

11217¹⁵⁶
Sej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**CUANTIFICACION DE RECEPTOR ESTROGENICO
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CITOSOL
DE CARCINOMA MAMARIO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
O B S T E T R I C I A**
P R E S E N T A :
DR. MIGUEL ANGEL SERRANO BERRONES

ASESOR: DRA. CATALINA ROMO AGUIRRE



IMSS

MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

260082



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

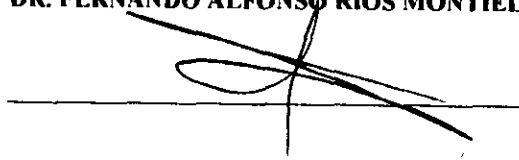
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

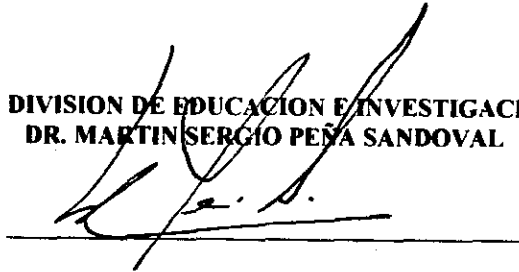
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NUM. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

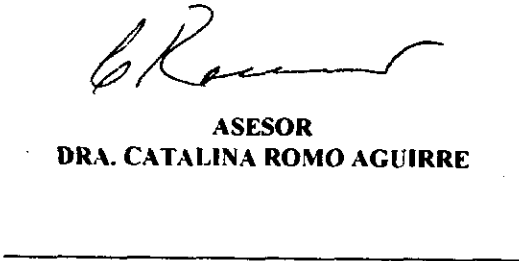
**DIRECTOR
DR. FERNANDO ALFONSO RIOS MONTIEL**

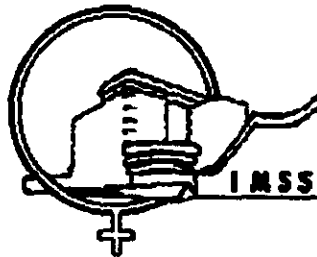


**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
DR. MARTIN SERGIO PEÑA SANDOVAL**



**ASESOR
DRA. CATALINA ROMO AGUIRRE**





INDICE

Agradecimientos.	1
Resumen	2
Introducción.	3
Material y Metodos	5
Resultados	7
Discusión y Conclusiones	8
Bibliografía	10
Tablas	12

AGRADECIMIENTOS

Con profundo agradecimiento a mis padres, hermanos y tío que con su apoyo a lo largo de mi desarrollo profesional he logrado esta meta tan significativa.

Agradezco la confianza y el interés depositado en mí y este trabajo a la Dra. Catalina Romo Aguirre.

Con todo cariño, gratitud, agradeciendo la comprensión, apoyo y paciencia a Indra Beltrán Castillo.

Al Dr. Pedro Gómez Cruz y al QFB Ruben Varela Flores por el interés y tiempo invertido para el desarrollo de esta meta.

A DIOS por el entusiasmo de vivir intensamente cada día.

RESUMEN

Objetivo : Conocer las muestras con receptor estrogénico positivo y los niveles de esta proteína en la neoplasia, en relación a la edad, tamaño del tumor, número de ganglios axilares y grado de diferenciación para determinar el pronóstico del padecimiento.

Material y Método : Se incluyeron 30 pacientes captadas del servicio de Oncología mamaria con diagnóstico de carcinoma primario de glándula mamaria. Las muestras obtenidas se sometieron a estudio bioquímico e histopatológico.

Resultados : El 69.23 % de las muestras resultó con receptor estrogénico positivo, los valores variaron de 26 a 260 fmolas/mg de proteína no existiendo relación con el tamaño del tumor ni con el número de ganglios axilares ; en lo referente al grado de diferenciación el 50% correspondió al estadio moderadamente diferenciado.

