

F. C. Schmitt,  
C. V. Ponsa

# Factores predictivos en la terapia del carcinoma de mama\*

## Predictive factors in the therapy of breast cancer

Instituto de Patología e Imunología Molecular da Universidade do Porto. IPATIMUP. Porto (Portugal).

\* Artículo publicado simultáneamente en la revista *Le Sein* 2000;10(1).

Correspondencia:  
F. C. Schmitt.  
IPATIMUP.  
Rua Roberto Frías, s/n.  
4200 Porto (Portugal).  
E-mail: fernando.schmitt@ipatimup.pt

### SUMMARY

*The purpose of this paper is to review the predictive factors that can be routinely studied by the pathologist and help the oncologist in the treatment of breast cancer. We revised the role of estrogen and progesterone receptors, MIB-1, c-erb-B2, p53, Sialyl-Tn and angiogenic index as predictive factors. These markers should be evaluated together, because. No isolated marker can predict accurately the effect of treatment in an individual case.*

### Palabras clave

*Cáncer de mama, Factores predictivos, Receptores hormonales.*

### Key words

*Breast cancer, Predictive factors, Hormonal receptors.*

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas los procedimientos quirúrgicos, radioterápicos y quimioterápicos utilizados para el cáncer de mama han sufrido importantes modificaciones. Estrategias quirúrgicas más conservadoras, radioterapia adyuvante, terapia hormonal y quimioterapia neoadyuvante han modificado sustancialmente el tratamiento primario del cáncer de mama. Como ha ocurrido en la mayor parte de las neoplasias hay una tendencia creciente en individualizar los tratamientos para el cáncer de mama de acuerdo con determinadas características propias del tumor. En esta perspectiva el patólogo puede contribuir al determinar algunas características, conocidas como factores predictivos, los cuales deben ser diferenciados de los factores pronóstico.

Un marcador pronóstico puede ser definido como cualquier marcador capaz de, en el momento del diagnóstico de la neoplasia, dar información al respecto de su evolución clínica. Para tal, este marcador debe estar relacionado con características biológicas envueltas en el crecimiento tumoral o en el proceso de cascada metastática. Este mismo marcador tam-

bién puede ser considerado como predictivo cuando dé informaciones útiles en la selección de pacientes susceptibles de responder a una determinada terapia específica. Por ello, los factores predictivos permiten definir subgrupos de pacientes más homogéneos para el tratamiento. Los receptores hormonales son el prototipo de marcador predictivo que median en la respuesta al tratamiento hormonal adyuvante.

El objetivo de esta presentación es demostrar los principales factores predictivos que pueden ser estudiados rutinariamente por el patólogo en caso de carcinoma de mama y que ayudan al oncólogo en el tratamiento de esta neoplasia.

### RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

La determinación de los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) por inmunohistoquímica tiene valor pronóstico y predictivo en la terapia.<sup>1</sup> El valor pronóstico es de mayor impacto en los casos con metástasis axilar. Aunque ha sido demostrado que la mejor respuesta a la terapia hormonal es en

mujeres mayores de 50 años con carcinoma-RE positivos,<sup>2</sup> estudios recientes demuestran que en mujeres premenopáusicas con carcinoma-RE positivos también se benefician del tratamiento con antiestrógenos, presentando buena respuesta al tamoxifeno; en cambio, los casos negativos deben ser tratados con quimioterapia por no presentar respuesta al tratamiento hormonal.<sup>3</sup> En general, los tumores con receptores hormonales + responden al tratamiento hormonal en un 70 a 80%, mientras que los restantes 20 a 30% no lo hacen. Recientemente ha sido demostrado que en estos casos donde no hay una respuesta al tratamiento hormonal, a pesar de estar presente el receptor, no existe una conexión eficiente del complejo hormona-receptor —en las zonas llamadas *hormonal response elements* (HREs)— al DNA.<sup>4</sup>

La determinación de los receptores también es de gran importancia en la respuesta al tratamiento en carcinomas recidivantes. Si es posible, todo carcinoma de mama que recidiva debe ser estudiado de nuevo en la búsqueda de receptores, ya que hasta en un 25% de los casos existe una variación entre el tumor primario y sus metástasis. Kuukasjarvi et al<sup>5</sup> demuestran que la pérdida de RE en recidivas está asociada a una peor respuesta a la terapia endocrina.

