



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. jul-dic. 1997; 1(2):46-54

ARTÍCULO ORIGINAL

Importancia del colesterol sérico en el pronóstico y terapéutica del Cáncer de mama

Importance of Serum Cholesterol in Prognosis and therapeutics of Breast Cancer

Roberto Lazo Carreras¹, Sonia López Batista².

¹Unidad oncológica de Pinar del Río.

²Unidad oncológica de Pinar del Río.

RESUMEN

Se estudiaron 127 pacientes portadores de cancer de mama Etapa II en la Unidad Oncológica de Pinar del Río a las cuales se les realizó Mastectomía en los años 1983-1985, recibieron tratamiento postoperatorio con CO60 y no recibieron tratamiento adyuvante con poliquimioterapia u hormonoterapia. Se realizo postoperatoriamente colesterol sérico y a 99 de ellas perfil lipídico; transcurrieron 12 años y se analizó la relación entre los niveles de colesterol sérico y las recaídas a los 5 y 10 años. Se encontró una relación directa entre el porcentaje de recaídas y los niveles de colesterol sérico. Posteriormente se encontró que esto estaba en relación con los niveles relativos de colesterol total/colesterol HDL ($p < 0.001$). A medida que este índice aumenta el porcentaje de recidivas es menor hasta llegar a 0 a los 10 años. Las pacientes que recidivaron fueron sometidas a tratamiento con CMF y CAF encontrándose que en las pacientes con índice de colesterol mas elevado el porcentaje de respuesta a mas de 48 meses fue significativamente mayor ($p < 0.05$). Esto reviste una gran importancia como factor pronostico; como vía en la terapéutica y como un dato mas en la fisiopatología del cancer de mama.

DeCS: NEOPLASIA DE MAMA/fisiopatologia/tratamiento, COLESTEROL Y PRONOSTICO.

ABSTRACT

From 1983 to 1985, 127 female patients having breast cancer stage II were studied. Patients were submitted to mastectomy, receiving a postoperative treatment with CO60 while adjuvant treatment with polichemotherapy or hormonotherapy was not used. Postoperative seric cholesterol was carried out in the whole sample, while lipid profile was carried out in 99 patients only. Relation among seric cholesterol levels and relapses were analyzed at 5 and 10 years. A direct relationship between relapsed percent and seric cholesterol levels was found. Afterwards, it was found this was related to cholesterol relative levels/cholesterol HDL $P < 0.01$. As this index increases, relapse percent is lower till it reaches 0 at ten years. Patients that relapsed were submitted to treatment with CMFA and CAF finding that patients with a Higher cholesterol index had a more significant percent of answer ($p < 0.05$) after 48 months. This study is important as prognosis factor, as a therapeutic guide and as an additional information in breast cancer patophysiology.

DeCS: BREAST NEOPLASMS/physiopatology/treatment, CHOLESTEROL, PROGNOSIS.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de factores pronósticos presenta una vía de conocer el desarrollo del cancer de mama; identificándose los grupos de bajo o alto riesgo de metástasis; de esta forma identificaría el grupo de pacientes que no requieran tratamiento adyuvante con poliquimioterapia u hormonoterapia y el grupo con el cual debemos ser mas agresivos con las tres armas fundamentales de la oncología (cirugía, radioterapia y poliquimioterapia).

Cuando se consideran los factores predictivos en el cancer de mama estos deben recalcar el nivel de actividad biológica (potencial, invasivo y metastásico) y como predictores de respuesta o resistencia a las modalidades terapéuticas específicas.^{1,2} Nosotros consideramos que la búsqueda de nuevos factores pronostico nos da un aporte a la fisiopatología del cancer de mama; de esta forma explicaremos por que los tumores hacen resistencia al tratamiento, lo que indistintamente se traduciría por un cambio en la fisiopatología que influye en el crecimiento tumoral.

