



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y
DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”

EXPRESIÓN DE RECEPTOR DE ESTRÓGENOS BETA (ERB) Y SU VALOR PRONÓSTICO EN
MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:

RODRIGO RAFAEL FLORES MARIÑELARENA

TUTOR:

DR. PATRICIO JAVIER SANTILLÁN DOHERTY
COMISIÓN NACIONAL DE BIOÉTICA

COMITÉ TUTOR

DRA. MARIA ISABEL SADA OVALLE
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

DR NAHUM MÉNDEZ SÁNCHEZ
HOSPITAL MÉDICA SUR

ASESOR

DR JERÓNIMO RAFAEL RODRÍGUEZ CID
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Rodrigo Rafael Flores Mariñelarena

NOMBRE Y FIRMA DEL ALUMNO



Dr. Patricio Javier Santillán Doherty

NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR



Dr. José Rogelio Pérez Padilla

**NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DE LA
ENTIDAD Y/O CAMPO DISCIPLINARIO**

INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| I. | Introducción | 4 |
| II. | Marco teórico | |
| | a. Factores pronósticos y predictivos en mesotelioma pulmonar | 5 |
| | b. Biología celular del receptor de estrógenos | 6 |
| | c. Receptor de estrógenos y mesotelioma | 7 |
| III. | Objetivos | 9 |
| IV. | Pregunta de investigación | 10 |
| V. | Planteamiento del problema | 10 |
| VI. | Material y métodos | 11 |
| VII. | Resultados | 13 |
| VIII. | Discusión | 15 |
| IX. | Conclusiones | 18 |
| X. | Referencias | 19 |
| XI. | Figuras y tablas | 22 |

Expresión de receptor de estrógenos beta (ERB) y su valor pronóstico en mesotelioma pleural maligno

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno es un tumor muy agresivo que se origina a partir del tejido mesotelial de la cavidad abdominal o pleural, túnica vaginalis o del pericardio. Los registros de morbilidad son limitados, aunque se tiene un estimado a nivel mundial en 2013 de 50,400 casos nuevos de MPM y 33,700 (66.9%) de muertes por esta enfermedad.¹⁻⁴

En Estados Unidos existe una incidencia cercana a 3,300 casos diagnosticados y 2,700 muertes cada año.³ En México, durante el período de 1979 y 2000 un estudio reportó 793 muertes debidas a MPM en nuestro país, de las cuales 62% fueron hombres y 38% fueron mujeres. Cabe resaltar que el número de muertes entre 1979 y 1997 fue de 487 (25.6 muertes por año) mientras que en el periodo de 1998 al 2000 fue de 306 muertes (102 muertes por año), cuadruplicándose así la tasa de mortalidad por esta neoplasia en este último período. Un tercio de las muertes registradas se dieron en la Ciudad de México y el área Metropolitana. Con respecto a la distribución por sexo en estos mismos períodos se observó una relación hombre:mujer de 1.5:1 y 2:1 respectivamente.⁵ Estos reportes coinciden con datos ya recolectados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) con un registro de 247 nuevos casos diagnosticados (74.7% fueron hombres) entre 1991 y 2007,⁶ seguido de un incremento significativo en la incidencia entre 2006 y 2009 de 149 casos nuevos (71.1% hombres).⁷

MARCO TEÓRICO

Factores pronósticos y predictivos en mesotelioma

El pronóstico de los pacientes con mesotelioma es desfavorable, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 12 meses desde el diagnóstico⁸⁻¹⁰; esto hace evidente la necesidad de mejorar la efectividad de los enfoques multimodales y definir de mejor manera el pronóstico de los subgrupos. Un enfoque prometedor para mejorar el pronóstico y la personalización del tratamiento es la incorporación de factores pronósticos y predictivos específicos, que podrían guiar en la elección de las terapias más adecuadas y efectivas para cada paciente.¹¹⁻¹²

Los términos "pronóstico" y "predictivo" se han utilizado en numerosas publicaciones para describir las relaciones entre los biomarcadores y los resultados clínicos; sin embargo, estos términos rara vez se definen. Una propuesta hecha por Clark et al¹³ nos habla de un factor pronóstico en términos de una medida que se asocia con el resultado clínico en ausencia de terapia o con la aplicación de una terapia estándar que es probable que reciban los pacientes. Puede considerarse como una medida de la historia natural de la enfermedad. Mientras que un factor predictivo es una medida que se asocia con la respuesta o falta de respuesta a una terapia en particular. La respuesta se puede definir usando cualquiera de los criterios de valoración clínicos comúnmente utilizados.^{13,14}

Entre los factores pronósticos y predictivos del mesotelioma, se han identificado varios elementos clave, tanto clínicos como histopatológicos y biológicos.^{11,12} Entre los factores clínicos más relevantes se encuentran el estadio avanzado según la clasificación TNM, la edad superior a 50 años, el sexo masculino, un estado funcional deteriorado, la pérdida de peso significativa, niveles bajos de albúmina en sangre y niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica. Estos indicadores se asocian con un pronóstico menos favorable.¹⁵⁻¹⁸ Desde el punto de vista histopatológico, se ha observado que los pacientes con mesotelioma de tipo epitelioide tienden a tener un mejor pronóstico en comparación con aquellos con tipos sarcomatoides o bifásicos.^{18,19} Otro factor importante a considerar son la subtipificación histológica (con un patrón de crecimiento sólido asociado con un mal resultado).²⁰ Los factores biológicos, aunque prometedores no han encontrado su total validez, ni su fácil disponibilidad a nivel mundial, algunos ejemplos de los más representativos son mesotelina, fibulina-3 o CA125.²¹⁻²³

Biología celular del receptor de estrógenos

El receptor de estrógenos es un receptor nuclear perteneciente a la familia de receptores de hormonas esteroideas que al unirse a su ligando se convierte en un factor transcripcional.²⁴ Hasta la actualidad se han descrito tres receptores de estrógenos, el receptor de estrógenos alfa (ERα), el receptor de estrógenos beta (ERβ) y la proteína G acoplada a receptor de estrógenos.²² Tanto ERα como ERβ, una vez activados, experimentan un proceso de dimerización y se disocian de la proteína chaperona molecular HSP90. Esta disociación es crucial para su activación funcional. Posteriormente, los receptores se unen al ADN, ya sea directamente a través de elementos de respuesta al estrógeno o indirectamente mediante la interacción con otros factores de transcripción. Esta unión resulta en la activación o represión de la transcripción de numerosos genes, lo que tiene un impacto significativo en la modulación de diversos procesos fisiológicos. A pesar de compartir similares procesos de activación él ERα y el ERβ, se diferencian en cuanto a sus localizaciones, afinidades por sus distintos ligandos y las funciones que desempeñan al ser activados. Por ejemplo, ERα está presente principalmente en la glándula mamaria, útero, ovario (células tecaes), hueso, órganos reproductores masculinos (testículos y epidídimo), próstata (estroma), hígado y tejido adiposo; desempeñando funciones principalmente de activación transcripcional con consecuentes eventos de hiperproliferación en los tejidos ya mencionados, de igual manera otras funciones descritas de gran interés en la oncología son su habilidad de silenciar la transcripción del gen activado por TP53 y activar la vía de señalización de PI3-Akt y ERK incrementando la capacidad de tumorigenicidad. Por el contrario, el ERβ se encuentra principalmente en la próstata (epitelio), vejiga, ovario (células de la granulosa), colon, tejido adiposo y sistema inmunitario. A diferencia de ERα, ERβ desempeña funciones antagónicas, induciendo la transcripción del gen activado por TP53 y activando la vía de señalización p38 MAPK. Estas acciones contribuyen a la creación de un ambiente celular proapoptótico y supresor de tumores. La presencia y actividad diferencial de ERα y ERβ en diversos tejidos subraya la complejidad de la señalización del estrógeno y su relevancia en procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la progresión y supresión del cáncer.²⁴⁻²⁶

