

UNIVERSIDAD DE SANTANDER

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

" ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE LA INFLUENCIA DE LAS
HORMONAS PINEALES EN LA GENESIS Y DESARROLLO
DE TUMORES MAMARIOS HORMONODEPENDIENTES "

Autor : Dn. SAMUEL COS CORRAL

Director : Dr. E.J. SANCHEZ BARCELO

Departamento de Fisiología Humana

Marzo 1986

RESULTADOS

RESULTADOS

En todos los casos el grupo de animales pseudo-operados (animales que sufrieron todas las maniobras quirúrgicas con excepción de la extirpación de órganos) se comportó de igual manera que el grupo de animales control, por ello, con el fin de no complicar aún más las figuras y tablas, lo omitimos en cada descripción de resultados.

1. SERIE I

Objetivo :

- Estudiar la influencia de la glándula pineal en la sensibilidad a la aparición de tumores inducidos por administración de 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA).

1.1 - Estado previo a la inducción tumoral

Las distintas maniobras de potenciación y/o supresión de la actividad pineal, practicadas a los 21 días de edad (cinco semanas antes de la administración del agente cancerígeno), incidieron en el peso corporal y en los niveles séricos de LH, FSH y estradiol (Figuras 38, 41, 42 y 43; Tablas II, IV, V, VI y VII). Así los animales sometidos a subnutrición (grupos EH y EHP) experimentaron una reducción significativa de su peso corporal en relación a todos los demás grupos (Figura 38; Tabla II). La reducción ponderal fué menor en los animales pinealectomizados (EHP vs EH, $p < 0,01$). La LH en las ratas EH fué inferior a la del grupo

EHP ($p < 0,05$), sin embargo, en ningún caso apreciamos diferencias con respecto a los controles (EH y EHP vs O, $p > 0,05$) (Figura 42; Tablas IV y VI). La FSH en las ratas con hiperactividad pineal presentó niveles más bajos que en las ratas pinealectomizadas, sin embargo las diferencias no fueron significativas estadísticamente (Figura 41; Tablas IV y V). En cuanto al estradiol circulante, los animales de los grupos E, EB, EH y EF (hiperactividad pineal) mostraron valores más bajos que los correspondientes a las ratas pinealectomizadas, sin embargo, sólo en el caso de los animales bulbectomizados las diferencias, dependientes de la supresión o no de la pineal, fueron estadísticamente significativas (EB vs EBP, $p < 0,05$) (Figura 43; Tablas IV y VII).

1.2 - Evolución del peso corporal

Como puede apreciarse en la Figura 40 y en la Tabla I, los animales sometidos a una reducción en su ingesta EH y EHP mostraron una significativa reducción en su peso corporal con respecto al resto de los grupos, durante todo el experimento, haciéndose la diferencia entre ambos grupos estadísticamente no significativa en el transcurso del experimento. En la semana 20 post-DMBA los animales de los grupos EH y EHP presentaron diferencias significativas con respecto a los demás grupos (Figura 39; Tabla III).

1.3 - Latencia tumoral

La latencia tumoral, definida como el tiempo transcurrido desde la administración del DMBA hasta la aparición de tumoraciones mamarias palpables, fué significativamente mayor en los animales de los

grupos EH y EF en relación a los grupos de animales pinealectomizados. Ninguno de los animales del grupo EH llegó a desarrollar tumoraciones durante las 20 semanas que fueron controlados (Figura 44).

La Tabla VIII (a, b y c) muestra los resultados del análisis estadístico de la latencia tumoral mediante tests paramétricos, excluyendo al grupo EH, dado que estos animales no desarrollaron tumores, como indicábamos anteriormente. Como puede verse, la latencia más baja correspondió a los animales de los grupos EFP, EHP, EBP y P, significativamente menor que en los controles (O vs P y EHP, $p < 0,05$; O vs EBP y EFP, $p < 0,01$) y que en los animales sometidos a maniobras potenciadoras de la actividad pineal (O vs E, EB y EF, $p < 0,01$). Estos últimos fueron los que presentaron latencias más altas, especialmente los EF (EF vs E y EB, $p < 0,01$). Para poder incluir al grupo EH en este estudio recurrimos a análisis no paramétricos, que permiten objetivar la latencia tumoral en estos animales, significativamente mayor que en los restantes grupos experimentales ($p < 0,001$ en todos los casos) (Tabla IX).

1.4 - Incidencia tumoral

La incidencia tumoral expresada como porcentaje de animales que desarrollaron tumoraciones en cada grupo aparece representada en la Figura 45 y Tablas X y XI. Como puede apreciarse 20 semanas después de la administración del DMBA, el 70 % de los animales control (C) mostraban tumores. Las ratas sometidas a maniobras potenciadoras de las acciones pineales, especialmente las EH y EF, tuvieron la incidencia más baja (0 % en EH y 25 % en EF), significativamente menor que en los animales control y/o pinealectomizados. El efecto antitumoral fué menos

potente en los animales ciegos bulbectomizados (EB), pero también en este caso la incidencia fué menor que en los pinealectomizados (EB vs EBP, $p < 0,001$). No encontramos diferencias significativas entre la latencia de los diversos grupos de animales pinealectomizados, ni entre los grupos de ratas con actividad pineal elevada.

1.5 - Mortalidad

La Tabla XII muestra el porcentaje de animales de cada grupo fallecidos durante las semanas posteriores a la administración del DMBA. Se han excluido del cómputo los animales muertos (en la mayoría de los casos por aspiración pulmonar) como consecuencia directa de la técnica de administración del cancerígeno. La comparación, mediante el test de X^2 , del número real de ratas fallecidas en cada grupo, con la mortalidad teórica que correspondería en el caso de que todas las maniobras experimentales hubieran incidido de igual forma en la mortalidad global, muestra que ambas no son distintas, es decir, que las diferencias que aparecen entre los distintos grupos no son significativas. La Figura 46 muestra la evolución semanal de la mortalidad post-DMBA.

1.6 - Superficie tumoral

La evolución semanal de la superficie tumoral media (suma de la superficie de los tumores en cada grupo / número de animales afectados o no por tumoraciones) se muestra en las Tablas XIII y XIV, así como en la Figura 47. La Tabla XV y la Figura 48 responden a los mismos objetivos anteriormente descritos pero, en este caso, hemos considerado la superficie tumoral media dividiendo la suma de la superficie de los tumores

aparecidos en cada grupo experimental, no por el total de animales del grupo, sino por el número de animales portadores de tumoración. Los resultados son semejantes en ambos casos, salvo en el grupo EB, donde el número de animales afectados fué bajo pero la superficie de los tumores aparecidos fué alta; en la Figura 48 puede apreciarse como hacia la mitad del experimento (semana 14) presentan valores tres veces mayores que en los restantes grupos.

El análisis de la evolución de la superficie tumoral fué realizado también con tests estadísticos no paramétricos, considerando el rango de cada valor en el conjunto experimental. Comprobamos como desde la 10ª semana de administración del DMBA el análisis de la varianza no paramétrico (test de Kruskal-Wallis, Tabla XIII) muestra diferencias significativas entre los distintos grupos experimentales. Cabe destacar como los valores más bajos de superficie tumoral corresponden a los animales EF y EH, especialmente estos últimos. Al final del experimento (semana 20) se aprecian diferencias significativas entre la superficie tumoral del conjunto de animales EH y EF con respecto a sus homólogos pinealectomizados ($p < 0,001$).

1.7 - Número de tumores

Las Tablas XVI y XVII así como la Figura 49 muestran la evolución semanal del promedio de tumores en cada grupo experimental (nº de tumores por grupo / nº de animales por grupo). Tres semanas después de la administración del DMBA, dada la menor latencia en la inducción tumoral de los animales pinealectomizados y control, estos grupos muestran un número de tumores significativamente mayor que los grupos

E, EB, EF y EH. A las 10 semanas de la inducción tumoral no hay diferencias entre el número de tumores aparecidos en los grupos de animales intactos y pinealectomizados (O, P, EBP, EHP, EFP), ni entre los animales con potenciación de la actividad pineal (E, EB, EH, EF). Estos últimos, con la excepción del EB, mostraron menor número de tumores que los controles (E vs O, $p < 0,05$; EF y EH vs O, $p < 0,01$) y que los pinealectomizados (EH vs P, EHP, EBP y EFP, $p < 0,01$; E vs P, $p < 0,01$; E vs EHP, EFP y EBP, $p < 0,05$; EF vs P, EHP, EBP y EFP, $p < 0,01$). A las 20 semanas de la administración del DMBA, las diferencias entre los grupos de animales control y pinealectomizados con los EF y EH se mantenían ($p < 0,05$ en todos los casos), sin embargo, el número de tumores en los grupos E y EB, aún conservándose en valores inferiores a los de los grupos O, EHP, EBP, EFP y P, las diferencias no eran ya estadísticamente significativas.

La Figura 50 representa el promedio de tumores considerando en cada grupo sólo los animales que desarrollaron uno o más tumores. Obviamente el grupo EH está excluido ya que ninguno de los animales presentó tumoraciones. El ANOVA muestra que no hay diferencias significativas entre los 8 grupos experimentales durante las 20 semanas en que se controlaron.

1.8 - Características anatomopatológicas de los tumores mamarios (estudio estadístico)

La descripción en detalle de las características morfológicas de los tumores, tanto de las citologías semanales como de las biopsias finales, la realizaremos al final de este capítulo sobre fotografías de

algunas preparaciones histológicas. En este apartado hemos tratado de sistematizar los diagnósticos histopatológicos con criterios estadísticos.

Las Tablas XVIII y XIX recogen los resultados del estudio histológico de las mamas tumorales obtenidas tras el sacrificio de las ratas, 20 semanas después de la administración del DMBA. Destacamos el hecho de que no hay diferencias en la naturaleza del tumor entre los distintos grupos experimentales. En su mayor parte se trata de adenocarcinomas. Los fibroadenomas, mucho menos frecuentes, se distribuyen en todos los grupos experimentales con una incidencia análoga ($X^2 = 6,02$, $p > 0,05$); lo mismo ocurre con la presencia de nódulos alveolares hiperplásicos ($X^2 = 7,14$, $p - N.S.$). Los casos de hiperplasia ductal, sin embargo, se presentaron con una incidencia significativamente mayor en los grupos P y EBP. En muchos tumores se apreció la existencia de signos de regresión, que fueron mucho menos frecuentes en los animales pinealectomizados (P, EBP, EHP y EFP).

1.9 - Características anatomopatológicas de las mamas no tumorales

En la mayor parte de los animales, tras el sacrificio y extirpación de los tumores para su estudio histológico, se disecaron con la misma finalidad mamas no tumorales. El resultado del estudio de éstas aparece en la Tabla 20. En el 40 % de los casos, las mamas no tumorales mostraban características de absoluta normalidad. La incidencia de mamas normales fué semejante en todos los grupos experimentales ($X^2 = 8,27$, $p - N.S.$). La frecuencia de aparición de nódulos alveolares hiperplásicos así como la de hiperplasias ductales fué también semejante en los distintos

tratamientos.

1.10 - Distribución regional de los tumores

Hemos analizado la distribución de los tumores entre las mamas cervicales, tarácicas, abdominales e inguinales. En cada caso comparamos la frecuencia real de aparición de los tumores en cada una de estas áreas, con la teórica en el caso de que los tumores se hubieran repartido sin ninguna localización preferente. Los resultados aparecen en la Figura 51 (se indica nº de tumores y % con respecto al total) y el análisis estadístico en la Tabla XXI.

En la mayor parte de los casos no puede hablarse de localización selectiva en determinadas áreas mamarias. Las excepciones las constituyen el grupo E y EFP, en los que aparece una mayor incidencia de tumores en las mamas cervicales.

1.11 - Concentración de receptores estrogénicos a nivel del tejido tumoral mamario

La Figura 52 muestra la concentración de receptores estrogénicos medidos en el citosol de los tejidos tumorales mamarios obtenidos tras el sacrificio de los animales. El grupo EH no aparece representado ya que ninguno de los animales ciegos y subnutridos presentaron tumores. Los valores más bajos fueron los del grupo EF, aunque solamente con respecto a los animales del grupo EHP las diferencias entraron en el rango de significación estadística establecido en $p < 0,05$ (Tablas XXII y XXIII).

1.12 - Estudio de la afectación del eje hipófiso-gonadal

La repercusión de las distintas maniobras experimentales sobre el eje hipófiso-gonadal, la vamos a establecer a través de los siguientes parámetros : peso hipofisario, peso y estudio morfológico ovárico, niveles séricos de FSH, LH y estradiol y concentración hipofisaria de FSH y LH (Tabla XXIV). Todos los animales fueron sacrificados en el mismo momento del ciclo estral (diestro), para evitar variaciones en estos parámetros inducidas por las diferentes fases del ciclo.

- En cuanto al peso absoluto hipofisario (Figura 53; Tabla XXV), los animales ciegos y subnutridos mostraron valores más bajos que los intactos (EH vs O, $p < 0,01$), pinealectomizados (EH vs P, EBP y EFP, $p < 0,01$) e incluso inferiores a los de otros grupos sometidos también a maniobras potenciadoras de la actividad pineal (EH vs E, $p < 0,01$; EH vs EB y EF, $p < 0,05$). En los animales con asociación de ceguera más subnutrición y pinealectomía (EHP) el peso absoluto hipofisario fué menor que en otros grupos de animales también pinealectomizados (EHP vs EFP y EBP, $p < 0,05$). Las ratas ciegas y expuestas crónicamente al frío (EF) mostraron pesos absolutos hipofisarios inferiores a los pesos de los animales de los grupos E, P, EFP y EBP ($p < 0,05$ en todos los casos).

Cuando consideramos el peso relativo, el análisis de la varianza muestra que no hay diferencias significativas entre los diversos grupos experimentales (Figura 54; Tabla XXVI).

- En el estudio de los ovarios, no hallamos diferencias en el peso de los ovarios expresado en relación al peso corporal ($F = 1,63$,

$p > 0,05$) (Figura 56; Tabla XXVIII). En cuanto al valor absoluto los pesos más bajos correspondieron a los animales ciegos y subnutridos (EH vs E y EF, $p < 0,05$; EH vs O, P, EFP y EBP, $p < 0,01$) (Figura 55; Tabla XXVII).

Las alteraciones morfológicas encontradas en el estudio histológico del tejido ovárico vienen detalladas al final del apartado de resultados.

- Los niveles séricos de gonadotrofinas, tanto de FSH como de LH, fueron semejantes en los nueve grupos experimentales, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Figuras 57 y 58; Tablas XXIX y XXX). Sin embargo, la concentración hipofisaria de estas hormonas resultó claramente influenciada por las distintas maniobras experimentales (Figuras 60 y 61; Tablas XXXII y XXXIII). En general la FSH hipofisaria fué en los animales pinealectomizados significativamente más alta que en los animales sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (E, EB, EH y EF). Los resultados para la LH hipofisaria son análogos a los de la FSH aunque, en este caso, los animales que fueron únicamente cegados (E) no presentan diferencias con respecto a los pinealectomizados, quedando estas reducidas a los grupos EH y EF fundamentalmente.

- Tanto los animales EH como los EF mostraron niveles circulantes de estradiol significativamente más bajos que los intactos (O) o pinealectomizados (P, EHP, EFP y EBP), no apreciándose diferencias significativas entre los restantes grupos experimentales (Figura 59; Tabla XXXI).

1.13 - Control de actividad pineal

En un principio establecimos como sistema de medida de la actividad de la glándula pineal la determinación de melatonina en orina mediante radioinmunoanálisis. Tras recoger la orina y realizar el consiguiente proceso de extracción de la melatonina, montamos el radioinmunoanálisis, encontrandonos con el problema de una escasa unión antisuero-trazador. En un principio tratamos de solventarlo sustituyendo el antisuero utilizado (de la Dra. J. Arendt) por otro también de alta especificidad y suficientemente validado, el obtenido por el grupo del Dr. G. M. Brown. De nuevo realizado el radioinmunoanálisis volvimos a obtener un "binding" bajo. Descartados los problemas del antisuero comprobamos que lo que había era una alteración del trazador, existiendo una disociación del tritio y la hormona por defecto de marcaje. Con posterioridad la New England Nuclear, tras recibir repetidas quejas de varios laboratorios, retiró del mercado el trazador, no habiendo vuelto a suministrarlo hasta la fecha actual. Por este motivo, ante la imposibilidad de realizar el radioinmunoanálisis de melatonina, utilizamos como medida de actividad pineal el estudio histológico de la glándula, buscando la presencia de patrones morfoestructurales aceptados como de hiper o hipoactividad. Los resultados de este estudio morfológico se encuentran al final de este apartado.

GRUPO	PESO INICIAL	PESO 4ª SEMANA	PESO 6ª SEMANA	PESO 8ª SEMANA	PESO 10ª SEMANA
O ²³	219,77 ± 3,82 ²²	273,41 ± 4,95 ¹⁷	287,00 ± 5,51	302,23 ± 5,81	305,05 ± 8,07
P ²³	225,95 ± 3,73	297,33 ± 6,21 ¹⁵	310,33 ± 6,97	326,06 ± 7,76	328,20 ± 8,48
E ²³	218,63 ± 4,52 ²²	269,11 ± 6,93 ¹⁷	284,05 ± 8,06	299,00 ± 8,60	308,88 ± 9,26
EB ²³	202,95 ± 6,04 ²²	247,06 ± 8,33 ¹⁶	263,18 ± 9,67	270,06 ± 11,96	291,28 ± 13,73 ¹⁴
EH ²³	162,63 ± 4,22 ²²	192,53 ± 2,49 ¹⁵	202,93 ± 2,04	212,80 ± 2,81	218,46 ± 2,44
EF ²³	220,52 ± 5,57	253,35 ± 6,49 ²⁰	265,40 ± 6,78	277,15 ± 7,91 ¹⁹	287,44 ± 8,99 ¹⁸
EBP ²³	221,65 ± 5,09 ²²	280,33 ± 5,90 ¹⁵	301,26 ± 6,97	317,73 ± 9,03	325,53 ± 9,74
EHP ²³	182,72 ± 5,33 ²²	205,40 ± 3,43 ¹⁵	213,13 ± 3,36	224,00 ± 3,44	218,00 ± 5,40 ¹⁴
EFP ²³	215,26 ± 4,27	275,35 ± 7,20 ¹⁷	296,88 ± 7,59	306,64 ± 8,87	315,23 ± 8,82
	f ₁ = 8 f ₂ = 193 F ² = 19,37 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 138 F ² = 30,05 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 138 F ² = 28,99 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 137 F ² = 23,86 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 133 F ² = 21,56 P < 0,01

GRUPO	PESO 12ª SEMANA	PESO 14ª SEMANA	PESO 16ª SEMANA	PESO 18ª SEMANA	PESO 20ª SEMANA (final)
O	313,88 ± 9,00	325,23 ± 9,34	334,87 ± 8,77 ¹⁶	345,25 ± 8,54	333,26 ± 9,25 ¹⁵
P	348,35 ± 9,79 ¹⁴	353,28 ± 9,83	361,78 ± 9,45	364,33 ± 13,19 ¹²	352,75 ± 13,32
E	312,35 ± 10,68	324,43 ± 10,53 ¹⁶	334,37 ± 10,00	341,28 ± 10,76 ¹⁴	340,69 ± 12,53 ¹³
EB	309,07 ± 13,30	318,78 ± 13,17	325,69 ± 12,55 ¹³	327,69 ± 13,01	311,33 ± 15,67 ¹¹
EH	223,86 ± 3,71	228,33 ± 1,79	240,46 ± 4,26	233,07 ± 3,53 ¹⁴	233,35 ± 3,96
EF	295,55 ± 9,85	307,94 ± 9,68 ¹⁷	314,58 ± 10,50	321,00 ± 10,52	318,25 ± 11,24
EBP	342,00 ± 10,97	350,64 ± 12,82 ¹⁴	354,92 ± 12,13	364,92 ± 12,48	352,21 ± 13,40
EHP	217,07 ± 5,63 ¹³	231,00 ± 5,09	243,72 ± 4,65 ¹¹	243,18 ± 3,95	245,80 ± 4,31 ¹⁰
EFP	331,00 ± 10,05 ¹⁶	334,93 ± 9,60	342,28 ± 10,66 ¹⁴	357,57 ± 10,82	347,50 ± 10,55
	f ₁ = 8 f ₂ = 130 F ² = 22,13 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 127 F ² = 21,74 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 121 F ² = 19,47 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 116 F ² = 21,81 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 110 F ² = 15,66 P < 0,01

Tabla I.

Evolución del peso corporal. Se indican media ± error "standard" de la media, así como el análisis de la varianza entre los nueve grupos para los valores de cada semana. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho del recuadro de cada grupo, salvo las excepciones que se indican.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA			
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"
	GRUPOS	MUESTRAS	
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	196	19,37
			< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q	P	P
P - EH	13,084		< 0,01
P - EHP	8,933		< 0,01
P - EB	4,752		< 0,05
EBP - EH	12,195		< 0,01
EBP - EHP	8,044		< 0,01
EF - EH	11,962		< 0,01
EF - EHP	7,810		< 0,01
O - EH	11,678		< 0,01
O - EHP	7,572		< 0,01
E - EH	11,445		< 0,01
E - EHP	7,339		< 0,01
EFP - EH	10,875		< 0,01
EFP - EHP	6,724		< 0,01
EB - EH	8,240		< 0,01
EB - EHP	4,134		< 0,01
EHP - EH	4,106		< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla II. Análisis estadístico del peso corporal inicial.

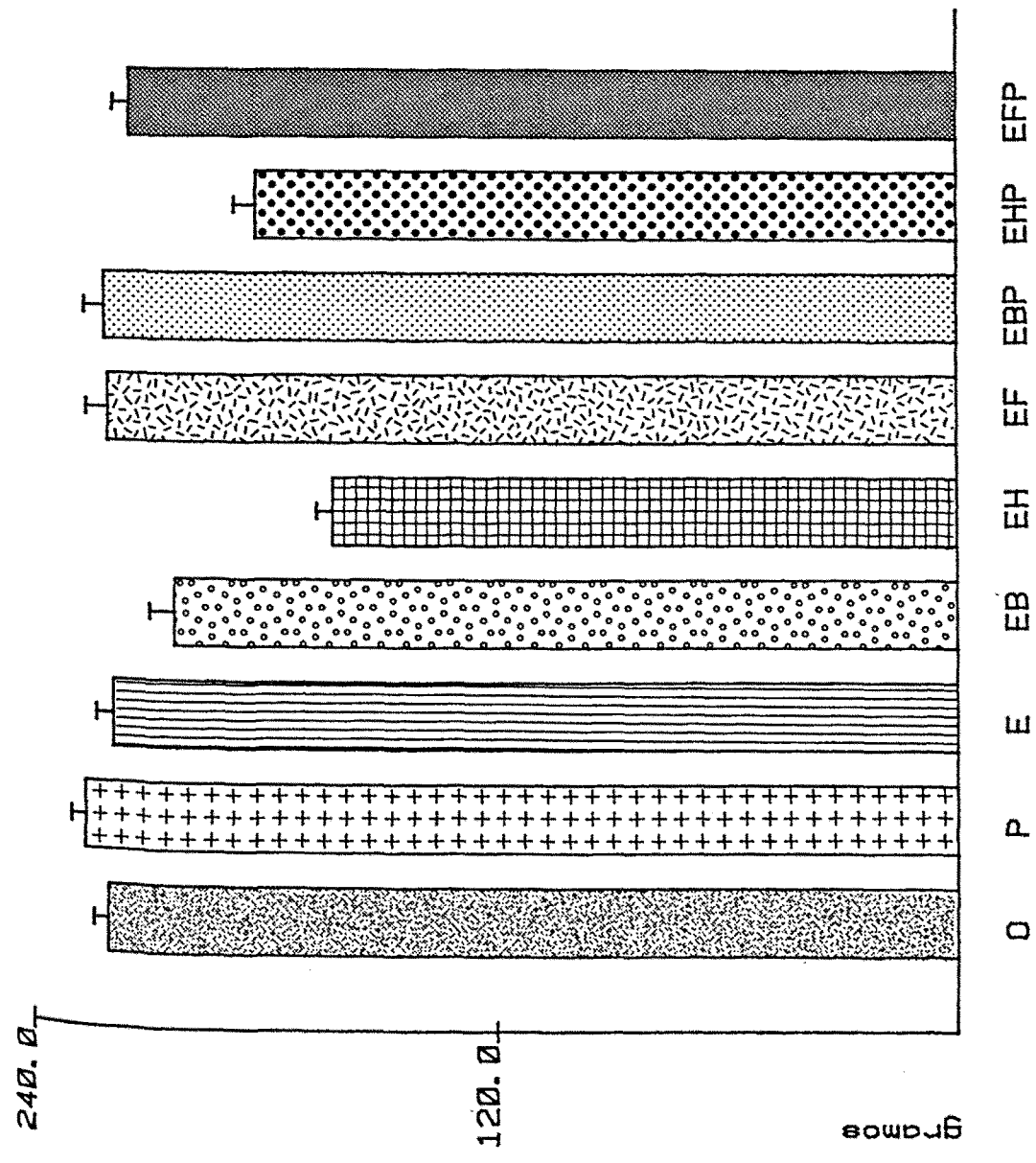
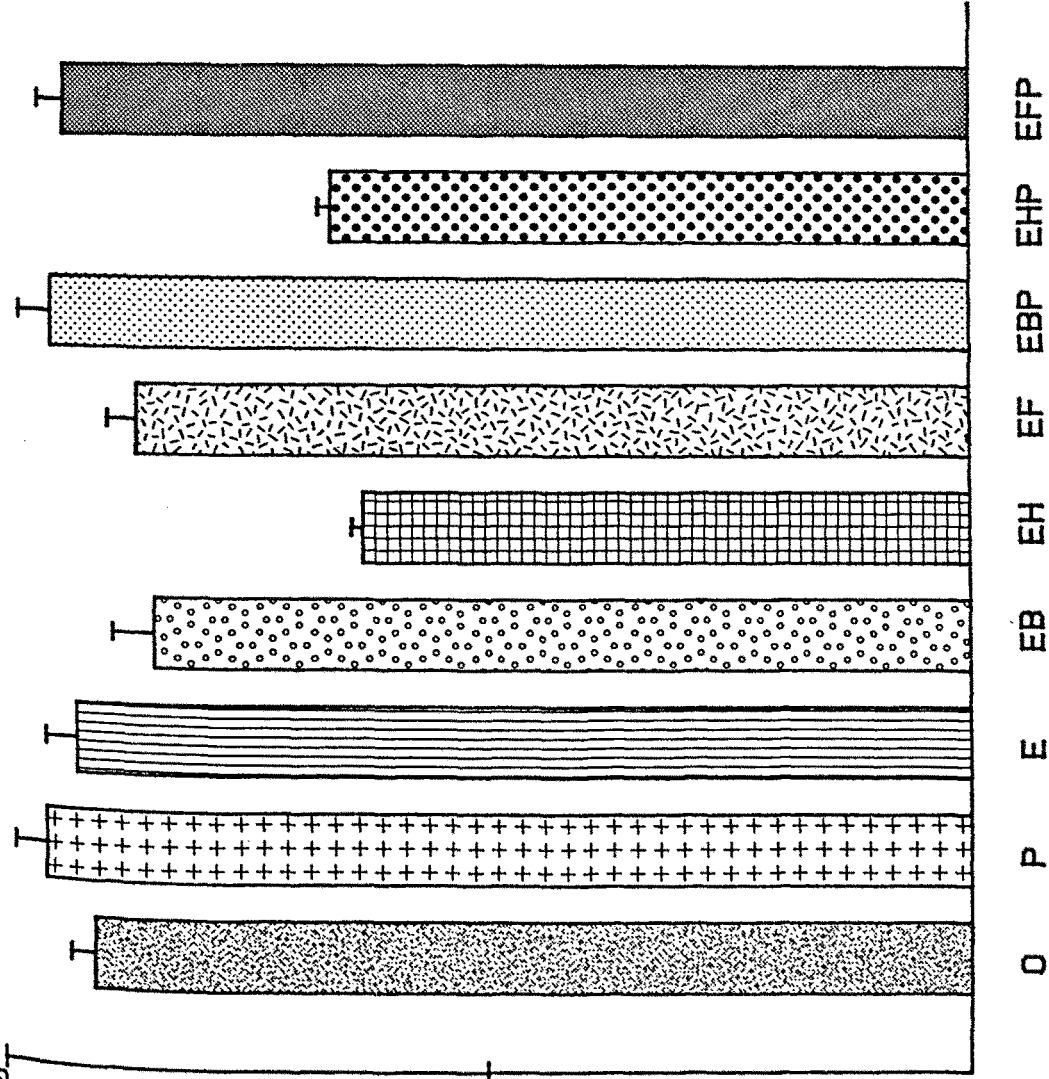


FIG. 38 PESO CORPORAL INICIAL

370.0

185.0

gramos



ANÁLISIS DE LA VARIANZA

GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	110	15,66	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES
TEST DE "NEWMAN-KEULS"

GRUPOS COMPARADOS	q	P
P - EH	10,586	< 0,01
P - EHP	8,712	< 0,01
EBP - EH	10,969	< 0,01
EBP - EHP	8,964	< 0,01
EFP - EH	10,534	< 0,01
EFP - EHP	8,567	< 0,01
E - EH	9,720	< 0,01
E - EHP	7,868	< 0,01
0 - EH	9,377	< 0,01
0 - EHP	7,472	< 0,01
EF - EH	8,091	< 0,01
EF - EHP	6,268	< 0,01
EB - EH	6,750	< 0,01
EB - EHP	5,231	< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

FIG. 39 PESO CORPORAL FINAL

Tabla III. Análisis estadístico del peso corporal final.

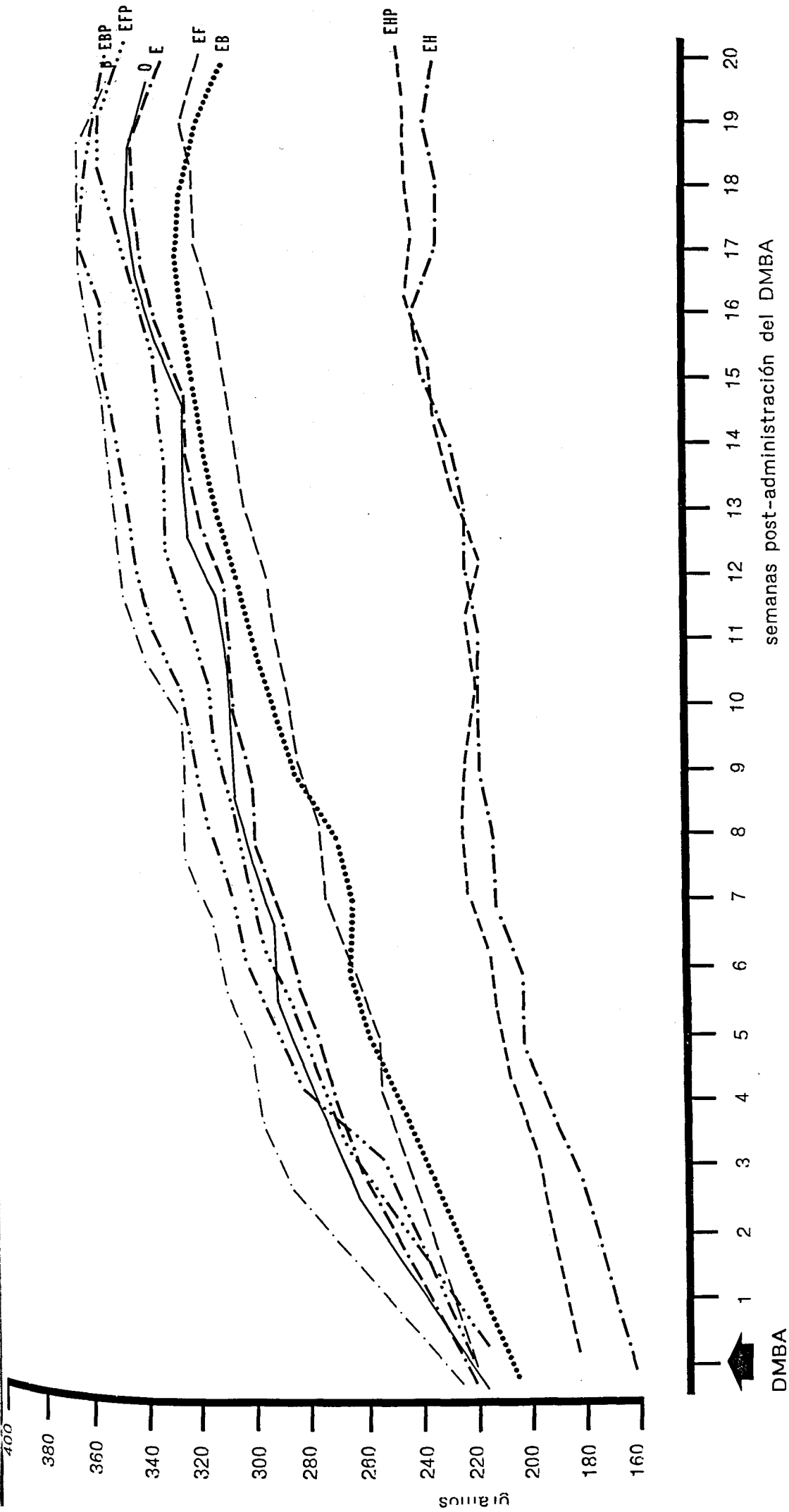
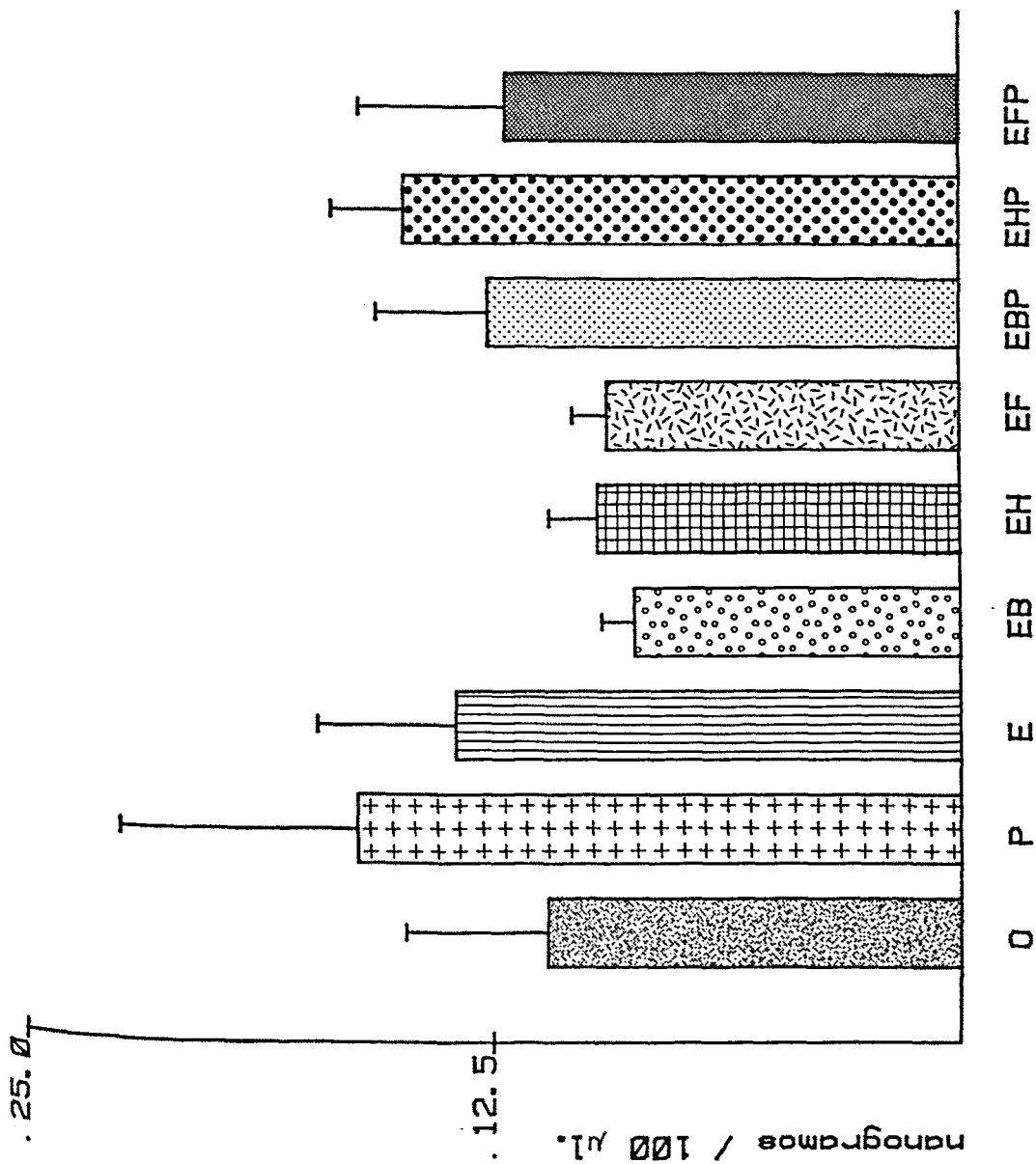


Fig. 40. Evolución semanal del peso corporal.

GRUPO	NIVELES SÉRICOS INICIALES		
	FSH	LH	ESTRADIOL
O	11,01 ± 3,82 7	2,99 ± 0,49 8	74,33 ± 4,81 11
P	16,12 ± 6,31 7	2,90 ± 0,96 8	79,34 ± 3,77 9
E	13,51 ± 3,71 8	1,85 ± 0,24 8	62,01 ± 5,15 11
EB	8,69 ± 0,87 7	1,45 ± 0,51 7	64,46 ± 3,43 12
EH	9,71 ± 1,29 6	0,82 ± 0,16 8	59,96 ± 5,38 9
EF	9,46 ± 0,93 8	2,07 ± 0,46 6	59,28 ± 10,48 5
EBP	12,72 ± 2,96 8	2,66 ± 0,76 5	88,11 ± 4,10 7
EHP	14,98 ± 1,91 5	3,77 ± 0,77 8	83,94 ± 10,86 5
EFP	12,26 ± 3,89 6	2,46 ± 0,39 8	84,20 ± 4,19 7
	nanogramos/100 µl.	nanogramos/100 µl.	picogramos/ml.

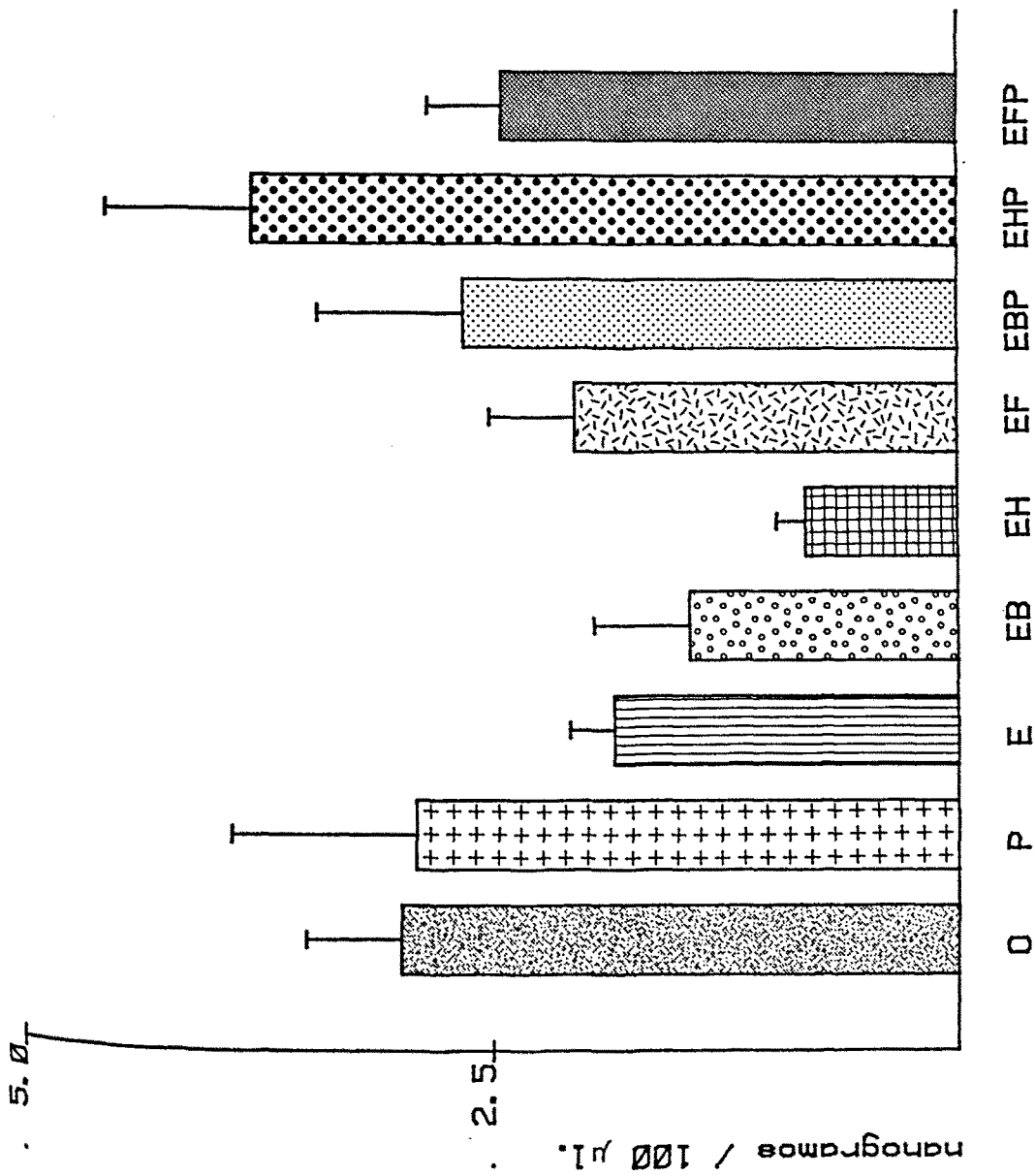
Tabla IV. Niveles hormonales séricos iniciales. Se indican media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho.



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	53	0,56	N.S.

Tabla V. Análisis estadístico de los niveles de FSH sérica inicial.

FIG. 41 FSH PLASMÁTICA INICIAL



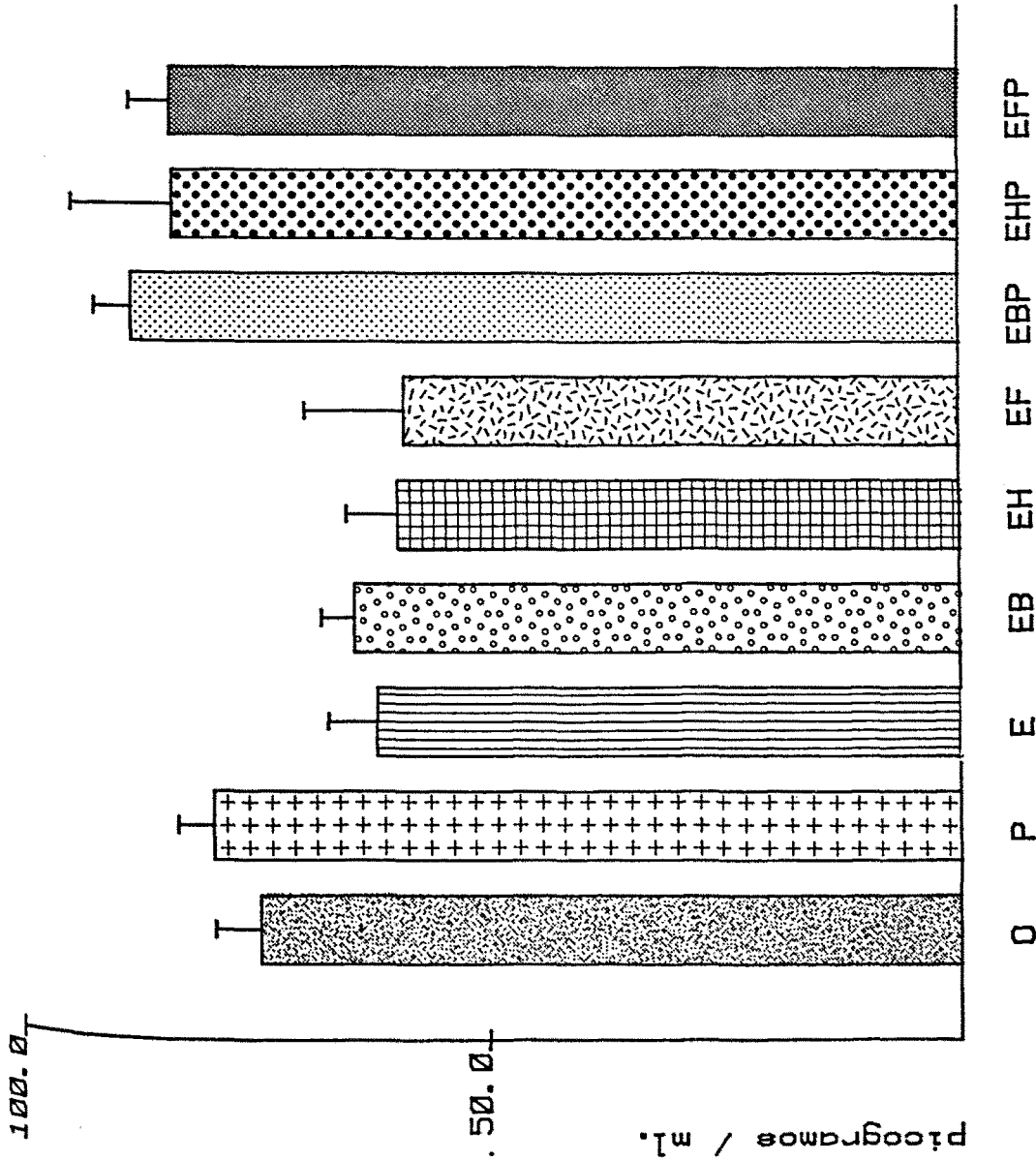
ANALISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH;	8	57	2,49	< 0,05
EF; EBP; EHP; EFP				

ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EHP - EH	5,305	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla VI. Análisis estadístico de los niveles de LH séricos iniciales.

FIG. 42 LH PLASMATICA INICIAL



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	67	4,16	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
EBP - EH	5,099		< 0,05
EBP - E	4,928		< 0,05
EBP - EB	4,539		< 0,05
EFP - EH	4,391		< 0,05
EFP - E	4,189		< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla VII. Análisis estadístico de los niveles de estradiol séricos iniciales.

FIG. 43 ESTRADIOL PLASMÁTICO INICIAL

GRUPO	NUMERO DE ANIMALES CON TUMOR	LATENCIA TUMORAL (días)
O	12	55,42 ± 5,27
P	11	29,90 ± 5,51
E	13	87,76 ± 8,22
EB	9	74,67 ± 10,03
EF	5	117,60 ± 9,49
EBP	16	19,19 ± 4,26
EHP	12	35,00 ± 7,46
EFP	15	28,93 ± 2,35

(a)

Tabla VIII. Latencia tumoral expresada en días. Se indican media ± error "standard" de la media. Análisis estadístico paramétrico.

ANALISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
O; P; E; EB; EF; EBP; EHP; EFP	7	85	23,12	< 0,01

(b)

ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EF - EBP	13,090	< 0,01
EF - EFP	11,703	< 0,01
EF - P	11,081	< 0,01
EF - EHP	10,574	< 0,01
EF - O	7,957	< 0,01
EF - EB	5,242	< 0,01
EF - E	3,861	< 0,01
E - EBP	12,519	< 0,01
E - EFP	10,586	< 0,01
E - P	9,629	< 0,01
E - EHP	8,984	< 0,01
E - O	5,504	< 0,01
EB - EBP	9,078	< 0,01
EB - EFP	7,398	< 0,01
EB - P	6,792	< 0,01
EB - EHP	6,133	< 0,01
EB - O	2,974	< 0,05
O - EBP	6,470	< 0,01
O - EFP	4,667	< 0,01
O - P	4,170	< 0,05
O - EHP	3,411	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

(c)

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	9	125	93,96	< 0,001

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"		
GRUPOS COMPARADOS	Q	P
EH - EBP	6,470	< 0,001
EH - EFP	5,831	< 0,001
EH - EHP	5,459	< 0,001
EH - P	5,272	< 0,001
EF - EBP	6,256	< 0,001
EF - EFP	5,584	< 0,001
EF - EHP	5,195	< 0,001
EF - P	5,000	< 0,001
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

Tabla IX. Análisis estadístico no paramétrico de la latencia tumoral.

Grupo EH
> 140 días

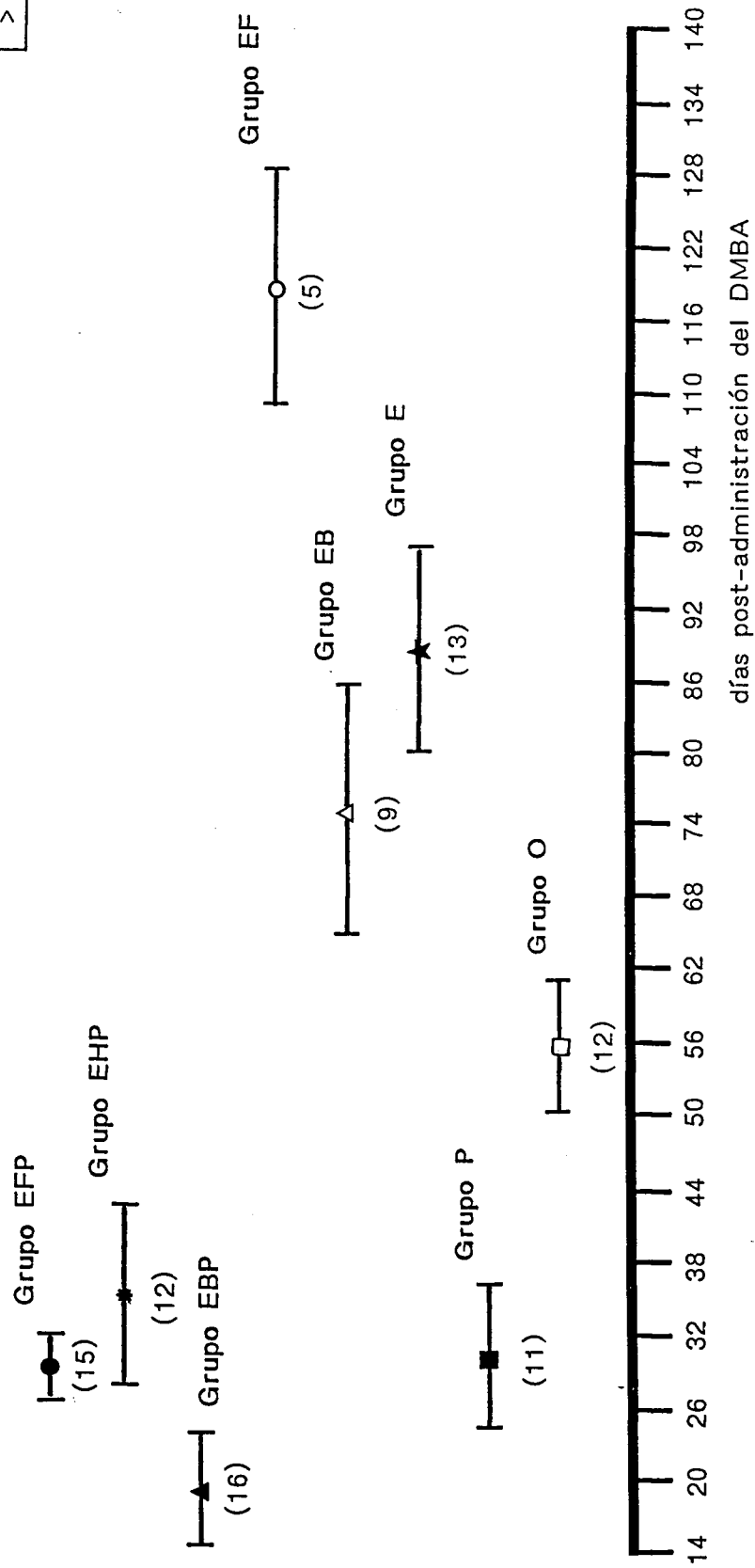


Fig. 44. Tiempo medio de aparición de los tumores (días) tras la administración del DMBA. (latencia tumoral). Se indica media \pm ESM. Entre paréntesis número de casos.

GRUPO	INCIDENCIA TUMORAL - % DE ANIMALES CON TUMOR								
	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11
O	0 ¹⁷	0	11,76	29,41	29,41	47,05	52,94	64,70	64,70
P	33,33 ¹⁵	66,66	66,66	66,66	66,66	66,66	66,66	66,66	66,66 ¹⁴
E	0 ¹⁷	0	0	0	5,88	17,64	23,52	29,41	35,29
EB	0 ¹⁶	0	12,50	12,50	12,50	18,75	21,42 ¹⁴	28,57	28,57
EH	0 ¹⁵	0	0	0	0	0	0	0	0
EF	0 ²⁰	0	0	0	0	0 ¹⁹	0 ¹⁸	0	0
EBP	58,82 ¹⁷	73,33 ¹⁵	80	86,66	86,66	86,66	86,66	86,66	86,66
EHP	33,33 ¹⁵	66,66	66,66	66,66	66,66	66,66	64,28 ¹⁴	71,42	71,42
EFP	29,41 ¹⁷	64,70	82,35	82,35	82,35	82,35	82,35	82,35	82,35

GRUPO	INCIDENCIA TUMORAL - % DE ANIMALES CON TUMOR								
	SEMANA 12	SEMANA 13	SEMANA 14	SEMANA 15	SEMANA 16	SEMANA 17	SEMANA 18	SEMANA 19	SEMANA 20
O	64,70	64,70	70,58	70,58	70,58 ¹⁶	70,58	70,58	70,58 ¹⁵	70,58
P	71,42	71,42	71,42	71,42	71,42	71,42 ¹³	71,42 ¹²	71,42	71,42
E	41,17	50 ¹⁶	50	50	50	57,14 ¹⁴	71,42	78,57	78,57 ¹³
EB	28,57	35,71	42,85	42,85	53,84 ¹³	53,84	53,84	54,54 ¹¹	54,54
EH	0	0	0	0	0	0 ¹⁴	0	0	0
EF	5,55	5,88 ¹⁷	5,88	5,88	11,76	11,76	23,52	25 ¹⁶	25
EBP	86,66	86,66	92,85 ¹⁴	92,85	92,85	92,85	92,85	92,85	92,85
EHP	71,42 ¹³	71,42	71,42	75 ¹²	75 ¹¹	75	75	75 ¹⁰	75
EFP	88,23 ¹⁶	88,23	88,23	88,23 ¹⁵	88,23 ¹⁴	88,23	88,23	88,23	88,23

Tabla X. Incidencia tumoral (% de animales con tumor) a lo largo del experimento. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho del recuadro de cada grupo, salvo las excepciones que se indican.

ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NÚMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	9	162	127,49	< 0,001

ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"		
GRUPOS COMPARADOS	Q	P
EBP - EH	8,064	< 0,001
EBP - EF	7,233	< 0,001
EBP - EB	5,605	< 0,001
EBP - E	5,206	< 0,001
EBP - O	4,071	< 0,002
EFP - EH	7,613	< 0,001
EFP - EF	6,782	< 0,001
EFP - EB	5,154	< 0,001
EFP - E	4,755	< 0,001
EFP - O	3,620	< 0,02
EHP - EH	5,717	< 0,001
EHP - EF	4,885	< 0,001
EHP - EB	3,257	< 0,05
P - EH	5,267	< 0,001
P - EF	4,435	< 0,001
O - EH	3,993	< 0,005
O - EF	3,197	< 0,05
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

Tabla XI. Análisis estadístico no paramétrico de la incidencia tumoral.

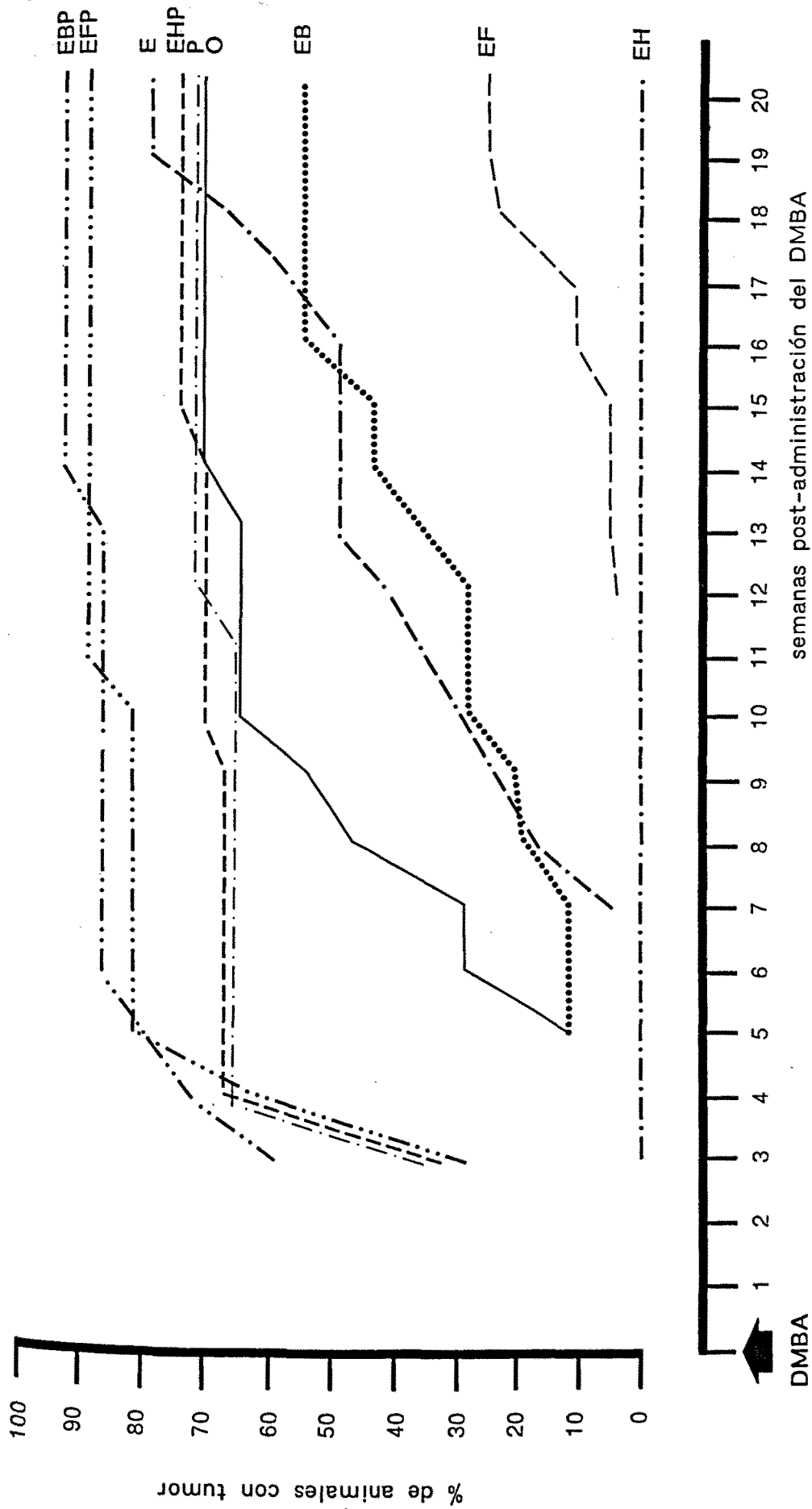


Fig. 45. Representación gráfica de la incidencia tumoral.

GRUPO	NUMERO DE ANIMALES FALLECIDOS	NUMERO TEORICO	% DE ANIMALES FALLECIDOS
Q	6	7,73	28,57
P	11	8,08	47,82
E	8	7,73	40,90
EB	7	7,73	40,90
EH	8	7,73	36,36
EF	4	8,08	17,39
EBP	8	8,08	34,78
EHP	10	7,73	50,00
EFP	9	8,08	39,13
$\chi^2 = 6,99$			$\nu = 8$
			P - N.S.

Tabla XII. Mortalidad expresado en %. Análisis estadístico.

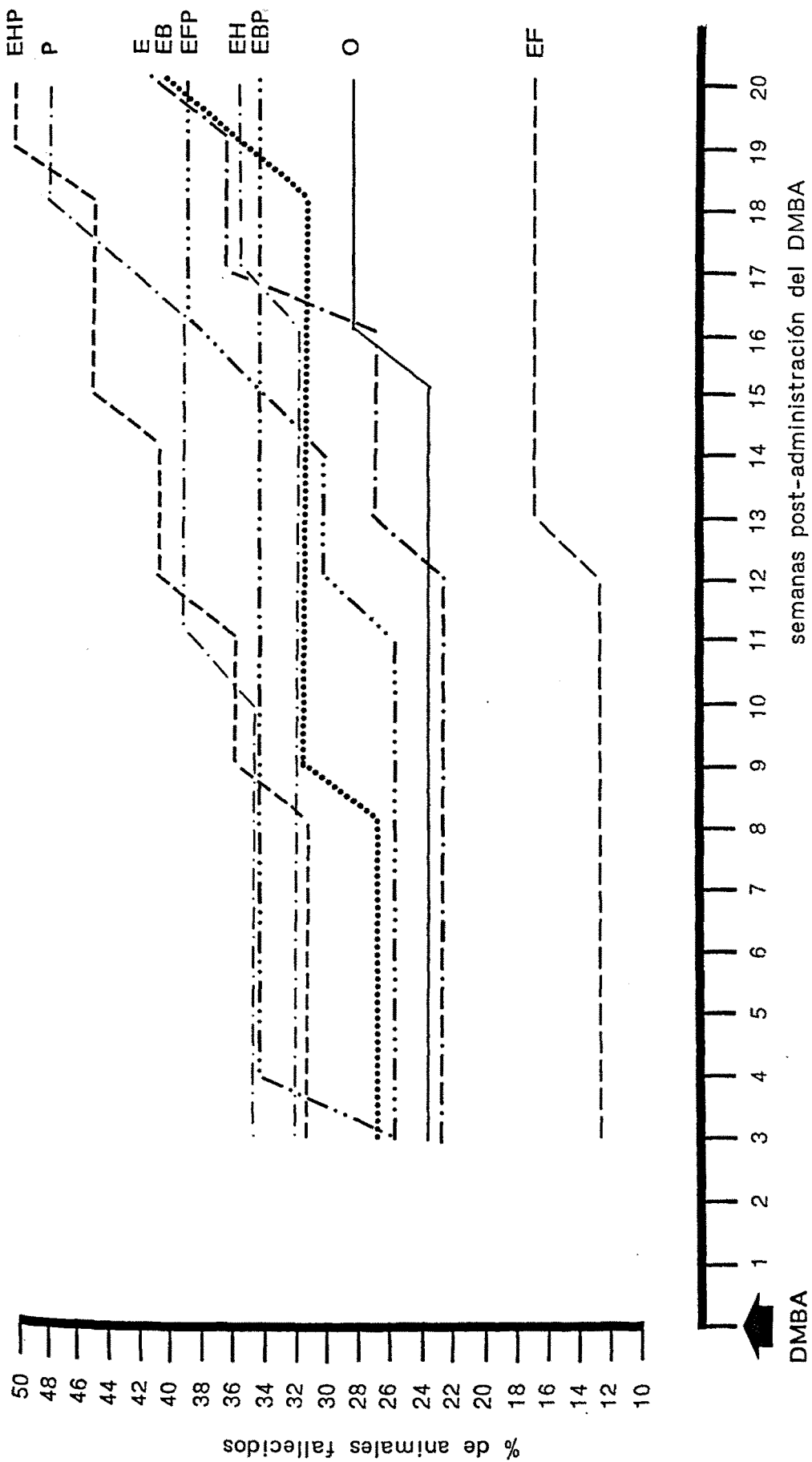


Fig. 46. Mortalidad durante las 20 semanas del experimento.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)												
	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	SEMANA 13						
0	0 ¹⁷	0,088 ± 0,07	0,364 ± 0,22	0,674 ± 0,24	0,911 ± 0,30	1,452 ± 0,48	1,629 ± 0,53						
P	0	0,125 ± 0,07	0,221 ± 0,11	0,352 ± 0,15	0,366 ± 0,16 ¹⁴	0,511 ± 0,21	0,641 ± 0,23						
E	0	0,043 ± 0,04	0,157 ± 0,24	0,292 ± 0,21	0,565 ± 0,28	0,873 ± 0,34	1,007 ± 0,41 ¹⁶						
EB	0,167 ± 0,16 ¹⁶	0,479 ± 0,42	0,652 ± 0,54 ¹⁴	1,177 ± 0,88	1,887 ± 1,08	2,411 ± 1,27	3,196 ± 1,67						
EH	0	0	0	0	0	0	0						
EF	0	0	0	0	0	0	0,038 ± 0,03 ¹⁷						
EBP	0	0,185 ± 0,10	0,250 ± 0,14	0,425 ± 0,17	0,828 ± 0,35	1,039 ± 0,44	1,409 ± 0,56						
EHP	0,189 ± 0,13 ¹⁵	0,263 ± 0,15	0,264 ± 0,17 ¹⁴	0,342 ± 0,21	0,485 ± 0,25	0,526 ± 0,24 ¹³	0,778 ± 0,34						
EFP	0,054 ± 0,05 ¹⁷	0,121 ± 0,12	0,161 ± 0,13	0,210 ± 0,15	0,401 ± 0,34	0,342 ± 0,22 ¹⁶	0,599 ± 0,39						
ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO DE LA VARIANZA - TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"													
	P - N.S.	P - N.S.	P - N.S.	P < 0,05	P < 0,025	P < 0,025	P < 0,025						

Tabla XIII. Evolución semanal de la superficie tumoral. Se indica media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho, salvo las excepciones que se indican. Análisis estadístico.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)									
	SEMANA 14	SEMANA 15	SEMANA 16	SEMANA 17	SEMANA 18	SEMANA 19	SEMANA 20			
0	1,826 ± 0,56	2,416 ± 0,77	2,288 ± 0,81 ¹⁶	2,681 ± 0,89	3,483 ± 1,17	4,048 ± 1,34 ¹⁵	5,737 ± 1,95			
P	0,819 ± 0,28	1,431 ± 0,50	2,213 ± 0,79	2,458 ± 0,87	2,345 ± 1,06 ¹²	2,632 ± 1,30	2,539 ± 1,32			
E	1,262 ± 0,48	1,544 ± 0,61	1,308 ± 0,53	0,935 ± 0,35 ¹⁴	1,174 ± 0,48	2,206 ± 0,67	4,398 ± 1,38 ¹³			
EB	3,654 ± 1,88	3,735 ± 1,73	2,855 ± 1,51 ¹³	2,643 ± 1,39	3,217 ± 1,51	2,275 ± 1,03 ¹¹	3,610 ± 1,38			
EH	0	0	0	0	0	0	0			
EF	0,043 ± 0,04	0,035 ± 0,03	0,054 ± 0,05	0,072 ± 0,07	0,055 ± 0,05	0,277 ± 0,15 ¹⁶	0,919 ± 0,51			
EBP	1,634 ± 0,71 ¹⁴	2,131 ± 0,96	2,586 ± 1,03	3,056 ± 1,20	3,227 ± 1,24	3,757 ± 1,45	3,303 ± 1,39			
EHP	0,927 ± 0,40	1,231 ± 0,53 ¹²	1,632 ± 0,78 ¹¹	1,811 ± 0,79	1,990 ± 0,90	2,446 ± 1,17 ¹⁰	2,298 ± 1,40			
EFP	0,758 ± 0,39	0,810 ± 0,41 ¹⁵	0,900 ± 0,46 ¹⁴	1,070 ± 0,49	1,203 ± 0,54	1,420 ± 0,65	1,634 ± 0,78			
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA - TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"										
	P < 0,01	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,005	P < 0,01			

Tabla XIII (continuación).

GRUPO	ECUACION DE AJUSTE	COEFICIENTE DE CORRELACION
O	$Y = - 3,55 + 0,41 X$	$r = 0,97$
P	$Y = 0,0000612 X^{3,68}$	$r = 0,98$
E	$Y = 0,0000163 X^{4,18}$	$r = 0,95$
EB	$Y = - 6,78 + 3,56 \ln X$	$r = 0,95$
EF	$Y = - 44,17 + 8,68 X - 0,56 X^2 + 0,01 X^3$	$r = 0,98$
EBP	$Y = 0,000192 X^{3,39}$	$r = 0,97$
EHP	$Y = 0,0011 X^{2,57}$	$r = 0,99$
EFP	$Y = 0,000194 X^{3,06}$	$r = 0,99$
X = semana ; Y = superficie tumoral.		

Tabla XIV. Expresión matemática de la evolución de la superficie tumoral media (suma de la superficie de los tumores / nº total de animales en el grupo) en los distintos grupos experimentales. La bondad del ajuste de las ecuaciones a los valores reales de la superficie tumoral en cada semana se expresa mediante el coeficiente de correlación.

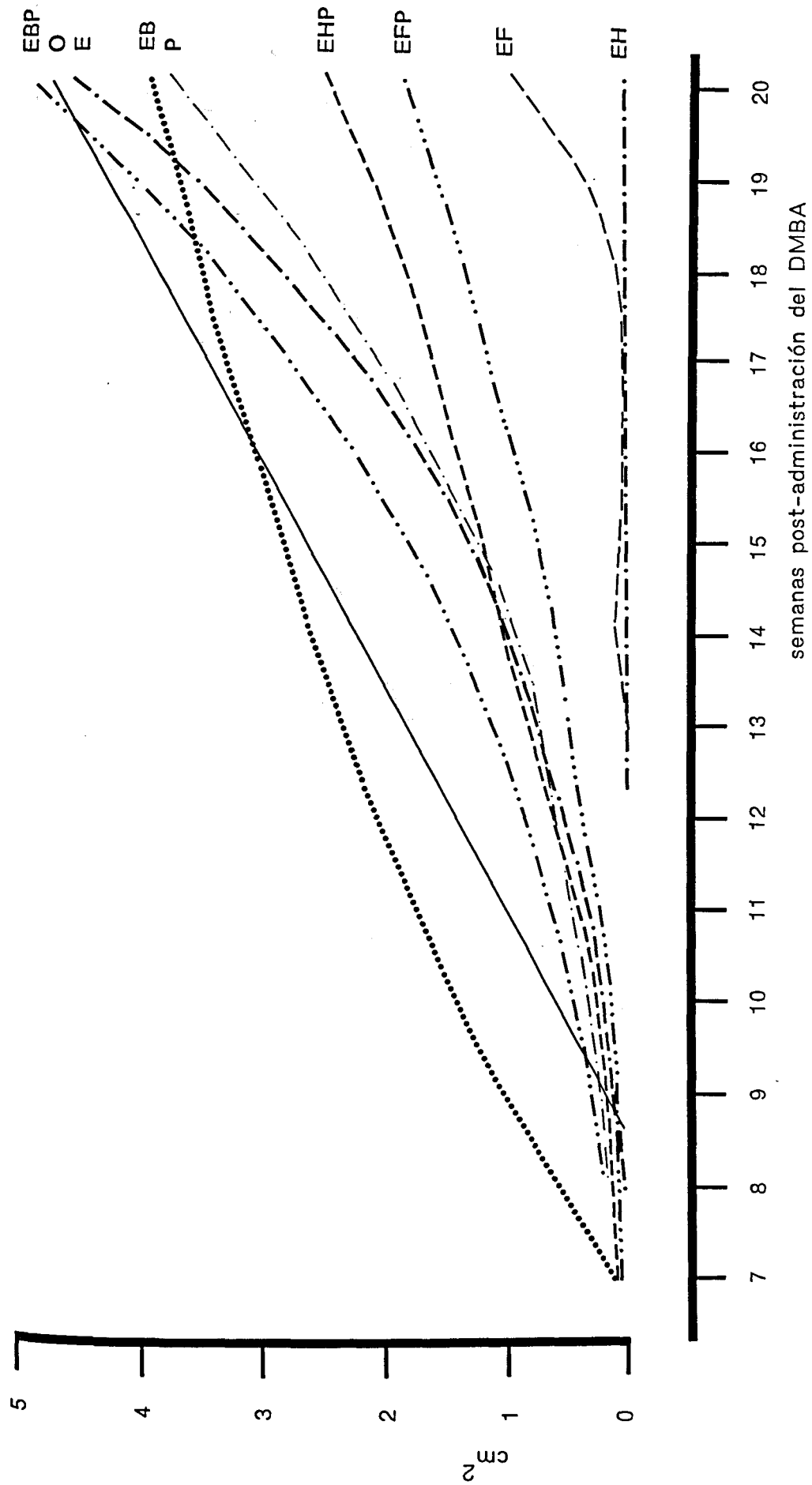


Fig. 47. Representación gráfica de las curvas que definen la evolución de la superficie tumoral media (suma de la superficie de los tumores / nº total de animales en el grupo).

GRUPO	ECUACION DE AJUSTE	COEFICIENTE DE CORRELACION
O	$Y = 0,01 X^{2,26}$	$r = 0,98$
P	$Y = 0,00418 X^{2,35}$	$r = 0,97$
E	$Y = 0,02 X^{1,78}$	$r = 0,93$
EB	$Y = 97,59 - 10,01 X + 0,27 X^2$	$r = 0,95$
EF	$Y = 0,00038 e^{2,86 X}$	$r = 0,95$
EBP	$Y = 0,01 X^{2,27}$	$r = 0,99$
EHP	$Y = 0,51 e^{0,11 X}$	$r = 0,99$
EFP	$Y = 0,35 e^{0,10 X}$	$r = 0,96$
X = semana ; Y = superficie tumoral.		

Tabla XV. Expresión matemática de la evolución de la superficie tumoral media (suma de la superficie de los tumores / n^o de animales con tumor en el grupo) en los distintos grupos experimentales. La bondad del ajuste de las ecuaciones a los valores reales de la superficie tumoral en cada semana se expresa mediante el coeficiente de correlación.

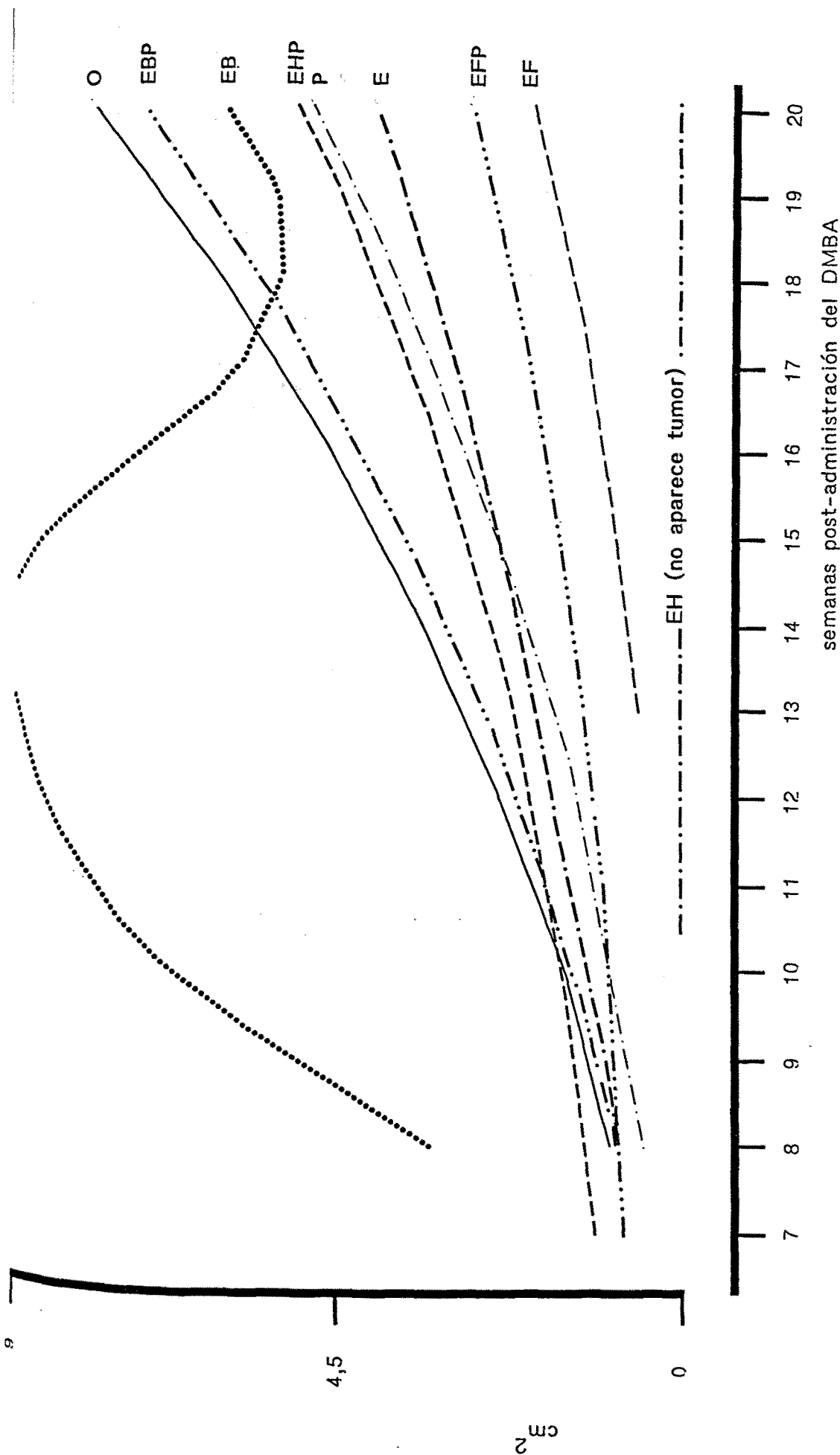


Fig. 48. Representación gráfica de las curvas que definen la evolución de la superficie tumoral media (suma de la superficie de los tumores / nº de animales con tumor en el grupo).

GRUPO	NUMERO DE TUMORES									
	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	
O	0 ¹⁷	0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	
P	0,3 ± 0,1 ¹⁵	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3 ¹⁴	
E	0 ¹⁷	0	0	0	0	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	
EB	0 ¹⁶	0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1 ¹⁴	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	
EH	0 ¹⁵	0	0	0	0	0	0	0	0	
EF	0 ²⁰	0	0	0	0	0 ¹⁹	0 ¹⁸	0	0	
EBP	0,5 ± 0,1 ¹⁷	0,7 ± 0,1 ¹⁵	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	
EHP	0,3 ± 0,1 ¹⁵	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2 ¹⁴	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	
EFP	0,2 ± 0,1 ¹⁷	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	

GRUPO	NUMERO DE TUMORES									
	SEMANA 12	SEMANA 13	SEMANA 14	SEMANA 15	SEMANA 16	SEMANA 17	SEMANA 18	SEMANA 19	SEMANA 20	
O	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4 ¹⁶	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4 ¹⁵	1,9 ± 0,4	
P	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,5 ¹³	1,6 ± 0,5 ¹²	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	
E	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1 ¹⁶	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1 ¹⁴	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2 ¹³	
EB	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4 ¹³	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4 ¹¹	1,3 ± 0,4	
EH	0	0	0	0	0	0 ¹⁴	0	0	0	
EF	0,05 ± 0,1	0,05 ± 0,1 ¹⁷	0,05 ± 0,1	0,05 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1 ¹⁶	0,2 ± 0,1	
EBP	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,3 ¹⁴	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,6	
EHP	1,1 ± 0,2 ¹³	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5 ¹²	1,8 ± 0,6 ¹¹	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,6 ¹⁰	2,1 ± 0,8	
EFP	1,1 ± 0,1 ¹⁶	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2 ¹⁵	1,5 ± 0,3 ¹⁴	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	

Tabla XVI. Evolución semanal del número de tumores, expresado en número de tumores / nº total de animales en el grupo. Se indica media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho.

SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11
ANALISIS DE LA VARIANZA								
$f_1 = 8$ $f_2 = 140$ $F^2 = 7,94$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 138$ $F^2 = 21,13$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 138$ $F^2 = 20,56$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 138$ $F^2 = 19,24$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 138$ $F^2 = 16,59$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 137$ $F^2 = 11,91$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 133$ $F^2 = 7,43$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 133$ $F^2 = 7,65$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 132$ $F^2 = 6,49$ $P < 0,01$
ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES - TEST DE "NEWMAN-KEULS"								
$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,01$
EBP-EF EBP-EH EBP-EB EBP-E EBP-0 EHP-EF EHP-EB EHP-EH EHP-E EHP-0 EFP-EB EFP-E EFP-0 P-EF P-EH P-EB P-E P-0 P-EB EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EBP-EF EBP-EH EBP-EB EBP-E EBP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EFP-EB EFP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EFP-EF EFP-EH EFP-E EFP-0 EFP-EB EBP-EF EBP-EH EBP-E EBP-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EBP-EB EFP-0 P-EF P-EH P-E P-0 P-EB EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0 EHP-EB	EBP-EF EBP-EH EBP-E EBP-EB EBP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EFP-EB EFP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EBP-EF EBP-EH EBP-E EBP-EB EBP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EFP-EB EFP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0 P-EF P-EH P-E P-EB	EFP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EHP-EB EHP-0 EHP-EH EHP-E EHP-0 EFP-EB EFP-E EHP-EB EHP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EHP-E EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EHP-EB EHP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EHP-E EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EHP-EB EHP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0	EHP-E EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0 EFP-EF EFP-EH EFP-E EHP-EB EHP-0 P-EF P-EH P-E P-0 EHP-EF EHP-EH EHP-E EHP-EB EHP-0

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XVII. Análisis estadístico de la evolución semanal del número de tumores (número de tumores / nº total de animales en el grupo).

SEMANA 12	SEMANA 13	SEMANA 14	SEMANA 15	SEMANA 16	SEMANA 17	SEMANA 18	SEMANA 19	SEMANA 20
ANÁLISIS DE LA VARIANZA								
$f_1 = 8$ $f_2 = 130$ $F^2 = 6,02$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 128$ $F^2 = 5,56$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 127$ $F^2 = 5,24$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 125$ $F^2 = 4,97$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 121$ $F^2 = 4,73$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 117$ $F^2 = 4,36$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 116$ $F^2 = 3,81$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 111$ $F^2 = 3,13$ $P < 0,01$	$f_1 = 8$ $f_2 = 110$ $F^2 = 2,65$ $P < 0,01$
ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES - TEST DE "NEWMAN-KEULS"								
$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$
$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$
P-EH P-EF EBP-EH EBP-EF O-EH O-EF EHP-EH EHP-EF EFP-EH EFP-EF	EBP-EH EHP-EH EFP-EH EFP-EH P-EH P-EF O-EH O-EF	EFP-EH EFP-EH EHP-EH EHP-EH P-EH P-EF	EBP-EH EHP-EH EHP-EH EFP-EH O-EH O-EF P-EH P-EF	EBP-EH EHP-EH EHP-EH EHP-EH O-EH O-EF EFP-EH EFP-EH	EBP-EH EHP-EH P-EH P-EF EHP-EH EHP-EH EFP-EH EFP-EH	EBP-EH EHP-EH EHP-EH EHP-EH O-EH P-EH P-EF EFP-EH	EBP-EH EHP-EH O-EH O-EF EHP-EH EHP-EH P-EH P-EF EFP-EH	EHP-EH EHP-EH O-EH O-EF EBP-EH EBP-EH P-EH P-EF EFP-EH
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.								

Tabla XVII (continuación).

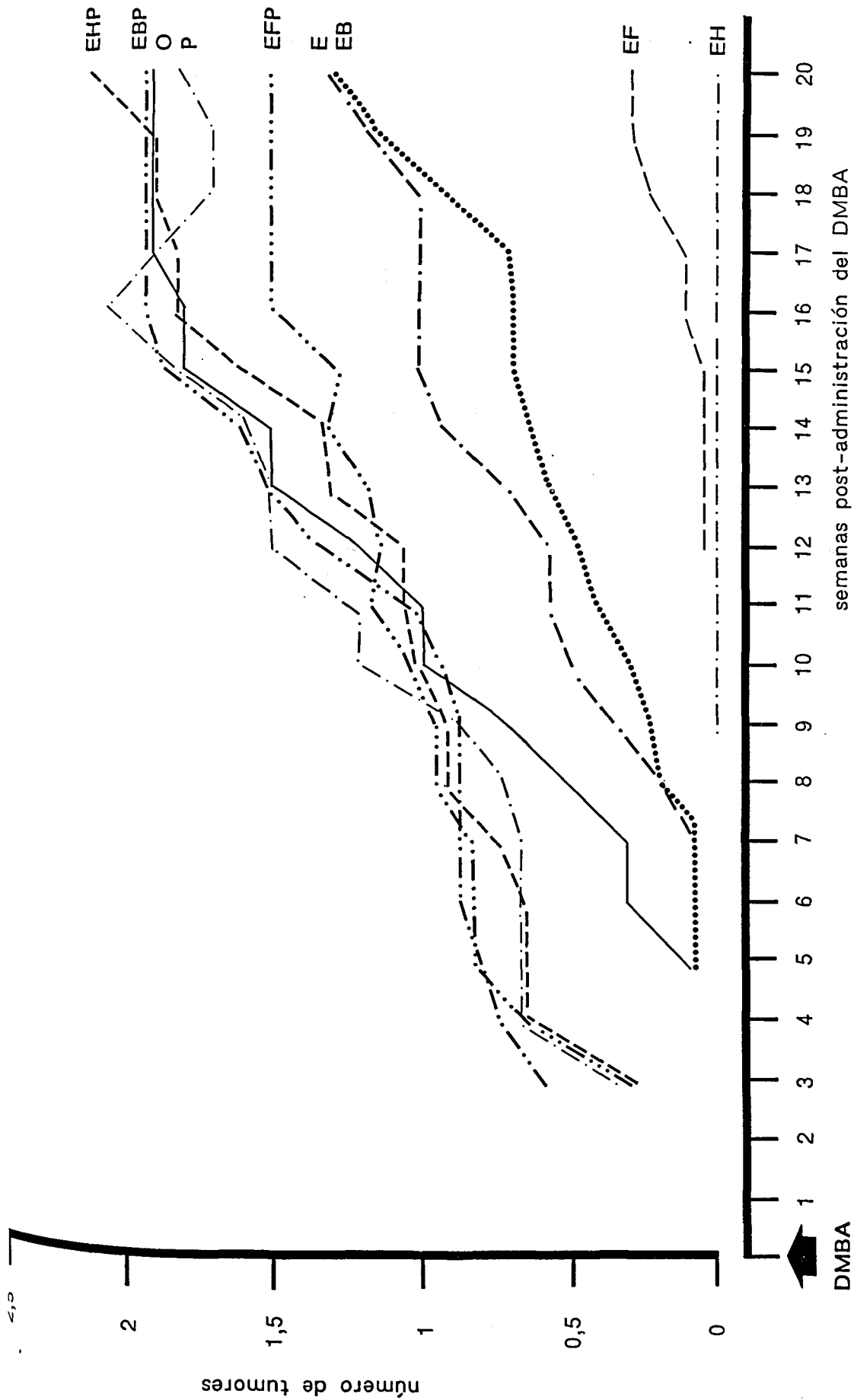


Fig. 49. Representación gráfica de la evolución semanal del número de tumores (número de tumores / nº total de animales en el grupo).

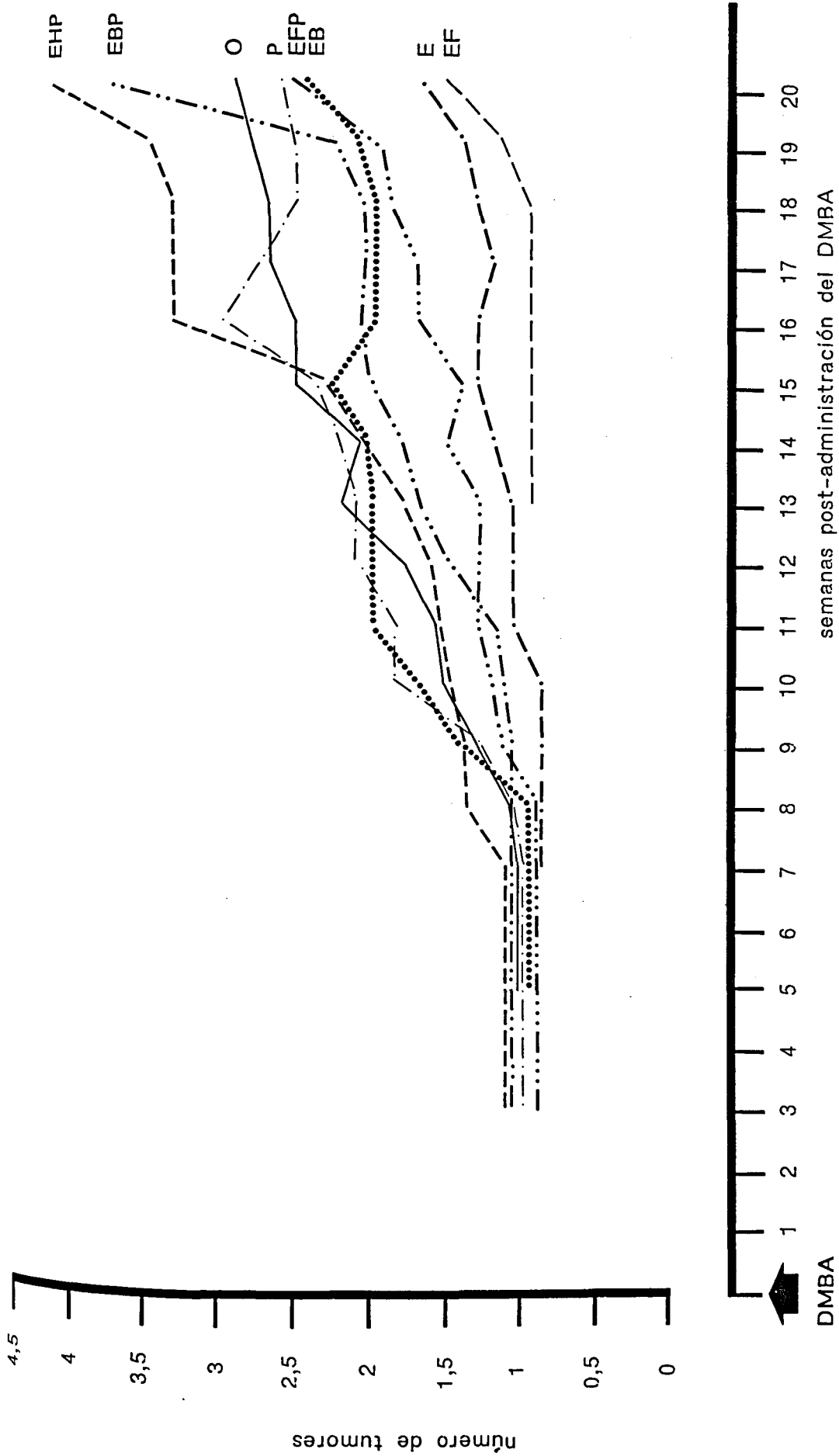


Fig. 50. Representación gráfica de la evolución semanal del número de tumores (número de tumores / nº de animales con tumor en el grupo).

Tabulación de los hallazgos anatómo-patológicos.

Abreviaturas empleadas :

AC adenocarcinoma

FA fibroadenoma

NAH nódulo alveolar hiperplásico

HD hiperplasia ductal

REP reacción del estroma peritumoral

SR signos de regresión (valorados de una a tres +)

N necrosis

MNT mama no tumoral

GL gálglio linfático

CE carcinoma epidermoide

MN mama normal

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
0	290									Normal		
0	291	1	+					+	+			
		2		+								
		3		+								
		4		+								
										Normal	+	
0	293	1	+		+		+					
										NAH		
0	297	1		+	+							
		2		+	+							
		3		+	+							
										NAH		
0	298	1	+					+	+			
		2	+					+	+			
		3	+					+				
		4	+					+				
		5	+					+				
										Normal	+	
0	300	1	+					+	+			
		2	+									
		3	+									
		4	+									
										Normal	+	
0	301									NAH, HD	+	+
0	302	1	+		+			+	+			
		2	+		+			+	+			
		3	+					+	+			
		4	+					+	+			
										NAH	+	
0	303									NAH, HD	+	
0	304	1	+					+	+			
		2	+									
										Normal		
0	305	1	+			+						
										HD	+	
0	307									NAH		
0	308	1	+					+				
		2	+					+				

Tabla XVIII. Tabulación de los hallazgos anatómo-patológicos.

