

DETERMINACIÓN DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS Y CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA EN 24 CASOS DE CÁNCER DE MAMA

¹Linda B. Mora de Ferielli, ¹Ana J. Dávila de Arriaga, ²Gabriela Arata de Bellabarba,
²Ana María Montarroso, ²Carmen Zoraida Molina, ³Cristina Kleiss

1 Departamento de Anatomía Patológica. 2 Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Departamento de Fisiopatología. 3 Cátedra de Embriología, Departamento de Morfológicas. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. Trabajo financiado por el CDCHT, Proyecto M-353.

Resumen

La determinación de receptores estrogénicos (RE) es esencial para el manejo clínico y terapéutico de las pacientes con carcinoma mamario. En nuestro estudio se correlacionó el resultado obtenido de la cuantificación de receptores estrogénicos (RE), por el método inmunoenzimático (ELISA), con la histopatológica, en 24 biopsias mamarias con diagnóstico de cáncer de mama. En 17 de las muestras (71%) la concentración de RE fue superior a 10 fmol/mg de las cuales, 14 se correspondieron con el histológico de carcinoma ductal infiltrante y el resto con el tipo lobulillar. En 7 de las biopsias (29%) la concentración de RE fue menor de 10 fmol/mg y la histopatología de 5 de ellas, se correspondió a carcinoma tipo ductal infiltrante seroso y 2 fueron carcinomas indiferenciados. La mayor frecuencia histopatológica observada fue el carcinoma ductal infiltrante (79%) y en el 74% de ellos el RE fue positivo. Queremos destacar la necesidad de incluir la determinación de los RE en toda paciente con patología mamaria maligna, ya que es un parámetro fundamental para decidir la terapéutica.

Palabras claves: Glándula mamaria, carcinoma, receptor estrogénico, histopatología.

Abstract

Correlation of estrogen receptor expression and histopatology in 24 cases of breast cancer.

The determination of estrogen receptors (ER) is essential in the clinical management of breast cancer. Biochemical determination using well characterized monoclonal antibodies (ELISA) is a valid alternative in tile determination of receptor status. The present study correlates the results of estrogen receptors with histopatology in 24 biopsies of breast carcinoma. Of these cases, 17(71%) had ER levels of more than 10 fmol/mg. Of these, 5 cases had a diagnosis of infiltrating ductal carcinoma and 2 were indifferntiated tumors. The highest frequency of ER positivity was in the infiltrating ductal carcinoma (74%). We believe that the determination of ER status should be included in the histopatology report in cases of breast carcinoma, because this information is essential to institute appropriate therapy.

Key words: Breast, carcinoma, estrogen receptor, histopatology.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento, el desarrollo y la función de la glándula mamaria están regidos por un complejo conjunto de factores endocrinos, paracrinós y autocrinos. En el tropismo general de la mama intervienen: la hormona del crecimiento, la insulina, los glucocorticoides, la tiroxina y la somatropina. La prolactina junto al lactógeno placentario inducen la producción y secreción láctea y los esteroides sexuales regulan el crecimiento mamario. Los estrógenos, estimulan la proliferación ductal y la progesterona interviene en el desarrollo alveolar (Jones 1991).

La acción de los esteroides sexuales a nivel celular requiere de la interacción de la hormona con una proteína aceptora específica (receptor); como resultado de la interacción hormona-receptor, aumenta la afinidad del receptor por el núcleo. El receptor activado se une sobre una región específica en el DNA induciendo la expresión de genes específicos (Spelsberg y col. 1989; Gorky y

col. 1993.).

La tendencia actual en el manejo del cáncer mamario toma en consideración una serie de variables antes de decidir la terapéutica adecuada. Además del tamaño del tumor, del tipo histopatológico y del grado de diferenciación nuclear se requiere la detección y/o la cuantificación de receptores a estrógenos ya que el cáncer de mama es, por lo general, hormono-dependiente y, por lo tanto, su regresión puede ser modulada de acuerdo con una terapia endocrina adecuada (Sledge y McGuire 1983, Van Landeghem y col. 1985, Wong y col. 1992, Harland y col. 1983).

