

J. Fernández Parra^a,
E. Bernet Vegué^b

Receptores hormonales en cáncer de mama

Receptors in breast cancer hormone

SUMMARY

In spite of the increasing knowledge on cellular and molecular mechanisms of cancer and its expression through a growing number of biological markers, we are still far away from knowing on their clinical significance and usefulness.

Up to now, only estrogen and progesterone receptor markers are the ones used in every day practice in breast cancer patients. We review the value of hormone receptors in breast cancer both as prognostic factors and as predictors of response to chemotherapy and hormonal therapy.

^aServicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital San Agustín de Linares.
Jaén.

^bServicio de Anatomía Patológica.
Hospital de Alcira. Valencia.

Correspondencia:
Dr. J. Fernández Parra.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital San Agustín de Linares. Jaén.
Ctra. de Jaén, 44, 1º B. 18013 Granada.
Correo electrónico: jorgefdez@sego.es

Palabras clave:

Receptores de estrógenos. Receptores de progesterona. Cáncer de mama.

Key words:

Estrogen receptors. Progesterone receptors. Breast cancer.

Bajo el epígrafe global de cáncer de mama, se incluyen distintos tumores que difieren entre sí tanto por su morfología como por su comportamiento. El mayor conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares con los que se relacionan, permite entender mejor su evolución y plantear las distintas indicaciones terapéuticas, evitando tratamientos innecesarios a las enfermas que no se pueden beneficiar de ellos.

No obstante, aún no estamos seguros de cuál es el equilibrio entre los beneficios y perjuicios del tratamiento adyuvante en el cáncer de mama. El International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer¹ (1998), cambiando el criterio expuesto 3 años antes², afirma que no deberían recibir tratamiento adyuvante sistémico aquellas pacientes que tienen menos de un 10% de riesgo de recaídas a los 10 años. Más complejo es identificar a estas pacientes.

Tanto el tamaño tumoral como la afectación axilar y el número de ganglios infiltrados influyen sobre el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama³. Otros factores clásicamente considerados con influencia en el futuro de la paciente son la edad, el estado menopáusico y los receptores hormonales, a los que se han sumado en los últimos años nuevos marcadores biológicos (genes supresores tumorales, protooncogenes,

factores de crecimiento...) que han sido motivo de múltiples publicaciones⁴, aunque aún no está bien definido su papel en la práctica clínica diaria. A pesar de esta ingente cantidad de información, podemos considerar a los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) como los únicos marcadores biológicos reconocidos hoy en día como factores pronósticos y predictivos del tratamiento.

Desde hace más de un siglo se conoce la relación del cáncer de mama con las hormonas sexuales, cuando George Beatson (1896) publicó la regresión de un carcinoma inoperable tras la extirpación de ambos ovarios⁵. Las siguientes aportaciones^{6,7} y la reunión celebrada en 1975 dirigida por McGuire y auspiciada por el National Cancer Institute sobre el uso de los receptores estrogénicos como predictores de respuesta de las neoplasias mamarias a la hormonoterapia y motivo de una publicación ampliamente referida⁸, fue el inicio del estudio de los receptores hormonales en el cáncer de mama.

La importancia de los receptores hormonales en el cáncer de mama ha sido reafirmada en los últimos 30 años por la gran mayoría de investigaciones realizadas, lo cual nos ha llevado a revisar el verdadero papel de dichos receptores en la neoplasia mamaria.

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y DE PROGESTERONA

Los receptores de estrógenos y de progesterona son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes. Hay una relación íntima entre ambos tipos de receptores, induciendo los estrógenos al unirse a sus receptores la síntesis de RP a través de la transcripción. En un intento de conocer mejor la biología tumoral en pacientes con cáncer de mama se ha cuantificado la capacidad transcripcional de los RE mediante el cociente RE/RP, observando una disminución de esta actividad en pacientes posmenopáusicas⁹.

Uno de los acontecimientos más relevantes de los últimos años en el estudio de los receptores de estrógenos es la clonación, primero en ratones¹⁰ y posteriormente en humanos¹¹, del receptor de estrógenos β . Las diferencias entre el receptor β y el clásico, ahora denominado α , son fundamentalmente en los dominios regulatorios y la región F, así como en la distribución por los distintos tejidos¹². Ambos receptores tienen una función diferente en el cáncer de mama que nuevas investigaciones deben dilucidar y sobre todo establecer su utilidad de su determinación en la clínica.

