

## SESIONES CIENTÍFICAS

# Carcinoma de Mama y Receptores Progestacionales. Estudio descriptivo

Guillermo Cohen Imach,\*

Pablo Agustín Apás Pérez de

Nucci,\* Alba Lorena Gómez,\*\*

Hugo Japaze,\*\* María Carolina

Manfredi,\*\*\*

Juan Pedro Begue\*\*\*\*

## Resumen

### Introducción

Dado que los Receptores de Progesterona (RP) son un importante factor pronóstico en el cáncer de mama, la determinación por inmunohistoquímica cuantitativa de su grado de expresión puede ser de utilidad pronóstica.

### Objetivo

Describir las características histopatológicas e inmunofenotípicas de presentación de los Carcinomas de Mama Receptores Progestacionales (RP) positivos de un centro anatomopatológico de referencia.

### Material y Método

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo de casos sucesivos con diagnóstico de Carcinoma Infiltrante de Mama con inmunohistoquímica disponible.

### Resultados

Se hallaron 92 cánceres de mama, de los cuales 56 fueron RE+/RP+.

Se compararon tumores con RP alto (mayor a 20%) *versus* RP bajo (menor o igual a 20%) y su asociación con factores clínicos e histopronósticos tumorales.

Los tumores con menor expresión de Receptores de Progesterona se asociaron a mayor Grado Tumoral.

\* Servicio de Ginecología, Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina.

\*\* Pat Lab, Patología, Tucumán, Argentina.

\*\*\* Clínica de Especialidades Médicas Privada (CEMEP), Tierra del Fuego, Argentina.

\*\*\*\* Servicio de Ginecología, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, Argentina.

Correo electrónico de contacto:  
gcohenimach@gmail.com

## Discusión

En la población estudiada, se observó una asociación entre menor expresión de RP y mayor Grado Tumoral y menor edad (no significativa). No se encontró asociación entre expresión de RP y factores de agresividad (ILV, Ki67 elevado). Llamativamente, se evidenció una asociación entre mayor expresión de RP y mayor carga de enfermedad axilar.

## Conclusiones

En la presente serie se halló una tendencia a un mayor Grado Tumoral en los casos de tumores con baja expresión de RP.

## Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. RECEPTOR DE PROGESTERONA. FACTOR PREDICTIVO. FACTOR PRONÓSTICO.

## Summary

### Introduction

Progesteron Receptor (PR) is a well known prognostic factor in breast cancer patients. PR could also be used as a predictive factor when determined quantitatively, and with immunohistochemistry techniques.

### Objective

Descriptive study of pathologic and immune-fenotypic characteristics found in Positive Progesterone Receptor Breast Cancers identified at a local reference pathology service.

### Materials and method

Descriptive, retrospective study of Invasive Breast Cancers, with available immunohistochemical typification.

## Results

Ninety-two breast cancer cases were found. Fifty-six (60%) were ER+/PR+.

We analysed the association between levels of PR expression (high or low) and clinical-pathological data.

Tumors with lower PR expression were associated with higher pathologic grade.

## Discussion

In this study population we observed some association between low PR expression and higher tumour grade and lower age (not statistically significant). We did not find any association between pr expression and bad prognostic factors such as LVI and high Ki67. Surprisingly, we found a counterintuitive association between high PR and more axillary involved nodes.

## Conclusions

In our case series, we found a trend toward higher tumor grade associated with lower PR expression.

## Key words

BREAST CANCER. PROGESTERONE RECEPTOR (PR). PREDICTIVE FACTOR. PROGNOSTIC FACTOR.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea, y los estudios modernos de perfiles genotípicos han permitido definir subtipos de tumores con diferente pronóstico.<sup>1</sup> Estos hallazgos científicos han generado cambios importantes en el conocimiento y en el paradigma de manejo terapéutico de la enfermedad. Sin embargo, los estudios de genotipificación tumoral tienen costos elevados por lo que su accesibilidad es limitada en muchos lugares del mundo.<sup>2</sup> Este inconveniente hace que la determinación por inmunohistoquímica de Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP) y HER2 siga siendo un recurso muy importante como factor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama y que se revisen su valor y utilidad para guiar el manejo de la enfermedad.<sup>3</sup>

Hace tiempo se ha establecido que la positividad de los Receptores de Estrógeno es un factor pronóstico favorable de gran importancia y un factor predictor de respuesta a hormonoterapia en cáncer de mama,<sup>4</sup> la cual, en tal caso, se denomina enfermedad hormono-respondedora.