Las variables establecidas como predictivas son entre otras el tamaño del tumor, el estatus de los ganglios axilares, el grado de diferenciación (fase S), el estatus de receptores y los criterios clínicos de hormonodependencia.³

En un trabajo realizado por nosotros⁴ se comprobó como las pacientes que tenían criterios clínicos de hormonodependencia que a su vez tenían cifras mas altas de receptores estrogénico en el tumor⁵ tenían significativamente cifras de colesterol sérico mas elevadas al diagnóstico de la enfermedad. Sabiendo que las hormonas esteroides, entre ellas los estrógenos, se forman a partir del colesterol, hace 12 años decidimos un protocolo de investigación para definir si una muestra de colesterol sérico al diagnostico del cancer de mama podía tener algún valor pronostico en la aparición de las metástasis.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 127 pacientes portadoras de cancer de mama Estadio II (tumores de 2-5cm) en la Unidad Oncológica de Pinar del Río de los años 1983 -1985 con un periodo de seguimiento de mas de 10 años. Se escogieron las pacientes en Etapa II debido a que en las Etapa I el tumor es muy pequeño y su sobrevida es mayor y se excluyeron las pacientes en Etapa III, ya que estas son susceptibles de tener una metástasis subclínica al diagnostico de la enfermedad. Todas las pacientes estudiadas recibieron un tratamiento homogéneo; es decir, fueron sometidas a mastectomía (radical o total) y todas recibieron postoperatoriamente tratamiento con CO60 en los campos cervicoaxilares y mamaria interna a una dosis total de 50 Gy. Ninguna paciente recibió poliquimioterapia ni hormonoterapia adyuvante. Posteriormente se les indico colesterol sérico y a 99 de ellas perfil lipídico. Todas las pacientes fueron seguidas en consultas periódicas, usándose para la detección de la metástasis exámenes ganmagráficos, Rx, y tomografía axial, citología y otros métodos complementarios usados en la clínica.

12 años mas tarde analizamos la relación que existe entre los niveles de colesterol sérico y las recaídas de la enfermedad.

La técnica usada para perfil lipídico fue la técnica de Pearson modificada y para la medición el equipo Spekol-11.

Los datos fueron procesados estadísticamente.

RESULTADOS

Primero relacionamos los niveles de colesterol total con el numero recidivas antes de los 5 años (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de recidivas antes de los 5 años en relación con los niveles de colesterol sérico ($p < 0.05$). Unidad Oncológica de Pinar del Río 1983-1996.

Colesterol (mmol/L)	No de pacientes	No de recidivas antes de los 5 años	% de recidivas
< 6.46	98	34	34.6
≥ 6.46	29	2	6.8
Total	127	36	28.3

Como podemos observar existe un resultado significativo en el hecho de tener cifras de colesterol mayor o menor de 6.46 en relación con las recaídas a los 5 años; esta relación se hace más significativa cuando comparamos las pacientes que tienen cifras menores de 5.17 mmol/L y las que tienen mayor de 6.46 mmol/L llegando a ser $p < 0.001$ (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de recidivas de los 5 años en comparación con cifras de colesterol menor de 5.17 mmol/L MAYOR DE 6.46 mmol/L $p < 0.001$. Unidad Oncológica de Pinar del Río. 1983-1996.

Colesterol (mmol/L)	No de pacientes	No de recidivas antes de los 5 años	% de recidivas
< 5.17	43	18	41.8
≥ 6.46	29	2	6.8
Total	72	20	27.7

Todo esto nos hizo pensar que indudablemente las cifras de colesterol total en sangre definían el pronóstico de la enfermedad; pero ¿qué fracción del colesterol era la que pesaba directamente en el pronóstico?; es por ello que analizamos las pacientes que se habían realizado el perfil lipídico donde estaban incluidos HDL, colesterol, LDL colesterol y otras grasas saturadas; no encontrándose una relación directa entre los niveles de estos lípidos y la supervivencia a 5 o 10 años. Pero cuando analizamos el índice de colesterol total/colesterol HDL encontramos lo siguiente. (Tabla 3)

Tabla 3. Porcentaje de recidivas antes de los 5 años de acuerdo a los distintos índices de CT/CHDL $p < 0.001$. Unidad Oncológica de Pinar del Río. 1983-1996.