En las investigaciones actuales hay una correlación negativa entre los receptores alfa y beta de estrógenos¹³, con una fuerte asociación entre la expresión de RE alfa con los RP¹³⁻¹⁵, mientras que las neoplasias con RE beta no expresan receptores de progesterona^{14,15}.

También los receptores de progesterona existen en dos formas, la A y la B¹⁶, expresados ambos por un solo gen, aunque aún no se conoce su implicación en el comportamiento del cáncer de mama.

RECEPTORES HORMONALES COMO FACTORES PRONÓSTICOS

La presencia de receptores estrogénicos en el cáncer de mama se asocia, en la mayoría de los estudios publicados, con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE)¹⁷⁻²¹, y mayor supervivencia global (SG)^{18,22-26}. Con los receptores de progesterona no ocurre lo mismo, habiendo bastante unanimidad en que su presencia se relaciona con mayor supervivencia global^{18,24-28}, mientras que hay más controversia acerca de su implicación en la supervivencia libre de enfermedad, describiéndose menor frecuencia de recurrencias^{18,24}, mientras que otros autores no observan diferencias con los tumores pobres en receptores de progesterona^{19,20,22,27}.

No obstante el futuro de la paciente con cáncer de mama dependerá básicamente del tamaño tumoral y de la metástasis en ganglios linfáticos de la neoplasia original, considerados los mejores factores pronósticos hasta el momento. Si el tamaño nos orienta hacia el tipo de cirugía (cada vez menos agresiva con la quimioterapia neoadyuvante), la afectación ganglionar nos indicará aquellas mujeres que deben tratarse con terapia sistémica adyuvante^{1,29}.

Los protocolos terapéuticos actuales consideran, por tanto, dos grandes grupos de enfermas: las que tienen la enfermedad localizada en la mama y las pacientes con ganglios positivos. Dentro de estos grupos ¿la presencia o ausencia de receptores hormonales modificará el pronóstico? La respuesta es que sí.

Cuando hay metástasis en ganglios axilares, la presencia de receptores estrogénicos discrimina aún más a las pacientes, las cuales tienen mayor intervalo sin enfermedad^{23,30} y mayor supervivencia global^{19,22-24,30-32}. En estas neoplasias con ganglios positivos, los receptores de progesterona también se asocian con mayor tiempo de vida^{24,32}.

En neoplasias localizadas exclusivamente en la mama, la expresión de receptores estrogénicos también está relacionada con una mejor supervivencia global^{24,30,33} y libre de enfermedad^{30,33}, aunque existe alguna discrepancia^{23,28}. En estos tumores, también los receptores de progesterona se asocian a una mejor supervivencia global^{24,33} con escasos estudios sobre su repercusión en la supervivencia libre de enfermedad.

En aquellos casos que tenemos información tanto del estado de los RE como de RP, el mejor pronóstico lo tienen los tumores con positividad a ambos receptores comparados con tumores pobres en estos receptores^{28,34,35}.

Por lo tanto podemos concluir que la mayoría de los autores están de acuerdo en relacionar la presencia de receptores estrogénicos en el tumor con un mejor pronóstico, independientemente del estado de los ganglios axilares, con una mayor dispersión de conclusiones en los receptores de progesterona.

En tumores avanzados hay pocos estudios que no estén influidos por el tratamiento neoadyuvante, observando una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en carcinomas sin receptores estrogénicos³⁶. Cuando el cáncer de mama metastatiza, tiende a diseminarse a hueso si tiene RE y RP, mientras que los tumores RE y RP negativos lo hacen principalmente al cerebro³⁷.

La determinación del tipo de RE en los tumores, ha supuesto nuevas investigaciones para conocer el papel

de ambos receptores (α y β) en el cáncer de mama. Actualmente hay poca información al respecto, si bien la expresión de los receptores α y β es más frecuente en tumores de alto grado y afectación ganglionar³⁸, mientras otros autores sólo encuentran relación entre los receptores β y neoplasias de alto grado¹⁴.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA HORMONOTERAPIA

Tratamiento adyuvante

Una de las armas terapéuticas contra el cáncer de mama es la hormonoterapia, habiéndose convertido el tamoxifeno en el fármaco de referencia. En tumores primarios operables, la disminución de recidivas y de mortalidad de las pacientes tratadas con tamoxifeno, ha obligado a estudiar cuáles son los grupos de mujeres que más se benefician de esta terapia.