Conclusiones : El porcentaje de neoplasias de glándula mamaria con receptor estrogénico positivo ha aumentado debido a una mayor sensibilidad de los métodos utilizados.

La presencia del receptor estrogénico positivo tiene en general un mejor pronóstico que al resultar negativo.

INTRODUCCION

A través de la historia han sido numerosos los personajes que han estudiado el problema del cáncer debido a la complejidad del padecimiento se han formulado diversas hipótesis con la finalidad de explicarlo (1,2).

Son múltiples los estudios realizados que enfatizan la participación de condiciones físicas, químicas y virales en la etiología de la carcinogénesis.

El cáncer de mama probablemente apareció con la humanidad misma, sin embargo, la primera descripción del mismo esta contenida en el papiro que Edwin Smith adquirió en Egipto en 1862. (2,3)

La naturaleza competitiva de los compuestos derivadas de su actividad antiestrogénica fue dilucidada por Jensen, demostrando que el sitio de inhibición era a nivel del receptor estrogénico. (1,2)

El mecanismo de acción incluía inhibición de la síntesis de proteínas inducida por estrógenos, síntesis de DNA, bloqueo del ciclo celular en fase G1, inhibición de la calmodulina y eventos relevantes no estrogénicos. (2,3)

El ensayo de los receptores estrogénicos ha sido un procedimiento útil en la evaluación clínica del cáncer mamario.

La presencia de receptor estrogénico es pronóstica, terapéutica, cualitativa y cuantitativa. La presencia de receptor de progesterona en tejido canceroso se ha considerado como un

reflejo de los mecanismos intactos de las células tumorales que son capaces de responder a los estrógenos.(3,4)

El receptor estrogénico ha sido utilizado por múltiples instituciones en las dos últimas décadas como un marcador efectivo de tratamiento hormonal en pacientes con cáncer mamario.(3,4,6,7)

Generalmente se acepta la presencia de valores mas altos de receptores estrogénicos positivos en muestras de carcinoma de mama de pacientes postmenopáusicas comparadas con las de pacientes premenopáusicas, recientemente se ha observado una correlación entre la edad de las pacientes y los valores de receptores estrogénicos en muestras de carcinoma mamario.(6,8,9)

Los primeros estudios que correlacionaron el receptor estrogénico con el tipo histológico mostraron datos contradictorios. Sin embargo, se han observado valores mas bajos de receptores estrogénicos positivos en especímenes poco diferenciados comparados con muestras bien diferenciadas de carcinoma de mama.(10,12,19)

El objetivo de este estudio fue de conocer las muestras con receptor estrogénico positivo y los niveles de esta proteína en las neoplasias en relación a la edad, tamaño del tumor, número de ganglios axilares, tipo histológico y grado de diferenciación para determinar el pronóstico del padecimiento.

MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio prospectivo, transversal y observacional, el cual fué realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala en el servicio de Oncología mamaria recibiendo apoyo del servicio de Patología Experimental en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional siglo XXI .

Se incluyeron 30 pacientes del sexo femenino entre los 30 y 75 años de edad con diagnóstico clínico de carcinoma primario de glándula mamaria en etapas I y II en el periodo comprendido del mes de Febrero de 1996 a Febrero de 1997.

Se excluyeron pacientes con tratamiento oncológico previo (hormonoterapia o quimioterapia) , pacientes con carcinoma mamario en etapa III, así como pacientes con galactorrea.

Las pacientes fueron sometidas a diferentes técnicas quirúrgicas: mastectomía radical modificada tipo Patey en 26 casos, tumorectomía en 3 y mastectomía radical clásica de Halsted en 1 caso obteniendose las muestras de tejido para estudio bioquímico e histopatológico.

Las muestras fueron clasificadas histológicamente de acuerdo a lo señalado por Fisher y colaboradores y se definió el grado de diferenciación según Scarff Bloom Richardson.(14) Esta actividad fue realizada por un patólogo asignado y experimentado.