Receptor de estrógenos y mesotelioma

Uno de los factores de mal pronóstico más reconocidos en el mesotelioma es el sexo masculino. Esta observación, junto con la menor incidencia de esta neoplasia en mujeres, ha generado diversas teorías y un creciente interés en la interacción potencial entre los receptores de estrógenos y el desarrollo del mesotelioma. En un estudio que analizó 78 muestras de mesotelioma pleural maligno (MPM) y 21 muestras de tejido pleural normal, se observó una ausencia notable de expresión del ERα en todas las muestras, tanto en las malignas como en las de tejido normal. Sin embargo, en ambos tipos de tejido se detectó la expresión del ERβ.

El hallazgo más relevante de este estudio fue que la sobreexpresión de ERβ se correlacionaba con un mejor pronóstico de supervivencia, especialmente en los casos de mesotelioma de subtipo histológico epitelioide. Esta asociación sugiere que ERβ podría desempeñar un papel protector en el desarrollo y progresión del MPM.

Para explicar este mejor pronóstico asociado con la expresión de ERβ, se propuso que este receptor podría reducir el crecimiento de las células tumorales. Esto se lograría mediante la promoción de la expresión de las proteínas p21 y p27, que son conocidas por su rol en la inhibición del ciclo celular, y mediante la inhibición de la expresión de ciclina B1, una proteína esencial para la progresión del ciclo celular y, por ende, para la proliferación celular.²⁷

En un estudio posterior, se observó una mayor expresión del ERβ en modelos celulares de mesotelioma maligno que presentaban altas concentraciones de lactato en el espacio intracelular. Este hallazgo sugiere una posible relación entre el metabolismo celular alterado, característico de muchas células cancerosas, y la expresión de ERβ.²⁸ En una investigación adicional, se experimentó con el uso de agonistas selectivos de ERβ, específicamente una molécula denominada KB9520. Los resultados mostraron una disminución notable en la frecuencia de las células de MPM tanto en cultivos in vitro como en modelos murinos. Estos hallazgos indican que la activación específica de ERβ podría ser una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del MPM.^{28,29} El uso de agonistas selectivos de este receptor pudiera incrementar la sensibilidad de otros tratamientos contra el tumor, tal como se demostró en otro estudio en donde la activación selectiva de ERβ con KB9520

sensibilizó a las células al tratamiento con cisplatino, lo que resultó en una mayor inhibición del crecimiento celular e incremento en apoptosis.³⁰

En 2019, el INER generó una revisión de 22 muestras histológicas en las que el 77.2% presentaron alta a moderada expresión del ERB y 22.7% baja o nula, adicionalmente se identificó una tendencia a mayor supervivencia global (SG), así como mejor respuesta a tratamiento en aquellos pacientes con expresión alta a moderada. Una mayor proporción de hombres, pacientes con otras comorbilidades, fumadores, así como subtipo histológico epitelioide mostraron mayor expresión del ERB.¹³

En la actualidad, el enfoque y la selección del tratamiento oncológico están evolucionando hacia una mayor individualización, adaptándose a las características específicas de cada paciente y su enfermedad. El creciente interés en el papel de la expresión del ERB en el MPM está marcando un camino prometedor hacia este objetivo, abriendo la puerta a investigaciones que podrían refinar significativamente las decisiones terapéuticas en pacientes con este tipo de cáncer.

OBJETIVOS

Primario

- Comparar el valor pronóstico mediante SG entre los grados de expresión de ERB en pacientes con diagnóstico de MPM

Secundario

- Comparar el valor pronóstico mediante supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grados de expresión de ERB en pacientes con diagnóstico de MPM
- Comparar el valor predictivo mediante tasa de respuesta a tratamiento (Clasificación Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]) entre los grados de expresión de ERB en MPM

Específicos

- Registrar las características demográficas de la población diagnosticada con MPM
- Determinar la SG de los MPM tratados con el esquema de quimioterapia de acuerdo con el perfil de expresión del ERB
- Estimar la SLP tratados con el esquema de quimioterapia de acuerdo con el perfil de expresión del ERB
- Identificar las diferencias en la respuesta a tratamiento mediante clasificación RECIST de los diferentes MPM de acuerdo con el perfil de expresión del ERB
- Investigar la asociación del perfil de expresión del ERB en MPM con las variables clínico-patológicas de interés pronóstico ya establecidas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Tiene valor pronóstico en SG la expresión del ERB en MPM?

¿Influye la expresión del ERB en la SG de pacientes con MPM como factor pronóstico?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que el MPM no se encuentra entre los veinte tipos de cáncer más comunes a nivel mundial, su prevalencia es notablemente alta en etapas avanzadas, lo cual conlleva un pronóstico desalentador, incluso después de recibir tratamiento. ^{1,2}

En la clínica de oncología del INER, al ser un lugar de referencia médica de oncología torácica para abordaje diagnóstico de tumores, se ha encontrado una alta incidencia de MPM. Este estudio tiene como objetivo principal analizar las características clínico-patológicas de los pacientes afectados por MPM en esta institución, enfocándose específicamente en su perfil de expresión del ERB. El análisis detallado de estas características ayudará a comprender mejor la naturaleza de esta enfermedad y a orientar de manera más efectiva las estrategias de tratamiento y manejo clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional diseñado de manera ambispectiva en el departamento de Oncología Torácica y el departamento de Anatomopatología y aprobado por el Comité de Ética del INER (Código asignado E01-22), de acuerdo a los estándares de la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brazil 2013.

Se incluyeron pacientes de sexo indistinto con edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico confirmado de MPM por histopatología de diciembre 2013 hasta febrero 2023 excluyendo aquellos en los que no se dio revisión de inmunohistoquímica para ERB, no cuenten con estudio de tomografía para valorar respuesta a tratamiento, o no hayan recibido al menos un ciclo de tratamiento sistémico.

Se definió como desenlace primario la tasa de SG con un seguimiento a 15 meses. Como desenlaces secundarios se valoró la SLP y la tasa de respuesta a tratamiento valorado mediante la clasificación RECIST por tomografía. Se registro como variables de interés clínico-patológicas edad, sexo, estado funcional mediante la clasificación de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, índice de Charlson, exposición a asbesto, tabaquismo, estadio clínico, esquema de quimioterapia, subtipo histológico y subtipificación histológica.