Este fármaco reduce el riesgo de recurrencia^{39,40} y prolonga la supervivencia⁴⁰⁻⁴³ de pacientes con tumores con receptores estrogénicos, independiente de la edad de la paciente y de la afectación ganglionar^{40,44,45}. Por lo tanto el estudio del estado de los receptores hormonales es necesario para seleccionar a las mujeres que debemos tratar con tamoxifeno.

En la revisión realizada por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group en 1992 había una ligera disminución de la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con tumores pobres en RE que eran tratadas con tamoxifeno³⁹. Posterior metaanálisis del mismo grupo de trabajo, con más tiempo de seguimiento y más mujeres, establece que la disminución de la probabilidad de recurrencia es muy pequeño y sin diferencias significativas⁴⁰. Es necesario, por tanto, tener la seguridad que un tumor RE negativo es realmente negativo, e incluso repetir el estudio por el mismo u otro método por sus implicaciones terapéuticas⁴⁶.

A pesar de comunicar una reducción del 29% de riesgo de aparición de cáncer de mama contralateral, la mortalidad no disminuye en estas pacientes con tumores pobres en RE no beneficiándose del tratamiento con tamoxifeno⁴⁰. Parece que la utilización de tamoxifeno aumenta el riesgo de negatividad a los receptores estrogénicos del tumor de mama contralateral⁴⁷.

El papel de los receptores de progesterona en la indicación de hormonoterapia adyuvante no está aún establecida. Si bien se observa una disminución de recurrencias y de mortalidad en tumores pobres en RE pero con positividad al RP cuando son tratadas

con tamoxifeno, son pocas las pacientes estudiadas para indicar a partir de este dato una conducta terapéutica⁴⁰.

Puede que la expresión de los RP aporte información sobre la duración ideal del tratamiento con tamoxifeno. Sabíamos que con 5 años conseguiríamos los mayores beneficios en cuanto a tasa de recurrencia y de mortalidad, aunque había pocos datos con RP. Un estudio sueco⁴⁸ ha demostrado que en tumores sin RP el tratamiento de 5 años con tamoxifeno no aporta beneficios frente a 2 años.

A pesar de lo anteriormente expuesto, se ha podido constatar que hay un porcentaje de tumores de mama RE positivos (30-40%)⁴⁹ que o bien no responden a la hormonoterapia o se hacen resistentes con el tiempo. La identificación de esas neoplasias resistentes al tamoxifeno a pesar de expresar receptores estrogénicos evitaría tratamientos inútiles que además retrasarían la terapéutica oportuna. Hay varias hipótesis que pretenden explicar este fenómeno, relacionando estos tumores con:

- Sobreexpresión de RE tipo β . Hay autores que observan que los niveles de RE- β están aumentados en líneas celulares resistentes al tamoxifeno⁵⁰.
- Presencia de transforming growth factor (TGF)- α y epidermal growth factor (EGFR). Los tumores con expresión de ambos factores de crecimiento son insensibles al tratamiento hormonal^{51,52}.
- Ausencia de pS2. Los tumores positivos a RE y negativos a pS2, son neoplasias cuyos receptores pueden no ser funcionantes al no inducir la síntesis de RP y de pS2⁴⁹.

Tumor avanzado

La presencia de RE y RP en tumores de mama avanzados, se asocia con mayor tasa de respuestas a la hormonoterapia. Del 35 al 61% de los tumores RE positivos, responden a la hormonoterapia, incluyendo la respuesta completa o parcial^{34,53-58} teniendo mejor supervivencia global⁵⁹, independiente del tipo de tratamiento.

Con los receptores de progesterona no hay unanimidad, relacionándose su presencia en tumores avanzados con mayor^{56,60}, o igual^{53,57} tasa de respuestas, mejor supervivencia global⁵⁶ e igual tiempo de progresión⁶⁰. No obstante, la positividad de ambos receptores nos identifica a la neoplasia que mejor responderá al tratamiento hormonal^{22,34,54,55}.