Se valoró el tamaño del tumor, número de ganglios axilares positivos, grado de diferenciación, gradación histológica de acuerdo a Scarff Bloom Richardson (formación de

túbulos, grado nuclear e índice mitótico)y se determinó cuantitativamente la presencia de receptor estrogénico en el citosol de las neoplasias por medio del método inmunoenzimático con anticuerpos monoclonales contra la proteína receptora, comercializado por laboratorios Abbott.(10)

El tejido se obtuvo en fresco y se mantuvieron en un criostato a -25 grados centígrados y una semana después se realizó la determinación del receptor estrogénico.

Los tejidos se colocaron en amortiguador Tris HCl 0.01 M, EDTA 0.00015 M, Molibdato de sodio 0.01 M pH 7.4 a la concentración de 0.004 ml por cada mg de tejido. Las muestras se trituraron finamente con bisturí y posteriormente en un mortero cuyo fondo había sido cubierto con arena de tipo Ottawa, se homogeneizaron en un aparato Potter Elvehjem con embolo de vidrio y se centrifugaron a 102,000 G durante 50 minutos para obtener la fracción del citosol. Las proteínas se cuantificaron con el método de Hartree y el citosol se diluyó con amortiguador de homogenización a una concentración de 2.0 mg / ml y se incubaron durante 18 horas entre 2 y 8 grados centígrados durante una hora. Se agregó 1 ml de ácido sulfúrico 1M y posteriormente se leyó la absorbancia en un contador de centelleo Packard modelo 544. Se consideraron positivos los casos que tuvieron 15 o más f molas/mg de proteína.(10)

RESULTADOS

Los valores de receptor estrogénico variaron entre los 0 a 260 fmolas/mg de proteína.

El 69.23% de las muestras resultó con receptor estrogénico positivo con valores que oscilaron entre los 26 a 260 fmolas/mg de proteína ; el 30.76 % restante resultó con receptor estrogénico negativo con variación de 0 a 14 fmolas/mg de proteína. (ver tabla 1)

Cuando las pacientes se agruparon según la edad por décadas se obtuvieron en la quinta y sexta valores promedio de 83.66 y 68 fmolas/mg de proteína respectivamente.

De acuerdo al grado de diferenciación las muestras con receptores estrogénicos positivos mostraron un 33% de bien diferenciado,(fotografía 1) 50% moderadamente (fotografía 2) y 16.66% de poco diferenciado.(fotografía 3) Se encontró en las muestras con receptor estrogénico negativo la siguiente distribución : bien diferenciado 42.85% , moderadamente 28.57% y poco diferenciado 28.57%. (tabla 2)

El número de ganglios axilares positivos en pacientes con receptor estrogénico positivo varió de 0/5 a 16/32 ; en los receptores estrogénico negativo la variación fue de 0/10 a 4/12.

El tamaño del tumor osciló en caso de receptor estrogénico positivo de 1.6 a 5 cm y de 1 a 4.5 cm en los correspondientes a receptor estrogénico negativo no existiendo diferencias significativas.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El porcentaje de neoplasias malignas de glándula mamaria con receptor estrogénico positivo ha aumentado en los últimos años, de aproximadamente 50 hasta un 70 por ciento. Este incremento ha sido atribuido a una mayor sensibilidad de los métodos empleados.

En éste estudio obtuvimos un 69.23% de casos con receptor estrogénico positivo, lo cual es acorde con otras publicaciones. (12,13,19)

La comparación del carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar demuestra un peor pronóstico para el primero estando en relación con los valores positivos bajos de receptor estrogénico.(12,13,16)

Los valores de receptor estrogénico positivo en pacientes postmenopáusicas fueron aparentemente más elevados que los obtenidos en pacientes en premenopausia, sin embargo no se encontró diferencia significativa.

