



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**SEDE: HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.**

**TÍTULO: ESCALA DE EXPOSICIÓN A ESTRÓGENOS  
COMO PREDICTOR DE MAL PRONÓSTICO PARA EL  
CÁNCER DE MAMA.**

**T E S I S.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

PRESENTA:

NOMBRE: DR. JORGE GALVEZ MUÑOZ.

ASESORES: DR. SERGIO PEDRAZA BARAJAS.  
DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO.

**MÉXICO, D.F.**

**NOVIEMBRE 2005.**



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.

Indice.

Introducción..... 4.

Planteamiento del Problema..... 7.

Material y Métodos..... 8.

Resultados..... 9.

Discusión..... 15.

Bibliografía..... 22.

## **Escala de exposición a estrógenos como predictor de mal pronóstico para el cáncer de mama.**

Dr. Jorge Galvez Muñoz; Dr. Sergio Pedraza Barajas.

*Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Español de México.*

### Introducción.

A pesar de que ha sido reconocido que los cambios endocrinos durante la vida reproductiva de la mujer podrían estar relacionados con la promoción y provocación del cáncer de mama, estos han sido inconsistentes y difícilmente podrían contar en el riesgo potencial para el cáncer mamario entre la población general. (1)

Hace unos años, Stanley G. Korenman promulgó una hipótesis que involucraba a estos cambios endocrinos con el riesgo de desarrollar cáncer mamario. (1)

El Dr. Korenman concluyó en su tesis que el estado endocrino relacionado con el cáncer mamario, está influenciado por la susceptibilidad de la paciente a los carcinógenos ambientales. Esta teoría que llamó a “ventana estrogénica”, se basa en que la estimulación estrogénica sin oposición, es el estado más favorable para la inducción de un tumor. Y en su teoría también mencionaba que esta susceptibilidad para el cáncer de mama disminuía con el establecimiento de una fase lútea normal, y con la presencia de un embarazo, con lo que se cerraba esta ventana estrogénica. (1)

La tesis de Korenman menciona que los dos períodos de ventana estrogénica principales, eran durante la pubertad antes del establecimiento de los ciclos menstruales ovulatorios regulares, y el segundo en la perimenopausia cuando existe una falla en la maduración folicular y en la ovulación, por eso, cuando se prolongan estos períodos de ventana debido a la obesidad, la infertilidad, el retraso en los embarazos, la menarca temprana, y la menopausia tardía, esto podría aumentar la susceptibilidad del organismo a desarrollar un cáncer de mama. Aunque para basar este argumento utilizó estudios observacionales que indican que la anovulación predispone a un incremento en el riesgo para el cáncer de mama, sin embargo, el poder estadístico de estos estudios ha sido limitado por el pequeño tamaño de la muestra. (1)

A pesar de la correlación con los riesgos epidemiológicos, se sabe que la investigación clínica no ha podido demostrar la asociación de los estrógenos como precursores del carcinoma mamario. Esto se ha podido observar en algunos estudios en los que mujeres jóvenes con alto riesgo genético para cáncer de mama, presentan estas, fases lúteas normales, o en los grupos de premenopáusicas con cáncer de mama que también presentan ciclos ovulatorios, además en el Nurse's Health study, las mujeres con ciclos menstruales irregulares no tuvieron un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama. (1).

La información epidemiológica nos continúa sugiriendo que el estrógeno tiene una función promotora, basado en los siguientes hallazgos.

- La condición es 100 veces más común en mujeres que en hombres.
- El cáncer de mama ocurre siempre después de la pubertad.
- La disgenesia gonadal no tratada excluye la aparición de este.
- Existe una asociación entre el cáncer de endometrio y el de mama.
- Los tumores mamarios expresan receptores esteroideos activos.
- Dos tercios de los cánceres mamarios tiene receptores de estrógenos positivos.

Todos estos datos sugieren un elemento de dependencia, si no de provocación, en muchos cánceres de mama. Además los estrógenos también están relacionados con al menos tres de los factores de riesgo más significativos, donde ocurren cambios significativos en su secreción, como son la edad de la menarca, la edad de la menopausia, y la edad al primer embarazo. (1)

Por lo que pensamos es importante valorar este periodo de ventana de una manera clínica, y observar si esta valoración clínica nos sirve para poder predecir el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama sin tener que utilizar pruebas o estudios costosos y de poca accesibilidad en nuestro medio.

