

Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama

Francisco Cammarata-Scalisi¹, Pierina Petrosino², Maribel Balza³, Asmiria Arenas de Sotolongo², Melisse Milano², Frances Stock⁴, José Luís Valderrama-Landaeta⁴

¹Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría; ²Departamento de Anatomía Patológica; ³Postgrado de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Los Andes; ⁴Unidad de Oncología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido Julio 15, 2008. Aceptado Julio 31, 2008

DETERMINATION OF HORMONE RECEPTORS IN BREAST CANCER

Resumen

En este reporte evaluamos la determinación de receptores hormonales mediante ensayo inmunohistoquímico (IHC), como práctica estándar en la valoración de pacientes con cáncer primario de mama y marcador tumoral útil en el pronóstico y selección del tratamiento. Con este propósito se estudiaron un total de 95 biopsias con diagnóstico de cáncer de mama, excluyéndose aquellas muestras que no reunieron los requisitos mínimos, seleccionándose 50 especímenes. La IHC se realizó a la muestra más representativa del tejido tumoral mamario, con reactivos del kit DAKO ER/PR System código K1900, que consiste en marcar con un complejo de estreptavidina-biotina peroxidasa los receptores para su demostración cualitativa, siendo ocho veces más sensible que otros métodos IHC. La presencia de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en la población total en estudio fue del 58%, RE-/RP- 40% y RE+/RP- 2%. El grupo etario con mayor porcentaje de RE+/RP+ es el de 40-49 años con 76.92%. La utilidad de la determinación de los receptores hormonales reside en pronosticar la probabilidad de recurrencia y supervivencia de los pacientes. Hasta la fecha, esta metodología continúa siendo utilizada; sin embargo, es necesaria la evaluación de otros marcadores tumorales para suministrar una información global que ayude a seleccionar el protocolo de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Receptores hormonales, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, carcinoma de mama.

Abstract

The determination of hormone receptors in primary breast cancer was studied by immunohistochemical analysis as a practical standard in the evaluation of patients with this type of tumors, as tumor markers, as well as in the prognosis and treatment selection. A total of 95 biopsies with diagnosis of breast cancer were evaluated, excluding those samples that did not meet the minimum requirements, selecting only 50 specimens. The immunohistochemical analysis was performed in the most representative samples of the mammary tumor with the kit DAKO ER/PR System K1900, that uses streptavidin-biotin horseradish peroxidase complex to label the receptors for its qualitative demonstration; this technique is eight times more sensitive than other immunohistochemical methods. The presence of receptors to estrogen (ER) and progesterone (PR) in the population under study was 58%, ER-/PR- 40%, and ER+/PR- 2%. The group showing a higher percentage of RE+/RP+ was that between 40-49 years with a 76.92%. The usefulness of hormone receptor determination resides in the prognosis of recurrence and survival probabilities of patients. Until now, this methodology is being used; however, it is necessary to evaluate other tumor markers to obtain as much information as possible that could help to select the adequate protocol treatment.

KEY WORDS: Hormone receptors, estrogen receptors, progesterone receptors, breast cancer.

Introducción

En 1889, Schinzinger publicó un breve artículo en el que sugería que el carcinoma de mama es sensible a la acción de las hormonas (citado en 1). En 1896, Beatson en el Hospital Oncológico de Glasgow, describió remisiones en dos mujeres sometidas a una ooforectomía bilateral como tratamiento para el cáncer de mama y aportó nuevas evidencias que sustentan la dependencia hormonal de esta neoplasia (2). En 1961, Folca y col. demostraron la unión de estrógeno radiactivo a tejido tumoral en pacientes operados. Jensen detectó por primera vez receptores estrogénicos (RE) en tumores mamarios humanos (3) y Suárez y col. realizaron el primer estudio de determinación de RE en la población venezolana (4).

En pacientes con cáncer de mama avanzado, los RE constituyen la variable más importante para la predicción de la respuesta a la terapia endocrina; alrededor del 75% de los pacientes con tumores RE(+) responden a dicha terapia, mientras que el 25% restante que no lo hace, posiblemente tengan receptores defectuosos, o bien, que la producción de estos por las células tumorales sea un epifenómeno no relacionado con el crecimiento del tumor (4). A mediados de la década de los 70, con el inicio de la determinación de los receptores de progesterona (RP) se pudo demostrar en diversos ensayos que los RE y RP, constituirían factores de pronóstico importantes (4-9).