El marcador de proliferación celular Ki67 comenzó a utilizarse posteriormente para subclasificar los tumores en: tumores con bajo grado de proliferación y tumores con alto grado de proliferación.<sup>5</sup>

Durante un largo período, la importancia clínica de los Receptores de Progesterona como factor pronóstico y factor predictivo fue poco estudiada, a pesar de que se pensaba que su positividad identificaba tumores con mejor pronóstico y mayor respuesta a terapia endocrina. Por esto, las decisiones de tratamiento se basaban fundamentalmente en el estado de los Receptores Estrogénicos. La determinación de receptores hormonales se efectuaba por técnicas bioquímicas. Pero, más recientemente, nuevos trabajos compararon técnicas bioquímicas con las de inmunohistoquímica y hallaron buena correlación entre ambas y una mejor reproducibilidad de la técnica inmunohistoquímica.<sup>7</sup>

Posteriormente, Dunnwald y cols. encontraron que las pacientes con Receptor Progestacional negativo tienen un pronóstico más adverso tanto en los casos con Receptor Estrogénico positivo como en los que este receptor es negativo.<sup>8</sup>

Dowsett y cols. hallaron beneficio en el uso de hormonoterapia en pacientes con Receptor Progestacional positivo incluso en los casos con Receptor Estrogénico negativo.<sup>9</sup>

Más recientemente, Prat y cols. constataron diferencias significativas en la expresión de Receptores Progestacionales en tumores Luminales A y Luminales B. Sobre la base de sus hallazgos, propusieron identificar como

tumores Luminales A a aquellos que presentan: Receptor Estrogénico positivo, HER2 negativo, Ki67 < 14% y alta expresión del Receptor Progestacional (mayor a 20%) (es decir, RE+/HER2-/KI67 bajo/RP alto).<sup>10</sup>

La evidencia científica más extensa en la actualidad señala que la utilidad de los Receptores de Progesterona radica en su valor pronóstico,<sup>11, 12, 13</sup> ya que la pérdida de expresión del receptor podría estar asociada a factores de crecimiento alterados;<sup>14</sup> y, para algunos autores, la respuesta tumoral a hormonoterapia parece proporcional al grado de expresión del receptor.<sup>13</sup> Por lo mencionado, es recomendable que el reporte de inmunohistoquímica indique el resultado en términos cuantitativos.

La técnica inmunohistoquímica debe seguir procedimientos estrictos para garantizar la precisión y reproducibilidad de las determinaciones.<sup>15</sup> A pesar de ello, hay autores que señalan la mala reproducibilidad de la técnica y advierten la necesidad de repetir determinaciones en los casos raros de tumores que presentan Receptor Estrogénico negativo con Receptor Progestacional positivo.<sup>16</sup>

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es analizar y describir las características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas de un grupo de carcinomas mamarios según el grado de expresión de su Receptor Progestacional. La casuística pertenece a un centro anatomopatológico de referencia del interior del país.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva de todos los casos de diagnóstico de Carcinoma Invasor de Mama de un solo centro anatomopatológico de referencia de la Provincia de Tucumán mediante la revisión de protocolos anatomopatológicos de enero a diciembre del año 2013. Se seleccionó para el estudio solo a aquellas pacientes para las que se disponía de datos de inmunomarcación por histoquímica.

Las variables analizadas fueron: edad de la paciente en años, tipo histológico, Grado Tumoral (GT), Tamaño Tumoral, Invasión Linfo-Vascular (ILV), estado axilar, estado de Receptores de Estrógeno, estado de Receptores de Progesterona, HER2 y Ki67. Se efectuó un análisis para evaluar la relación del estado de los Receptores de Progesterona con cada una de las variables citadas.

El Tamaño Tumoral patológico (pT) se categorizó en 1 a 9 mm, 10 a 19 mm, 20 a 29 mm y 30 a 59 mm.