Cáncer metastásico

La presencia de RE y de RP en tumores metastásicos identifican a aquellos que van a responder al tratamiento hormonal, con una mayor tasa de respuestas^{23,61}, mayor tiempo de respuesta⁶², y mayor supervivencia^{60,62,63}.

Con el estudio bioquímico se plantea, tanto en estos casos como en los anteriores, cuál es el punto de corte que define la positividad del receptor hormonal. Valores por encima de 30 fmol/mg de proteína⁶¹ o 50 fmol/mg de proteína⁶² para receptores de estrógenos y de 10 fmol/mg de proteína para los de progesterona^{61,62}, están relacionados con una mejor tasa de respuesta a la hormonoterapia en el cáncer metastásico (54-80%)⁶². La supervivencia global y el tiempo de respuesta es mayor cuando el punto de corte se establece en 100 fmol/mg de proteína⁶².

Poco conocemos del comportamiento de las células neoplásicas que se extienden fuera de la mama y de las que metastatizan en otros lugares. La mayoría de las células tumorales conservan su expresión de receptores hormonales cuando afectan los ganglios axilares, variando sus receptores hormonales en el 11% de los tumores positivos a los RE, y en el 7% de los negativos⁶⁴.

Y si hay variación respecto al tumor inicial ¿dónde determinar los receptores hormonales, en el tumor primario o en la recidiva? Spataro et al⁴¹, revisando retrospectivamente 401 tumores con recidivas y determinaciones de RE tanto en el primario como en la recidiva, observaron que la conversión de tumor primario RE positivo a negativo, ocurría en el 29% de los casos antes del primer año; mientras que el 33% de los tumores RE negativos se convertían a positivo, con más frecuencia a partir del tercer año. También comunica que la recidiva que ocurre antes del primer año tiene mal pronóstico independiente del estado hormonal, y la que aparece pasado ese tiempo sólo modifica el pronóstico cuando el tumor primario es RE negativo y la recidiva es RE positivo (mejor SG que mantener la negatividad del receptor). Concluye afirmando que sería útil determinar el RE en la recidiva sólo cuando aparece pasado el primer año y el tumor primario es RE negativo.

Kuukasjarvi et al⁶⁵, sin embargo, no encuentra ningún tumor primario RE o RP negativo que se positivice, respondiendo mejor al tratamiento hormonal los tumores que conservan la positividad a los receptores hormonales en la metástasis. Sin embargo, el número de casos (50 pacientes) presentados en este estudio es muy inferior al anterior.

Para explicar que ocurre en las neoplasias que convierten sus receptores, hay varias hipótesis: la heterogeneidad del tumor con clones negativos a RE emergen-

tes⁶², alteraciones en la fracción de crecimiento (tumores RE+ tienen baja fracción de crecimiento), formas aberrantes de RE⁶⁶ o por influencia del tratamiento hormonal adyuvante⁶⁷.

RECEPTORES HORMONALES COMO PREDICTORES DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Los receptores hormonales han demostrado su papel como factores pronósticos y como predictores de la respuesta a la hormonoterapia, con menor utilidad cuando pretendemos que nos informen de la respuesta del tumor a la quimioterapia. Ello se debe, en parte, a los distintos protocolos de quimioterapia utilizados en los estudios publicados, y por otro lado a las diversas situaciones motivo de investigación.

En principio, puede decirse, que los tumores pobres en RE son más quimiosensibles que las neoplasias con positividad a los RE, debido probablemente a que los primeros tienen una mayor tasa proliferativa, lo que permite una mayor eficacia de la quimioterapia^{17,68}. Y podemos realizar esta afirmación basándonos en diferentes artículos que estudian la reducción del tamaño tumoral de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, refiriendo que la mayor tasa de respuestas ocurre en los tumores pobres en RE frente a los tumores con RE⁶⁹⁻⁷¹. Los RP aportan poca información pero también coinciden en relacionar su ausencia con mayor respuesta⁷⁰.

