

TRABAJO ORIGINAL

Valor pronóstico de la baja expresión del receptor de estrógeno en pacientes con cáncer de mama LUMINAL HER2 negativo.

Dalila Vidallé, Cecilia Arballo*,
Ivana Romero*, Luciano
Mignini*, Gastón Boggio**,
Maria Eugenia Benedetto***,
Sandra Sarancone****

RESUMEN

Introducción

El subtipo luminal de cáncer de mama es sensible a la terapia antiestrógena y muestra un mejor pronóstico que el del cáncer de mama con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 enriquecido (HER2) o triple negativo. Sin embargo, el cáncer de mama tipo luminal es heterogéneo y puede tener características clínicas agresivas. Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

Material y método

Recolectamos los datos de un grupo de 367 cánceres de mama luminales HER2 negativo que eran receptor de estrógeno (RE) positivos y receptor de progesterona (RP) positivos o negativos y los dividimos en RE+ alto (RE) y RE+ bajo (REB). Se definió REB de acuerdo a la última actualización ASCO /CAP de las recomendaciones del testeo de RH en cáncer de mama como aquellos con expresión entre 1 y 10%. Analizamos los datos clínico-patológicos y la supervivencia según los grupos de RE y REB.

**Servicio de Mastología de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

**Servicio de Oncología de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

***Servicio de Anatomía Patológica de la Unidad de Mastología Grupo Oroño, Rosario.

Resultados

Edad media $63,9 \pm 12,8$ años. Tamaño tumoral: $1,9 \pm 0,9$ cm. Se realizó Mastectomía radical modificada en 61% de los pacientes. Tipo histológico más frecuente: Ductal Infiltrante en 89,5% de los casos. Hallazgos que concuerdan con publicaciones de otros centros.

Discusión

Los tumores REB resultaron en 1,6%. No hubo diferencias estadísticas en el estadio TNM y tipo histológico. Sin embargo, el grupo REB se asoció con menor edad (47 vs 57 años), tipo luminal B, mayor grado histológico y Ki 67 alto ($> 30\%$). Si bien las diferencias en supervivencia global (SG) no fueron significativas ($p=0,279$), observamos que a partir de los 60 meses de seguimiento la SG fue menor en el grupo REB que en el grupo RE.

Conclusiones

La baja expresión del RE se asoció peor pronóstico. Podríamos considerar la baja expresión del RE como marcador pronóstico en el subtipo luminal HER2 negativo de cáncer de mama. Debido a la baja incidencia de casos REB consideramos necesario estudios adicionales con mayor número de pacientes que podrían revelar su papel negativo en el cáncer de mama.

Palabras Clave

cáncer de mama, receptor de estrógenos, luminal, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction

The luminal subtype of breast cancer is sensitive to antiestrogenic therapy and shows a better prognosis than human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) enriched or triple negative breast cancer. However, luminal type breast cancer is heterogeneous and can have aggressive clinical features. We investigated the clinical and prog-

nostic implications of low estrogen receptor expression in a group of HER2-negative luminal carcinomas.

Material and method

We collected data from a group of 367 HER2 negative luminal breast cancers that were estrogen receptor (ER) positive and progesterone receptor (PR) positive or negative and divided them into ER + high (ER) and ER + low (ERL). ERL was defined when RE expression was $\leq 10\%$. We analyzed the clinical-pathological data and survival according to the ER and ERL groups.

Results

ERL tumors resulted in 1.6%. There were no statistical differences in TNM stage and histological type. However, the ERL group was associated with younger age (47 vs 57 years), luminal type B, higher histological grade, and high Ki 67 ($> 30\%$). Although the differences in overall survival (OS) were not significant ($p = 0.279$), we observed that after 60 months of follow-up the OS was lower in the ERL group than in the ER group.

Conclusions

Low ER expression was associated with a worse prognosis. We could consider low ER expression as a prognostic marker in the HER2-negative luminal subtype of breast cancer. Due to the low incidence of ERL cases, we consider necessary additional studies with a larger number of patients that could reveal its negative role in breast cancer.

