

Cáncer de mama y menopausia

DRES. SALVADOR LLORCA CLIMENT, CARLOS VÁZQUEZ ALBALADEJO
y ANTONIO GARCÍA VILANOVA *

*Del Servicio de Cirugía General A del
Hospital Provincial de Valencia*

Las ovariectomías, comenzadas a practicar por BEATSON en el siglo pasado, abrieron unas posibilidades en el tratamiento del cáncer de mama que todavía hoy no están suficientemente estudiadas ni definidas (1).

La remisión que ciertos tumores malignos de mama experimentan tras un tratamiento hormonal, plantea una problemática de aplicación de esta terapéutica, basada, sobre todo, en saber previamente qué enfermas del conjunto son las que se beneficiarán de su aplicación.

Los trabajos experimentales con comprobación de los efectos beneficiosos de estas terapias son muy numerosos. BUTENAND, en 1940, fue uno de los primeros en mostrar tumores experimentales mamarios, en cepas de ratas resistentes a esta enfermedad, mediante las inyecciones repetidas de estrógenos. También NOBLE, en 1958, logró la aparición de adenocarcinomas de mama, con el implante subcutáneo de comprimidos de estrona. Existe una gran relación de nombres, como los de FURTH, BOOTH, MÜLLBROCK, etc., que han trabajado en este sentido (3 y 4).

Pero este esquema experimental se ha visto corroborado con las recientes adquisiciones en la patología humana. SOMMERS informa que el 80 por 100 de sus enfermas fallecidas en plena diseminación metastásica de cánceres de mama, presentaban en la autopsia hiperplasia del estroma cortical ovárico (2).

Por todas estas consideraciones, es muy evidente el que existe en el cáncer de mama una hormonodependencia sexual, sin que podamos saber en qué grado.

En esta línea de dependencia hormonal, no sólo son las sexuales las que inciden en el desarrollo de la glándula. JACOBSON, en 1956, demostró, con la posterior corroboración de FOLLEY, que la insulina tiene una clara acción mamotrópica coadyuvante de los estrógenos y de la progesterona, efecto contrario al que posee la cortisona, de tipo inhibidor.

SELYE sostiene que la corticotropina estimula el crecimiento mamario y la secreción láctea. Y afirmaciones posteriores de este sentido se han hecho de otras hormonas, como el STH hipofisario, las hormonas tiroideas, etc.

De todo este planteamiento se desprende el que existe una interurrencia hormonal a nivel de la glándula mamaria, ya desde su desarrollo embriológico, hasta su involución, pasando por las situaciones en que su funcionalismo es máximo, como embarazo, lactancia, etc. Estos estímulos endocrinos, que tienen un carácter

* Jefe de Coordinación de la Unidad Oncológica del Hospital Provincial de Valencia.

secuencial, en tanto que cada hormona actúa en un momento dado, según un planteamiento fisiológico general, permiten el que se pueda catalogar y agrupar a las mujeres en grupos distintos, según la predominancia de dichas hormonas.

De ahí que, de una forma genérica, exista una clara diferenciación entre enfermas jóvenes y viejas, entre pre y posmenopáusicas.

Aunque actualmente se han llegado a descubrir distintos tipos de hormonodependencias a nivel tumoral (estrógeno, progestágeno, prolactino y STH-dependientes), todavía carecemos de medios para efectuar una catalogación correcta de los mismos, antes de comenzar un tratamiento.

Convencidos de que las hormonas no curan el cáncer, en razón de ese elevado porcentaje de regresiones que se observan tratando a estas enfermas con hormonas contrasexuales, a las que tienen predominancia en el momento de aparecer el tumor, nos vemos alentados a romper lo que podemos llamar ambiente hormonal neoplásico.

La experiencia actual viene dada, además de las comprobaciones experimentales múltiples, en el análisis de los resultados obtenidos en clínica humana.

Por ello, este trabajo pretende analizar las posibles relaciones que con distintos parámetros pueden existir entre los dos grupos antes citados de enfermas pre y posmenopáusicas. Es decir, enfermas en dos momentos hormonales totalmente distintos, pueden presentar características evolutivas tumorales también distintas (de todos es conocida la benignidad mayor de los cánceres de mama en enfermas ancianas).