El Grado Tumoral se obtuvo a partir del grado nuclear, grado mitótico y grado de diferenciación, y se clasificó como valores de 1, 2 y 3.

El compromiso axilar fue categorizado según número de ganglios comprometidos por metástasis (rango 0 a 11).

La variable Invasión Linfo-Vascular se caracterizó como negativa o positiva.

Las variables Receptor de Estrógeno (RE) y Receptor de Progesterona (RP) se categorizaron como un porcentaje de expresión del receptor (0% a 100%). Luego, para el análisis estadístico, se consideró el RP como una variable dicotómica, con punto de corte en 20%: se consideró RP hasta 20% como baja expresión y RP mayor a 20% como expresión elevada.

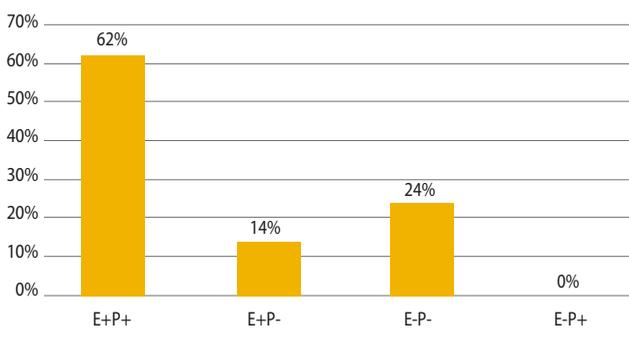
El estado HER2 se clasificó como negativo o positivo. En pacientes con HER2++ por inmunohistoquímica se realizó determinación por FISH.

El estado de Ki67 se clasificó como bajo (menor a 14%) y alto (mayor o igual a 14%).

El procesamiento de inmunohistoquímica se llevó a cabo por medio de técnica automatizada con Sistema Ventana Benchmark. El sistema de detección fue Ultraview (Ventana) y revelado con DAB. Se utilizaron testigos de antigenicidad conocida. Se realizó la determinación con anticuerpos monoclonales para Receptores de Estrógeno (SP1 Ventana), Receptores de Progesterona (1E2 Ventana), HER2 NEU (4B5 Ventana) y Ki67 (30-9 Ventana); y se clasificaron los tumores de acuerdo con su tipo molecular en concordancia con los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Americanos.

El análisis estadístico de los datos se hizo con el *software* R (Auckland, New Zealand), y se efectuaron pruebas  $\chi^2$  y análisis de regresión logística. Se consideró significativo el valor de  $p < 0,05$ .

**Gráfico 1. Estado de Receptor de Estrógeno (E) y Receptor de Progesterona (P) en la población estudiada**



## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 92 carcinomas invasores de mama, de los cuales 56 (60%) presentaron Receptor de Estrógeno y Receptor de Progesterona positivos, y fueron utilizados para el análisis. No hubo tumores con Receptor de Estrógeno negativo y Receptor de Progesterona positivo (RE-/RP+), y se excluyó un tumor RE+/RP+/HER2+ por pertenecer al subgrupo de tumores HER2.

La edad promedio de las pacientes fue de 57 años (rango 33 a 89 años). El Tamaño Tumoral promedio fue de 21 mm (rango 1 mm a 56 mm).

Las características de la población estudiada se encuentran resumidas en la Tabla I.

Se efectuó un análisis para determinar si existía alguna asociación entre el grado de expresión de los Receptores de Progesterona y las características clínicas e histopatológicas de los tumores. Para el

Receptor de Progesterona (RP) se tuvieron en cuenta: baja expresión del RP (menor o igual a 20%) y alta expresión del RP (mayor a 20%).

Al examinar la *edad*, las pacientes se clasificaron en tres grupos: menos de 50 años, entre 50 y 70 años y más de 70 años (Gráfico 2). Se evaluó la asociación entre estas categorías de edades y el RP usando un test  $\chi^2$ . No se encontró una asociación significativa entre estas variables ( $p=0,95$ ).