Key words

breast cancer, estrogen receptor, luminal, prognosis.

INTRODUCCION

Aunque la literatura reciente apoya las recomendaciones de las guías actuales en general, ha aumentado la preocupación por el manejo adecuado de los casos con baja expresión de receptor de estrógeno (RE). Estos casos con niveles bajos de expresión de RE se incluyen en el tratamiento con RE positivo y en los algoritmos de pronóstico diseñados para la mayoría de los casos, que tienen una fuerte expresión de RE.¹ Los cánceres con tinción de células para RE del 1% al 10% (REB) representan sólo el 2%-3% de los cánceres positivos para RE.² Aunque son poco frecuentes, presentan desafíos clínicos particulares.³⁻¹² Por ejemplo, ¿un cáncer de alto grado con 1% a 10% de expresión de RE, 0% de expresión de receptor de progesterona (RP) y resultados negativos del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) debe considerarse para tratamientos diseñados para cánceres triple negativos?

Los casos con tinción de RE o RP débil o baja también se consideran desafíos particulares para la reproducibilidad de la prueba debido a una variedad de factores. Factores relacionados con la puntuación cerca de un umbral, sensibilidad particular al preanalítico (tiempo de isquemia fría, tipo de fijación y tiempo) y factores analíticos (anticuerpo utilizado, metodología), heterogeneidad de expresión y falta de controles estandarizados de baja expresión de RE.¹³⁻²⁰

Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

MATERIAL Y METODO

Recolectamos datos clínicos y patológicos de 367 pacientes con cáncer de mama luminales HER2 negativos que se diagnosticaron en la ciudad de Rosario entre enero de 2011 y diciembre de 2016.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico por biopsia de cáncer de mama con RE > 0% y HER2 negativo, excluyendo todos aquellos con RE 0% y HER2 positivo. Los dividimos en dos grupos: el grupo RE 361 (98%) pacientes y REB 6 (2%) pacientes. Definimos REB de acuerdo a la última actualización ASCO /CAP de las recomendaciones del testeo de RH en cáncer de mama como aquellos con expresión entre 1 y 10%.¹ Las características cuantitativas se presentan a través de medidas descriptivas (media, mediana, desvío estándar, mínimo

y máximo) mientras que las características cualitativas a través de frecuencias absolutas y relativas (%). Se comparó la supervivencia general (SG) entre los dos grupos. También analizamos los datos clínicos y patológicos de cada grupo, incluyendo edad, tipo histológico, estadio TNM de la octava edición del Sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), grado nuclear y expresión de Ki-67.²¹

Clasificamos como tumores luminal A aquellos con RE > 0%, RP ≥ 20% y/o Ki-67 ≤ 30% y como luminal B aquellos con RE > 0%, RP < 20% y/o Ki-67 > 30%.

Utilizamos la prueba de chi-cuadrado para analizar los factores clínico-patológicos que afectan el pronóstico entre el grupo RE y el grupo REB. Analizamos la diferencia en SG entre los tumores estadios II RE y REB por el método de Kaplan-Meier. Los datos se analizaron con SPSS v20. Consideramos un valor de p < 0,05 como valor estadísticamente significativo.

El trabajo cuenta con el aval del Comité de Bioética de la Fundación J.R. Villavicencio perteneciente a Grupo Oroño.

Tabla 1. Variables analizadas. RE receptores de estrógenos, REB receptores de estrógenos bajos, DS desvío estándar

	RE	REB
EDAD (media)	57,31 años	47,67 años
TIPO HISTOLOGICO		
DUCTALES	260	4
OTROS	101	2
DESCONOCIDO	6	-
LUMINAL		
A	277	1
B	75	5
DESCONOCIDO	9	-
ESTADIO		
I	152	1
II	156	4
III	42	1
IV	1	-
DESCONOCIDO	11	-
KI 67		
≤ 30 %	247	-
> 30 %	30	6
DESCONOCIDO	84	-
SOBREVIDA GLOBAL (5 años)	65,6 meses (DS 23,4)	57,9 meses (DS 10,2)

