

Zeitschrift: Bollettino della Società ticinese di scienze naturali
Herausgeber: Società ticinese di scienze naturali
Band: 70 (1982)

Artikel: Esami biochimici nei tumori della ghiandola mammaria e loro significato per la terapia
Autor: Losa, Gabriele / Bosshard, Giovanna / Hertens, Elisabetta
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-1003438>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 10.05.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

ESAMI BIOCHIMICI NEI TUMORI DELLA ghiandola MAMMARIA E LORO SIGNIFICATO PER LA TERAPIA

GABRIELE LOSA - GIOVANNA BOSSHARD - ELISABETTA HERTENS
GEORGES MAESTRONI - LABORATORIO DI PATOLOGIA CELLULARE
ISTITUTO CANTONALE DI PATOLOGIA , CH - 6604 LOCARNO

Summary *The presence of steroid hormone receptors is relevant to guide the choice of an adequate therapy for mammary breast cancer.*

Receptors for both estrogen and progesterone hormones have been investigated on 190 tissue biopsies with mammary carcinoma as collected from the Italian Switzerland during the year 1982.

While the incidence of this type of tumor in our country, revealed similar to the incidence registered in USA or Europa, the receptor's distribution, with respect to the age of patients, was found to differ at some extent from data reported in the literature.

INTRODUZIONE

I tumori con provata connessione ormonale (ormoni ipofisari e steroidi) costituiscono negli Stati Uniti il 30% di tutti i casi di tumori umani. (Henderson et al.). Di questi circa il 60% insorgono nella prostata del maschio, mentre nella donna il tumore della mammella è dell'ordine del 74%. In tali tessuti determinante è il ruolo esercitato dagli ormoni estrogeni e progestinici, sia nella proliferazione sia nell'espressione delle caratteristiche fisiologiche delle cellule epiteliali secretorie presenti nella ghiandola normale ed in quella investita dalla trasformazione maligna.

Lo studio sperimentale dei meccanismi d'azione degli ormoni ipofisari e steroidi ha rivelato la presenza nei tessuti normali e tumorali di proteine cellulari (recettori) in grado di riconoscere e legare con grande affinità le molecole ormonali. L'interazione ormone-recettore obbedisce alla legge chimica di azione e massa per cui può essere alterata mediante competitori specifici, quali ormoni esogeni od altre molecole affini. Ciò ha d'altra parte costituito la base razionale per la ricerca di recettori agli ormoni steroidi in particolare nei tessuti con carcinoma del seno, mettendo l'accento sulla eventualità di poter controllare la proliferazione cellulare anarchica modulando l'interazione ormone-recettore. Infatti, la presenza di recettori in un tessuto tumorale può indicare che lo stesso è in certo qual modo ancora dipendente dagli ormoni per la sua crescita: una terapia elettiva a base di molecole antagoniste che competono con i recettori cellulari per

il legame di ormoni steroidi endogeni trova la sua giustificazione da queste conoscenze di biologia cellulare.

Anche nel canton Ticino, il cancro della mammella denota il più alto tasso di incidenza ed è simile a quello registrato negli USA ed in Europa: le conoscenze biologiche e cliniche di questo tipo di tumore sono estese anche nella nostra zona, consentendoci di poter eseguire la delicata ricerca di recettori per gli ormoni steroidi, la cui presenza o assenza concorre all'elezione della terapia.

MECCANISMO D'AZIONE ORMONALE

Nella figura 1, che rappresenta la cellula epiteliale della ghiandola mammaria, è indicato il probabile tragitto della molecola ormonale con il successivo interessamento delle diverse entità sub-cellulari. L'ormone steroide, denominato S, convogliato dalla circolazione sanguigna diffonde attraverso la matrice extracellulare e la membrana pericellulare basale nel citoplasma cellulare.