En la actualidad se utilizan factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama, para identificar cuales pacientes tendrán un buen pronóstico después de la cirugía y a las cuales se les podría administrar terapia adyuvante. También para identificar a las pacientes con mal pronóstico con el tratamiento convencional, a las que se les debe ofrecer alguna otra modalidad terapéutica. (3) En la actualidad existen pocos estudios que han tratado de correlacionar los factores de riesgo con los factores de mal pronóstico, y la mayoría se enfocan a la edad del diagnóstico, por lo que pensamos que nuestro estudio podría tener utilidad

Los factores predictivos y pronósticos utilizados son:

- Estado ganglionar.
- Subtipo histológico.
- Tamaño tumoral.
- Grado nuclear o histológico.
- Estado de receptor hormonal.
- Mediciones de proliferación.

Basados en lo anterior, Hayes y colaboradores crearon una escala, la cual utiliza sistemas de graduación para evaluar el uso clínico de los marcadores tumorales, así como su impacto en el pronóstico. (3)

Con todo lo resumido anteriormente, ideamos una escala que incluyera los factores relacionados con el período de ventana estrogénica y tratamos de valorar si esta predecía los factores de mal pronóstico para el cáncer de mama valorados de manera individual, sin la necesidad de estudios avanzados en tecnología y de alto costo.

### Planteamiento del Problema.

El objetivo de este estudio fue, la de valorar si la suma de factores de riesgo dependientes de hormonas sexuales mediante una escala realizada utilizando lo que se conoce como ventana estrogénica, podría predecir los factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos de mal pronóstico en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

## Material y Métodos.

Se revisaron los expedientes de pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama, en el Hospital Español, desde 1998 a 2004. Se incluyeron en el estudio solo a 152 pacientes debido a que el resto de los expedientes no incluían en su totalidad los criterios de inclusión. Se revisaron la historia clínica para registrar la edad, los antecedentes heredofamiliares para cáncer de mama, el tabaquismo, el antecedente de cirugía o patología mamaria, la edad de la menarca, el número de gestas describiendo el número de paras, abortos y cesáreas, la fecha de última regla, el antecedente de uso de hormonales como método anticonceptivo, el uso de terapia hormonal de reemplazo, las características clínicas del caso, la hoja quirúrgica registrando el tipo de cirugía realizada, la hoja de patología para registrar el tipo tumoral, el grado histológico, la infiltración linfática o vascular, la cantidad de ganglios linfáticos afectados, si estos tenían cápsula rota o no, y en los casos en que existía inmunohistoquímica el estudio de estado de receptor.

Posteriormente se dio una calificación según los antecedentes de menarca temprana, número de gestas y resultado, fecha de última regla en premenopáusicas y de menopausia en postmenopáusicas y uso de terapia hormonal de reemplazo que incluía la escala.

	0	1	2
Menarca	15 o más	12 a 15	Menos de 12
Gestas	Gesta 4 o mas	Gesta 1 a 3	Gesta 0
Ultimo sangrado menstrual	Menos de 45 años	Entre 45 y 52 años	Más de 52 años
THR	No usuarias	Usuarias por 5 años	Usuarias por mas de 5 años

Para considerar una ventana estrogénica amplia que en teoría sería un factor de mal pronóstico, debería tener una calificación igual o mayor a 4, y por el contrario se consideraba baja si era menor de 4. Teniendo como puntuación máxima 8 puntos.

Se comparó cada variable integrante de la ventana estrogénica contra los factores pronósticos y predictivos de manera individual, y posteriormente cada grupo obtenido con la suma de las variables de la ventana estrogénica, se comparó con los factores pronósticos y predictivos utilizando la prueba de chi cuadrada, para obtener el valor de p, considerándose significativo cuando este fuera inferior a 0.05.



## Resultados.

Se revisaron los expedientes de 152 pacientes, las cuales tenían una edad promedio de 59 años con límites entre 23 y 96 años. De estas 77 eran premenopáusicas y 75 postmenopáusicas. El resto de las variables epidemiológicas se encuentran expresadas en la tabla 1.

Tabla 1.

