

## Dosificación de Receptores de Estrógenos en el Cáncer Mamario

Dra. Graciela Sabini; Dra. Q.F. Elsa G. Garófalo;  
Dra. Idivia Martino y Br. Jorge Peluffo Cestau

Presentado como Tema Libre en el XXXII Congreso Uruguayo de Cirugía. Carmelo 26-29 de noviembre de 1981, Uruguay.

Dirección: Departamento de Fisiopatología - Hospital de Clínicas Piso 15, Av. Italia s/n Casilla de Correo 627, Montevideo, Uruguay (Dra. G. Sabini).

### RESUMEN

Es bien conocido que algunos tumores de mama responden a la hormonoterapia. Sin embargo hasta hace pocos años no se disponía de ningún método efectivo para evaluar la hormonosensibilidad. Actualmente la dosificación de los receptores de estrógenos (RE) permite seleccionar las pacientes para la hormonoterapia con una probabilidad de éxito terapéutico de hasta un 80%.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de las primeras dosificaciones de RE en tumores mamaros realizados en nuestro medio. Se estudiaron 10 tumores primarios y un ganglio metastásico. Se dosificaron los RE citoplasmáticos utilizando un análisis hasta saturación con 3H-estrógeno, y carbón-dextrano como método de separación.

De los 11 casos estudiados, 4 fueron RE (+) con un nivel de receptores de 35 a 129 fmol/mg y una constante de disociación del orden de  $5 \times 10^{-10}$  M. Tres de las pacientes RE(+) eran postmenopáusicas y 1 premenopáusica. De los 6 casos RE(-), tres pacientes eran premenopáusicas y 3 postmenopáusicas. El caso restante (postmenopáusica) tenía una concentración de RE considerada como límite. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores.

Se destaca la importancia de la dosificación de RE en nuestro medio para la selección de las pacientes posibles de una hormonoterapia y como elemento pronóstico en el cáncer de mama.

Palabras clave (Key Words, Mots clés) Médars

### SUMMARY

It is well known that some breast tumors respond to hormonotherapy. Nevertheless until a few years ago we had not an effective method to evaluate hormonesensibility. Nowadays the estrogenic receptor dosage (ER) allows us to pick out the patients for hormonotherapy with a success probability up to 80%.

The main objective of this paper is to show the results of the first dosage of E.R. in mammary tumors carried-out in our country.

We studied 10 primary tumors and 1 metastatic ganglion. The cytoplasmatic (ER) were dosage using an analysis with saturation of 3 H-estrogen and carbon dextrano as a separation method.

4 out of 11 patients studied were (ER) (+) with a receptor level of 35 to 129 fmol/mg and a constant disociation of

about  $5 \times 10^{-10}$  m).

Three of the patients (ER) were post menopausal and one premenopausal. Six of the patients studied (ER) three were premenopausal and three postmenopausal. The remaining case (premenopausal) had a concentration of ER considered as a limit. These findings are equal to those of another authors.

We emphasize the importance of the dosification of ER in our country ofr selección of patients able to get an hormonotherapy and as a type of prognostic in breast cancer.

### INTRODUCCION

Los receptores de las hormonas esteroideas son proteínas intracelulares capaces de reconocer, captar y retener la hormona circulante dentro de la célula blanco y determinar a través de la formación del complejo hormona-receptor la serie de fenómenos bioquímicos que constituyen el efecto biológico de la hormona.

La célula tumoral originada a partir de un tejido hormonosensible puede conservar la capacidad de responder a los estímulos hormonales siempre que posea receptores funcionantes que posibiliten la acción hormonal. Tal es el caso de los tumores mamaros: los hay hormonosensibles, con receptores funcionantes en cantidad apreciable, y tumores hormono-independientes sin receptores o con receptores no funcionantes; entre ambos existe toda una gama de tumores de hormonosensibilidad variable.

Desde fines del siglo pasado se sabe que sólo 1/3 de las pacientes con cáncer de mama diseminado entrarán en remisión con un tratamiento endócrino. Desde entonces se han ensayado diversos métodos tendientes a seleccionar las pacientes para la hormonoterapia, pero ninguno de ellos ha mostrado una real efectividad. A partir de 1960, se determinó la existencia en tumores mamaros, de receptores de estrógenos (RE) similares a los de otros órganos efectores(2). Actualmente la dosificación de RE en tumores de mama, forma parte de la rutina oncológica pues constituye una aproximación válida para la determinación de la hormonosensibilidad del tumor con las consiguientes directivas terapéuticas.

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados de las primeras dosificaciones de RE en tumores mamaros realizadas en nuestro medio.

### MATERIALES Y METODOS:

El material estudiado se obtuvo de 11 pacientes de sexo femenino portadoras de tumores mamaros. Las edades de las pacientes oscilaron entre 36 y 70 años, 4 de ellas eran premenopáusicas y 7 postmenopáusicas. Los estadios tumorales correspondían a los grados I, II y IIIb de la clasificación TNM de la UICC. La naturaleza maligna de los tumores fue corroborada

da en todos los casos por la anatomía patológica. El material procesado consistió en 10 tumores y un ganglio axilar metastásico.