Debido a que la expresión de RP es inducida por los RE, la mayoría de los tumores RP+ son RE también positivos. Casos RE y RP+ muestran mejor respuesta a la terapia endocrina que en los casos que son solamente RE+. Silvestrini et al<sup>6</sup> señalan que casos RP negativos y p53+, independientemente de los RE, son de alto riesgos para presentar recidiva local.

Varios estudios comparativos demuestran una significativa correlación entre los métodos bioquímicos e inmunohistoquímicos en la determinación de los receptores hormonales.<sup>7,8</sup> Desde el punto de vista clínico, Molino et al<sup>8</sup> demuestran que la determinación de los RE tanto por métodos bioquímicos como inmunohistoquímicos tienen el mismo impacto pronóstico y predictivo.

Las técnicas inmunohistoquímicas permiten observar el sitio específico del receptor en las células neoplásicas, distinguir la actividad del receptor de la célula neoplásica, su presencia en el epitelio mamario benigno vecino a la neoplasia y determinar la presencia de los receptores en casos en que el material disponible para el análisis sea escaso como, por ejemplo, en la citología aspirativa.<sup>9</sup> Este tipo de material es utilizado frecuentemente en la determinación de receptores, especialmente en aquellas pacientes que son so-

metidas a terapia neoadyuvante antes de la cirugía.<sup>10</sup> En nuestra experiencia hay una fuerte correlación entre la determinación de RE en las extensiones citológicas con la realizada en material congelado y en material fijado en formol e incluido en parafina.<sup>9</sup>

Los primeros anticuerpos utilizados en la práctica para la detección inmunohistoquímica de los receptores (H222 para RE) fueron desarrollados para el uso en material congelado. En 1992 nuestro grupo demostró que era posible utilizando el anticuerpo monoclonal H222 determinar la presencia de receptores de estrógeno en material fijado en formalina e incluido en parafina.<sup>11</sup> Posteriormente otros clones fueron desarrollados para permitir una detección sensible y específica de los receptores en material de rutina. En nuestra experiencia, los clones ER1D5 y 6F11 (RE) y 1A6 (RP) son aquellos que además de proporcionar buenos resultados son los mejor estandarizados en la rutina inmunohistoquímica.

El uso de métodos de cuantificación de los receptores en cortes histológicos y extensiones citológicas está bastante discutido en la literatura y frecuentemente ha sido puesto en duda. Lo mismo ocurre cuando se realiza por análisis de imagen porque no ha sido homogeneizado y no tiene el tiempo suficiente para poder concluir sobre su uso clínico. Nuestra experiencia personal y de algunos otros autores<sup>7,8</sup> demuestra que existe una buena correlación entre la cuantificación inmunohistoquímica de los receptores y los niveles determinados por técnicas bioquímicas. En nuestro laboratorio se utiliza un sistema de cinco grados propuesto por Sanino e Shousha<sup>7</sup> que tiene en cuenta, por un lado, la intensidad y, por otro, el porcentaje de tinción. En este sistema la intensidad de marcaje está dividida en moderada (1 punto) y fuerte (2 puntos), y según el porcentaje de células tumorales marcadas se valora 1 punto: si las células marcadas son ocasionales o hasta 1/3; 2 puntos: hasta 2/3, y 3 puntos: más de 2/3. Un caso es considerado como negativo cuando no se observan células tumorales marcadas; *positivo +*: indicando la presencia de ocasionales células positivas; *positivo ++*: indicando casos con hasta 1/3 de células marcadas con intensidad moderada (grado 1 = 1 × 1); *positivo +++*: indicando hasta 2/3 de células marcadas con intensidad moderada o fuerte, o 1/3 de la población celular con intensidad fuerte, o moderada intensidad en más de 2/3 (grados 2 a 4: 2 × 1; 2 × 2 ó 3 × 1); *positivos ++++*: indicando tinción de fuerte intensidad en más de 2/3

(grado 6: 3×2). Este método, aunque tenga la limitación de cuantificar la intensidad de la tinción de modo subjetivo y de evaluar la extensión en un corte histológico del tumor, ha demostrado que prácticamente todos los casos considerados negativos o positivos +, son negativos desde un punto de vista bioquímico (menos de 10 fmol/mg), mientras que el 80% de los casos positivos +++ y prácticamente todos los positivos ++++ son positivos desde el punto de vista bioquímico. Los casos positivos ++ son aquellos de mayor discordancia, pero son infrecuentes en nuestra experiencia.<sup>9</sup> Aunque no existen evidencias claras en la literatura que demuestren que valores cuantitativos de receptores más allá de un determinado nivel puedan ser útiles en la selección para la terapia, algunos autores utilizando material de citología aspirativa demuestran mejor respuesta al tratamiento con tamoxifeno en pacientes con más del 50% de células tumorales-RE+.<sup>12</sup>

## MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR

El índice de proliferación celular es considerado uno de los factores pronóstico establecido en el carcinoma de mama. Cuando se utiliza junto al estudio de receptores, el índice proliferativo parece ser muy importante para seleccionar pacientes susceptibles de quimioterapia neoadyuvante. Casos de carcinoma de mama RE+ y con bajo índice de proliferación presentan mejor respuesta al tamoxifeno.<sup>13</sup> Por el contrario, neoplasias con alto índice proliferativo muestran mejor respuesta a la quimioterapia. Por tanto, la determinación del índice de proliferación en el carcinoma de mama es importante como factor predictivo.

Los métodos inmunohistoquímicos son cada vez más utilizados para la determinación de los índices proliferativos en comparación con otros métodos por tener mayores ventajas y porque han demostrado una buena correlación con la fracción de células en fase S. Ki-67 y PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) son los dos principales marcadores inmunohistoquímicos usados para conocer datos de la cinética tumoral. El anticuerpo monoclonal Ki-67 (MIB-1) identifica un antígeno de peso molecular entre 345 y 395KDa, codificado por un gen localizado en el cromosoma 10 y que se expresa durante todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M), estando ausente en las células en reposo. Es uno de los mejores marcadores de proliferación en el cáncer de ma-

ma y se correlaciona con el tamaño del tumor, grado histológico, negatividad para receptores y expresión de p53, aneuploidía, supervivencia y período libre de enfermedad.<sup>14, 15</sup> Recientemente demostramos también que es posible la detección de este marcador en material de citología previamente teñido en Papanicolaou usando un procedimiento semejante al descrito para los receptores hormonales.<sup>15</sup> Este procedimiento es de gran utilidad en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante. PCNA es una proteína de 36KDa asociada a la polimerasa delta que está presente predominantemente en el núcleo celular y que se expresa preferencialmente durante la fase S del ciclo. Nuestro grupo demostró que en la mama el índice determinado por PCNA no se correlaciona con el índice mitótico ni con el estado hormonal.<sup>16</sup> Además de esto, el PCNA puede expresarse en células fuera del ciclo celular y su expresión es variable, de acuerdo con el tiempo de fijación del material.

De la misma forma que ocurre con los receptores, un gran problema en el uso de los marcadores de proliferación es su cuantificación. En esta situación los métodos de análisis de imagen parecen poder traer algunas ventajas, aunque hasta ahora no han sido usados en la rutina. Otro tema de discusión está en cuáles deben ser las áreas del tumor escogidas (¿periferia?, ¿hot spots?) y cuál es el mejor punto de corte. En relación a los puntos de corte para el MIB-1, los hallazgos en la literatura son bastante variables. Para algunos autores es imposible determinar un único punto de corte para el MIB-1<sup>17</sup>, mientras que otros encuentran mejor correlación entre el índice proliferativo y la supervivencia con punto de corte en 10%<sup>18</sup> y otros en 25%.<sup>19</sup> El valor medio encontrado en la literatura para el Ki-67 en el carcinoma de mama es cerca de 15%.<sup>1, 14</sup> En nuestro laboratorio dividimos los carcinomas de mama en tres grandes grupos de acuerdo con el índice proliferativo determinado por el MIB-1: bajo índice proliferativo (menos del 10%), moderado (entre 11 y 20%) y alto (mayor del 20%). Hasta hoy no existe ningún resultado con valor predictivo que relacione la respuesta terapéutica con el uso de tales índices proliferativos.

## EXPRESIÓN DEL c-erb-2

El protooncogén c-erb-2 está localizado en el cromosoma 17 y codifica una proteína receptora transmembranar de 185 KDa, semejante al receptor del

factor de crecimiento epidérmico. La determinación de la expresión de c-erb-2 por inmunohistoquímica presenta una gran ventaja sobre el estudio de productos de otros genes, ya que en la casi totalidad de los casos en que existe una tinción de membrana para el c-erb-2 está asociada a una amplificación real del gen demostrado por técnicas de biología molecular.