Con tal motivo se correlacionan factores como:

- Dependientes del grado de diseminación tumoral (grupo clínico).
- Dependientes de la histología tumoral: tipo histológico.
cromatina sexual.
malignidad según la clasificación de SCARFF-BLOOM.
- Supervivencia, como expresión de los resultados alcanzados.

MATERIAL Y METODO

Hemos recogido, para este estudio, un total de cuatrocientas treinta y una enfermas afectas de cáncer de mama y divididas clínicamente en ciento cuarenta y siete preclimáticas y doscientas ochenta y cuatro posclimáticas, todas ellas procedentes de la Unidad Oncológica del Hospital Provincial de Valencia. Hemos omitido en estas dos series a todas aquellas enfermas que se encontraban en el climaterio, valorando sólo a aquéllas que claramente se encontraban en el pre o posclimaterio.

Las correlaciones y conclusiones se han efectuado tomando los dos grupos antes referidos y estableciendo entre ellos comparaciones porcentuales dentro de los distintos parámetros que enumeramos a continuación:

1.º Brote evolutivo

Se entiende por brote evolutivo un concepto creado por el Instituto Gustave Roussy, por el que se valora el estadio de evolución en cuanto a crecimiento y componente inflamatorio que presentan las tumoraciones malignas de mama.

Este concepto se designa habitualmente con las siglas PEV, iniciales de «Poussée évolutive», y se valora en cuatro grados que van desde el negativo hasta el tres.

El PEV negativo se aplica a aquellas tumoraciones que, desde su descubrimiento, no presentan un crecimiento manifiesto, ni signos de inflamación.

El PEV grado 1 corresponde a las tumoraciones de crecimiento rápido, bien sea desde el momento de su descubrimiento o a partir de un momento determinado de su evolución.

El PEV grado 2 vendría a englobar a aquellos tumores con componente inflamatorio importante que afecta a los tejidos de vecindad, incluida la piel de la mama y que se manifiesta con los caracteres clásicos de enrojecimiento, aumento de temperatura y tumefacción de la zona.

El PEV grado 3 corresponde a las mastitis carcinomatosas, donde el componente inflamatorio afecta a la totalidad de la mama.

En nuestras dos series hemos encontrado los siguientes valores:

	<i>Preclimatéricas</i>	<i>Posclimatéricas</i>
PEV negativo	85 (58,62 %)	159 (58,02 %)
PEV 1	47 (32,41 %)	100 (36,49 %)
PEV 2	9 (6,20 %)	14 (5,10 %)
PEV 3	4 (2,75 %)	1 (0,36 %)

Cuadro I

En el *cuadro I* se puede apreciar que existe una relación de siete a uno en los estadios evolutivos altos a favor de las preclimatéricas, aun cuando la cortedad de los casos hace que estadísticamente no tengan una significación valorable.

Tanto el PEV negativo como los grados 1 y 2 se reparten prácticamente por igual en ambos grados (*figura 1*).

2.º Grupo definitivo

Se valoran en este apartado los parámetros TNM, pero no desde el punto de vista clínicoexploratorio, sino tras el estudio anatomopatológico de la pieza tumoral y ganglios axilares.

En las dos series estudiadas encontramos los siguientes valores:

	<i>Preclimatéricas</i>	<i>Posclimatéricas</i>
Grupo I	38 (29,00 %)	71 (28,06 %)
Grupo II	30 (22,89 %)	22 (8,69 %)
Grupo III	54 (41,22 %)	146 (57,70 %)
Grupo IV	9 (6,87 %)	14 (5,53 %)