Riconosciuto dalla proteina citosolica specifica, o recettore, viene da essa associato con forte affinità: con il legame dell'ormone il recettore modifica la sua conformazione ed il complesso originato si trasloca al nucleo, raggiungendo attraverso i pori della membrana perinucleare la cromatina (costituita da ADN e nucleoproteine) alla quale è fissato da propri recettori nucleari. La molecola ormonale può produrre i suoi effetti che prendono avvio dalla duplicazione dell'ADN e dalla replicazione dell'ARN.

L'ARN sintetizzato fuoriesce dal nucleo portando il suo messaggio sia al reticolo endoplasmico sia ai poliribosomi citoplasmatici responsabili della sintesi di proteine ed altri componenti rispettivamente di secrezione ed esporto o di costituzione delle diverse strutture cellulari. Trasmesso il segnale ormonale, il complesso riattraversa la membrana perinucleare e mentre l'ormone è catabolizzato il recettore ritrova la sua configurazione iniziale atta a dare inizio ad un nuovo ciclo. I recettori per gli ormoni estrogeni e progestinici sono presenti o comunque misurabili solo in determinati tessuti (es. mammella, prostata, ovaie ..), all'opposto dei recettori glucocorticoidi che presentano una generale distribuzione nell'organismo a riflesso dell'ubiquità degli ormoni glucocorticoidi quali regolatori fisiologici. Va precisato che i recettori per gli ormoni steroidi sono proteine asimmetriche, la cui lunghezza supera di 4-5 volte la larghezza e che la loro frequenza è di 3'000-100'000 molecole per cellula. (Baxter J., Funder J.)

La didascalia della figura 1 è contenuta nel testo. S = molecola di ormone steroide. R = recettore con i vari stadi di diversa conformazione, 8s-4s-5s: s = coefficiente di Svedberg. ADN = acido desossiribonucleico: ARN = acido ribonucleico: P = proteine nucleari: re = reticolo endoplasmico: vs = vescicole secretorie: r = poliribosomi citoplasmatici: mv = membrana pericellulare apicale con microvillosità.

