

ESTUDI IMMUNOHISTOQUÍMIC PROSPECTIU DELS RECEPTORS D'ESTRÒGENS I PROGESTERONA EN 4.254 CASOS DE CARCINOMA INFILTRANT DE MAMA.

Montse Verdú^{1,2}, Carme Pubill¹, Ana M^a Guardiola¹, Ruth Román², Natàlia Rodón², Beatriz García², Marta González², Miquel Calvo⁴ i Xavier Puig^{1,2,3}
¹Histopat Laboratoris, ²BIOPAT, Biopatologia Molecular SL, Grup Assistència; ³Hospital de Barcelona SCIAS, Grup Assistència and ⁴Departament d'Estadística, Universitat de Barcelona. Barcelona.

Introducció

L'obtenció d'un resultat acurat en l'estudi dels receptors d'estrògens (ER) i progesterona (PR) en el carcinoma de mama és crítica per a indicar la teràpia hormonal. El mètode immunohistoquímic (IHQ) sobre teixit en parafina es va implantar progressivament en la dècada del 90. Actualment es considera totalment validat clínicament però persisteixen problemes tècnics i discordances en els mètodes d'avaluació. A més, en els darrers anys, s'ha reportat una alta incidència de falsos negatius que comporten tractaments inapropiats.

Objectius

Aquest treball pretén revisar la nostra experiència de 15 anys en aquesta tècnica i la repercussió en els resultats de les modificacions metodològiques introduïdes.

Materials i mètodes

Hem comparat els resultats obtinguts prospectivament utilitzant el mètode IHQ de l'avidina-biotina-peroxidasa en una sèrie de 2.160 carcinomes infiltrants de mama recopilats entre els anys 1991 i 1995, utilitzant les clones H222 i KD68 per l'estudi d'ER i PR respectivament (Abbott Laboratories) (sèrie 1), i en una sèrie de 2.094 carcinomes infiltrants de mama recopilats entre els anys 2000 i 2009, utilitzant les clones 6F11 i 16 per l'estudi d'ER i PR respectivament (Novocastra) (sèrie 2). L'avaluació dels resultats en ambdues sèries es va realitzar seguint el model clàssic, considerant com a positiva una expressió superior o igual al 10% de cèl·lules tumorals. D'altra banda, en els anys 2008 i 2009 es van avaluar paral·lelament 194 casos seguint el procediment descrit per Allred (Allred Score) que conjuga la intensitat d'expressió i el percentatge de cèl·lules positives (sèrie 3) (Figura 1).

La relació de dependència entre els resultats de les tres metodologies es va estudiar utilitzant el test exacte de Fisher, el test Chi-quadrat i el test de proporcions. En tots els casos el resultat es va considerar estadísticament significatiu quan p -valor < 0,05.

També es van comparar, dos a dos, mitjançant els intervals de confiança del test de diferència de proporcions asimptòtic, considerant diferències significatives quan el $IC < 0$, les dues primeres metodologies amb la tercera, en considerar aquesta la més efectiva per tal de detectar pacients susceptibles de respondre a tractament hormonal.