Expresado en un 10 a 20% de los casos de carcinoma de mama, el c-erb-2 tiene correlación con la supervivencia, especialmente en pacientes con metástasis axilares. Se sabe también que los carcinomas c-erb-2 + se diseminan de forma más precoz y con frecuencia hacia el hígado.<sup>1</sup> El hecho que el c-erb-2 se relacione con la patogenia de la enfermedad de Paget, la extensión del carcinoma ductal *in situ* y con el componente intraductal del carcinoma invasor apoya el papel que ejerce el c-erb-2 en la motilidad de las células neoplásicas en el interior de los ductos mamarios.<sup>20, 21</sup> Además, carcinomas mamarios positivos para c-erb-2 presentan mayor índice de recidiva local en comparación con los negativos (56% frente a 10% en casos con 10 años de seguimiento<sup>22, 23</sup>), y se sabe que los niveles séricos de c-erb-2 están relacionados con esta recidiva locoregional.<sup>22, 23</sup> Este hallazgo puede ser útil como factor predictivo en lo que refiere a la extensión de las cirugías conservadoras.

Recientemente varios estudios señalan que la expresión de c-erb-2 está ligada a la respuesta quimioterápica. En general, los carcinomas de mama positivos para el c-erb-2 son resistentes al tratamiento con drogas como CMF, taxol e tamoxifeno;<sup>24, 25</sup> con este último fármaco, en casos c-erb-2+, la resistencia a la quimioterapia es independiente de la expresión de los receptores hormonales. En cambio, tumores positivos para c-erb-2 muestran buena respuesta al tratamiento con adriamicina y herceptin; este último es un anticuerpo monoclonal anti-c-erb-2 útil en el tratamiento de tumores avanzados que puede ser asociado a la quimioterapia convencional.<sup>26</sup>

La demostrada potencialidad del c-erb-2 como factor predictivo apunta que en un futuro próximo este marcador deberá ser estudiado rutinariamente en todos los casos de carcinoma de mama.

## PRODUCTO DEL GEN SUPRESOR TUMORAL p53

El p53 es un gen localizado en el cromosoma 17, que codifica una fosfoproteína nuclear de 53 KDa y

que actúa en la proliferación celular regulando la transcripción del DNA. Al parar el ciclo celular en G1, la proteína del p53 permite que los mecanismos de reparación actúen sobre los errores espontáneos o inducidos en el DNA. Si estos mecanismos fallan el p53 puede accionar la apoptosis destruyendo la célula dañada. La inactivación funcional del p53, sea por mutación o por delección, representa una de las anomalías genéticas más frecuentes en neoplasias humanas. En las células normales la proteína p53 del tipo salvaje tiene corta vida media y no se acumula en niveles detectables. Las mutaciones llevan a una producción de proteínas de conformación alterada que, por tener mayor vida media, se acumulan en las células neoplásicas y pueden ser detectadas por inmunohistoquímica.<sup>1</sup>

Es importante realzar que, al contrario del c-erb-2, la positividad inmunohistoquímica para p53 no siempre corresponde a mutaciones del gen. Este hecho es bastante relevante, ya que en algunas series el análisis de las mutaciones por métodos moleculares tiene mayor valor pronóstico y predictivo que la determinación inmunohistoquímica.<sup>27</sup> Nuestro grupo estudió una serie de carcinomas mamarios y comparó la positividad inmunohistoquímica para el p53 con el anticuerpo monoclonal D07 y la búsqueda de mutaciones por el método SSCP-PCR.<sup>28</sup> En este estudio cuantificamos el p53 con un sistema idéntico al descrito anteriormente para los receptores hormonales.<sup>7</sup> Verificamos que todos los casos positivos ++++ y 70% de los positivos +++ presentaban mutaciones, mientras que los casos con ocasionales células positivas y positivas ++, casi nunca presentaban mutación.<sup>28</sup> Por tanto, actualmente en nuestro laboratorio cuantificamos la positividad inmunohistoquímica del p53, según una gradación que tiene en cuenta la intensidad y la extensión de la tinción.

