

HORMONODEPENDENCIA Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS EN EL CÁNCER DE MAMA

P. VILADIU QUEMADA

La destrucción de grupos celulares neoplásicos en el cáncer de mama, es sabido que puede producirse, tras la extirpación de órganos endocrinos tales como la hipófisis, gonadas o suprarrenales, induciéndose mediante estos procedimientos marcadas regresiones, tanto en el animal de experimentación como sobre el cáncer de mama humano.

Hay que señalar que el control endocrino de los cánceres que responden a maniobras hormonales, es un control transitorio, raramente permanente, a menudo limitado a un grupo de pacientes, mientras que en un grupo mayor de casos la enfermedad es alterada ligeramente o incluso no sufre modificación.

De estas observaciones surgen tres preguntas fundamentales y muy relacionadas entre sí:

1.^a ¿Cuáles son las diferencias entre los tumores hormonodependientes y los que no lo son?

2.^a ¿Es que existen dos tipos celulares diferentes ya al principio de la transformación neoplásica?

3.^a ¿Por qué tumores inicialmente dependientes pierden posteriormente esta dependencia?

Los estudios actuales están dirigidos al conocimiento del papel de las hormonas esteroides en la inducción, promoción y regresión del cáncer de mama, muy especialmente al estudio de las características bioquímicas de los tejidos y tumores hormonodependientes y también a las posibilidades de biosíntesis hormonal por parte del tejido tumoral.

El término de hormonodependencia fue introducido por HUGGINS (1940) en un sentido puramente terapéutico, refiriéndose a que el índice de crecimiento de algunos cánceres era alterado mediante la variación del medio hormonal.

Para poder contestar a las anteriores preguntas, expondremos a continuación qué hormonas parecen particularmente implicadas en la neoplasia mamaria y cuáles son los datos clínicos y experimentales mejor conocidos.

I. DATOS CLÍNICOS:

- Ovariectomía (BEATSON, 1896).
- ESTROGENOTERAPIA.
 - Estímulo en premenopáusicas.
 - Regresión en postmenopáusicas (HADDOW, 1944).
 - Después de regresión por ovariectomía reactivación con pequeñas dosis (PEARSON, 1954).
 - Regresión en premenopáusicas con altas dosis (KENNEDY, 1962).
- Androgenoterapia (ADAIR, 1947).
- Suprarrenalectomía (HUGGINS, 1952).
- Hipofisectomía (LUFT-OLIVECRONA, 1952).

Aunque el papel de los estrógenos en la carcinogenesis de los cánceres humanos no está suficientemente aclarado, si está bien establecido que estos mismos esteroides juegan un papel importante en el crecimiento y en la regresión de algunos tumores mamarios humanos.

Otro dato clínico bien conocido es el que la ovariectomía produce regresiones objetivas en algunas pacientes con cáncer de mama (BEATSON, 1896), pues bien, en los casos en que se ha producido la regresión, el tumor puede ser reactivado mediante pequeñas dosis de estrógenos (PEARSON, 1954).

Paradójicamente la administración de grandes cantidades de estrógenos puede inducir regresiones objetivas no solamente en las mujeres postmenopáusicas, sino también en las pacientes más jóvenes (KENNEDY, 1962).

La posibilidad de que los estrógenos puedan actuar indirectamente a través de la hipófisis, es sugerida porque los pacientes hipofisectomizados en los que se produce una regresión de su enfermedad neoplásica, la administración de estrógenos falla a producir una reactivación de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de una hormona hipofisaria con un importante papel entre la estimulación del crecimiento tumoral y los estrógenos.

Los resultados clínicos de varios métodos de tratamiento endocrino en los pacientes con cáncer de mama, son tan similares a los resultados obtenidos en los animales de experimentación, que numerosos autores concluyen que los tumores de ambas especies son tan similares biológicamente en cuanto concierne a las respuestas hormonales, que las investigaciones en los animales pueden servir de base muy firme en el conocimiento del cáncer de mama humano.

DATOS EXPERIMENTALES. — La mayoría de investigaciones se realizan sobre un modelo experimental muy definido. Son los tumores mamarios de la rata inducidos por el DMBA (dimetil-benzantraceno), como por primera vez describió HUGGINS.

Los resultados obtenidos en estos animales son similares a las observaciones en la clínica humana.

II. DATOS EXPERIMENTALES:

- Producción tumoral mediante estrógenos (LACASSAGNE, 1932).
- Regresión: Ovariectomía.
Suprarrenalectomía.
Hipofisectomía.
- Ovariectomía → regresión + estrógenos ↑ tumor.
- Suprarrenalectomía → regresión + estrógenos ↑ tumor.
- Hipofisectomía → regresión + estrógenos no aumento.
- ↓
- Factor hipofisario.
- ↓
- Prolactina → aumento tumor.
- ↓
- Estrógenos dosis pequeñas ↑ prolactina ↑ tumor.
- Estrógenos dosis altas ↑ = Prolactina ↓ tumor.

Habiéndose demostrado que esta hormona produce una estimulación sobre el tejido neoplásico (MEITES), comprobándose que estos tumores de rata DMBA-inducidos son prolactina-dependientes, demostrándose que la estimulación producida por los estrógenos está asociada a un incremento de la secreción de prolactina por la hipófisis. Otro dato experimental interesante, es que después de la hipofisectomía, la administración de estrógenos falla a reactivar el crecimiento tumoral, mientras que la administración de prolactina estimula el crecimiento tumoral (PEARSON).

El hecho paradójico observado en clínica de que altas dosis de estrógenos pueden inducir regresiones del cáncer mamario, también ha sido observado experimentalmente en la rata y en esta última las altas dosis de estrógenos administrados, se asocian a altos niveles de prolactina en el suero, sugiriendo estos resultados que las dosis farmaco-

lógicas de estrógenos pueden bloquear la acción periférica de la prolactina.

Los datos actuales parecen sugerir que la secreción aumentada de prolactina induce el crecimiento tumoral y esta secreción es mantenida principalmente por los niveles estrogénicos procedentes de ovarios y suprarrenal. Estos datos copularían las dos grandes teorías sobre la acción de las hormonas esteroideas en el cáncer de mama, es decir, la estrógeno-dependencia y la prolactin-dependencia.

Volviendo a las preguntas anteriormente enunciadas, parece ser que la diferencia entre los tumores hormonodependientes y los que no lo son reside en la presencia o ausencia de receptores esteroideos específicos en el interior de sus células, por lo que podría pensarse que al igual que existen tumores de mayor o menor diferenciación histológica, existieran células neoplásicas con mayor o menor diferenciación biológica en cuanto a la presencia o ausencia de receptores hormonales específicos. La pérdida por parte de determinados tumores de su carácter hormonodependientes parece lógico a nuestro entender como resultado de la destrucción de grupos celulares sensibles a la variación hormonal, manifestándose mediante la reducción tumoral, pero la persistencia de poblaciones celulares carentes de receptores hormonales y su crecimiento posterior conllevaría al aparente fenómeno de pérdida de la hormonodependencia, y decimos aparente dado que estos últimos grupos celulares nunca habían sido sensibles a la variación de su medio hormonal.

La acción hormonal a nivel de la célula neoplásica va perfilándose progresivamente, conociéndose en la actualidad, para el tejido neoplásico mamario, que determinados tumores poseen receptores específicos para el estradiol y que el estradiol interacciona inicialmente con un receptor intracitoplasmático de la célula y el complejo formado esteroide-proteína es transportado hacia el núcleo, poniendo así en marcha los procesos de replicación y biosíntesis.