Cuadro II

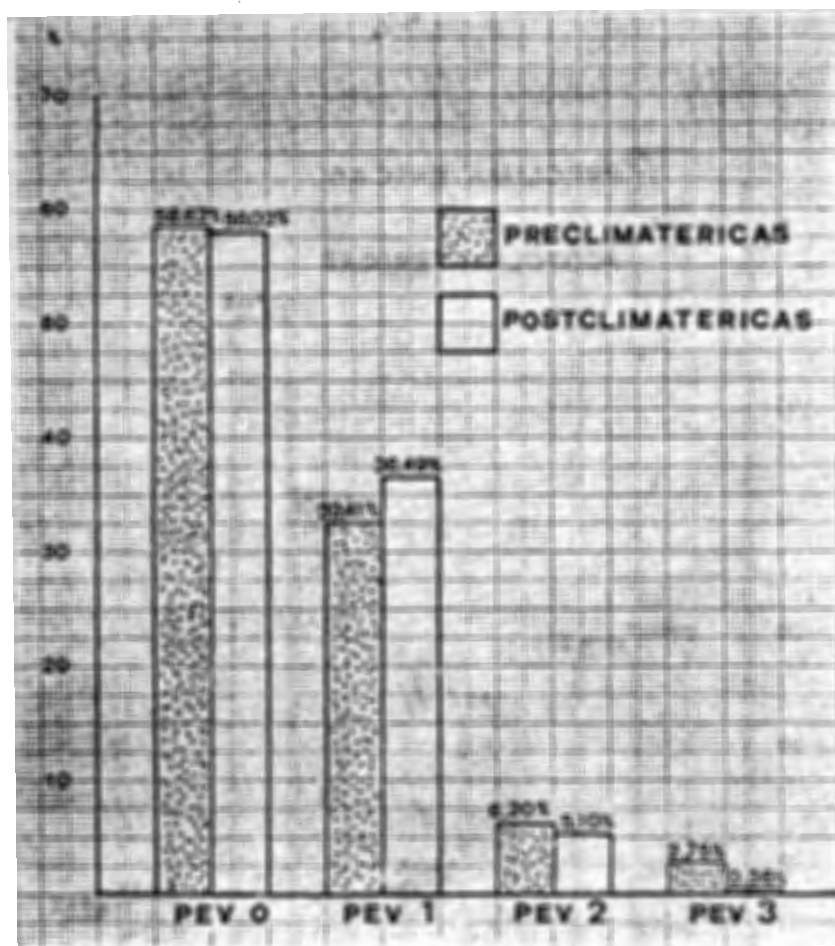


Figura 1

A la vista de estos valores, podemos apreciar que existe una diferencia evidente con predominio del grupo segundo a favor de las preclimatericas, con clara significación estadística, dando χ^2 un valor de 17,66, que corresponde a $p < 0,001$.

La distribución de los restantes grupos se realiza de forma prácticamente similar en las dos series (figura 2).