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
0	308	3	+		+							
										NAH	+	
0	310	1	+		+		+	+				
		2	+		+							
										NAH	+	
0	311									NAH		
P	315									HD	+	
P	317	1		+	+							
		2		+	+							
										NAH	+	
P	320									NAH, HD		
P	321	1				+						
										HD		
P	324	1				+						
		2				+						
										HD		
P	325	1	+						+			
										HD		
P	326	1	+			+						
		2	+			+						
										HD		
P	330	1	+			+						
		2	+			+						
										HD	+	
P	331									Normal	+	
P	332	1	+				+					
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
		7	+									
										Normal	+	
P	334									NAH, HD	+	
P	335	1	+					+				
		2	+									
										HD		
E	336	1		+								

Tabla XVIII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
E	336	2	+			+	+	++				
										HD		
E	337	1	+									
		2		+		+						
		3		+	+							
										NAH, HD	+	
E	338	1	+					+++				
		2			+							
										NAH		
E	339									Normal	+	
E	343	1	+					+	+			
		2			+							
										NAH	+	
E	344	1	+					+				
		2	+									
										Normal		
E	346	1	+					+++				
		2	+									
										Normal	+	
E	347	1	+			+						
										HD		
E	351									Normal		
E	353	1	+					++				+
										Normal		
E	355									Normal		
E	357	1	+		+	+						
										NAH, HD	+	
E	358	1	+					++				
										HD		
EB	359	1	+					+				
		2			+							
										NAH	+	
EB	365	1	+				+	++				
		2		+								
										Normal		
EB	367									NAH, HD		
EB	368									NAH		
EB	370	1	+					+				

Tabla XVIII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EB	370	2		+						Normal		
EB	371	1	+					++		NAH		
EB	373									HD	+	
EB	374									Normal		
EB	375									HD		
EB	377	1	+					+				
		2	+					+				
		3			+	+						
										NAH, HD		
EB	381	1	+					++				
		2	+									
		3			+							
		4			+							
		5			+							
										NAH		
EH	383									HD	+	
EH	385									NAH, HD		
EH	386									HD		
EH	387									Normal		
EH	390									Normal	+	
EH	392									Normal		
EH	393									Normal		
EH	394									Normal		
EH	395									Normal		
EH	396									Normal		
EH	397									Normal		
EH	400									HD		
EH	401									HD	+	
EH	402									Normal	+	
EF	405									Normal	+	
EF	407									HD	+	
EF	409									HD	+	
EF	410									Normal		
EF	411	1	+					+++				
		2	+					+++				
		3	+									

Tabla XVIII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EF	411									Normal		
EF	412									Normal		
EF	414									NAH, HD AC		
EF	418	1		+	+	+						
										NAH, HD		
EF	419									HD	+	
EF	420									HD	+	
EF	421	1	+					+++				
										Normal		
EF	422									HD, AC		
EF	423									NAH, HD	+	
EF	424									NAH		
EF	425									HD, AC	+	
EF	427									Normal		
EBP	429	1	+		+	+	+	+				
		2		+								
										NAH, HD	+	
EBP	430	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
										HD	+	
EBP	432									NAH, HD	+	
EBP	433	1	+									
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
										HD	+	
EBP	435									NAH, HD	+	
EBP	438	1	+		+							
										NAH	+	
EBP	439	1	+					+				
		2	+		+							
		3	+									
		4	+									
										NAH	+	

Tabla XVIII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EBP	443									HD		
EBP	444	1	+		+							
		2	+		+							
										NAH	+	
EBP	445									HD	+	
EBP	446									Normal		
EBP	447									HD	+	
EBP	449									Normal		
EBP	450	1	+		+	+						
		2	+		+	+						
		3	+		+	+						
		4	+		+	+						
		5	+		+	+						
										NAH, HD	+	
EHP	454									NAH		
EHP	458	1	+		+		+					
										NAH	+	
EHP	459									Normal		
EHP	461	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
										HD		
EHP	463	1	+		+			+				
		2	+		+							
		3	+		+							
										NAH	+	
EHP	466									Normal	+	
EHP	469									Normal	+	
EHP	470	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
										Normal		
EHP	471	1	+									
		2	+									
		3	+									

Tabla XVIII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EHP	471	4	+									
		5	+									
										HD		
EHP	473									Normal	+	
EFP	474									Normal	+	
EFP	477	1	+									
		2	+									
										Normal	+	
EFP	480	1	+									
		2	+									
		3		+								
										Normal		
EFP	481	1		+								
										Normal	+	
EFP	482									HD	+	
EFP	483									Normal	+	
EFP	484									Normal	+	
EFP	485	1	+									
										Normal	+	
EFP	486									NAH	+	
EFP	488	1	+									
		2	+									
										Normal		
EFP	491									NAH		
EFP	492	1	+									
										HD		
EFP	494	1	+									
		2	+									
										HD		
EFP	496	1	+			+						
		2	+		+							
		3	+									
										NAH, HD		

Tabla XVIII (continuación).

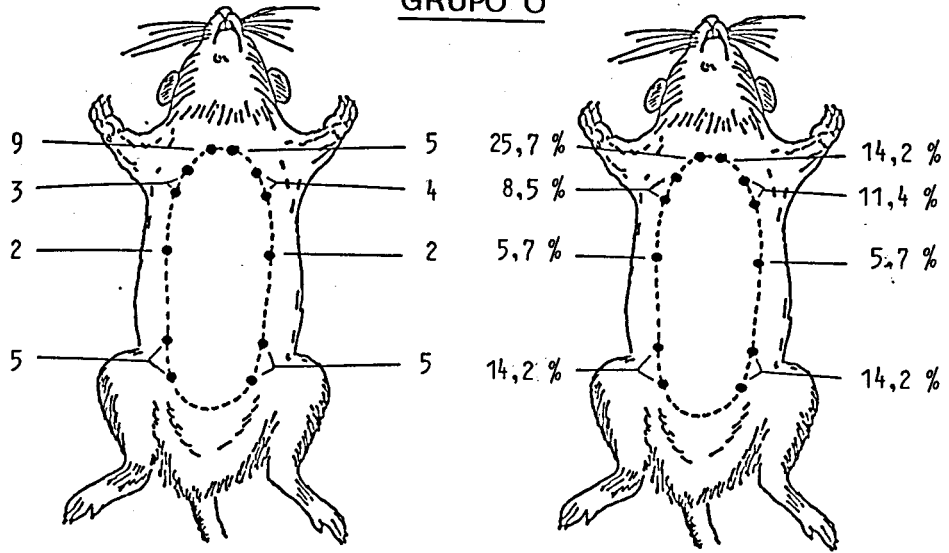
GRUPO	NUMERO DE TUMORES ESTUDIADOS	INCIDENCIA DE AC			INCIDENCIA DE FA			INCIDENCIA DE NAH			INCIDENCIA DE HD			INCIDENCIA DE SR		
		Nº DE AC	% AC	NUMERO TEORICO DE AC	Nº DE FA	% FA	NUMERO TEORICO DE FA	Nº DE NAH	% NAH	NUMERO TEORICO DE NAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD	Nº DE SR	% SR	NUMERO TEORICO DE SR
0	29	23	79,31	23,48	6	20,69	3,47	9	31,03	7,35	1	3,44	4,49	15	51,72	7,96
P	19	14	73,68	15,39	2	10,53	2,27	2	10,52	4,82	8	42,10	2,94	1	5,26	5,22
E	17	12	70,59	13,76	3	17,65	2,03	4	23,52	4,31	4	23,52	2,63	7	41,18	4,67
EB	15	8	53,33	12,15	2	13,33	1,79	5	33,33	3,80	1	6,66	2,32	7	46,67	4,12
EF	5	4	50,00	4,04	1	20,00	0,60	1	20,00	1,27	1	20,00	0,77	3	60,00	1,37
EBP	24	23	95,83	19,44	1	4,17	2,87	10	41,66	6,08	6	25,00	3,72	3	12,50	6,59
EHP	18	18	100,00	14,58	0	0,00	2,15	4	22,22	4,56	0	0,00	2,79	3	16,67	4,94
EFP	15	13	86,67	12,15	2	13,33	1,79	1	6,66	3,80	1	6,66	2,32	0	0,00	4,12
		$\chi^2 = 3,29$ $v = 7$ $P = N.S.$			$\chi^2 = 6,02$ $v = 7$ $P = N.S.$			$\chi^2 = 7,14$ $v = 7$ $P = N.S.$			$\chi^2 = 17,89$ $v = 7$ $P < 0,025$			$\chi^2 = 21,59$ $v = 7$ $P < 0,005$		

Tabla XIX. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos encontrados a nivel de los tumores.

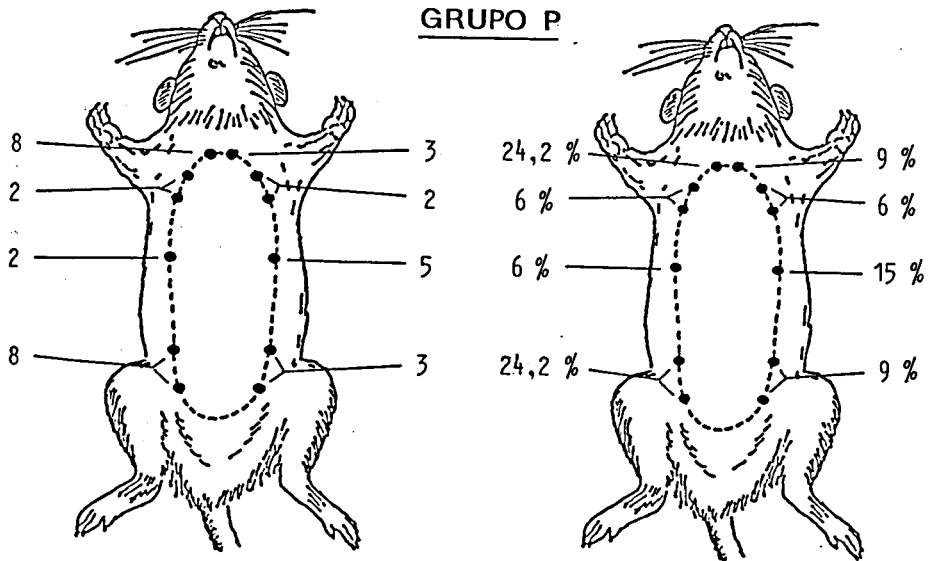
GRUPO	NUMERO DE MAMAS NO TUMORALES ESTUDIADAS			INCIDENCIA DE MN			INCIDENCIA DE NAH			INCIDENCIA DE HD		
	Nº DE MN	% MN	NUMERO TEORICO DE MN	Nº DE NAH	% NAH	NUMERO TEORICO DE NAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD			
0	5	33,30	5,79	9	60,00	5,04	3	20,00	5,55			
P	2	16,67	4,63	3	25,00	4,03	9	75,00	4,44			
E	6	46,15	5,02	4	30,77	4,37	5	38,46	4,81			
EB	3	27,27	4,25	6	54,54	3,69	4	36,36	4,07			
EH	9	64,28	5,41	1	7,14	4,70	5	35,71	5,18			
EF	6	37,50	6,18	4	25,00	5,38	3	18,75	5,91			
EBP	2	14,29	5,41	7	50,00	4,70	9	64,28	5,18			
EHP	5	50,00	3,86	3	30,00	3,36	2	20,00	3,69			
EFP	8	57,14	5,41	3	21,43	4,70	4	28,60	5,18			
			$\chi^2 = 8,27$ $\nu = 8$ $P = N.S.$				$\chi^2 = 9,90$ $\nu = 8$ $P = N.S.$				$\chi^2 = 11,16$ $\nu = 8$ $P = N.S.$	

Tabla XX. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos a nivel de las mamas no tumorales.

GRUPO O



GRUPO P



GRUPO E

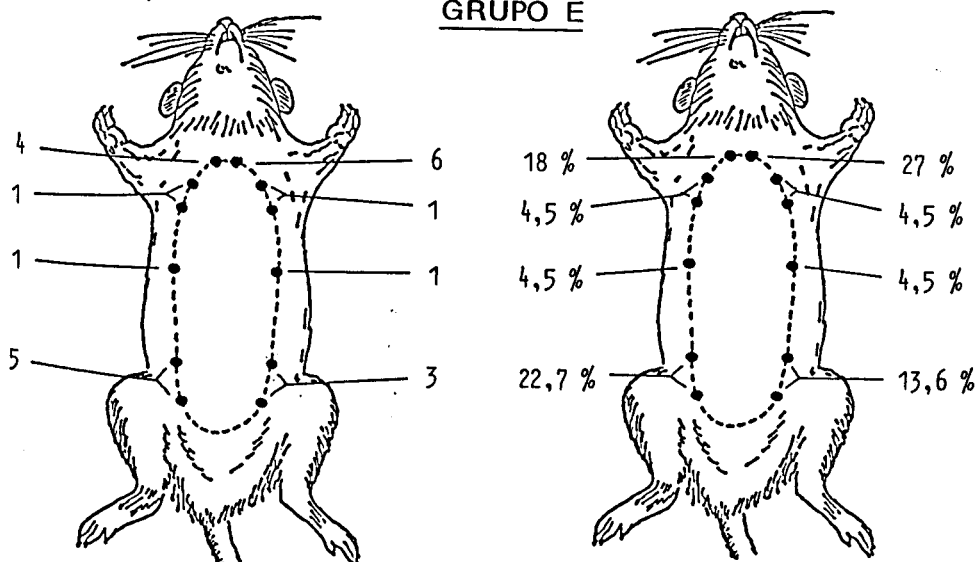
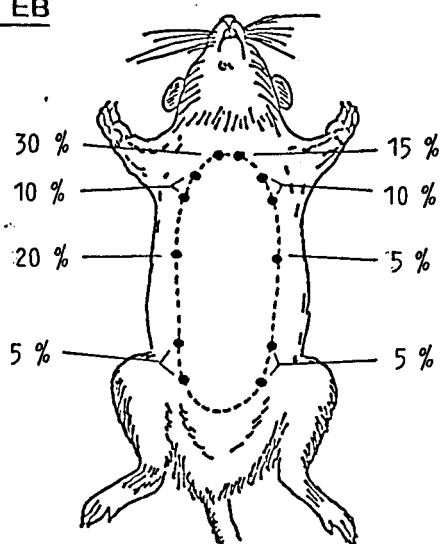
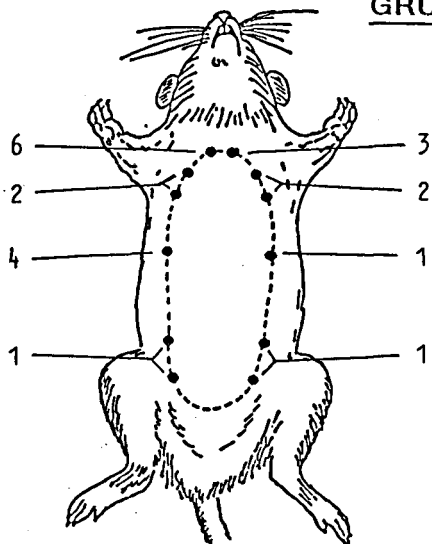
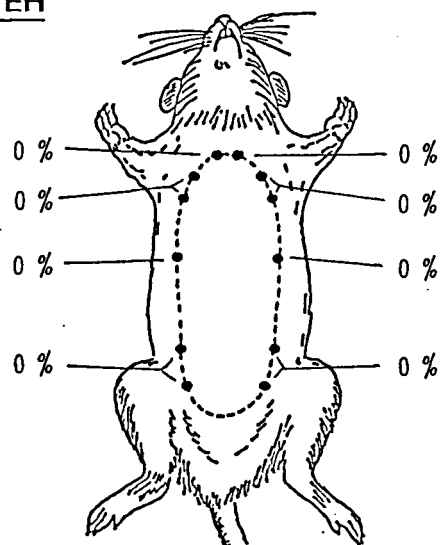
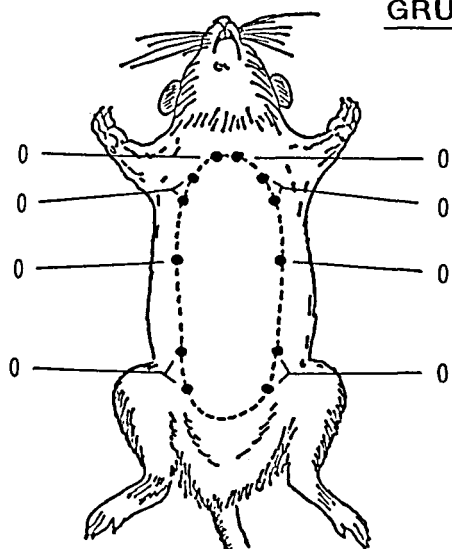


Fig. 51. Localizaciones de los tumores dentro de cada grupo.

GRUPO EB



GRUPO EH



GRUPO EF

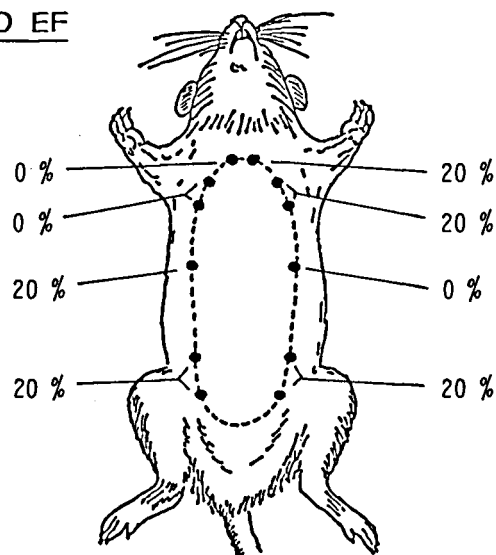
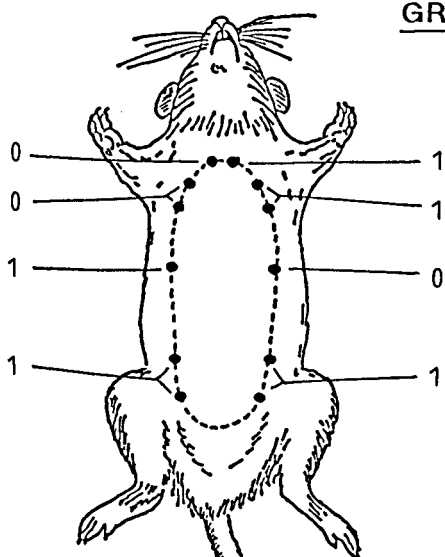
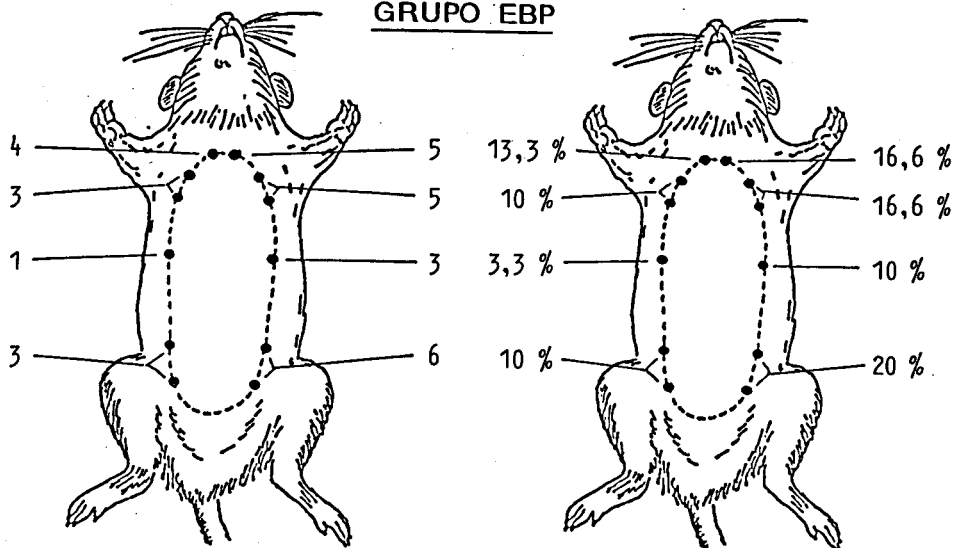
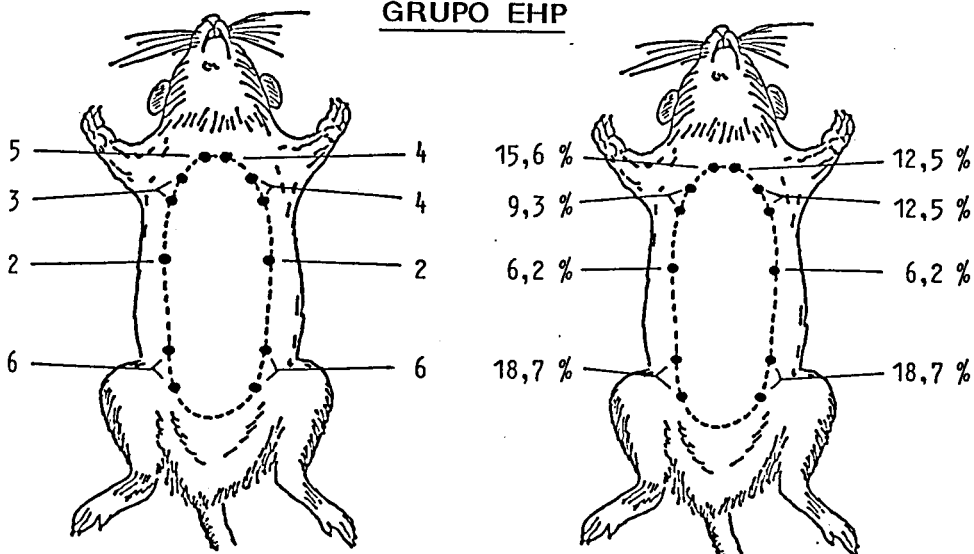


Fig. 51. (continuación).

GRUPO EBP



GRUPO EHP



GRUPO EFP

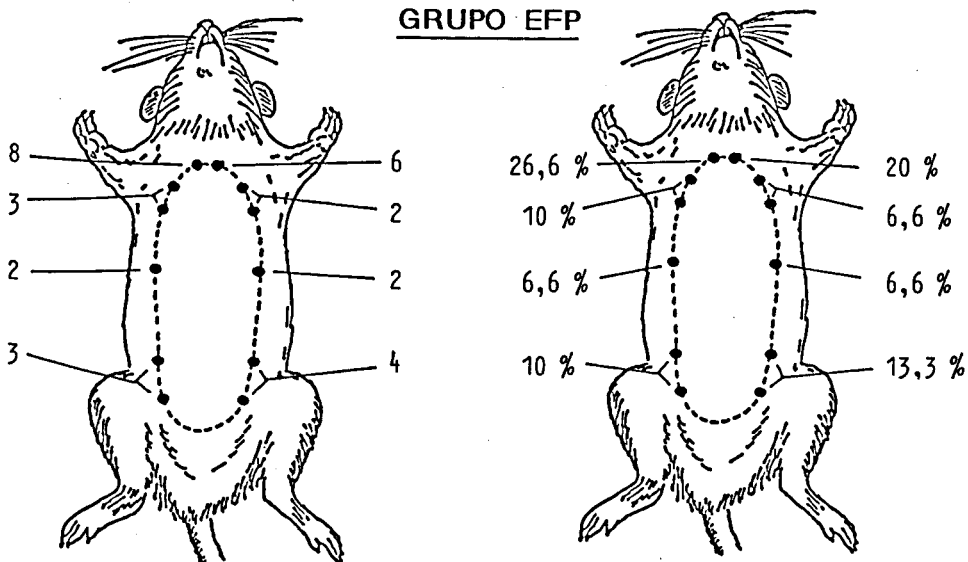
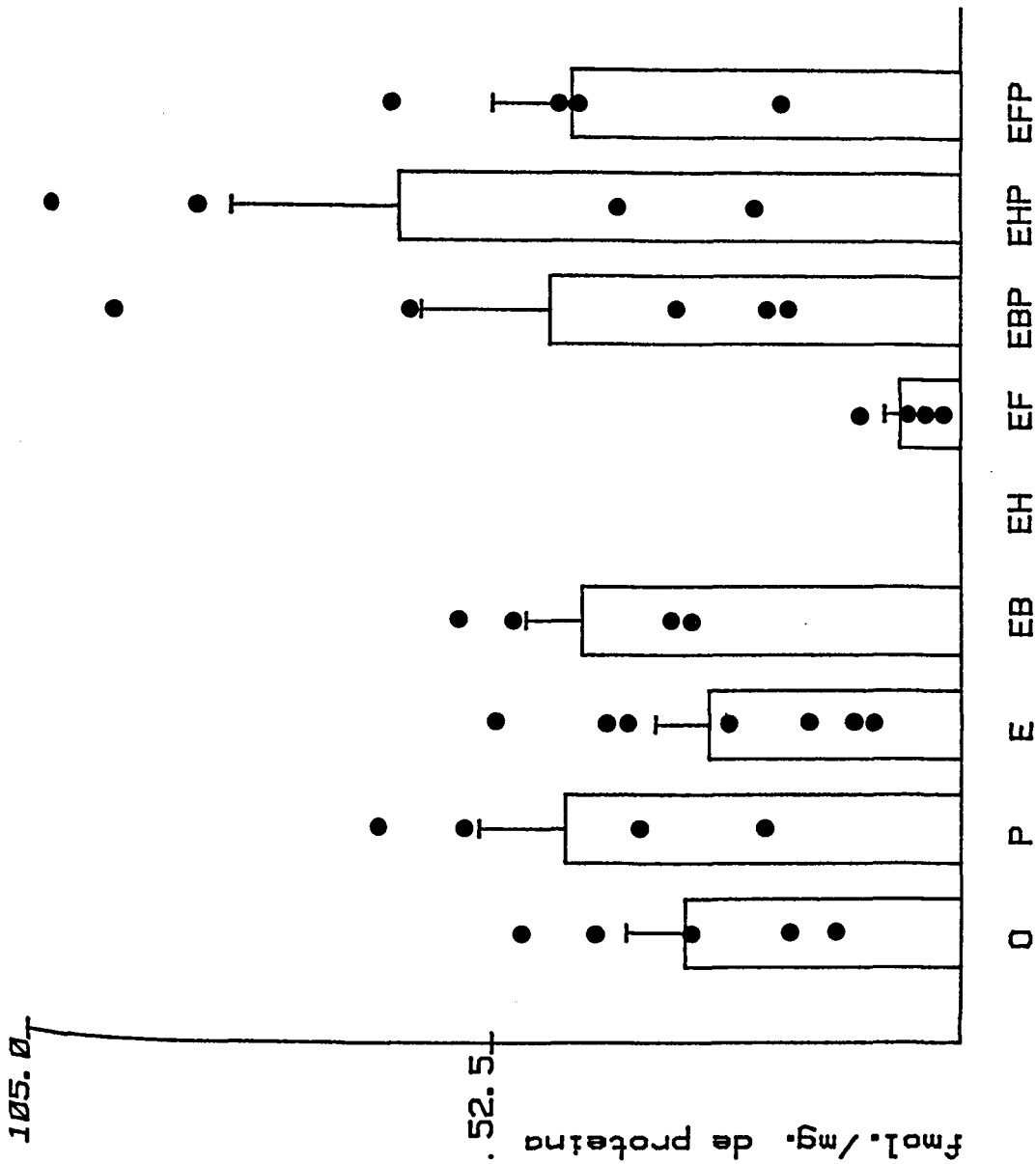


Fig. 51. (continuación).

	LOCALIZACIONES COMPARADAS			
	d - i	C - T - A - I	Cd - Ci - Td - Ti Ad - Ai - Id - Ii	
GRUPO O	$X^2 = 0,26$ P N.S.	$X^2 = 6,26$ P N.S.	$X^2 = 8,20$ P N.S.	
GRUPO P	$X^2 = 1,48$ P N.S.	$X^2 = 4,21$ P N.S.	$X^2 = 11,36$ P N.S.	
GRUPO E	$X^2 = 0$ P N.S.	$X^2 = 9,27$ P < 0,05	$X^2 = 10,73$ P N.S.	
GRUPO EB	$X^2 = 0,53$ P N.S.	$X^2 = 5,20$ P N.S.	$X^2 = 8,80$ P N.S.	
GRUPO EH	-----	-----	-----	
GRUPO EF	$X^2 = 0,20$ P N.S.	$X^2 = 0,60$ P N.S.	$X^2 = 3$ P N.S.	
GRUPO EBP	$X^2 = 2,13$ P N.S.	$X^2 = 2,27$ P N.S.	$X^2 = 4,67$ P N.S.	
GRUPO EHP	$X^2 = 0$ P N.S.	$X^2 = 4,25$ P N.S.	$X^2 = 4,50$ P N.S.	
GRUPO EFP	$X^2 = 0,13$ P N.S.	$X^2 = 8,13$ P < 0,05	$X^2 = 8,93$ P N.S.	
C = Mamas cervicales; T = Mamas torácicas; A = Mamas abdominales; I = Mamas inguinales. d = derecha; i = izquierda				

Tabla XXI. Análisis estadístico de las localizaciones tumorales.



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	7	29	2,49	< 0,05

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EHP - EF	5,240	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XXII. Análisis estadístico paramétrico de la concentración de receptores estrogénicos a nivel tumoral.

FIG. 52 CONCENTRACION DE RECEPTORES ESTROGENICOS A NIVEL TUMORAL

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EF; EBP; EHP; EFP	8	37	15,14	< 0,05

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"		
GRUPOS COMPARADOS	Q	P
EHP - EF	3,168	< 0,05
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

Tabla XXIII. Análisis estadístico no paramétrico de la concentración de receptores estrogénicos a nivel tumoral.

GRUPO	PESO DE ADENO HIPOFISIS	PESO DE OVARIOS	FSH SERICA ngr. / 100 μ l.	LH SERICA ngr. / 100 μ l.	ESTRADIOL pgr. / ml.	HIPOFISARIA μ gr./mgr. prot.	LH HIPOFISARIA μ gr./mgr. prot.	MELATONINA EN ORINA
O	9,49 \pm 0,75 ¹⁵	95,19 \pm 7,51 ¹⁵	14,27 \pm 3,07 ¹³	2,77 \pm 0,71 ¹⁴	82,37 \pm 9,10 ¹¹	106,95 \pm 14,48 ⁹	292,80 \pm 34,36 ¹⁵	----
	2,85 \pm 0,21 ¹⁵	28,74 \pm 2,39 ¹⁵						
P	11,15 \pm 0,93 ¹¹	110,82 \pm 9,28 ¹²	14,71 \pm 2,82 ¹¹	2,26 \pm 0,61 ¹²	87,30 \pm 8,14 ⁹	132,25 \pm 23,79 ⁸	396,18 \pm 44,16 ¹¹	----
	3,21 \pm 0,22 ¹¹	31,61 \pm 2,66 ¹²						
E	11,15 \pm 0,89 ¹³	93,10 \pm 27,53 ¹³	11,38 \pm 2,39 ¹⁰	2,14 \pm 0,29 ¹¹	64,94 \pm 11,87 ⁹	73,99 \pm 14,74 ⁹	293,92 \pm 44,03 ¹³	----
	3,29 \pm 0,26 ¹³	27,53 \pm 2,92 ¹³						
EB	9,02 \pm 0,65 ¹¹	82,23 \pm 9,23 ¹¹	14,61 \pm 2,70 ¹⁰	2,07 \pm 0,48 ¹⁰	71,72 \pm 4,22 ⁷	41,19 \pm 12,83 ⁷	203,40 \pm 34,95 ¹⁰	----
	2,94 \pm 0,23 ¹¹	26,50 \pm 2,87 ¹¹						
EH	6,28 \pm 0,34 ¹⁴	59,33 \pm 3,96 ¹⁴	9,44 \pm 0,63 ¹³	1,32 \pm 0,33 ¹¹	58,22 \pm 4,61 ¹⁰	17,70 \pm 8,31 ⁶	158,21 \pm 17,39 ¹⁴	----
	2,68 \pm 0,13 ¹⁴	25,35 \pm 1,56 ¹⁴						
EF	8,18 \pm 0,53 ¹⁶	81,86 \pm 7,62 ¹⁶	11,68 \pm 1,19 ¹⁴	1,91 \pm 0,24 ¹⁴	57,36 \pm 4,42 ⁹	35,13 \pm 9,22 ⁹	199,92 \pm 29,90 ¹³	----
	2,59 \pm 0,16 ¹⁶	25,68 \pm 2,33 ¹⁶						
EBP	10,82 \pm 0,56 ¹⁴	107,40 \pm 6,74 ¹⁴	16,76 \pm 2,88 ¹²	2,53 \pm 0,72 ¹¹	81,88 \pm 2,11 ¹⁰	166,55 \pm 28,61 ⁹	328,75 \pm 48,69 ¹²	----
	3,09 \pm 0,16 ¹⁴	31,34 \pm 2,50 ¹⁴						
EHP	8,22 \pm 0,49 ¹⁰	84,23 \pm 4,88 ¹⁰	12,39 \pm 0,59 ⁹	1,06 \pm 0,14 ⁹	88,61 \pm 5,20 ⁷	167,39 \pm 46,77 ⁸	311,56 \pm 36,75 ⁹	----
	3,34 \pm 0,20 ¹⁰	34,43 \pm 2,23 ¹⁰						
EFP	10,99 \pm 0,44 ¹⁴	111,98 \pm 7,53 ¹⁴	16,06 \pm 2,64 ¹²	1,37 \pm 0,27 ¹³	81,18 \pm 6,50 ¹⁰	122,30 \pm 10,59 ⁸	364,83 \pm 49,37 ¹²	----
	3,18 \pm 0,14 ¹⁴	31,85 \pm 2,27 ¹⁴						

Tabla XXIV. Datos finales. Se indica media \pm ESM. En las adenohipófisis y ovarios el recuadro superior corresponde al peso absoluto (mg.) y el inferior al relativo (mg./100 gr. de peso corporal). En el ángulo superior de cada recuadro se indica el número de casos correspondiente.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	109	7,14	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
P - EH	7,310		< 0,01
P - EF	4,586		< 0,05
E - EH	7,645		< 0,01
E - EF	4,809		< 0,05
E - EHP	4,212		< 0,05
EFP - EH	7,535		< 0,01
EFP - EF	4,642		< 0,05
EFP - EHP	4,045		< 0,05
EBP - EH	7,263		< 0,01
EBP - EF	4,362		< 0,05
EBP - EHP	3,797		< 0,05
0 - EH	5,223		< 0,01
EB - EH	4,112		< 0,05
EF - EH	3,139		< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

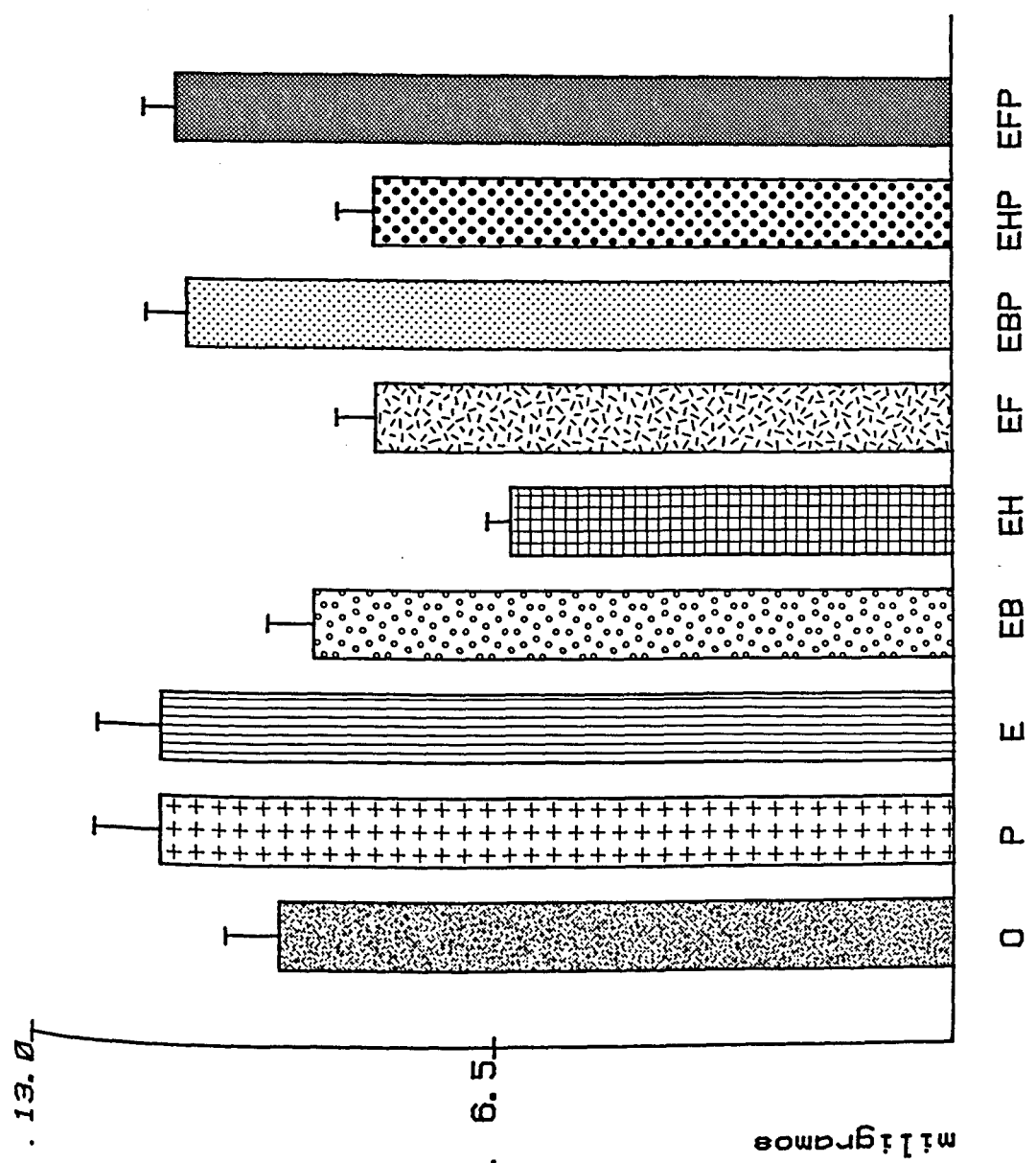


FIG. 53 PESO ABSOLUTO DE ADENOHIPOFISIS

Tabla XXV. Análisis estadístico de los pesos absolutos de adenohipófisis.

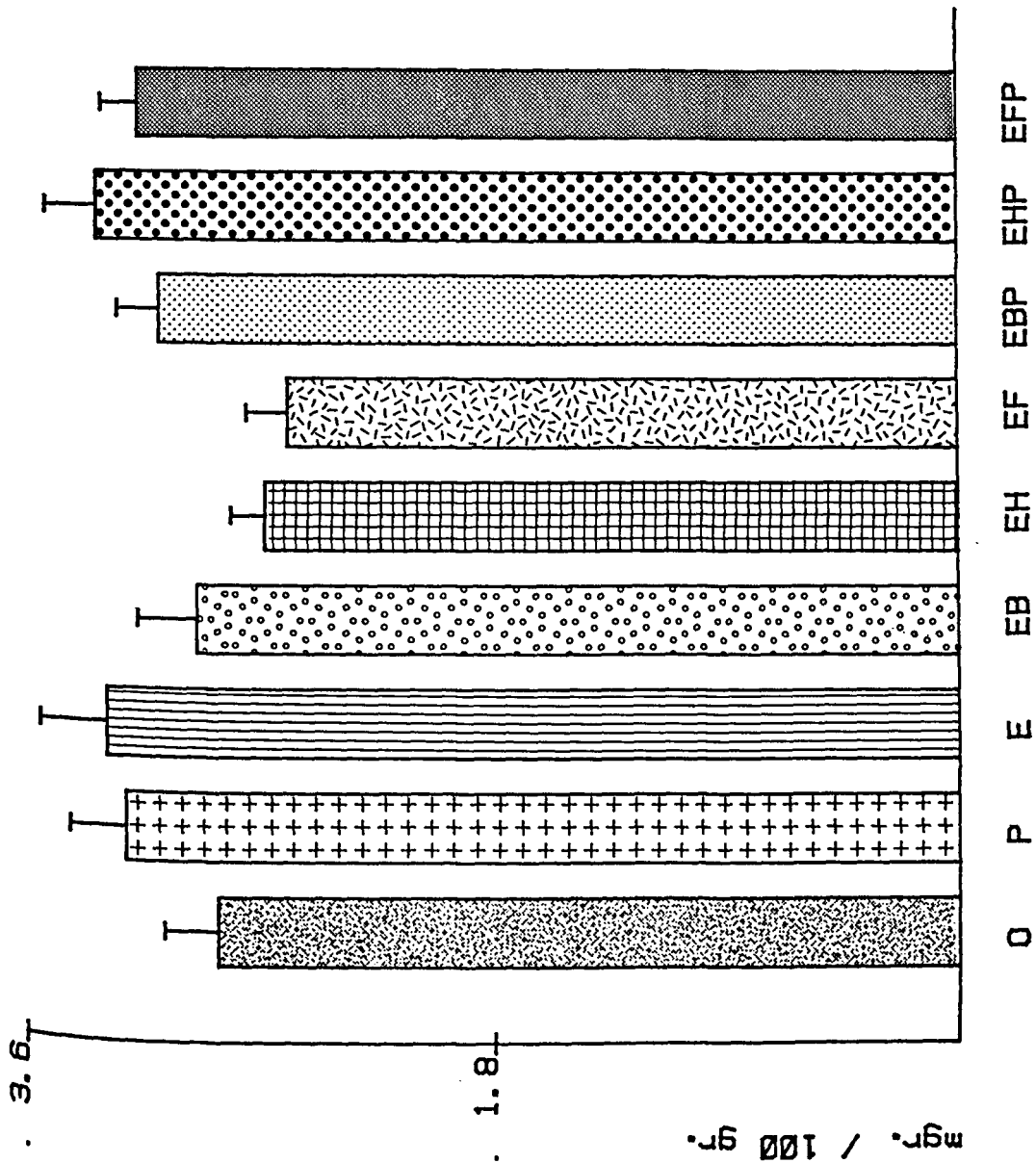


FIG. 54 PESO RELATIVO DE ADENOHIPOFISIS

ANALISIS DE LA VARIANZA				P
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	
		GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR
O; P; E; EB; EH;	8	109	1,97	N.S.
EF; EBP; EHP; EFP				

Tabla XXVI. Análisis estadístico de los pesos relativos de adenohipófisis.

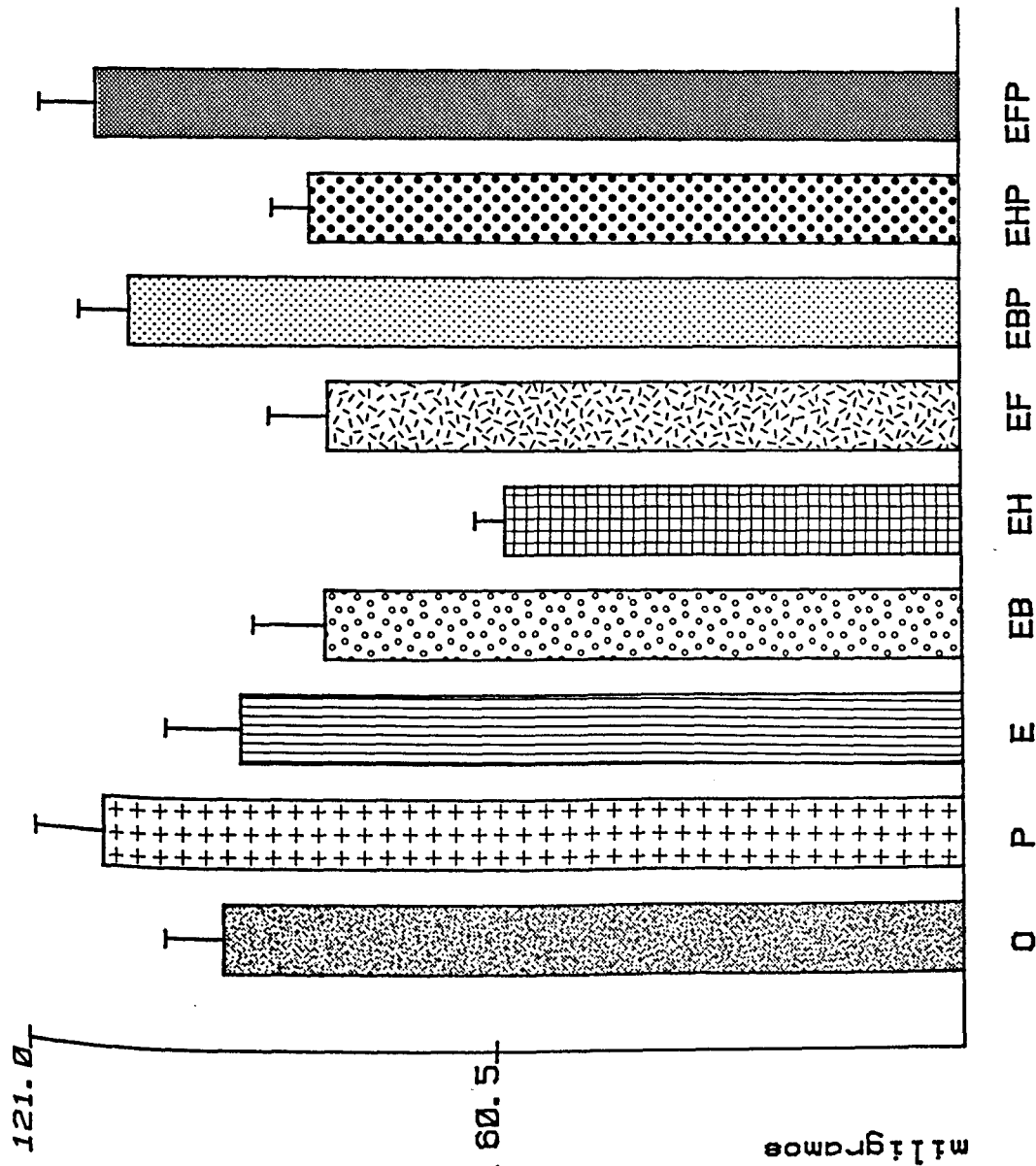


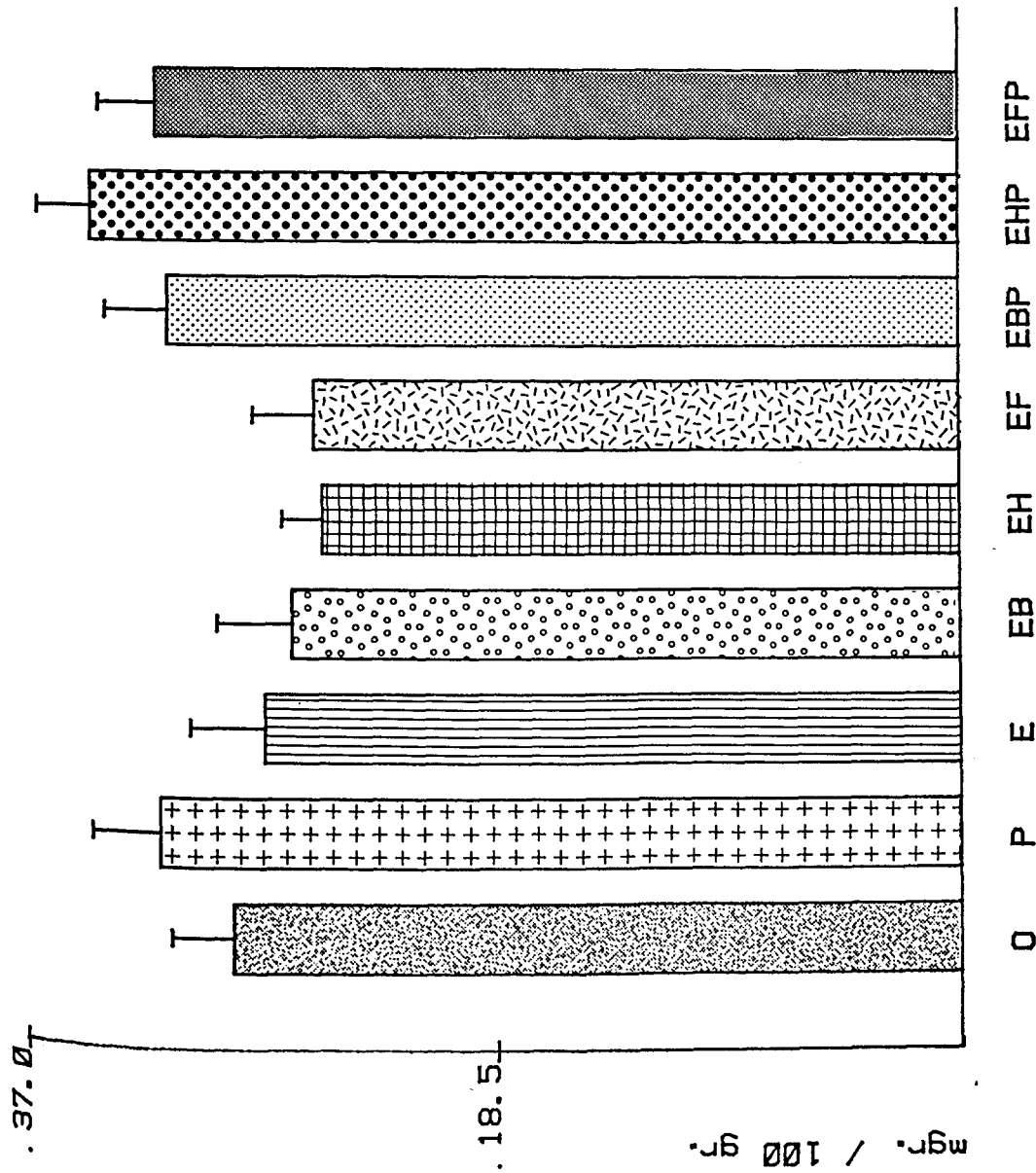
FIG. 55 PESO ABSOLUTO DE OVARIOS

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	110	5,14	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EFP - EH	7,107	< 0,01
P - EH	6,678	< 0,01
EBP - EH	6,489	< 0,01
0 - EH	4,923	< 0,01
E - EH	4,473	< 0,05
EF - EH	3,141	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

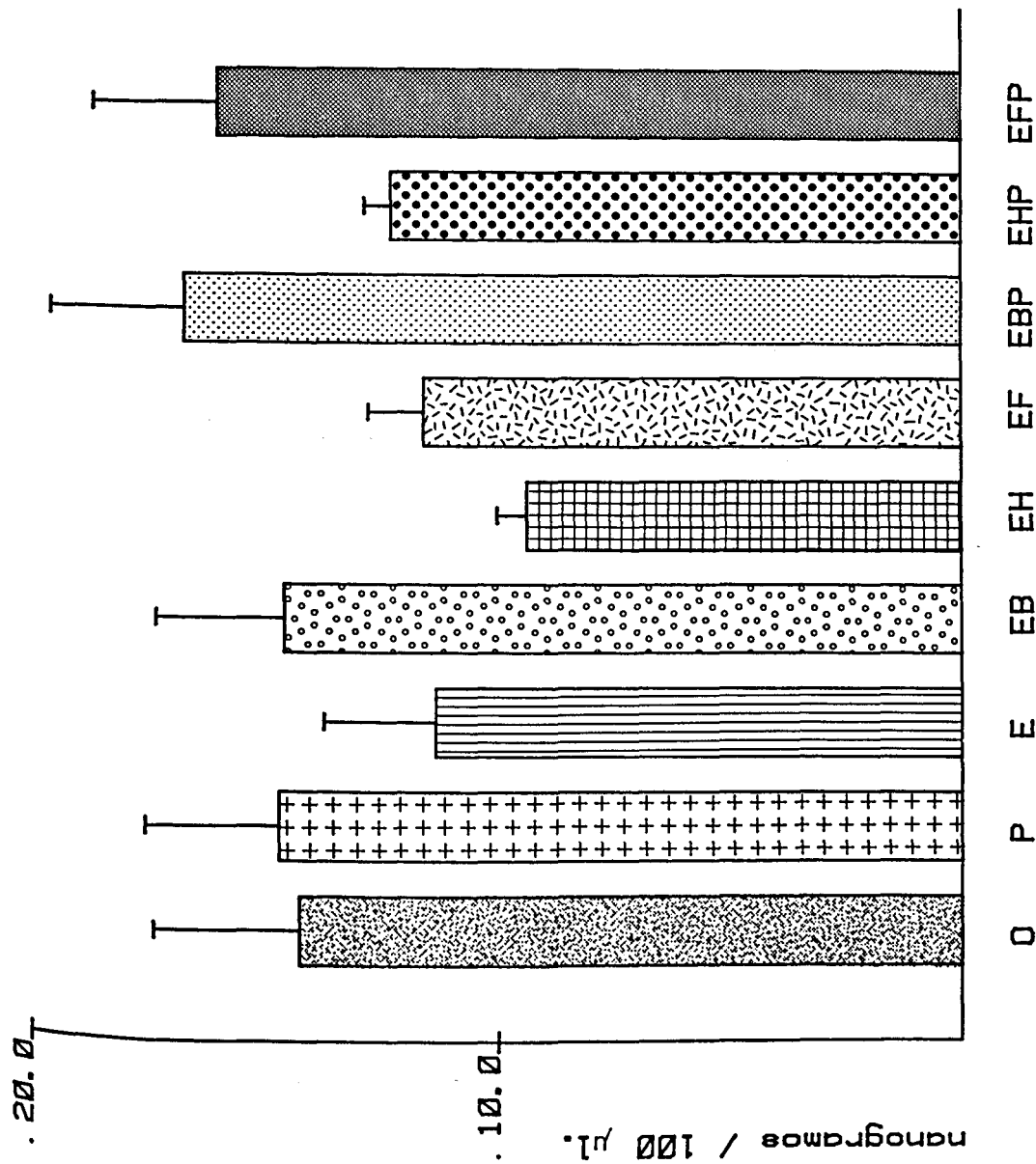
Tabla XXVII. Análisis estadístico de los pesos absolutos de ovarios.