	Mínimo	Máximo	Promedio
Edad	23	96	59
Menarca	9	16	12.86
Gestas	0	11	2.53
Paras	0	10	2.07
Abortos	0	4	.47
Edad de FUM	29	60	47.93
Tamaño	.5	10	2.8168
Grado histológico	1	3	1.94
Ganglios metastáticos	0	27	2.14

En 24 pacientes se encontró que tenían antecedente heredofamiliar para cáncer de mama, 48 eran fumadoras, 37 consumían alcohol con regularidad, 37 tenían antecedente de patología mamaria, 12 habían consumido algún método anticonceptivo hormonal, y 13 habían recibido o estaban haciéndolo, algún método de terapia hormonal de reemplazo, 90 tenían una calificación menor de 4 en la escala de ventana estrogénica, y 62 presentaban una calificación mayor o igual a 4, dando una ventana estrogénica amplia. De todas las pacientes, 112, se habían autodetectado el tumor mamario.

En 5 pacientes no se pudo calificar el estadio, 41 pacientes (27%) se encontraban en un estadio I, 97 pacientes (63.8%) en estadio II, 7 (4.6%) en estadio III, y 2 pacientes (1.3%) en estadio IV. De todos los casos 4 (2.6%) tenían un tumor bien diferenciado (tubular, coloide, mucinoso, etc.) 131 (86%) presentaron un carcinoma ductal infiltrante, 13 pacientes (8.6%) tuvieron un carcinoma lobulillar infiltrante, y en 4 (2.6%) se encontró una tumoración mixta. De todas las pacientes, 98 (64.5%) no tuvieron infiltración linfática, y 54 (35.5%) si la presentaban. Solo una paciente tuvo infiltración vascular.

En 8 pacientes no se encontró la información del estado ganglionar (5.3%), 106 no presentaron metástasis ganglionares (69.7%), 37 si presentaron (24.3%). De todas las pacientes, 37 presentaron cápsula rota (24.3%)

De todas las pacientes 55 se les había realizado estudio de receptores hormonales, de las cuales 42 (27.6%) tuvieron el receptor estrogénico positivo, y 36 receptor de progesterona positivo. Solo 35 pacientes tuvieron estudio de inmunohistoquímica, de las cuales 30 tuvieron ki67 positivo, 18 p53 positivo, y 26 Her2/neu positivo.

Cuando se comparó la edad de la menarca contra cada factor pronóstico o predictivo no se obtuvo ningún valor de p significativo.

Al contrario al comparar el número de gestas contra cada factor pronóstico o predictivo, se encontró una p significativa al comparar el número de gestas contra la infiltración vascular pero como solo existió una paciente no lo consideramos valido. Al comparar las gestas contra los ganglios metastásicos, se observa que a mayor número de gestas, menor cantidad de ganglios metastáticos positivos teniendo un valor de p de 0.012. Lo mismo se observó al comparar las gestas contra la cantidad de ganglios con cápsula rota teniendo un valor de p de 0.001.

	Infiltración	Vascular		
Gestas	No	Si	Total	Valor p
0	33	0	33	
1	20	0	20	
2	33	0	33	
3	24	0	24	
4	16	0	16	
5	11	0	11	
6	6	1	7	
7	2	0	2	
8	4	0	4	
9	1	0	1	
11	1	0	1	
Total	151	1	152	.022

Gestas		Ganglios		Total	Valor p
		No	Si		
0	0	20	13	33	
1	0	14	6	20	
2	2	18	13	33	
3	2	15	7	24	
4	0	10	6	16	
5	1	8	2	11	
6	1	4	2	7	
7	1	1	0	2	
8	0	2	2	4	
9	0	0	1	1	
11	1	0	0	1	
Total	8	92	52	152	.012

Gestas		Cápsula		Total	Valor p
		No	Si		
0	0	23	10	33	
1	0	15	5	20	
2	2	23	8	33	
3	2	16	6	24	
4	0	12	4	16	
5	1	8	2	11	
6	1	5	1	7	
7	1	1	0	2	
8	0	3	1	4	
9	1	0	0	1	
11	1	0	0	1	
Total	9	106	37	152	.001