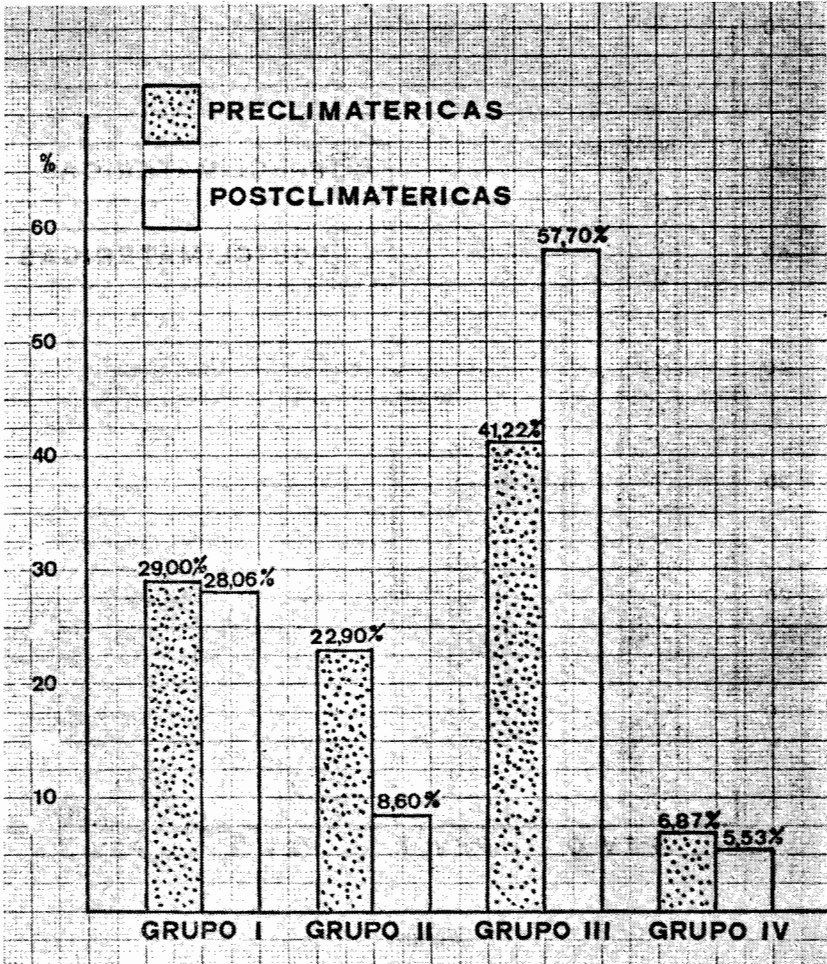


Figura 2

3.º *Tipo de tumor*

En las cuatrocientas treinta y una enfermas revisadas, el tipo de tumor, según la clasificación anatomopatológica de ALBERTINI, se reparte de la siguiente forma:

	<i>Preclimatéricas</i>	<i>Posclimatéricas</i>
Sólido simple	51 (32,90 %)	97 (35,14 %)
Sólido escirroso	32 (20,64 %)	71 (25,72 %)
Sólido medular	8 (5,16 %)	22 (7,97 %)
Sólido dissolutum	3 (1,93 %)	8 (2,89 %)
Adenocarcinoma	15 (9,67 %)	20 (7,24 %)
Papilífero	0	4 (1,44 %)
Intracanalicular criboso.	5 (3,22 %)	7 (2,53 %)
Intracanalicular comedón.	9 (5,80 %)	18 (6,25 %)
Megacelular	0	1 (0,36 %)
Coloide	4 (2,58 %)	4 (1,44 %)
De células claras	0	1 (0,36 %)
Paget	5 (3,22 %)	5 (1,81 %)
Epitelioma epidermoide.	1 (0,64 %)	3 (1,08 %)
Fusocelular	1 (0,64 %)	2 (0,72 %)
Filodes	0	1 (0,36 %)
Reclus III	15 (9,67 %)	4 (1,44 %)
Otros sarcomas	6 (3,87 %)	8 (2,89 %)

Cuadro III.

Podemos observar que la distribución es prácticamente equitativa en ambos grupos para todos los tipos de tumores, excepto en el Reclus grado III, en el que existe marcada diferencia a favor de las preclimatéricas, teniendo una valoración estadística significativa con un valor de x^2 de 15,93, que corresponde a $p < 0,0005$.

Con ello, podemos afirmar que el Reclus grado III aparece con una frecuencia casi siete veces superior en las preclimatéricas que en las posclimatéricas.

4.º *Índice de Scarff-Bloom*

Valorando la desdiferenciación, polimorfismo y mitosis, y dando a cada uno de estos parámetros valores de uno a tres, la suma de ellos nos dará el índice de Scarff-Bloom.

Hemos dividido este índice en tres grupos. En el primero de ellos, la suma de la desdiferenciación, polimorfismo y mitosis es de tres. En el segundo grupo, la suma de los parámetros está comprendida entre cuatro y seis, y, en el tercero, la suma es de siete, ocho o nueve.

El índice de Scarff más bajo corresponderá a tumores poco desdiferenciados, con polimorfismo discreto y con poco número de mitosis, mientras que los grados altos corresponderán a los tumores con mayor malignidad celular.