Se observaron valores mas bajos de receptor estrogénico positivo en especimenes poco diferenciados comparadas con muestras bien diferenciadas de carcinoma de glándula mamaria siendo acorde a lo reportado en la literatura mundial.(17,19,20)

El tamaño del tumor no mostró ninguna diferencia entre los grupos.

Los receptores estrogénicos se consideran un marcador muy utilizado para evaluar la respuesta a una terapia hormonal en el cáncer de mama.(20)

Cabe destacar que aquellos resultados con valores más altos del receptor, responden mejor al tratamiento hormonal y la recurrencia es 1.3 veces más alta en tumores que son negativos al receptor de estrógeno que cuando son positivos.

De acuerdo a los hallazgos del estudio y en base al grado de diferenciación la supervivencia a 5 años es del 61% y a los 10 años del 21%.

El comportamiento biológico del carcinoma mamario, resulta a menudo impredecible por los numerosos factores que influyen en su evolución y con mucha frecuencia el médico no considera la interacción huésped tumor.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Gómez P, Rosado A. Historia de la investigación del cáncer. Arch Invest Med 1981 ;12 :361-74
- 2.- Acosta M, Hernández F, Romero R. Tratamiento del cáncer de mama. Aspecto histórico. Bol Ginecol Obstet IMSS 1995 ;3 :8
- 3.- Morales R, Romero R, Hernández F, Calzada L. Receptores estrogénicos y progesteronales en patología benigna de la mama. Mastología 1992 ;1 :19-22
- 4.- Hernández F, Estrada R. Cáncer mamario. Factores pronósticos . Mastología 1992 ;1 :19-22
- 5.- Raam S, Vrabel D. Evaluation of an enzyme immunoassay kit for estrogen receptor measurement report. Clin Chem 1986 ;32 :1496-2
- 6.- King W, Wengand R. Estrogen receptor detection and measurement using monoclonal antibodies to human estrogen receptor. Pathologist 1986 ;12 :15-9
- 7.- E : O : R : T : Breast cooperative group. Revision of the standard for the assesment of hormone receptors in human breast cancer. Cancer 1979 ;16 :1513-15
- 8.- Braunsberg H. The determination of high affinity estrogen receptors in human breast tumors. Europ J Cancer 1985 ;11 :499-3
- 9.- Braunsberg H. Factors influencing estimation of estrogen receptor in human malignant breast tumors. Eur J Cancer 1986 ;11 :101-13
- 10.- Abbot laboratories. Instructive monoclonal ER-IEA Kit 1995.

- 11.- Hartree E Determination of protein : a modification of lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 1972 ;48 :422-28
- 12.- Leong A, Raymond W. Prognostic parameters in breast cancer. *Pathology* 1989 ;21 :169-74
- 13.- Hetscheck T, Fagerberg G, Stel O, Sullivan S, Carstensen J, Stormoft O. Cytometric characterization and clinical course of breast cancer diagnosed ina population based screening program . *Cancer* 1989 ;64 :1074-79
- 14.- Pheotis L, Gandour E, O'Sullivan. Aplication of the Scarff Bloom Richardson tumor grading sistem. *Am J Clin Pathol* 1994 ;101 :362-65
- 15.- Albain K . Green S, Rivkin S, Osborne K. Age less then 35 years is an adverse prognostic feature in premenopausal node positive breast cancer patients in Soutwest. *Oncology Group Studies. Proc Annu Meet Am Assoc. Cancer Res* 1990 ;9 :20-32
- 16.- Muller A, Van Z, Joubert G. Analysis of prognostic factors in 568 patients trated for breast cancer by sugery. *J Surg Oncology* 1989 1989 ;42 :126-33
- 17.- Martin M, Welling R. Infiltrating lobular carcinoma of the breast treated with segmental and modified radical mastectomy. *J Surg Oncol* 1989 ;41 :117-21
- 18.- McGuire W. Abeloff M, Fisher B, Glick J. Adyuvant therapy in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989 ;13 :89-96
- 19.- McGuire W, Tandom A, Alride D. Prognosis and treatment decision in patient with breast cancer without axillary node involvement. *Cancer* 1992 ;70 :1775-81
- 20.- O'Relly S, Campljohn P, Millis R. Node negative breast cancer ; prognostic subgroup defined by tumor size and flow cytometry. *Br J Cancer* 1992 ;62 :4987-97