Las muestras fuer n inmediatamente congeladas y guardadas a -7 hasta el momento del ensayo. Se dosificaro os RE citoplasmáticos. Para ello el tejido e studio se pulverizó, se homogeneizó y se sometió a una ultracentrifugación a 100.000 x g para aislar la fracción citosólica. El ensayo consiste en un análisis hasta saturación en el cual cantidades constantes de citosol se incuban 20-24 horas (a 4°C) con concentraciones crecientes de estrógeno tritiado (3H-R2858, Roussel, UCLAF) (3). Las concentraciones utilizadas fueron 0.15, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5 y 5 nM. El 3H-estrógeno unido a las proteínas citosólicas fue separado del 3H-estrógeno libre por la técnica del carbón-dextrano. La radioactividad unida fue medida en un contador de centelleo líquido. La unión inespecífica fue evaluada por el agregado de un exceso de estrógeno no radioactivo (500 nM).

Como control del método se utilizó útero de rata por ser un efector de la acción estrogénica con alto contenido en receptores de estrógenos.

La afinidad y el número de receptores se determinaron por el análisis gráfico de Scatchard. La afinidad se expresa como la constante de disociación

$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

y el número de receptores en femtomoles por miligramo de proteína (fmol/mg). La concentración proteica de cada muestra se midió por el método espectrofotométrico de Lowry.

## RESULTADOS

Los datos se muestran en la Tabla

De los 11 casos estudiados 4 fueron positivos dado que tuvieron un número de RE mayor de 10 fmol/mg (3 tumores y un ganglio). Tres pacientes eran postmenopáusicas y 1 premenopáusica. El Kd varió entre 10<sup>-9</sup>M y 10<sup>-10</sup>M indicando una unión de alta afinidad. El número de RE varió entre 35 y 129 fmol/mg. Seis tumores fueron negativos, no presentando unión específica detectable. Con respecto al caso Nro. 8 tenía un nivel de RE detectable (6 fmol/mg) que está por debajo del valor límite que corresponde a un positivo. Sin embargo los tumores con número de RE entre 3-10 fmol/mg constituyen un grupo diferente de los claramente negativos, dado que pueden tener una respuesta a la terapéutica hormonal.

## COMENTARIOS

Estudios estadísticos de diferentes centros muestran que la incidencia de tumores mamarios RE( ) es de aproximadamente 50%. Este porcentaje es mayor en las pacientes postmenopáusicas y su concentración de RE es más elevada (1).

Dado el bajo número de casos presentado en este trabajo no corresponde analizarlos estadísticamente. No obstante nuestros resultados se inscriben dentro de las estadísticas obtenidas por otros autores.

La determinación de los RE mejora el criterio de selección de las pacientes elevando el porcentaje de éxitos de la terapéutica hormonal a un 50%. La probabilidad de respuesta alcanza a un 80% cuando la concentración de RE es superior a 100 fmol/mg. Las

	Nro. de caso	Edad (años)	Muestra	Nro. de Receptores	Kd
PRE-MENOPAUSICAS	1	42	Tumor 1rio.	35 fmol/mg	3.2 x 10 <sup>-9</sup> M
	2	45	" "	(-)	
	3	36	" "	(-)	
	4	51	" "	(-)	
POST-MENOPASICAS	5	50	" "	(-)	
	6	60	Ganglio	129 fmol/mg	4.5 x 10 <sup>-10</sup> M
	7	64	Tumor 1rio.	45 fmol/mg	4.6 x 10 <sup>-10</sup> M
	8	70	" "	(+)6 fmol/mg	1.2 x 10 <sup>-9</sup> M
	9	61	" "	(-)	
	10	66	" "	(-)	
	11	60	" "	76 fmol/mg	7.2 x 10 <sup>-10</sup> M

enfermas portadoras de tumores mamarios RE negativos tienen una probabilidad menor de un 80% de responder a un tratamiento hormonal (1). La medida del receptor de progesterona también mejora la evaluación de la hormonsensibilidad de un tumor(1).

En los últimos años se ha demostrado el valor pronóstico de la determinación de los RE pues se ha comprobado que las enfermas con tumores RE(+) tienen un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia mayor que las enfermas con tumores RE(-)(1).

Dada la importancia de las consideraciones expuestas surge la necesidad de planificar estudios prospectivos nacionales que relacionen los niveles de RE con la respuesta terapéutica y el pronóstico de las pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DE SOMBRE, E.; CARBONE, P.; JENSEN, E.; MCGUIRE, W.; WELLS, S.; WITTLIFF, J.; LIPSETT, M. Steroid Receptors in Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* 301:1011, 1979.
2. JENSEN, E.; SUZUKI, T.; NUMATA, M.; SMITH, S.; DE SOMBRE, E. Estrogen binding substances of target tissue. *Steroids* 13:417, 1969.
3. MCGUIRE, W.; CARBONE, P.; SEARS, M.; ESCHER, G. Estrogen receptor in human breast cancer: an overview. En: *Estrogen receptors in human breast cancer*. New York Raven Press, 1975. p. 1.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Laboratorio Roussel, UCLAF, Francia; Instituto de Ciencias Biológicas; Centro de Medicina Nuclear y Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.