En los grupos de pre y posclimatericas hemos obtenido los siguientes valores porcentuales (cuadro IV y figura 3):

	Preclimatericas	Posclimatericas
Scarff 3	17 (17,34 %)	26 (13,40 %)
Scarff 4-5-6	52 (53,06 %)	98 (50,51 %)
Scarff 7-8-9	29 (29,59 %)	70 (36,08 %)

Cuadro IV

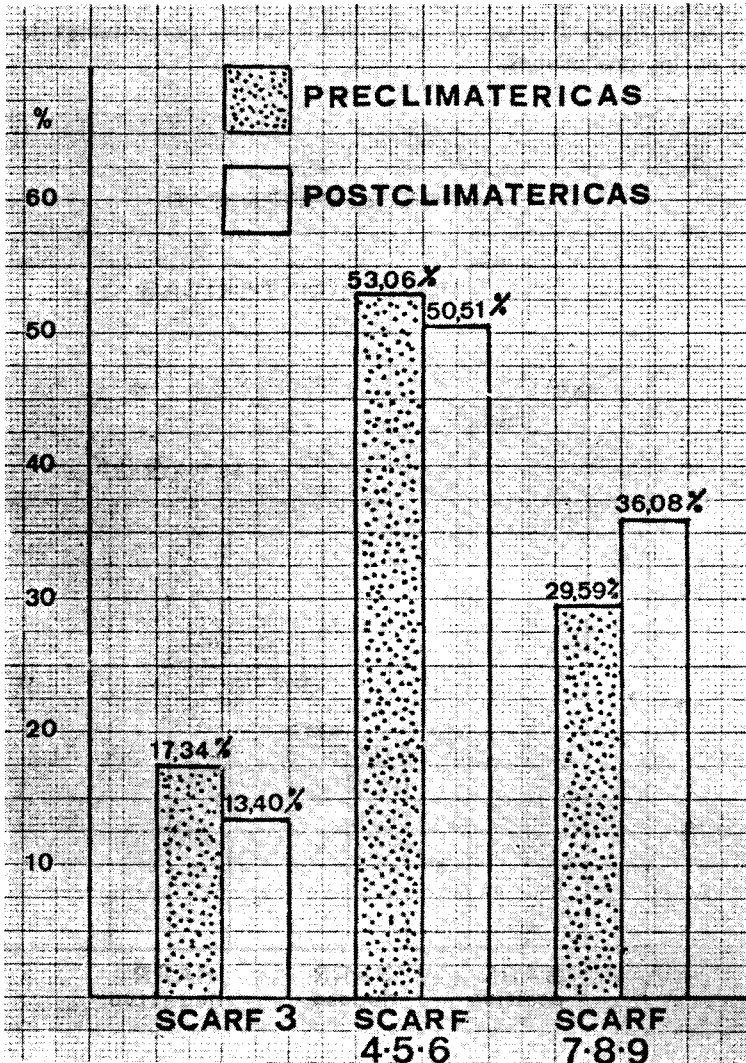


Figura 3

Se puede apreciar en el *cuadro IV* que los valores del Scarff son prácticamente similares en los dos grupos, lo cual podría indicarnos que tanto la diferenciación celular, su polimorfismo y el número de mitosis, no están en dependencia del estadio hormonal de la enferma afecta de un cáncer de mama.

5.º Cromatina sexual

Los resultados obtenidos con este dato no difieren de los obtenidos en el apartado anterior. La cromatina sexual, tan en boga en este momento como dato pronóstico en la evolución del cáncer de mama, no parece tener dependencia de la situación hormonal de las enfermas estudiadas, como se puede observar en el *cuadro V* y en la *figura 4*, donde se exponen los valores porcentuales de la cromatina sexual en los dos grupos.