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	110	1,63	N.S.

Tabla XXVIII. Análisis estadístico de los pesos relativos de ovarios.

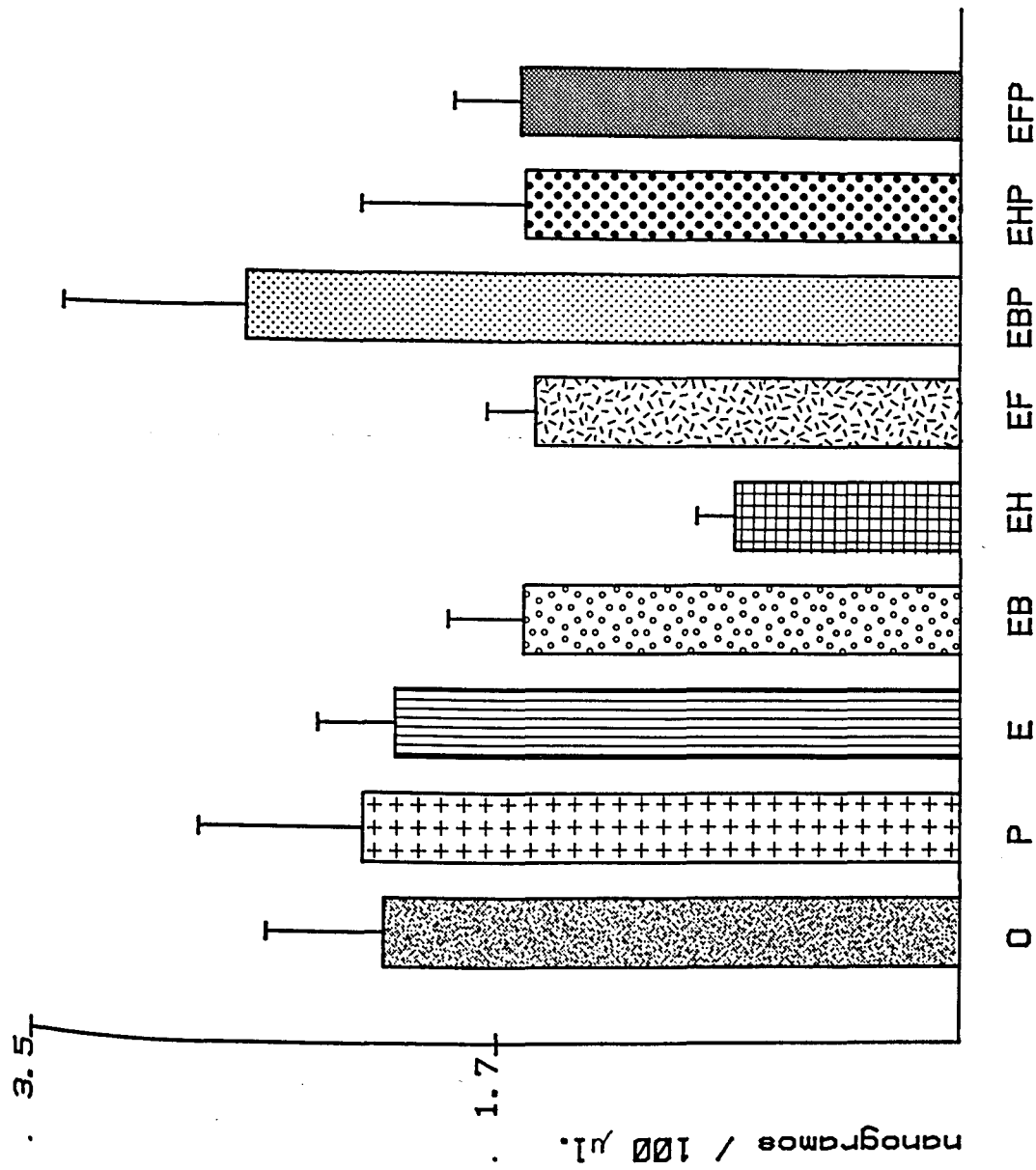
FIG. 56 PESO RELATIVO DE OVARIOS



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	95	1,13	N.S.

Tabla XXIX. Análisis estadístico de los niveles de FSH séricos finales.

FIG. 57 FSH PLASMÁTICA FINAL



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
O; P; E; EB; EH;	8	96	1,38	N.S.
EF; EBP; EHP; EFP				

Tabla XXX. Análisis estadístico de los niveles de LH séricos finales.

FIG. 58 LH PLASMATICA FINAL

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	73	2,92	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q	P	
EHP - EF	4,550	< 0,05	
EHP - EH	4,440	< 0,05	
P - EF	4,440	< 0,05	
P - EH	4,310	< 0,05	
0 - EF	4,310	< 0,05	
0 - EH	4,160	< 0,05	
EBP - EF	4,160	< 0,05	
EBP - EH	3,980	< 0,05	
EFP - EF	3,980	< 0,05	
EFP - EH	3,740	< 0,05	

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XXXI. Análisis estadístico de los niveles de estradiol séricos finales.

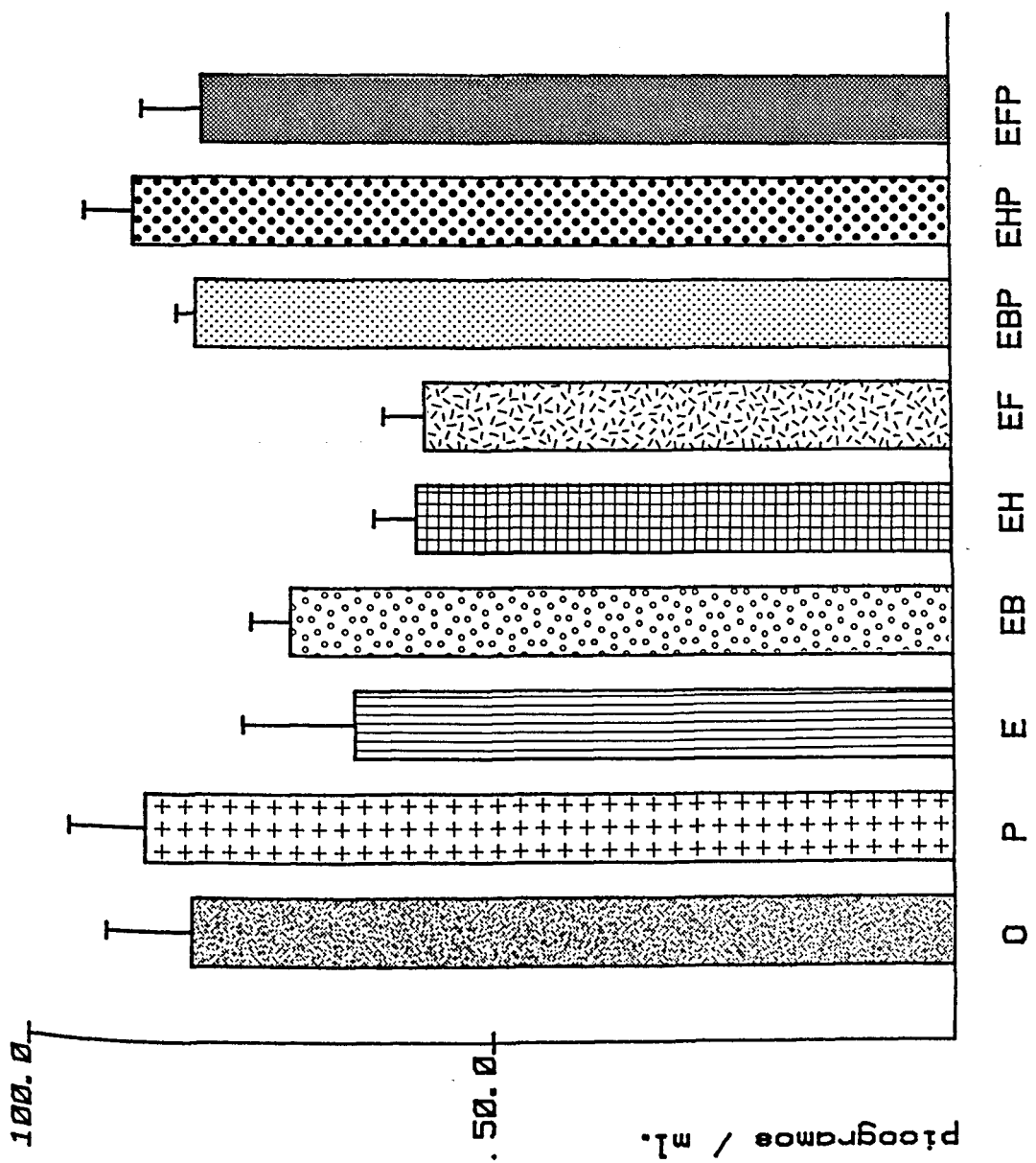


FIG. 59 ESTRADIOL PLASMÁTICO FINAL

ANÁLISIS DE LA VARIANZA			
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"
	GRUPOS	MUESTRAS	
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	64	5,98
			< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EHP - EH	6,099	< 0,01
EHP - EF	5,989	< 0,01
EHP - EB	5,365	< 0,01
EHP - E	4,229	< 0,05
EBP - EH	6,214	< 0,01
EBP - EF	6,134	< 0,01
EBP - EB	5,473	< 0,01
EBP - E	4,320	< 0,05
P - EH	4,667	< 0,05
P - EF	4,398	< 0,05
EFP - EH	4,262	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XXXII. Análisis estadístico de la concentración de FSH a nivel hipofisario.

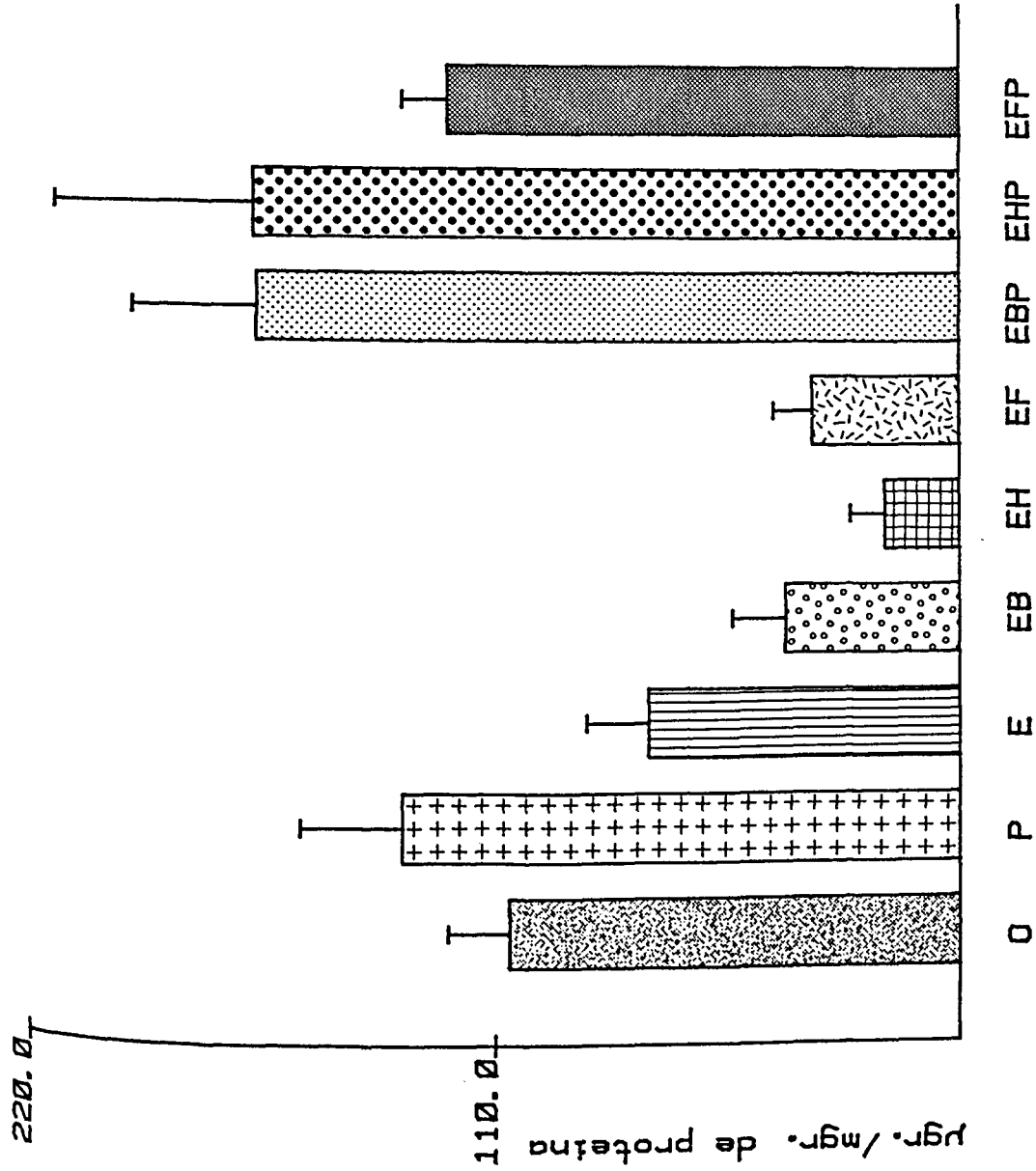
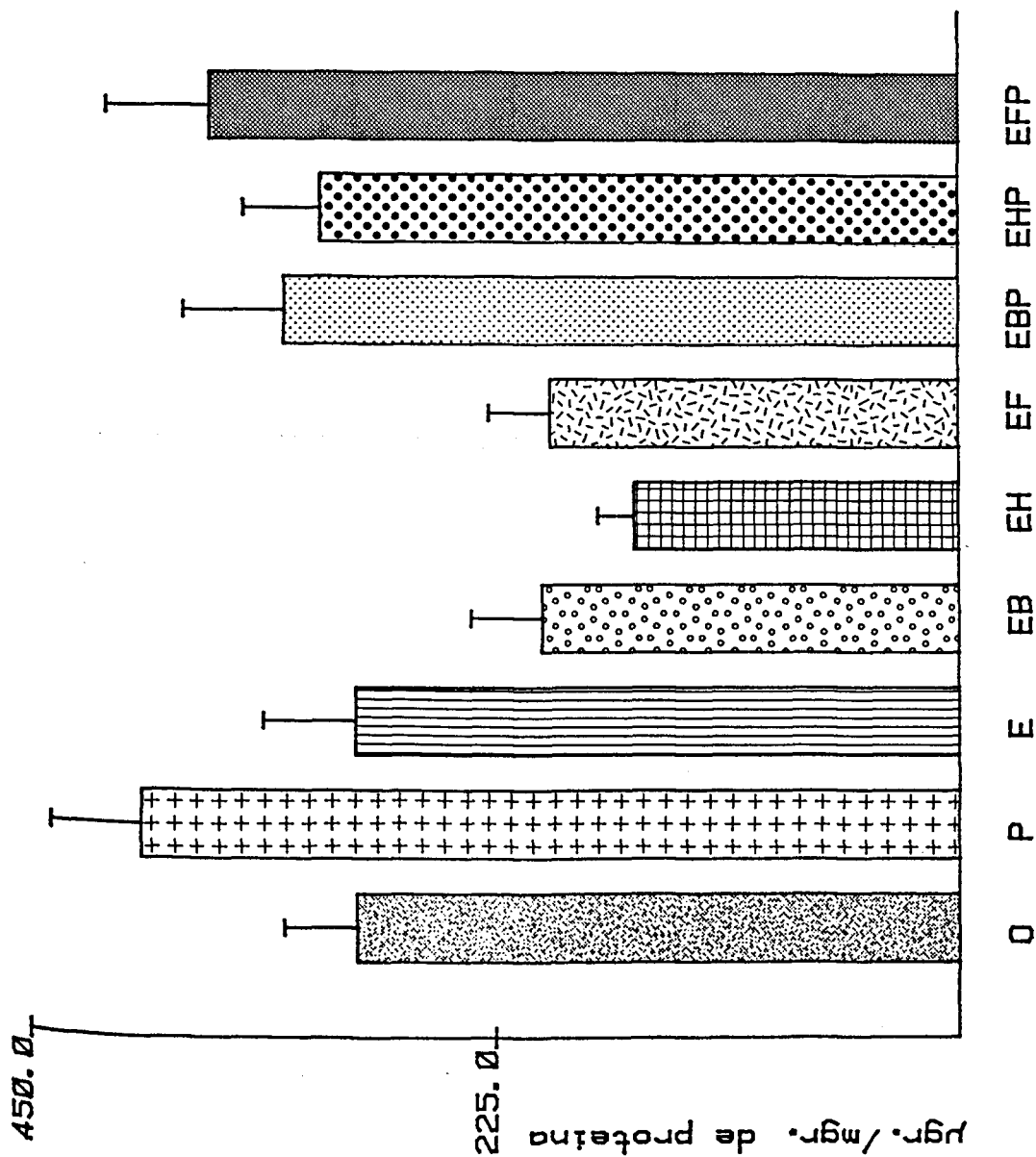


FIG. 60 FSH HIPOFISARIA



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	100	4,35	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
P - EH	6,222	< 0,01
P - EF	5,046	< 0,05
P - EB	4,648	< 0,05
EFP - EH	5,533	< 0,01
EFP - EF	4,339	< 0,05
EBP - EH	4,566	< 0,05
O - EH	3,815	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XXVIII. Análisis estadístico de la concentración de LH a nivel hipofisario.

FIG. 61 LH HIPOFISARIA

2. SERIE II

Objetivo :

- Estudiar el papel de la glándula pineal en el crecimiento de tumores mamarios hormonodependientes. Para ello partimos de animales con tumores mamarios inducidos por DMBA, distribuidos en nueve grupos homogéneos en cuanto a su peso corporal y superficie tumoral (Figura 62; Tablas XXXV y XXXVII). Posteriormente fueron sometidos a distintos tratamientos, cuyos efectos controlamos durante 9 semanas.

2.1 - Peso corporal

Los cambios de peso experimentados por los animales durante este tiempo aparecen en la Figura 64 y en la Tabla XXXIV. Como puede apreciarse, los animales sometidos a una ingesta reducida EH y EHP experimentan una significativa reducción de su peso corporal, especialmente los no pinealectomizados (EH). Así, estos últimos mostraron ya desde la segunda semana valores más bajos que los restantes grupos (EH vs EHP, EFP y EB, $p < 0,05$; EH vs EBP, EF, P, E y O, $p < 0,01$). La pinealectomía previene, al menos parcialmente, los efectos de la asociación de ceguera + subnutrición, por ello en todo momento se aprecia una diferencia significativa entre los grupos EH y EHP. Los animales EHP, presentaron en las dos últimas semanas pesos significativamente menores que los del grupo O ($p < 0,05$), P ($p < 0,01$), E ($p < 0,05$, sólo en la semana 8ª) y EBP ($p < 0,01$) (Figuras 63 y 64; Tablas XXXIV y XXXVI).

Las diferencias entre los restantes grupos no fueron nunca

estadísticamente significativas.

2.2 - Evolución de la superficie tumoral

Los resultados del estudio de la evolución de la superficie tumoral durante las nueve semanas de seguimiento han sido expresados de tres formas distintas : a) como la media aritmética (media \pm error "standard" de la media) de la superficie tumoral (cm^2) de los animales de cada grupo en cada semana (Tabla XXXVII). Estos datos fueron posteriormente analizados mediante tests estadísticos no paramétricos (Tablas XXXVII y XXXVIII). b) a través de la función matemática que mejor se ajusta a los valores de la superficie tumoral media semanal de cada grupo. La Figura 65 muestra las ecuaciones de ajuste en cada caso junto con la representación gráfica, la nube de puntos y el coeficiente de correlación. La visión conjunta de las curvas representativas del crecimiento tumoral en los nueve grupos experimentales se muestra en la Figura 66. c) la Figura 67 muestra la evolución de la superficie tumoral expresada como porcentaje de incremento y/o decremento con respecto al valor inicial. Los resultados más destacables obtenidos de estos estudios son :

a) Los animales ciegos y subnutridos (EH) muestran, ya desde la segunda semana de iniciado el tratamiento, una reducción de la superficie tumoral que conduce a la total regresión de los mismos en el 100 % de los casos a las 7 semanas. La regresión tumoral se ajusta a una ecuación lineal con pendiente negativa.

b) Cuando a la ceguera + subnutrición se une la pinealectomía, no se produce la total regresión de los tumores, ajustandose

la curva de crecimiento tumoral a una ecuación polinómica, con una primera fase de crecimiento tumoral seguida de otra de regresión. Sin embargo, no hallamos diferencias significativas entre la superficie tumoral de ambos grupos (EH y EHP) cuando analizamos los rangos de los valores medios semanales mediante el test de Dunn.

c) De los cuatro grupos experimentales en los que se practicaron maniobras potenciadoras de la actividad pineal (E, EB, EH y EF), sólo los EH mostraron descensos significativos de la superficie tumoral con respecto a los animales control (semana 4ª, $p < 0,01$; semana 5ª, $p < 0,05$; semanas 6ª a 9ª, $p < 0,001$). Los animales del grupo EF experimentaron también una regresión de la superficie tumoral, de tal manera que en las semanas 6ª y 7ª la superficie tumoral media era inferior a la inicial ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente), sin embargo en las dos últimas semanas del experimento apreciamos un aumento de la superficie tumoral hasta un valor ligeramente superior al inicial.

d) En los animales control los tumores crecieron linealmente, alcanzando en la última semana controlada valores cuatro veces superiores a los iniciales. No hay diferencias significativas entre los valores de la superficie tumoral de estos animales control y el conjunto de los pinealectomizados (P, EBP, EFP, EHP), sin embargo, desde la sexta semana la superficie tumoral del conjunto de los animales sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (E, EB, EH y EF) fué significativamente menor que la de los controles (semanas 6ª a 9ª, $p < 0,05$; semana 7ª, $p < 0,025$).

e) Desde la tercera semana de instaurados los tratamientos,

la superficie tumoral en el conjunto de los animales pinealectomizados (P, EBP, EHP y EFP) fué mayor que en los sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (E, EB, EH y EF) (semana 3ª, $p < 0,05$; semanas 4ª y 9ª, $p < 0,025$; semana 5ª, $p < 0,001$; semanas 6ª, 7ª y 8ª, $p < 0,005$).

2.3 - Número de tumores

Partimos de una población de animales afectados con tumoraciones que fueron posteriormente repartidos en cada uno de los grupos control o experimentales, cuidando, al igual que hacíamos con el peso corporal y la superficie tumoral, que no existieran diferencias previas en cuanto al número de tumores en las ratas de cada grupo. Este extremo se comprobó mediante un análisis de la varianza (Tabla XXXIX, semana 0, $F = 0,04$, $p - N.S.$).

Sólo a partir de la 4ª semana de aplicados los diversos tratamientos aparecieron diferencias en cuanto al número medio de tumores, concretándose en una reducción en el grupo EH, significativa con respecto al grupo P ($p < 0,05$). En las semanas siguientes las diferencias del grupo EH se establecieron también con los animales intactos y con los restantes grupos experimentales a excepción de los grupos E y EHP.

El mayor número de tumores lo presentaron los animales pinealectomizados (P), significativamente superior al de los restantes grupos experimentales ($p < 0,05$ vs EBP y EFP; $p < 0,01$ vs O, E, EB, EH, EF y EHP) (Tabla XXXIX). En la Figura 68 se representa gráficamente la evolución semanal del número de tumores en los distintos grupos experimentales.

2.4 - Mortalidad

La Figura 69 muestra la evolución de la mortalidad acumulada en los distintos grupos experimentales. El análisis estadístico mediante el test de X^2 (Tabla XL) demuestra que hay concordancia entre los valores hallados en cada grupo y los teóricos, predecibles en el caso de que ninguna de las maniobras experimentales afectara la mortalidad. Sin embargo, si agrupamos por una parte los animales pinealectomizados (grupos P, EBP, EHP y EFP), por otra los sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (E, EB, EH y EF) y finalmente los controles, se aprecian diferencias en la mortalidad ($X^2 = 8,01$, $p < 0,025$), siendo en los pinealectomizados mayor que la teórica prevista, mientras que en los demás grupos, especialmente los de potenciación pineal, es menor que la teórica.

2.5 - Características anatomopatológicas de los tumores

Para definir las características anatomopatológicas de los tumores inducidos por el DMBA, sobre los cuales queremos evaluar los efectos de las distintas maniobras experimentales, sacrificamos 10 animales escogidos al azar, en los cuales estudiamos histológicamente sus mamas, tanto tumorales como aparentemente no afectadas. De los 17 tumores estudiados, el 94 % fueron tipificados como adenocarcinomas y un 6 % como fibroadenomas. La presencia de nódulos alveolares hiperplásicos se detectó en el 18 % de los casos y la de hiperplasias ductales en el 12 %. En el 23 % de los tumores mamarios aparecieron signos de regresión (Tabla XLI).

En las biopsias finales, realizadas nueve semanas después

de instaurados los diversos tratamientos, no encontramos diferencias entre los distintos grupos experimentales con respecto a la incidencia de adenocarcinomas y nódulos alveolares hiperplásicos (Tablas XLII y XLIII). Los fibroadenomas, sin embargo, aparecieron con menor frecuencia de la teórica en los animales pinealectomizados (P, EHP, EFP y EBP). También hubo diferencias en cuanto a la distribución de los diagnósticos de hiperplasias ductales y presencia de signos regresivos. Así, los animales de los grupos EBP y EFP, especialmente estos últimos, mostraron una elevada incidencia de hiperplasia ductal, que fue, por el contrario, inferior a la prevista en los restantes grupos experimentales. Con respecto a los signos regresivos, la mayor frecuencia se dio en los animales con hiperactividad pineal (E, EB y EF), siendo más escasos en los pinealectomizados (Tablas XLII y XLIII).

Comparando los hallazgos anatomopatológicos obtenidos en los diversos grupos experimentales, con las características iniciales de los tumores, destaca el hecho de que en los animales pinealectomizados (P, EBP, EHP y EFP) no se ha modificado la incidencia de adenocarcinomas, mientras que los animales sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales muestran una total desaparición de los tumores (grupo EH) o al menos una significativa reducción en la incidencia de adenocarcinomas, como en el caso del grupo de animales cegados y expuestos a bajas temperaturas (grupo EF). También es interesante el incremento en cuanto a la presencia de signos regresivos apreciado en los grupos E, EB y EF, mientras que en los pinealectomizados la incidencia de estos signos no se modifica con respecto a los valores iniciales. Así mismo, la incidencia de hiperplasia ductal aumentó considerablemente en los grupos de animales pinealectomizados EFP y EBP.

La descripción morfológica de las características de estos tumores, así como de los controles semanales citológicos, la realizaremos al final de este apartado.

2.6 - Características anatomopatológicas de las mamas no tumorales

Al igual que describíamos con respecto a las mamas tumorales, también realizamos un estudio de las características de las mamas aparentemente no afectadas, previamente a la aplicación de los distintos tratamientos potenciadores o supresores de las acciones pineales. De las diez mamas estudiadas, en el 70 % de los casos no había afectación detectable histológicamente. La presencia de nódulos alveolares hiperplásicos fue un hallazgo en el 20 % de los casos y lo mismo ocurrió para la hiperplasia ductal (un 10 % presentaban nódulo alveolar hiperplásico e hiperplasia ductal).

En el estudio de las mamas no tumorales de los distintos grupos experimentales, no hallamos diferencias en cuanto a la presencia de mamas normales o de nódulos alveolares hiperplásicos. Sí hubo diferencias ($X^2 = 7,38$, $p < 0,01$) en la incidencia de hiperplasias ductales, mayor en el conjunto de animales pinealectomizados que en los de hiperactividad pineal (Tabla XLIV).

Comparando estos hallazgos con el estado inicial, anteriormente descrito, puede apreciarse como el porcentaje de mamas histológicamente normales se reduce en los animales pinealectomizados (P, EBP, EHP y EFP), mientras que se mantiene en los valores iniciales en el

conjunto de los animales sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (E, EB, EH y EF).

2.7 - Distribución regional de los tumores

La Figura 70 muestra la localización de los tumores al principio del experimento y a las nueve semanas de practicadas las distintas maniobras experimentales.

En el "pool" inicial de animales antes de ser sometidos a las distintas maniobras experimentales, apreciamos 181 tumores con la siguiente distribución : mamas cervicales 87 (derecha - 44; izquierda - 43), mamas torácicas 27 (derecha - 11; izquierda - 16), mamas abdominales 17 (derecha - 7; izquierda 10), mamas inguinales 50 (derecha - 17; izquierda - 33). Estudiamos la concordancia de esta distribución con la teórica que hubiera acontecido en el caso de no existir localizaciones preferentes, mediante el test de X^2 . Los resultados obtenidos mostraron diferencias entre las 8 posibles localizaciones preferentes ($X^2 = 70,45$, $p < 0,001$), así como considerando las cuatro localizaciones básicas (cervicales, torácicas, abdominales e inguinales) ($X^2 = 64,22$, $p < 0,001$). Puede hablarse pues de una mayor incidencia de tumores en las mamas cervicales, siendo las mamas inguinales la segunda localización preferente (Tabla XLV).

Distribuidos los animales en grupos y practicadas las maniobras potenciadoras o supresoras de las acciones pineales, nueve semanas después la distribución tumoral en los grupos P, E, EB, EH y EHP no mostró localizaciones preferentes; en los grupos O y EBP los tumores se localizaban preferentemente en mamas cervicales e inguinales; en el

grupo EF hubo un mayor número de tumores en el lado derecho y en el EHP en el izquierdo (Tabla XLVI).

2.8 - Concentración de receptores estrogénicos a nivel del tejido tumoral mamario

La Figura 71 y la Tabla XLVII muestran la concentración de receptores estrogénicos en los tumores analizados. Los valores iniciales corresponden a diez animales escogidos al azar de entre los afectados con tumoraciones de diámetro mayor de un centímetro, sacrificados con el fin de poder definir la concentración tumoral de receptores estrogénicos en el momento de instaurar las distintas maniobras experimentales y verificar sus posibles cambios por influencia de los mismos. El análisis estadístico de los resultados aparece en las Tablas XLVIII y XLIX. Cabe destacar el hecho de que la concentración de receptores estrogénicos en el conjunto de los animales con hiperactividad pineal (E, EB, EH y EF) es menor ($p < 0,05$) que la inicial; este descenso no se produce en los animales pinealectomizados. Comparando la concentración de receptores estrogénicos entre el conjunto de animales pinealectomizados y los sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales, se observa que en estos últimos es significativamente más bajo ($p < 0,001$).

2.9 - Estudio de la afectación del eje hipófiso-gonadal

- Peso hipofisario. Si bien el valor absoluto del peso adenohipofisario en el grupo EH fue significativamente menor que en los controles ($p < 0,05$) y en los grupos E y P ($p < 0,01$), cuando consideramos pesos relativos, el análisis de la varianza muestra que las diferencias entre

los distintos grupos no son significativas ($F = 1,53$, $p > 0,05$) (Figuras 72 y 73; Tablas L, LI y LII).

- **Peso ovárico.** Los animales ciegos y subnutridos, mostraron un significativo descenso en el peso gonadal absoluto ($p < 0,01$ con respecto a todos los demás grupos). Esta reducción se aprecia también cuando consideramos los pesos relativos, salvo en relación a los grupos EF y EHP (Figuras 74 y 75; Tablas L, LIII y LIV).

El estudio morfológico de los ovarios viene detallado al final del apartado de resultados.

- **Estradiol.** Previamente a la práctica de las distintas maniobras experimentales, tomamos muestras de sangre en diez animales seleccionados al azar, con el fin de fijar los valores iniciales de estradiol circulante. La Figura 76 muestra los valores inicial y final. La concentración sérica de estradiol experimentó en los animales EH un descenso con respecto a los valores iniciales ($p < 0,01$), siendo también sus niveles significativamente más bajos que en los grupos O, E, EHP, EBP y EFP ($p < 0,05$ en todos los casos) (Tablas L, LV y LVI).

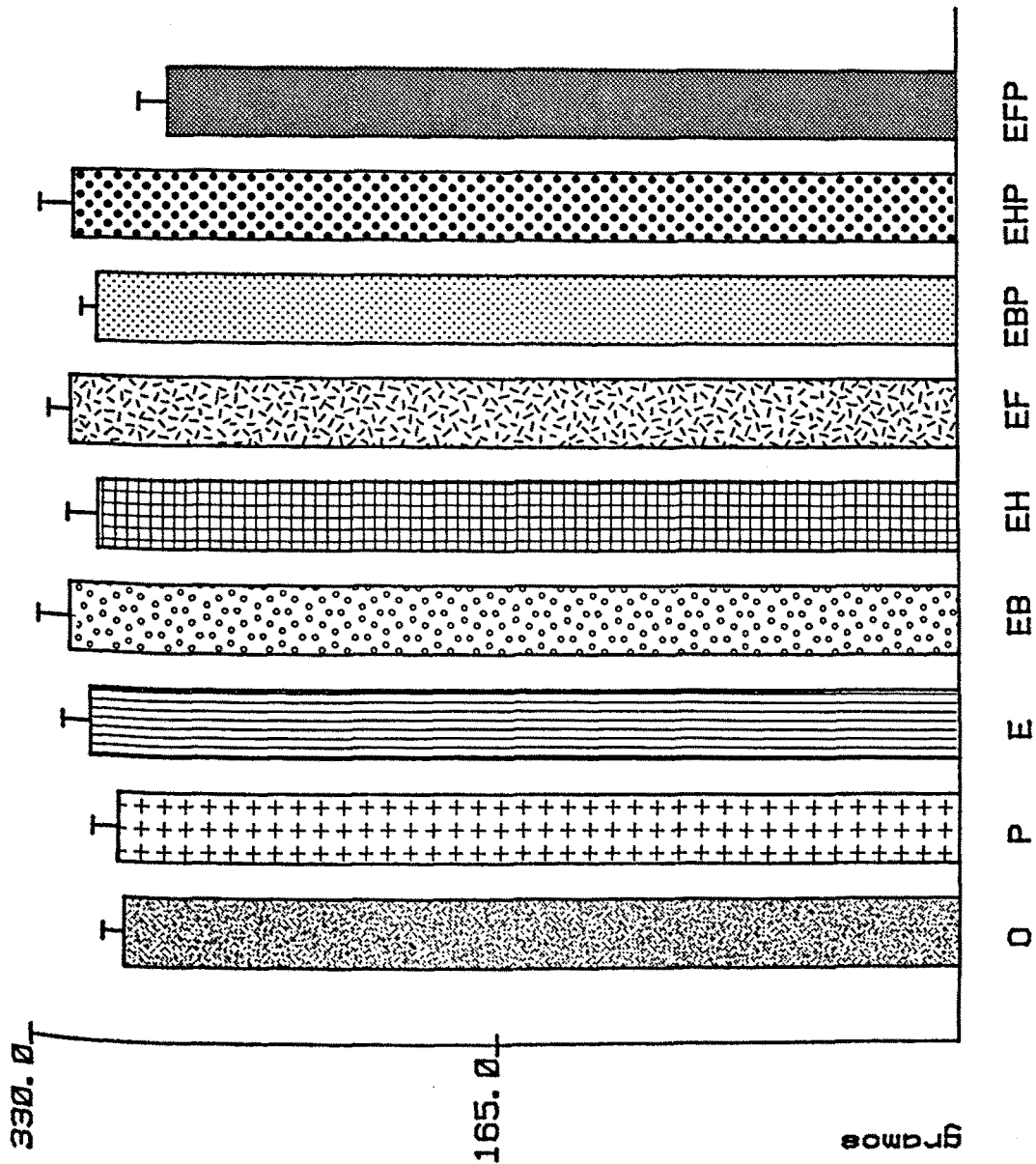
2.10 - Control de actividad pineal

Como medida de actividad pineal utilizamos el estudio histológico de la glándula. La descripción de este estudio se encuentra al final de este apartado.

GRUPO	PESO INICIAL	PESO 1ª SEMANA	PESO 2ª SEMANA	PESO 3ª SEMANA	PESO 4ª SEMANA
O	296,53 ± 7,03 ¹³	301,23 ± 10,70	305,66 ± 10,11 ¹²	301,75 ± 12,55	312,58 ± 11,04
P	298,57 ± 8,89 ¹⁴	309,46 ± 10,92 ¹³	314,58 ± 14,21 ¹²	320,50 ± 15,83	313,50 ± 16,53 ¹⁰
E	308,58 ± 10,05 ¹²	315,08 ± 9,53	309,66 ± 9,33	313,50 ± 6,83	309,83 ± 6,52
EB	316,27 ± 11,62 ¹¹	317,18 ± 11,07	310,18 ± 14,56	315,00 ± 12,56	314,90 ± 13,84
EH	305,85 ± 10,96 ¹⁴	281,00 ± 12,49 ¹³	255,23 ± 12,38	240,83 ± 14,69 ¹²	235,72 ± 17,63 ¹¹
EF	316,30 ± 7,92 ¹³	310,15 ± 8,02	315,61 ± 9,78	312,45 ± 10,05 ¹¹	312,81 ± 9,79
EBP	306,66 ± 5,90 ¹²	318,22 ± 7,36 ⁹	323,85 ± 7,32 ⁷	325,16 ± 10,02 ⁶	323,50 ± 8,50
EHP	315,50 ± 12,10 ⁶	309,00 ± 12,00	301,00 ± 13,47	287,00 ± 17,06	280,16 ± 18,25
EEP	282,20 ± 9,96 ¹⁰	306,30 ± 12,62	293,40 ± 9,86	300,55 ± 10,15 ⁹	307,55 ± 12,03
	f ₁ = 8 f ₂ = 96 F ² = 1,28 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 91 F ² = 1,20 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 87 F ² = 3,22 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 82 F ² = 4,39 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 79 F ² = 4,46 P < 0,01

GRUPO	PESO 5ª SEMANA	PESO 6ª SEMANA	PESO 7ª SEMANA	PESO 8ª SEMANA	PESO 9ª SEMANA (final)
O	316,75 ± 14,40	316,66 ± 11,39	324,08 ± 12,45	325,50 ± 13,07	320,81 ± 13,29 ¹¹
P	314,66 ± 18,68 ⁹	321,55 ± 19,15	329,28 ± 22,34 ⁷	332,71 ± 19,96	343,14 ± 14,74
E	316,08 ± 5,97	319,18 ± 6,67 ¹¹	322,09 ± 6,75	313,30 ± 8,65 ¹⁰	310,10 ± 10,44
EB	320,10 ± 12,11 ¹⁰	322,10 ± 12,27	321,00 ± 13,23 ⁹	316,55 ± 12,52	315,00 ± 10,95
EH	229,81 ± 17,53	223,00 ± 16,52	217,45 ± 14,42	207,63 ± 12,52	196,27 ± 9,60
EF	318,50 ± 10,62 ¹⁰	312,10 ± 12,00	316,10 ± 11,12	315,90 ± 9,32	316,10 ± 9,13
EBP	324,33 ± 8,62	326,66 ± 8,75	333,16 ± 7,44	345,00 ± 5,60	350,66 ± 5,70
EHP	276,83 ± 18,78	268,60 ± 17,47 ⁵	267,80 ± 14,58	264,80 ± 12,96	268,20 ± 14,57
EEP	308,66 ± 11,65	306,33 ± 12,06	309,37 ± 6,03 ⁸	304,57 ± 7,28 ⁷	303,83 ± 6,12 ⁶
	f ₁ = 8 f ₂ = 76 F ² = 5,35 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 74 F ² = 6,91 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 70 F ² = 9,66 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 68 F ² = 12,87 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 66 F ² = 18,91 P < 0,01

Tabla XXXIV. Evolución del peso corporal. Se indican media ± error "standard" de la media, así como el análisis de la varianza entre los nueve grupos para los valores de cada semana. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho del recuadro de cada grupo.



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				"F"	P
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		SNEDECOR		
	GRUPOS	MUESTRAS			
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	96	1,28	N.S.	

Tabla XXXV. Análisis estadístico del peso corporal inicial.

FIG. 62 PESO CORPORAL INICIAL

ANÁLISIS DE LA VARIANZA			
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	66	18,91
			< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EBP - EH	13,133	< 0,01
EBP - EHP	5,879	< 0,01
P - EH	13,114	< 0,01
P - EHP	5,525	< 0,01
0 - EH	12,609	< 0,01
0 - EHP	4,211	< 0,05
EF - EH	11,840	< 0,01
EB - EH	11,404	< 0,01
E - EH	11,247	< 0,01
EFP - EH	9,149	< 0,01
EHP - EH	5,757	< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla XXXVI. Análisis estadístico del peso corporal final.