Se realizó análisis inmunohistoquímico en las muestras de biopsia para determinar la expresión de ERB por parte del servicio de patología del INER quienes desconocían el tratamiento que recibiría el paciente, así como su tasa de supervivencia. Se utilizó un anticuerpo monoclonal murino dirigido a la región C-terminal de la isoforma 1 del ERB humano (GTX47720, PPG5/10, GeneTex Inc., Indio, CA, EE. UU.) mediante un sistema estandarizado y automatizado VENTANA Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Roche Inc., Tucson, AZ, EE. UU.) para la preparación de inmunohistoquímica. Posterior a la preparación de las muestras para inmunohistoquímica se dio valoración por el servicio de patología determinando el grado de tinción positiva por observación directa con una escala cualitativa y el porcentaje de células que se tiñeron con anticuerpo por campo de alto poder de la siguiente manera: 0 sin tinción, 1+ para tinción débil, 2+ para tinción moderada y 3+ para intensa. Se agruparon como alta y moderada expresión de ERB a aquellos en los que más

del 50% de las células se tiñeron con una intensidad superior a 1+ y baja o nula expresión de ERB donde menos del 50% de las células se tiñeron a intensidad 1+ o 0.

Con fines descriptivos las variables continuas se expresaron como medidas aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar. Las comparaciones interferenciales se llevaron a cabo por medio de la T de Student o la prueba de U de Mann - Whitney de acuerdo con la distribución de datos. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada (X^2) o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. La significancia estadística se determinó con un valor de p menor a 0.05 con una prueba de dos colas. Con la intención de valorar la variabilidad intraobservador del ERB, se realizó una revaloración mayor a 6 meses de diferencia con respecto a la primera en algunas muestras para realización de índice kappa de concordancia. El tiempo de SG se midió desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o última consulta. El tiempo de SLP se midió desde la fecha de inicio de tratamiento hasta el reporte de progresión mediante tomografía de acuerdo a la clasificación RECIST. Tanto para la SG y SLP se realizó un análisis mediante la técnica de Kaplan-Meyer, mientras que las comparaciones entre grupo se hicieron con la prueba de log-rank. Se realizó un análisis exploratorio entre los distintos grados de intensidad de expresión de ERB mediante Kaplan-Meyer con comparaciones mediante log-rank. El ajuste para los confusores potenciales en supervivencias se llevó a cabo mediante el análisis de modelo de riesgos proporcionales de Cox, así como riesgo relativo mediante regresión logística multinomial para respuesta a tratamiento de la clasificación RECIST. Se utilizó el paquete informático STATA versión 14 para analizar los datos.

RESULTADOS

Debido a restricciones en los recursos durante la ejecución del protocolo de investigación, fue necesario ajustar el alcance del estudio. Como resultado, se limitó la recolección de datos a pacientes atendidos en la clínica de Oncología Torácica del INER en el periodo comprendido entre diciembre de 2013 y enero de 2020. Durante este intervalo, se logró identificar un total de 136 pacientes con un diagnóstico confirmado de MPM. Este ajuste en la metodología del estudio refleja una adaptación a las circunstancias disponibles, enfocándose en un análisis detallado de un grupo específico de pacientes dentro de un marco temporal y geográfico concreto. Después de aplicar los criterios de exclusión al total de pacientes del estudio, se seleccionaron 86 pacientes para el análisis estadístico. Estos se dividieron en dos grupos según la expresión del ERB: aquellos con expresión alta o moderada (n=70) y aquellos con expresión baja o nula (n=16), como se muestra en la Figura 1. De este conjunto, 53 eran hombres (61.6%) y 33 mujeres (38.4%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 66.79 años (± 9.1). Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes presentaron un estado funcional según la escala ECOG de 2 (n=57, 66.3%), mientras que una minoría tenía un ECOG de 3 (n=6, 7%). En cuanto a las características histopatológicas de los tumores, 82 de los 86 casos tenían histología epitelioide (95.3%), 2 sarcomatoides (2.3%) y 2 bifásico (2.3%). En relación con el patrón de subtipificación histológica más frecuente fue el sólido (n=69, 80.2%), seguido del acinar (n=6, 7%). El estadio clínico más común al momento del diagnóstico fue III abarcando el 44.2% de la población. El esquema quimioterapéutico más común fue pemetrexed con carboplatino en 50 pacientes (58.1%) (Tabla 1). Se logró una revaloración de ERB en 21 muestras consiguiendo una índice kappa de 0.8877. Este análisis detallado de las características clínicas y patológicas de los pacientes proporciona una visión integral del perfil de MPM en la población estudiada.

La mediana de SG fue de 11 meses, mientras que de la SLP fue de 9 meses de la población total analizada. En la Tabla 2 se resume por grado de expresión de ERB la respuesta a tratamiento clasificado por RECIST y las medianas de SLP y SG.

En el análisis de supervivencia podemos observar en la figura 2 y 3 que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en SG ($p=0.253$), ni en SLP ($p=0.295$) al comparar altos

o moderados expresores contra bajos o nulos expresores de ERB. Sin embargo, en el análisis exploratorio por grado de intensidad de expresión del receptor se describieron las siguientes medianas de supervivencia global de 7 meses para una intensidad de 0, 11 meses para un grado +1, 12.5 meses para un grado de +2 y 12 meses para un grado de +3 que al hacer una comparación global entre estratos presentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0.027$) (figura 4). Acerca de la SLP por grado de intensidad de expresión de ERB se describieron las siguientes medianas de supervivencia de 5 meses para una intensidad de 0, 8 meses para un grado +1, 9.5 meses para un grado de +2 y 9 meses para un grado de +3 que al hacer una comparación global entre estratos presenta una tendencia a la significancia estadística ($p=0.053$) (figura 5). No se encontró diferencia en respuesta a tratamiento o tasa de control de enfermedad entre ambos grupos (tabla 2).

La tabla 3 muestra el análisis de riesgos proporcionales de Cox de supervivencia global encontrando un aumento en el riesgo de muerte para el patrón mixto [(cociente de riesgo (HR), 57.07, intervalo de confianza (IC) 95%, 5.36-607.24, $p=0.001$] y el pleomórfico (HR, 21.72, IC 95%, 2.01-234.65, $p=0.035$) con respecto al sólido. La tabla 4 muestra el análisis de riesgos proporcionales de Cox de supervivencia libre de progresión encontrando a mayor puntaje de índice de Charlson (HR, 1.26, IC 95%, 1.09-1.45, $p=0.002$) mayor progresión, así como en el patrón acinar (HR, 3.91, IC 95%, 1.51-10.11, $p=0.005$), mixto (HR, 11.28, IC 95%, 1.23-103.73, $p=0.032$), pleomórfico (HR, 11.58, IC 95%, 1.33-101.15, $p=0.027$) y micropapilar (HR, 4.04, IC 95%, 1.20-13.66, $p=0.025$) frente al sólido.

En la tabla 5 se muestra un análisis de regresión logística multinomial para la valoración de factores asociados a respuesta a tratamiento por RECIST, destacando el índice de Charlson [(razón de riesgo relativo (RR), 1.8, intervalo de confianza (IC) 95%, 1.21-2.69, $p=0.004$] como factor de riesgo para progresión de la enfermedad y la edad (RR, 0.87, IC 95%, 0.78-0.98, $p=0.017$) como factor protector para progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Entre las características basales de este estudio, resalta una prevalencia notablemente más alta de expresión moderada a alta del ERB en comparación con lo reportado en estudios internacionales (81.4 contra 15.4%),²⁷ aunque es consistente con reportes nacionales (77.2%).³¹ Esto se puede explicar posiblemente secundario a diferencias raciales o exposicionales, sin embargo, hay que destacar que este estudio es unicéntrico y no se puede generalizar estos resultados como representación del grueso de la población mexicana. La edad promedio en años fue de 66.79 (\pm 9.1), mientras que el estadio III fue el estadio clínico más prevalente al momento del diagnóstico, siendo este un factor de pobre pronóstico en supervivencia.