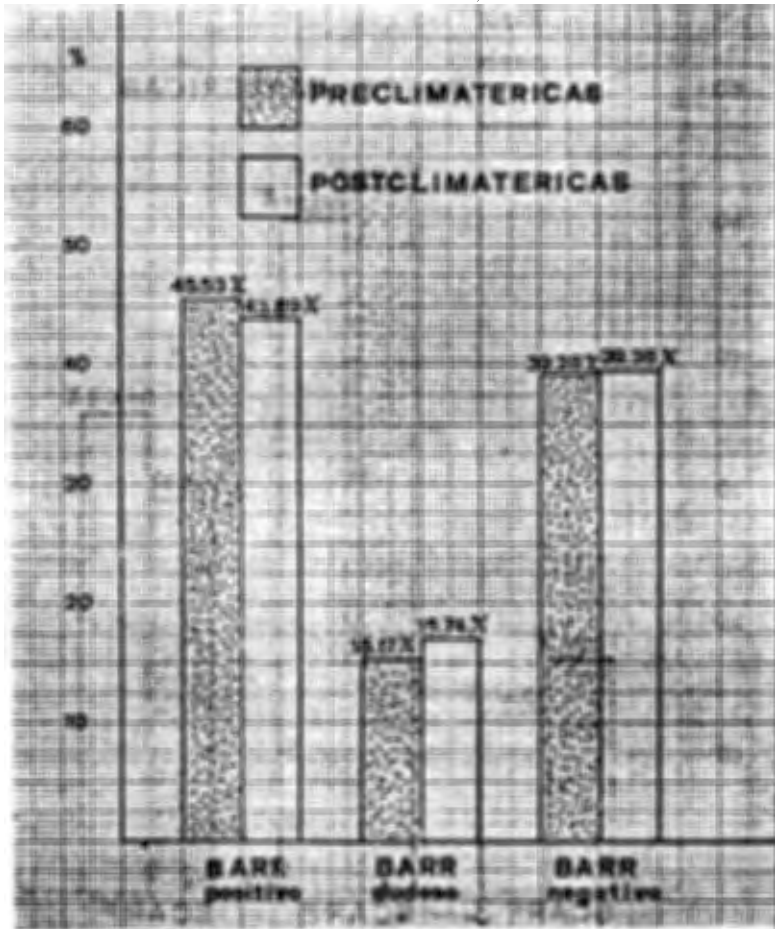


Figura 4

	<i>Preclimatéricas</i>	<i>Posclimatéricas</i>
Barr positivo	51 (45,53 %)	97 (43,89 %)
Barr dudoso	17 (15,17 %)	37 (16,74 %)
Barr negativo	44 (39,28 %)	87 (39,36 %)

Cuadro V

6.º Supervivencia

En las dos series estudiadas por nosotros se aprecia una supervivencia ligeramente superior de las preclimatéricas, aun cuando este dato carece de significación estadística valorable, ya que $\chi^2 = 1,92$, que corresponde a un valor de $p < 0,3$.

No podemos hablar, por tanto, de una relación estadio hormonal-supervivencia. Los valores porcentuales hallados se expresan en el *cuadro VI* y *figura 5*.

	<i>Preclimatéricas</i>	<i>Posclimatéricas</i>
Supervivencia a los cinco años	37 (52,85 %)	46 (42,20 %)
Fallecidas a los cinco años	33 (47,15 %)	63 (57,79 %)

Cuadro VI

COMENTARIO

Hemos relacionado en este trabajo una serie de parámetros que valoramos en el estudio del cáncer de mama, en dos series de enfermas; en una de ellas, la aparición de la tumoración se apreció en la fase preclimatérica, mientras que en la otra, se apreció en la posclimatérica.

Tomando como punto de partida la diferencia de ambiente hormonal en estas dos series, hemos llegado a conclusiones, algunas de ellas con valoración estadística significativa, que merece la pena reseñar.

En primer lugar, podemos observar que los grados altos de PEV los constatamos con mayor frecuencia en las enfermas jóvenes, es decir, en aquéllas con actividad hormonal sexual manifiesta.

Dentro de la clasificación por grupos (TNM), vemos, en las preclimatéricas, una mayor incidencia del grupo segundo con respecto a las posclimatéricas; dato que muestra, en nuestras series, una valoración estadística significativa.

En cuanto al tipo anatomopatológico del tumor, existe una distribución uniforme en las dos series, excepto en el Reclus grado III, que se inclina de forma manifiesta al grupo de las preclimatéricas, con una incidencia siete veces superior que en las posclimatéricas.