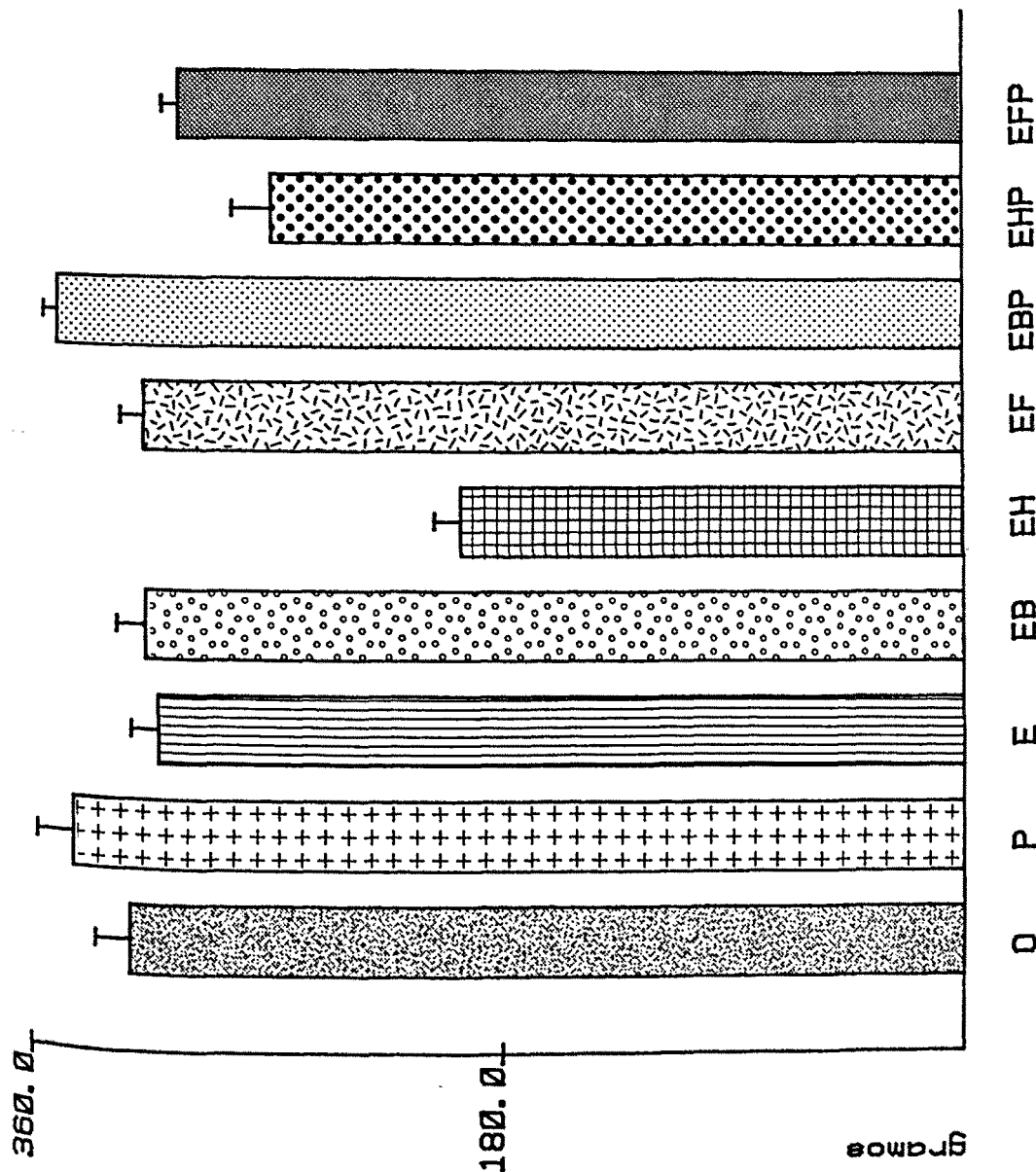


FIG. 63 PESO CORPORAL FINAL

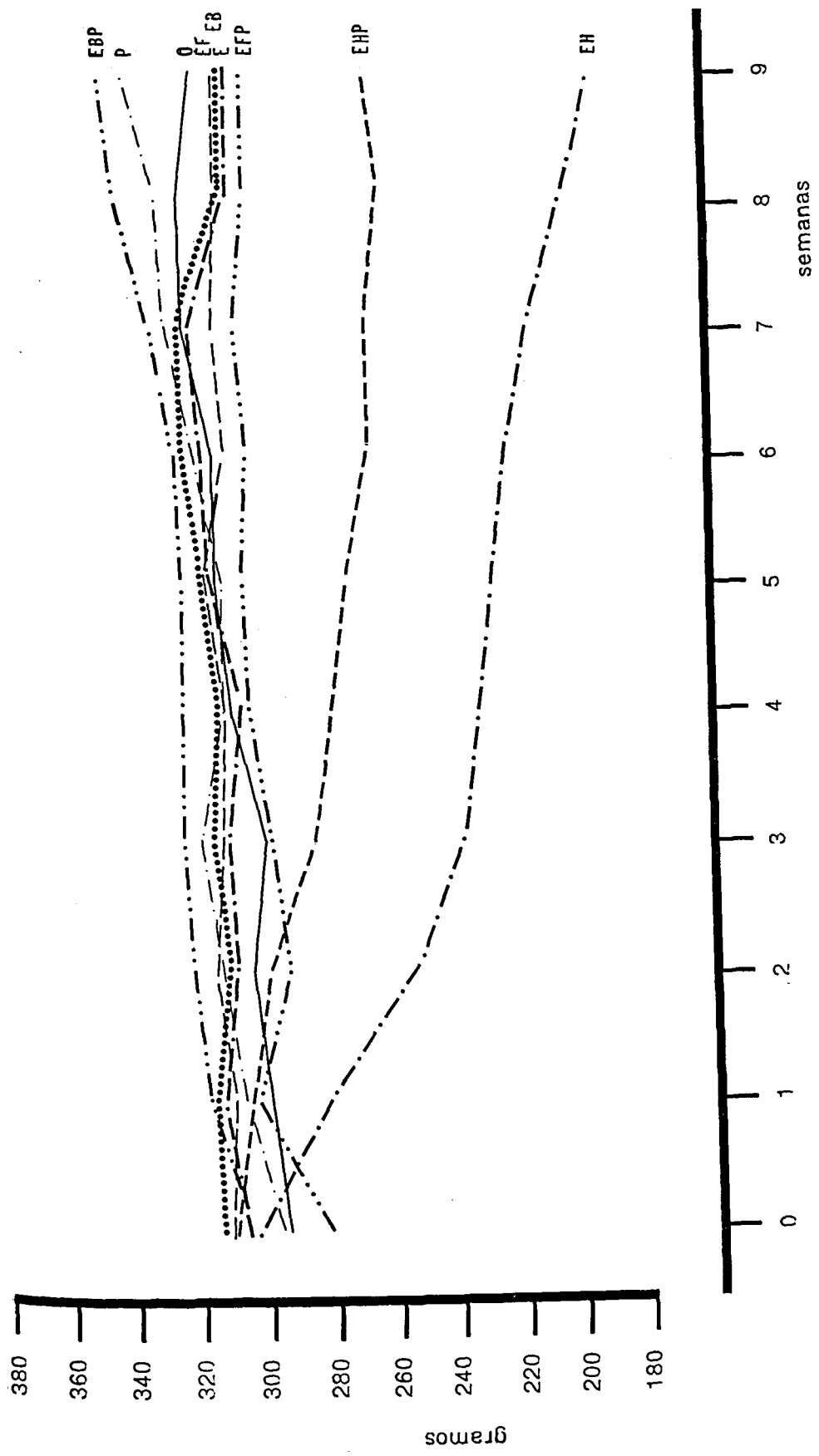


Fig. 64. Evolución semanal del peso corporal.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)								
	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4				
0	2,260 ± 0,48 ¹³	3,564 ± 0,82	3,967 ± 0,98 ¹²	5,228 ± 1,29	6,015 ± 1,39				
P	2,655 ± 0,35 ¹⁴	5,122 ± 0,71 ¹³	7,129 ± 0,98 ¹²	9,786 ± 1,28	10,258 ± 1,55 ¹⁰				
E	1,993 ± 0,32 ¹²	2,944 ± 0,63	3,676 ± 0,69	3,847 ± 0,88	4,095 ± 1,09				
EB	2,358 ± 0,44 ¹¹	3,309 ± 1,19	4,065 ± 1,08	3,901 ± 0,89	4,000 ± 0,87				
EH	2,786 ± 0,27 ¹⁴	2,824 ± 0,33 ¹³	2,328 ± 0,36	1,495 ± 0,38 ¹²	0,873 ± 0,35 ¹¹				
EF	2,094 ± 0,23 ¹³	3,533 ± 0,67	4,719 ± 1,39	3,068 ± 1,02 ¹¹	2,970 ± 1,16				
EBP	1,486 ± 0,23 ¹²	3,485 ± 0,98 ⁹	4,206 ± 0,43 ⁷	5,364 ± 0,64 ⁶	6,626 ± 1,27				
EHP	1,659 ± 0,24 ⁶	1,983 ± 0,30	2,505 ± 0,42	2,931 ± 0,47	3,189 ± 0,61				
EFP	1,787 ± 0,22 ¹⁰	3,759 ± 0,81	5,356 ± 1,28	5,865 ± 1,25 ⁹	7,769 ± 2,50				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"									
	n = 105 H = 12,680 P - N.S.	n = 100 H = 10,343 P - N.S.	n = 96 H = 17,240 P < 0,05	n = 91 H = 34,020 P < 0,005	n = 88 H = 36,024 P < 0,005				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"									
GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P
				P-EH	< 0,02	P-EH	< 0,001	P-EH	< 0,001
						P-EF	< 0,005	P-EF	< 0,01
						EFP-EH	< 0,05	EBP-EH	< 0,01
								EFP-EH	< 0,02
								0-EH	< 0,01
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.									

Tabla XXXVII. Evolución semanal de la superficie tumoral. Se indica media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho. Análisis estadístico.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)								
	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9				
O	6,931 ± 1,60	7,689 ± 1,80	8,663 ± 1,95	9,084 ± 2,03	10,251 ± 2,54 ¹¹				
P	11,117 ± 1,79 ⁹	12,748 ± 1,69	12,855 ± 1,85 ⁷	13,921 ± 1,81	14,225 ± 1,92				
E	4,604 ± 1,14	4,696 ± 1,27 ¹¹	4,881 ± 1,61	4,346 ± 1,51 ¹⁰	4,098 ± 1,59				
EB	3,335 ± 0,68 ¹⁰	3,250 ± 0,63	3,405 ± 0,59 ⁹	4,414 ± 0,57	6,168 ± 0,95				
EH	0,261 ± 0,15	0,057 ± 0,05	0	0	0				
EF	1,821 ± 0,81 ¹⁰	1,476 ± 0,59	1,496 ± 0,73	1,506 ± 0,64	1,893 ± 0,69				
EBP	7,607 ± 1,40	8,625 ± 1,47	10,159 ± 1,53	11,054 ± 1,78	11,360 ± 2,16				
EHP	4,272 ± 0,82	2,343 ± 0,31 ⁵	1,893 ± 0,42	1,967 ± 0,72	2,176 ± 1,45				
EFP	10,883 ± 2,95	12,423 ± 3,37	11,203 ± 3,31 ⁸	12,645 ± 4,00 ⁷	8,964 ± 1,45 ⁶				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"									
	n = 85 H = 47,669 P < 0,005	n = 83 H = 53,588 P < 0,005	n = 79 H = 53,580 P < 0,005	n = 77 H = 53,815 P < 0,005	n = 75 H = 48,043 P < 0,005				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"									
GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P
P-EH	< 0,001	P-EH	< 0,001	P-EH	< 0,001	P-EH	< 0,001	P-EH	< 0,001
P-EF	< 0,005	P-EF	< 0,001	P-EF	< 0,002	P-EF	< 0,002	P-EF	< 0,005
EFP-EH	< 0,001	EFP-EH	< 0,001	EBP-EH	< 0,001	EBP-EH	< 0,001	EBP-EH	< 0,001
EFP-EF	< 0,02	EFP-EF	< 0,001	EBP-EF	< 0,02	EBP-EF	< 0,02	EBP-EF	< 0,05
EBP-EH	< 0,002	EBP-EH	< 0,001	EFP-EH	< 0,001	EFP-EH	< 0,001	EFP-EH	< 0,005
O-EH	< 0,002	EBP-EF	< 0,001	EFP-EF	< 0,02	EFP-EF	< 0,02	O-EH	< 0,001
E-EH	< 0,05	O-EH	< 0,001	O-EH	< 0,001	O-EH	< 0,001	EB-EH	< 0,02
		O-EF	< 0,001	O-EF	< 0,05				
		E-EH	< 0,05	E-EH	< 0,05				
		E-EF	< 0,01						
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.									

Tabla XXXVII (continuación).

ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO DE CONTRASTES MÚLTIPLES			
TEST "H DE KRUSKAL-WALLIS"			
SEMANA	GRUPOS COMPARADOS	H	P
2	O vs E; EB; EH; EF	0,337	N.S.
	O vs P; EBP; EHP; EFP	1,201	N.S.
	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	2,292	N.S.
3	O vs E; EB; EH; EF	1,667	N.S.
	O vs P; EBP; EHP; EFP	1,131	N.S.
4	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	3,961	< 0,05
	O vs E; EB; EH; EF	2,391	N.S.
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,561	N.S.
5	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	4,090	< 0,025
	O vs E; EB; EH; EF	3,080	< 0,05
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,834	N.S.
6	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	5,288	< 0,001
	O vs E; EB; EH; EF	3,080	< 0,05
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,518	N.S.
7	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	4,803	< 0,005
	O vs E; EB; EH; EF	3,442	< 0,025
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,184	N.S.
8	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	4,721	< 0,005
	O vs E; EB; EH; EF	3,303	< 0,05
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,041	N.S.
9	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	4,706	< 0,005
	O vs E; EB; EH; EF	3,195	< 0,05
	O vs P; EBP; EHP; EFP	0,027	N.S.
9	P; EBP; EHP; EFP vs E; EB; EH; EF	4,242	< 0,025

Tabla XXXVIII. Análisis no paramétrico de contrastes múltiples de la superficie tumoral (test "H de Kruskal-Wallis").

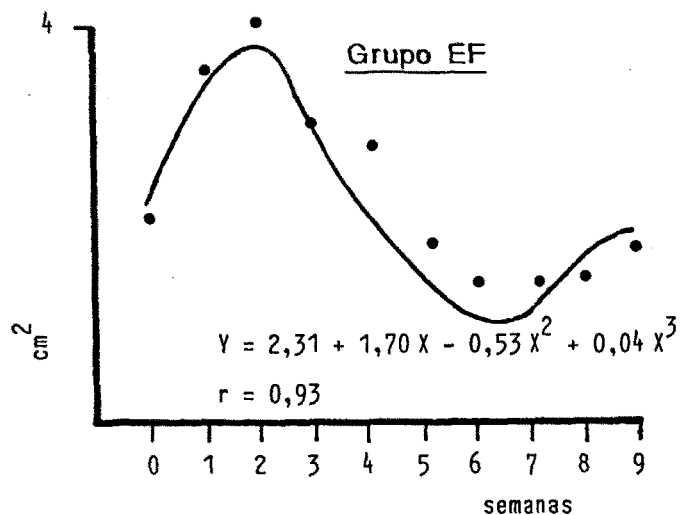
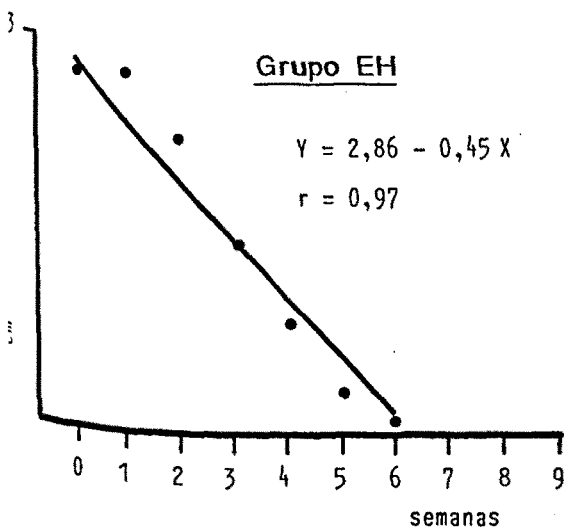
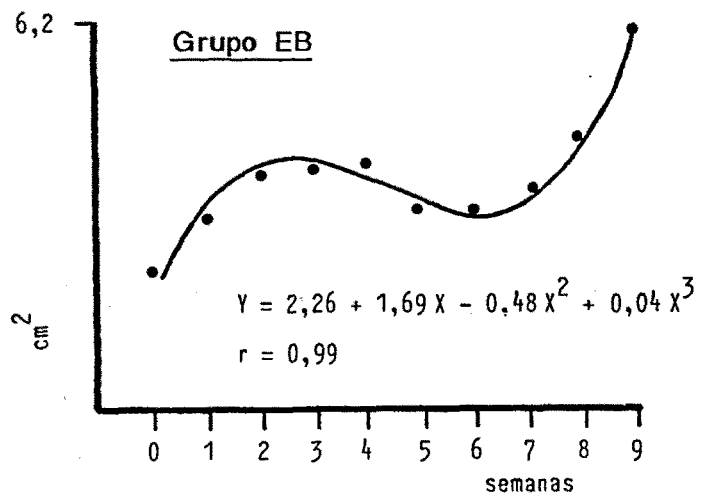
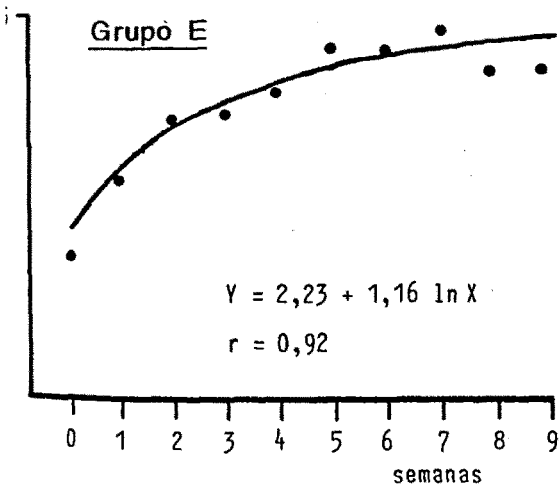
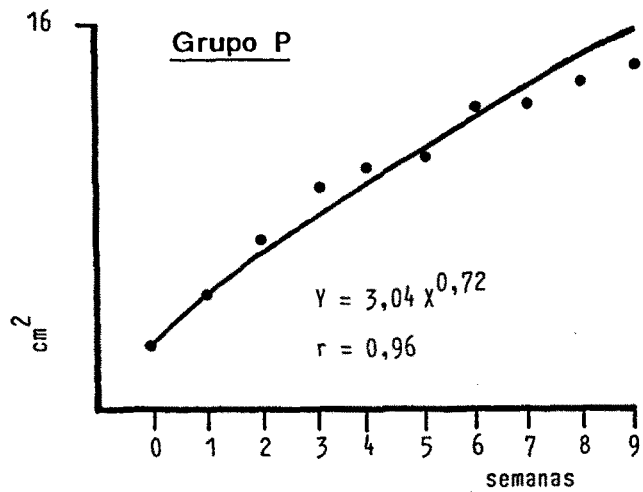
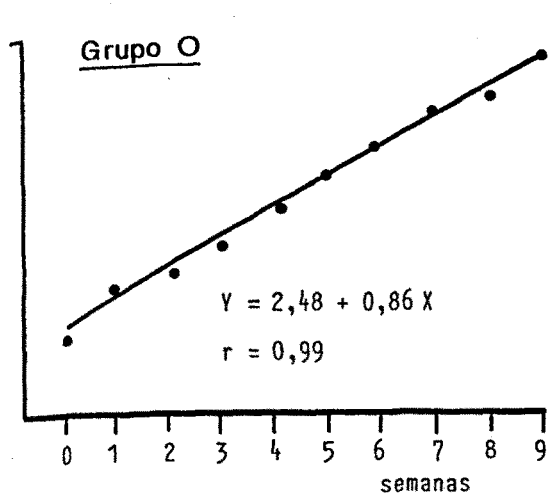


Fig. 65.

Representación gráfica y expresión matemática de la evolución de la superficie tumoral en los distintos grupos experimentales. La bondad del ajuste de las ecuaciones a los valores reales de la superficie tumoral en cada semana se expresa mediante el coeficiente de correlación (r).

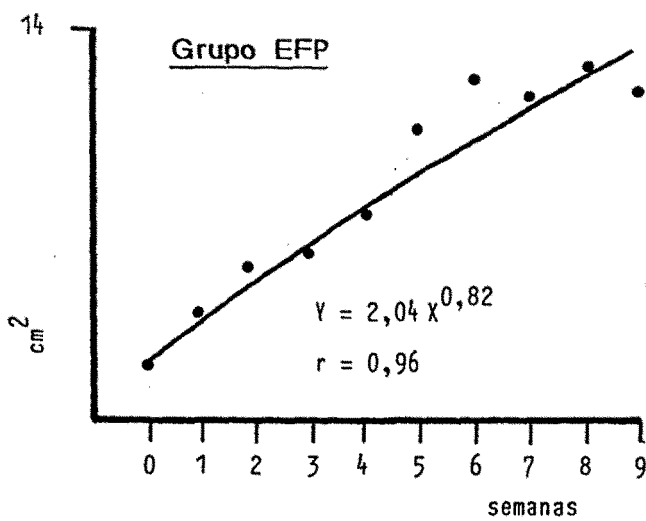
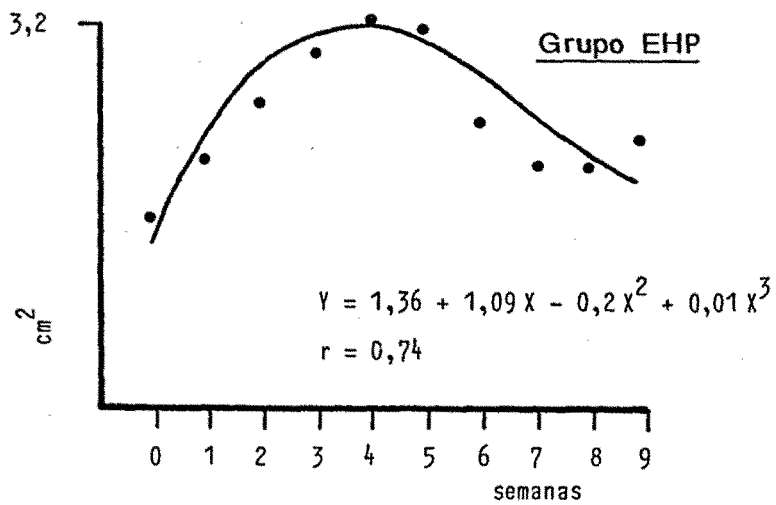
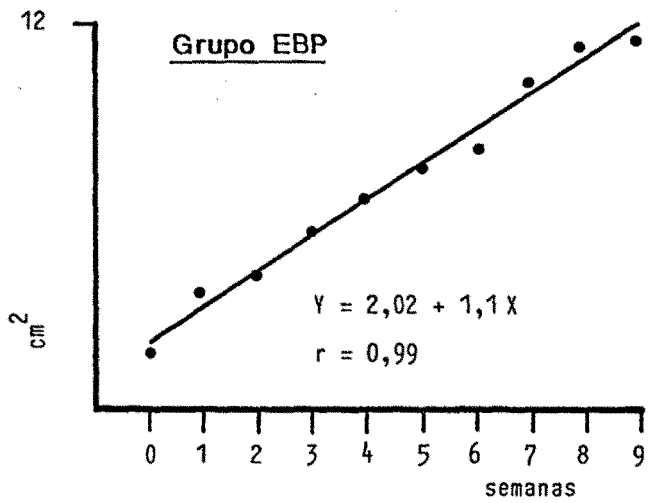


Fig. 65 (continuación).

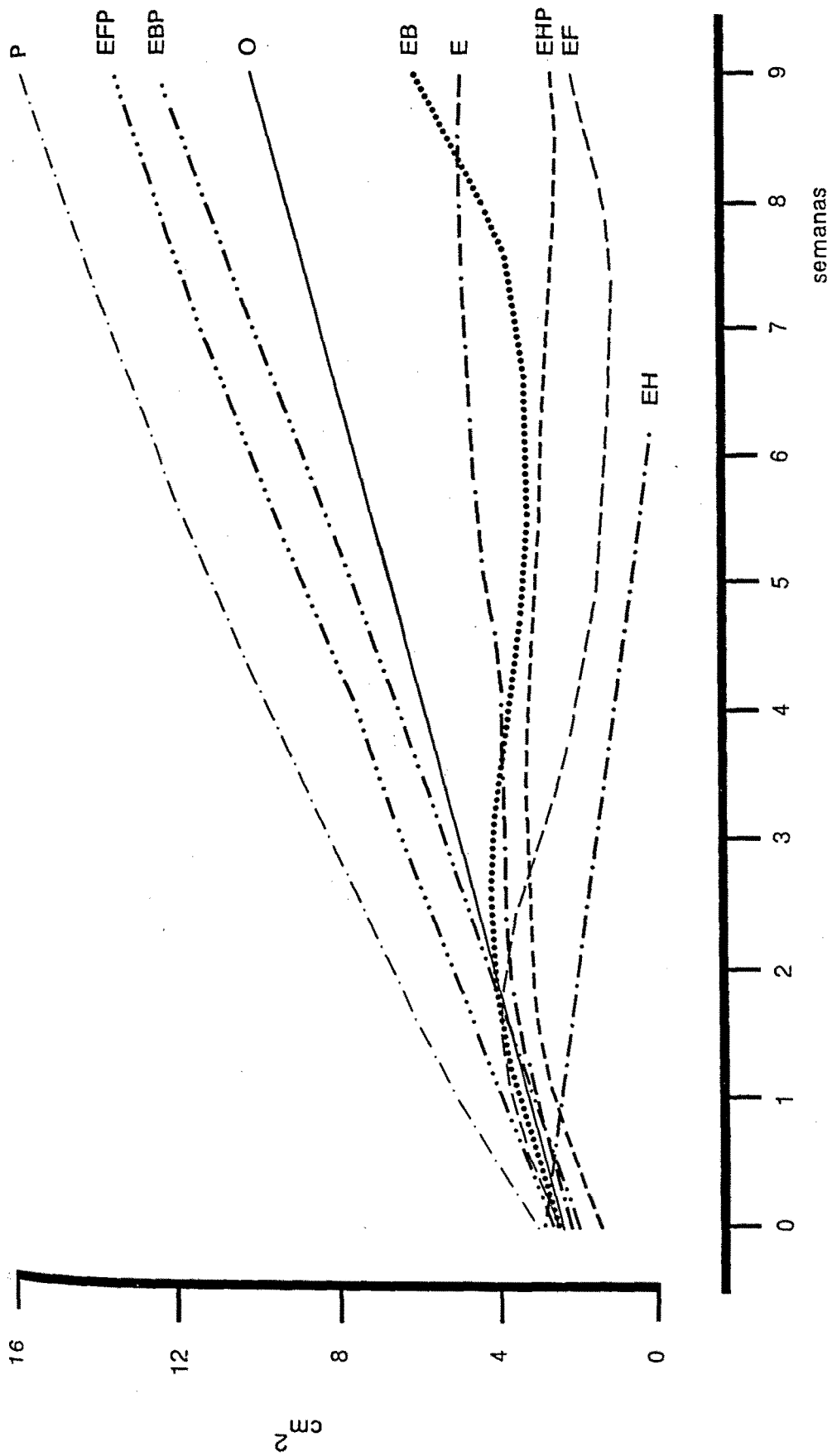


Fig. 66. Representación gráfica de las curvas que definen la evolución de la superficie tumoral media de los distintos grupos experimentales.

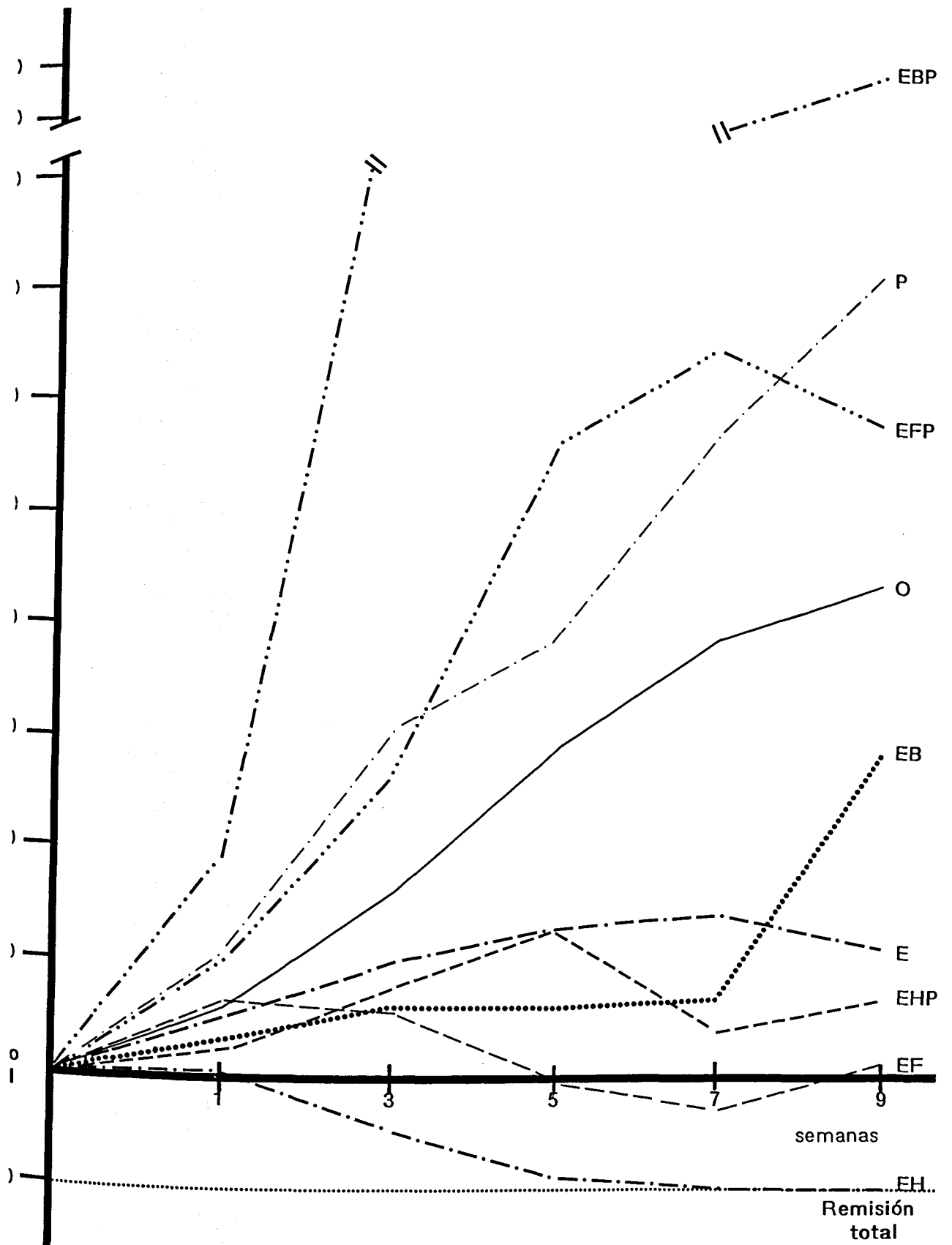


Fig. 67. Representación gráfica de la evolución de la superficie tumoral según el % de incremento y/o decremento de la superficie de los tumores, respecto del tamaño inicial.

GRUPO	NUMERO DE TUMORES									
	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4					
O	1,76 ± 0,36 ¹³	2,15 ± 0,54	2,58 ± 0,69 ¹²	2,83 ± 0,72	2,91 ± 0,57					
P	1,71 ± 0,30 ¹⁴	2,30 ± 0,52 ¹³	3,16 ± 0,74 ¹²	3,66 ± 0,73	3,90 ± 0,88 ¹⁰					
E	1,75 ± 0,27 ¹²	1,83 ± 0,29	1,91 ± 0,31	2,33 ± 0,39	2,41 ± 0,37					
EB	1,63 ± 0,31 ¹¹	1,63 ± 0,27	1,72 ± 0,27	2,00 ± 0,35	2,00 ± 0,35					
EH	1,78 ± 0,31 ¹⁴	2,30 ± 0,39 ¹³	2,30 ± 0,39	2,00 ± 0,21 ¹²	1,27 ± 0,23 ¹¹					
EF	1,76 ± 0,23 ¹³	2,00 ± 0,32	2,15 ± 0,37	2,18 ± 0,55 ¹¹	1,90 ± 0,59					
EBP	1,83 ± 0,20 ¹²	1,77 ± 0,14 ⁹	1,71 ± 0,18 ⁷	1,83 ± 0,30 ⁶	2,16 ± 0,30					
EHP	1,66 ± 0,21 ⁶	1,66 ± 0,21	1,66 ± 0,21	1,66 ± 0,21	1,66 ± 0,21					
EFP	1,70 ± 0,26 ¹⁰	2,40 ± 0,49	2,40 ± 0,49	2,66 ± 0,57 ⁹	3,44 ± 0,88					
ANALISIS DE LA VARIANZA										
	f ₁ = 8 f ₂ = 96 F ² = 0,04 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 91 F ² = 0,46 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 87 F ² = 0,96 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 82 F ² = 1,33 P - N.S.	f ₁ = 8 f ₂ = 79 F ² = 2,25 P < 0,05					
ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"										
	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05
										P-EH
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.										

Tabla XXXIX. Evolución semanal del número de tumores. Se indica media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho de los recuadros. Análisis estadístico.

GRUPO	NUMERO DE TUMORES								
	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9				
O-	3,25 ± 0,60	3,16 ± 0,57	3,25 ± 0,53	3,33 ± 0,51	3,81 ± 0,67 ¹¹				
P	4,11 ± 0,82 ⁹	4,11 ± 0,88	4,14 ± 0,77 ⁷	4,57 ± 0,92	6,42 ± 0,99				
E	2,33 ± 0,35	2,45 ± 0,39 ¹¹	2,45 ± 0,34	2,60 ± 0,47 ¹⁰	2,20 ± 0,61				
EB	2,20 ± 0,38 ¹⁰	2,10 ± 0,37	2,11 ± 0,42 ⁹	2,22 ± 0,32	2,77 ± 0,40				
EH	0,63 ± 0,24	0,54 ± 0,20	0,09 ± 0,09	0	0				
EF	2,10 ± 0,73 ¹⁰	1,90 ± 0,78	1,90 ± 0,78	1,90 ± 0,78	2,00 ± 0,78				
EBP	2,16 ± 0,30	2,16 ± 0,30	2,33 ± 0,33	2,66 ± 0,55	3,16 ± 0,79				
EHP	1,66 ± 0,21	1,80 ± 0,37 ⁵	2,00 ± 0,44	2,00 ± 0,44	2,20 ± 0,49				
EFP	3,44 ± 0,80	3,55 ± 0,78	3,37 ± 0,78 ⁸	3,71 ± 0,86 ⁷	3,33 ± 0,92 ⁶				
ANALISIS DE LA VARIANZA									
	f ₁ = 8 f ₂ = 76 F ² = 3,41 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 74 F ² = 3,42 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 70 F ² = 4,71 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 68 F ² = 5,28 P < 0,01	f ₁ = 8 f ₂ = 66 F ² = 6,96 P < 0,01				
ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"									
P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05
P-EH	EFP-EH O-EH	P-EH EFP-EH	O-EH	P-EH EFP-EH O-EH	E-EH EB-EH EF-EH	P-EH EFP-EH O-EH E-EH	P-EF EBP-EH EB-EH EF-EH	P-EH P-EF P-EHP P-E P-EB P-O O-EH	P-EBP P-EFP EFP-EH EBP-EH EB-EH EF-EH
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.									

Tabla XXXIX (continuación).

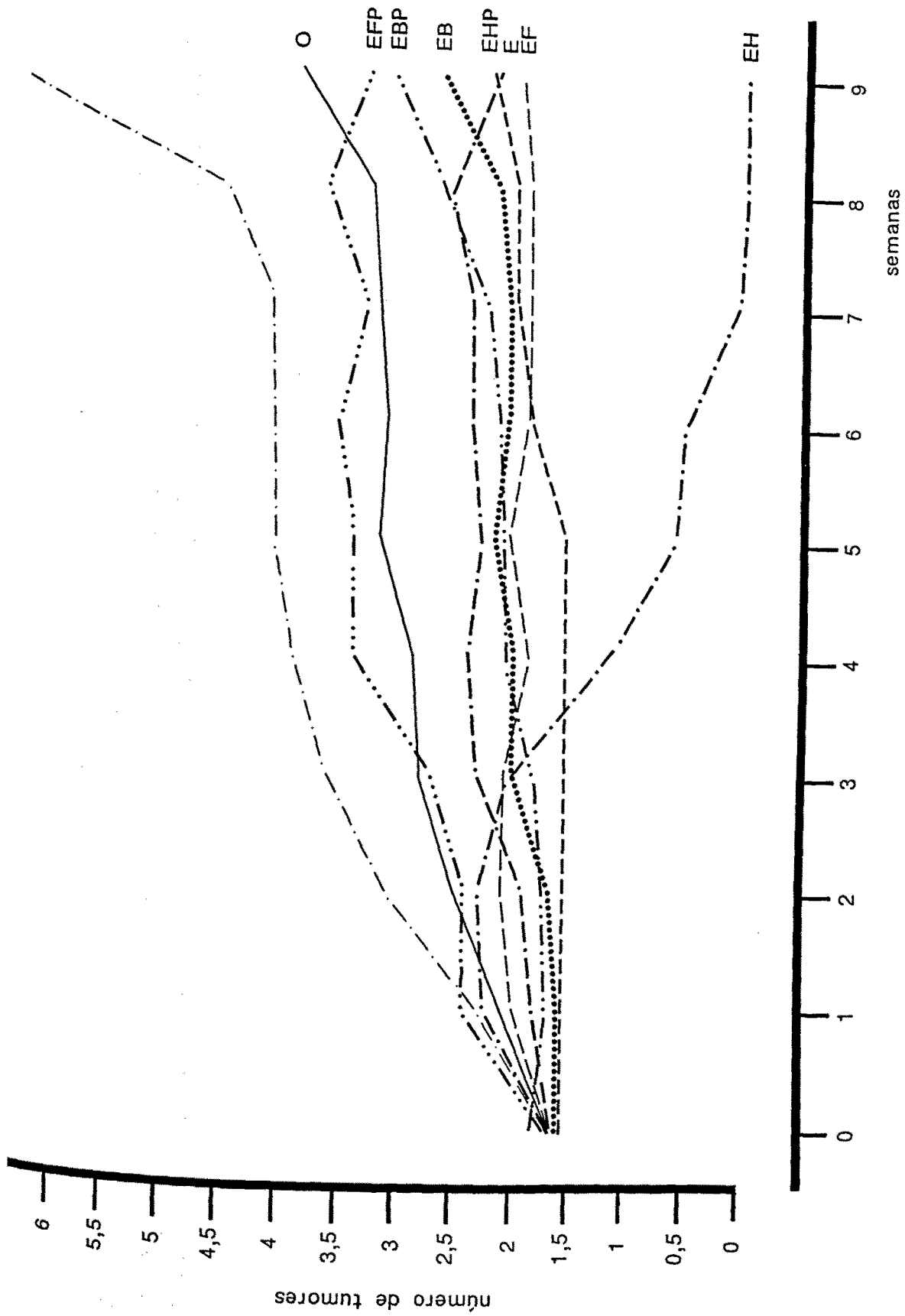


Fig. 68. Representación gráfica de la evolución semanal del número de tumores.

GRUPO	NUMERO DE ANIMALES FALLECIDOS	NUMERO TEORICO	% DE ANIMALES FALLECIDOS
O	2	3,34	15
P	7	3,59	50
E	1	3,08	8,33
EB	1	2,82	9
EH	2	3,59	14,28
EF	3	3,34	23
EBP	6	3,08	50
EHP	1	1,54	16,66
EFP	4	2,57	40
$\chi^2 = 10,85$			$\nu = 8$
			P - N.S.

Tabla XL. Mortalidad de los distintos grupos experimentales. Análisis estadístico.

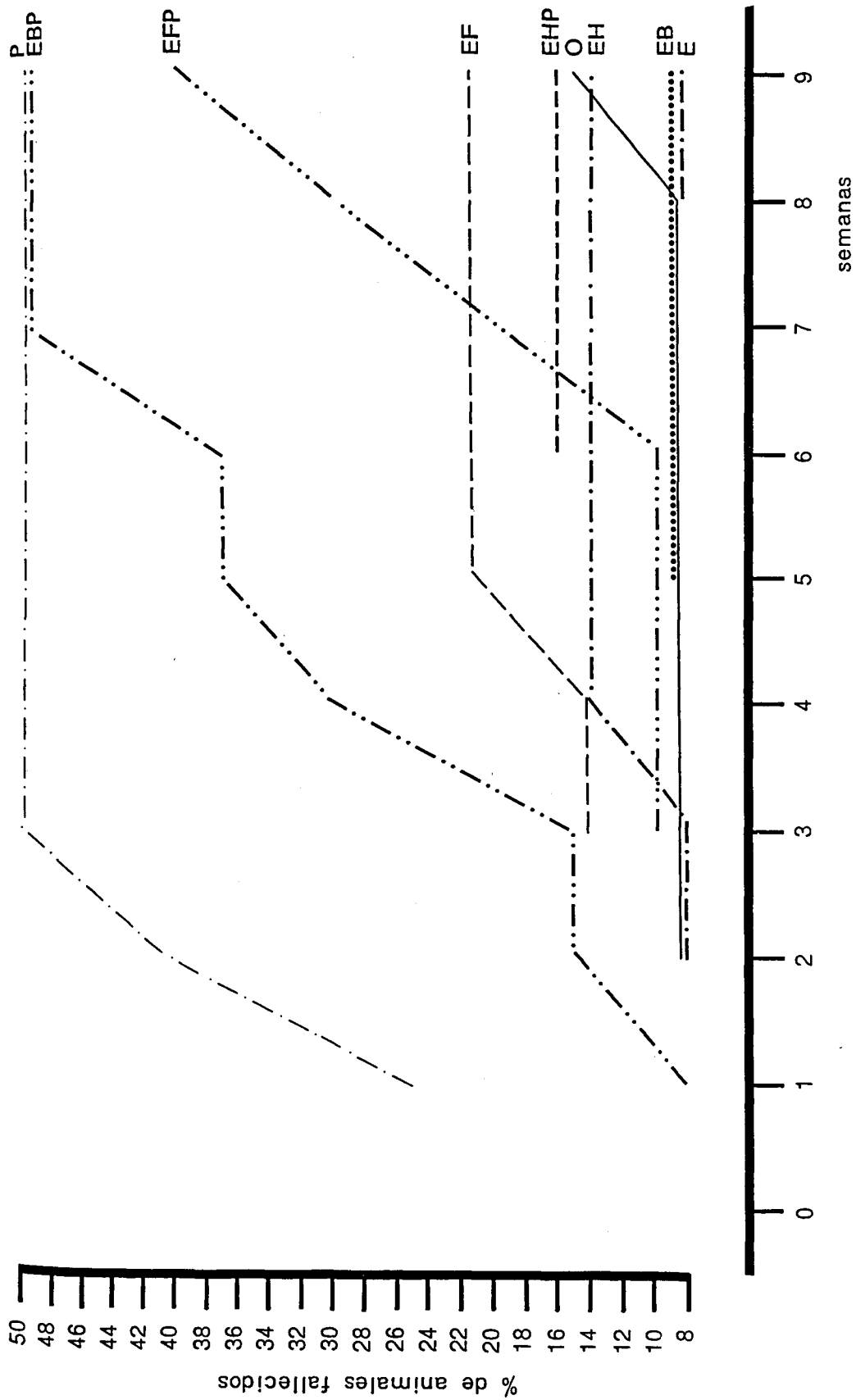


Fig. 69. Representación gráfica de la mortalidad durante las nueve semanas del experimento.

Tabulación de los hallazgos anatomo-patológicos.

Abreviaturas empleadas :

AC	adenocarcinoma
FA	fibroadenoma
NAH	nódulo alveolar hiperplásico
HD	hiperplasia ductal
REP	reacción del estroma peritumoral
SR	signos de regresión (valorados de una a tres +)
N	necrosis
MNT	mama no tumoral
GL	gánglio linfático
CE	carcinoma epidermoide
MN	mama normal

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
ESTADO INICIAL	662	1	+					+				
		2	+			+				HD	+	
ESTADO INICIAL	663	1	+		+	+		+				
										NAH, HD	+	
ESTADO INICIAL	664	1	+									
		2	+									
		3	+									
										Normal		
ESTADO INICIAL	665	1	+						+			
										Normal		
ESTADO INICIAL	666	1	+		+							
										Normal	+	
ESTADO INICIAL	667	1	+				+	+				
										Normal		
ESTADO INICIAL	668	1	+									
										Normal		
ESTADO INICIAL	669	1	+					+				
		2		+								
										Normal		
ESTADO INICIAL	670	1	+				+					
										Normal		
ESTADO INICIAL	671	1	+		+							
		2	+									
		3	+									
		4	+									
										NAH		

Tabla XLI. Hallazgos anatomopatológicos encontrados a nivel de los tumores en animales intactos tras la administración del DMBA (estado inicial).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
0	35	1	+		+			++				
		2	+		+							
										NAH		
0	52	1	+					+	+			
		2	+					+	+			
		3	+						+			
		4	+						+			
		5	+						+			
										NAH		
0	53	1	+					+				
		2	+					+				
		3	+					+				
		4	+					+				
										Normal		
0	39	1	+									
		2		+								
										Normal		
0	55	1	+					++				
		2	+									
		3	+									
		4		+								
										Normal		
0	45	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4		+								
		5		+								
										NAH		
0	600	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4		+								
		5		+								
		6		+								
		7		+								
										NAH		
0	602	1	+					+				
		2	+						+			

Tabla XLII. Tabulación de los hallazgos anatomopatológicos.

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
0	602	3	+					+++				
		4	+									
										NAH, HD		
0	603	1	+					+				
		2	+					+++				
										Normal		
0	748	1	+			+						
		2	+									
		3	+									
										HD	+	
0	749	1	+									
										Normal	+	
P	75	1	+		+				+			
		2	+				+					
		3	+									
										NAH		
P	606	1	+					++				
		2	+						+			
		3	+			+						
		4	+									
		5	+									
		6	+									
		7	+									
										HD	+	
P	607	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
										HD		
P	609	1	+		+			+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
		7										+

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
P	609									NAH		
P	610	1	+					+++				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
										Normal	+	
P	661	1	+									
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
		7		+								
		8		+	+							
										NAH		
P	745	1	+		+		+	+				
		2	+					++				
		3	+					+++				
		4	+									
										NAH, HD		
E	50	1	+					+++				
		2	+					++				
		3	+					++				
		4	+					++				
										Normal		
E	19	1	+					+				
		2	+					+				
		3		+								
		4		+								
		5		+								
										Normal		
E	69	1	+				+	+				
		2	+					+				
		3		+								
		4		+								
										Normal		

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
E	33	1	+					++	+			
		2	+					++				
										Normal		
E	17	1	+				+	++				
		2	+					++				
										Normal		
E	32	1	+		+		+					
		2	+									
										NAH		
E	611									NAH		
E	612									NAH		
E	613									Normal	+	
E	750	1	+					+				
		2		+								
										Normal		
EB	63	1	+					+				
		2	+					+++				
		3	+					+++				
										Normal		
EB	79	1	+					++	+			
		2	+					++				
		3	+					++				
		4	+					++				
										Normal		
EB	621	1	+				+	+++				
		2	+					++				
		3	+					+				
		4	+									
		5	+									
										Normal		
EB	622	1	+				+		+			
		2	+					+				
										NAH		
EB	623	1	+					+++				
		2	+									
		3			+							
										Normal	+	
EB	624	1	+					+++				

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EB	624	2		+								
										Normal	+	
EB	626	1	+					++				
										Normal		
EB	627	1	+				+	+				
		2	+					+				
		3				+						
										Normal	+	
EB	628	1		+								
		2		+								
										Normal		
EH	56									Normal		
EH	57									Normal		
EH	58									Normal		
EH	59									Normal		
EH	629									Normal		
EH	631									HD	+	
EH	632									HD	+	
EH	633									AC		
EH	634									NAH, HD		
EH	635									HD	+	
EH	637									AC		
EF	23	1	+				+	+				
		2	+					++				
		3	+					+++				
										Normal		
EF	27	1	+					+++				
										Normal		
EF	2	1	+					+++				
										Normal		
EF	25	1		+								
										Normal		
EF	24	1			+							
										Normal		
EF	29	1	+					+++				
		2		+								
		3			+							
										NAH		

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EF	614									AC		
EF	615	1	+					+++				
		2		+								
										Normal	+	
EF	617	1	+					+++				
		2	+					+++				
										Normal		
EF	618									Normal	+	
EF	619									Normal		
EBP	674	1	+		+			++				
		2	+									
		3	+									
										NAH		
EBP	677	1	+			+						
										HD		
EBP	680	1	+					++				
		2	+					+				
		3	+		+							
		4	+									
										NAH		
EBP	681	1	+			+		++				
		2	+			+						
		3	+			+						
		4	+		+							
		5	+									
		6	+									
										NAH, HD		
EBP	743	1	+		+				+			
										NAH		
EBP	744	1	+					+				
		2	+		+							
		3	+				+		+			
		4	+									
										NAH		
EHP	649	1	+									
		2	+									
		3			+							
										NAH		

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
EHP	650	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
										NAH		
EHP	652	1	+		+			+				
										NAH	+	
EHP	653	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
										Normal		
EHP	654	1	+			+						
										HD		
EFP	639	1	+		+			+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
										NAH		
EFP	640	1		+		+						
										HD	+	
EFP	641	1	+					+				
		2	+		+	+		++				
		3	+			+						
		4	+			+						
		5	+									
		6	+									
		7	+									
										NAH, HD	+	
EFP	644	1	+				+	+				
		2	+			+		++				
		3	+			+						
		4	+									
										HD		
EFP	646	1	+		+	+	+					
										Normal	+	
EFP	647	1	+									
		2	+			+						
		3	+				+					
										HD		

Tabla XLII (continuación).