Los RE son proteínas intracelulares que al unirse a su ligando favorecen su translocación al núcleo e inducción de la expresión de genes específicos. Ellos poseen tres dominios, a saber: carboxiterminal que se une a la hormona; central que se adhiere al ADN, y aminoterminal que es importante para la transcripción. Los efectos de la combinación hormona-receptor se traducen en una estimulación de la división celular e inducción de la síntesis de otras proteínas. El gen para el RE humano está en el cromosoma 6 y produce dos subunidades de 65 kilodaltones, cada célula

contiene alrededor de 10.000 RE (2,10). Las hormonas esteroides ingresan a las células efectoras por un proceso de difusión pasiva y se combinan con proteínas receptoras específicas en una relación que se caracteriza por un alto grado de afinidad y especificidad por el ligando. El complejo esteroide-receptor debe experimentar un proceso de activación que incluye la fosforilación y otras modificaciones postraduccionales del receptor (1).

Los RE y RP se pueden determinar en forma cualitativa y semicuantitativa en cortes de tejido tumoral y cuantitativamente en el citosol de las células. Entre los métodos que han sido descritos para su determinación tenemos el radioanalítico, los inmunológicos que no usan isótopos radiactivos y que determinan proteínas por medio de anticuerpos específicos; los más utilizados son: inmunohistoquímico (IHC), ensayo inmunoenzimático (ELISA), electroforesis de proteínas, citometría de flujo, entre otros, y ensayos por biología molecular (4). La determinación de los receptores hormonales se convirtió en una práctica estándar en la evaluación de pacientes con cáncer primario de mama. Esta se puede llevar a cabo con precisión en cortes de tejido mamario fijado en formol y embebidos en parafina para realizar el ensayo IHC y los resultados se correlacionan bien con los estudios bioquímicos de carbón recubierto con dextrana (1).

Los tumores RE(+) son a menudo bien diferenciados, diploides con bajos índices proliferativos, tienen una baja propensión para las recurrencias viscerales y frecuentemente responden a la terapia endocrina, los pacientes tienen un curso natural más indolente con supervivencia libre de enfermedad y global más prolongada. En cambio los tumores RE(-) son por lo general pobremente diferenciados, aneuploides, con altos índices proliferativos, tienen mayor recurrencia visceral y usualmente no responden a la manipulación hormonal (2, 11). Se conocen además otros marcadores específicos, determinados igualmente por

técnicas de IHC o biología molecular, cuya expresión se encuentra estrechamente relacionada con el pronóstico y dentro de los que vale la pena mencionar a los mediadores de la proliferación (Ki67, antígeno proliferante, fracción S, índice de timidina), algunos genes supresores (p53 mutado) y factores de crecimiento (c-erb B2), entre otros, y que están actualmente disponibles para propósitos de investigación o incluso para la aplicación clínica en algunos centros especializados (12-15).

Material y métodos

Se evaluaron un total de 95 muestras de biopsias procesadas en el Departamento de Anatomía Patológica del I.A.H.U.L.A., durante el período 1990-1994, con diagnóstico de cáncer de mama en cualquiera de sus presentaciones. Se excluyeron aquellas que no reunieron los requisitos mínimos para determinar los receptores hormonales bajo el ensayo de IHC, seleccionándose para el estudio 50 muestras. La IHC se realizó en el espécimen más representativo del tejido tumoral mamario con reactivos del *kit DAKO ER/PR System* código K1900, que consiste en marcar con un complejo

de estreptavidina-biotina peroxidasa de rábano (CEB) los RE y RP para su demostración cualitativa, siendo ocho veces más sensible que otras técnicas IHC. El fundamento de este método se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales específicos que se fijan al receptor de esteroide, y un segundo anticuerpo marcado con peroxidasa para localizar la primera fijación del anticuerpo monoclonal. La tinción con peroxidasa permite visualizar los receptores tisulares con sus sustratos (16).