El objetivo de este trabajo fue implementar la cuantificación de receptores estrogénicos, por el método de inmunoenzimático (ELISA) en biopsias mamarias y relacionarlo con el tipo histopatológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra: A 24 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se les tomó, durante el acto quirúrgico, dos muestras biopsicas del tejido tumoral; una se congeló en nitrógeno líquido, para la determinación de los RE y la otra en formol para el estudio histopatológico. La muestra para RE, fue trasladada al laboratorio y almacenado a -70°C hasta su procesamiento.

Cuantificación de los receptores estrogénicos: éstos fueron determinados por el método inmunoenzimático usando el protocolo y las condiciones estipuladas en el Kit (ER-EIA) comercial (Abbott). A continuación se describe brevemente la metodología utilizada. La muestra de tejido se pesó y luego se homogenizó en 7 vol (W/v) de TEM-Mo buffer (10 mmol/l Tris, 1,5 mmol/l Na_2MoO_4 , pH 7,4 a 20°C) en un Politrón. El homogeneizado se centrifugó a $100.000 \times g$ durante 60 min. a 2°C . El sobrenadante libre de grasa fue utilizado para la determinación de RE. Una alícuota de $100\mu\text{l}$ del sobrenadante, con una concentración de proteínas entre 1 y 2 g/l se incubó con las esferas cubiertas con el anticuerpo monoclonal, durante 18 horas a 0°C . Terminada la incubación, se lavaron las esferas y se realizó la reacción colométrica. Se determinó la absorbancia de 492 nm. Se consideraron positivos los valores superiores a 10.0 fmol/mg de proteína.

Procesamiento de la muestra para el estudio histo-patológico: las muestras fueron incluidas en parafina según el procedimiento de rutina. Se hicieron cortes de 4μ los cuales fueron coloreados con hematoxilina y eosina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 24 biopsias procesadas, 19 (79%) fueron clasificadas como carcinoma ductal infiltrante; 3(13%) como carcinoma lobulillar y 2(8%) carcinoma indiferenciado (Fig. 1). La frecuencia de presentación de los diferentes tipos histopatológicos fue similar a la obtenida en otros estudios (Vaella 1989, Howat y col. 1983).

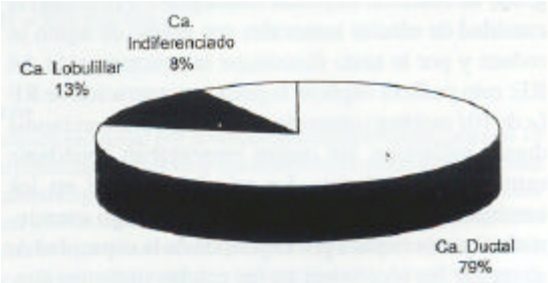


Figura 1. Frecuencia histopatológica en 24 biopsias con cáncer de mama.

En 17 de las biopsias procesadas (71%) la cuantificación de RE (Fig. 2) fue mayor de 10 fmol/mg (positiva) y en 7 de los casos (29%) la concentración de RE fue menor de 10 fmol/mg (negativo). Leglerco y col. 1975, encontraron la presencia de RE en el 73% de los carcinomas mamarios y sugieren que la determinación cuantitativa del receptor estrogénico es importante para establecer la dependencia hormonal del carcinoma.

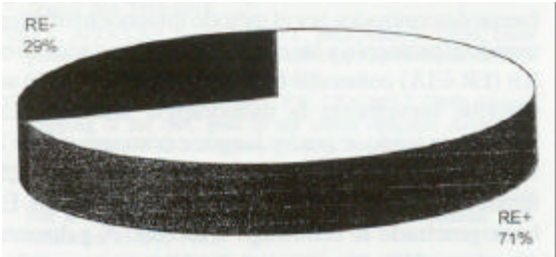


Figura 2. Concentración de RE en 24 biopsias con cáncer de mama.