CT/CHDL	No de pacientes	No de recidivas antes de los 5 años	% de recidivas
< 2	7	7	100
2-4.9	61	19	31
5-5.9	14	2	14
> 6	17	0	0
Total	99	28	30,4

El índice CT/CHDL en nuestra serie fluctuó de 1 a 10; siendo la media de las pacientes que recidivaron antes de los 10 años de 3.1 y en las que no recidivaron de 5.

Como podemos observar el 100% de las pacientes con iCT/CHDL <2 recidivaron antes de los 5 años y el 0% en las que tenían el índice mayor o igual a 6.

Posteriormente analizamos las recidivas a los 10 años (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de recidivas antes de los 10 años de acuerdo a los distintos índices CT/CHDL ($p < 0.001$). Unidad Oncológica de Pinar del Río. 1983-1996.

CT/CHDL	No de pacientes	No de recidivas antes de los 10 años	% de recidivas
< 2	7	7	100
2-4.9	61	25	40,9
5-5.9	14	2	14
> 6	17	0	0
Total	99	34	34,3

Como podemos observar el índice CT/CHDL es un índice altamente significativo que nos orienta en la aparición de la metástasis. Es decir el colesterol total es de por sí un factor pronóstico; pero este está involucrado de una forma relativa a la fracción HDL colesterol que es en definitiva la que determina el pronóstico; es decir a medida que el colesterol HDL aumenta el índice CT/CHDL disminuye y el pronóstico es más sombrío.

Por todo lo antes encontrado quisimos analizar las pacientes que metastizaron antes de los 5 años y que respuesta tuvieron a la quimioterapia y a la hormonoterapia. Por ello dividimos las pacientes en dos grupos, las que vivieron

mas de 48 meses y las que no vivieron ese tiempo. Las pacientes recibieron poliquimioterapia con CAF, CMF y tamoxifen, si existían criterios clínicos de hormonodependencia. La media del colesterol de este grupo de pacientes fue de 5.22 mmol/L.

El grupo que no respondió a los 48 meses tenia una media de colesterol sérico de 4.29 mmol/L y el otro grupo de 6.02 mmol/L. Este hallazgo nos hace pensar que las pacientes que tenían mas altos niveles de colesterol no solamente tienen menos posibilidades de recaer; sino que responde mejor a la quimioterapia y a la hormonoterapia la cual fue significativa $p < 0.05$ (Tabla 5).

Tabla 5. Relación entre la respuesta al tratamiento mas o menos de 48 meses y niveles de colesterol sérico ($P < 0.05$). Unidad Oncológica de Pinar del Río. 1983-1996.

Respuesta	No de pacientes	No de pacientes con colesterol mayor de 5.17 mmol/L	% de colesterol mayor de 5.17 mmol/l
Menos de 48 meses	12	2	16.6
Mas de 48 meses	14	11	78
Total	26	13	50

Posteriormente analizamos la respuesta de acuerdo a la localización de la metástasis y la media de colesterol. Así podemos ver que el porcentaje de respuesta fue de 0% en las metástasis hepáticas donde fue encontrada la media mas baja (4.18 mmol/L) y 80% de respuesta en las recidivas locales con una de media colesterol de 5.97 mmol/L. Las medias de colesterol de las metástasis óseas, pulmonares y cerebrales fluctuaron de 4.80 mmol/L a 5.97 mmol/L.