Distribución de casos nuevos de neoplasias malignas del sexo femenino de acuerdo a los sitios más frecuentes. México 1993

Cervix	30.60%
Mama	15.20%
Piel	10.50%
Utero	6.60%
Linfáticos	3.60%
Ovario	3.30%
Estomago	2.70%
Tiroides	2.10%
Tej. Conjuntivo	1.60%
Hematopoyético	1.50%
Otros	22.30%

Tabla 1

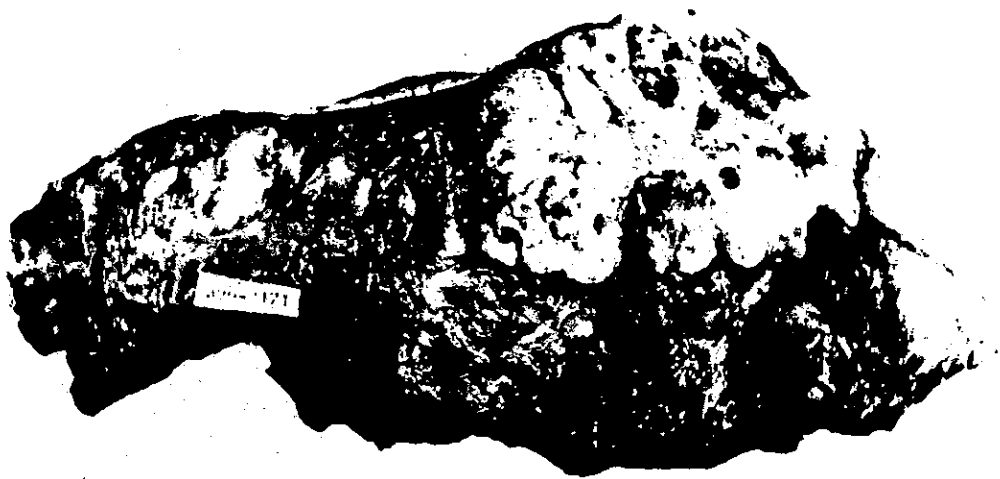
Receptor estogenico	Numero de casos	%
+	18	69.23
-	8	30.76
Total	26	100

Tabla 2

Relación entre Receptor Estrogenico y Grado de Diferenciación				
Grado de diferenciación	+	%	-	%
	Bien	33.33	Bien	42.85
	Moderado	50	Moderado	28.57
	Poco	16.66	Poco	28.57