Como esto si se encontró positivo, se decidió comparar el resultado obstétrico de cada gesta contra cada factor pronóstico o predictivo, y se observó que a mayor número de paras menor probabilidad de tener ganglios metastásicos positivos (p 0.001)

		Ganglios	Metastáticos		
Paras		No	Si	Total	Valor p
0	0	26	13	39	
1	1	16	7	24	
2	1	20	16	37	
3	3	8	9	20	
4	1	14	3	18	
5	0	7	2	9	
7	1	0	1	2	
8	0	1	1	2	
10	1	0	0	1	
Total	8	92	52	152	.001

Al valorar la cantidad de abortos previos en comparación con la cantidad de receptores de progesterona, se observó que a mayor número de abortos, menor probabilidad de presentar receptor positivo a esta hormona, obteniendo un valor de p de 0.028, lo mismo sucedió al comparar los abortos contra el ki67 teniendo un valor de p de 0.11, y contra el HER2/neu con valor de p de 0.034.

		Receptores	Progesterona		
Abortos		No	Si	Total	Valor p
0	66	11	26	103	
1	17	8	7	32	
2	12	0	1	13	
3	2	0	0	2	
4	0	0	2	2	
Total	97	19	36	152	0.28

		Ki67			
Abortos		No	Si	Total	Valor p
0	79	3	21	103	
1	22	1	9	32	
2	13	0	0	13	
3	2	0	0	2	
4	1	1	0	2	
Total	117	5	30	152	0.11

Abortos		Her2/neu		Total	Valor p
		No	Si		
0	72	16	15	103	
1	18	3	11	32	
2	13	0	0	13	
3	2	0	0	2	
4	1	1	0	2	
Total	106	20	26	152	.034

Con respecto a la edad al momento del último sangrado menstrual solo se obtuvo un p significativa de 0.003 al comparar esta variable contra el tipo tumoral de carcinoma ductal infiltrante.

		Tipo tumoral				Total
		BIEN DIF	DUCTAL I	LOBULILL	MIXTO	
Edad de la menopausia	29	0	1	0	0	1
	30	0	1	0	0	1
	35	0	2	0	0	2
	36	0	1	0	0	1
	37	0	3	0	0	3
	38	0	4	1	1	6
	39	0	5	0	0	5
	40	0	4	0	0	4
	41	0	3	0	0	3
	42	0	4	0	0	4
	43	1	1	0	0	2
	44	0	1	1	0	2
	45	0	7	1	0	8
	46	0	5	1	0	6
	47	1	3	1	0	5
	48	0	14	1	0	15
	49	0	7	0	0	7
	50	0	28	0	0	28
	51	0	8	1	0	9
	52	0	7	1	2	10
	53	0	1	5	1	7
	54	0	4	0	0	4
	55	2	8	0	0	10
	56	0	4	0	0	4
	59	0	1	0	0	1
	60	0	3	0	0	3
Total		4	130	13	4	151

Al comparar el uso de la THR contra el tipo tumoral, se observó que el uso de la THR se asociaba más al carcinoma ductal infiltrante, obteniendo un valor de p de 0.025, así como a menor número de casos con receptor de progesterona positivo, con un valor de p de 0.011, y con menor cantidad de casos con p53 positivo (p de 0.044) y de HER2/neu (p 0.033).

		Tipo Tumoral				
THR	Bien Dif	Ductal	Lobulillar	Mixto	Total	Valor p
No	2	121	12	4	139	
Si	2	10	1	0	13	
Total	4	131	13	4	152	0.025

		Receptores Progesterona			
THR		No	Si	Total	Valor p
No	92	14	33	139	
Si	5	5	3	13	
Total	97	19	36	152	.011

		P53			
THR		No	Si	Total	Valor p
No	100	24	15	139	
Si	5	5	3	13	
Total	105	29	18	152	0.44

		Her2/neu			
THR		No	Si	Total	Valor p
No	101	17	21	139	
Si	5	3	5	13	
Total	106	20	26	152	.033

Al comparar la escala de ventana estrogénica contra cada variable, no se obtuvo ninguna p significativa.