Más diferencias encontramos cuando pretendemos conocer la influencia de los receptores en la respuesta de la quimioterapia en tumores avanzados o metastásicos, no sólo por el diseño del estudio (muestra pequeña, varios protocolos de quimioterapia, receptores hormonales en el tumor primario) sino también por los múltiples factores implicados. Hay quien comunica mayor respuesta a la quimioterapia en tumores pobres en RE^{17,72}, aunque a veces los cambios no son significativos^{68,73}, y por último hay quienes no encuentran ninguna correlación⁷⁴. A pesar de ello, una mayor tasa de respuesta a la quimioterapia de tumores metastásicos, no quiere decir una mayor supervivencia tras el tratamiento, ya que ésta no depende del estado de los receptores hormonales tumorales^{68,73,74}. La explicación la encontramos en la mayor tasa de crecimiento de los tumores RE negativos, que hace que sean más quimiosensibles, pero también contribuyen a que la recidiva sea más precoz.

El último grupo de tumores que se benefician de quimioterapia, son los tumores de alto riesgo en los cuales empleamos quimioterapia adyuvante. La positividad a

los RE en estos cánceres se relaciona con un mejor pronóstico que las neoplasias sin RE^{75,76}, a pesar de datos contradictorios⁷³. Sin embargo, no podemos conocer la influencia que pueda tener la presencia de estos receptores en la respuesta a la quimioterapia, ya que sabemos que los tumores RE positivos, en general, tienen mejor pronóstico.

Resumiendo, la determinación de receptores hormonales en tumores de mama, tienen su mayor beneficio como predictor a la quimioterapia neoadyuvante, contribuyendo junto a otros factores a establecer el tratamiento en cánceres metastásicos. En quimioterapia adyuvante, su determinación puede identificarnos a la paciente de bajo o alto riesgo, y como tal aplicar los tratamientos propuestos en los distintos protocolos.

ESTUDIO DE LOS RECEPTORES HORMONALES

Ninguno de los datos comentados tienen valor si no hacemos referencia al método de determinación de los receptores hormonales. Aunque se considera la técnica de carbón recubierto de dextrano (DCC) como el patrón oro de la medición de receptores hormonales en tumores de mama, hay otros métodos de análisis que han demostrado su utilidad, como son:

- Sucrosa: método original.
- Enzimoimmunoanálisis.
- Inmunohistoquímico, tanto en parafina como en tejido congelado (IHQ).

La generalización de la inmunohistoquímica en el estudio de los receptores hormonales en cáncer de mama, se debe fundamentalmente a la facilidad del transporte de la muestra (no precisa nitrógeno líquido), de procesamiento, y sobre todo a la especificidad de esta técnica que permite detectar dónde se expresan los receptores hormonales. Esto permite excluir la presencia de estos receptores en el estroma, en glándulas normales, necrosis tumoral o carcinoma intraductal peritumoral. Con escasa cantidad de muestra (tumores de menos de 1 cm o muestras tumorales para quimioterapia neoadyuvante), en células del tumor obtenidas de punción-aspiración con aguja fina⁷⁷, e incluso de adenopatías axilares⁷⁸ nos puede informar igualmente del estado de sus receptores hormonales.

Estas ventajas teóricas, habría que confirmarlas con la clínica, y efectivamente la concordancia de ambos métodos (DCC e IHQ en tejido congelado) es alta (75-95%),

con una estrecha relación entre la positividad a RE y el pronóstico de estas pacientes^{36,79}, con ventaja de la inmunohistoquímica respecto a las técnicas de enzimoimmunoanálisis⁸⁰. No hay ninguna técnica mejor (IHQ y DCC) en la predicción de la respuesta a la hormonoterapia en pacientes con tumor localmente avanzado⁵⁸.

Entre ambos métodos también existen puntos aún no resueltos, ¿cómo interpretar la tinción de las técnicas IHQ?, ¿qué punto de corte utilizamos en la DCC? Estas son preguntas que no han sido suficientemente contestadas, y que conllevan dispersión en los resultados publicados. La discriminación entre receptores hormonales nucleares y citosólicos, con una coincidencia del 75 %⁸¹, abren nuevas perspectivas de investigación.

CONCLUSIONES

A pesar de la ingente cantidad de marcadores biológicos que conocemos, los receptores hormonales siguen teniendo vigencia en el manejo del cáncer de mama. Como factores pronósticos que son, van a contribuir a establecer el tratamiento más adecuado. Además, la indicación de hormonoterapia en tumores inicialmente operables, en cánceres avanzados y metastásicos también va a depender de la expresión de estos receptores.