RESULTADOS

Recolectamos 367 cánceres de mama luminales HER2 negativos. Entre ellos, RE 361 pacientes y REB en 6 pacientes. Los tumores REB resultaron en 1,6%. (Tabla 1)

La mediana de edad de los pacientes fue de 57,31 años en el grupo de RE y de 47,67 años en el grupo de REB (p = 0,059). (Tabla 2) En cuanto al tipo histológico no encontramos diferencias significativas, 5 tumores fueron ductales y 1 ductolobulillar dentro del grupo de REB. (Tabla 3) En cuanto a inmunohistoquímica se hallaron evidencias de asociación del grupo RE para luminales A y del grupo REB para luminales B (p = 0,0018). (Tabla 4) El 100% del grupo REB se asoció con mayor grado histológico y Ki 67 alto (> 30%).

Tabla 2. Análisis de la edad. RE receptores de estrógenos, N casos, DS desvío estándar.

EDAD RE	N	Mínima Edad	Máxima Edad	Media	DS
Altos	361	21	100	57,31	14,204
Bajos	6	41	52	47,67	4,082

Tabla 3. Análisis de las características histológicas. RE receptores de estrógenos.

TIPO HISTOLOGICO	RE		Total
	Altos	Bajos	
CDIS	6	0	6
DUCTAL	255	5	260
LOBULAR INVASIVO	62	0	62
PAPILAR	4	0	4
TUBULAR	7	0	7
INDIFERENCIADO	1	0	1
MEDULAR	3	0	3
MICROPAPILAR	1	0	1
MIXTO	5	1	6
MUCINOSO	6	0	6
OTROS	5	0	5
Datos faltantes	6	0	6
Total	361	6	367

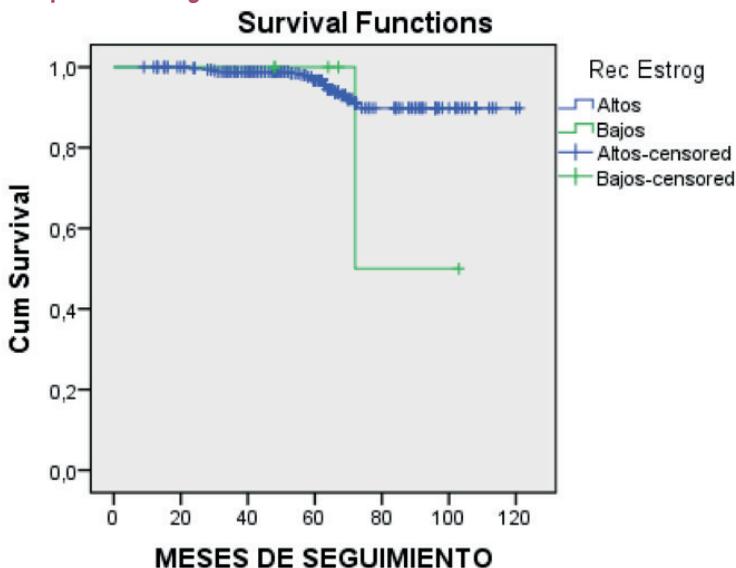
Tabla 4. Análisis inmunohistoquímico. RE receptores de estrógenos, IHQ inmunohistoquímica, A luminal A, B luminal B

IHQ	RE		Total
	Altos	Bajos	
A	277	1	278
B	75	5	80
Desconocido	9	-	9
Total	361	6	367

Tabla 5. Análisis por estadio tumoral. RE receptores de estrógenos, REB receptores de estrógenos bajos

Estadío	RE altos	REB	Total
I	152	1	153
II	156	4	160
III	42	1	42
IV	1	-	1
Total	350	6	356

Gráfico 1. Análisis de Supervivencia Global por Receptores de Estrógenos.