A pesar de que se observó una mayor expresión del ERB en hombres, es importante considerar que esto podría estar relacionado con la prevalencia generalmente más alta del MPM en el sexo masculino, sin embargo, la distribución de la expresión de subunidades de receptor de estrógenos en tejidos y neoplasias es de importancia para ahondar en la biología tumoral de esta neoplasia.²⁷⁻³⁵

En cuanto a la exposición al asbesto, factor de riesgo conocido en la tumorigénesis del MPM, solo fue documentada en el 58.1% de la población estudiada. Ningún estudio, incluyendo este, ha asociado esta exposición como un factor de mal pronóstico.

Existe una diferencia significativa en aquellos que dejaron de fumar y una mayor expresión de ERB en relación a un probable cambio en el ambiente del tumor.²⁸ Resulta notable que, en este estudio, los pacientes con un estado funcional más comprometido, es decir, con peores puntuaciones en la escala ECOG, mostraron una mayor expresión de ERB. Tal y como en la literatura internacional, en nuestra población el subtipo histológico más frecuente fue el epitelioide en ambos grupos, siendo este el subtipo de mejor pronóstico. Respecto al patrón histológico, el subtipo sólido fue el más prevalente en ambos grupos de expresores de ERB conociéndose este ya como el subtipo de peor pronóstico.³²

La valoración de ERB puede variar entre distintos tipos de tumores,^{27, 33-35} en mesotelioma aún se necesitan más estudios de validación, en este estudio se dio seguimiento a la metodología de estudios previos.²⁷⁻³¹ Para evaluar la variabilidad intraobservador en el estudio, se realizó una

revaloración de la expresión de ERB en una muestra representativa. Esta revisión se llevó a cabo en un lapso superior a 6 meses y abarcó 21 muestras de histopatología pertenecientes a la población de estudio. El resultado de esta revaloración mostró una buena concordancia, indicando una fiabilidad y consistencia notables en la evaluación inicial de la expresión de ERB.

A pesar de que no hubo diferencia en SG o SLP entre altos/moderados expresores y bajos/nulos expresores de ERB, al dividir en grupos por grado de intensidad se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en SG y una tendencia a la significancia en SLP. Por lo tanto, el tener mayor intensidad de expresión del ERB pudiera corresponder con un mejor pronóstico en MPM expuesto a quimioterapia. Sin embargo, es importante abordar estos resultados con cautela ya que al dividir la muestra en subgrupos más pequeños según la intensidad de la expresión de ERB, el tamaño de la muestra se reduce, lo que puede afectar la potencia estadística del estudio y la generalización de los hallazgos. Aunque tampoco se encontró diferencia en respuesta a tratamiento a distintos tipos de quimioterapia entre altos/moderados expresores de ERB con aquellos con nula o baja expresión, los estudios que mostraron una mayor respuesta al tratamiento con quimioterapia a base de platino, utilizaron un agonista específico de ERB. Por tanto, con nuestros resultados no se puede descartar que, además de ser un potencial marcador pronóstico, la expresión de ERB podría tener valor predictivo para el tratamiento con un agonista selectivo.^{29,30} En este estudio no se incluyeron pacientes con inhibidor de punto de control inmunológico, este tipo de tratamiento novedoso ha demostrado mayor beneficio en subtipos histológicos sarcomatoides,³⁶ sin embargo, el subtipo más frecuente es el epitelióide, conociendo el rol en sistema inmunológico de este receptor podría abrir nuevas investigaciones de la interacción de estos nuevos tratamientos y su relación con el ERB. Dentro de los modelos de regresión, no se encontró una asociación del ERB como factor protector para SG, SLP o respuesta a tratamiento. El estudio reveló una asociación notable entre un mayor índice de comorbilidad de Charlson y una reducción en la SLP de los pacientes. El índice de Charlson es una herramienta clínica utilizada para cuantificar la carga de comorbilidades, y esta correlación sugiere que las enfermedades coexistentes pueden tener un impacto significativo en la progresión del MPM. Además, el estudio encontró que una mayor edad al diagnóstico actuó como un factor protector contra la progresión de la enfermedad, no se encontró una traducción clínica a

este hallazgo ya que no hay diferencias entre edad y ERB, o con histología tumoral, por lo tanto, pudiera haber otros factores de mal pronóstico asociado con pacientes con menor edad que este estudio no tiene el poder de visualizar

Las principales limitaciones de este trabajo incluyen no tener una estandarización de evaluación del ERB en mesotelioma. Algunas otras limitaciones fueron la inclusión de un solo hospital, la pérdida de pacientes debido a historias clínicas incompletas y la falta de muestras de tejido suficientes, lo que resultó en que el 37% de los pacientes diagnosticados con mesotelioma durante el período de estudio no fueran incluidos en el análisis final. Finalmente, la naturaleza retrospectiva del estudio impacta la capacidad de generalizar los resultados.

Hasta la fecha es el estudio con mayor cantidad de pacientes valorados para el grado de expresión de ERB en mesotelioma.²⁷⁻³¹ La inclusión en un futuro estudio del uso de un agonista selectivo de ERB concomitantemente con quimioterapia para comparar la respuesta al tratamiento in vivo en un entorno clínico, y no sólo in vitro como se informa hasta ahora en la literatura, resulta de gran interés.^{29,30} Otra brecha en la investigación a resolver es su interacción con inhibidores de punto de control inmunológico.

CONCLUSIONES

En este estudio no se logró identificar diferencias significativas en la SG, la SLP y la respuesta al tratamiento en relación con la expresión del receptor de ERB. Este hallazgo contrasta con lo reportado en la literatura previamente publicada, donde se ha sugerido un vínculo entre la expresión de ERB y estos parámetros clínicos en el MPM.

Sin embargo, un aspecto destacable de este estudio es la observación de diferencias en la prevalencia de la expresión de ERB, lo que podría estar asociado con variaciones étnicas entre las poblaciones estudiadas. Esta variabilidad en la expresión de ERB sugiere que factores genéticos o ambientales propios de diferentes grupos étnicos podrían influir en la biología del MPM.

La falta de correlación encontrada en este estudio entre la expresión de ERB y los indicadores clínicos de SG, SLP y respuesta al tratamiento subraya la necesidad de una mayor investigación en este campo. Es crucial considerar la diversidad étnica y genética al interpretar los resultados de los estudios sobre biomarcadores en oncología y al desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas. Este estudio contribuye a la comprensión de cómo las diferencias étnicas pueden afectar la expresión de marcadores biológicos clave y sus implicaciones en la evolución y tratamiento del MPM.

REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743-800.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
3. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
4. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46: 2736.
5. Aguilar-Madrid G, Juárez-Pérez C, Markowitz S, et al. Globalization and the Transfer of Hazardous Industry: Asbestos in Mexico, 1979–2000, *Int J Occup Env Health* 2003; 9 (3): 272-279.
6. Barrera R, Chavarría J, Morales J. Mesotelioma Maligno: Experiencia clínicopatológica en 247 casos. *Rev Chil Enf Respir* 2010; 26: 134-140.
7. Echevoyen-Carmona R. Epidemiología clínica del mesotelioma pleural maligno en el INER. *Neumol Cir Torax* 2012; 71 (3): 219-225.
8. Ruffie P. Pleural mesothelioma. *Current Opinion in Oncology*. 1992;4(2):334–42. doi:10.1097/00001622-199204000-00015
9. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and treatment of cancer experience. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(1):145–52. doi:10.1200/jco.1998.16.1.145
10. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thoracic Surgery Clinics*. 2004;14(4):469–77. doi:10.1016/j.thorsurg.2004.06.011
11. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(10):957–65. doi:10.1097/jto.0b013e31815608d9
12. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998;113(3):723–31. doi:10.1378/chest.113.3.723
13. Clark GM, Zborowski DM, Culbertson JL, Whitehead M, Savoie M, Seymour L, et al. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with Erlotinib. *Journal of Thoracic Oncology*. 2006;1(8):837–46. doi:10.1016/s1556-0864(15)30414-7

14. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of Erlotinib. *Molecular Oncology*. 2007;1(4):406–12. doi:10.1016/j.molonc.2007.12.001
15. Yin W, Zheng G, Yang K, Song H, Liang Y. Analysis of prognostic factors of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1). doi:10.1186/s12957-018-1350-5
16. Van Gerwen M, Alpert N, Wolf A, Ohri N, Lewis E, Rosenzweig KE, et al. Prognostic factors of survival in patients with malignant pleural mesothelioma: An analysis of the National Cancer Database. *Carcinogenesis*. 2019;40(4):529–36. doi:10.1093/carcin/bgz004
17. Steele JP, Rudd RM. Malignant mesothelioma: Predictors of prognosis and clinical trials. *Thorax*. 2000;55(9). doi:10.1136/thorax.55.9.725a
18. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC Staging Committee. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(6):856–64. doi:10.1097/jto.000000000000181
19. Davidson B. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Human Pathology*. 2015;46(6):789–804. doi:10.1016/j.humpath.2015.02.006
20. Habougit C, Trombert-Paviot B, Karpathiou G, Casteillo F, Bayle-Bleuez S, Fournel P, et al. Histopathologic features predict survival in diffuse pleural malignant mesothelioma on pleural biopsies. *Virchows Archiv*. 2017;470(6):639–46. doi:10.1007/s00428-017-2109-z
21. Simsek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Tumor Biology*. 1996;17(1):1–4. doi:10.1159/000217960
22. Creaney J, Dick IM, Robinson BW. Comparison of Mesothelin and fibulin-3 in pleural fluid and serum as markers in malignant mesothelioma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015;21(4):352–6. doi:10.1097/mcp.000000000000167
23. Linch M, Gennatas S, Kazikin S, Iqbal J, Gunapala R, Priest K, et al. A serum mesothelin level is a prognostic indicator for patients with malignant mesothelioma in routine clinical practice. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-674
24. Eyster KM. The estrogen receptors: An overview from different perspectives. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1–10. doi:10.1007/978-1-4939-3127-9_1
25. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERA) and beta (ERB): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13–29. doi:10.1016/j.steroids.2014.06.012
26. Mal R, Magner A, David J, Datta J, Vallabhaneni M, Kassem M, et al. Estrogen receptor beta (ERB): A ligand activated tumor suppressor. *Frontiers in Oncology*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.587386
27. Pinton G, Brunelli E, Murer B, et al. Estrogen Receptor-B Affects the Prognosis of Human Malignant Mesothelioma. *Cancer Res* 2009; 69: 4598-4604.

28. Manente AG, Pinton G, Zonca S, *et al.* Intracellular lactate-mediated induction of estrogen receptor beta (ER β) in biphasic malignant pleural mesothelioma cells. *Oncotarget* 2015; 6: 25121-25134
29. Pinton G, Manente AG, Daga, A, *et al.* Agonist activation of estrogen receptor beta (ER β) sensitizes malignant pleural mesothelioma cells to cisplatin cytotoxicity. *Mol Cancer* 2014; 13: 227
30. Pinton G, Thomas W, Bellini P, *et al.* Estrogen Receptor β Exerts Tumor Repressive Functions in Human Malignant Pleural Mesothelioma via EGFR Inactivation and Affects Response to Gefitinib. *PLoS ONE* 2010; 5 (11): e14110
31. Rodríguez-Cid J, García-Acevedo O, Benjamin-Contreras J, Bonilla-Molina D, Flores-Mariñelarena R, Martínez-Barrera L *et al.* Expression of estrogen receptor beta (ER β) and its prognostic value in pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(4):1456-1464.
32. Rosen LE, Karrison T, Ananthanarayanan V, Gallan AJ, Adusumilli PS, Alchami FS, *et al.* Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: A multi-institutional study. *Modern Pathology*. 2018;31(4):598–606. doi:10.1038/modpathol.2017.170
33. Mann S, Laucirica R, Carlson N, Younes PS, Ali N, Younes A, *et al.* Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Human Pathology*. 2001;32(1):113–8. doi:10.1053/hupa.2001.21506
34. Croft PR, Lathrop SL, Feddersen RM, Joste NE. Estrogen receptor expression in papillary urothelial carcinoma of the bladder and ovarian transitional cell carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2005;129(2):194–9. doi:10.5858/2005-129-194-ereipu
35. Hicks D, Dell’Orto P, Falzon M, Hoff KD, Levy YY, McMahon L, *et al.* Immunohistochemical performance of estrogen and progesterone receptor antibodies on the dako omnis staining platform: Evaluation in Multicenter Studies. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25(5):313–9. doi:10.1097/pai.0000000000000311
36. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (checkmate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10272):375–86. doi:10.1016/s0140-6736(20)32714-8