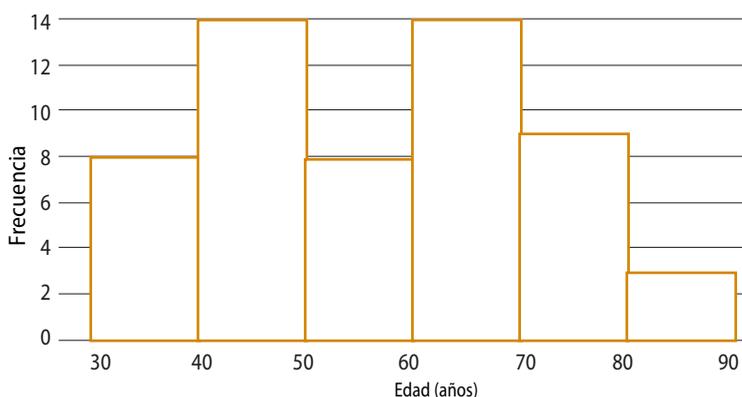
Luego se efectuó un análisis de regresión logística para encontrar la probabilidad de que el RP sea mayor a 20% en función de la edad de las pacientes. Aunque el estimador no fue significativo, se observó un aumento en esta probabilidad con la edad: por ejemplo, se estima que la probabilidad de encontrar esta condición es del 79% en una paciente de 33 años y del 87% en una paciente de 89 años. Sin embargo, la mayoría de las pacientes que no cumplieron la condición presentaba una edad entre 45 y 75 años.

En la muestra analizada se hallaron 9 *tipos histológicos* diferentes, cuatro de ellos representados por un solo caso (microcarcinoma, micropapilar, mucinoso, túbulo-lobulillar). Para analizar la asociación entre RP y tipo histológico, se eliminaron estos cuatro casos y se realizó un test de  $\chi^2$  que no mostró diferencias significativas entre los subtipos ( $p=0,87$ ). Se compararon visualmente las medianas de los valores cuantitativos de RP para cada subtipo histológico y se observó que el tipo lobulillar infiltrante ( $n=4$ ) tenía una mediana por encima de 80, mientras que el tipo apocrino ( $n=9$ ) tenía una mediana de 40.

**Tabla I. Características de la población estudiada**

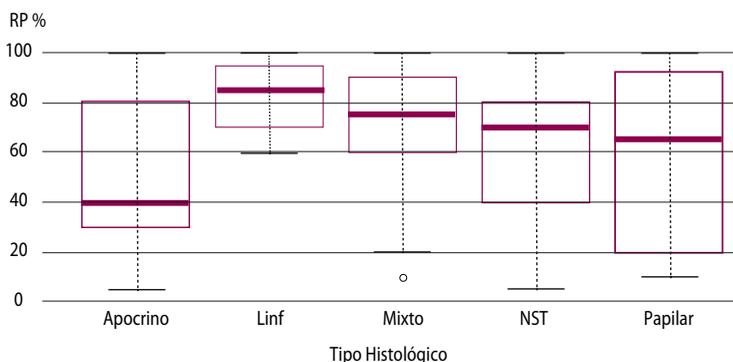
Característica	Clasificación	Valores
Edad	Promedio	57 años
	Rango	33-89 años
Tamaño Tumoral	1 a 9 mm	2 (3,6%)
	10 a 19 mm	25 (44,6%)
	20 a 29 mm	22 (39,2%)
	30 a 56 mm	7 (12,5%)
Estado ganglios axilares	Negativo	36 (64,3%)
	Positivo	20 (35,7%)
Grado Tumoral	1	11 (19,6%)
	2	34 (60,7%)
	3	11 (19,6%)
Invasión Linfo-Vascular (ILV)	Presente	32 (57%)
	Ausente	23 (41%)
	Sin datos	1 (2%)
Ki67 (%)	Menor a 14%	49 (88%)
	Mayor o igual a 14%	6 (11%)
	Sin datos	1 (2%)

**Gráfico 2. Edad de la población estudiada. Clasificación por grupos**



Respecto del *tamaño tumoral*, 43 pacientes (77%) presentaron tumores entre 11 y 29 mm. Al efectuar el análisis estadístico, la probabilidad de RP elevado parece asociarse a menor tamaño tumoral, pero el valor de *p* fue no significativo (0,65).

