinomas and primary and metastatic mammary carcinomas. *Mod Pathol* 1999 Aug;12(8):786-93
 36. Bryant J, Fisher B, Gunduz N et al. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 239-53.
 37. Carroll RS, Zhang J, Black PM. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol* 1999. Apr; 42(2): 109-116. (abstract)
 38. Chapman JW et al. An investigation of cut-points for primary breast cancer oestrogen and progesterone receptor assays. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996 Mar; 57(5-6): 323-328 (abstract).
 39. Chariyalertsak S et al. Correlation between immunohistochemical and biochemical estrogen receptors in the prognosis of patients with breast cancer. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999 Jun; 17 (2): 107-112. (abstract).
 40. Charpin C, García S, Bouvier C et al. Cathepsin D detected by automated and quantitative immunohistochemistry in breast carcinomas: correlation with overall and disease free survival. *J. Clin Pathol* 1997 Jul; 50(7): 586-90.
 41. Chevallier B et al. Prognostic Value of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancer. Results of a univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1988; 62: 2517-2524. (abstract).
 42. Chevillard S, Lebeau J, Pouillart P, et al. Biological and clinical significance of concurrent p53 gene alterations, MDR1 gene expression, and S-phase fraction analyses in breast cancer patients treated with primary chemotherapy or radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1997 Dec; 3(12pt1):2471-8.
 43. Chrysogelos SA, Dickson RB. EGFreceptor expression, regulation, and function in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994. Jan; 29 (1): 29-40. (abstract).
 44. Ciardiello F, Tortora G. Interactions between the epidermal growth factor receptor and type I protein kinase A: biological significance and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 1998 Apr; 4(4):821-8
 45. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (4): 909-916.
 46. Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996: 461-485.
-

47. Clark GM, Mc Guire W. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Seminars in Oncology* 1988; vol 15, n°2, suppl 1 (april): 20-25.
 48. Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 1997, 57: 4987-4991.
 49. Código de Ética y Deontología Médica. Organización Médica Colegial, 1999.
 50. Coleman MP, Esteve J, Damiacki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publication n° 121. Lyon: IARC, 1993.
 51. Conley BA, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials, referral resource. Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology* Huntingt. 2000; 14(4): 553-554, 559-561. (abstract)
 52. Cowen PN, Teasdale J, Jackson P, Reid BJ. Oestrogen receptor in breast cancer: prognostic studies using a new immunohistochemical assay. *Histopathology* 1990; 17: 319-25. (abstract)
 53. Crowe JP, Hubay CA, Pearson OH, et al. Estrogen receptor status as a prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 171-176.
 54. Cullen R, Maguire TM, McDermott EW, et al. Studies on oestrogen receptor-alpha and -beta mRNA in breast cancer. *Eur J Cancer* 2001. Jun; 37(9): 1118-1122.
 55. Cubillo A, Cornide M, González Barón M. Cáncer de mama y embarazo. Conceptos actuales. *Medicina Clínica* 2000, vol. 115, n° 2: 65-69.
 56. Daidone MG, Luisi A, Martelli G, et al. Biomarkers and outcome after tamoxifen treatment in node-positive breast cancers from elderly women. *Br J Cancer* 2000, Jan; 82 (2): 270-277.
 57. Dardes RD, Horiguchi J, Jordan VC. A pilot study of the effects of short-term tamoxifen therapy on Ki-67 labelling index in women with primary breast cancer. *Int J Oncol* 2000, Jan; 16 (1): 25-30.
 58. Data Sharing Project, Physician Insurers Association of America, 2275 Research Blvd, Suite 250, Rockville, MD 20850. Reports 1, 2 and Exhibit 1 (1998).
 59. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M et al. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1993 Oct; 101 (5): 372-7.
 60. Dees C, Foster JS, Ahamed S et al. Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. *Environ Health Perspect* 1997 Apr; 105 Suppl 3: 633-6.
-

61. De Jong JS, Van Diest PJ, Van Der Valk, P, Baak JP. Expression of growth factors, growth factor receptors and apoptosis related proteins in invasive breast cancer: relation to apoptotic rate. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Apr; 66 (3): 201-208.
 62. Denoix PF. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*. 1944; 1: 1-69 y 5-82.
 63. De Sombre ER, Thorpe SM, Rose C et al. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46 (8 suppl): S4256-S4264
 64. De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principios y práctica de Oncología*. 5ª ed. Ed. Médica panamericana y Arán eds. 1997. Vol 1. pg 333.
 65. De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principios y práctica de Oncología*. 5ª ed. Ed. Médica panamericana y Arán eds. 1997. Vol 1. pg 1591.
 66. Dhingra K. Selective estrogen receptor modulation: the search for an ideal hormonal therapy for breast cancer. *Cancer Invest* 2001; 19 (6): 649-659.
 67. Díaz-Rubio E, Escudero M. *Cancer de mama*. Ed. : International Marketing and Communications, SA. 1998.
 68. Di Fronzo G et al. Hormone receptors and disease-free survival in breast cancer: impact of increasing threshold levels. *Anticancer Res* 1990 Nov-Dec; 10(6): 1699-1705.
 69. Dressler LG, Seamer LC, Owens MA, et al. DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer* 1988 Feb 1; 61(3): 420-7.
 70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment for early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339:71-85.
 71. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
 72. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer*; 2000; 36: 2288-2293.
 73. Ewers SB, Attewell R, Baldetorp B, et al. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis and estrogen receptor content in breast carcinomas- a 10 year survival study. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24(2): 115-26. (abstract).
 74. Ezekiel MP, Bonner JA, Robert F et al. Phase I trial of chimerize anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) antibody in combination with either once-daily or twice-daily irradiation for locally advanced head and neck malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: Abst 1501.
-