FIGURAS Y TABLAS

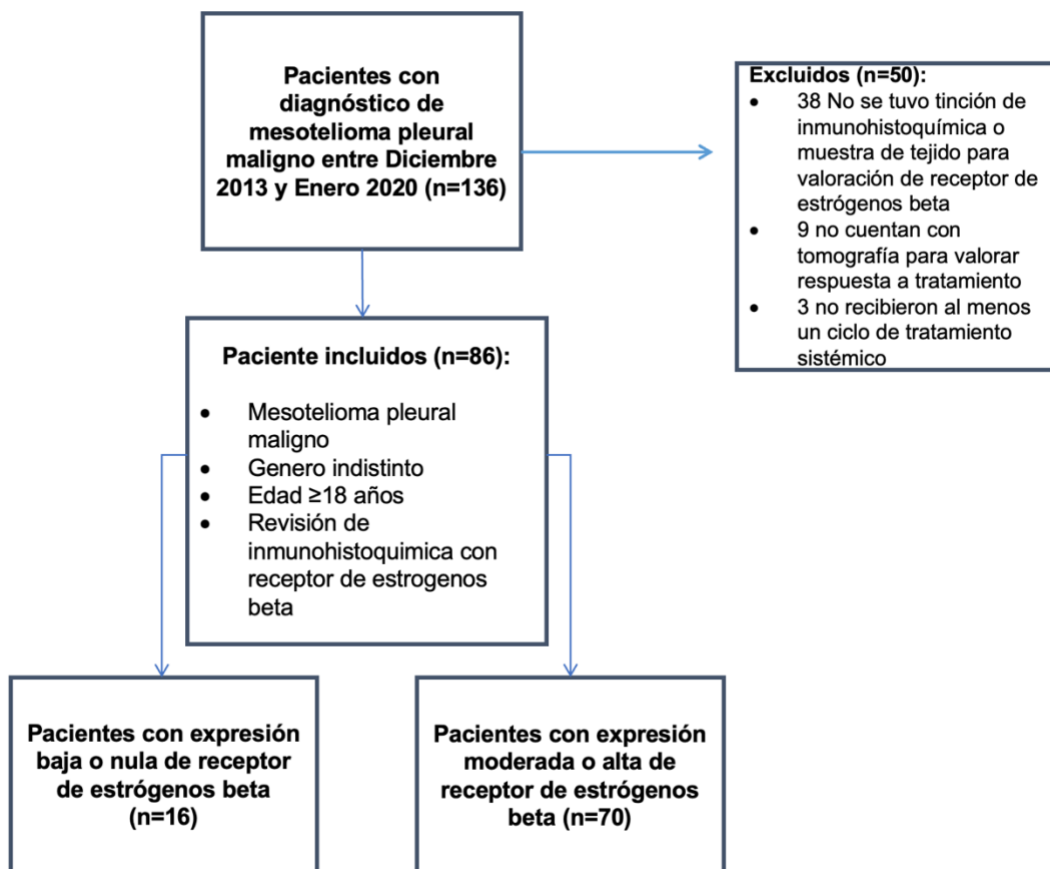
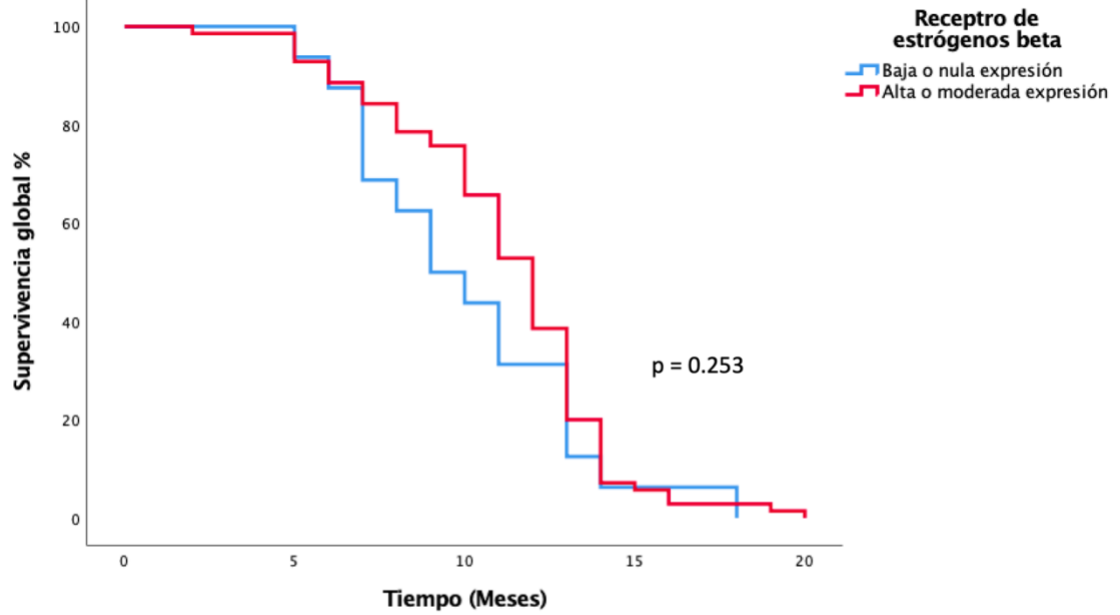


Figura 1. Diagrama de flujo de población de estudio

Tabla 1. Características basales de 86 pacientes diagnosticados con mesotelioma pleural maligno y divididos por expresión de receptor de estrógenos beta

| | Baja o nula expresión (n=16) | Moderada o alta expresión (n=70) | Todos (n=86) | Valor p |
|--|------------------------------------|---|-----------------|---------|
| Edad, promedio (± desviación estandar) | 64.31 (± 11.15) | 67.36 (± 8.56) | 66.79 (± 9.1) | 0.2294 |
| Sexo, % | | | | 0.516 |
| Mujer | 5 (31.25) | 28(40) | 33(38.4) | |
| Hombre | 11 (68.75) | 42(60) | 53(61.6) | |
| ECOG, % | | | | 0.008 |
| 0 | 1 (6.25) | 0 (0) | 1(1.2) | |
| 1 | 6 (37.5) | 16 (22.86) | 22 (25.6) | |
| 2 | 6 (37.5) | 51 (72.86) | 57 (66.3) | |
| 3 | 3 (18.75) | 3 (4.29) | 6 (7) | |
| Hipertensión arterial sistémica, % | 7 (43.75) | 31 (44.29) | 38 (44.2) | 0.969 |
| Diabetes Mellitus, % | 4 (25) | 17 (24.29) | 21 (24.4) | 0.952 |
| Índice de Charlson promedio (± desviación estandar) | 5.06 (± 2.41) | 5.29 (± 1.76) | 5.24 (± 1.89) | 0.6716 |
| Exposición asbesto, % | 8 (50) | 42 (60) | 50 (58.1) | 0.464 |
| Tabaquismo, | | | | 0.009 |
| Negado, % | 4 (25) | 24 (34.29) | 28 (32.6) | |
| Ex fumador (>1 mes), % | 5 (31.25) | 39 (55.71) | 44 (51.2) | |
| Fumador actual, % | 5 (31.25) | 4 (5.71) | 9 (10.5) | |
| Fumador pasivo, % | 2 (12.5) | 3 (4.29) | 5 (5.8) | |
| Estadio clínico, % | | | | 0.946 |
| IA | 2 (12.5) | 7 (10) | 9 (10.5) | |
| IB | 1 (6.25) | 9 (12.86) | 10 (11.6) | |
| II | 3 (18.75) | 13 (18.57) | 16 (18.6) | |
| III | 7 (43.75) | 31 (44.29) | 38 (44.2) | |
| IV | 3 (18.75) | 10 (14.29) | 13 (15.1) | |
| Quimioterapia, % | | | | 0.644 |
| Pemetrexed/Cisplatino | 3 (18.75) | 5 (7.14) | 8 (9.3) | |
| Gemcitabina/Carboplatino | 3 (18.75) | 11 (15.71) | 14 (16.3) | |
| Pemetrexed/Carboplatino | 7 (43.75) | 43 (61.43) | 50 (58.1) | |
| Gemcitabina | 2 (12.5) | 5 (7.14) | 7 (8.1) | |
| Gemcitabina/Cisplatino | 1 (6.5) | 5 (7.14) | 6 (7) | |
| Vinorelbine/Cisplatino | 0 (0) | 1 (1.43) | 1 (1.2) | |
| Histología, % | | | | 0.619 |
| Epitelioide | 16 (100) | 66 (94.29) | 82 (95.3) | |
| Sarcomatoide | 0 (0) | 2 (2.86) | 2 (2.3) | |
| Bifásico | 0 (0) | 2 (2.86) | 2 (2.3) | |
| Patrón, % | | | | 0.378 |
| Sólido | 13 (81.25) | 56 (80) | 69 (80.2) | |
| Acinar | 1 (6.25) | 5 (7.14) | 6 (7) | |
| Mixto | 0 (0) | 2 (2.86) | 2 (2.3) | |
| Tubulopapilar | 0 (0) | 3 (4.29) | 3 (3.5) | |
| Pleomorfico | 1 (6.25) | 0 (0) | 1 (1.2) | |
| Micropapilar | 1 (6.25) | 2 (2.86) | 3 (3.5) | |
| Sarcomatoide | 0 (0) | 2 (2.86) | 2 (2.3) | |