Para conocer el impacto de la baja expresión del RE en la supervivencia del cáncer de mama luminal HER2 negativo, analizamos la SG según el estado de RE y REB. Pudimos observar que la SG fue mejor en el grupo RE que en el grupo REB, aunque estas diferencias no fueron significativas. La SG para el grupo RE fue de 65,6 meses con un DS=23,4 meses (12-121 meses) y la SG para el grupo REB fue de 59,7 meses con un DS=10,2 meses (48-67 meses). (Gráfico 1)

El subgrupo REB se asoció a peor pronóstico a partir de los 60 meses de seguimiento, que el subgrupo RE en el grupo de tumores luminales HER2 negativos.

DISCUSION

El RE y el RP se expresan en aproximadamente el 60 ~ 70% de los carcinomas de mama.⁴ Los cánceres de mama con RE o RP positivos se clasifican como el subtipo luminal, que tienen un pronóstico más favorable y responden mejor a la terapia antiestrógeno que los cánceres de mama con RE y RP negativos.³⁻⁵ Sin embargo, el subtipo luminal es muy heterogéneo y, en ocasiones, presenta características clínicas muy agresivas. El cáncer de mama de tipo luminal tiene dos subtipos biológicamente distintos, luminal A y luminal B, y es bien sabido que el subtipo luminal B tiene características proliferativas más altas y peor pronóstico que los de la luminal A.⁶

Los cánceres con tinción de células para RE del 1% al 10% representan sólo el 2%-3% de los cánceres positivos para RE.² Aunque son poco frecuentes, presentan desafíos clínicos particulares. Investigamos las implicaciones clínicas y pronósticas de la baja expresión del receptor de estrógeno en un grupo de carcinomas luminales HER2 negativos.

Nuestros resultados mostraron 1,6% fueron tumores REB.

La literatura revela que en relación con los tumores RE positivos, los REB compartían muchas características demográficas y clínicas con los tumores RE negativos, incluida una mayor frecuencia de mujeres más jóvenes y premenopáusicas, alto grado histológico y factores de proliferación altos; representando un grupo más heterogéneo con respecto al subtipo intrínseco que los RE negativos o RE positivos.^{6,13,20,22} Nuestro análisis coincidió con muchas de estas características. La mediana de edad de los pacientes fue de 57,31 años en el grupo de RE y de 47,67 años en el grupo de REB ($p = 0,059$). En cuanto al tipo histológico no encontramos diferencias significativas, 5 tumores fueron ductales y 1 ductolobulillar dentro del grupo de REB. En cuanto a inmunohistoquímica se hallaron evidencias de asociación del grupo RE para luminales A y del grupo REB para luminales B ($p = 0,0018$). El 100% del grupo REB se asoció con mayor grado histológico y Ki 67 alto ($> 30\%$).

Aunque el papel de Ki-67 como factor pronóstico es controvertido en el cáncer de mama, muchos estudios han demostrado una relación entre Ki-67 y los Receptores hormonales (RH).^{23,24} Cuando dividimos a los pacientes con cáncer de mama luminal B HER2 negativo en dos grupos, el 100% del subgrupo REB se relacionó con un Ki-67 más alto ($> 30\%$).

En los análisis estratificados por estadios tumorales, no se encontró asociación. En el grupo RE 53% se encontraban en estadio I y 44,6% en estadio II, mientras que en el grupo REB el 66,6% pertenecían al estadio II ($p = 0,3804$).

Para conocer el impacto de la baja expresión del RE en la supervivencia del cáncer de mama luminal HER2 negativo, analizamos la SG según el estado de RE y REB. Pudimos observar que la SG fue mejor en el grupo RE que en el grupo REB, aunque estas diferencias no fueron significativas probablemente debido al pequeño número de pacientes con REB. La SG para el grupo RE fue de 65,6 meses con un DS=23,4 meses (12-121 meses) y la SG para el grupo REB fue de 59,7 meses con un DS=10,2 meses (48-67 meses).