Por todo lo expuesto, y con el interés de dar unas recomendaciones prácticas, creemos que:

1. El estudio de los los receptores hormonales (tanto RE como RP) es imprescindible en el estudio de todos los cánceres de mama.
2. En caso de negatividad del RE, y debido a sus implicaciones terapéuticas, convendría repetir la determinación de este receptor por el mismo u otro método.
3. Es recomendable determinar los receptores hormonales en las recidivas de mama, sobre todo cuando aparece pasado el primer año y el tumor primario es negativo a RE.
4. La determinación de receptores hormonales en tumores que van a recibir quimioterapia neoadyuvante es recomendable, no sólo porque ayuda a predecir la respuesta al tratamiento, sino porque el tumor puede desaparecer tras la quimioterapia.

RESUMEN

Aunque es cada vez mayor el conocimiento que tenemos de los mecanismos celulares y moleculares del cáncer y de su expresión a través de un número cada vez

mayor de marcadores biológicos, la verdadera utilidad clínica de muchos de ellos está todavía por determinar.

Hasta el momento actual, sólo los receptores de estrógenos y de progesterona trascienden como marcadores de pronóstico en la práctica habitual. El objetivo de esta revisión es establecer el verdadero valor de los receptores hormonales en el cáncer de mama, no sólo como factores pronósticos sino también como factores predictivos de la respuesta al tratamiento hormonal y a la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5.
3. Hutter RVP. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980;46(4 supl):961-76.
4. Ruibal A, Scheneider J, Tejerina A. Aspectos de interés clínico en la caracterización biológica de los tumores mamaros. *Oncología* 1999;22:197-212.
5. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1892;2:104-62.
6. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen actions. *Recent Prog Horm Res* 1962;18:387-414.
7. Gorski J. A hindsight view of early studies on the estrogen receptor: a personal history. *Steroids* 1994;59:240-3.
8. McGuire WL, Carbone PP, Vollmer EP. Estrogen receptors in human breast cancer. New York: Raven Press, 1975.
9. Navarro MA, Díez Gibert O, Fernández-Montolí ME, Rosel P, Bonnin MR. El cociente receptores de estrógenos/receptores de progesterona como índice de actividad transcripcional de los receptores de estrógenos en el cáncer de mama. *Med Clin* 1995;104:681-2.
10. Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguere V. Cloning, chromosomal localization and functional analysis of the murine estrogen receptor β . *Mol Endocrinol* 1997;11:353-65.
11. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Biosíntesis y mecanismo de acción de las hormonas. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, dirs. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Waberly Hispanica; 2000. p. 32-105.
13. Bieche I, Parfait B, Laureau I, Girault I, Vidaud M, Lideau R. Quantification of estrogen receptor alpha and beta expression in sporadic breast cancer. *Oncogene* 2001;20:8109-15.
14. Miyoshi Y, Taguchi T, Gustafsson JA, Noguchi S. Clinicopathological characteristics of estrogen receptor beta positive human breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:1057-61.
15. Cullen R, Maguire TM, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins NJ, Duffy MJ. Studies on oestrogen receptor-alpha and beta mRNA in breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1118-22.
16. Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992;61:277-99.
17. Lippman ME, Allegra JC. The response to endocrine and cytotoxic chemotherapy in human breast cancer and the disease-free interval. *Cancer* 1980;46:2629-34.
18. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. *Cancer* 1986;15:1171-80.
19. Sutton R, Campbell M, Cooke T, Nicholson R, Griffiths K, Taylor I. Predictive power of progesterone receptor status in early breast carcinoma. *Br J Surg* 1987;74:223-6.
20. Hawkins RA, White G, Bundred NJ, Dixon JM, Miller WR, Stewart HJ et al. Prognostic significance of oestrogen and progesterone receptor activities in breast cancer. *Br J Surg* 1987;74:1009-13.
21. Cooke T, Shields R, George S, Maynard P, Griffiths K. Oestrogen receptor and prognosis in early breast cancer. *The Lancet* 1979;12:995-7.
22. Bishop HM, Elston CW, Blamey RW, Haybittle JL. Relationship of oestrogen-receptor status to survival in breast cancer. *The Lancet* 1979;11:283-4.
23. Blamey RW, Bishop HM, Blake JR, Doyle PJ, Elston CW, Haybittle JL et al. Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. *Cancer* 1980;46:2765-9.
24. Mason BH, Holdaway IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG. Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. *Cancer Res* 1983;43:2985-90.
25. 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.
26. Blanco G, Alavaikko M, Ojala A, Collan Y, Heikkinen M, Hietanen T et al. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer: relationship to tumour histopathology and survival of patients. *Anticancer Res* 1984;4:383-9.
27. Pichon MF, Pallud C, Hacene K et al. Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:1676-80.
28. Howat HM, Harris JM, Swindell R, Barnes DM. The effect of oestrogen and progesterone receptors on recurrence and survival in patients with carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1985;51:263-70.
29. Herruzo A, Balagueró L, Menjón S, Asins E, Calero F, Moreno F et al. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia: Cáncer de Mama. Madrid: Meditex, 1996; p. 111-55.
30. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, Schultz PN, Yang KP, Romsdahl MM et al. Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1981;47:554-60.

