

A. Nieto Díaz,  
C. Tacuri Cevallos,  
A. Ortega Gálvez,  
J. Cortés Prieto

# Dominancia de los receptores tumorales de progesterona en el cáncer de mama postmenopáusicos

## Predominance of progesterone tumor receptors in postmenopausal breast cancer

### SUMMARY

**Objective.** To evaluate postmenopausal versus premenopausal breast cancer in relation to tumoral receptors status.

**Material and methods.** We included 100 patients diagnosed of breast cancer, 50 postmenopausal women (POSM) and 50 premenopausal ones (PREM). We analyzed general factors such as age, parity, etc., and tumoral receptors of estrogen (ER) and progesterone (PR) both determined by enzymimmunoassay. The design study was of cases-control.

**Results.** Mean age was of  $61.3 \pm 9.7$  years in POSM and of  $40 \pm 5.5$  in PREM women, tumoral size was of  $3.7 \pm 2.3$  cm in POSM vs  $3.0 \pm 1.9$  cm in PREM, NS. ER were similar in both groups ( $182 \text{ fmol/ml} \pm 30$  in POSM vs  $184 \pm 36$  in PREM, NS). Nevertheless, POSM women had higher PR ( $131 \pm 33$  vs  $55 \pm 12$ ,  $p = 0.03$ ) than PREM ones. In all population studied ( $n = 100$ , PRE and POSM) there was significant positive correlation ( $p = 0.04$ ) between age and ER concentration ( $R = 0.2$ ) and negative ( $R = -0.23$ ,  $p = 0.03$ ) between ER/PR ratio and age, it signifies that to higher age higher transcriptional activity. Correlation age-ER/PR was also corroborated in PREM group ( $p = 0.02$ ), nevertheless in POSM group the results showed only a marginal  $p$  ( $p = 0.1$ ).  
**Conclusion.** Postmenopausal breast cancer has higher concentrations of tumoral PR than premenopausal one. Transcriptional activity (conversion of ER to PR) increases with age, nevertheless in postmenopausal status this increment drops. It requires new studies to obtain therapeutic practical applications based in this findings.

Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Departamento de Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia:  
Aníbal Nieto Díaz.  
Toledo, 2. 1.º A.  
28004 Alcalá de Henares (Madrid).

*Palabras clave*

*Cáncer de mama, Postmenopausia, Receptores tumorales, Actividad transcripcional.*

*Key words*

*Breast cancer, Postmenopausal, Tumoral receptors, Transcriptional activity.*

### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los receptores hormonales data de los años setenta, si bien desde los trabajos de Horwitz et al publicados en la prestigiosa revista *Science* en 1975<sup>1</sup> es cuando empezamos a conocer

la utilidad de la determinación de los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en las fracciones citosólicas del cáncer de mama. Años después se comenzó a insistir en la localización nuclear del receptor, ya que ésta es su localización fundamental, al menos en lo que se refiere a los RE y RP.<sup>2</sup> El re-

ceptor junto a la hormona se une a la región reguladora de los genes diana y estimula la síntesis proteica.<sup>3</sup> En la actualidad disponemos básicamente de 2 métodos de determinación: enzoinmunoanálisis e inmunohistoquímico, con una validez similar.<sup>4, 5, 6</sup>

La correlación entre la presencia de RE en tejido tumoral mamario y la respuesta clínica endocrina permite que la determinación de estos receptores tumorales se convierta en un importante factor pronóstico para el tratamiento y seguimiento de las neoplasias hormonodependientes.<sup>7, 8</sup> En general, a mayor concentración de RE y RP, el pronóstico del cáncer de mama es mejor.