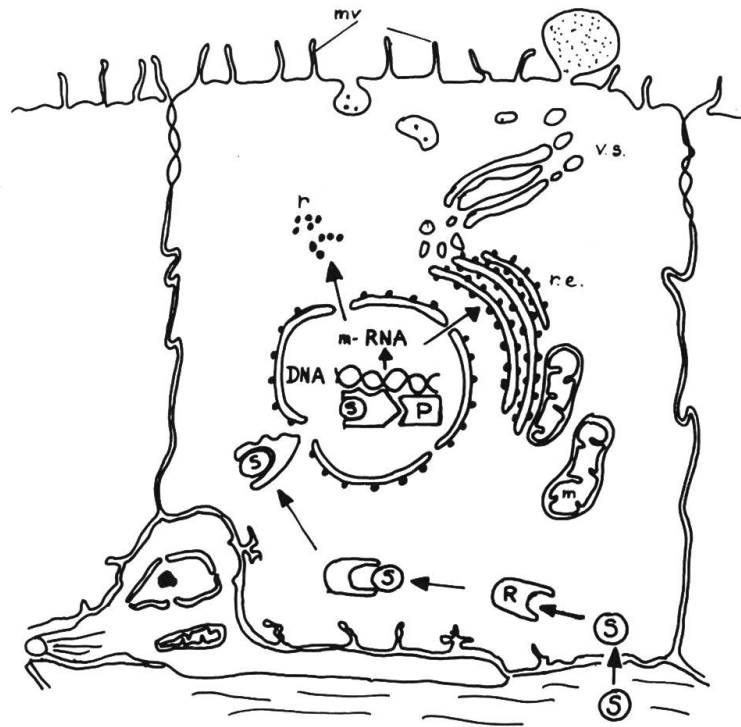


Figura 1

MATERIALE E METODI

La biopsia della mammella non appena escisa viene recapitata all'Istituto di patologia mediante staffetta della polizia comunale. Parte della stessa serve all'emissione della diagnosi estemporanea comunicata al chirurgo in un intervallo di tempo di 10-15 minuti dopo il recapito, mentre il tessuto rimanente è consegnato al laboratorio di patologia cellulare per ulteriori analisi biochimiche ed enzimatiche, quali l'allestimento delle colture in vitro (Maestroni e Losa) e la determinazione di recettori per gli ormoni steroidi. Poiché i recettori, per la loro natura proteica, sono facilmente denaturabili, il tessuto in esame viene rapidamente congelato per immersione in azoto liquido (-196°C). Dopo riduzione meccanica del tessuto in polvere si procede successivamente alla sospensione della stessa con una soluzione tamponata, alla omogeneizzazione raffinata ed alla ultracentrifugazione ad alta velocità con la precauzione di operare a freddo. Il supernatante ottenuto è dapprima analizzato mediante spettrofotometria per determinare il tasso di proteine solubili estratte ed in seguito saggiato per stabilire il contenuto di recettori ormonali mediante una collaudata tecnica radiometrica, adottata ufficialmente dai sei laboratori svizzeri abilitati. (Zava et al.)

Campioni di proteine citosoliche con stessa concentrazione, sono incubati durante 4 ore a 4°C con quantità crescenti di ormone steroide tritiato (sia H^3 -estradiolo sia H^3 -promegestone) per la misura dell'attività totale. Una seconda serie di campioni identici è invece incubata con un eccesso di ormone steroide non radioattivo oltre che con la stessa quantità di ormone tritiato, al fine di determinare l'entità dell'attività non specifica cioè dovuta al legame di ormoni con proteine non recetttrici. A conclusione

dell'incubazione si aggiunge una soluzione costituita da miscuglio di carbone attivo e destrano atto a favorire la separazione del complesso recettore-ormone steroide radioattivo dalle proteine non specifiche e dagli ormoni rimasti liberi. Si procede alla centrifugazione finale ed in seguito una aliquota del nuovo supernatante è deposta in una fiala contenente un volume appropriato di liquido scintillante amplificatore: la radioattività ivi contenuta è registrata mediante un contatore a scintillazione liquida (misura delle radiazioni beta). Il tasso di recettori, previa differenza dell'attività non specifica (prodotta dal legame di ormone radioattivo con proteine non recetttrici) dall'attività totale, è calcolato con il metodo di Scatchard. Come precedentemente menzionato, il contenuto cellulare di recettori è estremamente ridotto in accordo anche con il limitato apporto ormonale, per cui il tasso di recettori viene espresso di regola in fentomoli di ormone legato (10^{-12} Molare) per milligrammi di proteine citosoliche estratte dai tessuti.