**Gráfico 3. Tipos histológicos y Receptor de Progesterona (RP)**

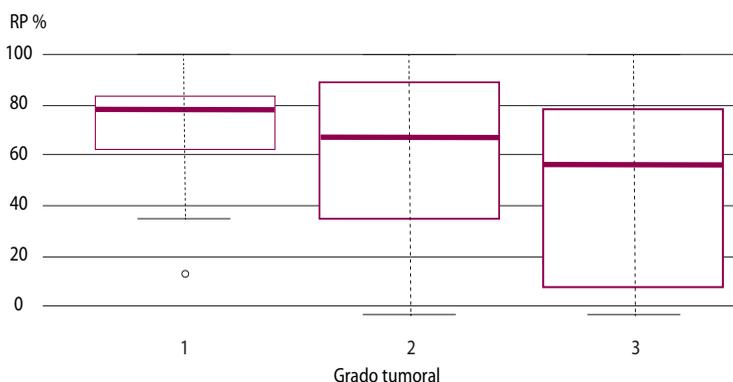


En cuanto al *grado tumoral*, se hallaron 11 tumores Grado 1 (19,6%), 34 tumores Grado 2 (61%) y 11 tumores Grado 3 (19,6%). Se realizó una prueba de  $\chi^2$  para evaluar la asociación entre Grado Tumoral y RP. Las diferencias encontradas no fueron significativas ( $p=0,11$ ), a pesar de que las proporciones de RP alto sobre el total de casos son bastante diferentes entre grados tumorales (91% y 88% para Grado Tumoral 1 y 2, respectivamente, y 74% para Grado Tumoral 3). En concordancia con estas diferencias, la comparación de medianas del RP mostró que,

en los casos de Grado Tumoral 3, el valor de RP es menor que en los otros casos. Cabe destacar que el único caso de RP bajo en el Grado Tumoral 1 está situado en el umbral de corte (20%).

Con respecto a la variable *Invasión Linfo-Vascular* (ILV), se hallaron 23 pacientes con ILV (41%) y 32 sin ILV (57%) (una paciente no presentaba dato y fue descartada para el análisis). Se efectuó un test  $\chi^2$  para evaluar la asociación entre ILV y RP y no se halló asociación entre las dos variables ( $p=0,99$ ).

**Gráfico 4. Grado tumoral y Receptor de Progesterona (RP)**



Al analizar el *estado de los ganglios axilares* en los casos estudiados, se hallaron conteos de ganglios positivos que oscilan entre 0 y 11. Para el análisis estadístico, se agruparon los casos en: sin compromiso axilar (ausencia) y aquellos con 1 o más ganglios comprometidos (presencia). Se efectuó un test  $\chi^2$  para evaluar la asociación entre compromiso de axila y RP y no se encontró asociación ( $p=0,83$ ).

También se hizo un análisis visual de los datos crudos. Con tal fin, se agregó un pequeño ruido a cada observación para que no se agruparan todas las observaciones en un solo punto. Se observó que, a medida que el número de ganglios positivos aumentaba, la probabilidad de hallar RP elevados (mayores al 20%) se incrementaba. Así, ningún caso con más de 2 metástasis axilares tenía RP bajo. Para hacer más gráfico este resultado, se puede decir que, en ausencia de compromiso axilar, la probabilidad de que RP fuera alto era del 82%

(el valor promedio de toda la muestra es de 84%). En cambio, cuando el compromiso axilar subió a 11, la probabilidad de RP elevado era del 97%. A pesar de ello, el coeficiente de aumento no fue significativo ( $p=0,46$ ).

Se analizó la relación entre Ki67 (menor a 14% y mayor o igual a 14%) y RP. Ki67 es una variable continua que se convirtió en binomial tomando el valor de 14% como punto de corte. Seis casos (11%) fueron Ki67 14% o mayor, 49 casos (88%) fueron Ki67 menor a 14% y 1 caso fue descartado por falta de datos. Se hizo una prueba de  $\chi^2$  para evaluar su asociación con RP y se encontró un resultado no significativo ( $p=0,54$ ).