75. Fan Z, Lu Y, Wu X, Mendelsohn J. Antibody-induced epidermal growth factor receptor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 27.595-27.602. (abstract).
 76. Ferrer Roca O, Ramos A, Díaz Cardama A. Immunohistochemical correlation of steroid receptors and disease-free interval in 206 consecutive cases of breast cancer: validation of telequantification based on global scene segmentation. *Anal Cell Pathol.* 1995; 9: 151-63
 77. Fisher B. Systemic chemotherapy as an adjuvant to surgery in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1969; 24: 1286-1289.
 78. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371-2383.
 79. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst.* vol 93; Nº 2, Jan 17, 2001: 112-120
 80. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Ann. Pathol* 1980; 15: 239-251.
 81. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol nº 4) VI. Discriminants for five-year treatment failure. *Cancer* 1980; 46: 908-910.
 82. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Cancer* 1987; 59: 1554-1559.
 83. Fisher ER, Constantino J, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) protocol B-17: intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75: 1310- 1319.
 84. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.
 85. Foekens JA, Portengen H, van Putten WL, Trapman AM et al. Prognostic value of receptors for insulin-like growth factor I, somatostatin, and epidermal growth factor in human breast cancer. *Cancer Res* 1989 Dec 15;49 (24 Pt1): 7002-9
 86. Foekens JA, Rio MC, Seguin P et al. Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status. *Cancer Res* 1990, 50: 3832-7.
-

87. Fox SB, Rogers S, Day CA, Underwood JC. Oestrogen receptor and epidermal growth factor receptor expression in male breast carcinoma. *J Pathol* 1992 Jan; 166(1):13-8
 88. Fox SB, Smith K, Hollyer J et al. The epidermal growth factor receptor as a prognostic marker: results of 370 patients and review of 3009 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1994; 29: 41-49.
 89. Fulco RA, Petix M, Salimbeni V, Torre EA: Prognostic significance of the estrogen-regulated proteins, cathepsin-D and pS2, in breast cancer. *Minerva Med* 1998 Jan-Feb; 89 (1-2): 5-10 (abstract).
 90. García Adánez JM, Aldecoa B, Graña F, Ruibal A. Catepsina D en el endometrio benigno y tumoral. *Oncología* 1998; 21 (4): 102-107.
 91. García M, Augereau P, Briozzo P, et al. Regulation, clinical and biological significance of cathepsin D in breast cancer. *Rev Esp Fisiol* 1990 Mar; 46 (1):39-41.
 92. García M, Platet N, Liandet E et al. Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer metastases. *Stem Cells* 1996 Nov; 14(6): 642-50. (abstract).
 93. Garne JP, Aspegren K, Balldin G et al. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. Trends in Malmo, Sweden, 1961-1992. *Cancer* 1997; 79: 69-74.
 94. Gasparini G, Pozza F, Dittadi R et al. Progesterone receptor determined by immunocytochemical and biochemical methods in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 557-63
 95. Geisler J, Detre S, Berntsen H et al. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001 May 7 (5): 1230-1236.
 96. Gelber RD, Bonetti M, Goldhirsch A. Features that predict responsiveness to chemotherapy and endocrine therapies. *The Breast* 2001; 10 (suppl 1): S11.
 97. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem* 1984; 259: 7755-7760. (abstract).
 98. Gion M, Mione R, Dittadi R, et al. Relationship between cathepsin D and other pathologic and biological parameters in 1752 patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 5: 671-677.
 99. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-1608.
 100. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1311-1318.
-

101. González Barón M. *Oncología Clínica*. Ed. interamericana-McGraw-Hill, 1992. 1ª ed.: 352-354.
 102. Gordts SL, Neven P, Van Hooff I et al. The immunocytochemical vs cytosol measurement of the oestrogen receptor in invasive breast cancer tissue. *Eur J Cancer* 2000, 36 (suppl 4): S20-S21.
 103. Goulding H, Pinder S, Cannon R, Pearson D, Nicholson R, Snead D, et al. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. *Hum Pathol* 1995; 26:291-4.
 104. Granata G, Coradini D, Cappelletti V, Di Fronzo G: Prognostic relevance of cathepsin D versus oestrogen receptors in node negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1991,27:970-2
 105. Grimaux M, Romain S, Remvikos Y et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1989 ; 14: 77-90.
 106. Gunnett K, Motzer R, Amato R et al. Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody C225 alone in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: Abst 1309.
 107. Hankey B, Brinton L, Kessler L, et al. In: Miller B, Ries L, Hankey B et al eds *SEER Cancer Statistics Review 1973-1990*. National Institutes of Health Publication 93-2789. Bethesda: National Institutes of Health, 1993.
 108. Harbeck N, Dettmar P, Thomssen Ch, et al. Prognostic significance of the S-phase and MIB 1 (Ki67) proliferation parameters in node-negative breast carcinoma. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1995; 35 Suppl 1: 142-7 (abstract).
 109. Harbeck N, Alt U, Berger U, et al. Long-term follow.up confirms prognostic impact of PAI-1 and cathepsin D and L in primary breast cancer. *Int. J. Biol. Markers* 2000 Jan-Mar; 15(1): 79-83. (abstract).
 110. Harvey JN, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-1481.
 111. Hawkins RA, Sangster K, Tesdale A, Levack PA, Anderson EDC, Chetty U, et al. the cytochemical detection of oestrogen receptors in fine-needle aspirates of breast cancer: correlation with biochemical assay and prediction of response to endocrine therapy. *Br J Cancer* 1988;58:77-80.
 112. Hawkins RA. How best to express oestrogen receptor activity. *Eur J Cancer* 2000, 36 (suppl 4), S21-S23.
-

- 113.Hedley DW, Rugg CA, Gelber RD. Association of DNA index and S- phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer. *Cancer Res* 1987 Sep 1; 47(17): 4729-35.
- 114.Hedley D. DNA flow cytometry and breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat* 1993; 28: 51.
- 115.Henry JA, Piggott NH, Mallick UK et al. PNR-2/pS2 immunohistochemical staining in breast cancer: correlation with prognostic factors and endocrine response. *Br.J. Cancer* 1991, 63: 615-22.
- 116.Hermon C, Beral V. Breast cancer mortality rates are levelling off of beginning to decline in many western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br J. Cancer* 1996; 73: 955-960.
- 117.Higa GM. Aromatase inhibitors for breast cancer: pharmacoeconomic considerations. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Jun; 2 (6): 987-995.
- 118.Highlights of 2000 NIH Consensus Conference on Adjuvant Breast Cancer. Sledge GW ed. Philadelphia, PA: The Phillips Group Oncology Communications Co.,2000:1-8.
- 119.Huang SM, Block, JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935-1940.
- 120.Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Invest New Drugs* 1999; 17: 259-269. (abstract).
- 121.Inoue K, Shuin T, Hicklin DJ et al. Paclitaxel enhances the effect of treatment of metastatic human transitional cell carcinoma with the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41: Abst 3372.
- 122.Isola J. Cathepsin D expresión detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 36-43.
- 123.Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H. Chemotherapy versus hormonal adjuvant treatment in premenopausal patients with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 38 (2002): 327-332
- 124.Jensen EV, Block GE, Smith S et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971; 34: 55-79
- 125.Joensuu H, Toikkanen S. Identification of subgroups with favorable prognosis in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31 (3): 293-301.
- 126.Kardas I, Seitz G, Limon J et al. Retrospective analysis of prognostic significance of the estrogen-inducible pS2 gene in male breast carcinoma. *Cancer* 1993 Sep 1;72(5): 1652-6
-