## Discusión.

Los factores pronóstico potenciales incluyen a las características epidemiológicas como la edad, el estado menopáusico, la etnia, las características tumorales como el estado ganglionar, el tamaño tumoral, el tipo histológico, y los marcadores biológicos que miden o están asociados a un proceso biológico que afecta a la progresión tumoral como son los oncogenes, los genes supresores de tumores, los factores de crecimiento, las mediciones de proliferación celular. (3)

Existe un considerable interés, para identificar marcadores biológicos, moleculares, y genéticos que pudieran ser útiles para ayudar a valorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasor. Sin embargo, una considerable cantidad de información útil se puede obtener del análisis histopatológico de los especímenes, sin la necesidad de procedimientos diagnósticos, equipamientos, o materiales especiales. Estudios de seguimientos clínicos han demostrado repetidamente que las características como el estado ganglionar, el tamaño tumoral, el tipo histológico y la invasión linfática representan indicadores pronósticos independientes y poderosos, que de hecho deben de ser considerados el gold standard para valorar nuevos factores pronósticos. Sin embargo, el estado ganglionar permanece como el factor pronóstico más importante en las pacientes con cáncer de mama. (3,5,6)

El tamaño tumoral es el factor más poderoso y consistente predictor de recurrencia que se tiene. El grado tumoral ha sido propuesto como predictor, pero el problema que tiene es la dificultad en su reproducibilidad y su diferencia intraobservador. También se ha visto que la edad al momento de diagnóstico es importante debido a que se ha observado un peor pronóstico en cuanto más joven es la mujer que lo padece. Nixon encontró mayor prevalencia de características adversas, conforme disminuye la edad. Albain también encontró mayor afectación ganglionar, tamaño tumoral más grande, y negatividad para el receptor de estrógenos y mayor cantidad de anomalías en el p53 en estas pacientes. (3)

Existen tipos especiales de lesiones asociadas a un resultado clínico más favorable como lo son los tumores tubulares, cribiformes, mucinosos, adenoideo quístico, tubulolobulares. En este estudio con respecto al tipo histológico, se observó que el tipo predominante fue el ductal infiltrante, y en una proporción similar a la reportada en la literatura mundial. También se observó que el tipo histológico predominante, se encontraba relacionado con el uso de terapia hormonal de reemplazo, y esto puede deberse solo a la gran proporción de este tumor en el estudio. (3,4,6)

Se ha demostrado en numerosos estudios que, a mayor grado tumoral, mayor tasa de metástasis a distancia, y menor supervivencia, independientemente del tamaño tumoral, y estado ganglionar. Además, la presencia de un grado histológico menor puede predecir la respuesta favorable a determinadas quimioterapias. (3) En este estudio no existió ninguna relación del grado tumoral con los factores de riesgo dependientes de ventana estrogénica.

La presencia de invasión linfática es un importante indicador pronóstico independiente. Su mayor valor clínico está en identificar las pacientes con ganglios negativos clínicamente, en riesgo de presentar realmente afectación ganglionar. (3) No se observó ninguna relación de esta variable al compararse con los factores de riesgo.

También la afectación vascular ha demostrado mayor riesgo de tener un resultado adverso, sin embargo el grado de afectación va del 5 al 50%. (3) En este estudio es muy poco lo que se pudo valorar de esta situación debido a que únicamente se tuvo a una paciente con este factor pronóstico.

La evaluación histopatológica axilar ganglionar es utilizada para valorar el pronóstico y para determinar la necesidad de la terapia adyuvante sistémica. (3,5,6). Con respecto a la presencia o ausencia de ganglios axilares metastáticos, la presencia de estos conlleva a un mal pronóstico, siendo este el factor pronóstico más importante. Muchos estudios han establecido una relación directa entre el número de ganglios linfáticos afectados y su pronóstico. Los ganglios linfáticos metastáticos se han relacionado con grandes tamaños tumorales, pero no se han relacionado con los receptores de estrógeno y con los marcadores de proliferación. Ravdin mostró, que además del tamaño del tumor, otros factores, como la edad de la paciente, la fracción en fase S mediante citometría de flujo, y la concentración de receptores de estrógeno, refina la predicción del estado ganglionar. (3,4) En este estudio se pudo observar que las Gestas ayudan a predecir el estado ganglionar, y se observó que a mayor número de estas, menor probabilidad de tener ganglios axilares metastáticos y por ende de tener ganglios con cápsula rota. Lo mismo sucedió con el número de paras, y cuando había existido un aborto este se asoció a mayor probabilidad de tener receptores de progesterona positivos, pero valores de ki67 y HER/2 neu positivos.