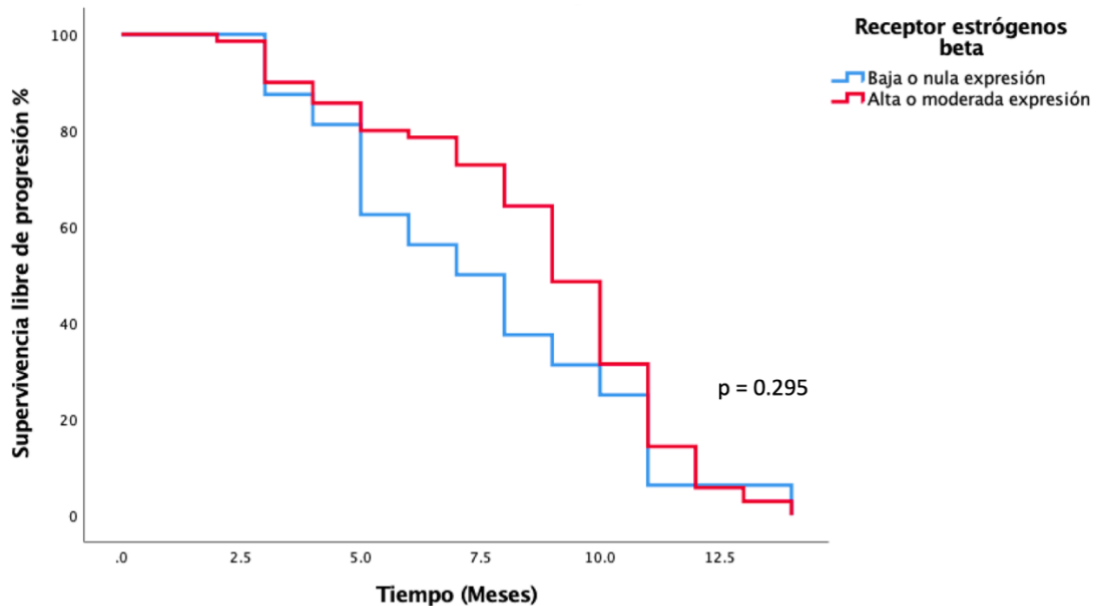
| Tabla 2. Respuesta a tratamiento según RECIST y mediana de supervivencia de acuerdo a expresión ERB | | | |
|--|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| | Baja o nula expresión | Alta y moderada expresión | Valor p |
| Respuesta parcial (RP) | 4 (25%) | 13 (18.57%) | 0.935 |
| Respuesta completa (RC) | 1 (6.25%) | 4 (5.71%) | |
| Enfermedad estable (E) | 9 (56.25%) | 45 (64.29%) | |
| Progresión de la enfermedad | 2 (12.5%) | 8 (11.43%) | |
| Tasa de control de enfermedad (RP + RC + E) | 14 (87.5%) | 62 (88.57%) | 0.904 |
| Supervivencia global (meses) | 9 | 12 | 0.253 |
| Supervivencia libre de progresión (meses) | 7 | 9 | 0.295 |



Número en riesgo

| | | | | | |
|---------------------------|----|----|----|----|---|
| Expresión nula o baja | 16 | 16 | 10 | 2 | 0 |
| Expresión moderada o alta | 70 | 69 | 55 | 14 | 2 |

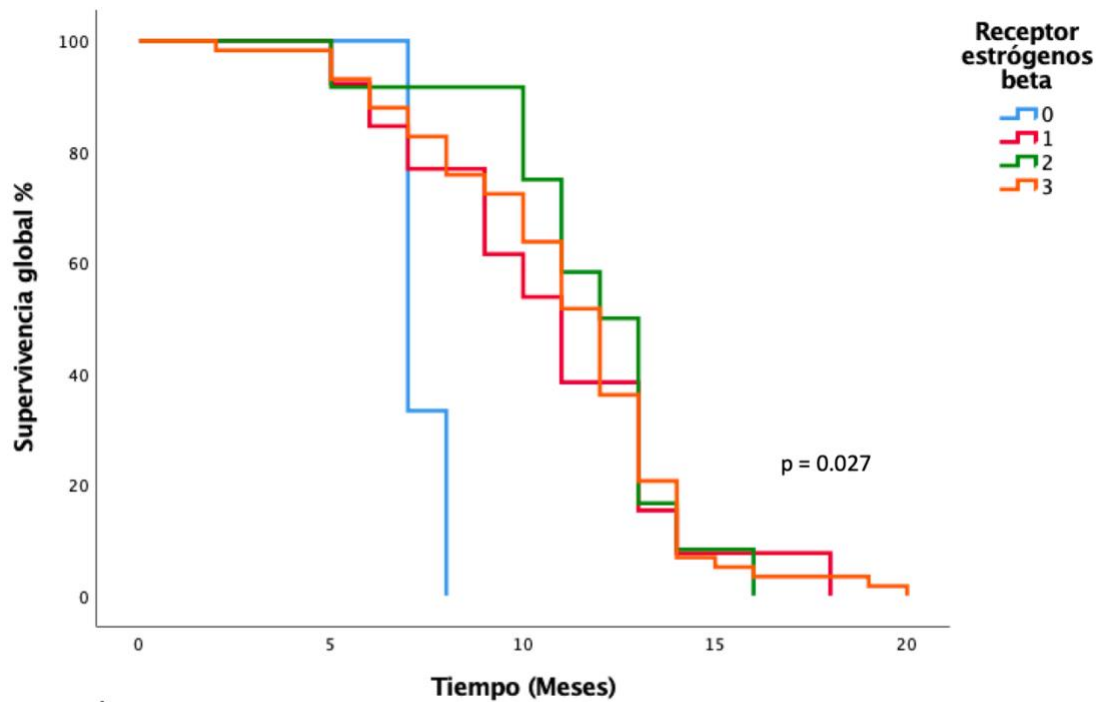
Figura 2. Supervivencia global en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno y expresión alta o moderada ERB contra aquellos con baja o nula expresión.