127. Kern K. Causes of breast cancer malpractice litigation; a 20- year civil court review. *Arch Surg* 1992; 127: 542.
128. Khan SA, Rogers MAM, Khurana KK et al. Estrogen receptor expression in benign breast epithelium and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 37-42.
129. Khan SA, Rogers MAM, Khurana KK, Siddiqui JFM. Oestrogen receptor expression in normal breast epithelium. *Eur J Cancer* 2000, 36 (suppl 4): S27-S28.
130. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001 Jul 15; 19 (14): 3376-3384.
131. Kommos F, Pfisterer J, Idris T, et al. Steroid receptors in carcinoma of the breast. Results of immunocytochemical and biochemical determination and their effects on short-term prognosis. *Anal Quant Cytol Histol* 1994; 16: 203-210
132. Korner W, Bolz U, Sussmuth W, et al. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. *Chemosphere* 2000 May- Jun; 40 (9-11): 1131-42. (abstract).
133. Koscielny S, Tubiana M, Le M et al. Breast cancer: relation between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709. (abstract).
- 133bis. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 93, 5925-5930.
134. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
135. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer Statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
136. Layfield LJ, Saria EA, Conlon DH et al . Estrogen and progesterone receptor status determined by the Ventana ES320 automated immunohistochemical stainer and the CAS 200 image analyzer in 236 early-stage breast carcinomas: prognostic significance. *J Surg Oncol* 1996; 61: 177-84 (abstract).
137. Lazennec G, Bresson D, Lucas A, et al. ER-beta inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 2001. Sep; 142 (9): 4120-4130.
138. Leake R. Detection of the estrogen receptor (ER): immunohistochemical vs cytosol measurements. *Eur J Cancer* 2000, 36 (suppl 4): S18-S19.
139. Leake R, Barnes D, Pinder S et al. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. UK Receptor Group, UK NEQAS, The Scottish Breast Cancer Pathology
-

Group, and The Receptor and Biomarker Study Group of the EORTC. *J Clin Path* 2000, Aug 53 (8): 634-635.

140. Levi F, La Vecchia C, Negri E et al. Declining cancer mortality in European Union. *Lancet* 1997; 349: 508-509.

141. Lewis S, Locker A, Todd JH. Expression of epidermal growth factor receptor in breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 1990; 43: 385-389.

142. Ley General de Sanidad, Ley 14/1986, de 25 de abril (BOE: 102, de 29/4/86).

143. Li BD, Byskosh A, Molteni A, et al. Estrogen and progesterone receptor concordance between primary and recurrent breast cancer. *J Surg Oncol* 1994; oct; 57(2): 71-7

144. Li CI, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jul 4; 93(13): 1008-1013.

145. Lippman ME, Allegra JC. Quantitative estrogen receptor analyses: The response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. *Cancer* 1980; 46:2829-34

146. Liu B, Fang M, Schmidt M, Lu Y, et al. Induction of apoptosis and activation of the caspase cascade by anti-EGF receptor monoclonal antibodies in DiFi human colon cancer cells do not involve the c-jun N-terminal kinase activity. *Br J Cancer* 2000. 82 (12): 1991-1999.

147. López Agúndez JM: *Diario Médico*, 21 de septiembre de 2000, p.12.

148. Lundgren S, Soreide JA, Lea OA. Influence of tamoxifen on the tumor content of steroid hormone receptors (ER, PR and AR) in patients with primary breast cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1313-1316.

149. Lundin J, Lundin M, Holli K, et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* vol 19, N°1, Jan 2001: 28-36

150. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesteron receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Jul; 68(2): 159-169.

151. Makris A, Powles TJ, Dowsett M, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997 Apr; 3(4): 593-600.

152. Mann S, Laucirica R, Carlson N, et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2001. Jan; 32 (1): 113-118.

- 153.Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*. 1994; 74: 381-400.
- 154.Marquez DC, Pietras RJ. Membrane-associated binding sites for estrogen contribute to growth regulation of human breast cancer cells. *Oncogene* 2001 Sep 6; 20(39): 5420-5430.
- 155.Marsigliante S, Biscozzo L, Correale M, Paradiso A et al. Immunoradiometric detection of pS2 and total cathepsin D in primary breast cancer biopsies: their correlation with steroid receptors. *Br J Cancer* 1994 Mar;69(3):550-4
- 156.Maynard PV, Blamey RW, Elston CW et al.Estrogen receptor assay in primary breast cancer and early recurrence of the disease. *Cancer Res* 38: 4292- 4295, 1978.
- 157.McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, Konrath J. Estrogen receptor analysis. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:716-21. (abstract).
- 158.McClelland RA, Berger U, Miller LS, Powles TJ, Jensen EV, Coombes RC. Immunocytochemical assay for estrogen receptor: relationship to outcome of therapy in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1986;46 (Suppl 8): S4241-S4243.
- 159.McClelland RA, Finlay P, Walker KJ, Nicholson D, Robertson JFR, Blamey RW, et al. Automated quantitation of immunocytochemically localized estrogen receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1990;50: 3545-50.
- 160.Mc Guire WL; Clark GM. The prognostic role of progesterone receptors in Human breast cancer. *Semin Oncol* 1983; vol. 10, n° 4, Suppl. 4 Dec.: 2-6.
- 161.Mc Guire WL, Clark GM. Progesterone receptors and human breast cancer; "Wassink lecture" presented at the 3rd EORTC Breast Cancer Working Conference. *Eur J Cancer* 1983; 19: 1681-5
- 162.McGuire WL, Clark GM, Dressler LG, et al. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. *NCI monographs* 1: 19-33, 1986.
- 163.McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1571-7 (abstract).
- 164.Melchor JC, Rodríguez-Escudero FJ, Lujan S, Corcostegui B. Variation of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer after tamoxifen therapy. *Oncology* 1990, 47: 467-470.
- 165.Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy with anti-receptor monoclonal antibodies. *Semin Cancer Biol.* 1990; 1: 339-344. (abstract).
-