31. Castagnetta L, Traina A, Carruba G, Fecarotta E, Palazzotto G, Leake R. The prognosis of breast cancer patients in relation to the oestrogen receptor status of both primary disease and involved nodes. *Br J Cancer* 1992;66:167-70.
32. Clark GM, Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T et al. How to integrate steroid hormone receptor, flow cytometric, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:2157-62.
33. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen and progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6:1076-87.
34. Bloom ND, Tobin EH, Schreiber B, Degenshein GA. The role of progesterone receptors in the management of advanced breast cancer. *Cancer* 1980;45:2992-97.
35. Gottardi O, Baiocchi C, Ferrari M, Franchi L, Gambacorta M, Landonio G et al. Correlation between histochemically assessed hormonal receptor content and clinical course in breast cancer. Presentation of 1,005 cases. *Oncol* 1991;48:221-5.
36. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB et al. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid binding assays. *Eur J Cancer* 1990;26:442-9.
37. Maki DD, Grossman RI. Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen and progesterone receptor status. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1064-6.
38. Speirs V, Parkes AT, Kerin MJ, Walton DS, Carleton PJ, Fox JN, Atkin SL. Coexpression of estrogen receptor α and β : poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1998;15:210-4.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
41. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, Cavalli F, Simoncini E, Castiglione M et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. *Ann Oncol* 1992;3:733-40.
42. Fisher B, Redmond C, Study Group NSABP. Systemic therapy in node-negative patients: updated findings from NSABP clinical trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:105-16.
43. Breast Cancer Trials Committee: Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish Trial. *Lancet* 1987;171-5.
44. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84.
45. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
46. American Society of Clinical Oncology, United States. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
47. Li CI, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1008-13.
48. Ferno M, Stal O, Baldetorp B, Hatschek T, Kallstrom AC, Malmstrom P et al. Results of two of five years of adjuvant tamoxifen correlated to steroid receptor and S-phase levels. South Sweden Breast Cancer Group, and South-East Sweden Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:69-76.
49. Díez Gilbert O, Machuca I, Sebastian MA, Rosel P, Navarro MA. Expresión de la proteína S2 en el cáncer de mama y su relación con los receptores de estrógenos y de progesterona. *Med Clin* 1996;107:90-2.
50. Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor β mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 1999;59:5421-4.
51. Nicholson RI, McClelland RA, Gee JM, Manning DL, Cannon P, Robertson JF et al. Transforming growth factor- α and endocrine sensitivity in breast cancer. *Cancer Research* 1994;54:1684-9.
52. Nicholson RI, McClelland RA, Gee JMW, Manning DL, Cannon P, Robertson JFR et al. Epidermal growth factor receptor expression in breast cancer: association with response to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:117-25.
53. Etinger DS, Allegra J, Bertino JR, Bonomi P, Browder H, Byrne P et al. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: correlation of hormone receptors and response. *Semin Oncol* 1986;13(Supl 4):9-14.
54. Nomura Y, Yamagata J, Takenaka K, Tashiro H. Steroid hormone receptors and clinical usefulness in human breast cancer. *Cancer* 1980;46(supl 12):2880-3.
55. Stewart J, King R, Hayward J, Rubens R. Estrogen and progesterone receptors: correlation of response rates, site and timing of receptor analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:243-50.
56. Robertson JFR, Ellis IO, Pearson D, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Biological factors of prognostic significance in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:259-64.
57. Manni A, Arafah B, Pearson OH. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy. *Cancer* 1980;46(12 supl):2838-41.
58. McClelland RA, Berger U, Miller LS, Powles TJ, Jensen EV, Coombes RC. Immunocytochemical assay for estrogen receptor: relationship to outcome of therapy in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1986;46:4241s-43s.
59. 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;66:2264-9.