GRUPO	NUMERO DE TUMORES ESTUDIADOS	INCIDENCIA DE AC				INCIDENCIA DE FA				INCIDENCIA DE NAH				INCIDENCIA DE HD				INCIDENCIA DE SR			
		Nº DE AC	% AC	NUMERO TEORICO DE AC	Nº DE FA	% FA	NUMERO TEORICO DE FA	Nº DE NAH	% NAH	NUMERO TEORICO DE NAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD	Nº DE SR	% SR	NUMERO TEORICO DE SR					
0	39	31	79,50	33,05	8	20,50	4,72	2	5,13	4,10	1	2,56	3,28	14	35,89	14,78					
P	41	38	92,70	34,74	2	4,90	4,96	4	9,76	4,31	1	2,43	3,45	7	17,07	15,54					
E	21	15	71,40	17,79	6	28,60	2,54	1	4,76	2,21	0	0	1,77	13	61,90	7,96					
EB	25	20	80	21,18	3	12,00	3,03	1	4,00	2,63	1	4	2,10	16	64,00	9,47					
EF	14	9	64,30	11,86	3	21,40	1,69	2	14,28	1,47	0	0	1,18	9	64,28	5,30					
EBP	19	19	100	16,10	0	0	2,30	5	26,31	2,00	4	21	1,60	5	26,31	7,20					
EHP	11	10	90,90	9,32	0	0	1,33	2	18,18	1,16	1	9,09	0,93	3	27,27	4,17					
EFP	20	19	95	16,95	1	5	2,42	3	15,00	2,10	8	40	1,68	5	25,00	7,58					
			$\chi^2 = 2,45$ $v = 7$ P - N.S.		$\chi^2 = 14,24$ $v = 7$ P < 0,025		$\chi^2 = 8,46$ $v = 7$ P - N.S.		$\chi^2 = 34,23$ $v = 7$ P < 0,001		$\chi^2 = 16,89$ $v = 7$ P < 0,01										

Tabla XLIII. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos encontrados a nivel de los tumores.

GRUPO	NUMERO DE MAMAS NO TUMORALES ESTUDIADAS			INCIDENCIA DE MN			INCIDENCIA DE NAH			INCIDENCIA DE HD		
	Nº DE MN	% MN	NUMERO TEORICO DE MN	Nº DE NAH	% NAH	NUMERO TEORICO DE NAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD			
0	5	45,45	5,35	5	45,45	3,62	2	18,18	2,31			
P	1	14,28	3,41	4	57,14	2,30	3	42,86	1,47			
E	7	70	4,86	3	30	3,29	0	0	2,10			
EB	8	88,90	4,38	1	11,11	2,96	0	0	1,89			
EH	5	45,45	5,35	1	9,09	3,62	4	36,36	2,31			
EF	9	81,82	5,35	1	9,09	3,62	0	0	2,31			
EBP	0	0	2,92	5	83,30	1,97	2	33,33	1,26			
EHP	1	20	2,43	3	60	1,64	1	20	1,05			
EFP	1	16,70	2,92	2	33,33	1,97	4	66,66	1,26			
			$\chi^2 = 13,20$ $v = 8$ P - N.S.				$\chi^2 = 12,69$ $v = 8$ P - N.S.	$\chi^2 = 15,57$ $v = 8$ P < 0,025				

Tabla XLIV. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos a nivel de las mamas no tumorales.

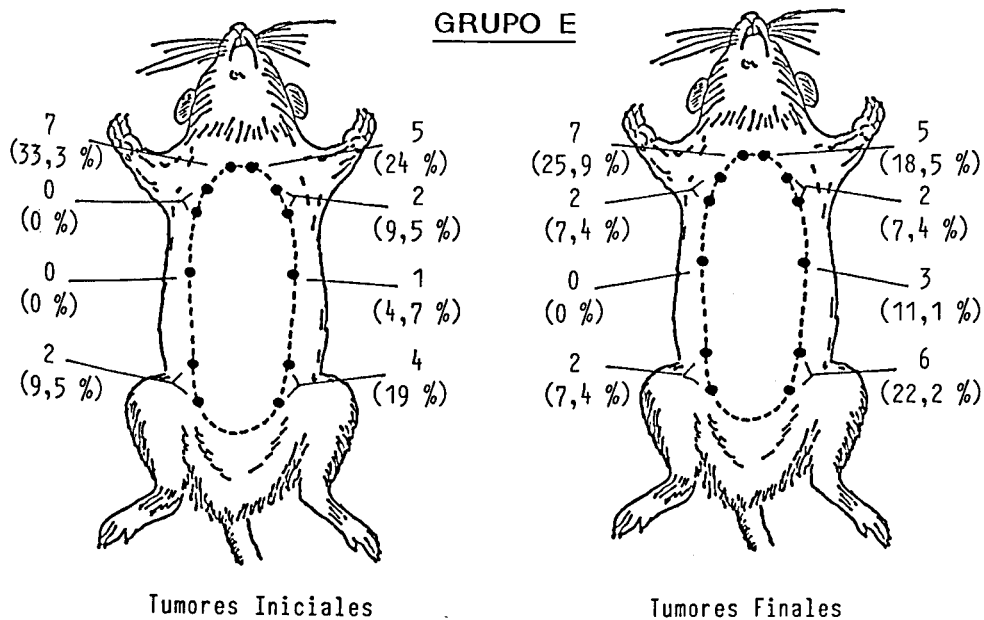
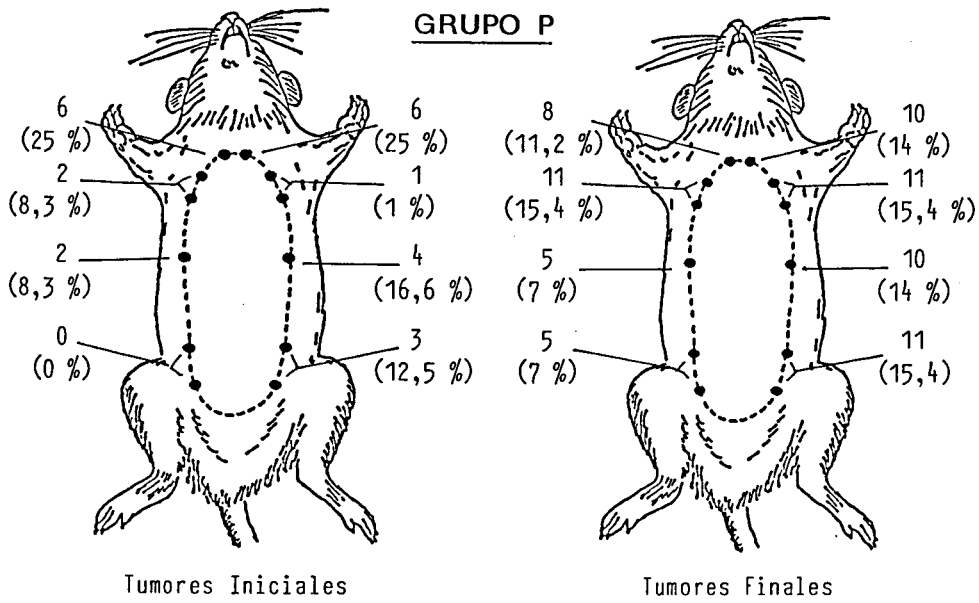
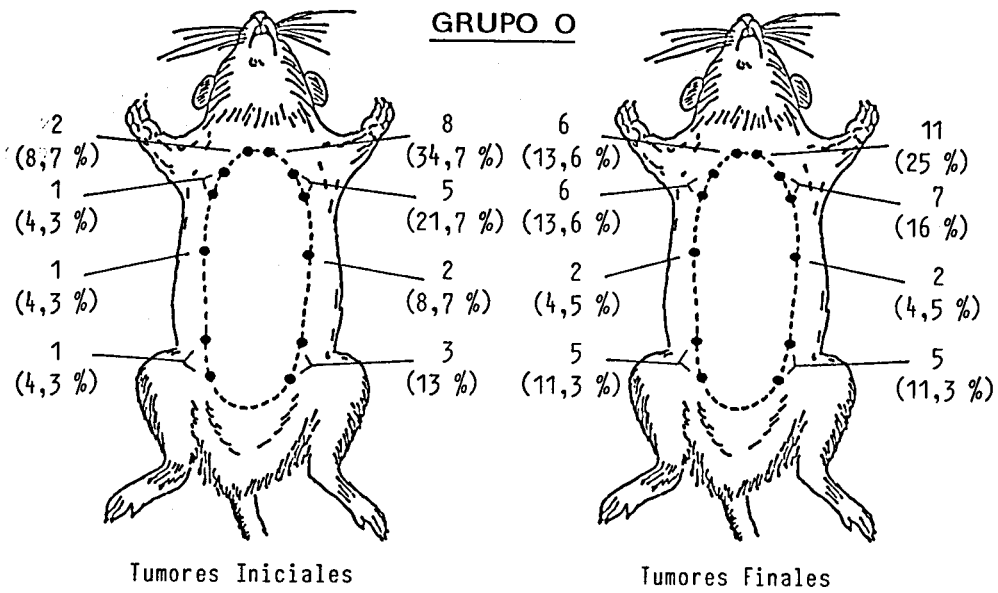


Fig. 70. Localizaciones de los tumores dentro de cada grupo.

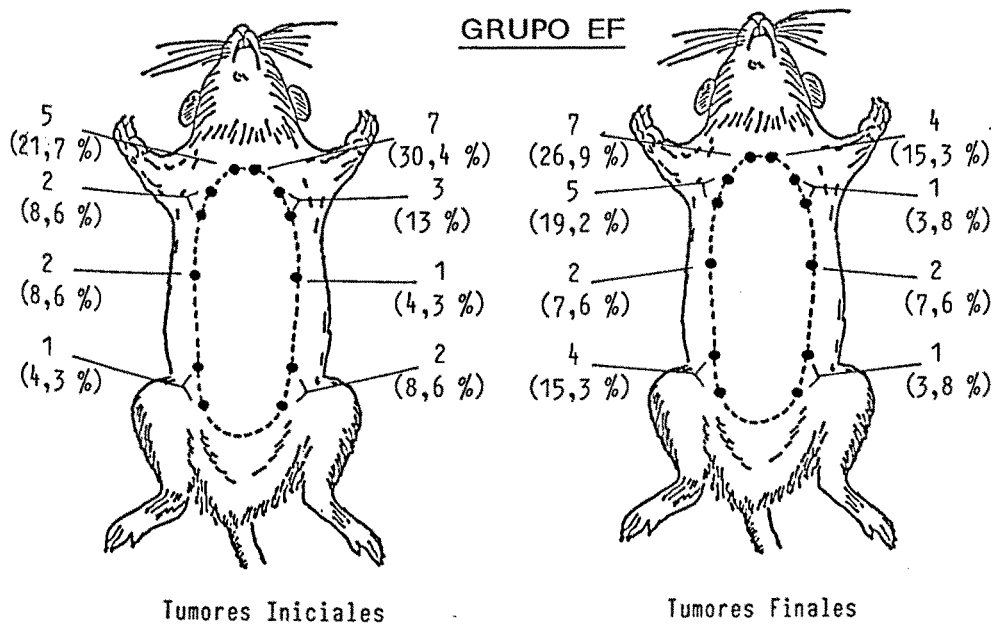
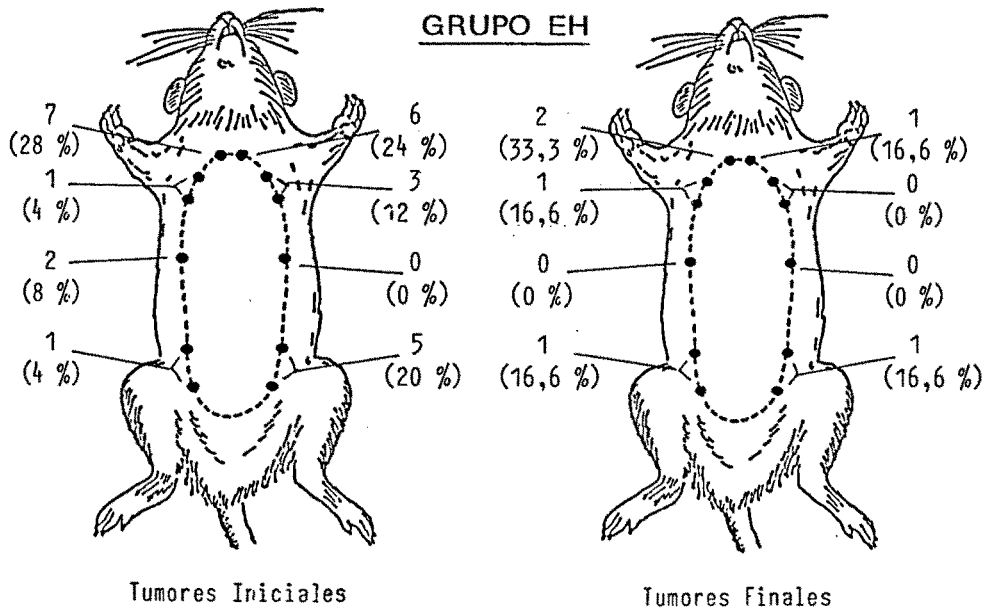
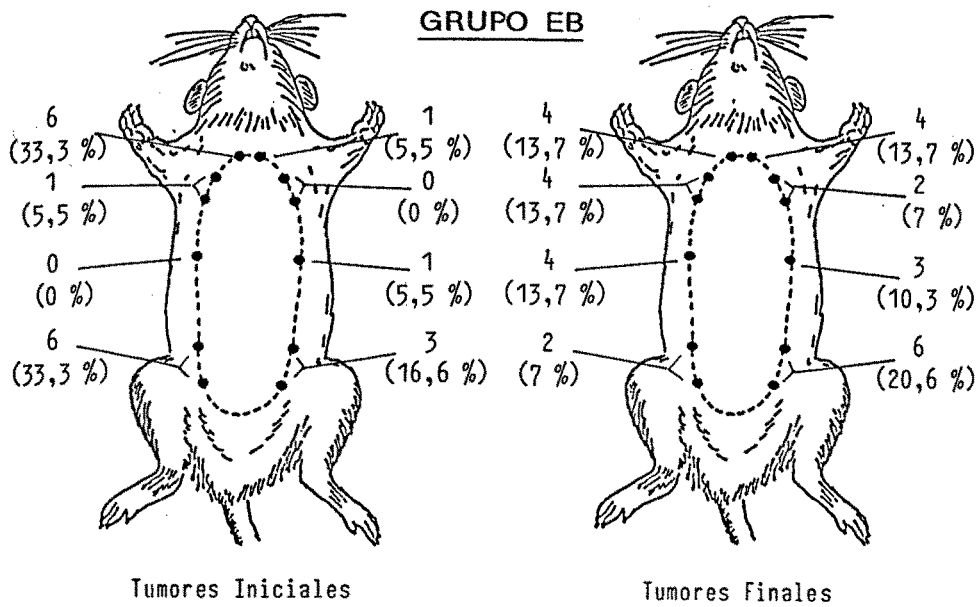
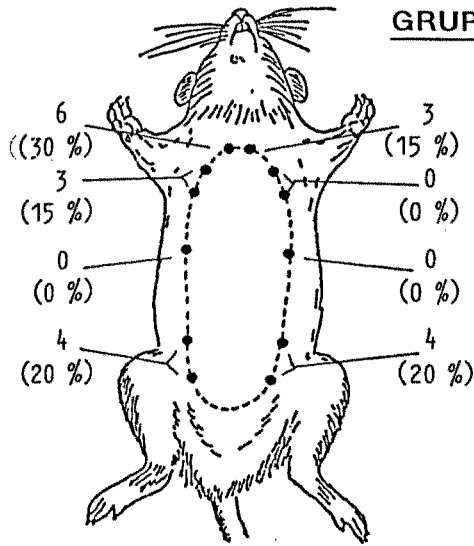
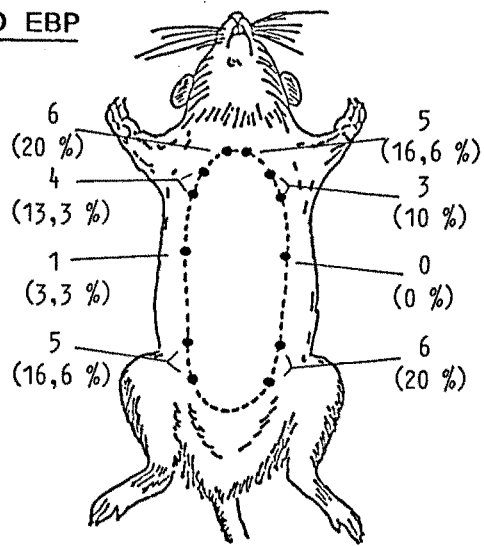


Fig. 70 (continuación).

GRUPO EBP

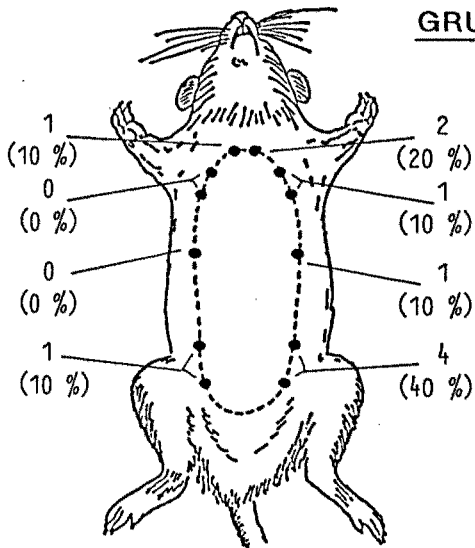


Tumores Iniciales

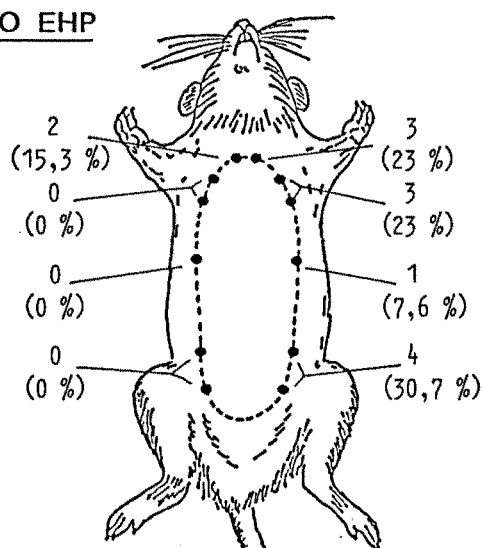


Tumores Finales

GRUPO EHP

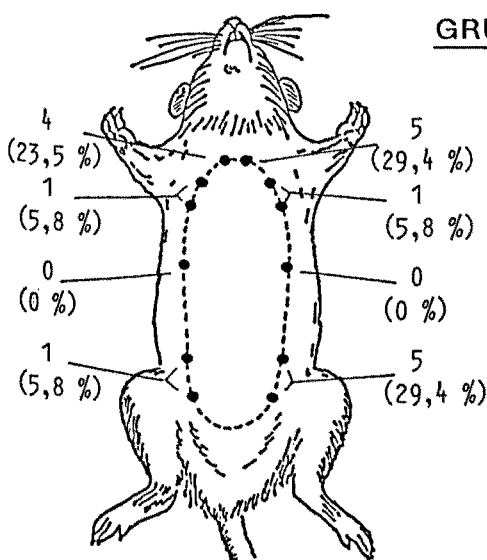


Tumores Iniciales

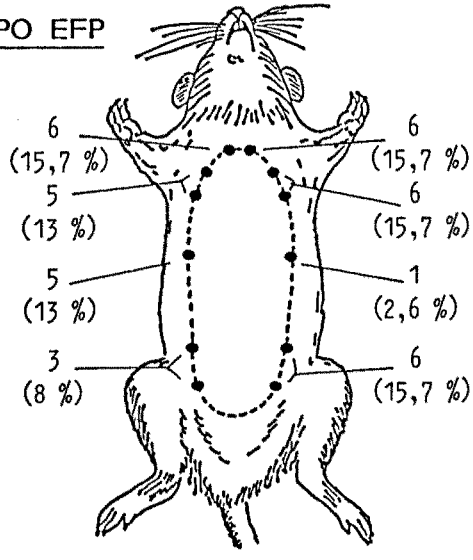


Tumores Finales

GRUPO EFP



Tumores Iniciales



Tumores Finales

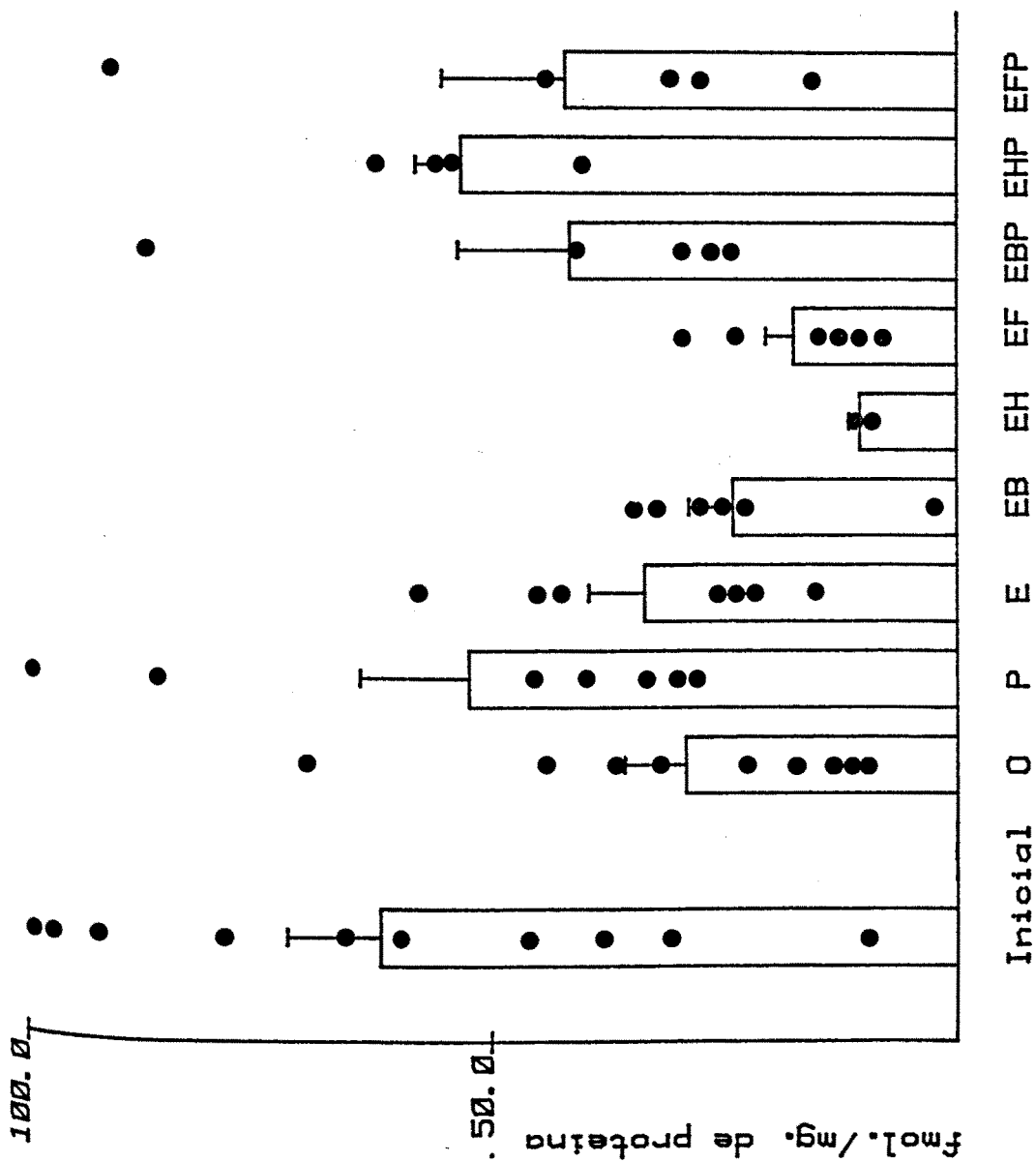
Fig. 70 (continuación).

	LOCALIZACIONES COMPARADAS				
	d - i	C - T - A - I	Cd - Ad - Ai - Id - Ti - Ii		
GRUPO O	$X^2 = 7,35$ P < 0,01	$X^2 = 5$ P - N.S.	$X^2 = 14,91$ P < 0,05		
GRUPO P	$X^2 = 0,67$ P - N.S.	$X^2 = 9$ P < 0,05	$X^2 = 11,33$ P - N.S.		
GRUPO E	$X^2 = 0,43$ P - N.S.	$X^2 = 14,24$ P < 0,005	$X^2 = 16,71$ P < 0,025		
GRUPO EB	$X^2 = 3,56$ P - N.S.	$X^2 = 11,33$ P < 0,01	$X^2 = 19,33$ P < 0,025		
GRUPO EH	$X^2 = 0,36$ P - N.S.	$X^2 = 11$ P < 0,025	$X^2 = 15$ P < 0,05		
GRUPO EF	$X^2 = 0,39$ P - N.S.	$X^2 = 9,52$ P < 0,025	$X^2 = 10,74$ P - N.S.		
GRUPO EBP	$X^2 = 1,80$ P - N.S.	$X^2 = 10,80$ P < 0,025	$X^2 = 14,40$ P - N.S.		
GRUPO EHP	$X^2 = 3,60$ P - N.S.	$X^2 = 4,40$ P - N.S.	$X^2 = 9,20$ P - N.S.		
GRUPO EFP	$X^2 = 1,47$ P - N.S.	$X^2 = 11,47$ P < 0,01	$X^2 = 15,47$ P < 0,05		
C = Mamas cervicales; T = Mamas torácicas; A = Mamas abdominales; I = Mamas inguinales. d = derecha; i = izquierda.					

Tabla XLV. Análisis estadístico de las localizaciones de los tumores iniciales dentro de cada grupo.

	LOCALIZACIONES COMPARADAS			
	d - i	C - T - A - I	Cd - Ci - Ad - Ai - Id - Ii	Ti - Ii
GRUPO O	$X^2 = 0,82$ P - N.S.	$X^2 = 8,18$ P < 0,05	$X^2 = 10,57$ P - N.S.	
GRUPO P	$X^2 = 2,38$ P - N.S.	$X^2 = 1,62$ P - N.S.	$X^2 = 5,28$ P - N.S.	
GRUPO E	$X^2 = 0,93$ P - N.S.	$X^2 = 7,52$ P - N.S.	$X^2 = 11,81$ P - N.S.	
GRUPO EB	$X^2 = 0,03$ P - N.S.	$X^2 = 0,38$ P - N.S.	$X^2 = 3,28$ P - N.S.	
GRUPO EH	$X^2 = 0,67$ P - N.S.	$X^2 = 3,33$ P - N.S.	$X^2 = 4,67$ P - N.S.	
GRUPO EF	$X^2 = 3,85$ P < 0,05	$X^2 = 4,46$ P - N.S.	$X^2 = 9,69$ P - N.S.	
GRUPO EBP	$X^2 = 0,13$ P - N.S.	$X^2 = 8,93$ P < 0,05	$X^2 = 9,47$ P - N.S.	
GRUPO EHP	$X^2 = 6,23$ P < 0,025	$X^2 = 2,69$ P - N.S.	$X^2 = 11$ P - N.S.	
GRUPO EFP	$X^2 = 0,00$ P - N.S.	$X^2 = 2,21$ P - N.S.	$X^2 = 4,95$ P - N.S.	
C = Mamas cervicales; T = Mamas torácicas; A = Mamas abdominales; I = Mamas inguinales. d = derecha; i = izquierda.				

Tabla XLVI. Análisis estadístico de las localizaciones de los tumores finales dentro de cada grupo.



NUMERO DE CASOS	CONCENTRACION INICIAL DE RECEPTORES ESTROGENICOS (fmol./mg. de proteina)
10	62,09 ± 9,87

GRUPO	NUMERO DE CASOS	CONCENTRACION FINAL DE R.E. (fmol./mg.de prot.)
0	9	29,32 ± 6,53
P	7	52,77 ± 11,58
E	7	33,83 ± 5,92
EB	6	24,30 ± 4,77
EH	2	10,54 ± 1,14
EF	6	17,69 ± 3,11
EBP	5	42,07 ± 11,96
EHP	4	53,74 ± 4,85
EFP	5	42,57 ± 13,27

Tabla XLVII.

FIG. 71 CONCENTRACION DE RECEPTORES ESTROGENICOS A NIVEL TUMORAL

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	9	51	20,49	< 0,01

ANALISIS NO PARAMETRICO DE CONTRASTES MULTIPLES TEST "H DE KRUSKAL-WALLIS"		
GRUPOS COMPARADOS	H	P
E; EB; EH; EF vs 0	1,91	N.S.
EH; EF vs 0	1,88	N.S.
P; EBP; EHP; EFP vs 0	2,07	N.S.
E; EB; EH; EF vs P; EBP; EHP; EFP	5,65	P < 0,001
EH; EF vs EHP; EFP	4,03	P < 0,005

Tabla XLVIII.

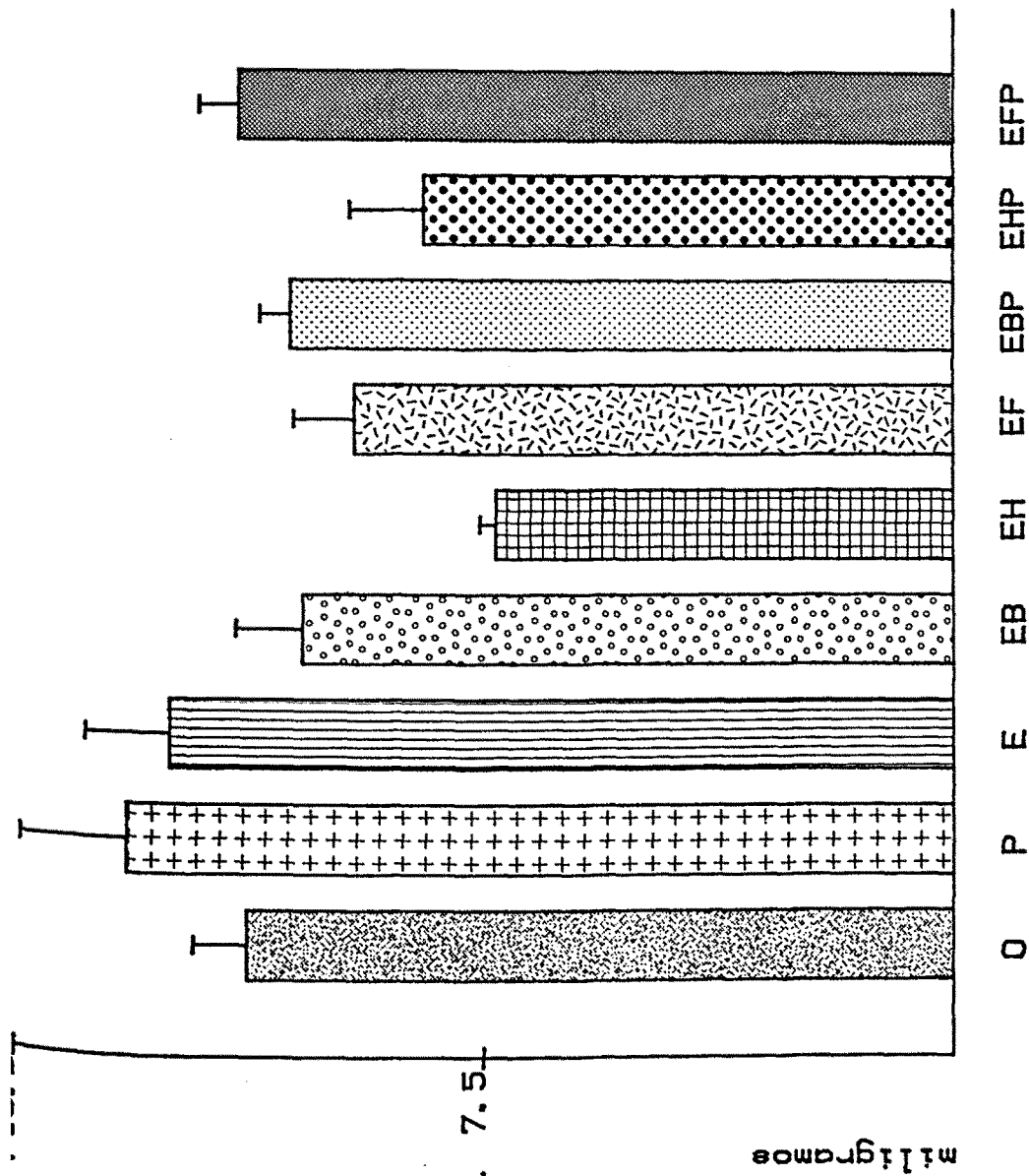
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
R.E. Iniciales; 0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	10	61	24,40	< 0,005

ANALISIS NO PARAMETRICO DE CONTRASTES MULTIPLES TEST "H DE KRUSKAL-WALLIS"		
GRUPOS COMPARADOS	H	P
R.E. Iniciales vs 0	2,49	< 0,025
R.E. Iniciales vs P; EBP; EHP; EFP	0,97	N.S.
R.E. Iniciales vs E; EB; EH; EF	3,88	< 0,05

Tabla XLIX.

GRUPO	PESO DE ADENO HIPOFISIS	PESO DE OVARIOS	ESTRADIOL pgr. / ml.	MELATONINA EN ORINA
O	11,24 ± 0,83 ¹¹	93,46 ± 7,40 ⁵	120,76 ± 12,07 ¹⁰	----
	3,53 ± 0,26 ¹¹	27,96 ± 1,81 ⁵		
P	13,14 ± 1,75 ⁷	92,25 ± 13,04 ⁶	120,14 ± 17,76 ⁶	----
	3,83 ± 0,32 ⁷	27,98 ± 4,36 ⁶		
E	12,47 ± 1,32 ⁹	77,77 ± 6,87 ⁴	139,20 ± 21,12 ⁷	----
	3,96 ± 0,37 ⁹	26,29 ± 2,49 ⁴		
EB	10,36 ± 1,06 ⁸	66,28 ± 3,72 ⁷	98,30 ± 11,45 ⁸	----
	3,36 ± 0,37 ⁸	21,15 ± 1,21 ⁷		
EH	7,34 ± 0,24 ¹¹	25,30 ± 4,76 ⁷	70,31 ± 11,04 ⁹	----
	3,04 ± 0,16 ¹¹	11,66 ± 2,13 ⁷		
EF	9,57 ± 0,94 ⁹	64,42 ± 5,01 ⁵	90,90 ± 15,52 ⁸	----
	3,06 ± 0,35 ⁹	19,38 ± 1,49 ⁵		
EBP	10,58 ± 0,48 ⁶	90,00 ± 4,19 ⁶	137,59 ± 18,49 ⁵	----
	3,01 ± 0,13 ⁶	25,71 ± 1,32 ⁶		
EHP	8,50 ± 1,15 ⁵	58,44 ± 5,34 ⁵	146,12 ± 13,00 ⁵	----
	3,12 ± 0,31 ⁵	21,67 ± 1,15 ⁵		
EFP	11,40 ± 0,62 ⁶	90,80 ± 15,93 ⁶	141,32 ± 10,03 ⁶	----
	3,73 ± 0,15 ⁶	30,16 ± 5,44 ⁶		

Tabla L. Datos finales. Se indica media ± error "standard" de la media. En las adenohipófisis y ovarios el recuadro superior corresponde al peso absoluto (mg.) y el inferior al relativo (mg./100 gr. de peso corporal). En el ángulo superior de cada recuadro se indica el número de casos correspondiente.



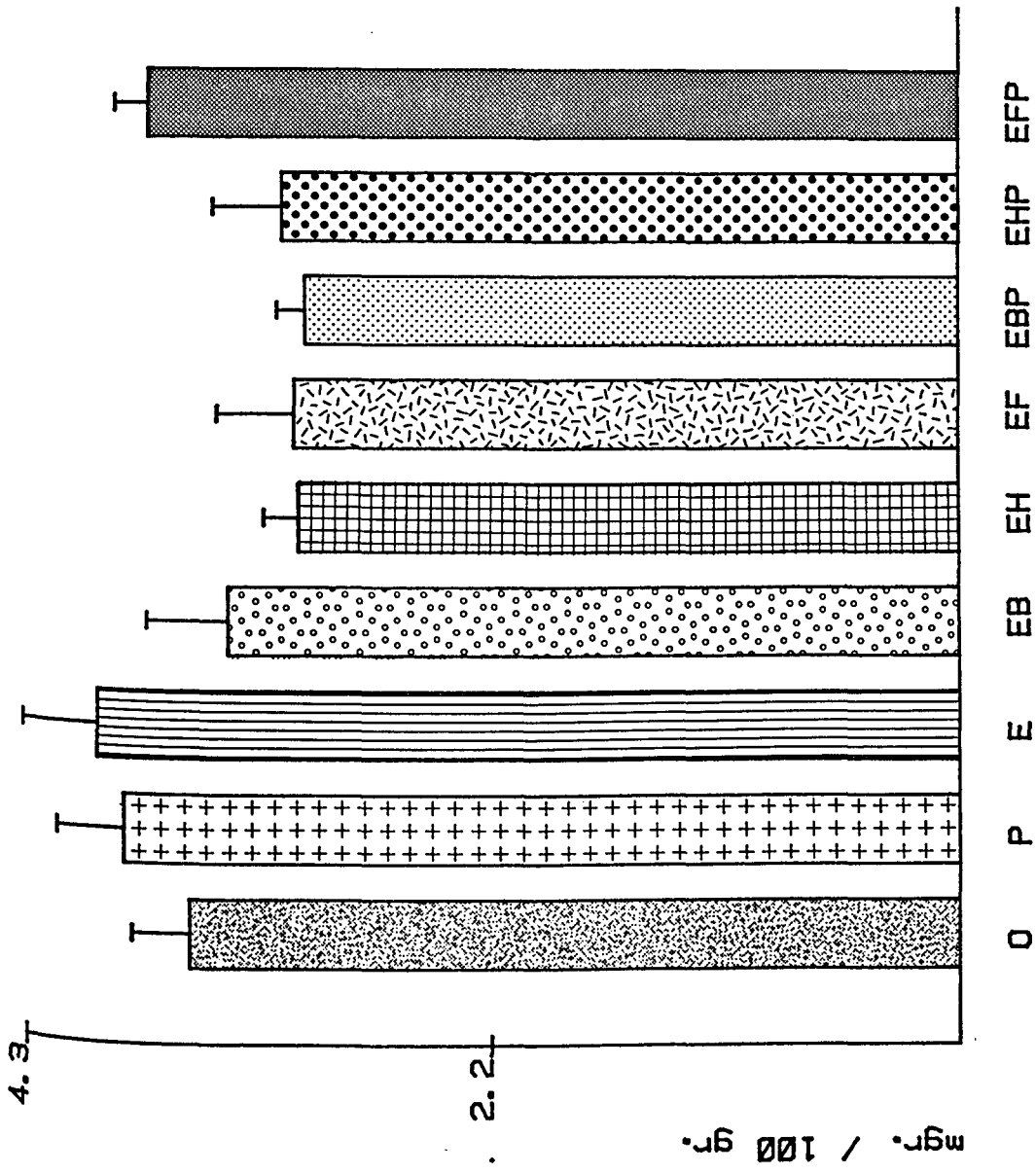
ANÁLISIS DE LA VARIANZA				"F"	P
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		MUESTRAS		
	GRUPOS			SNEDECOR	
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	63	4,15	< 0,01	

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
P - EH	6,416	< 0,01
E - EH	6,105	< 0,01
O - EH	4,892	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LI. Análisis estadístico de los pesos absolutos de adenohipofísis.

FIG. 72 PESO ABSOLUTO DE ADENOHIPOFISIS



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	63	1,53	N.S.

Tabla LII. Análisis estadístico de los pesos relativos de adenohipófisis.

FIG. 73 PESO RELATIVO DE ADENOHIPOFISIS

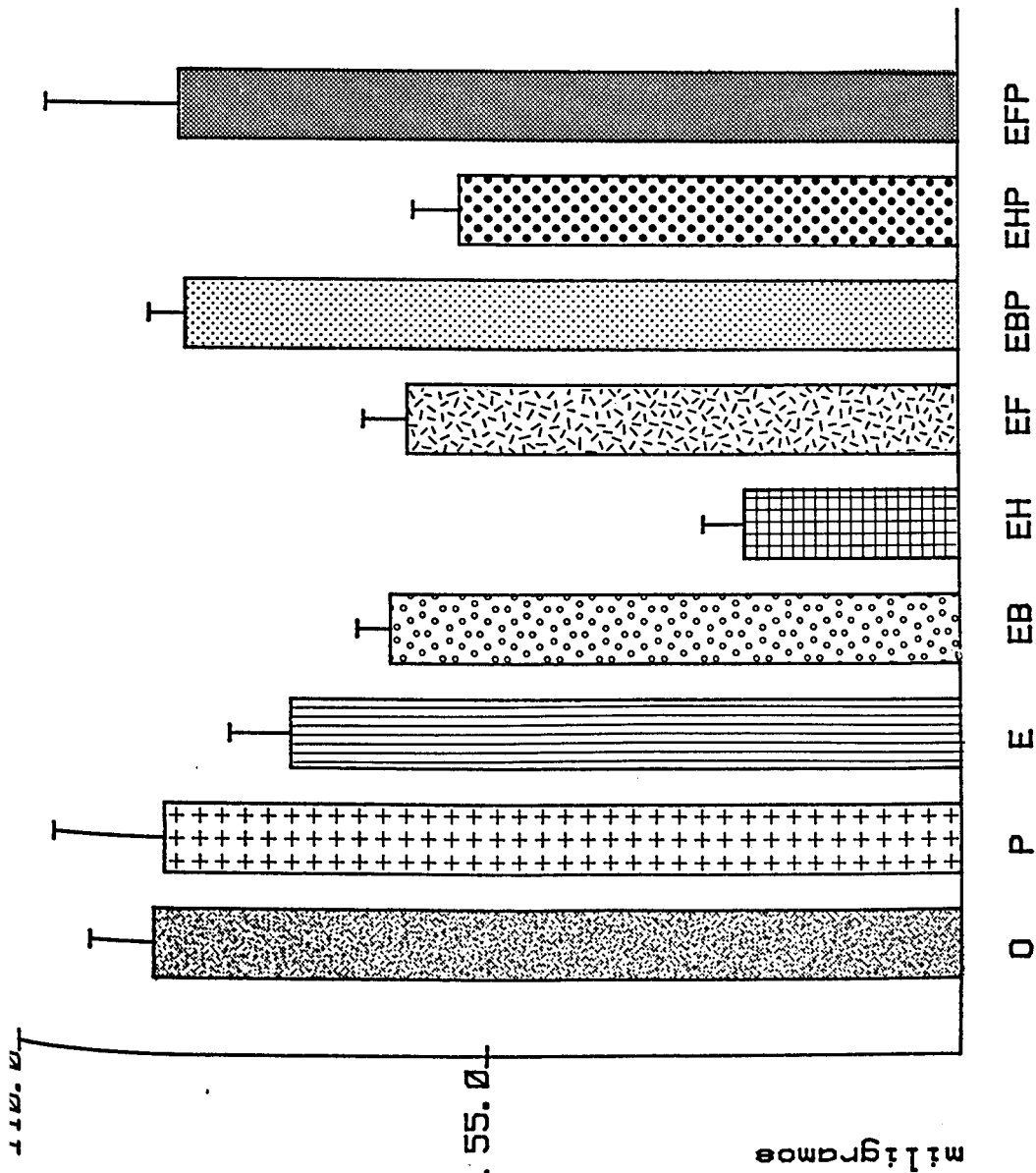


FIG. 74 PESO ABSOLUTO DE OVARIOS

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	42	7,69	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
O - EH	8,062		< 0,01
P - EH	8,335		< 0,01
EFP - EH	8,154		< 0,01
EBP - EH	8,054		< 0,01
E - EH	5,798		< 0,01
EB - EH	5,310		< 0,01
EF - EH	4,627		< 0,01
EHP - EH	3,920		< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LIII. Análisis estadístico de los pesos absolutos de ovarios.