El RE potencia la transcripción regulada por la hormona. Una vez que la actividad transcripcional se inicia, suceden una serie de acontecimientos intracelulares, y una manifestación de ellos es la síntesis de RP. Por consiguiente, los RP se sintetizan, en la mayoría de los casos, como respuesta a la actuación de la hormona sobre los RE.<sup>9</sup> Además, los RP se han mostrado como un importante indicador pronóstico para el período libre de enfermedad y la predicción de respuesta al tratamiento.<sup>10, 11</sup>

Recientemente se ha puesto en discusión si la biología tumoral varía con la edad y el estado menopáusico, así como si estos cambios se asocian a las respuestas hormonales,<sup>12, 13</sup> por lo que nos trazamos como objetivo evaluar el cáncer de mama en la mujer postmenopáusica frente a la premenopáusica en relación con los receptores hormonales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Incluimos 100 pacientes diagnosticadas en nuestro Servicio de Ginecología (Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid) de cáncer de mama, 50 de ellas postmenopáusicas (POSM) y 50 premenopáusicas (PREM). El diseño de estudio se basa en el clásico de «casos-contróles». El criterio para ser incluida una paciente como menopáusica ha sido la ausencia de menstruación de 1 año o más en el momento del diagnóstico.

### VARIABLES ESTUDIADAS

Se analizan factores generales como edad, paridad, así como el tamaño del tumor, número de ganglios axilares aislados, variedad histológica y tipo de tratamiento recibido. Se evalúa la cantidad de recep-

tores a estrógenos y progesterona en cada tumor; cualitativamente se consideraron RE positivos cuando las cifras eran > 10 fmol/ml y RP positivos para valores > 20 fmol/ml.

### Método bioquímico

Las muestras de tumor se congelaron en nitrógeno líquido a  $-70^{\circ}$  C hasta el momento de la determinación. El tratamiento de la muestra se realizó siguiendo las directrices de la European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).<sup>14</sup> El contenido de RE y RP en la muestra se determinó mediante enzoinmunoensayo.

### Estadística

Se ha utilizado un ordenador Macintosh Classic II y el paquete estadístico Statview II. Para la comparación de variables cualitativas se ha empleado la Chi cuadrado para cuantitativas la «t» de Student y el análisis de la varianza (anova) para la comparación entre una variable cuantitativa y cualitativa. Se ha usado el test de regresión lineal y el coeficiente de correlación de Pearson cuando así fue requerido, así como el test de Mann Whitney para la comparación de variables no paramétricas.

## RESULTADOS

### Datos generales

La edad media fue de  $61,3 \pm 9,7$  años para las POSM y de  $40 \pm 5,5$  para la PREM ( $p < 0,001$ ), con una paridad de  $3 \pm 1,4$  frente a  $2,4 \pm 1,3$ , respectivamente (NS).

El tamaño tumoral en el momento del diagnóstico fue ligeramente mayor en las POSM ( $3,7 \pm 2,3$  cm frente a  $3,0 \pm 1,9$  cm, NS).

Histológicamente, el 88% de los casos fue carcinoma ductal infiltrante en las POSM y del 78% en los PREM (NS) (tabla I).

En las POSM se aislaron un número de ganglios axilares inferior a las PREM ( $12,7 \pm 5,4$  frente a  $15,2 \pm 5,9$ ,  $p < 0,05$ ). La media de los ganglios positivos resultó similar en ambos grupos ( $1,9 \pm 2,8$  ganglios en las POSM frente a  $1,8 \pm 3,5$  en las PREM, NS), aun-

TABLA I  
TIPO HISTOLÓGICO DEL TUMOR EN AMBOS GRUPOS

	Postmenopausia % (n)	Premenopausia % (n)	p
Ca. ductal infiltrante .....	88 (44)	78 (39)	NS
Ca. lobulillar infiltrante .....	8 (4)	12 (6)	NS
Ca. medular .....	4 (2)	10 (5)	NS
Total .....	100 (50)	100 (50)	

que cualitativamente, adenopatías axilares histológicamente positivas fueron sensiblemente más altas en el grupo POSM (50 frente a 36%, NS).