166. Mendelsohn J, Shin DM, Donato N et al. A phase I study of chimerized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody, C225, in combination with cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma (SCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: Abst 1502.
167. Meyer JS, Lee JY. Relationships of S-phase fraction of breast carcinoma in relapse to duration of remission, estrogen receptor content, therapeutic responsiveness, and duration of survival. *Cancer Res* 1980 Jun; 40(6): 1890-6.
168. Milas L, Mason K, Hunter N et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000;6:701-708.
169. Miyoshi Y, Taguchi T, Gustafsson JA, Noguchi S. Clinicopathological characteristics of estrogen receptor-beta-positive human breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 2001. Oct; 92 (10): 1057-1061. (abstract).
170. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, et al. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 221-8.
171. Monroy JL, Bandrés F. Riesgo del personal expuesto a radiaciones ionizantes. Análisis de LDH como marcador biológico. *Anales de la Escuela de Medicina Legal de la Universidad Complutense, Madrid*, 1997.
172. Monroy JL. Metodología y Técnicas de Estudio de la Radiobiología Tisular y Tumoral. Laboratorio de Biología Tumoral, Hosp. Clínico y Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. 1999.
173. Monroy JL, Melchor M, Bandrés F. Biomarcadores de exposición a radiaciones ionizantes. Aplicaciones médico-legales. VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Protección Radiológica. Maspalomas, Sept. 2000.
174. Monroy JL, Ruibal A, Bandrés F, y cols. Oestrogen receptor status in neoplastic and non-neoplastic breast tissues. 17th EACR Congress, June 2002, Granada, Spain.
175. Monroy JL, Ruibal A, Bandrés F, y cols. Progesterone receptor status in neoplastic and non-neoplastic breast tissues. 17th EACR Congress, June 2002, Granada, Spain.
176. Moudgil VK, Dinda S, Khattree N et al. Hormonal regulation of tumor suppressor proteins in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001 Jan-Mar; 76 (1-5): 105-117. (abstract).
177. Muller-Holzner E, Zeimet AG, Daxenbichler G, et al. Progesterone receptors in routinely paraffin-embedded primary breast carcinomas and lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 47-55.
-

- 178.Nardelli GB, Lamaina V, Marson S, Miola G. Receptor levels in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9(1): 54-58. (abstract).
- 179.Neskovic-Konstantinovic ZB, Nikolic- Vukosavljevic DB, Brankovic-Magic MV, et al. Content of epidermal growth factor receptor in metastatic breast cancer: its role in endocrine sensitivity prediction. *Neoplasma* 2000; 47(2): 107-13.
- 180.Nicholson S, Sainsbury JRC, Halcrow P et al. Expression of EGFR associated with lack of response to endocrine therapy in recurrent breast cancer. *Lancet*, 1989; 28: 182-185.
- 181.Nitze H, al-Thobhani AK, Terpe H. Steroid hormone receptor status and other immunohistochemical prognostic markers in benign and malignant diseases of the breast. *Zentralbl Chir* 1998; 123 suppl 5: 14-8 (Abstract)
- 182.Noguchi S, Miyauchi K, Nishizawa Y, Koyama H. Induction of progesterone receptors with tamoxifen in human breast cancer with special reference to its behaviour over time. *JCancer* 1988; 61: 1345-1349. (abstract).
- 183.Noguchi S, Motomura K, Inaji H et al. Upregulation of estrogen receptor by tamoxifen in human breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 1266-1272.
- 184.Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H: Down-regulation of transforming growth factor-alpha by tamoxifen in human breast cancer. *Cancer* 1993 Jul 1; 72(1):131-6
- 185.Olea N, Pulgar R, Pérez P et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect.* 1996 Mar; 104(3): 298-305.
- 186.Olivotto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 805-810.
- 187.Omoto Y, Kobayashi S, Inoue S et al. Evaluation of oestrogen receptor beta wild-type and variant protein expression, and relationship with clinicopathological factors in breast cancers. *Eur. J. Cancer* 38 (2002): 380-386.
- 187bis. Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001. Feb 26; 163 (2): 207-212.
- 188.Ortiz Muñoz B. Determinación del antígeno específico prostático (PSA), Ca153 y receptores hormonales en el cáncer de mama. *Oncología*, 1998; 21(10): 357-361.
-

- 189.Osborne CK, Clark GM, Ravdin PM. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. Diseases of the Breast. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996: 548-578.
- 190.Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. Breast Cancer Res Treat 1998; 51 (3): 227-38
- 191.Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication N° 120 (VI). Lyon, France: IARC, 1992.
- 192.Pawlowski V, Revillion F, Hebban M , Hornez L, Peyrat JP: Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. Clin Cancer Res 2000 Nov; 6(11): 4217-25
- 193.Pérez CA; Brady L. Principles and practice of radiation oncology. Ed. Lippincott-Raven. 3ª ed.
- 194.Pericás I, Mitxelena MJ. Valor pronóstico del estado de los receptores esteroideos y del estadio en una muestra de 2175 pacientes con cáncer de mama. Oncología, 1998; 21(11): 400-408.
- 195.Pertschuck LP, Feldman JG, Eisenberg KB et al . Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody. Relation to biochemical assay, disease-free survival, and clinical endocrine response. Cancer 1988; 62: 342-9
- 196.Pertschuck LP, Kim DS, Nayer K et al. Immunocytochemical estrogen and progestin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. Cancer 1990; 66: 1663-70
- 197.Pertschuk LP, Feldman JG, Kim Y-D et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer response more accurately than H222sp in frozen sections or cytosol-based ligand-binding assays. Cancer 1996; 77: 2514-2519.
- 198.Pichon MF, Milgrom E: Clinical significance of the estrogen regulated pS2 protein in mammary tumors. Crit Rev Oncol Hematol 1993 Aug;15(1):13-21 (abstract).
- 199.Pinto AE, Andre S, Soares J. Short-term significance of DNA ploidy and cell proliferation in breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic markers in a series of 308 patients. J Clin Pathol 1999 Aug; 52(8): 604-11.
- 200.Predine J, Spyrtos F, Prud'homme JR et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors, and normal breast tissues: correlation with prognosis and adjuvant hormonal therapy. Cancer 1992; 69: 2116-2123.
-