El estado de receptor de estrógeno es clínicamente útil, como factor predictivo, y también como factor pronóstico. Los pacientes con receptor estrogénico positivo, tienden a tener una edad mayor (postmenopáusicas), a tener tumores histológicamente mejor diferenciados, tienen fracciones más bajas de división celular, de ser tumores diploides, y normalmente no exhiben mutaciones, pérdidas, o amplificaciones de genes relacionados con cáncer, como el p53, Her2/neu, y factor de crecimiento epidérmico. En cambio el receptor progestágeno tiende a ser positivo y más alto a menores edades (premenopáusicas) como resultado de una mayor estimulación estrogénica, por lo que se considera un factor pronóstico más débil. Los receptores hormonales se han correlacionado de manera inversa con las mediciones de proliferación, y directamente con el grado histológico. Las concentraciones del receptor de estrógenos se incrementan de manera caso lineal conforme aumenta la edad, mientras que el receptor de progesterona depende más del estado menopáusico. (3,4) En este estudio se observó que a mayor número de abortos menor probabilidad de tener receptor de progesterona positivo, y además que la mayoría de las usuarias de THR presentaron receptor de progesterona negativo.

Los valores elevados de HER/2neu están asociados a un grado histológico elevado, obviamente asociados a un mal pronóstico. (4) Además de que su mayor utilidad pronostica es en pacientes con ganglios axilares positivos. En este estudio se observó que a mayor número de abortos mayor probabilidad de presentar expresión de HER2/neu positivo y que las usuarias de THR tuvieron menos expresión de HER2/neu.

El ki67 se ha correlacionado directamente con el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión vascular, el estado ganglionar axilar, e inversamente con la presencia de receptores de esteroide. (3) El ki67 mostró una relación directa con el número de abortos previos.

La sobreexpresión con el p53 determinado mediante inmunohistoquímica es relativamente independiente del estado ganglionar y menopáusico, y relacionado débilmente con el tamaño tumoral, y fuertemente asociado con la ploidia para DNA, mediciones de proliferación, estado de receptor hormonal y grado nuclear. (3,4) El p53 fue negativo en más pacientes usuarias de THR.

Las mujeres que desarrollan cáncer de mama mientras usan terapia hormonal de reemplazo tienen una reducción en el riesgo de morir de cáncer de mama. Esto es debido a dos factores: 1) Aumento en el seguimiento, y la detección temprana, y 2) aceleración del crecimiento tumoral que aparenta ser menos virulento y menor estadio de agresividad. (1) Los resultados de este estudio son contradictorios al observar las características histológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes usuarias de terapia hormonal de reemplazo ya que, el tipo tumoral más frecuente asociado a estas pacientes fue el ductal infiltrante que es el tipo tumoral de peor pronóstico, pero en ellas se expresaban más receptores hormonales lo que es benéfico por tener la opción a recibir tratamiento antiestrogénico adyuvante, lo cual es también contradictorio ya que estas pacientes además presentaban expresión del HER/2neu lo que conlleva un peor pronóstico, y hasta se ha demostrado que la expresión de este marcador es predictivo de resistencia contra el tamoxifeno. (4)

El estudio CASH (Cancer and Sex Hormone Study of the Center for Disease Control and Prevention) no detectó un incremento en el riesgo total para cáncer de mama con el uso de estrógenos en la postmenopausia, ni tampoco una relación con la duración de uso de hasta 20 años o mayor. Una ausencia de efecto fue evidente con respecto a la paridad, edad al momento del primer embarazo, menopausia temprana y tardía, menopausia quirúrgica, historia familiar de cáncer de mama, presencia de enfermedad mamaria benigna, uso prolongado de altas dosis de hormonales.(1)

Debido a que las usuarias de estrógenos son examinadas con más frecuencia, es posible detectar los cánceres mamarios en etapas más tempranas comparándolas con las no usuarias, y esto podría influir en que estos cánceres tuvieran factores pronósticos más favorables.