Número en riesgo

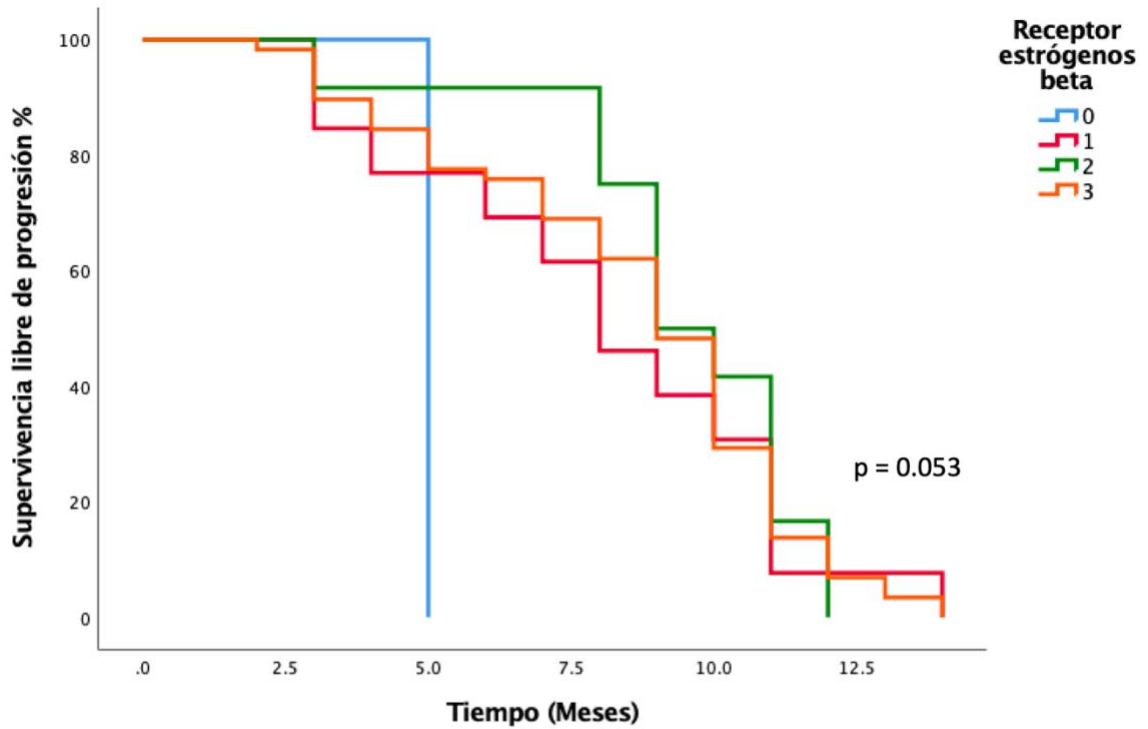
| | | | | | | |
|---------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Expresión nula o baja | 16 | 16 | 14 | 9 | 6 | 4 |
| Expresión moderada o alta | 70 | 70 | 63 | 55 | 45 | 10 |

Figura 3. Supervivencia libre de progresión en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno y expresión alta o moderada ERB contra aquellos con baja o nula expresión.



| | Número en riesgo | | | | |
|--------|------------------|----|----|----|----|
| | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 |
| REB 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| REB +1 | 13 | 13 | 10 | 2 | 0 |
| REB +2 | 12 | 12 | 11 | 2 | 0 |
| REB +3 | 58 | 57 | 44 | 12 | 2 |

Figura 4. Supervivencia global en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno por grados de intensidad en expresión de ERB.



Número en riesgo

| | | | | | | |
|--------|----|----|----|----|----|---|
| REB 0 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| REB +1 | 13 | 13 | 11 | 9 | 6 | 4 |
| REB +2 | 12 | 12 | 11 | 11 | 3 | 2 |
| REB +3 | 58 | 58 | 52 | 44 | 36 | 8 |

Figura 5. Supervivencia libre de progresión en meses, comparando pacientes con mesotelioma pleural maligno por grados de intensidad en expresión de ERB.

Tabla 3. Modelo de riesgos proporcionales de Cox de supervivencia global (n=86)

| Variable | Cociente de riesgo | Intervalo de confianza 95% | Valor p |
|---|--------------------|----------------------------|---------|
| Expresión de receptor de estrógenos beta | | | |
| Baja o nula expresión | | 1 | |
| Alta y moderada expresión | 0.57 | 0.28-1.17 | 0.125 |
| Sexo | | | |
| Hombre | | 1 | |
| Mujer | 1.30 | 0.69-2.46 | 0.421 |
| Índice de Charlson | 1.15 | 0.97-1.38 | 0.109 |
| Histología | | | |
| Epiteloide | | 1 | |
| Sarcomatoide | 2.03 | 0.46-8.87 | 0.347 |
| Mixto | 8.63 | 0 | 1 |
| Patrón | | | |
| Sólido | | 1 | |
| Acinar | 1.83 | 0.52-6.45 | 0.352 |
| Mixto | 57.07 | 5.36-607.24 | 0.001 |
| Tubulopapilar | 1.57 | 0.20-12.61 | 0.672 |
| Pleomórfico | 21.72 | 2.01-234.65 | 0.011 |
| Micropapilar | 5.07 | 1.12-22.99 | 0.035 |

Tabla 4. Modelo de riesgos proporcionales de Cox de supervivencia libre de progresión (n=86)

| Variable | Cociente de riesgo | Intervalo de confianza 95% | Valor p |
|---|--------------------|----------------------------|---------|
| Expresión de receptor de estrógenos beta | | | |
| Baja o nula expresión | | 1 | |
| Alta y moderada expresión | 0.69 | 0.39-1.22 | 0.204 |
| Sexo | | | |
| Hombre | | 1 | |
| Mujer | 1.62 | 0.98-2.66 | 0.059 |
| Índice de Charlson | 1.26 | 1.09-1.45 | 0.002 |
| Histología | | | |
| Epiteloides | | 1 | |
| Sarcomatoide | 2.09 | 0.49-8.83 | 0.317 |
| Mixto | 0.20 | 0.02-1.76 | 0.146 |
| Patrón | | | |
| Sólido | | 1 | |
| Acinar | 3.91 | 1.51-10.11 | 0.005 |
| Mixto | 11.28 | 1.23-103.73 | 0.032 |
| Tubulopapilar | 2.30 | 0.66-7.99 | 0.188 |
| Pleomórfico | 11.58 | 1.33-101.15 | 0.027 |
| Micropapilar | 4.04 | 1.20-13.66 | 0.025 |

Tabla 5. Modelo de regresión logística multinomial para mejor respuesta a tratamiento por RECIST (n=86)

| | Razón de riesgo relativo | Intervalo de confianza 95% | Valor p |
|---|--------------------------|----------------------------|---------|
| Modelo para respuesta parcial | | | |
| Edad | 0.99 | 0.91-1.09 | 0.972 |
| Sexo | | | |
| Hombre | | 1 | |
| Mujer | 0.66 | 0.19-2.31 | 0.518 |
| Expresión de receptor de estrógenos beta | | | |
| Baja o nula expresión | | 1 | |
| Alta y moderada expresión | 0.71 | 0.16-3.08 | 0.649 |
| Índice de Charlson | 0.63 | 0.32-1.21 | 0.164 |
| Índice tabáquico | 1.02 | 0.97-1.08 | 0.468 |
| Modelo para respuesta completa | | | |
| Edad | 0.86 | 0.67-1.10 | 0.229 |
| Sexo | | | |
| Hombre | | 1 | |
| Mujer | 0.40 | 0.03-4.53 | 0.458 |
| Expresión de receptor de estrógenos beta | | | |
| Baja o nula expresión | | 1 | |
| Alta y moderada expresión | 3.33 | 0.14-77.21 | 0.453 |
| Índice de Charlson | 0.47 | 0.09-2.61 | 0.389 |
| Índice tabáquico | 1.02 | 0.91-1.15 | 0.735 |
| Modelo para progresión de la enfermedad | | | |
| Edad | 0.87 | 0.78-0.98 | 0.017 |
| Sexo | | | |
| Hombre | | 1 | |
| Mujer | 2.04 | 0.39-10.72 | 0.402 |
| Expresión de receptor de estrógenos beta | | | |
| Baja o nula expresión | | 1 | |
| Alta y moderada expresión | 0.89 | 0.12-6.06 | 0.907 |
| Índice de Charlson | 1.80 | 1.21-2.69 | 0.004 |
| Índice tabáquico | 0.99 | 0.91-1.09 | 0.895 |