- 201.Prewett M, Rockwell P, Rockwell RF et al. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma. *J Immunother* 1997; 19: 419-427. (abstract).
- 202.Prewett M, Rothman M, Waksal H et al. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2957-2966.
- 203.Prewett MC, Overholser J, Hooper A, et al. Anti-EGF receptor monoclonal antibody IMC-C225 combined with docetaxel inhibits growth of renal cell carcinoma tumors in a nude mouse model. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41: Abst 3369.
- 204.Protocolos de la Unidad de Oncología del Hospital General de Granollers. Comité de Cáncer de Mama. pg. 10-38.
- 205.Querzoli P, Ferretti S, Marzola A, Tassinari D, Indelli M, Marchetti E, et al. Clinical usefulness of estrogen receptor immunocytochemistry in human breast cancer. *Tumori* 1992; 78:287-90. (abstract).
- 206.Racca S, Conti G, Pietribiasi F et al . Correlation between pS2 protein positivity, steroid receptor status and othe prognostic factors in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1995 Apr- Jun; 10(2): 87-93. (abstract).
- 207.Raemaekers HM, Beex LV, Pieters GF et al. Progesterone receptor activity and the response to the first endocrine therapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1987; 23: 443-8
- 208.Railo M, Lundin J, Haglund C, et al. Ki-67, p53, Er-receptors, ploidy and S-phase as prognostic factors in T1 node negative breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36(4): 369-374.
- 209.Ramos Fernández V, Vera-Sempere FJ, Ferrer Albiach CJ, Zabaleta Meri M:. Determinación de receptores estrogénicos en cáncer de mama: comparación del método bioquímico frente al método inmunihistoquímico en biopsia y citología. *Oncología* 1999; 22 (4): 169-177.
- 210.Ravdin PM, Tandon AK, Allred DC, et al. Cathepsin D by western blotting and immunohistochemistry: failure to confirm correlations with node negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 467-474.
- 211.Reiner A, Neumeister B, Spona J, Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7057-61
- 212.Report from the Breast Cancer Trials Committee. Scottish Cancer Trials office (MRC), Edinburgh. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial. *Lancet* 1987; 2: 171-175
-

213. Rhodes A, Jasani B; Balaton AJ; Miller KD. Immunohistochemical demonstration of oestrogen and progesterone receptors: correlation of standards achieved on in house tumours with that achieved on external quality assessment material in over 150 laboratories from 26 countries. *J Clin Pathol* 2000, Apr; 53(4):292-301.
214. Rios MA, Marcias A, Perez R, et al. Receptors for epidermal growth factor and estrogen as predictors of relapse in patients with mammary carcinoma. *Anticancer Res.* 1988; 8: 173-176.
215. Robertson JFR, Bates K, Pearson D, Blamey RW, Nicholson RI. Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65:727-30.
216. Rochefort H, Capony F, Garcia M, et al. Estrogen-induced lysosomal proteases secreted by breast cancer cells: a role in carcinogenesis?. *J Cell Biochem* 1987. Sep; 35(1): 17-29.
217. Rochefort H: Biological and clinical significance of cathepsin D in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31(2):125-30
218. Rochefort H, García M, Glondu M et al. Cathepsin D in breast cancer: mechanisms and clinical applications, a 1999 overview. *Clin Chem Acta* 2000 Feb 15; 291:157-170.
219. Roger P, Sahla ME, Makela S, et al. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001. Mar 15; 61(6): 2537-2541.
220. Rogers S, Day CA, Fox SB. Expression of cathepsin D and estrogen receptor in male breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993 Feb;24(2): 148-51
221. Rosen PP, Menéndez-Botet C, Nisselbaum JS et al. Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cancer Res* 1975; 35: 3187-3194.
222. Ruibal A. y cols. La concentración en ácido hialurónico citosólico define ciertas propiedades clínico-biológicas del carcinoma ductal infiltrante de mama CD44 v5 positivo. *Medicina Clínica* 2000; 115:205-207.
223. Russo J, Russo IH. Cellular basis of breast cancer susceptibility. *Oncol Res* 1999; 11 (4): 169-178.
224. Russo IH, Russo J. Hormonal approach to breast cancer prevention. *J Cell Biochem* 2000; 77 (S34): 1-6. (abstract).
225. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U et al. The Stockholm trial on adjuvant Tamoxifen in early breast cancer. Correlation between estrogen receptor level and treatment effect. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10: 255-66
-

226. Rutqvist LE, Cedermark B, Fornander T et al. JThe relationship between hormone receptor content and the effect of adjuvant tamoxifen in operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 1474-84
227. Ruqvist LE. The significance of hormone receptors to predict the endocrine responsiveness of human breast cancer. *Acta Oncologica* 1990; 29, fasc 3; 371-377
228. Sainsbury JRC, Malcolm AJ, Appleton DR, et al. Presence of EGFR as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Pathol* 1985, 38: 1225-1228.
229. Sainsbury JRC, Farndon JR, Needham GK et al. Epidermal growth factor receptor status as a predictor of early recurrence and death from breast cancer. *Lancet* 1987; i:1398-1402.
230. Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999; 14 (6): 451-463. (abstract).
231. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Criti Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232. (abstract).
232. Sánchez-Caro J. Criterios básicos sobre el ejercicio del derecho de información y documentación clínica en el Sistema Nacional de Salud. *Medicina Legal en Patología Mamaria*, S Delgado y A Tejerina, ed. Díaz de Santos, 2002.
233. Sato JD, Kawamoto T, Le AD et al. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983;1:511-529. (abstract).
234. Schroeder W, Biesterfeld S, Zillessen S, et al. Epidermal growth factor receptor-immunohistochemical detection and clinical significance for treatment of primary breast cancer. *Anticancer Res*. 1997. Jul-Aug; 17 (4^a): 27799-802.
235. Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, et al. PS2 expression and response to hormonal therapy in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res*. 1991; 51: 624-628.
236. Sedlacek SM, Hoewitz KB. The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Steroids* 1985; 44: 467-84 (abstract).
237. Seidman H, Mushinski M, Gelb S. Probability of eventually developing or dying of cancer, United States. *CA* 1985; 35:36.
238. Sellers TA, King RA, Cerhan JR, et al. Fifty-year follow-up of cancer incidence in a historical cohort of Minnesota breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999. Dec; 8(12): 1051-1057. (abstract).
-