Al relacionar el tipo histopatológico del cáncer de mama con el contenido de RE observamos (Fig. 3) que de 19 casos con carcinoma ductal infiltrante 14 fueron RE positivo (74%) mientras que en 5 casos (26%) el contenido de RE fue negativo ($<10 \text{ fmol/g}$). Los 3 casos con carcinoma tipo lobulo fueron RE positivos y los 2 casos de carcinoma indiferenciado se caracterizaron por la ausencia de RE. Aunque estadísticamente no se ha demostrado una correlación positiva entre la presencia del RE y el tipo histológico, Howatt y col. 1983 encontraron que todos los carcinomas ductales tenían RE y al igual que otros autores (Rosen y col. 1975, Antoniadess&Spector 1979, Rassmussen y col. 1981) también observaron una alta incidencia de RE en los carcinomas ductales infiltrantes. En nuestro estudio no todos los carcinomas ductales fueron RE positivo, el 26% fueron negativos. Una de las condiciones necesarias para la determinación de receptores citosólicos por método bioquímicos (ELISA) es la homogeneidad del tejido acompañada por una alta celularidad (Hanna 1989); si el tumor epitelial, presenta un alto grado de reacción estromal desmoplásica (fibrosis) la cantidad de células tumorales por gramo de tejido se reduce y por lo tanto disminuye la concentración del RE: esto pudiera explicar la poca concentración de RE ($<10 \text{ fmol/mg}$) obtenida en los 5 casos de carcinoma ductal infiltrante, las cuales presentaban abundante estroma desmoplásico. La ausencia de

RE en los carcinomas indiferenciados, es un hallazgo característico que se explica por la pérdida de la capacidad de sintetizar los receptores en las células malignas altamente indiferenciadas (Sledge & McGuire 1983, Van Landeghem y col. 1985).

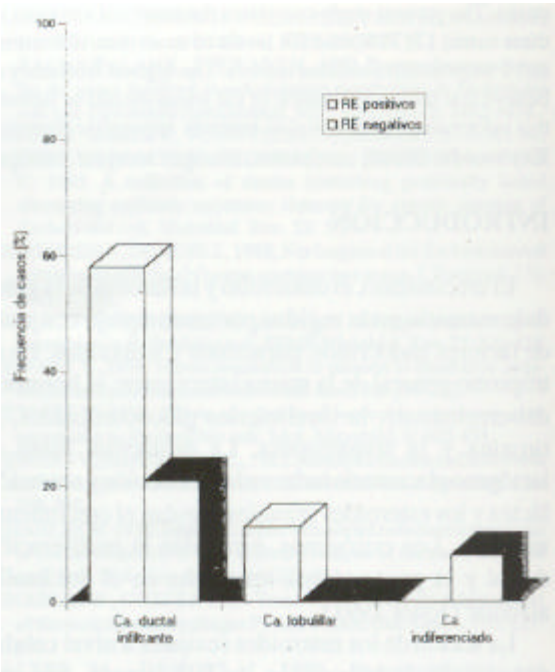


Figura 3: Relación entre tipo histopatológico y el contenido de receptores estrogénicos

También se ha observado que en las mujeres postmenopausicas, con carcinoma mamario, la frecuencia y la concentración de RE es mayor que en las mujeres premenopausicas (Alexieva-Figush 1988). En nuestro estudio, de las 24 biopsias con carcinoma mamario, el 71% de los casos fueron RE positivos y la edad promedio de estas pacientes fue de 54 años.