Quimioterapia fue aplicada en el 40% del grupo POSM frente a 70% en el PREM ( $p < 0,05$ ); hormonoterapia recibieron el 90 frente a 4%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

### Datos específicos

El valor medio de receptores para estrógenos no mostró diferencias significativas entre los 2 grupos (188 fmol/ml  $\pm$  30 en las POSM frente a 184 fmol/ml  $\pm$  36 en las PREM, NS). Igualmente, desde el punto de vista cualitativo, no se evidenciaron diferencias significativas, siendo positivos los RE en el 84% de los casos de las POSM y 84% de las PREM, NS.

Sin embargo, los resultados mostraron otro panorama distinto al evaluar los RP. El grupo de pacientes POSM tenía un valor significativamente mayor de receptores a la progesterona (131 fmol/ml  $\pm$  33 frente a 55 fmol/ml  $\pm$  12,  $p = 0,03$ , aunque al aplicar el test de Mann Whitney resultó una  $p = 0,1$ ). La proporción de RP positivos fue significativamente superior en las POSM frente a las PREM (63 frente al 42%,  $p = 0,05$ ). Los niveles de RP se correlacionaron significativamente ( $p = 0,04$ ), en sentido positivo ( $R = +0,2$ ), con la edad para el global de la población ( $n = 100$ ).

Las tasas de RE+ y RP+, RE+ y RP-, RE- y RP+ y RE- y RP+ se muestran en la tabla II para los 2 grupos. Destaca una mayor proporción de casos RE+ y RP+ en la paciente POSM (60 frente al 48%).

Los valores de la razón RE/RP calculada en los tumores fueron: media de  $7,9 \pm 18,9$  en pacientes POSM y de  $13,2 \pm 25,4$  en PREM, diferencia no estadísticamente significativa ( $p = 0,7$ ) tras aplicar la prueba U de Mann-Whitney.

TABLA II  
TASAS DE ASOCIACIÓN DE RECEPTORES EN AMBOS GRUPOS

	Postmenopáusica % (n)	Premenopáusica % (n)	p
RE+ y RP+ .....	60 (30)	48 (24)	NS
RE+ y RP- .....	20 (10)	36 (18)	NS
RE- y RP+ .....	6 (3)	2 (1)	NS
RE- y RP- .....	14 (7)	14 (7)	NS
Total .....	100 (50)	100 (50)	

Las frecuencias de los distintos subgrupos de los valores del cociente RE/RP para POSM y PREM se reflejan en la tabla III. Se ha observado una mayor frecuencia de RE/RP entre 0-5 para el grupo POSM (75 frente al 68%), aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística ( $p = 0,4$ ).

Nuestra población global (PRE y POSM) evidenció una correlación significativa ( $p = 0,04$ ) positiva entre la edad y la concentración tumoral de RP ( $R = 0,2$ ) y negativa ( $R = -0,23$ ,  $p = 0,03$ ) entre el cociente RE/RP y la edad, lo que representa que a mayor edad, la actividad transcripcional es mayor; esta última asociación se corroboró significativamente en el grupo PREM ( $p = 0,02$ ), aunque en el grupo POSM los resultados dieron una  $p$  marginal ( $p = 0,1$ ).

Finalmente el cociente RE/RP se correlacionó de forma negativa ( $R = -0,28$ ,  $p = 0,04$ ) con el tamaño tumoral en el grupo PREM.

### DISCUSIÓN

Nuestros estudios muestran que el cáncer de mama en la mujer posmenopáusica tiene unas características diferentes a las mostradas en la premenopausia.

TABLA III  
COCIENTE RE/RP PARA AMBOS GRUPOS

RE/RP	Postmenopáusica (%)	Premenopáusica (%)	p
0-1 .....	32,5	30	NS
1-5 .....	42,5	37,5	NS
5-10 .....	12,5	5	NS
> 10 .....	12,5	27,5	NS

La mayor proporción de adenopatías axilas histológicamente positivas en las pacientes postmenopáusicas puede estar más bien en relación con el mayor tamaño tumoral que presentaban estas pacientes en el momento del diagnóstico, y quizá tenga menos asociación con el estado pre o postmenopáusico femenino.