Los numerosos estudios hechos con diferentes series de carcinomas de mama utilizando diferentes metodologías han demostrado resultados controversiales sobre el papel del p53 en el pronóstico del carcinoma de mama. No hay duda que la expresión del p53 asociada a otros factores adversos como la expresión conjunta p53 y c-erb-2 puede identificar grupos de carcinomas mamarios con fenotipos bastante agresivos.<sup>1, 23</sup>

Desde que AAS et al<sup>27</sup> demostraron que las mutaciones específicas del p53 estaban asociadas a la resistencia a la doxorubicina y adriamicina, así como a

la recidiva precoz en el carcinoma de mama, la determinación del estado del p53 puede ser de gran utilidad no sólo para prever el comportamiento clínico, sino también para intuir la respuesta al tratamiento. Esta determinación puede ser particularmente importante en casos sometidos a quimioterapia neoadyuvante, ya que en esta situación el p53 puede ser hecho en material obtenido por citología aspirativa.<sup>29</sup> Además de esto, la expresión de MDR1 (*multidrug resistance gene*) está asociada a las mutaciones en el p53. El p53 también puede modular el grado de transcripción de la p-glicoproteína, cuya sobreexpresión en la membrana celular causa resistencia a las drogas. Mientras que la proteína p53 salvaje inhibe la expresión de la p-glicoproteína, las formas mutantes aumentan su actividad.<sup>1</sup> Un estudio europeo multicéntrico demostró recientemente que en mujeres premenopáusicas sin metástasis axilar la expresión del p53 en los carcinomas de mama es un factor predictivo independiente de la mala respuesta a la quimioterapia como, por ejemplo, con FAC (fluoracil, adriamicina y ciclofosfamida).<sup>30</sup> Interacciones del p53 con otros genes también han sido demostradas, así carcinomas de mama positivos para p53 y c-erb-2 muestran peor respuesta a los quimioterápicos cuando son comparados con casos negativos para ambos marcadores.<sup>31</sup>

### SIALYL-Tn

Sialyl-Tn (STn) es un antígeno simple de las mucinas que frecuentemente está expresado en neoplasias y cuya presencia se asocia a un comportamiento biológico agresivo. En nuestra experiencia la manifestación de este marcador en carcinomas de mama está relacionada con mayor riesgo de metástasis axilares, negatividad para los receptores, expresión de c-erb-2 y a un alto grado histológico.<sup>32</sup> Recientemente ha sido demostrado que la expresión de STn en carcinomas de mama está asociada a resistencia a la quimioterapia.<sup>33</sup> Por tanto, la determinación de expresión de STn en casos de carcinoma de mama podrá llegar a ser un útil marcador de resistencia a la quimioterapia, así como en la identificación de pacientes con alto riesgo de metastatización axilar.

### MARCADORES DE ANGIOGÉNESIS

El crecimiento tumoral y la angiogénesis son fenómenos relacionados entre sí: el tumor una vez alcanza

algunos milímetros de diámetro necesita inducir la neoformación vascular para continuar su progresión. Por tanto, las mismas condiciones que permiten a la célula crecer, también deben inducir directa (factores angiogénicos producidos por la célula neoplásica) o indirectamente (factores producidos por las células hospederas) la angiogénesis.<sup>34</sup> La angiogénesis es por sí solo un proceso invasivo, pues implica la degradación de membranas basales y la migración de células neoformadas (capilares) en el interior de tejidos sólidos. No es sorprendente, por tanto, que sea un proceso que facilite la invasión directa de las células tumorales.

De momento no hay consenso sobre el mejor punto de corte para la angiogénesis, aunque el más aceptado para dividir los casos entre bajo y alto índice angiogénico (cuando se utiliza el FVIII como marcador) es alrededor de 80 a 100 microvasos/mm<sup>2</sup>.<sup>35</sup>

Hay datos en la literatura que demuestran que la determinación del índice angiogénico en las áreas de mayor vascularización en carcinoma de mama es un factor pronóstico significativo, identificando casos con un elevado potencial de metastatización a distancia.<sup>34</sup> En nuestra experiencia, el índice angiogénico está relacionado con la edad, ya que las pacientes jóvenes tienen niveles de angiogénesis significativamente mayores.<sup>36</sup> Tales indicadores pueden llegar a ser útiles en la selección de pacientes de alto riesgo para el tratamiento sistémico adyuvante.