Resultados

De los 95 pacientes a quienes se le diagnosticó cáncer de mama durante los años 1990-1994, solamente se estudiaron 50 muestras (52.6%). Los años con mayor incidencia fueron el 93 y 94, con 20 y 23 casos evaluados, respectivamente. El de menor incidencia fue el año 91 con 15 casos. La localización de la tumoración fue en la mama izquierda en 52%. Para el momento en que se realizó el diagnóstico, el grupo etario de mayor relevancia fue el de 40-49 años con 26% de los casos, seguidos por el de 50-59 años con 20% y los de 30-39 años y 60-69 años con 18% cada uno (Fig. 1).

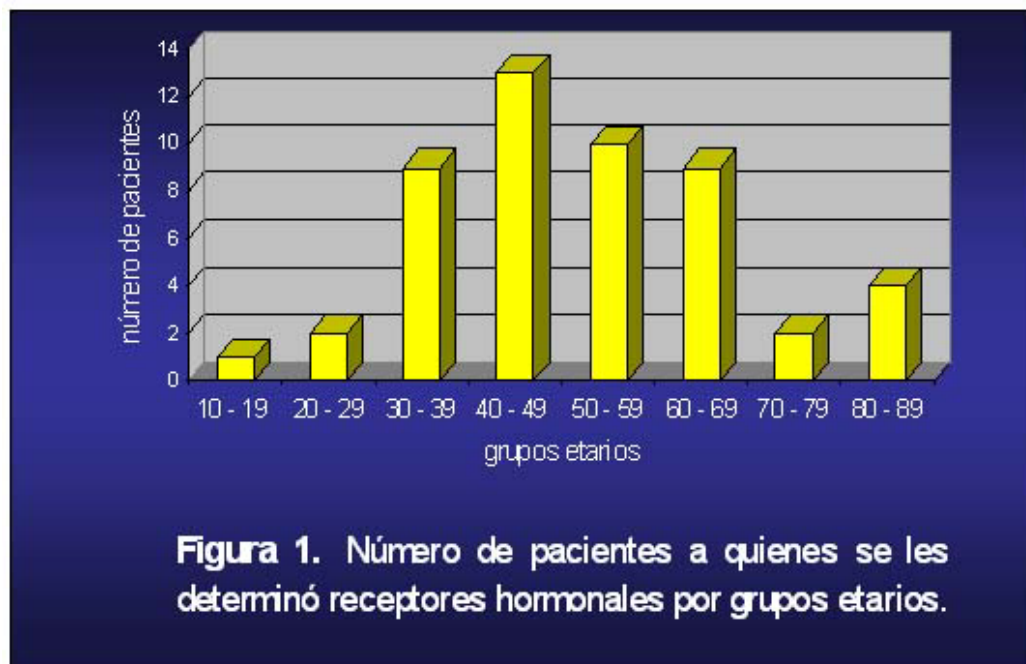


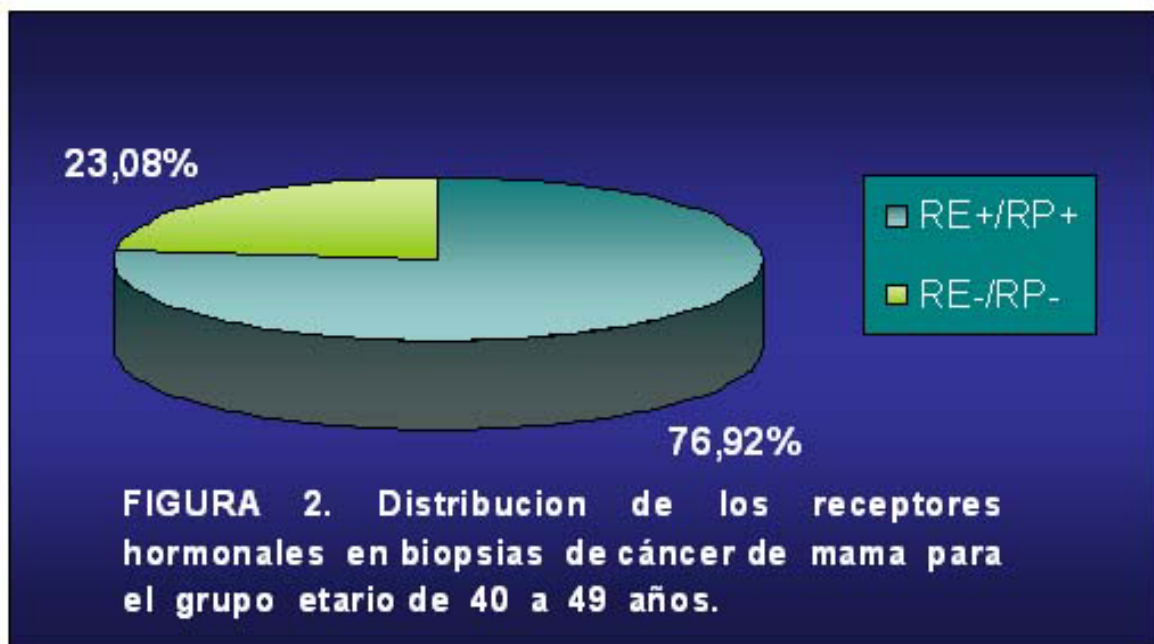
Tabla 1. Distribución de tipos histológicos de carcinoma de mama.