La proporción de tumores POSM con RE-/RP+ es < 10% en línea con la mayoría de publicaciones<sup>4, 15, 16</sup> como es lógico deducir en base a su biología natural. Sin embargo, nuestros tumores RE+/RP+ en la POSM representaron el grupo más numeroso (60%), dato discrepante con el 26%, publicado por Salazar<sup>15</sup> sobre menos de 100 casos, aunque en consonancia con el 68% comunicado por Kushi<sup>16</sup> sobre más de 400 casos analizados. Hay que tener presente los distintos niveles empleados, según los autores, a la hora de considerar la positividad para RP, así como el método bioquímico usado (inmunoensayo o inmunohistoquímico). El resto de combinaciones de los receptores es coincidente con la mayoría de las publicaciones.

La mayor proporción de RE fuertemente positivos se asocia a la POSM,<sup>6</sup> aunque los RE tumorales en la postmenopausia representan un grupo biológicamente heterogéneo.<sup>17</sup> Según Mink et al<sup>5</sup> existe un tipo (tipo II) de RE exclusivos para la postmenopausia, caracterizándose por tener altas concentraciones y una expresión heterogénea.

El tumor POSM tiene mayor número de RP, reflejando la tendencia a una mayor actividad transcripcional (paso de RE a RP). Esta actividad se muestra estadísticamente correlacionada de forma positiva con la edad, la paridad y el tamaño del tumor. La relación RE/RP no mostró diferencias significativas entre POSM y PREM, aunque con cifras sensiblemente inferiores en el cáncer de mama POSM, datos discrepantes con los publicados por Navarro et al.<sup>13</sup> Hemos de decir al respecto que nuestra población global (PRE y POSM) evidenció para la edad una correlación significativa positiva en la concentración tumoral de RP y negativa con el cociente RE/RP, lo que representa que a mayor edad, la actividad transcripcional es mayor; este último hallazgo se corroboró significativamente en el grupo PREM, aunque en el grupo POSM los resultados dieron una p marginal (p = 0,1). Todo lo anteriormente obtenido se puede interpretar de forma que la actividad transcripcional aumenta con la edad, aunque al llegar a la menopausia ese incremento se enlentece.

La asociación de factores clásicos como el previamente reseñado (edad), así como el tamaño tumoral con la actividad transcripcional y, por consiguiente, con la mayor proporción de RP nos indica que la actividad biológica de esta neoplasia varía según el período de la vida en que aparece y el momento de crecimiento (tamaño) en el que lo hemos detectado.

Concluimos que el cáncer de mama postmenopáusico tiene concentraciones más altas de receptores hormonales para progesterona que el cáncer premenopáusico. La actividad transcripcional (paso de RE a RP) aumenta con la edad, aunque al llegar a la menopausia ese incremento se enlentece. Se requieren nuevos estudios para sacar aplicaciones prácticas terapéuticas basadas en estos hallazgos.

## RESUMEN

*Objetivo.* Evaluar el cáncer de mama posmenopáusico *versus* el premenopáusico en relación con el estado de los receptores tumorales.

*Material y métodos.* Incluimos 100 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, 50 postmenopáusicas (POSM) y 50 premenopáusicas (PREM). Analizamos factores generales como edad, paridad, etc., y los receptores tumorales de estrógeno (RE) y progesterona (RP), ambos determinados por inmunoenzimoanálisis. El diseño del estudio fue de control de casos.

*Resultados.* La edad media fue 61,3 ± 9,7 años en las POSM y 40 ± 5,5 años en las PREM, y el tamaño del tumor, 3,7 ± 2,3 cm en las POSM vs 3,0 ± 1,9 cm en las PREM (NS). Los RE fueron similares en ambos grupos (182 ± 30 fmol/ml en las POSM vs 184 ± 36 fmol/ml en las PREM, NS). No obstante, las POSM tuvieron más RP que las PREM (131 ± 33 vs 55 ± 12, p = 0,03). En la población global (n = 100, PREM y POSM) se encontró una correlación positiva significativa (p = 0,04) entre la edad y la concentración de RE (R + 0,2) y una correlación negativa (R = -0,23, p = 0,03) entre la edad y el cociente RE/RP, indicando un aumento de la actividad transcripcional con la edad. La correlación entre la edad y RE/RP también se encontró en el grupo PREM (p = 0,02), pero en el grupo POSM los resultados produjeron un p marginal (p = 0,1).