Para estudiar los valores cuantitativos de RE y RP se efectuó un análisis de regresión lineal que resultó significativa, con una  $p=0,003$ . Se observó una relación lineal positiva entre ambas variables: por cada unidad de aumento en RE, el RP subió 0,6%.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar el efecto conjunto de las variables edad, estado axilar, Grado Tumoral y RP. Se hallaron valores que señalaron como dato sensible el Grado Tumoral (3 o menor). Por ejemplo, una paciente de 50 años con 1 ganglio axilar metastásico, según su Grado Tumoral fuera 1 o 2, tendría, respectivamente, 92% y 88% de probabilidades de tener RP elevado. En cambio, si el Grado Tumoral fuera 3, esta probabilidad desciende al 53%. En contraste, si el Grado Tumoral es 3 y su edad varía de 40 a 60, su probabilidad de RP elevado varía de 47% a 59%, respectivamente. Finalmente, si la paciente de 50 años tuviera 2 ganglios axilares metastásicos en lugar de 1, la probabilidad pasaría de 53% a 61%.

## DISCUSIÓN

El Receptor de Progesterona (RP) es un indicador de comportamiento tumoral, y la pérdida de dicho receptor está asociada a fenotipos tumorales más agresivos y a una mayor probabilidad de recurrencias.<sup>13, 17</sup> Existen datos que indican la probabilidad de que la expresión baja o nula de RP señale excesiva activación de factores de crecimiento por mecanismos de *cross-talk*.<sup>18</sup> La importancia de la evaluación del RP para el manejo de cánceres tempranos fue enfatizada en 2012, en la conferencia de St Gallen.<sup>19</sup> Estas observaciones muestran el valor del RP para estratificar el riesgo de las pacientes con tumores Receptor Hormonal positivo.

El presente estudio evaluó datos de pacientes de un único centro de patología con revisión central de la inmunohistoquímica y cumplimiento de controles de calidad, lo cual da confiabilidad a las determinaciones.

En la muestra estudiada –56 pacientes con RP positivo–, se observó una asociación (aunque no significativa estadísticamente) entre menor ex-

presión de RP y mayor grado tumoral y menor edad de la paciente. Esto coincide con datos de la literatura en cuanto a que los tumores con mayor expresión de RP suelen tener características favorables.

No se observó una esperable asociación entre grado de expresión de RP y factores de agresividad tumoral, entre ellos, Ki67 e Invasión Linfocelular (ILV): tales factores no mostraron asociación significativa.

Como aspecto llamativo, el análisis de nuestros datos mostró mayor expresión de RP asociada a mayor carga de enfermedad axilar. Esto no coincide con la literatura, donde una mayor expresión del RP suele ocurrir en tumores con fenotipos menos agresivos.

Los hallazgos del análisis de estos datos probablemente sean limitados por el tamaño de la población estudiada, en particular porque, para comparar, solo hubo 7 pacientes con tumores RP bajo.

## CONCLUSIONES

Como conclusión, podemos señalar que, en nuestra muestra de pacientes con cáncer de mama RP positivo, se observó una correlación de la expresión del RP con el RE. Adicionalmente, los tumores con RP bajos (menor a 20%) tuvieron una probabilidad mayor de asociarse a factores pronósticos desfavorables (Grado Tumoral alto).

Incluir una población mayor para estudio probablemente brinde la posibilidad de observar con más claridad una asociación entre las variables estudiadas; una evaluación longitudinal de dichas pacientes podría permitir sacar conclusiones sobre resultados de sobrevida y recidivas.

## REFERENCIAS

1. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Turid A *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumour subclasses with clinical implications. *Proceedings Natl Acad Sciences US* 2001, Sep.; 98 (19): 10869-10874.
2. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S *et al.* Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29: 4273-4278.
3. Allison K, Kandalaft P, Sitlani C *et al.* Routine pathologic parameters can predict Oncotype DX recurrence score in subsets of ER positive patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 413-424.