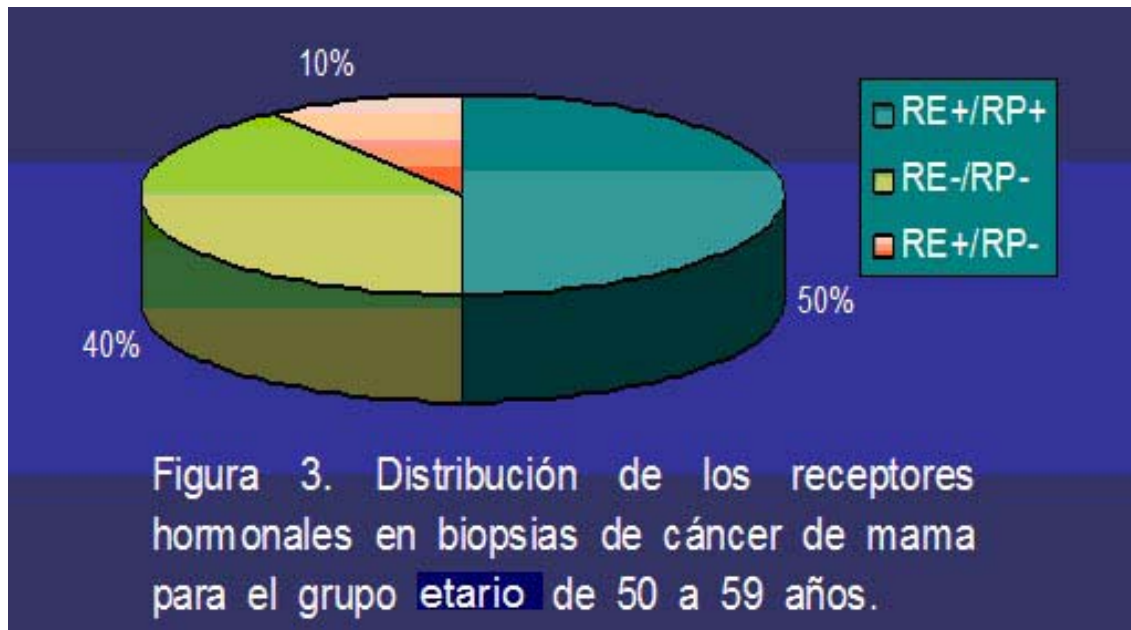
Tipo histológico	%	RE+/RP+ (%)	RE/RP- (%)	RE-/RP- (%)
Carcinoma infiltrante				
Carcinoma ductal	87.6	1.37	-	38.63
Carcinoma medular	4.2	-	50	50
Carcinoma lobulillar	2.1	100	-	-
Carcinoma indiferenciado	2.1	-	-	100
Carcinoma in situ				
Cacinoma ductal	4	0	-	50

Según el tipo histológico, el 96% de los pacientes presentó adenocarcinoma de tipo infiltrante, donde el 87.6% representó el carcinoma ductal infiltrante (CDI), 4.2% carcinoma medular y 2.1% tanto el carcinoma lobulillar como el indiferenciado (Tabla 1). El 46% de las pacientes en estudio eran posmenopáusicas, apareciendo esta entre los 50-54 años en el 56.2%.