60. Howell A, Harland RN, Barnes DM, Hayward E, Redford J, Swindell R et al. Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: effect of tumor heterogeneity and site of biopsy on the predictive value of progesterone receptor estimations. *Cancer Res* 1987;47:296-9.
61. Bezwoda WR, Esser JD, Dansey R, Kessel I, Rad MM, Lange M. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. *Cancer* 1991;68:867-72.
62. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284-91.
63. Bonomi P, Gale M, Von Roenn J, Anderson K, Johnson P, Wolter J et al. Quantitative estrogen and progesterone receptor levels related to progression-free interval in advanced breast cancer patients treated with megestrol acetate or tamoxifen. *Semin Oncol* 1988;15(supl 1): 26-33.
64. Balleine RL, Earl MJ, Greenberg ML, Clarke CL. Absence of progesterone receptor associated with secondary breast cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 1999;79:1564-71.
65. 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.
66. Fuqua SAW, Fitzgerald SD, Chamness GC, Tandon AK, McDonnell DP, Nawaz Z et al. Variant human breast tumor estrogen receptor with constitutive transcriptional activity. *Cancer Res* 1991;52:105-9.
67. Osborne CK, Coronado E, Allred DC, Wiebe V, DeGregorio M. Acquired tamoxifen resistance: correlation with reduced breast tumor levels of tamoxifen and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1477-82.
68. Rosner D, Lane WW, Nemoto T. Differential response to chemotherapy in metastatic breast cancer in relation to estrogen receptor level. *Cancer* 1989;64:6-15.
69. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, Mascarel I et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST. *Br J Cancer* 1996;74: 1458-65.
70. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991;2:347-54.
71. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45.
72. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-9.
73. Hilf R, Feldstein ML, Scott LG et al. The relative importance of estrogen receptor analysis as a prognostic factor for recurrence or response to chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 1980;45:1993-2000.
74. Rosenbaum C, Marsland TA, Stolbach LL, Raam S, Cohen JL. Estrogen receptor status and response to chemotherapy in advanced breast cancer: The Tufts-Shattuck-Pondville experience. *Cancer* 1980;46:2919-21.
75. Raemaekers JM, Beex LV, Pieters GF, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. Progesterone receptor activity and relapse-free survival in patients with primary breast cancer: the role of adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1987;9:191-9.
76. Hohaus S, Funk K, Martin S, Schlenk RF, Abdallah A, Hahn U et al. Stage III and oestrogen receptor negativity are associated with poor prognosis after adjuvant high-dose therapy in high-risk breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1500-7.
77. Sianesi M, Boszetti C, Del Rio P, Nizzoli R, Cascinu S. Primary breast carcinoma: immunocytochemical and immunohistochemical evaluation of biological parameters. *Chir Ital* 2000;52:643-5.
78. Briffod M, Hacene K, Le Doussal V. Immunohistochemistry on cell blocks from fine-needle cytopunctures of primary breast carcinomas and lymph node metastases. *Mod Oathol* 2000;13:841-50.
79. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, Blough RR, Andersen KW, Rasmussen BB et al. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Research* 1986;46(suppl):4256s-64s.
80. Robertson JFR, Bates K, Pearson D, Blamey RW, Nicholson RI. Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65:727-30.
81. Diez-Gilbert O, Hugewt J, Rosel P, Bonnin MR, Navarro MA. Immunological quantitation of nuclear steroid receptors to optimize the biological classification of breast tumors. *Tumour Biol* 1998;19:222-8.