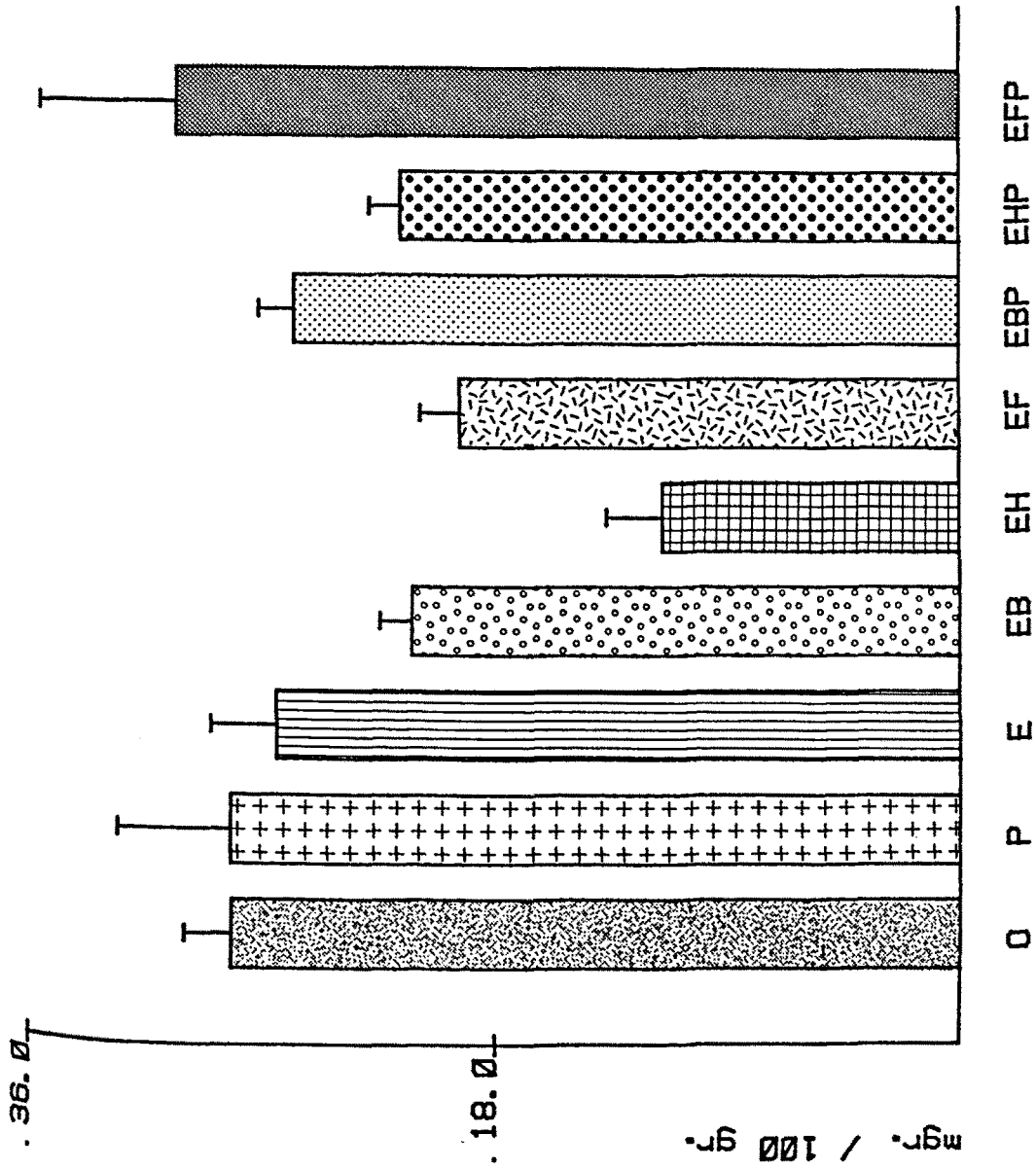


FIG. 75 PESO RELATIVO DE OVARIOS

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
0; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	8	42	4,42	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EFP - EH	6,858	< 0,01
P - EH	6,050	< 0,01
0 - EH	5,741	< 0,01
E - EH	4,814	< 0,05
EBP - EH	5,208	< 0,01
EB - EH	3,662	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LIV. Análisis estadístico de los pesos relativos de ovarios.

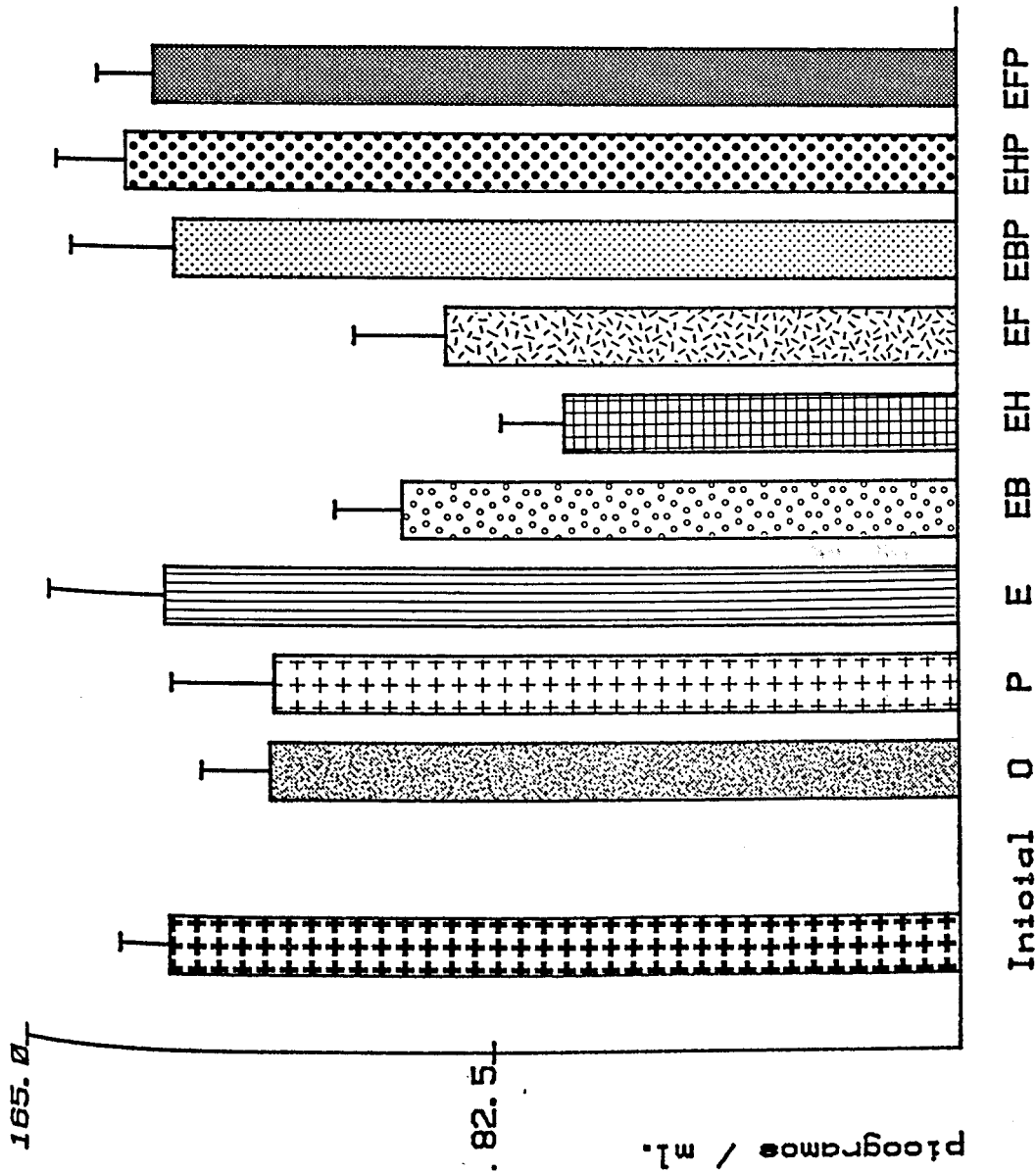


FIG. 76 ESTRADIOL PLASMÁTICO

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
O; P; E; EB; EH;	8	55	3,36	< 0,01
EF; EBP; EHP; EFP				

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EHP - EH	4,922	< 0,05
EFP - EH	4,880	< 0,05
E - EH	4,951	< 0,05
EBP - EH	4,369	< 0,05
O - EH	3,987	< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LV. Análisis estadístico de los niveles finales de estradiol sérico.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
Inicial; O; P; E; EB; EH; EF; EBP; EHP; EFP	9	64	3,60	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
EHP - EH	5,109	< 0,05
EFP - EH	5,065	< 0,05
E - EH	5,139	< 0,05
Inicial - EH	5,552	< 0,01
EBP - EH	4,535	< 0,05
O - EH	4,131	< 0,05
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

Tabla LVI. Análisis estadístico de los niveles de estradiol iniciales y finales.

3. SERIE III

Objetivo :

- Estudiar si la influencia de la glándula pineal sobre el desarrollo de tumores mamarios hormonodependientes, puede producirse en base a acciones antiestrogénicas de las secreciones pineales a nivel del propio tumor. Para ello, al igual que en la serie experimental anterior, partimos de animales con tumores mamarios inducidos por DMBA, distribuidos en seis grupos homogéneos en cuanto a su peso corporal y superficie tumoral (Figura 77; Tablas LVIII y LX). Seguidamente fueron ovariectomizados y sometidos a distintas maniobras experimentales capaces de potenciar o suprimir los efectos de la actividad pineal. Todos los animales recibieron diariamente, desde el momento de la ovariectomía, 10 microgramos / rata de fosfato de poliestradiol.

3.1 - Peso corporal

Las Tablas LVII, LVIII y LIX y las Figuras 77, 78 y 79 recogen las variaciones experimentadas en el peso corporal en los diferentes grupos experimentales. A partir de la segunda semana se aprecia un significativo descenso ponderal en los animales del grupo CEH con respecto a todos los demás grupos, que se hace más marcado en las semanas siguientes (semanas 4ª a 9ª, CEH vs C, CP, CEF, CEHP y CEFP, $p < 0,01$). En las últimas semanas se aprecia también un descenso en el peso corporal de los animales de los grupos CEF y CEHP, estadísticamente significativo con respecto a los demás grupos experimentales (CEF y CEHP vs C, $p < 0,05$; CEF y CEHP vs CP, $p < 0,01$; CEF vs CEFP, $p < 0,01$; CEHP vs CEFP, $p < 0,05$).

3.2 - Evolución de la superficie tumoral

Para su estudio aplicamos los mismos criterios descritos para la serie II. Los resultados aparecen en las Figuras 80, 81 y 82 y en las Tablas LX y LXI. Como datos más significativos destacaremos los siguientes :

a) La asociación de ceguera más subnutrición en los animales castrados y tratados con estradiol provocó una reducción de la superficie tumoral, significativa con respecto a los animales pinealectomizados, ya desde la tercera semana de instaurado el tratamiento (CEH vs CEHP y CP, $p < 0,05$). En la novena semana (última controlada) la superficie tumoral de los CEH era significativamente más baja que en los restantes grupos, a excepción del CEF (CEH vs C y CP, $p < 0,005$; CEH vs CEHP y CEFP, $p < 0,05$).

b) El crecimiento tumoral en el conjunto de animales sometidos a maniobras potenciadoras de las acciones pineales (grupos CEH y CEF) fue significativamente menor que en los pinealectomizados (CP, CEFP y CEHP), desde la tercera semana de iniciados los tratamientos (Tabla LXI).

c) A partir de la sexta semana de practicada la castración asociada a maniobras potenciadoras de la actividad pineal y tratamiento con estradiol (grupos CEH y CEF), estos animales mostraron una superficie tumoral inferior a la de las ratas castradas y tratadas con estradiol, pero que no sufrieron manipulaciones modificadoras de la actividad pineal (C vs CEH y CEF, $p < 0,005$ en la 6ª semana y $p < 0,001$ de la 7ª a la 9ª).

d) La Figura 82 muestra como los animales CEF y CEH mantienen unos valores de superficie tumoral inferiores a los iniciales, aunque no se llega a alcanzar una total regresión tumoral. En los demás casos la superficie tumoral crece, alcanzando en la 9ª semana valores medios superiores a 2,5 veces el inicial en todos los casos.

3.3 - Número de tumores

Como puede apreciarse en la Tabla LXII no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de tumores de los animales de los grupos C, CP, CEF, CEHP y CEFP. Sin embargo, los animales del grupo CEH mostraron una paulatina reducción en su número de tumores (Figura 83), alcanzando en la 5ª semana diferencias significativas con respecto a los C ($p < 0,05$), extendiéndose estas diferencias, en la 7ª semana, a CEFP, CP y CEHP ($p < 0,05$ en todos los casos).

3.4 - Mortalidad

No hallamos diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los seis grupos experimentales (Figura 84, Tabla LXIII).

3.5 - Características anatomopatológicas de los tumores mamarios

Las características anatomopatológicas iniciales de los tumores mamarios inducidos por DMBA han sido descritas en la serie II. Al igual que en las anteriores series experimentales, estudiamos sobre los tumores obtenidos en las autopsias, cinco diagnósticos anatomopatológicos :

adenocarcinoma (AC), fibroadenoma (FA), nódulo alveolar hiperplásico (NAH), hiperplasia ductal (HD) y presencia de signos de regresión (SR). Las distintas maniobras experimentales practicadas no influyeron sobre la incidencia de los cuatro primeros parámetros (AC, FA, NAH y HD). Por el contrario sí encontramos diferencias significativas en cuanto a la incidencia de signos de regresión ($X^2 = 10,88$, $p < 0,05$), que en los animales pinealectomizados (CP, CEHP y CEF) aparecieron con menor frecuencia que la teórica, mientras que lo contrario ocurrió en los animales de los grupos CEF y CEH (Tablas LXIV y LXV).

Comparando las características anatomopatológicas inicial y final de los tumores, cabe citar, como hecho más notable, el aumento de la incidencia de los signos de regresión en los grupos de animales sometidos a maniobras potenciadoras de la actividad pineal (CEH y CEF), apareciendo una reducción de su incidencia en los grupos pinealectomizados (Tablas XLI, LXIV y LXV).

Al final de este apartado de resultados se incluye la descripción morfológica de estos tumores, así como de los controles citológicos semanales.

3.6 - Características anatomopatológicas de las mamas no tumorales

El estudio inicial de las mamas no tumorales, al igual que el de las mamas tumorales, fue descrito en la serie II.

En el estudio de las mamas macroscópicamente no

tumorales, obtenidas en las autopsias al final del experimento, no hallamos diferencias entre los seis grupos experimentales en cuanto a la incidencia de nódulos alveolares hiperplásicos o hiperplasias ductales. Sin embargo el diagnóstico de normalidad fue, en las mamas de los animales de los grupos CEH y CEF, especialmente en estos últimos, más frecuente de la esperada en el caso de que ninguna de las maniobras experimentales hubiera tenido una incidencia específica sobre estos hallazgos. Lo contrario fue apreciado en los restantes grupos experimentales (Tabla LXVI).

Comparando estos hallazgos con los obtenidos en el estado inicial, puede apreciarse un descenso en el porcentaje de mamas histológicamente normales en los animales pinealectomizados (CP, CEHP y CEFP), así como un aumento en la incidencia de hiperplasia ductal en estos mismos animales.

3.7 - Distribución regional de los tumores

En el "pool" inicial de animales con tumores, la distribución de los mismos siguió un patrón idéntico al descrito en la segunda serie experimental, caracterizada por una mayor incidencia de los tumores en las mamas cervicales, seguidas de las inguinales (mamas cervicales - 37 tumores; mamas torácicas - 8; mamas abdominales - 8; mamas inguinales - 23; análisis entre las 8 posibles localizaciones $X^2 = 31,79$, $p < 0,001$; análisis considerando las cuatro localizaciones básicas $X^2 = 30,63$, $p < 0,001$) (Figura 85 y Tabla LXVII). No encontramos, sin embargo, localizaciones selectivas cuando analizamos la distribución tumoral al final del experimento, nueve semanas después de instaurados los tratamientos (Tabla LXVIII).

3.8 - Concentración de receptores estrogénicos a nivel del tejido tumoral mamario

Dado que para la medida de los receptores estrogénicos se precisa una cantidad de tejido tumoral no inferior a 500 mgr. y en la práctica totalidad de los animales del grupo CEH los tumores sufrieron una gran regresión en su volúmen o incluso desaparecieron, sólo pudimos realizar la medida en un caso. Hecha esta salvedad, el resultado más destacable es la reducción en la concentración de receptores estrogénicos en los animales del grupo CEF, tanto con respecto al valor inicial (Inicial vs CEF, $p < 0,002$), como con los valores finales de los grupos de animales pinealectomizados (CEF vs CP, CEFP y CEHP, $p < 0,05$). El conjunto de animales pinealectomizados (grupos CP, CEHP y CEFP) no mostró diferencias con respecto al valor inicial (Figura 86; Tablas LXIX, LXX y LXXI).

3.9 - Estudio de la afectación del eje hipófiso-gonadal

- Peso hipofisario. La hiperactividad pineal indujo una reducción del peso absoluto de las adenohipófisis, presentando los animales del grupo CEF pesos inferiores a los restantes grupos experimentales (CEF vs C, CP y CEFP, $p < 0,01$; CEF vs CEHP, $p < 0,05$). Esta reducción fue aún mayor en los animales CEH que tuvieron valores significativamente más bajos que los del grupo CEF ($p < 0,01$) y, por supuesto, que los restantes grupos ($p < 0,01$) (Figura 87 y Tablas LXXII y LXXIII). Considerando los pesos relativos, el grupo CEH fue también el que mostró valores más bajos (CEH vs CEHP, CP, CEFP y C, $p < 0,01$), por debajo incluso de los hallados en el otro grupo de animales con maniobras potenciadoras de la pineal (CEH vs CEF, $p < 0,05$). Entre los animales

ciegos y con exposición crónica al frío, no encontramos diferencias en función de la presencia o no de la pineal (Figura 88 y Tablas LXXII y LXXIV).

- Peso uterino. El peso uterino fue determinado tanto en fresco como en seco, tras deshidratación en estufa de cultivos. En ambos casos el dato más importante, en cuanto a valores absolutos, es la reducción ponderal experimentada por los animales CEH, que mostraron los pesos uterinos más bajos ($p < 0,01$ con respecto a todos). Los animales del grupo CEF presentaron pesos también inferiores a los demás grupos experimentales, a excepción del grupo CEH (CEF vs C, CP, CEHP y CEFP, $p < 0,01$) (Figuras 89 y 91; Tablas LXXII, LXXV y LXXVII). En cuanto a los pesos relativos en fresco, no hubo diferencias entre los grupos CEF y CEH, siendo en ambos casos los pesos uterinos menores que en los restantes grupos experimentales ($p < 0,01$ en todos los casos) (Figura 90; Tablas LXXII y LXXVI). Considerando los pesos relativos de úteros en seco, los resultados fueron semejantes a los ya anteriormente comentados (CEH vs C, CP, CEHP y CEFP, $p < 0,01$; CEF vs C y CP, $p < 0,05$; CEF vs CEFP y CEHP, $p < 0,01$), aunque en este caso el valor más bajo de nuevo correspondió al grupo CEH (CEH vs CEF, $p < 0,05$) (Figura 92; Tablas LXXII y LXXVIII).

- Estradiol. Realizamos la medida de la concentración de estradiol circulante en estos animales castrados que recibían estradiol exógeno, con el fin de verificar nuestro objetivo de que no existieran diferencias entre los seis grupos experimentales en la tasa circulante de esteroides. El análisis de la varianza muestra que efectivamente se cumplió este objetivo ($F = 2,30$, $p - N.S.$) (Figura 93; Tablas LXXII y LXXIX).

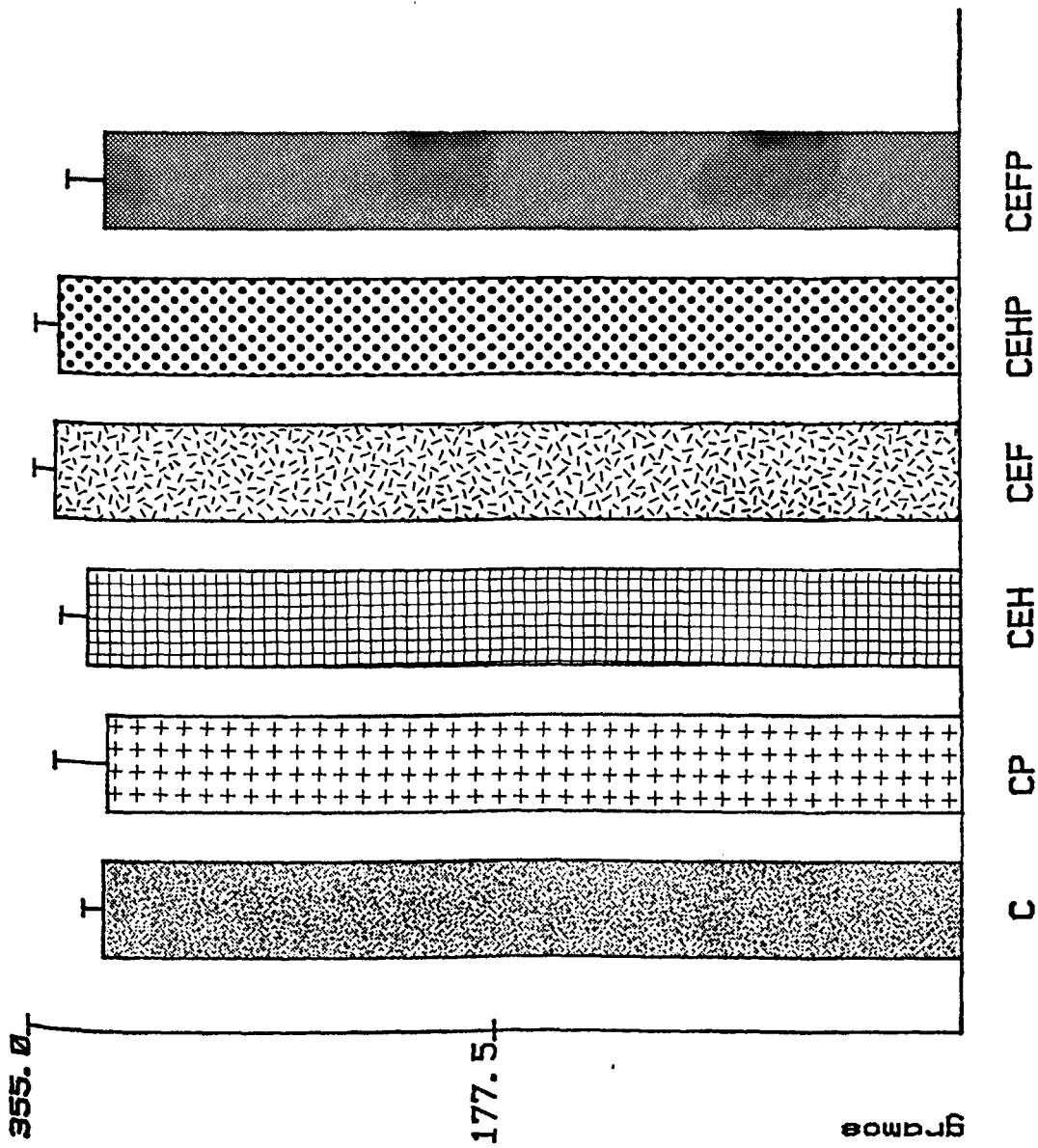
3.10 - Control de actividad pineal

Al igual que en las series experimentales precedentes utilizamos como medida de la actividad pineal el estudio histológico de la glándula. El comentario de este estudio se encuentra al final del apartado de resultados.

GRUPO	PESO INICIAL	PESO 1ª SEMANA	PESO 2ª SEMANA	PESO 3ª SEMANA	PESO 4ª SEMANA
C	325,33 ± 7,51 ⁹	307,00 ± 7,52	303,77 ± 6,86	315,55 ± 7,59	325,22 ± 7,38
CP	323,87 ± 20,15 ⁸	322,62 ± 21,42	309,87 ± 19,93	310,25 ± 20,26	321,87 ± 20,06
CEH	331,30 ± 10,09 ¹⁰	314,80 ± 10,15	287,00 ± 9,30	272,70 ± 9,73	252,00 ± 9,59
CEF	344,33 ± 9,24 ⁹	336,55 ± 11,19	333,11 ± 10,36	337,22 ± 9,35	338,77 ± 8,20
CEHP	343,00 ± 10,24 ⁷	332,71 ± 10,30	320,00 ± 10,85	315,57 ± 10,91	314,28 ± 11,14
CEFP	325,00 ± 14,51 ⁷	317,71 ± 10,97	313,71 ± 8,79	316,00 ± 8,16	323,42 ± 7,57
	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 0,56 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 0,82 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 2,01 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 3,78 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 8,54 P < 0,01

GRUPO	PESO 5ª SEMANA	PESO 6ª SEMANA	PESO 7ª SEMANA	PESO 8ª SEMANA	PESO 9ª SEMANA (final)
C	326,22 ± 9,69	336,00 ± 9,71	344,11 ± 10,00	345,75 ± 12,31 ⁸	341,37 ± 12,74
CP	331,75 ± 18,65	339,75 ± 17,31	351,00 ± 15,10	359,50 ± 14,17	369,62 ± 11,78
CEH	234,50 ± 9,70	222,50 ± 8,02	210,22 ± 7,56 ⁹	199,50 ± 7,72 ⁸	183,87 ± 7,56
CEF	335,22 ± 7,44	331,88 ± 7,20	321,77 ± 6,54	312,77 ± 6,26	300,75 ± 6,40 ⁸
CEHP	314,28 ± 11,14	310,85 ± 11,00	309,00 ± 13,87 ⁶	313,16 ± 8,50	309,66 ± 9,23
CEFP	332,42 ± 7,40	342,28 ± 7,37	344,85 ± 7,70	350,57 ± 8,95	356,28 ± 9,83
	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 13,85 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 22,11 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 42 F ² = 29,29 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 40 F ² = 35,49 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 39 F ² = 48,50 P < 0,01

Tabla LVII. Evolución del peso corporal. Se indican media ± error "standard" de la media, así como el análisis de la varianza entre los seis grupos para los valores de cada semana. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho del recuadro de cada grupo.



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	44	0,56	N.S.

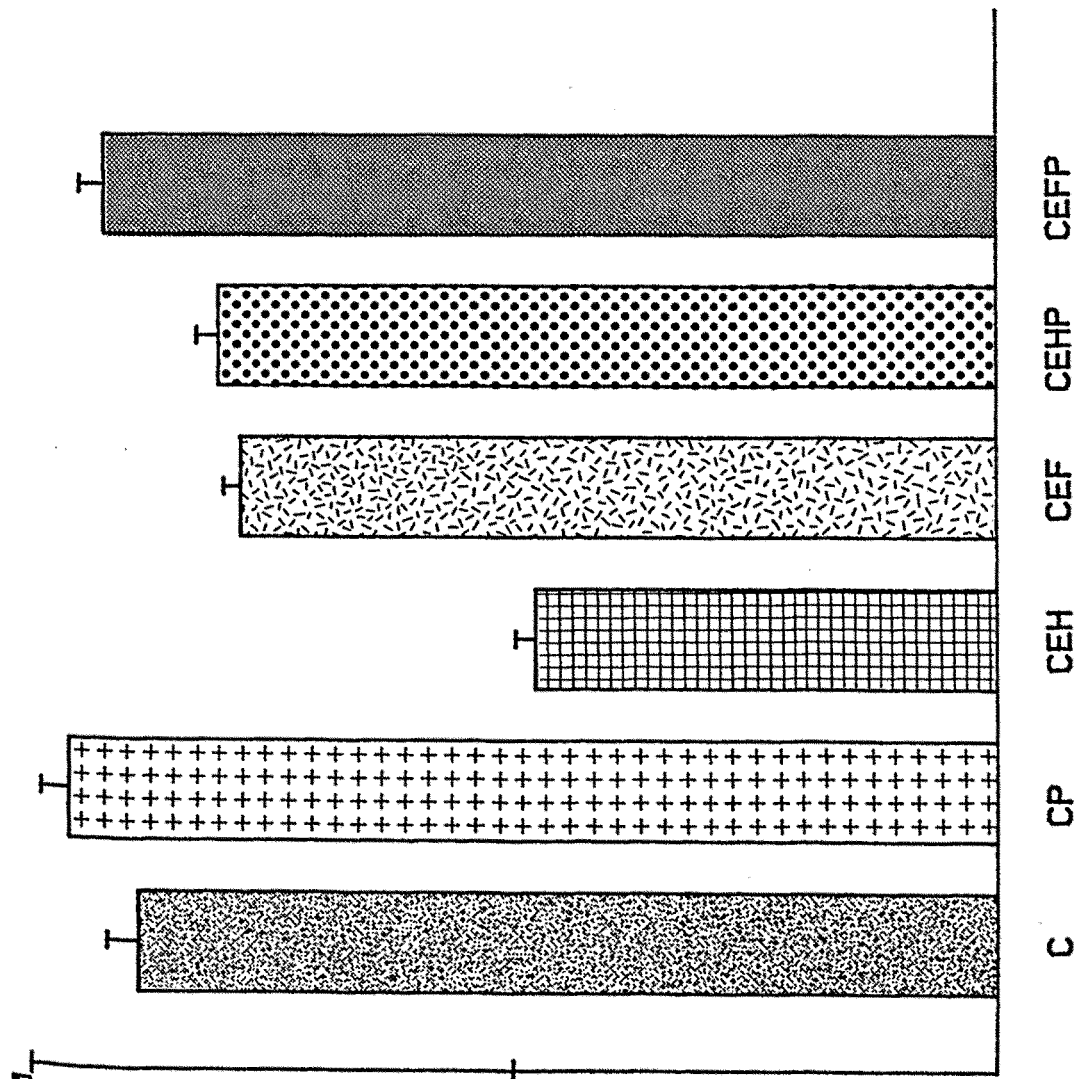
Tabla LVIII. Análisis estadístico del peso corporal inicial.

FIG. 77 PESO CORPORAL INICIAL

385.0

192.5

gramos



ANÁLISIS DE LA VARIANZA			
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"
	GRUPOS	MUESTRAS	
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	48,50
			P < 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
CP - CEH	19,325	< 0,01
CP - CEF	7,165	< 0,01
CP - CEHP	5,775	< 0,01
CEFP - CEH	17,329	< 0,01
CEFP - CEF	5,581	< 0,01
CEFP - CEHP	4,359	< 0,05
C - CEH	16,386	< 0,01
C - CEF	4,226	< 0,05
C - CEHP	3,054	< 0,05
CEHP - CEH	12,116	< 0,01
CEH - CEH	12,160	< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LIX. Análisis estadístico del peso corporal final.

FIG. 78 PESO CORPORAL FINAL

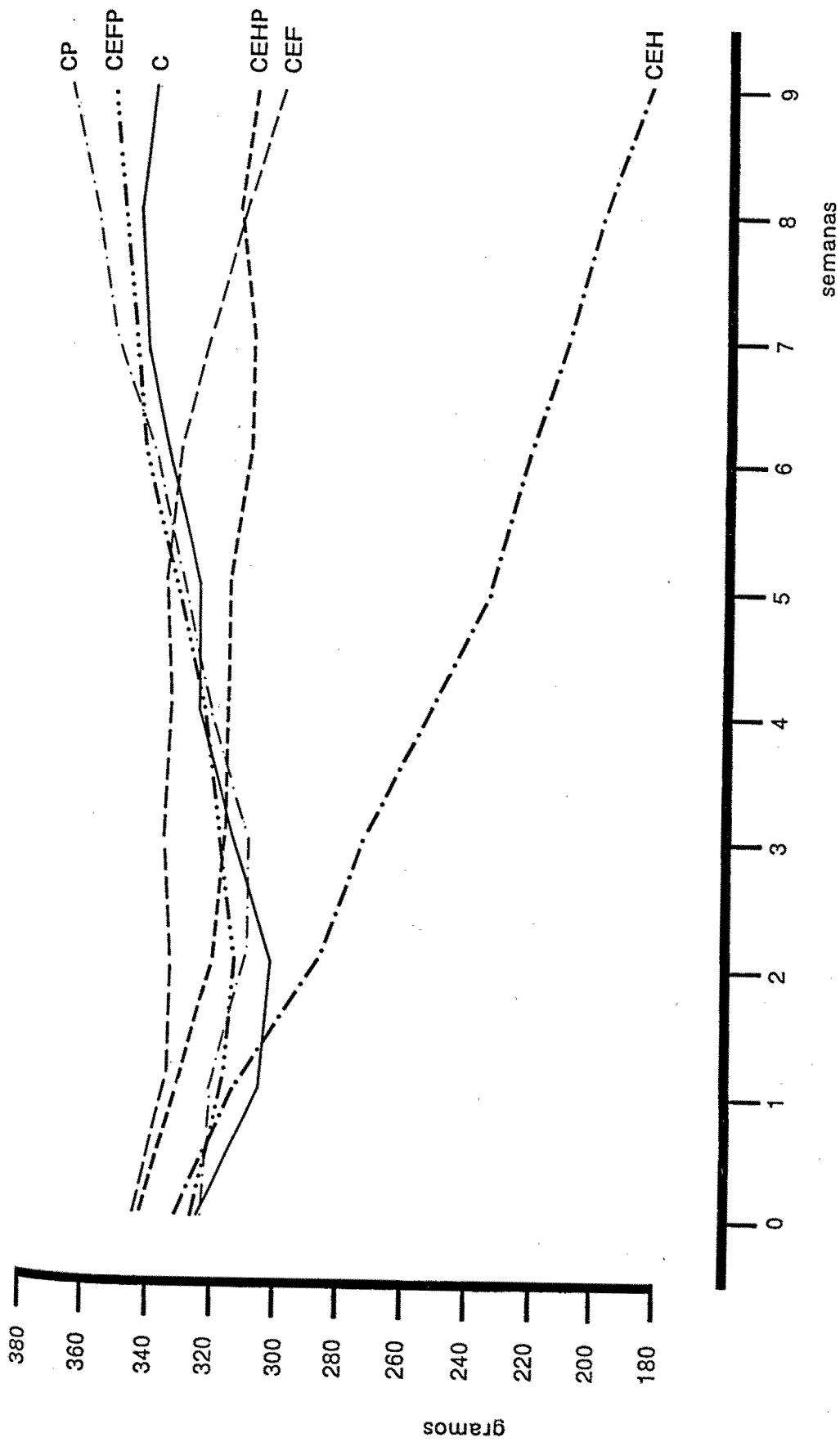


Fig. 79. Evolución semanal del peso corporal.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)								
	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4				
C	1,872 ± 0,27 ⁹	2,038 ± 0,27	2,092 ± 0,32	2,464 ± 0,80	3,070 ± 0,90				
CP	1,331 ± 0,24 ⁸	2,391 ± 0,39	2,742 ± 0,36	3,164 ± 0,31	3,772 ± 0,42				
CEH	1,256 ± 0,22 ¹⁰	1,290 ± 0,30	1,592 ± 0,57	1,594 ± 0,75	1,887 ± 1,02				
CEF	1,959 ± 0,16 ⁹	1,869 ± 0,30	1,555 ± 0,47	1,767 ± 0,73	1,833 ± 0,72				
CEHP	1,721 ± 0,18 ⁷	2,438 ± 0,47	4,165 ± 1,24	4,520 ± 1,38	5,228 ± 1,52				
CEFP	1,896 ± 0,37 ⁷	2,945 ± 1,11	3,379 ± 1,09	3,913 ± 1,14	4,708 ± 1,40				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"									
	n = 50 H = 10,757 P - N.S.	n = 50 H = 5,941 P - N.S.	n = 50 H = 9,883 P - N.S.	n = 50 H = 12,893 P < 0,025	n = 50 H = 14,648 P < 0,025				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"									
GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P
						CEHP-CEH CEH-CP	< 0,05 < 0,05	CEHP-CEH CEH-CP	< 0,05 < 0,05
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.									

Tabla LX. Evolución semanal de la superficie tumoral. Se indica media ± error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho. Análisis estadístico.

GRUPO	SUPERFICIE TUMORAL (cm ²)								
	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9				
C	4,414 ± 0,94	5,155 ± 1,19	5,998 ± 1,37	6,083 ± 1,50 ⁸	6,191 ± 1,66				
CP	3,989 ± 0,61	4,197 ± 0,68	4,537 ± 0,81	5,107 ± 1,11	6,384 ± 1,64				
CEH	1,559 ± 0,89	0,992 ± 0,57	0,663 ± 0,52 ⁹	0,294 ± 0,29 ⁸	0,294 ± 0,29				
CEF	1,723 ± 0,63	1,319 ± 0,43	0,973 ± 0,33	1,036 ± 0,37	1,399 ± 0,45 ⁸				
CEHP	5,887 ± 1,60	6,602 ± 1,95	6,176 ± 2,68 ⁶	6,088 ± 3,32	6,785 ± 4,42				
CEFP	5,363 ± 1,45	5,926 ± 1,56	5,499 ± 1,59	6,404 ± 2,37	6,805 ± 3,10				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"									
	n = 50 H = 16,937 P < 0,005	n = 50 H = 23,277 P < 0,005	n = 48 H = 25,908 P < 0,005	n = 46 H = 24,906 P < 0,005	n = 45 H = 20,795 P < 0,005				
ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"									
GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P	GRUPOS	P
CEHP-CEH	< 0,05	CEHP-CEH	< 0,02	C-CEH	< 0,005	C-CEH	< 0,002	C-CEH	< 0,005
CEH-CP	< 0,05	CEFP-CEH	< 0,05	C-CEF	< 0,05	C-CEF	< 0,05	CP-CEH	< 0,005
		C-CEH	< 0,05	CP-CEH	< 0,02	CP-CEH	< 0,01	CEFP-CEH	< 0,05
				CEHP-CEH	< 0,05	CEFP-CEH	< 0,02	CEHP-CEH	< 0,05
				CEFP-CEH	< 0,05				
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.									

Tabla LX (continuación).

ANÁLISIS NO PARAMÉTRICO DE CONTRASTES MÚLTIPLES TEST "H DE KRUSKAL-WALLIS "			
SEMANA	GRUPOS COMPARADOS	H	P
3	C vs CEH; CEF	1,012	N.S.
	C vs CP; CEHP; CEFP	1,755	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	3,521	< 0,025
4	C vs CEH; CEF	1,422	N.S.
	C vs CP; CEHP; CEFP	1,531	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	3,787	< 0,01
5	C vs CEH; CEF	2,431	N.S.
	C vs CP; CEHP; CEFP	0,290	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	3,503	< 0,025
6	C vs CEH; CEF	3,342	< 0,005
	C vs CP; CEHP; CEFP	0,202	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	4,568	< 0,001
7	C vs CEH; CEF	3,954	< 0,001
	C vs CP; CEHP; CEFP	0,392	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	4,523	< 0,001
8	C vs CEH; CEF	3,914	< 0,001
	C vs CP; CEHP; CEFP	0,688	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	4,252	< 0,001
9	C vs CEH; CEF	3,529	< 0,001
	C vs CP; CEHP; CEFP	0,696	N.S.
	CP; CEHP; CEFP vs CEH; CEF	3,635	< 0,01

Tabla LXI. Análisis no paramétrico de contrastes múltiples de la superficie tumoral (test "H de Kruskal-Wallis").

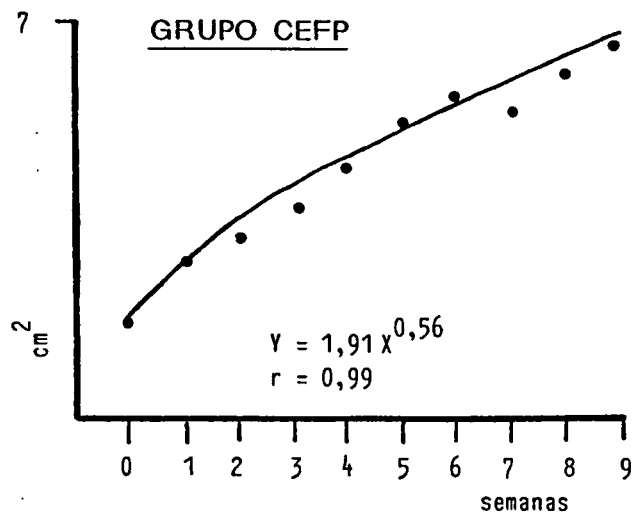
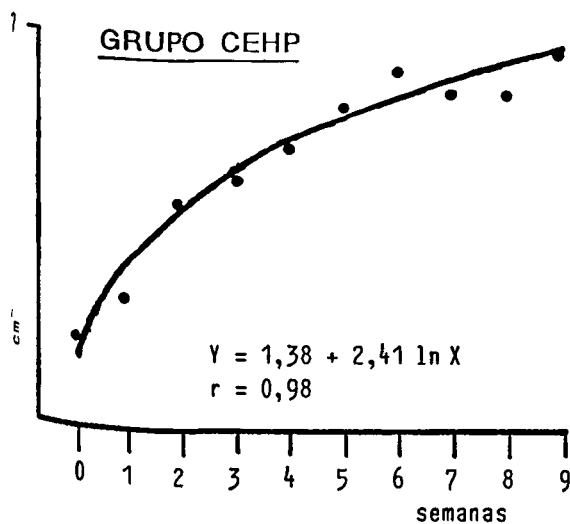
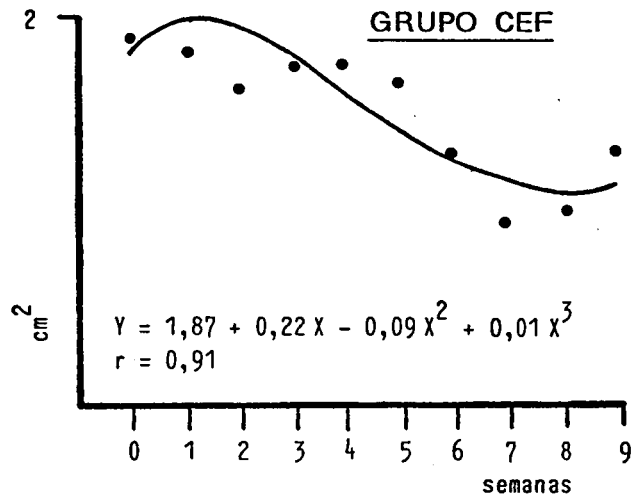
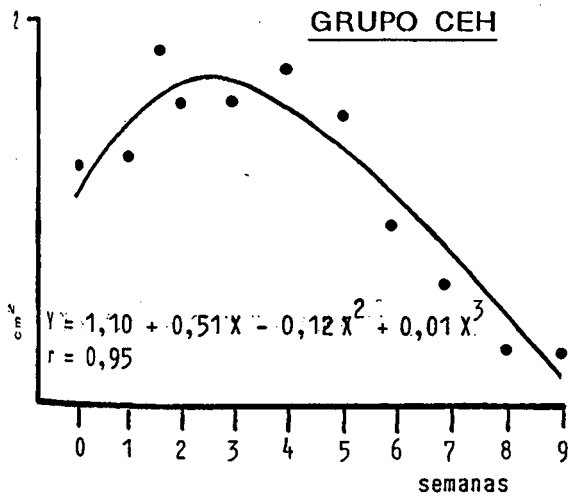
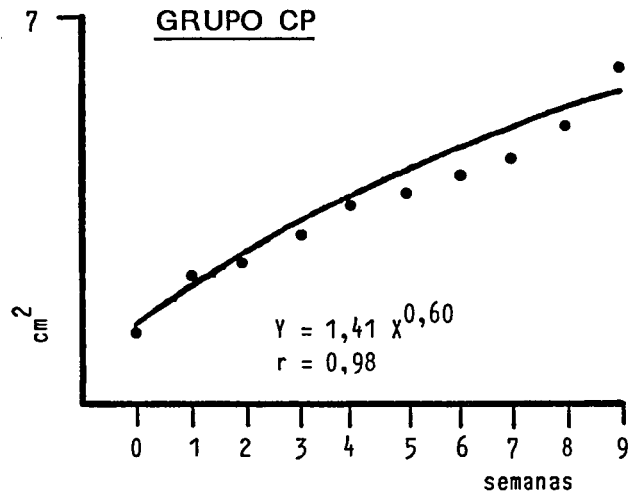
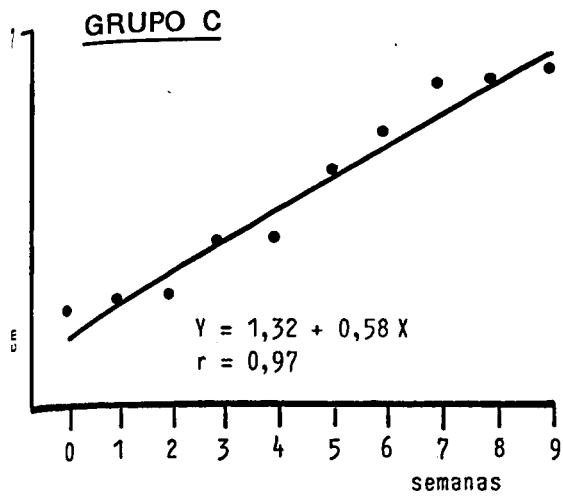


Fig. 80. Representación gráfica y expresión matemática de la evolución de la superficie tumoral en los distintos grupos experimentales. La bondad del ajuste de las ecuaciones a los valores reales de la superficie tumoral en cada semana se expresa mediante el coeficiente de correlación (r).

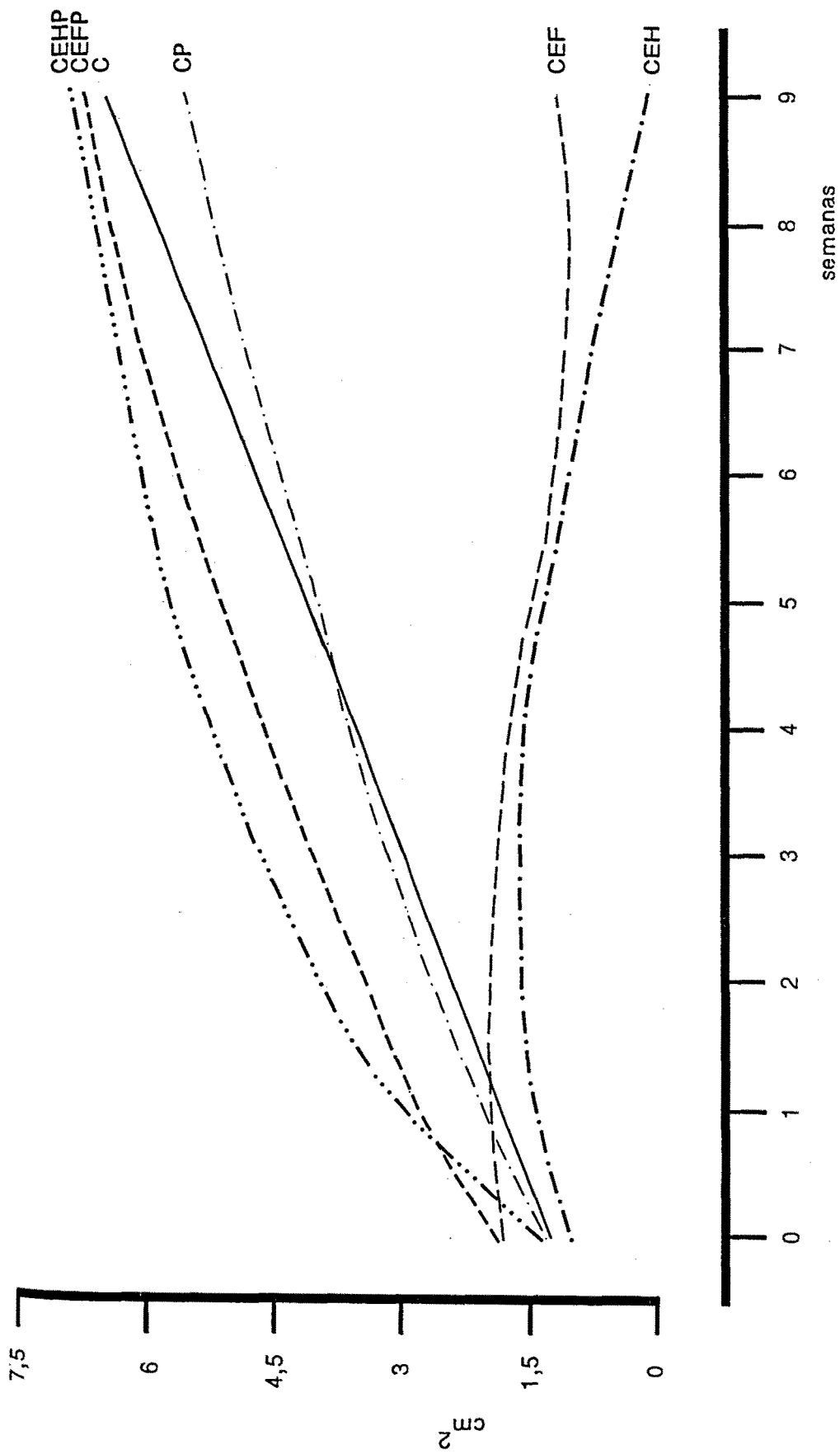


Fig. 81. Representación gráfica de las curvas que definen la evolución de la superficie tumoral media de los distintos grupos experimentales.