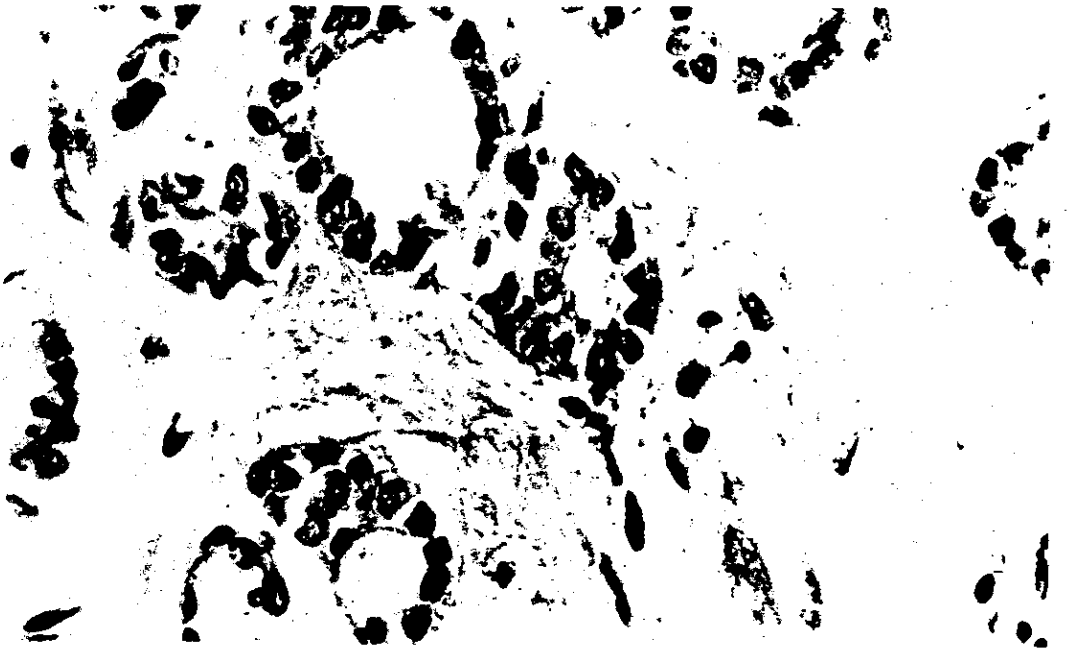
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE GLANDULA

MAMARIA



FOTOGRAFIA I

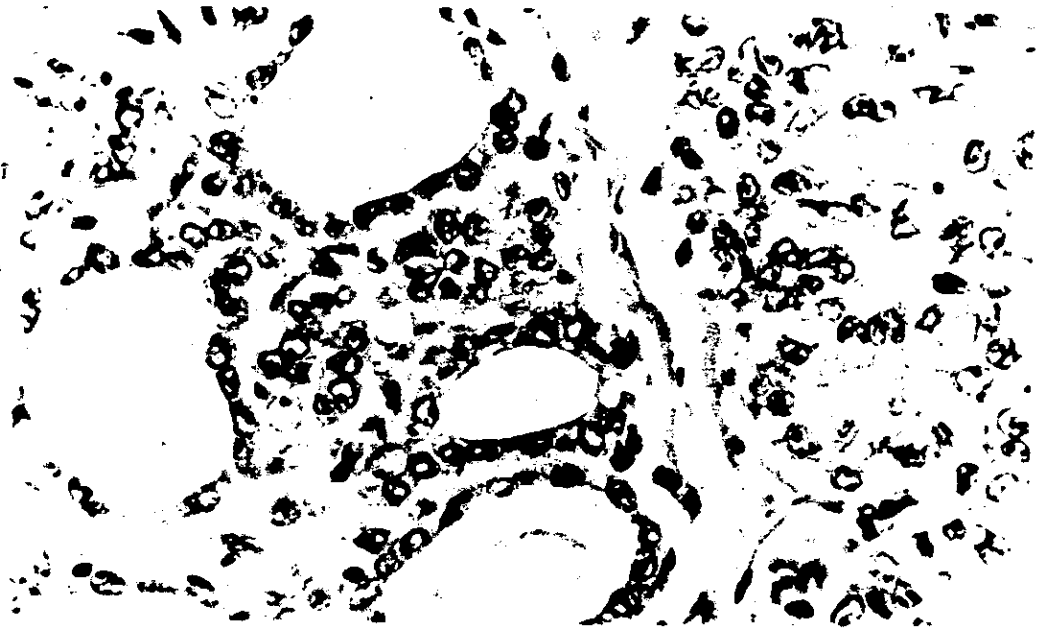
**ADENOCARCINOMA BIEN DIFERENCIADO
CON FORMACION DE TUBULOS I**



FOTOGRAFIA 2

ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE

DIFERENCIADO CON FORMACION DE TUBULOS II



FOTOGRAFIA 3

ADENOCARCINOMA CON NUCLEOS

DE ALTO GRADO