- 239.Sentencia de la Audiencia Provincial de Madrid, de 5-mayo-1998, núm. 240/1996.
- 240.Sentencia de la Audiencia Provincial de Málaga, de 10-febrero-1999, núm. 89/1999
- 241.Sentencia de la Audiencia Provincial de Tarragona, de 6-julio-1999, núm 581/1998
- 242.Sentencia de la Audiencia Provincial de Valencia, de 14-enero-1999, núm. 6/1999
- 243.Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Castilla-La Mancha, de 10-julio-1995, núm. 729/1995.
- 244.Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Valladolid, Castilla y León, de 3-noviembre-1992, núm. 927/1992.
- 245.Sentencia del Tribunal Supremo, de 26-junio-1986.
- 246.Sentencia del Tribunal Supremo, de 2-julio-1987.
- 247.Sentencia del Tribunal Supremo, de 22-10-1987.
- 248.Sentencia del Tribunal Supremo de 28-5-1990.
- 249.Sentencia del Tribunal Supremo, de 15-noviembre-1993, núm. 1064/1993.
- 250.Seymour L, Meyer K, Esser J, MacPhail P, Behr A, Bezwoda WR. Estimation of PR and ER by immunocytochemistry in breast cancer. Comparison with radioligand binding methods. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94 (4 supl 1); S35-S40. (abstract).
- 251.Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*, 1995; 345: 1154-1157.
- 252.Sjostrom J, Krajewski S, Franssila K, et al. A multivariate analysis of tumour biological factors predicting response to cytotoxic treatment in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998 Sep; 78 (6):812-815.
- 253.Sklarew RJ, Bodmer SC, Pertschuk LP. Quantitative imaging of immunocytochemical (PAP) estrogen receptor staining patterns in breast cancer sections. *Cytometry* 1990; 11:359-78. (abstract).
- 254.Slovin SF, Kelly WK, Cohen R et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) monoclonal antibody (MoAb) C225 and doxorubicin (DOC) in androgen-independent (AI) prostate cancer (PC): results of a phase Ib/IIa study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: 311a (Abst. 1108).
- 255.Smith RG. Quality control in steroid hormone receptor assays. *Cancer* 1980; 46: 2946-2949.
- 256.Smith FB, Puerto CD, Sagerman P. Relationship of estrogen and progesterone receptor protein levels in carcinomatous and adjacent non-neoplastic epithelium of the breast: a histopathologic and image cytometric study. *Breast Cancer Res Treat* 2001 Feb; 65(3): 241-247.
-

- 257.Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 1998 Apr; 65 (1-6): 143-150. (abstract).
- 258.Soubeyran I, Quenel N, Coindre JM, et al. pS2 protein: a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 1120-1125.
- 259.Speirs V, Malone C, Walton DS, et al. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 1999 Nov 1; 59 (21): 5421-5424.
- 260.Spyratos F, Mardelonde T, Brovillet P et al. An important marker predicting metastasis in primary breast cancer. *Lancet* 1989 II:1115-1118.
- 261.Stal O, Carstensen J, Hatschek T, et al. Significance of S-phase fraction and hormone receptor content in the management of young breast cancer patients. *Br J Cancer* 1992 Oct; 66 (4): 706-11.
- 262.Stal O, Dufmats M, Hatschek T, et al. S-phase fraction is a prognostic factor in stage I breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1993 Sep; 11(9): 1717-22.
- 263.Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Auerbach L, Spona J, et al. A prospective analysis of immunohistochemically determined hormone receptors and nuclear features as predictors of early recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 11-21.
- 264.Sunada H, Magun BE, Mendelsohn J, et al. Monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor is internalized without stimulating receptor phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3825-3829.
- 265.Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Cathpsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med.* 1990; 322: 297- 302.
- 266.Taraska JM. Legal aspects of cancer. *Cancer Medicine* 1998, ch 75, sect23: 1018-1024.
- 267.Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 1999. Sep; 35(9): 1361-1367.
- 268.Thor AD, Koerner FC, Edgerton SM et al. pS2 expression in primary breast carcinomas: relationship to clinical and histological features and survival. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21(2):111-9
- 269.Thorpe SM . Monoclonal antibody technique for detection of estrogen receptors in human breast cancer: greater sensitivity and more accurate classification of receptor status than the dextran-coated charcoal method. *Cancer Res* 1987 Dec 15; 47 (24 Pt1): 6572-6575.
- 270.Thorpe SM, Rochefort H, García M et al: Association between high concentration of Mr 52000 cathepsin.D and poor prognosis in primary carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49: 6008-6014.
-

271. Toi M, Tominaga T, Osaki A, Toge T: Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and an immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat* 1994 Jan; 29(1): 51-8
272. Tomasetto C, Rio MC, Gautier C et al. hSP, the domain-duplicated homolog of pS2 protein, is co-expressed with pS2 in stomach but not in breast carcinoma. *EMBO J* 1990 Feb; 9 (2): 407-414.
273. Tonkin KS, McKay JW, Stitt LW, Tokmakejian S, Haines DS. Tumour epidermal growth factor receptor, erbB-2 and cathepsin D in node-negative invasive breast cancer: their impact on the selection of patients for systemic adjuvant therapy. *Cancer Prev Control* 1999 Apr; 3(2): 131-136 (abstract).
274. Torregrosa D, Bolufer P, Lluch A, Lopez JA, et al: Prognostic significance of c-erbB-2/neu amplification and epidermal growth factor receptor (EGFR) in primary breast cancer and their relation to estradiol receptor (ER) status. *Clin Chim Acta* 1997 Jun 27; 262(1-2): 99-119
275. Ugolini F, Charafe-Jauffret E, Bardou VJ, et al. WNT pathway and mammary carcinogenesis: loss of expression of candidate tumor suppressor gene SFRP1 in most invasive carcinomas except of the medullary type. *Oncogene* 2001 Sep 13; 20 (41): 5810-5817.
276. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Co-expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor-alpha predicts worse prognosis in breast-cancer patients. *Int J Cancer* 2000 Nov 20; 89(6): 484-7
277. Valerdiz-Casasola S, Menéndez-Colunga MJ, Sola-Gallego J, Martín-Castillo J. Expression of epidermal growth factor, cathepsin D and c-erbB-2 in breast carcinoma, and their correlation with survival and known prognostic factors. *Oncología* 1998; 21(4): 108-116.
278. Waksal HW. Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1999; 18(4): 427-36. (abstract).
279. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127.000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993 Oct; 28(1): 9-20
280. Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM et al. Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the US . *Cancer* 1998; 82: 1197-1207.
281. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al . Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 675-690.
282. Wittliff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-43
-