El estriol generalmente ha fallado en producir cáncer de mama en roedores, y de hecho, el estriol protege a las ratas en contra de tumores mamarios inducidos por varios carcinógenos químicos. La hipótesis se basa en que las altas dosis de estriol, protege contra los efectos más potentes de la estrona y el estradiol. Esto puede explicar el efecto protector de los embarazos a edades tempranas. Las mujeres que tuvieron un embarazo temprano continúan excretando más estriol que las mujeres nulíparas. Otros factores que pueden influir son los ambientales, por que se ha visto que en mujeres premenopáusicas asiáticas sanas que tienen un menor riesgo de cáncer de mama que las caucásicas y también tienen una mayor tasa de excreción de estriol urinario, cuando las

mujeres asiáticas migraron a Estados Unidos, se incrementó su riesgo para el cáncer de mama, y su excreción urinaria de estriol disminuyó, probablemente como consecuencia de cambios en la dieta. Un factor mayor en la diferencia de potencia entre los varios estrógenos, es la duración de tiempo en la que el complejo estrógeno receptor ocupa el núcleo. La mayor tasa de disociación con el estrógeno débil estriol puede ser compensada mediante la continua aplicación que permite la unión nuclear prolongada y su actividad. El estriol solo tiene 20 a 30% de afinidad por el receptor de estrógeno comparándolo con el estradiol, por lo tanto, es rápidamente eliminado de la célula. Pero si la concentración efectiva permanece equivalente a la del estradiol, esto puede producir una respuesta biológica similar. En el embarazo, cuando la concentración de estriol es alta, puede ser una hormona muy importante y no solo un metabolito. Por lo que los niveles elevados no son necesariamente protectores. (1)

Existen consecuencias clínicas potencialmente severas sobre la secreción hormonal constante. Además de los problemas de sangrado, amenorrea, hirsutismo e infertilidad, el efecto de los estrógenos sin oposición e ininterrumpidos colocan a la paciente en un riesgo considerable de desarrollar cáncer de endometrio y de mama. El riesgo de cáncer de endometrio es tres veces mayor, mientras que la anovulación crónica durante los años reproductivos se ha reportado se encuentra asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de mama en edades postmenopáusicas de 3 ó 4 veces mayor.(1)

Las hormonas esteroideas ováricas, estrógeno y progesterona, son necesarias para el crecimiento y desarrollo normal de la glándula mamaria. Ambas interactúan con receptores nucleares, que son factores de transcripción. Existe evidencia de que el receptor beta para estrógenos se expresa en células benignas y malignas del cáncer de mama, pero su papel en la regulación del crecimiento del tejido mamario se desconoce. (2)

In Vitro, los estrógenos estimulan la progresión del ciclo celular, en células con receptor de estrógenos, aunque esta fase está limitada a la fase temprana G1, sugiriendo que el estrógeno modula la expresión o la actividad de las proteínas reguladoras de G1. Por otra parte, los antiestrógenos bloquean la proliferación durante la misma ventana del ciclo celular, con una disminución concomitante en la expresión de ciclinas G1, llamadas ciclinas D1 y E. Además estos compuestos inhiben la fosforilación del gen del retinoblastoma (Rb-1), el principal objetivo de las quinasas asociadas a ciclina G1.

Además de servir como mutágeno, el estrógeno sirve como un factor de sobrevida en las células de cáncer de mama con receptor positivo. La proteína anti-apoptótica Bcl-2 es comúnmente expresada en las células neoplásicas mamarias con receptor de estrógeno positivo, sugiriendo que el estrógeno promueve la sobrevida, regulando la expresión de Bcl-2. En líneas celulares de cáncer de mama, el tratamiento con estrógenos aumenta los niveles de Bcl-2, sin afectar la expresión del Bax, una proteína proapoptótica. En apoyo a esta hipótesis de que el estrógeno es antiapoptótico, se encuentra la observación de que los antiestrógenos inhiben el aumento en la expresión del Bcl-2 inducida por estrógenos. (2)