Si bien las diferencias en supervivencia global (SG) no fueron significativas ($p=0,279$), posiblemente debido al tamaño muestral, observamos que a partir de los 60 meses de seguimiento la SG fue menor en el grupo REB que en el grupo RE. Por lo tanto el subgrupo REB podría asociarse a peor pronóstico que el subgrupo RE en el grupo de tumores luminales HER2 negativos. Se realizaron pocos estudios sobre el cáncer de mama REB debido a la baja incidencia de casos.⁴⁻⁷ Estos estudios demostraron que el cáncer de mama REB se relaciona con peor pronóstico.

CONCLUSION

La baja expresión del RE en pacientes con cáncer de mama luminal HER2 negativo se asoció a peor pronóstico a partir de los 60 meses de seguimiento. Observamos que el grupo REB se asoció con menor edad (47 vs 57 años), tipo luminal B, mayor grado histológico y Ki 67 alto (> 30%). La supervivencia global (SG) fue menor en el grupo REB que en el grupo RE. Podríamos considerar la baja expresión del RE como marcador pronóstico en el subtipo luminal HER2 negativo de cáncer de mama. Debido a la baja incidencia de casos REB consideramos necesario estudios adicionales con mayor número de pacientes que podrían revelar su papel negativo en el cáncer de mama.

REFERENCIAS

- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):545-563. ◀
- Davies C, Godwin 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 randomised trials. *Lancet* 2011;378:771–784. ◀◀
- Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol*. 1984;2(10):1102–9. ◀◀
- Fisher B, Redmond C, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J, et al. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1983;1(4):227–41. ◀◀◀
- Valavaara R, Tuominen J, Johansson R. Predictive value of tumor estrogen and progesterone receptor levels in postmenopausal women with advanced breast cancer treated with toremifene. *Cancer*. 1990; Dec 1(66):2264–9. ◀◀◀
- Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736–50. ◀◀◀
- Raghav KP, Hernandez-Aya LF, Lei X, et al: Impact of low estrogen/ progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer* 2012;118:1498–1506. ◀◀
- Honma N, Horii R, Iwase T, et al: Proportion of estrogen or progesterone receptor expressing cells in breast cancers and response to endocrine therapy. *Breast* 2014;23:754–762. ◀
- Chen T, Zhang N, Moran MS, et al: Borderline ER-positive primary breast cancer gains no significant survival benefit from endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2018;18:1–8. ◀
- Balduzzi A, Bagnardi V, Rotmensz N, et al: Survival outcomes in breast cancer patients with low estrogen/ progesterone receptor expression. *Clin Breast Cancer* 2014;14:258–264. ◀
- Gloyeske NC, Dabbs DJ, Bhargava R: Low ER β breast cancer: Is this a distinct group? *Am J Clin Pathol* 2014;141:697–701. ◀
- Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, et al: Effect of ASCO/ CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2013;20:87–93. ◀
- Yi M, Huo L, Koenig KB, et al: Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25:1004–1011. ◀◀
- Khoshnoud MR, Lořdahl B, Fohlin H, et al: Immunohistochemistry compared to cytosol assays for determination of estrogen receptor and prediction of the long-term effect of adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:421–430. ◀
- Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al: Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: Comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26:2473–2481. ◀
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al: 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. ◀
- Fisher ER, Anderson S, Dean S, et al: Solving the dilemma of the immunohistochemical and other methods used for scoring estrogen receptor and progesterone receptor in patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:164–173. ◀
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al: Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: A comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:241–249. ◀
- Bouchard-Fortier A, Provencher L, Blanchette C, et al: Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24:e106–e114. ◀

20. Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al: Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohisto-chemistry. *J Clin Oncol* 2012;30:729–734. ◀ ◀
21. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. ◀
22. Fujii T, Kogawa T, Dong W, et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2420–2428. ◀
23. Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, Miyagawa Y, Enomoto Y, Murase K, Imamura M, Ta-katsuka Y, Sakita I, Hatada T, Miyoshi Y. High Ki-67 Expression and low progesterone receptor expression could independently lead to a worse prognosis for postmenopausal patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):204–11. ◀
24. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delaloge S. Ki67—no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(5):296–301. ◀