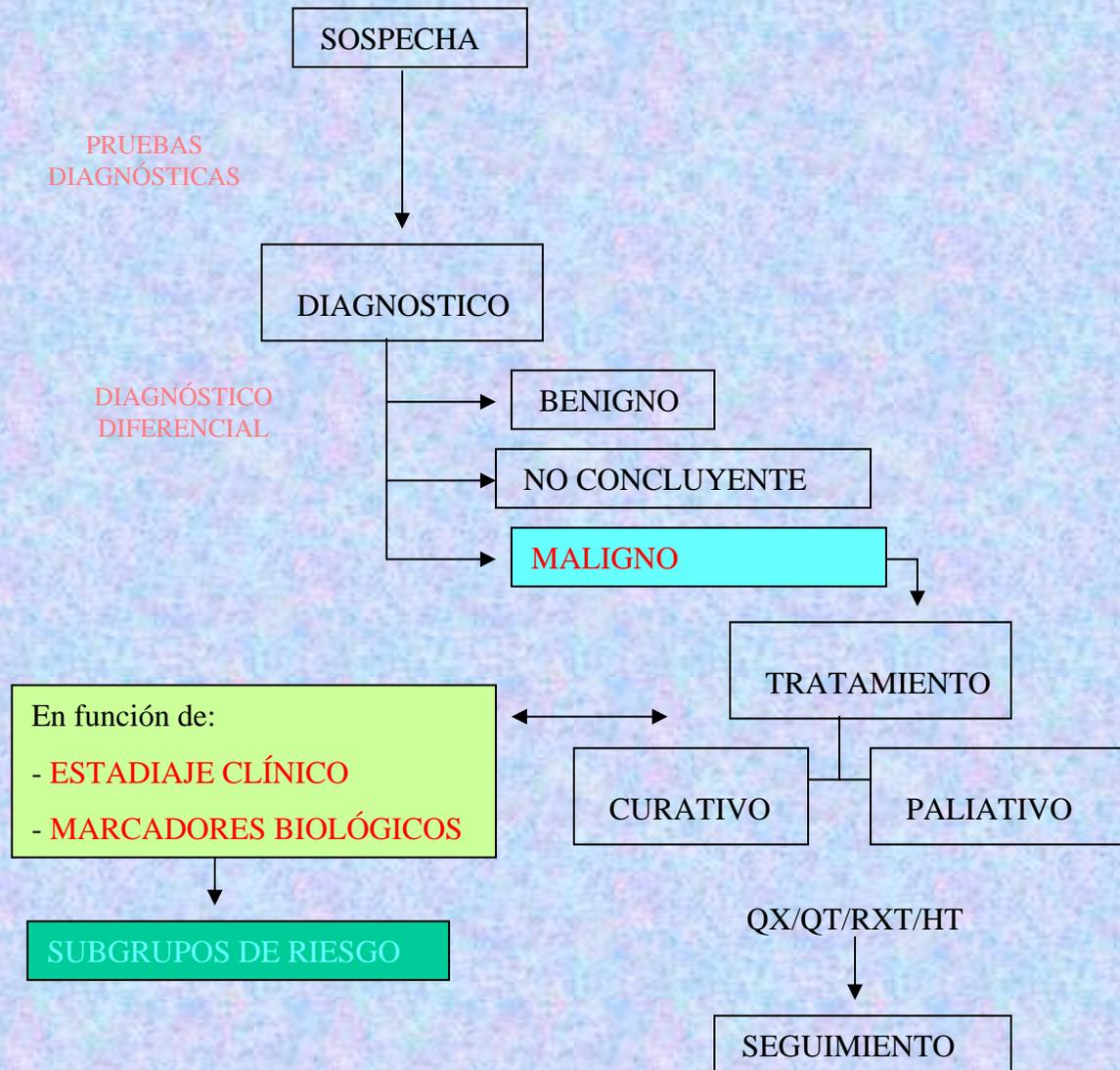
283. Wu X, Fan Z, Masui H, et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest.* 1995; 95: 1897-1905.

284. Wysocki SJ, Iacopetta BJ, Ingram DM. Prognostic significance of pS2 mRNA in breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(12):1882-4

APÉNDICE

ALGORITMOS DE UTILIZACIÓN MÉDICO-LEGAL DE BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE MAMA.

HISTORIA NATURAL



PROBLEMÁTICA MÉDICO-LEGAL

DEMORA-DCO. PRECOZ
ERROR DE DCO.
PÉRDIDA DE OPORTUNIDAD DCA.

ERROR DCO.
INFORMACIÓN (PRONÓSTICO)
PÉRDIDA DE OPORTUNIDAD DCA.
IDENTIFICACIÓN FACTORES DE RIESGO- TERRENO LABORAL.
PREVENCIÓN DE RIESGOS.
SEGUNDAS OPINIONES DCAS.

ERROR DE TTO.
INFORMACIÓN
DEMORA DE TTO.
ENSAYOS CLÍNICOS
INFLUENCIAS LABORALES
COSTES DE TTO.-SEGUROS
SEGUNDA OPINIÓN TERAPÉUTICA
ÉTICA PROFESIONAL.