4. Knight W, Livingston R, Gregory E *et al.* Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Research* 1977; 37: 4669.
5. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12.155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS *et al.* Strategies for subtypes. Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St.Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncology* 2011; 22: 1736-1747.
7. Mohsin S, Weiss H, Havighurst T *et al.* Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Modern Pathology* 2004; 17: 1545-1554.
8. Dunnwald L, Rossing MA, Li C. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9 (1). En <<http://breast-cancer-research.com/content/9/1/R6>>.
9. Dowset M, Houghton J, Iden C *et al.* Benefit from an adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according to oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Annals of Oncology* 2006; 17: 818-826.
10. Prat A, Cheang M, Martin M, Perou C *et al.* Prognostic significance of progesterone receptor positive tumor cells within immunohistochemically defined Luminal A breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (2): 203-209.
11. Ononda T, Yamauchi H, Yagata H *et al.* The value of progesterone receptor expression in predicting recurrence score for hormone-receptor positive invasive breast cancer patients. *Breast Cancer* 2013. DOI: 10.1007/s12282-013-0495-x.
12. EBCTCG, Davies C, Goldwin J, Gray R *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 378 (9793): 771-784.
13. Luoh SW, Ramsey B, Park B *et al.* Quantitative progesterone receptor expression and efficacy of anti-estrogen therapy in breast cancer. *The Breast Journal* 2014; 20 (1): 46-52.
14. Bamberger AM, Milde Langosch K, Schulte HM *et al.* Progesterone receptor isoforms, PR-B and PR-A in breast cancer: correlations with clinicopathologic tumor parameters and expression of AP-1 factors. *Hormone Research* 2000; 54 (1): 32-37.
15. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME *et al.* Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 930-935.
16. Hefti MM, Hu R, Knoblauch N *et al.* Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is no a reproducible subtype. *Breast Cancer Research* 2013; 15 (4): R68.
17. Arpino G, Weiss H, Lee A *et al.* Estrogen receptor positive, progesterone negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 17: 1254-1261.
18. Konecny G, Pauletti G, Pegra M *et al.* Quantitative association between HER2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor positive primary breast cancer. *J National Cancer Institute* 2003; 95: 142-143.
19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS *et al.* Personalizing treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncology* 2013; 24: 2206-23.

## DEBATE

**Dr. Coló:** Muchas gracias doctor. Queda a consideración el trabajo. A mí me llaman la atención dos cosas. Una es el porcentaje de tumores apócrinos que tienen. Para la población general, los porcentajes de tumores apócrinos, ya sean pu-

ros o mixtos, están en el orden del 0,3% al 4%. Ustedes tienen 9 casos. ¿Hicieron algún estudio, alguna histoquímica especial para confirmar este diagnóstico o es un hallazgo de la población de ustedes?

**Dr. Cohen Imach:** Sí, son 9 casos en total, sobre un total de 56 casos que analizamos. Sí, es una característica que discutimos continuamente. Es correcto lo que usted dijo, tal como lo enunció: un alto porcentaje de tumores apócrinos que tienen un comportamiento especial, o sea que es un hallazgo interesante, diferente a la literatura.

**Dr. Coló:** Hay otra cosa que a mí tampoco me queda clara –si bien estadísticamente es interesante y los felicito por las estadísticas–: a medida que aumenta el número de ganglios positivos que ustedes tienen, ¿también se modifica el valor de los receptores de progesterona? ¿Algún comentario al respecto?

**Dr. Cohen Imach:** Creo que es claramente contraintuitivo; y la primera cosa que se tiene que considerar es que el análisis de regresión lineal

lo único que busca es una probabilidad y no necesariamente –como el test chi<sup>2</sup>–, descartar que la asociación tenga que ver con el puro azar. Acá no se establece una relación de causalidad, sino solamente una probabilidad; y es posible que, si se aumentara el tamaño muestral –que, probablemente, es uno de los objetivos que hay que plantear–, se podría observar que eso se reproduce o que no; pero, claramente, la carga de enfermedad axilar es un factor pronóstico muy adverso y que resulta contraintuitivo respecto de lo que se pensaría con una alta expresión de receptores de progesterona. Creo que es algo digno de mencionar: en honor a la verdad, fue el análisis que se encontró y no había otra opción que ponerlo. Nada más.

**Dr. Coló:** Muchas gracias, doctor.