La expresión de RE+/RP+ de la población total en estudio fue 58%, RE-/RP- 40% y RE+/RP- 2%. La presencia de RE+/RP+ fue: para los

grupos etarios menores de 39 años del 66.6%, para el de 40-49 años de 76.9%; en este grupo encontramos el mayor número de pacientes con receptores positivos (Fig. 2). La distribución de receptores hormonales en los enfermos entre 50-59 años se encontró como sigue: RE+/RP+, 50%; RE-/RP- 40%, y RE+/RP-, 10% (Fig. 3). El marcador RE+/RP+ para los grupos de 60-69 años y mayores de 70 años fue de 44.4% y 33.3% respectivamente. El RE-/RP- se presentó en los grupos etarios mayores de 70 años en un 66.6%, y en los de 60-69 años en 55.5%.





Discusión

En los países desarrollados una de cada nueve mujeres desarrolla cáncer de mama a lo largo de su vida y la tercera parte de ellas, muere debido a esta neoplasia (17, 18). La incidencia del carcinoma de mama va aumentando significativamente, por lo que es importante controlar y estudiar los diversos factores de riesgo. Es necesario mencionar que la técnica IHC ha aportado muchas ventajas con gran sensibilidad y especificidad. Actualmente es imprescindible la detección de los receptores hormonales en el cáncer de mama, dado que este aspecto forma parte del tratamiento que se le brinda a la paciente (19-22). Las normas prácticas para el cáncer de mama publicadas por la Red Nacional Comprensiva del Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network*), incluye a los RE y RP en las pautas generales para el tratamiento estándar y adyuvante del cáncer de mama. Las comunicaciones presentadas en la Primera Mesa de Trabajo sobre Receptores de Estrógenos en el Cáncer de Mama (*First International Workshop on Estrogen Receptors in Breast Cancer*) indican la necesidad de que se

incrementen los esfuerzos para lograr la uniformidad y control de calidad de los métodos para el análisis de los receptores (1).

La localización de la tumoración fue más frecuente en mama izquierda, lo cual coincide con lo publicado por Robbins y col. (17), así como en otras publicaciones (23). Por otro lado, el grupo etario con mayor relevancia fue el de 40-49 años, siendo este a su vez el que presentó mayor porcentaje de RE+/RP+ (76.92%). La presencia de RE+/RP+ para los grupos etarios de 50-59 años, 60-69 años y los mayores de 70 años, fue de: 50%, 44.4% y 33.3%, respectivamente; esto constituye la principal diferencia de este trabajo con otros anteriormente publicados, donde a medida que avanza la edad de los pacientes, los porcentajes de receptores positivos aumentan. Esta diferencia puede ser debida al menor número de pacientes que se encuentran en los diferentes grupos estudiados.

La utilidad de la determinación de los receptores hormonales en muestras de cáncer de mama reside en pronosticar la probabilidad de recurrencia, supervivencia global de los pacientes y la selección de una terapia adyuvante antiestrogénica (24). Actualmente siguen utilizándose; sin embargo, es necesaria la

evaluación de estos como de otros marcadores tumorales que proporcionen una información global que ayude a seleccionar el protocolo adecuado de tratamiento. Estas recomendaciones son compatibles con guías prácticas, publicadas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, donde se aconseja determinar los niveles de RE y RP en todos los cánceres de mama primarios, y se puedan medir en las lesiones metastásicas; los resultados pueden ayudar a determinar la estrategia terapéutica. En las pacientes premenopáusicas como las posmenopáusicas, el resultado de RE se puede utilizar para identificar aquellas pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse con la hormonoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama recurrente o metastásico. Asimismo la expresión de receptores hormonales es de utilidad para predecir y pronosticar a las pacientes con cáncer de mama.