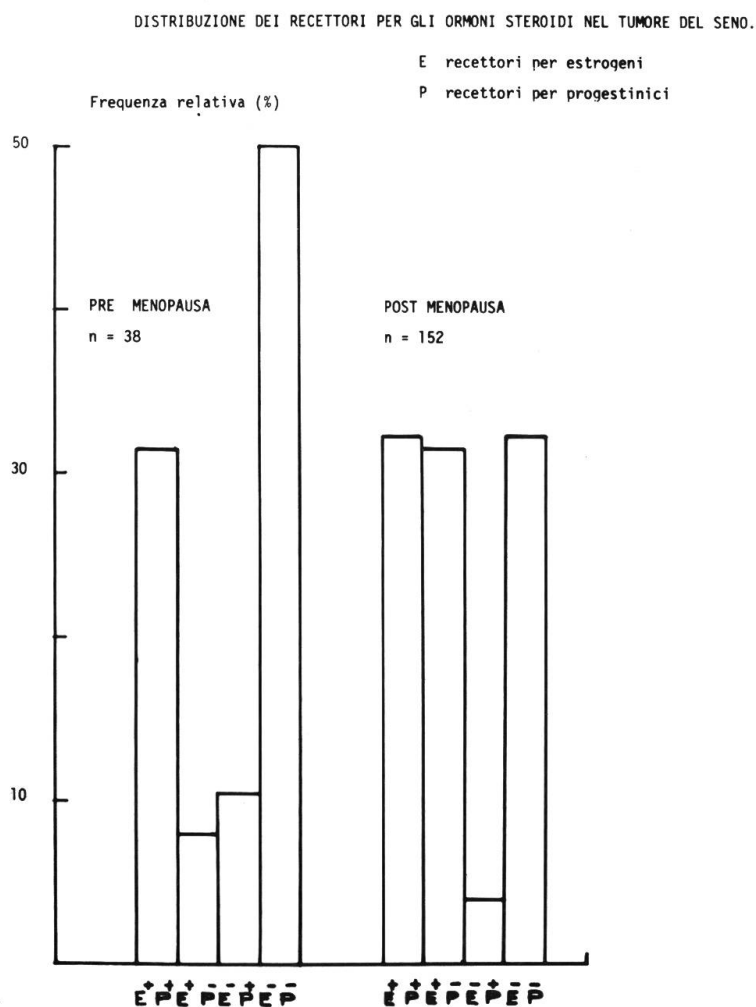


Tabella 1

RISULTATI E COMMENTI

La tabella 1 illustra la distribuzione dei recettori per gli ormoni estrogeni (E) e progestinici (P) determinati nelle biopsie con diagnosi di carcinoma del seno ottenute da 152 pazienti in post-menopausa e da 38 pazienti in pre-menopausa durante l'anno 1982. Nei due gruppi di pazienti si costata che all'incirca il 32% dei tessuti presentano recettori per gli ormoni estrogeni e progestinici: tuttavia nel gruppo da pre-menopausa circa il 50% dei casi sono sprovvisti di entrambi i recettori contrariamente al 32% del secondo gruppo.

Recettori per soli estrogeni (E^+P^-) si riscontrano nel 32% dei casi del gruppo da post-menopausa con frequenza superiore a quella registrata nella stessa categoria del primo gruppo (8%). I risultati del nostro laboratorio si discostano in parte da quelli pubblicati nella letteratura internazionale (Mc Guire et al.), secondo la quale la percentuale di tessuti maligni con entrambi i recettori (E^+P^+) si aggira attorno al 60%.

La presenza di recettori, in particolare per gli estrogeni, indirizza l'oncologo verso la terapia ormonale che consiste sia nell'impiego di prodotti antiestrogeni, capaci dunque di competere con gli ormoni presenti nel tessuto per i recettori citoplasmatici e di contrastare la risposta ormonale completa con conseguente diminuzione della attività di sintesi della cellula, sia nella ablazione di quegli organi responsabili della sintesi ormonale (es. ovaie).

Sembra inoltre che la presenza di entrambi i recettori sia indice di una capacità di risposta alla terapia ormonale, più incisiva. Una conferma in questo senso sarà apprezzabile solo fra qualche anno, per quel che concerne la situazione nel Ticino, allorquando cioè la casistica sarà tale da permettere una valutazione statistica attendibile.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo i colleghi patologi, Dott. E. Pedrinis e P. Lusciati, per aver comunicato le diagnosi isto-patologiche e per la loro collaborazione.

Bibliografia

- HENDERSON B., R., K. ROSS, M. C. PIKE, J. T. CASAGRANDE. 1982. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Research*. 42. 3232-3239
- MAESTRONI G., G. LOSA. 1983. La coltura primaria di cellule tumorali in vitro. *Bollettino della Società Ticinese di Scienze naturali*. LXX.
- BAXTER J. D., J. W. FUNDER. 1979. Hormone receptors. *The New England J. Med.* 301, 1149
- ZAVA D. T., WYLER-VON BALLMOOS A., A., GOLDBIRSCH, W. ROOS, A. TAKAHASHI, U. EPPENBERGER, S. ARRENBRECHT, G. MARTZ, G. LOSA, F. GOMEZ, C. GUELPA. 1982. A quality control study to assess the inter-laboratory variability of routine estrogen and progesterone receptor assays, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18, 713-721
- Mc GUIRE W. L., K. B. HORWITZ. 1978. Progesterone receptors in breast cancer. In *Progress in cancer research and therapy*, vol. 10, Ed. W. Mc Guire, Raven Press, New York.