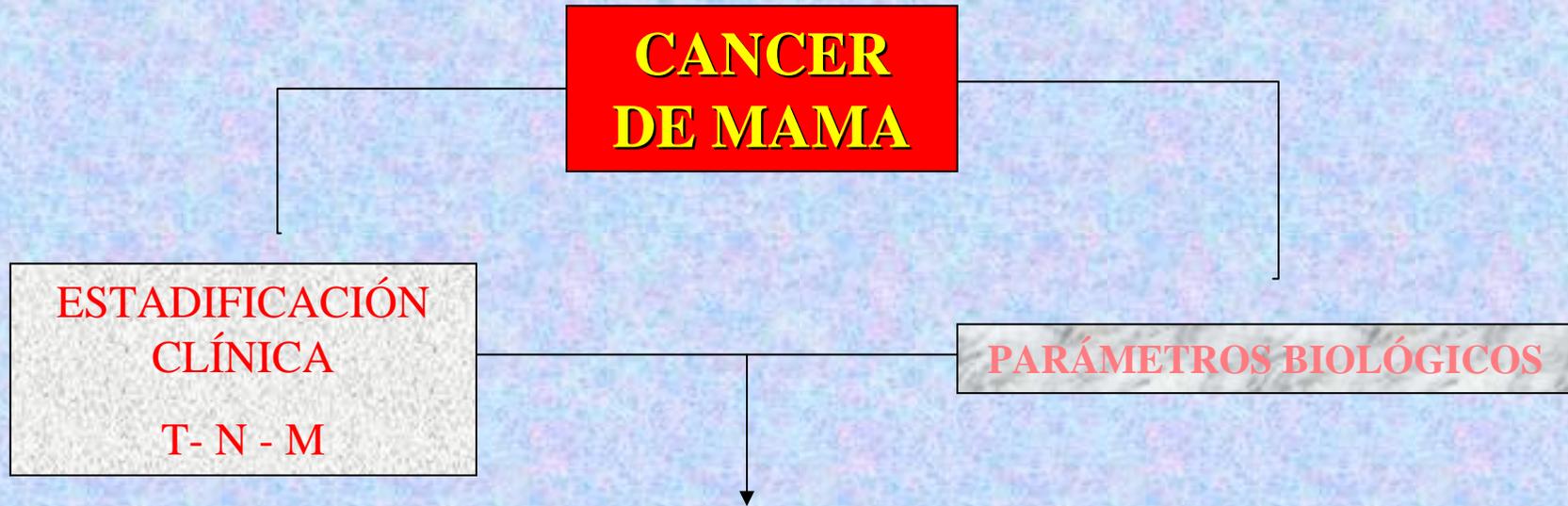
DEMORA DCO/TTO
ERROR DCO/TTO.

CANCER DE MAMA

ESTADIFICACIÓN
CLÍNICA
T - N - M

PARÁMETROS BIOLÓGICOS

DIAGNÓSTICO
PRONÓSTICO
TRATAMIENTO
SEGUIMIENTO



OBLIGATORIOS

RE/RP

OPCIONALES

TEJIDOS TUMORALES PRIMARIOS

TEJIDOS TUMORALES METASTÁSICOS

TRATAMIENTOS

UTILIDAD

TRATAMIENTOS

EXPECTATIVAS VITALES

EVOLUCIÓN TUMORAL

SEGUIMIENTO

RIESGOS LABORALES

ENSAYOS CLÍNICOS

MÉDICO-LEGAL

INFORMACIÓN (PRONÓSTICO)

DEMORA TTOS.

COSTES TTOS.

REPERCUSIÓN LABORAL

RE/RP

METODO

CUANTITATIVO/CUALITATIVO

SEGUIMIENTO

TRATAMIENTO

FACTORES DE RIESGO/AMBIENTE LABORAL

EXPOSICIÓN

CAMBIO PUESTO TRABAJO

ENFERMEDADES PROFESIONALES

PREVENCIÓN.CA. CONTRALATERAL

ENSAYOS CLÍNICOS. NUEVOS TTOS.

TTO. CONVENCIONAL. PROTOCOLOS

ESTANDARIZACIÓN

CONTROL DE CALIDAD

DINTELES POSITIVIDAD
(UNIFICACIÓN INTERLAB.)

CAPACIDAD DEL LABORATORIO
DE REFERENCIA

COSTES ECONÓMICOS

OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS

IMPORTANCIA MÉDICO-LEGAL

EGFR

PROTEINA pS2

CATEPSINA D

FASE S

PLOIDÍA

Hormonoindependencia

Hormonodependencia

Hormonodependencia

Diferenciación tumoral

Diferenciación tumoral

Proliferación tumoral

Proliferación, diseminación tumoral

Pronóstico

REALIZACIÓN

OPCIONAL

RELACIÓN CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS/BIOLÓGICOS

ESTADIO TNM

RECEPTORES HORMONALES

PRONÓSTICO
TRATAMIENTOS
ÉTICA PROFESIONAL
ENSAYOS CLÍNICOS
INVESTIGACIÓN

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

RE:

- Dintel: 5 fmol/mg
- Los tumores RE+ presentarán:
 - mayores concentraciones de RP, pS2 y cat. D
 - menores concentraciones de EGFR

RP:

- Dintel: 5 fmol/mg
- Los tumores RP+ presentarán:
 - mayores concentraciones de RE, pS2 y cat. D
 - menores concentraciones de EGFR y menor fase S

CARCINOMA LOBULILLAR

RE:

- Dintel: 10 fmol/mg
- Los tumores RE+ presentarán:
 - mayores concentraciones de pS2 y catepsina D

RP:

- Dintel: no posible fijarlo.
- Los tumores RP+ tendrán tendencia a ser con más frecuencia diploides.
- Los tumores RP- presentarán mayor tamaño.

CDI. TUMORES **RE-RP+**

	pS2	EGFR	Fase S	Tamaño	
RE-RP+		>			RE+RP+
	>	<	<	<	RE-RP-

CDI. TUMORES **RE-RP+**. PREMENOPÁUSICAS

	EGFR	Tamaño	
RE-RP+	<	<	RE-RP-

CDI. TUMORES **RE-RP+**. POSTMENOPÁUSICAS

	pS2	Catepsina D	Fase S	
RE-RP+	<			RE+RP+
		>	<	RE-RP-

CDI. TUMORES **RE+RP-**

	pS2	EGFR	Catepsina D	Fase S	Nº adenopatías infiltradas	
RE+RP-			<	>		RE+RP+
	>	<			<	RE-RP-

CDI. TUMORES **RE+RP-**. PREMENOPÁUSICAS

	EGFR	Catepsina D	
RE+RP-	<	>	RE-RP-

CDI. TUMORES **RE+RP-**. POSTMENOPÁUSICAS

	EGFR	Catepsina D	Nº adenopatías infiltradas	
RE+RP-		<		RE+RP+
	<		<	RE-RP-