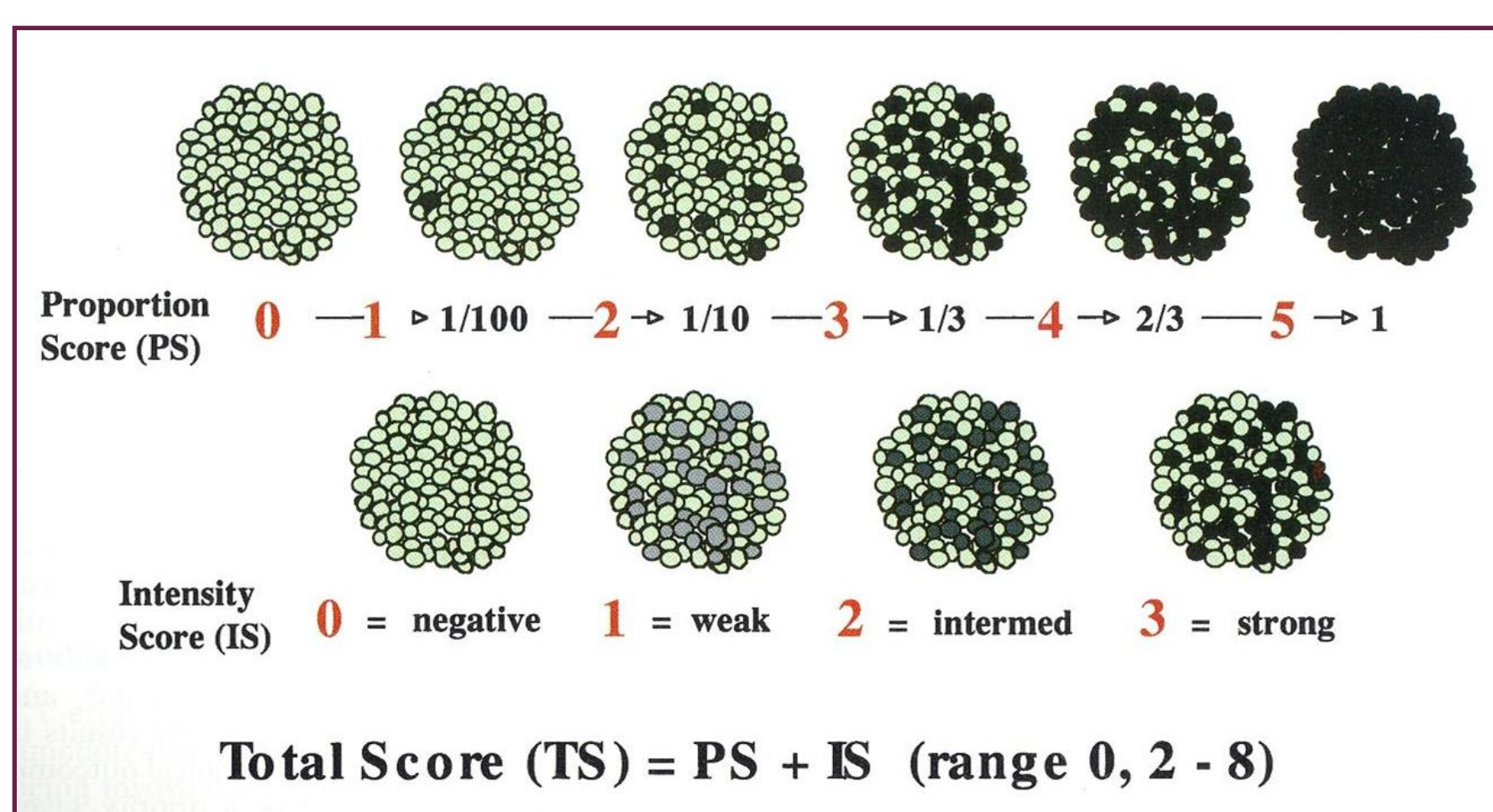


Figura 1. Allred Score

Resultats

En el període 1991-1995 s'obté un 71% de casos positius per ER i un 48% per PR. En el període 2000-2009, amb el canvi d'anticossos esmentat, aquests percentatges augmenten a 81% i 64% respectivament. Finalment, utilitzant l'"Allred Score" en una sèrie de 194 casos (2008-2009) s'introdueix un augment addicional de positivitat fins a 86% per ER i 77% per PR (Figura 2).