DISCUSIÓN

Como podemos ver en nuestros resultados la relación que existe entre el colesterol total y el colesterol HDL define significativamente el pronóstico del cancer de mama, independientemente del estatus menopáusico de las paciente s; esto desde el punto de vista teórico nos categoriza el cancer de mama como una sola enfermedad donde el colesterol traduce por un mecanismo desconocido el pronostico de la enfermedad. Pudiéramos hacer muchas hipótesis; dentro de ellas que la fracción HDL es la que interviene directamente en la formación de estrógenos y por ende agravaría la enfermedad y otra vía que es conocida por todos es que el LDL participa en la arterioesclerosis de los vasos mayores y medianos y que pudieran participar también en la arterioesclerosis de los capilares evitando la diseminación metastásica.

Sea cual sea la forma de acción final de colesterol HDL este trabajo nos haría explotar este conocimiento a fa favor del tratamiento adyuvante del cancer de mama. Como sabemos por los trabajos de Potischman ⁶ la quimioterapia eleva los niveles de colesterol sérico y los trabajos de Cuzicky Reiner ^{7,8} que indican que el tamoxifen baja el colesterol LDL y sube el HDL.

Esto nos indicaría que después de la operación por un tumor de mama es necesario realizar un perfil lipídico y las pacientes que tengan niveles de CT/CHDL <2 hay que hacerles una quimioterapia intensiva a largo plazo para lograr elevarlo hasta más de 5, al menos para evitar el riesgo de recidiva antes de los 5 años.

De más esta decir que el tamoxifen deberá estar contraindicado en los pacientes con iCT/CHDL menor de 5 pues esto elevaría indudablemente las recidivas.

Este hecho coincide con los trabajos de Hoyer⁹ donde se encontró que las mujeres con cifras de colesterol HDL mayores tienen un riesgo significativo mayor de contraer cáncer de mama; lo que unido a nuestro trabajo nos confirmaría que el HDL colesterol alto es un riesgo de cáncer de mama y cuanto más alto se mantenga, el pronóstico es peor.

Quizás el equilibrio metabólico entre el colesterol HDL y el LDL sea lo que desate las dos grandes causas de muerte en los países desarrollados; cuando prevalece el LDL, las enfermedades cardiovasculares y cuando prevalece el HDL, las tumorales; es probable que un constante equilibrio de ambos mejore la incidencia y el pronóstico de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 30:117-26.
2. Guterson BA. The changing role of the pathologist in the prediction of tumor behaviour and response to treatment in: Dickson RB, Lippmanme, eds. *Drugs and Hormonal Resistance in breast cancer*. New York: Ellis Horwood; 1995. p.39-53.
3. Lazo R, Lage A. Variables Clínicas de pronóstico individual en el cáncer mamario. *Rev Cub Med* 1983 may-jun; 22:230-41.
4. Lazo R. Niveles de colesterol sérico en relación con los criterios clínicos de hormonodependencia en el cáncer de mama. *Rev Cub Oncol* 1991; 7(1):24-29.
5. Pascual MR, Lazo R, Lage A. Clinical Factor related to the presence of estrogen receptors in breast cancer. A prognostic stratification analysis. *Neoplasma* 1982; 29(4):453-61.
6. Potischman N. *Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev* 1992 nov-dec;1(7):555-9.
7. Cuzick J. Long term effects of tamoxifen. Biological effects of tamoxifen working party. *Ener-J-Cancer* 1992; 29A(1):15-21.
8. Reiner Z, Belev B. Adjuvant tamoxifen therapy reduces total cholesterol and LDL cholesterol in postmenopausal women with breast cancer. Adjuvant therapy of Primary Breast Cancer. 5th International Conference March -1-4, 1995 Abstract book p.32.

9. Hoyer AP-Engholng. Serum Lipids and breast Cancer risk, a cohort study of 5, 207 Danish women. Cancer-causes-control 1992 sept, 3(5):403-8.

Recibido: 11 de abril 1997.

Aprobado: 13 de junio 1997.

Dr. Roberto Lazo Carreras, Unidad Oncológica de Pinar del Río, Km 89 Carret Central Pinar del Rio CP. 20200.