Los resultados obtenidos muestran que la determinación de RE por enzaimunoen ensayo es una técnica accesible, cuyos resultados son cónsonos con lo reportado en la literatura; la mayor frecuencia de neoplasia maligna de la mama se correspondió al tipo histológico ductal infiltrante, la mayoría de los cuales fueron RE positivo mientras que, el carcinoma indiferenciado se caracterizó por la ausencia de RE, Habiendo demostrado la importancia de conocer, en el cáncer de mama, el nivel de los RE para establecer una terapéutica adecuada (Alexieva y col. 1988, Harland y col. 1992) creemos importante destacar la necesidad de implementar como técnica de rutina la determinación de RE en todas las biopsias de patología mamaria.

REFERENCIAS

ALBXIEVA-FIGUSH J.,VAN-PUTTEN W. L J., BLANKESTEIN M. A., WIJST J. B., KLIJN J. G. M. 1988. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 61: 758-768.

ANTONIADES K., SPECTOR H. 1979. Correlation of oestrogen receptors levels with histology and cytomorphology in human mamary cancer. *Am. J. Clin. Pathol* 71: 497-451.

GORSKY J., FURLOW J.D., URDOCHF., FRFFSH M., KANEKO K., YING C., MALAYER J.R. 1993. Perturbations in the model of estrogen receptor regulation of gene expression. *Biol. Reprod.* 48: 8-14.

HANNA W., MOBBS. B. 0.1989. Comparative evaluation of ER-ICA and enzyme immunoassay for the quantitation of estrogen receptors in breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol* 91: 182-186.

HARLAND R.N.L, BARNERS D.M. HOWELL, A., RIBEIRO C. G., TAYLOR, J., SELLWOO R.A. 1983. Variation of receptor status in cancer of the breast. *Br. J. Cancer* 47: 511-515.

HOWATT J. M. T., BARNES D. M., HARRIS M.,SWINDELL R. 1983. The association of cytosol oestrogen and progesterone receptors with histological features of breast cancer and early recurrence of disease. *Br. J. Cancer* 47: 629-640.

JONES R.E. 1991. *Human Reproductive Biology*. Academic Press. San Diego. California~ U.S.A. 65 p.

LECLERCO G., HEUSON J.C. 1977. Therapeutic significance of sex-steroid hormone receptors in the tratment of breast cancer. *Europ. J. Cancer* 13: 1205-1215.

LECRERCO G., HEUSON J.C., DEBOEL M. C., MATTHEIEM W. H. 1975. Oestrogen receptors in breast cancer: a changing concept. *Br. Med. J.* 1:185-189.

RASMUSSEN B. B., ROSE C., THORPE S. M., HOU-JENSEN K., DAEHNFELDT J. L 1981. Histopathological characteristics and oestrogen receptor content in primary breast cancer. *Vichows Arch (Pathol Anat)* 390: 347-350.

ROSEN P. P., MENENDEZ-BOTET C. J., NISSELBAUM J. S.1975. Phatological review of breast lesions analysed for estrogen receptor protein. *Cancer Res* 35: 3187-3192.

SLEDGE G. W., MCGUIRE W. L 1983. Steroid hormone in human breast cancer. *Adv. Cancer Res.* 38: 61-75.

SPELSBERG T. C., RORIES C., REJMAN J. J., GOLDBERGER A., FINK K., LAU C.K., COLVARD C. S., WISEMAN G.1989. Steroid action on gene expression: possible roles of regulatory genes and nuclear acceptor sites. *Biol. Reprod.* 40: 54-69.

VAELLOV. 1989. Cáncer de mama y estrógenos. *Acta Ginecol* 46: 423-432.

VAN LANDEGHEM A. A. J., POORTMAN J., NABUURS M., THIJSENJ. H.H. 1985. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res.* 45: 2900-2906.

WONG W. W., VIJAYAKUMAR S., WEICHSELBAUM R. R. 1992. Prognostic indicators in node-negative early stage breast cancer. *Am. J. Med.* 92: 539-548.