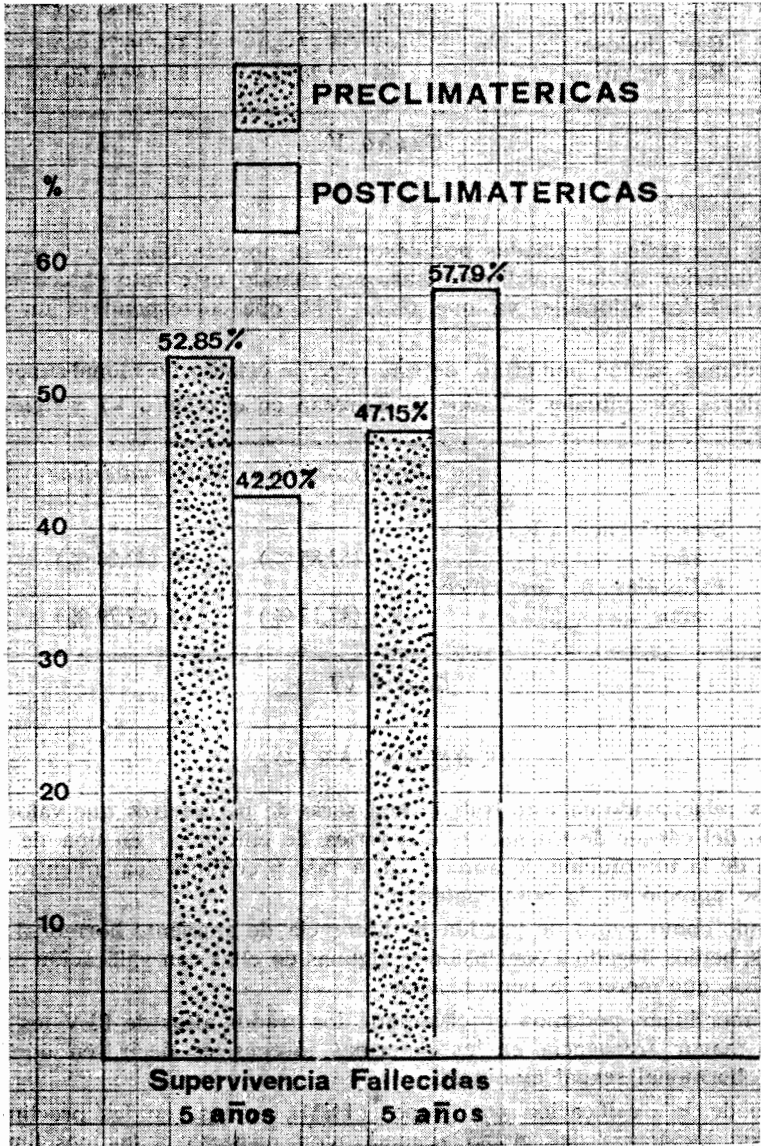


Figura 5

Pocas diferencias hemos encontrado en cuanto al Scarff y a la cromatina sexual en los dos grupos, pudiendo decir que sus porcentajes son similares y que, por tanto, no parecen estar en dependencia de la situación hormonal de las enfermas.

Por último, en cuanto a la supervivencia, si bien porcentualmente es mayor en las preclimáticas, no tiene significación estadística, por lo que, hasta ahora, sólo podemos decir que el momento de la aparición de la tumoración «podría» condicionar una mayor supervivencia en las enfermas con actividad hormonal sexual activa.

BIBLIOGRAFIA

1. BEATSON, G. T.: «On the treatment of cancer of the breast by oophorectomy and thyroid extract». *Brit. Med. J.*, 2:1145 (1901).
2. SOMMERS, S. C.: «Ovarian influence upon survival in breast cancer». *Arch. Surg.*, 67:916 (1953).
3. COOPERATIVE BREAST CANCER GROUP: «Testosterone propionate therapy in breast cancer». *J. A. M. A.*, 188:1069 (1964).
4. FURTH, CLIFTON: «Experimental pituitary tumors and the role of pituitary hormones in tumorigenesis of the breast and thyroid». *Cancer*, 10:842 (1957).