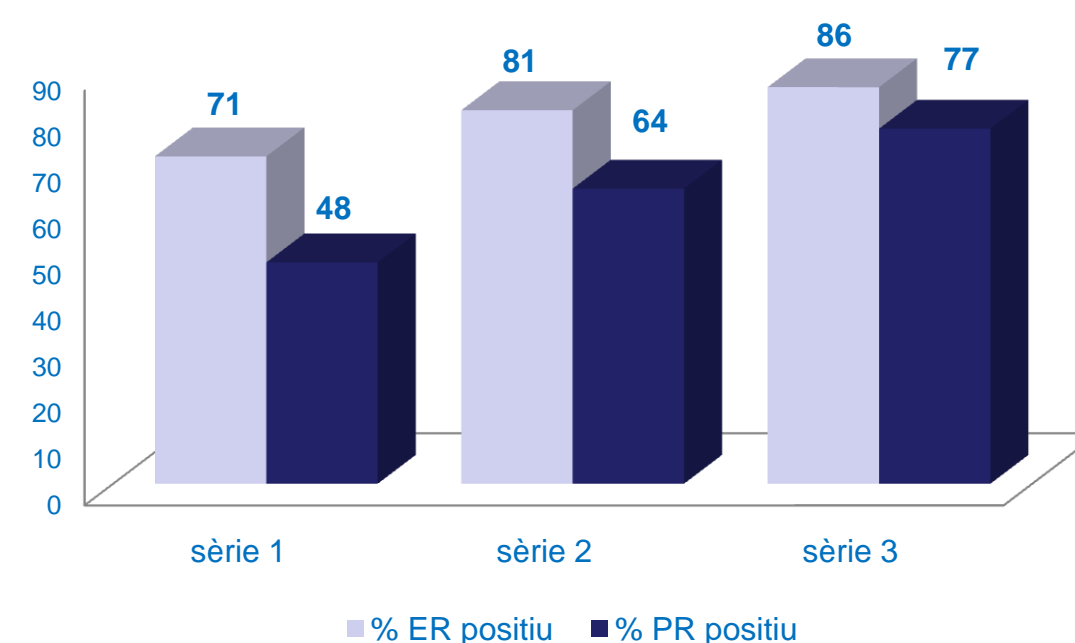


Figura 2. Percentatge de casos positius per IHQ.

Estadísticament les diferències entre les tres sèries van resultar significatives per tots els test aplicats (p -valor < 0.0001) com podem veure detalladament a la Taula 1. Observem, a més, que hi ha menys diferències significatives en la comparació entre la sèrie 2 i la sèrie 3 ja que, tot i que s'avaluen de forma diferent s'utilitza el mateix anticòs, validat clínicament.

En quant a les comparacions entre metodologies dos a dos és confirmat que l'aplicació de l'Allred Score resulta més efectiva a l'hora de detectar el màxim nombre de casos positius (Taula 2).

L'histograma de distribució de resultats és de caràcter bimodal, més evident per ER, com han senyalat altres autors (Figura 3).