Con el desarrollo de fármacos bloqueadores de la angiogénesis, como la endostatina y la angiostatina, cuyos resultados han sido muy esperanzadores en animales de experimentación,<sup>37</sup> la cuantificación de la angiogénesis se presenta como uno de los factores predictivos más importantes en la terapia de todos los tipos de neoplasia, y más concretamente en el cáncer de mama. Últimamente se ha demostrado que casos con metástasis axilares, con elevado índice angiogénico, a pesar de ser RE+, responden mal al tamoxifeno.<sup>38</sup> También hay algunas indicaciones que apuntan que altas tasas de angiogénesis pueden estar relacionadas con la resistencia a la quimioterapia.<sup>39</sup>

### OTROS MARCADORES

Existen decenas de otros marcadores que pueden ser identificados por inmunohistoquímica y están siendo estudiados como marcadores predictivos en el carcinoma de mama. Los factores de crecimiento y sus receptores son un ejemplo de ello. Recientemente

te nuestro grupo demostró que la expresión de TGF- $\alpha$  está relacionada con el índice de angiogénesis.<sup>40</sup> El TGF- $\alpha$  ejerce su efecto a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es mitogénico y su síntesis está regulada por los estrógenos. Hay evidencias clínicas que señalan que los fármacos antiestrógenos pueden modular la expresión del TGF- $\alpha$  disminuyendo su expresión. El TGF- $\alpha$  tiene un efecto inhibitorio del crecimiento celular y estimula la síntesis de las metaloproteinasas TIMP1 y TIMP2, responsables de la inhibición tisular del activador del plasminógeno tipo uroquinasa y de la colagenasa tipo IV. Los antiestrógenos son capaces de estimular la síntesis de TGF- $\beta$ , lo que podría explicar la mayor supervivencia observada tras el tratamiento con tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas, con metástasis axilares y RE negativos. El EGFR está expresado en proporción inversa a los RE y está relacionado con un grado histológico alto y elevado índice proliferativo. Actualmente han sido desarrollados anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Su expresión, como ocurre con el IGF-R (*insulin-growth factor receptor*), parece estar asociada a la resistencia al tamoxifeno.

Proteínas cuya síntesis sea regulada por estrógenos, como el pS2, también pueden ser predictivas de la respuesta a la terapia antiestrogénica. Así, casos RE+ y pS2 positivos presentan mejor respuesta que los casos solamente RE+.<sup>41</sup> Sustancias relacionadas con la detoxificación como la p-glicoproteína y GST (*glutathion S-transferase*) también están relacionadas a la resistencia a fármacos, pero los resultados en la literatura son aún muy controversiales.<sup>42</sup>

Proteínas envueltas en la apoptosis como el bcl-2 y bax también han sido estudiadas como factores predictivos en la terapia. El bcl-2 codifica una proteína que inhibe la apoptosis, un mecanismo común de muerte celular causada por hormonas y fármacos quimioterápicos. Los resultados en el cáncer de mama relativos al bcl-2 son contradictorios; algunos estudios muestran resistencia a la radio y quimioterapia en casos positivos<sup>42, 43</sup> y otros apuntan lo contrario.<sup>44</sup>

### ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM (IPN)

Este índice desarrollado por el grupo de Nottingham<sup>45</sup> es una de las formas más simples de reagrupar los carcinomas de mama según los índices de

supervivencia. Como está basado en el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los ganglios axilares puede ser determinado en cualquier laboratorio de anatomía patológica. Se calcula sumando: tamaño (cm)  $\times$  0,2 + grado (I a III) + axila (1: ganglios libres; 2: hasta tres ganglios con metástasis, y 3: cuatro o más ganglios afectados). Los resultados dividen los tumores en tres grupos: buen pronóstico (suma total < 3,4: 80% de supervivencia a los 15 años); pronóstico intermedio (entre 3,41 y 5,41: 42% de supervivencia a los 15 años), y mal pronóstico (>5,41: 13% de supervivencia a los 15 años). Si utilizamos este índice asociado a algunos de los factores predictivos como los receptores hormonales y el índice de proliferación podremos con facilidad estratificar las terapias en casos de carcinoma de mama. Así, casos del grupo con buen pronóstico no necesitan terapia adyuvante. Casos del grupo intermedio y mal pronóstico, si tienen RE+ se recomienda terapia endocrina; si los RE son negativos optar por quimioterapia. En este caso el estudio del índice proliferativo, c-erb-2 y p53 pueden ayudar en términos predictivos.