Correspondencia: Dr. José Luis Valderrama Landaeta, Ave. 26 de Septiembre, Hospital Universitario de los Andes, Unidad de Oncología, Sotano 2. Mérida, Estado Mérida, Venezuela. e-mail: vljoseluis@hotmail.com; centro@cantv.net.

Referencias

1. Copeland, B., Bland, K. 2000. La mama, manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 466-500.
2. Beatson, G.T. 1896. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for new methods of treatment with illustrative cases. *Lancet* 2:104-107.
3. Jensen, E.V., DeSombre, E.R., Jungblut, P.W. 1967. Estrogen receptors in hormone-responsive tissues and tumors. *En*, Endogenous Factors Influencing Host-Tumor Balance. R.W. Wissler, T.L. Dao, and S. Word Jr. (eds.). University of Chicago Press, Chicago. 15-30.
4. Hernández, G., Bernardillo, E., Pinotti, J. 1998. Cáncer de Mama. McGraw-Hill Interamericana de Venezuela, Caracas. 248-259.
5. Mass, H., Engle, B., Trams, G. 1975. Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance. *J. Steroid Biochem.* 6:743-749.
6. McCarty, K. Jr., McCarty, K. Sr. 1977. Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. *Am. J. Pathol.* 86:705-744.
7. Knight, W. III, Livingston, R.B., Gregory, E.J., McGuire, W.L. 1977. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.* 37:4669-4671.
8. Wittliff, J. 1984. Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer.* 53: 630-643.
9. Zaccanti, G. 1991. Prognostic factors in resectable breast cancer. *Sem. Oncol.* 18:53-57.
10. De Vita, V., Hellman, S., Rosenberg, S. 2000. Cáncer Principios y Práctica de Oncología. Quinta edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid. 1542-1560.
11. Maynard, P., Davis, C., Blamey, R. et al. 1978. Relationship between estrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br. J. Cancer* 38:745-748.
12. Ramírez, G., Patiño, J., Castro, C. 2001. Cáncer de seno. En, Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas. Segunda edición. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá. 78-110.
13. Pinder, S.E., Ellis, I.O., Elston, C.W. 1995. Prognostic factors in primary breast carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 48:981-983.
14. Esteban, J.M., Ahn, C., Battifora, H., Felder, B. 1994. Predictive value of estrogen receptors evaluated by quantitative immunohistochemical analysis in breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 102 Suppl 1:S9-12.
15. Warnberg, F., Nordgren, H., Bergkvist, L., Holmberg, L. 2001. Tumor markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. *Br. J. Cancer* 85:869-874.
16. Ginarte, M., García-Cabello, T., Fernández-Redondo, V. et al. 2000. Expression of growth hormone receptor in benign and malignant cutaneous proliferative entities. *J. Cutan. Pathol.* 27:276-282.
17. Cotran, R., Kumar, V., Collins, T. (eds.). 2000. Robbins. Patología Estructural y Funcional. Sexta edición. Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid. 1137-1164.
18. Jaramillo, R., Bravo, L.E., Carrascal, E., Tamayo, O. 2002. Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama. *Coloma. Med.* 33:156-161.
19. Allegra, J.C., Lippman, M.E. 1980. Estrogen receptor determination predicts response to Tamoxifen therapy. *Cancer Res.* 71:16-19.
20. Fisher, B., Dignam, J., Bryant, J., et al. 1996. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patient with negative lymph nodes and estrogen receptor tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 88:1529-1542.

21. Schiaffino, R., Ibarra, A., González, R., Urrutia, J. 2002. Correlación entre distintos tipos histológicos de cáncer de mama y receptores estrogénicos. *Rev. Chil. Obstet.* 67:377-380.
22. Boland, G.P., McKeown, A., Chan, K.C., et al. 2003. Biological response to hormonal manipulation in estrogen receptor positive ductal carcinoma in situ of the breast. *Br. J. Cancer* 89:227-283.
23. Jones, H., Wentz, A., Burnett, L. 1991. Tratado de Ginecología de Novak. 11a edición. McGraw-Hill Interamericana, México. 473-492.
24. Debled, M., MacGrogan, G., Brouste, V., et al. 2007. Prognostic factors of early distant recurrence in hormone receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy: results of a retrospective analysis. *Cancer* 109:2197-2204.