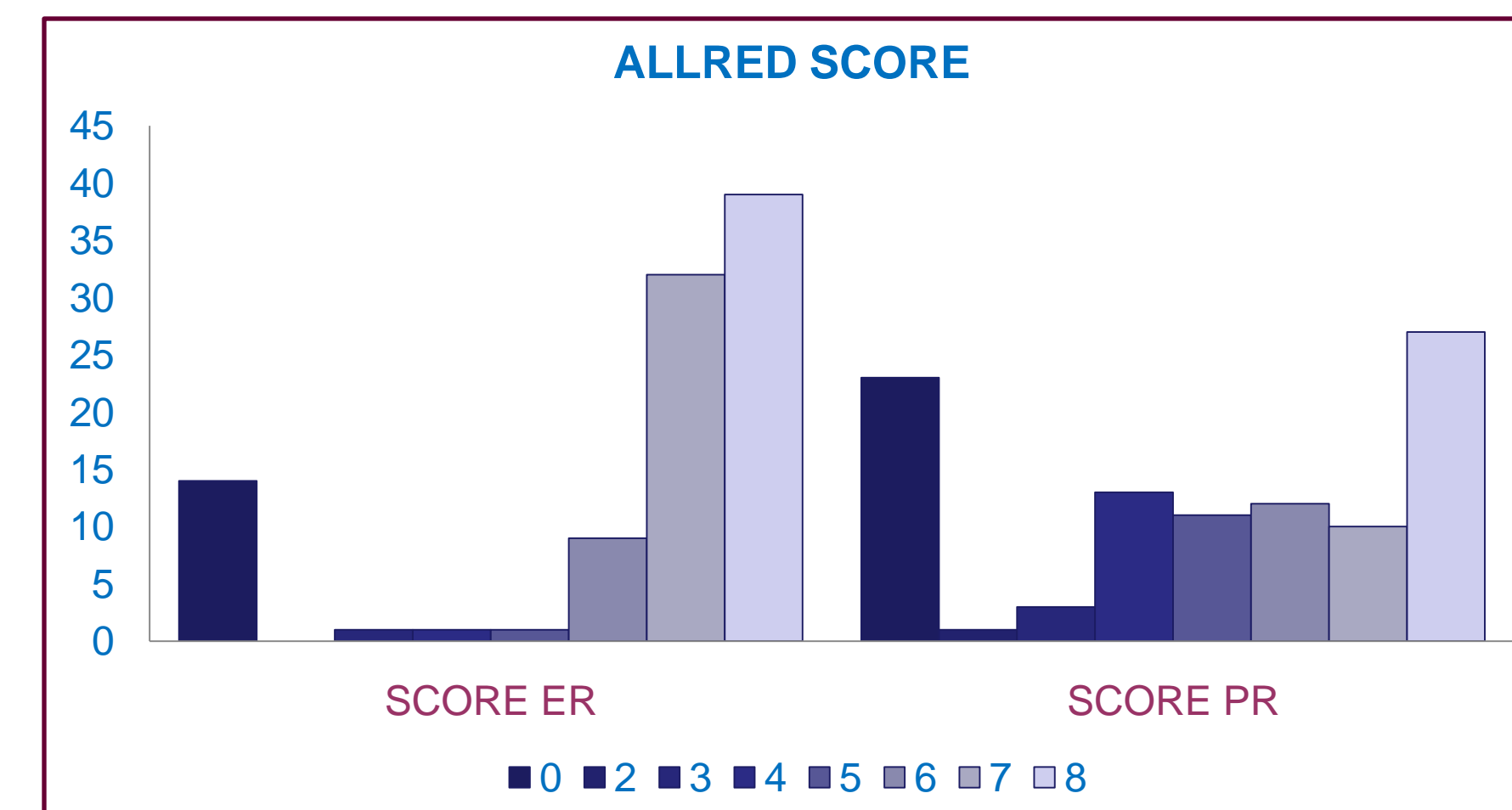


Figura 3. Distribució dels casos segons l'Allred Score

Test global (p-valor)	ER	PR
Test de Fisher	1,0373E-15	3,0798E-32
Test Chi-quadrat	1,8110E-15	8,2705E-32
Test de proporcions	1,8110E-15	8,2705E-32

Taula 1. Tests globals de diferències entre les tres metodologies.

Metodologia(ER)	p1	p2	IC.inf	IC.sup
sèrie 1 vs sèrie 3	0,70926	0,87742	-1	-0,11849
sèrie 2 vs sèrie 3	0,80707	0,87742	-1	-0,02130
Metodologia(PR)	p1	p2	IC.inf	IC.sup
sèrie 1 vs sèrie 3	0,47685	0,76774	-1	-0,22891
sèrie 2 vs sèrie 3	0,64084	0,76774	-1	-0,06504

Taula 2. Comparacions per test de proporcions.

Conclusions

- L'elecció de l'anticòs a utilitzar per a la determinació d'ER i PR és essencial per tal de detectar el màxim nombre possible de pacients susceptibles de respondre al tractament hormonal.

- L'avaluació amb el mètode d'Allred (Allred Score) contribueix a incrementar el nombre de casos positius.

- En la sèrie presentada obtenim un percentatge de positivitat per ER superior a 80%, idoni segons els estàndards de la literatura i les indicacions de les guies ASCO/CAP de recent publicació.

Bibliografia

- Rose C *et al*, Lancet 1985;1:16-9.
- Allred DC *et al*, Mod Pathol 1998;11:155-68.
- Harvey JM *et al*, J Clin Oncol 1999;17:1474-81.
- Allred DC, Oncologist 2008;13:1134-6.
- Allred DC *et al*, Mod Pathol 2010; 23: S52-9.
- Hammond ME *et al*, J Clin Oncol 2010; 28(16): 2784-95.