### CONSIDERACIONES FINALES

Además de los marcadores expuestos en esta revisión hay muchos otros que han sido estudiados. No existe por ahora ningún marcador aislado que pueda prever con exactitud la respuesta terapéutica de un tumor en una paciente en particular. Estudios prospectivos deberán tratar de determinar dentro de este gran número de marcadores cuáles deben ser incorporados en nuestra rutina y en qué situaciones en particular.

### RESUMEN

El objetivo de este trabajo es valorar los principales factores predictivos que pueden ser estudiados rutinariamente por el patólogo en caso de carcinoma de mama y que ayudan al oncologista en el tratamiento de esta neoplasia. El estudio de los receptores hormonales, los marcadores de proliferación celular (MIB-1), el c-erb-2, el p53, Sialyl-Tn y la cuantificación de la angiogénesis son, entre otros, los principales temas tratados. Estos factores están rela-

cionados entre sí y deben ser interpretados en su conjunto para que sean útiles como factores predictivos, ya que no existe, por ahora, ningún marcador aislado que pueda prever con exactitud la respuesta terapéutica de un tumor en una paciente en particular.

## REFERENCIAS

- Schmitt FC. Prognóstico do cancro da mama: avaliação do impacto de novos métodos face aos factores prognósticos tradicionais. *Arq Med (Portugal)* 1994;8:319-24.
- Baum M. Tamoxifen: the treatment of choice. Why look for alternatives? *Br J Cancer* 1998;4:1-4.
- Nomura Y, Shinouzu M, Takayama T. Direct comparisons of adjunct endocrine therapy, chemotherapy and chemoendocrine therapy for operable breast cancer patients stratified by estrogen receptors and menopausal status. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:51-60.
- Biswas DK, Averboukh L, Sheng S, Martin K, Ewanick DS, Jawde TF, et al. Classification of breast cancer cells on the basis of a functional assay for estrogen receptor. *Mol Med* 1998;4:454-67.
- Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2584-9.
- Silvestrini R, Benini E, Veneroni S, Daidone MG, Tomasic G, Squicciarini P, et al. p53 and bcl-2 expression correlates with clinical outcome in a series of node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14:1604-10.
- Sannino P, Shousa S. Demonstration of oestrogen receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma using the monoclonal antibody 1D5 and microwave oven processing. *J Clin Pathol* 1994;47:90-2.
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corognati 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;45:241-9.
- Schmitt FC, Bento MJ, Amendoeira I. Estimation of estrogen receptor content in fine-needle aspirates from breast cancer using the monoclonal antibody 1D5 and microwave oven processing: correlation with paraffin embedded and frozen sections determinations. *Diagn Cytopathol* 1995;13:347-51.
- National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1997;16:295-311.
- Schmitt FC, Andrade LM, De Lucca LA. Detection of estrogen receptor in formalin-fixed and paraffin-embedded breast carcinoma: correlation with histological patterns. *Rev Paul Med* 1992;110:158-61.
- Skoog L, Wilking N, Humla S, Stenkqvist B, Rutqvist LE. Estrogen and progesterone receptors and modal DNA value in tumor cells obtained by fine-needle aspiration from primary breast carcinomas during tamoxifen treatment. *Diagn Oncol* 1991;1:282-7.
- Makris A, Powles TJ, Allred DC, Ashley S, Ormerod MG, Titley JC, Dowsett M. Changes in hormone receptors and proliferation markers in tamoxifen treated breast cancer patients and the relationship with response. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:11-20.
- Schmitt FC, Ferreira MP. MIB-1 is a suitable marker of proliferative activity in formalin-fixed, paraffin-embedded sections of breast cancer. *Int J Surg Pathol* 1995;2:287-94.
- Marinho A, Soares R, Amendoeira I, Schmitt FC. Detecção de receptores de estrogénio e progesterona e do índice de proliferação em citologia aspirativa de cancros da mama avançados. *Arq Med (Portugal)* 1997;11:19-23.
- Schmitt FC, Pereira EM, Andrade LM, Torresan M, DeLucca L. Proliferative activity in paraffin-embedded sections of breast carcinoma detected by monoclonal antibody PC 10 does not correlate with mitotic index and estrogen receptor immunoreactivity. *Pathol Res Pract* 1994;190:786-91.
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables. *Int J Cancer* 1997;74:433-7.
- Railo M, Lundin J, Haglund C, von Boguslawsky K, Nordling S. Ki-67, p53, ER-receptors, ploidy and S-phase as prognostic factors in T1 node negative breast cancer. *Acta Oncol* 1997;36:369-74.
- Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, Pache L, Ziffer P, Fizi K, et al. Prognostic impact of proliferation-associated factors MIB1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 1997;75:1525-33.
- Schmitt FC. Comments on p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular *in situ* carcinomas of the breast. *Eur J Cancer* 1997;33:1903.
- Schmitt FC, Figueiredo P, Lacerda M. C-erbB-2 protein expression and DNA ploidy in breast carcinogenesis. *Archives Pathol Lab Med* 1995;119:815-20.
- Haffty BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:751-7.
- Schmitt FC. Factores pronósticos en el cáncer de mama tratado mediante cirugía conservadora. *Rev Senología y Patol Mam* 1998;11:206-13.
- Makris A, Powles TJ, Dowsett M, Osborne CK, Trott PA, Fernando IN, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997;3:593-600.
- Hendrix MJ, Muschel RJ, Padarathsing M. Recent advances in breast cancer research: from genes to management. *Am J Pathol* 1997;151:883-8.
- Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659-71.
- Aas T, Borresen AL, Geisler S, Sorensen BS, Johnsen H, Varhaug JE, et al. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nature Medicine* 1996;2:811-4.
- Schmitt FC, Soares R, Cirnes L, Seruca R. p53 in breast carcinomas: association between presence of mutation and immunohistochemical expression using a semiquantitative approach. *Pathol Res Pract* 1998;194:815-9.