La ausencia o presencia del receptor de progesterona también es un factor predictivo importante a la respuesta hormonal. Cerca del 50% de los tumores mamarios ER positivos, también son positivos a PR. Estos tumores doblemente positivos tienen cerca del 75% de tasa de respuesta a las terapias endocrinas, mientras que menos de un tercio de ER positivos / PR negativos responden. Esto refleja el hecho de que el ER es un factor clave de la transcripción para la expresión del PR. La falta de expresión de PR en tumores ER positivos puede indicar un funcionamiento aberrante o alterado del ER que no es afectado por el antiestrógeno. Por lo que no es sorprendente, que casi todos los tumores ER negativos han demostrado carecer de PR y extrañamente responden al tamoxifeno. Con la pérdida de la expresión del ER, la pérdida de la expresión del PR se ha asociado a hipermetilación en la región reguladora del gen, pero no se sabe si la metilación precede o sigue a la inactivación transcripcional. (2)

Ha sido difícil de definir el rol del PR en el cáncer de mama que es distinto del rol del ER. Sin embargo, dirigiendo la actividad de su receptor puede alterar el crecimiento del tumor. Las antiprogestinas y las dosis suprafisiológicas de progesterona han reportado la inhibición del crecimiento del cáncer de mama. In Vitro, las progestinas producen una respuesta de crecimiento bifásico en las células tumorales con PR positivas, con un incremento inicial en la progresión del ciclo celular seguido de la detención del crecimiento. Como en el caso del estrógeno, las células son sensibles a la acción de las progestinas únicamente en fase G1 del ciclo celular, y responden con cambios en la expresión de la ciclina D1 y el crecimiento detenido a largo plazo esta asociado a una disminución en la expresión de ciclina D1 así como a la inhibición de la actividad de la quinasa dependiente de ciclina G1 específica, y a una reducción de la fosforilación del Rb-1. La exposición a la antiprogestina RU486, que puede reducir el crecimiento celular tumoral in Vitro, llevando a la hipofosforilación del Rb-1 y a la inhibición del crecimiento, pero no afecta

a la ciclina D1. En el caso de las antiprogestinas, se ha sugerido, que la detención del ciclo celular G0/G1 se asocia con una vía de diferenciación, mientras que las células forman estructuras displásicas glandulares secretoras después del tratamiento. (2)

Recientemente un nuevo e importante mecanismo ha sido propuesto para las acciones mutagénicas de la progesterona, que estimulan al tejido mamario en crecimiento durante el ciclo reproductivo. Este mecanismo parece que juega un papel importante en la estimulación del crecimiento en células de cáncer de mama estimuladas. Las progestinas inducen la producción de hormona de crecimiento en áreas focales del epitelio mamario, con un incremento concomitante en las concentraciones séricas de hormona de crecimiento (GH). Sin embargo, todavía falta demostrar si esta síntesis local de GH es responsable de la proliferación celular mamaria, si ambos incrementos locales y sistémicos tiene el potencial de promover el crecimiento mamario. Debido a que los tumores también han demostrado expresar GH, este mecanismo parece jugar un papel en la estimulación del crecimiento tumoral mamario por la progesterona. (2)

Los valores estadísticos de p, especialmente de análisis univariados pueden ser confusos, debido a que dependen del número de pacientes incluidos en el estudio, y más importante, en el número de eventos. (3)

Pero, no obstante me parece un importante intento por conocer más sobre la biología de los tumores mamarios, además de que nos enseña que los cambios endocrino van dejando huella sobre el aparato reproductor femenino, y si existiera la manera de manipularlos podríamos enfrentarnos a tumores menos agresivos, y que junto con la detección oportuna podrían tener mejores pronósticos las pacientes diagnosticadas con esta terrible enfermedad.

## Bibliografía.

1. Sperroff, Clinical Gynecologic Endocrinology. 6ª. Edición. 2000. Ed. Lippincott, Williams & Wilkins.
2. Donegan, W.L.; Spratt, J.S. Cancer of the Breast. 5a. Edición, 2002, Editorial Saunders.
3. Harris, J.R. Diseases of the Breast. 2a. Edición, 2000. Ed. Lippincott, Williams & Wilkins.
4. Nabholz, J.M. Breast Cancer Management. Application of Clinical and Translational Evidence to Patient Care. 2a. Edición, 2003. Ed. Lippincott, Williams & Wilkins.
5. DiSaia, P.J. Oncología Ginecológica Clínica. 1999, 5ª. Edición, Ed. Harcourt Brace.
6. Rosen, P.P. Rosen's Breast Pathology. 2001, 2a. edición, Ed. Lippincott, Williams & Wilkins.