*Conclusión.* El cáncer de mama postmenopáusico tiene mayores concentraciones de RP tumoral que el postmenopáusico. La actividad transcripcional (conversión de RE a RP) aumenta con la edad, pero en el estado postmenopáusico este incremento disminu-

ye. Hacen falta nuevos estudios de las aplicaciones terapéuticas prácticas de estas observaciones.

## REFERENCIAS

1. Horwitz KB, McGuire WL, Pearson OH, Segaloff A. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer. An hypothesis. *Science* 1975;189:726-7.
2. Díaz Chico B, Navarro D. Estructura y función de los receptores de hormonas esteroideas. En: Palacios S, ed. *Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal*. Madrid: Josmar; 1999:15-51.
3. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889-97.
4. Fukushima H, Matsuda M, Kawakami H, Kudo A, Kuroki Y, Sakurai M, Shohji T, Nagashima Y, Asami M, Hanaoka T. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors (ER & PgR) in breast cancer. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1995;71:365-70.
5. Mink D, Uhrmacher S, Heiss C, Villena-Heinsen C, Schmidt W. Quantitative determination with image analysis of immunohistochemically identified steroid hormone receptors in breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:17-22.
6. Pervez S, Shaikh H, Aijaz F, Aziz SA, Naqvi M, Hasan SH. Immunohistochemical estrogen receptor determination in human breast carcinoma: correlation with histologic differentiation and age of the patients. *JPMA J Pak Med Assoc* 1994;44:133-6.
7. Sáez S, Cheix F, Asselain B. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:345-7.
8. Bryan RM, Mercer RJ, Bennet RC, Rennie GC. Prognostic factors in breast cancer and the development of a prognostic index. *Br J Surg* 1986;73:267-71.
9. Krambovitis E, Hatzidakis G, Hatzoglou A, Romain S, Durand A, Stefanakis A, Castanas E. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer microsamples simultaneously quantified by enzyme ligand immunoassay. *Clin Chem* 1995;41:48-53.
10. Vollenweider-Zerargi L, Barrelet R, Wong Y, Le-Marchand-Beraud T, Gómez F. The predictive value of estrogen and progesterone receptor concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. *Cancer* 1986;57:1171-5.
11. Alanko A, Heinonen E, Scheinin t, Tolppanen EM, Vihko R. Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer* 1985; 56:1696-700.
12. Thorpe SM. Estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer. *Acta Oncol* 1988;27: 1-19.
13. Navarro MA, Díez Gibert O, Fernández Montolí ME, Rosel P, Bonnin MR. El cociente receptores de estrógenos/receptores de progesterona como índice de la actividad transcripcional de los receptores de estrógenos en el cáncer de mama. *Med Clín* 1995;104: 681-2.
14. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Revision of the standards for the assessment of hormone receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1980; 16:1513-5.
15. Salazar-Esquivel EL, Morales-Najar R, Calzada-Sánchez L. Infiltrating duct breast carcinoma: the role of estradiol and progesterone receptors. *Ginecol Obstet Mex* 1994;62:85-90.
16. Kushi LH, Potter JD, Bostick RM, Drinkard CR, Sellers TA, Gapstur SM, Cerhan JR, Folsom AR. Dietary fat and risk of breast cancer according to hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:11-9.
17. Romain S, Laine-Bidron C, Martín PM, Magdelenat H. Steroid receptor distribution in 47.892 breast cancer. A collaborative study of 7 European laboratories. The EORTC Receptor Study Group. *Eur J Cancer* 1995; 31A:411-7.