29. Schmitt FC, Soares R, Cirnes L, Seruca R. PCR amplification of DNA obtained from archived hematoxylin-eosin and Giemsa-stained breast cancer aspirates. *Diagn Cytopathol* 1998;19:395-7.
30. Clahsen PC, Van de Velde CJ, Duval C, Pallud C, Mandard AM, Delobelle-Deroide A, et al. p53 protein accumulation and response to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with node-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:470-9.
31. Tetu B, Brisson J, Plante V, Bernard P. p53 and c-erbB-2 as markers of resistance to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Mod Pathol* 1998;11:823-30.
32. Soares R, Marinho A, Schmitt FC. Expression of sialyl-Tn in breast cancer. Correlation with prognostic parameters. *Pathol Res Pract* 1996;192:1181-6.
33. Milles DW, Happerfield LC, Smith P, Gillbrand R, Bobrow LG, Gregory WM, Rubens RD. Expression of sialyl-Tn predicts the effect of adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 1994;70:1272-5.
34. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *New Engl J Med* 1991;324:1-8.
35. Martim L, Green B, Renshaw C, Lowe D, Rudland P, Leinster SJ, Winstanley J. Examining the technique of angiogenesis assessment in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76:1046-54.
36. Marinho A, Soares R, Ferro J, Lacerda M, Schmitt FC. Angiogenesis in breast cancer is related to age but not to other prognostic parameters. *Pathol Res Pract* 1997;193:267-73.
37. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nature Medicine* 1996;2:689-92.
38. Gasparini G, Fox SB, Verderio P, Bonoldi E, Bevilacqua P, Boracchi P, et al. Determination of angiogenesis adds information to estrogen receptor status in predicting the efficacy of adjuvant tamoxifen in node-positive breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1996;2:1191-8.
39. Jacquemier JD, Penault-Llorca FM, Bertucci F, Sun ZZ, Houvenaeghel GF, Geneix JA, et al. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis. *J Pathol* 1998;184:130-5.
40. Schmitt FC, Soares R. TGF- $\alpha$  and angiogenesis in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 1999;23:358-9.
41. Souberyan I, Quenel N, Coindre JM, Bonichon F, Durand M, Wafflard J, Mauriac L. PS2 protein: a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1120-5.
42. Silvestrini R, Veneroni S, Benini E, Daidone MG, Luisi A, Leutner M, et al. Expression of p53, glutathione S-transferase and bcl-2 proteins and benefit from adjuvant radiotherapy in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:639-45.
43. Bonetti A, Zaninelli M, Leone R, Cetto GL, Pelosi G, Biolo S, et al. Bcl-2 but not p53 expression is associated with resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2331-6.
44. Gasparini G, Barbareschi M, Doglioni C, Palma PD, Mauri FA, Boracchi P, et al. Expression of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1:189-98.
45. Elston CW, Ellis IO. *The breast*. En: Symmers W. *Systemic pathology*. London: Churchill Livingstone; 1998.