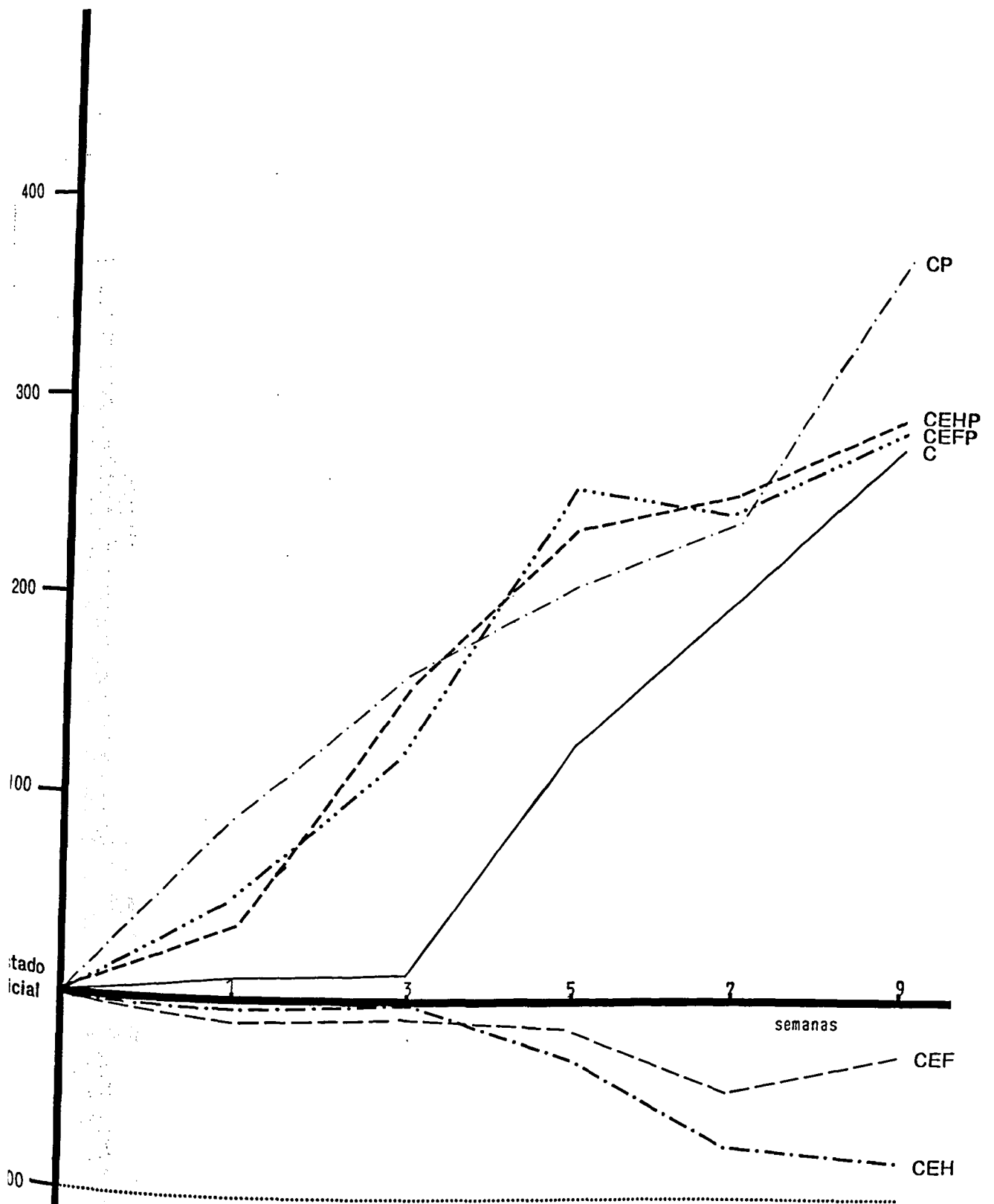


Fig. 82. Representación gráfica de la evolución de la superficie tumoral según el % de incremento y/o decremento de la superficie de los tumores, respecto del tamaño inicial.

GRUPO	NUMERO DE TUMORES									
	SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4					
C	1,44 ± 0,29 ⁹	1,66 ± 0,37	1,77 ± 0,36	1,66 ± 0,28	1,66 ± 0,28					
CP	1,38 ± 0,26 ⁸	1,50 ± 0,32	1,50 ± 0,32	1,50 ± 0,32	1,50 ± 0,32					
CEH	1,40 ± 0,22 ¹⁰	1,50 ± 0,22	1,20 ± 0,13	1,10 ± 0,10	0,80 ± 0,13					
CEF	1,88 ± 0,20 ⁹	1,77 ± 0,14	1,44 ± 0,17	1,44 ± 0,17	0,88 ± 0,26					
CEHP	1,43 ± 0,29 ⁷	1,85 ± 0,34	1,85 ± 0,34	1,85 ± 0,34	1,85 ± 0,34					
CEFP	1,43 ± 0,29 ⁷	1,85 ± 0,46	1,85 ± 0,46	1,85 ± 0,46	1,85 ± 0,46					
ANALISIS DE LA VARIANZA										
	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 0,60 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 0,27 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 0,82 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 1,09 P - N.S.	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 2,62 P < 0,05					
ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"										
	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05
										CEFP-CEH
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.										

Tabla LXII. Evolución semanal del número de tumores. Se indica media + error "standard" de la media. El número de casos aparece en el ángulo superior derecho del recuadro de cada grupo. Análisis estadístico.

GRUPO	NUMERO DE TUMORES									
	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9					
C	2,11 ± 0,30	2,11 ± 0,26	2,11 ± 0,26	2,12 ± 0,29 ⁸	2,50 ± 0,46					
CP	1,75 ± 0,52	2,37 ± 0,75	2,37 ± 0,75	3,12 ± 1,04	3,25 ± 1,06					
CEH	0,70 ± 0,15	0,50 ± 0,16	0,33 ± 0,16 ⁹	0,25 ± 0,16 ⁸	0,25 ± 0,16					
CEF	1,00 ± 0,28	1,00 ± 0,28	1,22 ± 0,22	1,22 ± 0,32	1,62 ± 0,65 ⁸					
CEHP	1,85 ± 0,34	1,85 ± 0,34	2,00 ± 0,25 ⁶	2,16 ± 0,40	2,50 ± 0,72					
CEFP	1,85 ± 0,46	2,14 ± 0,59	2,42 ± 0,75	3,00 ± 0,84	3,14 ± 0,96					
ANALISIS DE LA VARIANZA										
	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 2,85 P < 0,05	f ₁ = 5 f ₂ = 44 F ² = 3,39 P < 0,05	f ₁ = 5 f ₂ = 42 F ² = 3,49 P < 0,01	f ₁ = 5 f ₂ = 40 F ² = 3,44 P < 0,05	f ₁ = 5 f ₂ = 39 F ² = 2,48 P < 0,05					
ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"										
	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,05
		C-CEH		CP-CEH C-CEH		CEFP-CEH CP-CEH C-CEH CEHP-CEH		CP-CEH CEFP-CEH		CP-CEH
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.										

Tabla LXII (continuación).

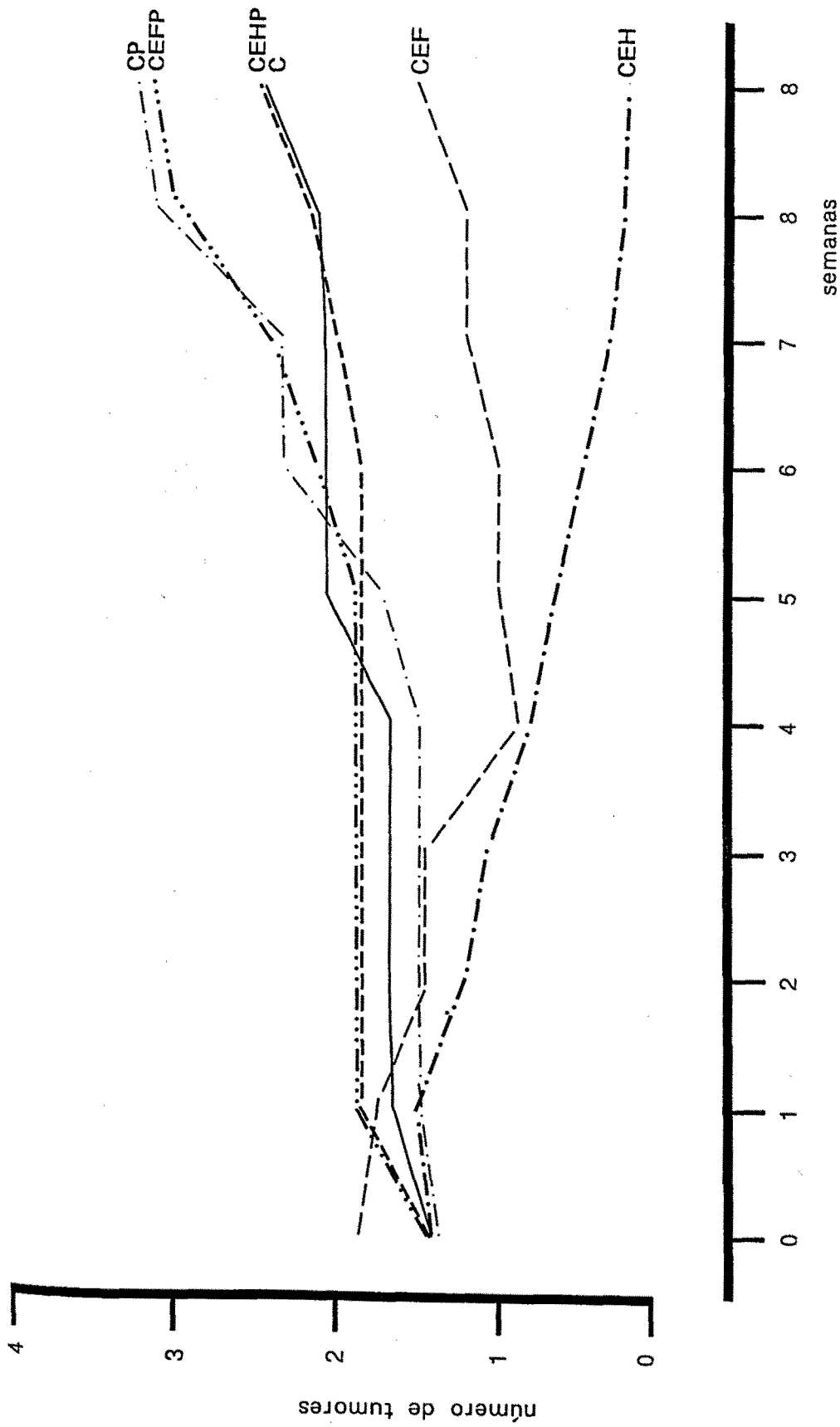


Fig. 83. Representación gráfica de la evolución semanal del número de tumores.

GRUPO	NUMERO DE ANIMALES FALLECIDOS	NUMERO TEORICO	% DE ANIMALES FALLECIDOS
C	1	0,9	11
CP	0	0,8	0
CEH	2	0,9	22
CEF	1	1	10
CEHP	1	0,7	14
CEFP	0	0,7	0
$X^2 = 2,98$			$v = 5$
			P - N.S.

Tabla LXIII. Mortalidad de los distintos grupos experimentales.
Análisis estadístico.

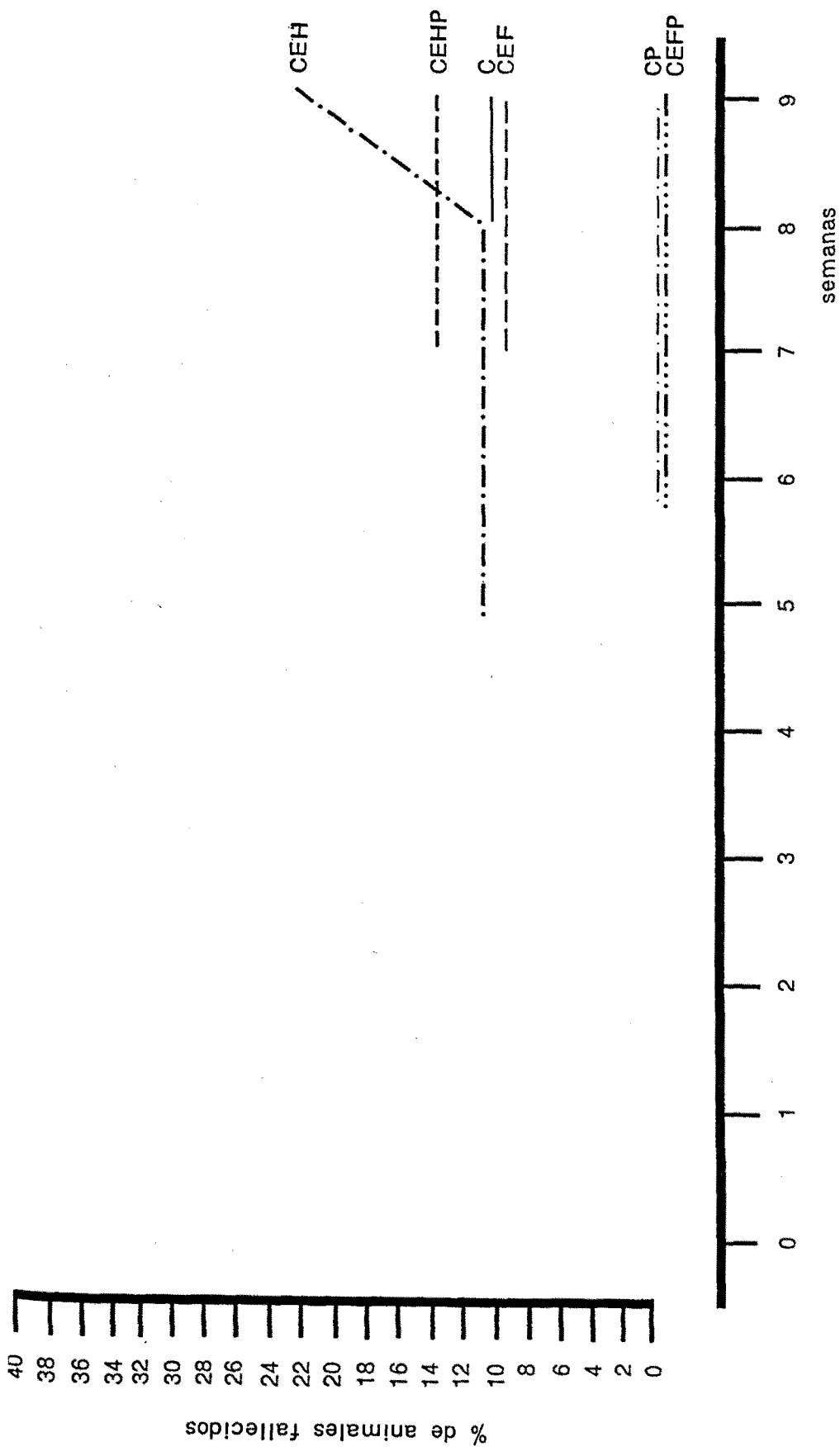


Fig. 84. Representación gráfica de la mortalidad durante las nueve semanas de experimento.

Tabulación de los hallazgos anatomo-patológicos.

Abreviaturas empleadas :

AC	adenocarcinoma
FA	fibroadenoma
NAH	nódulo alveolar hiperplásico
HD	hiperplasia ductal
REP	reacción del estroma peritumoral
SR	signos de regresión (valorados de una a tres +)
N	necrosis
MNT	mama no tumoral
GL	gánglio linfático
CE	carcinoma epidermoide
MN	mama normal

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
C	682	1	+									
		2				+				HD		
C	683	1			+			+				
		2				+				NAH, HD	+	
C	684	1	+		+			++				
		2	+									
		3	+									
		4		+								+
										NAH	+	
C	685	1	+					+++				
		2	+				+					
		3	+									
		4		+								
										Normal		
C	687	1	+		+	+		+				
		2	+									
		3	+									
		4		+								
										NAH, HD		
C	688	1	+		+			+				
										NAH		
C	689	1	+		+				+			
										NAH		
C	690	1	+		+		+	+				
		2	+									
										NAH		
CP	712	1	+		+			++				
		2	+		+							
		3	+			+						
		4	+			+						
		5	+									
										NAH, HD		
CP	713	1	+		+							
		2	+					+				
										NAH	+	
CP	714	1	+		+			+				

Tabla LXIV. Tabulación de los hallazgos anatomopatológicos.

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE
CP	714									NAH	+	
CP	715	1	+									
		2	+		+	+						
										NAH, HD	+	
CP	716	1	+			+		+				
		2	+			+						
										HD	+	
CP	717	1	+					+				
		2	+									
		3	+									
		4	+									
		5	+									
		6	+									
		7	+									
		8	+									
		9	+									
		10		+	+							
										NAH		
CP	718	1	+					+				
		2	+		+							
		3		+		+						
										NAH, HD		
CP	719	1	+		+	+						
										NAH, HD		
CEH	702									NAH, AC		
CEH	703									NAH, AC		
CEH	704	1	+					+++				
										Normal		
CEH	706									NAH, HD	+	
CEH	707									Normal	+	
CEH	708	1	+		+	+		+++				
										NAH, HD	+	
CEH	710									NAH, AC		
CEH	711									NAH, AC		
CEF	692	1	+				+	+++				
										Normal		
CEF	694	1	+					+++				
										Normal		

Tabla LXIV (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE	
CEF	695	1	+					+++					
		2	+					++					
		3			+								
		4	+										
		5	+										
		6	+						++		HD	+	
CEF	697	1	+					+++					
		2		+						Normal			
CEF	698	1	+		+			+++			NAH	+	
CEF	699									Normal			
CEF	700	1	+					+++			Normal	+	
										Normal			
CEF	701	1		+							Normal		
										Normal			
CEHP	732	1			+	+					NAH, HD	+	
CEHP	733	1	+			+							
		2	+			+					HD		
CEHP	734	1	+										
		2	+		+						NAH	+	
CEHP	735	1	+					++					
		2	+			+					HD	+	
CEHP	737	1	+				+	++					
		2	+		+								
		3	+										
		4	+				+						
		5	+										
		6	+										
CEHP	738	1	+		+				+		NAH, HD		
		2	+										
											NAH		

Tabla LXIV (continuación).

GRUPO	NUMERO DE LA RATA	NUMERO DE TUMOR	AC	FA	NAH	HD	REP	SR	N	MNT	GL	CE	
CEFP	722	1	+		+	+							
		2	+		+								
		3	+										
		4			+								
		5			+								
										NAH, HD	+		
CEFP	723	1	+		+	+		++					
		2	+										
										NAH, HD	+		
CEFP	724	1	+		+	+							
		2	+										
										NAH, HD	+		
CEFP	725	1	+		+			+					
		2	+			+							
		3	+										
		4	+										
		5	+										
		6	+										
		7	+										
		8			+								
										NAH, HD			
CEFP	726	1	+		+			+	+				
		2	+										
		3	+										
										NAH			
CEFP	727	1	+		+	+		++					
											NAH, HD		
CEFP	728	1	+		+	+							
											NAH, HD	+	

Tabla LXIV (continuación).

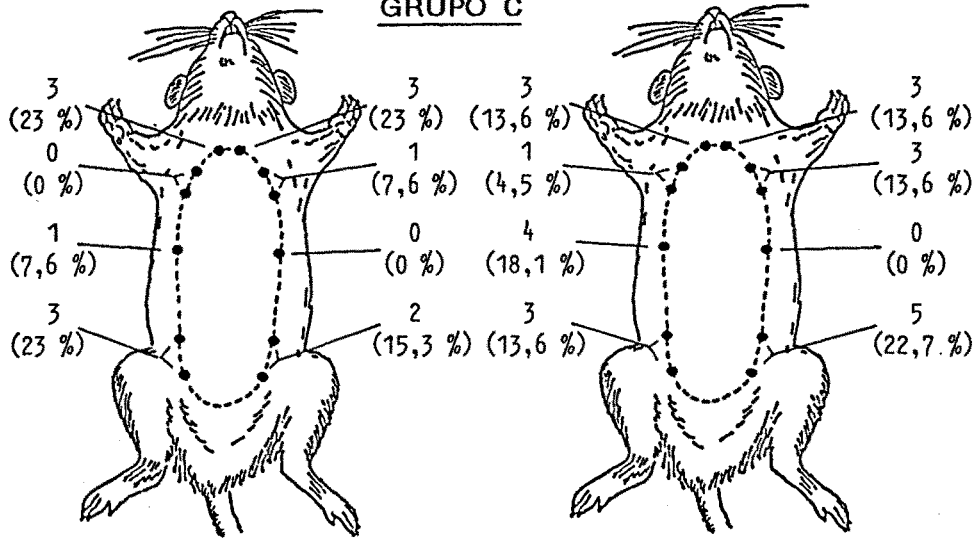
GRUPO	NUMERO DE TUMORES ESTUDIADOS	INCIDENCIA DE AC			INCIDENCIA DE FA			INCIDENCIA DE NAH			INCIDENCIA DE HD			INCIDENCIA DE SR		
		Nº DE AC	% AC	NUMERO TEORICO DE AC	Nº DE FA	% FA	NUMERO TEORICO DE FA	Nº DE NAH	% NAH	NUMERO TEORICO DE NAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD	Nº DE SR	% SR	NUMERO TEORICO DE SR
C	20	14	70	16,94	3	15	2,24	6	30	5,71	3	15	4,49	6	30	5,71
CP	26	24	92,30	22,02	2	7,69	2,92	8	30,76	7,43	7	26,92	5,84	6	23	7,43
CEH	2	2	100	1,69	0	0	0,22	1	50	0,57	1	50	0,45	2	100	0,57
CEF	13	10	76,92	11,01	3	23	1,46	1	7,69	3,71	0	0	2,92	8	61,50	3,71
CEHP	15	14	93,33	12,70	0	0	1,68	4	26,66	4,28	5	33,33	3,37	2	13,33	4,28
CEFP	22	19	86,36	18,63	3	13,63	2,47	8	36,36	6,28	6	27,27	4,94	4	18,18	6,28
		$\chi^2 = 0,98$ $\nu = 5$ P - N.S.			$\chi^2 = 4,19$ $\nu = 5$ P - N.S.			$\chi^2 = 2,85$ $\nu = 5$ P - N.S.			$\chi^2 = 5,33$ $\nu = 5$ P - N.S.			$\chi^2 = 10,88$ $\nu = 5$ P < 0,05		

Tabla LXV. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos encontrados a nivel de los tumores.

GRUPO	NUMERO DE MAMAS NO TUMORALES ESTUDIADAS	INCIDENCIA DE MN			INCIDENCIA DE MAH			INCIDENCIA DE HD		
		Nº DE MN	% MN	NUMERO TEORICO DE MN	Nº DE MAH	% MAH	NUMERO TEORICO DE MAH	Nº DE HD	% HD	NUMERO TEORICO DE HD
C	8	1	12,50	1,6	6	75	5,51	3	37,50	3,73
CP	8	0	0	1,6	7	87,50	5,51	5	62,50	3,73
CEH	8	2	25	1,6	6	75	5,51	2	25	3,73
CEF	8	6	75	1,6	1	12,50	5,51	1	12,50	3,73
CEHP	6	0	0	1,2	4	66,66	4,13	4	66,66	2,80
CEFP	7	0	0	1,4	7	100	4,82	6	85,71	3,26
		$\chi^2 = 16,63$ $\nu = 5$ $P < 0,005$			$\chi^2 = 5,17$ $\nu = 5$ $P - N.S.$			$\chi^2 = 6,19$ $\nu = 5$ $P - N.S.$		

Tabla LXVI. Análisis estadístico de los hallazgos anatomopatológicos a nivel de las mamas no tumorales.

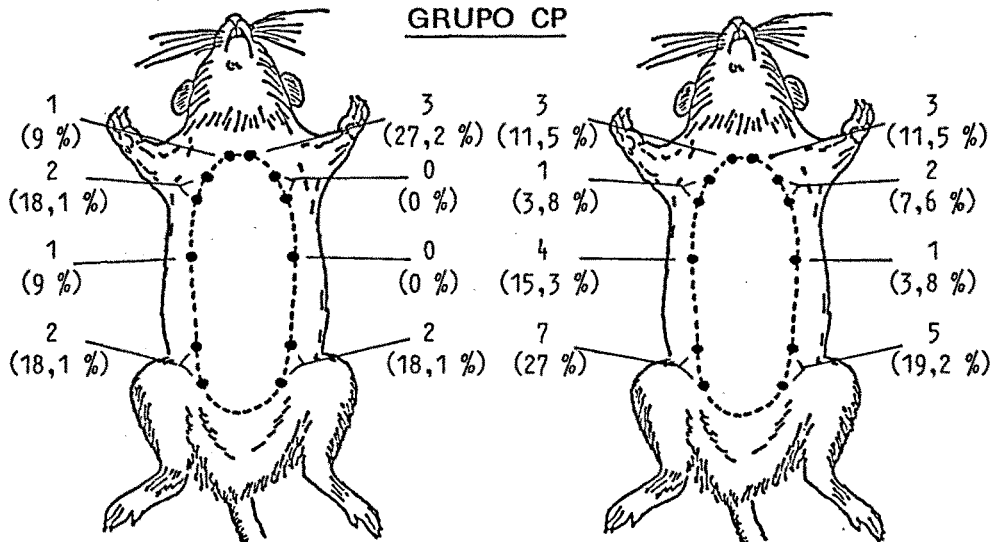
GRUPO C



Tumores Iniciales

Tumores Finales

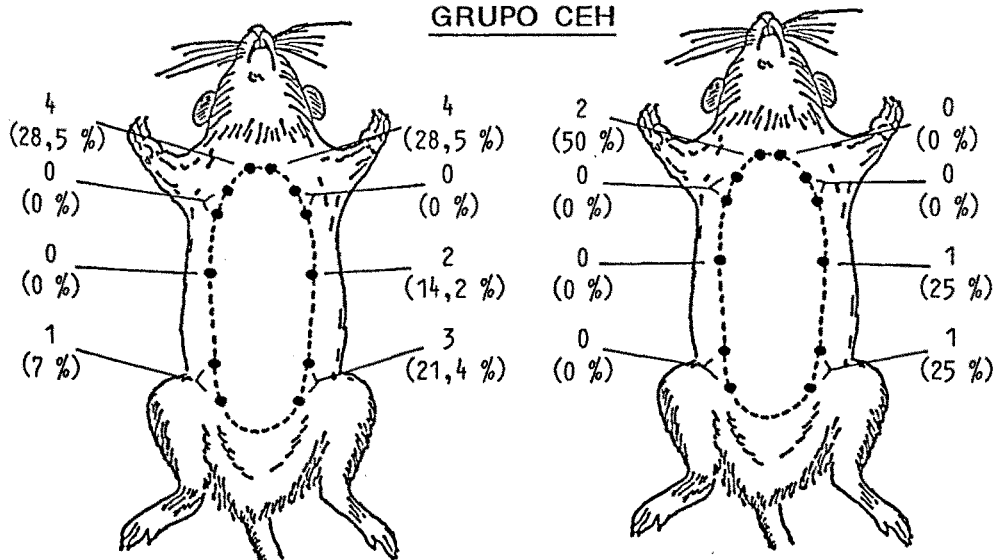
GRUPO CP



Tumores Iniciales

Tumores Finales

GRUPO CEH

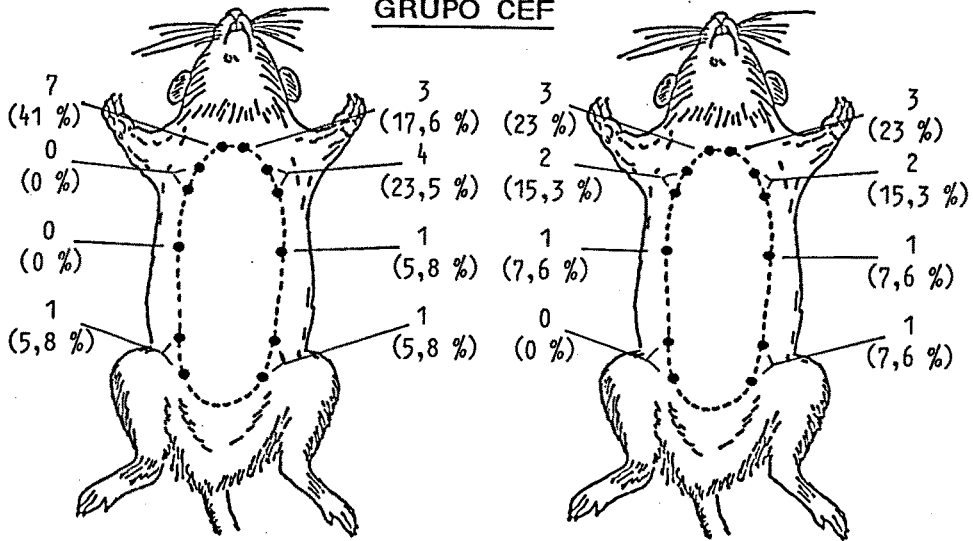


Tumores Iniciales

Tumores Finales

Fig. 85. Localizaciones de los tumores dentro de cada grupo.

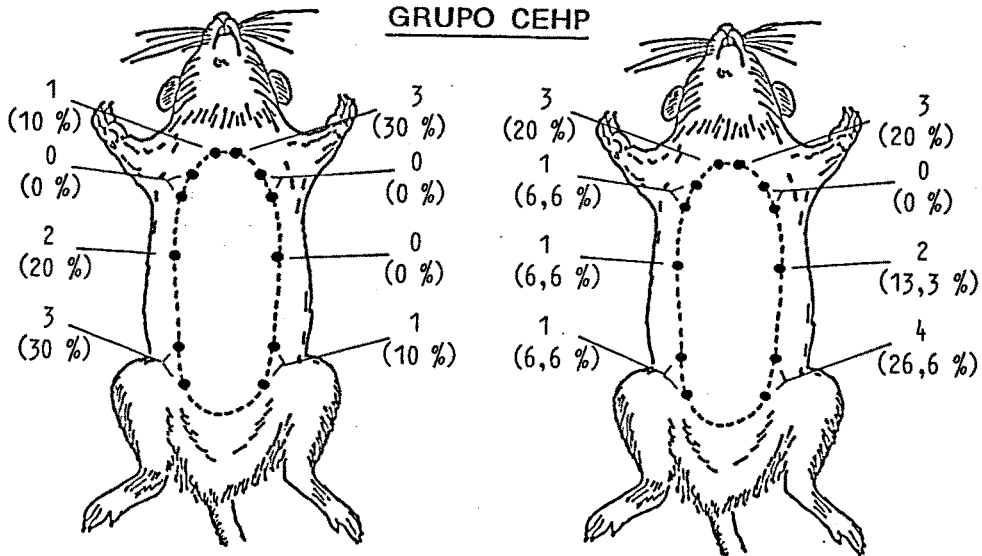
GRUPO CEF



Tumores Iniciales

Tumores Finales

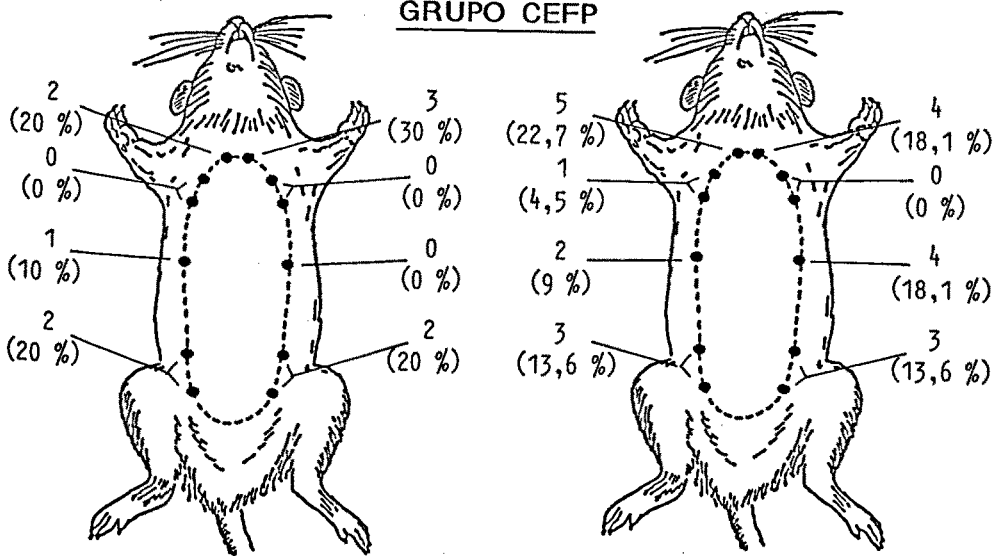
GRUPO CEHP



Tumores Iniciales

Tumores Finales

GRUPO CEFP



Tumores Iniciales

Tumores Finales

Fig. 85 (continuación).

		LOCALIZACIONES COMPARADAS					
		d - i	C - T - A - I	Cd - Ad - Ai - Id	Td - Id - Ii	Ti - Ii	
GRUPO C		$X^2 = 0,08$ P - N.S.	$X^2 = 6,38$ P - N.S.	$X^2 = 7,31$ P - N.S.			
GRUPO CP		$X^2 = 2$ P - N.S.	$X^2 = 2,45$ P - N.S.	$X^2 = 5,73$ P - N.S.			
GRUPO CEH		$X^2 = 2$ P - N.S.	$X^2 = 4$ P - N.S.	$X^2 = 12,29$ P - N.S.			
GRUPO CEF		$X^2 = 0,06$ P - N.S.	$X^2 = 11,47$ P < 0,01	$X^2 = 19,24$ P < 0,01			
GRUPO CEHP		$X^2 = 0,40$ P - N.S.	$X^2 = 4,40$ P - N.S.	$X^2 = 9,20$ P - N.S.			
GRUPO CEFP		$X^2 = 0,00$ P - N.S.	$X^2 = 6,80$ P - N.S.	$X^2 = 7,60$ P - N.S.			
C = Mamas cervicales; T = Mamas torácicas; A = Mamas abdominales; I = Mamas inguinales. d = derecha; i = izquierda.							

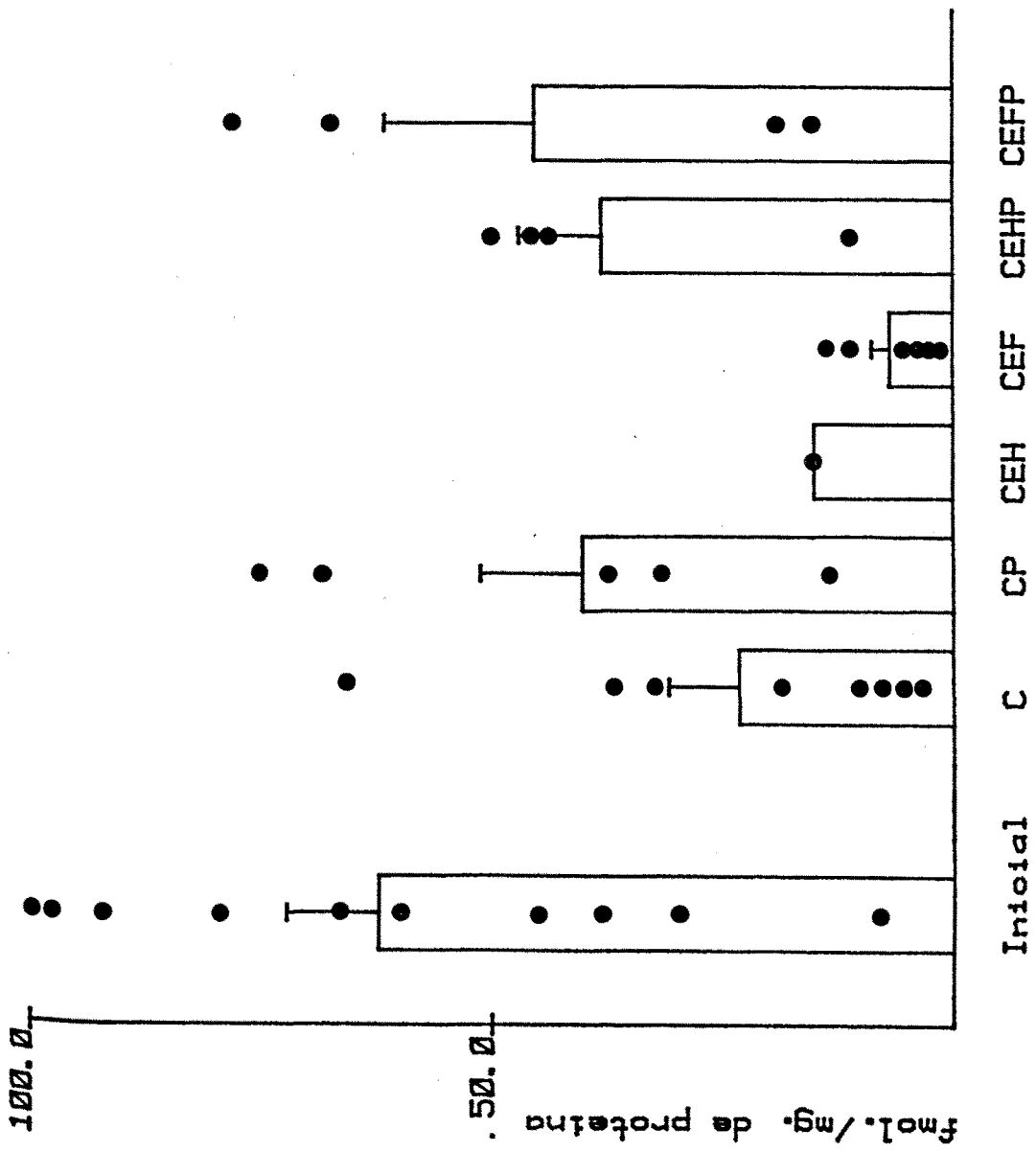
Tabla LXVII. Análisis estadístico de las localizaciones de los tumores iniciales dentro de cada grupo.

	LOCALIZACIONES COMPARADAS					
	d - i	C - T - A - I	Cd - Ad - Ci - Ai - Td - Id - Ti - Ii			
GRUPO C	$X^2 = 0,00$ P - N.S.	$X^2 = 2$ P - N.S.	$X^2 = 6,36$ P - N.S.			
GRUPO CP	$X^2 = 0,62$ P - N.S.	$X^2 = 6,92$ P - N.S.	$X^2 = 9,08$ P - N.S.			
GRUPO CEH	$X^2 = 0,00$ P - N.S.	$X^2 = 2$ P - N.S.	$X^2 = 8$ P - N.S.			
GRUPO CEF	$X^2 = 0,08$ P - N.S.	$X^2 = 4,54$ P - N.S.	$X^2 = 4,85$ P - N.S.			
GRUPO CEHP	$X^2 = 0,60$ P - N.S.	$X^2 = 4$ P - N.S.	$X^2 = 6,87$ P - N.S.			
GRUPO CEFP	$X^2 = 2$ P - N.S.	$X^2 = 6$ P - N.S.	$X^2 = 7,09$ P - N.S.			

C = Mamas cervicales; T = Mamas torácicas; A = Mamas abdominales; I = Mamas inguinales.

d = derecha; i = izquierda.

Tabla LXVIII. Análisis estadístico de las localizaciones de los tumores finales dentro de cada grupo.



GRUPO	NUMERO DE CASOS	CONCENTRACION FINAL DE R.E. (fmol./mg. de prot.)
C	8	23,38 ± 7,53
CP	6	40,40 ± 10,89
CEH	1	15,30 ± 0,00
CEF	6	6,90 ± 1,94
CEHP	4	38,47 ± 8,80
CEFP	4	45,72 ± 15,92

NUMERO DE CASOS	CONCENTRACION INICIAL DE RECEPTORES ESTROGENICOS (fmol./mg. de proteina)
10	62,09 ± 9,87

Tabla LXIX.

FIG. 86 CONCENTRACION DE RECEPTORES ESTROGENICOS A NIVEL TUMORAL

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	6	29	13,914	< 0,05

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"		
GRUPOS COMPARADOS	Q	P
CEFP - CEF	3,018	< 0,05
CEHP - CEF	2,936	< 0,05
CP - CEF	2,949	< 0,05
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

Tabla LXX.

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LA VARIANZA TEST DE "KRUSKAL-WALLIS"				
GRUPOS COMPARADOS	NUMERO DE CASOS		H	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
R.E. Iniciales; C; CP; CEH; CEF; CEHP CEFP	7	39	18,690	< 0,025

ANALISIS NO PARAMETRICO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS TEST DE "DUNN"		
GRUPOS COMPARADOS	Q	P
Inicial - CEF	3,923	< 0,002
El resto de las diferencias carecen de significación estadística.		

ANALISIS NO PARAMETRICO DE CONTRASTES MULTIPLES TEST "H DE KRUSKAL-WALLIS"		
GRUPOS COMPARADOS	H	P
R.E. Iniciales vs C	2,56	< 0,025
R.E. Iniciales vs CEH; CEF	2,57	< 0,05
R.E. Iniciales vs CP; CEHP; CEFP	1,15	N.S.

Tabla LXXI.

GRUPO	PESO DE ADENO HIPOFISIS	PESO DE UTEROS (en fresco)	PESO DE UTEROS (en seco)	ESTRADIOL pgr. / ml.	MELATONINA EN ORINA
C	15,73 ± 1,00 ⁸	590,73 ± 21,59 ⁸	127,20 ± 6,41 ⁸	96,85 ± 10,94 ⁵	----
	4,71 ± 0,31 ⁸	176,95 ± 10,15 ⁸	38,10 ± 2,46 ⁸		
CP	19,36 ± 1,26 ⁸	639,97 ± 17,92 ⁸	140,58 ± 1,76 ⁸	144,68 ± 10,45 ⁶	----
	5,23 ± 0,30 ⁸	174,96 ± 9,24 ⁸	38,26 ± 1,19 ⁸		
CEH	5,48 ± 0,35 ⁸	222,98 ± 8,61 ⁸	45,23 ± 3,61 ⁸	94,48 ± 23,02 ⁷	----
	2,97 ± 0,41 ⁸	122,46 ± 6,07 ⁸	24,76 ± 1,91 ⁸		
CEF	11,95 ± 0,64 ⁸	417,27 ± 14,53 ⁸	93,98 ± 1,76 ⁸	74,57 ± 10,63 ⁶	----
	3,96 ± 0,15 ⁸	138,77 ± 4,02 ⁸	31,35 ± 0,94 ⁸		
CEHP	16,18 ± 1,01 ⁶	578,78 ± 18,14 ⁶	128,63 ± 8,53 ⁶	137,14 ± 28,01 ⁶	----
	5,24 ± 0,37 ⁶	188,02 ± 9,43 ⁶	41,58 ± 2,60 ⁶		
CEFP	17,67 ± 1,14 ⁷	667,04 ± 27,71 ⁷	145,58 ± 7,95 ⁷	88,08 ± 16,33 ⁶	----
	4,94 ± 0,23 ⁷	187,77 ± 8,56 ⁷	40,91 ± 2,06 ⁷		

Tabla LXXII. Datos finales. Se indica media + error "standard" de la media. En las adenohipófisis y úteros el recuadro superior corresponde al peso absoluto (mg.) y el inferior al relativo (mg./100 gr. de peso corporal). En el ángulo superior de cada recuadro se indica el número de casos correspondiente.

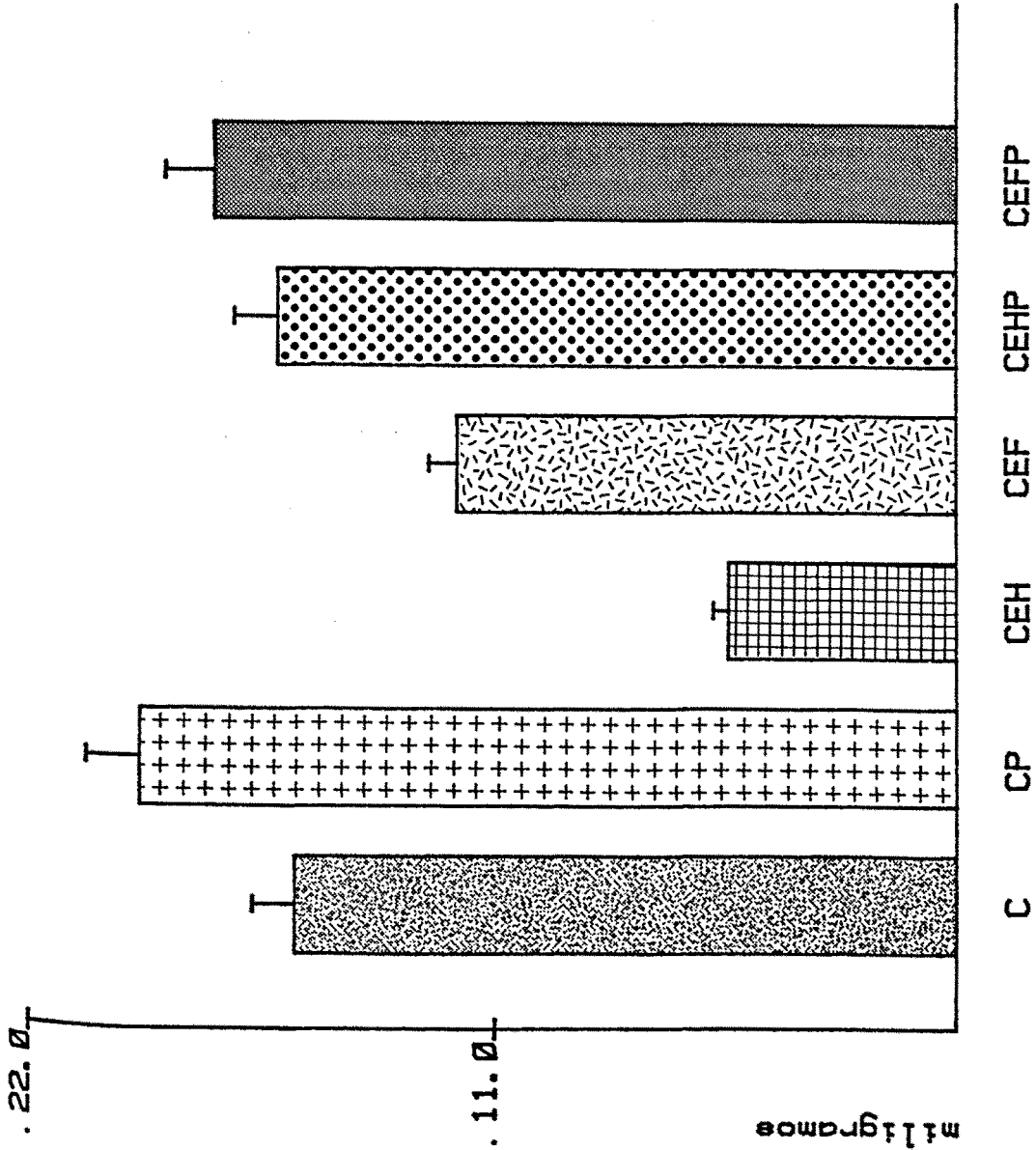


FIG. 87 PESO ABSOLUTO DE ADENOHIPOFISIS

GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	26,16	< 0,01

GRUPOS COMPARADOS	q	P
CP - CEH	14,287	< 0,01
CP - CEF	7,627	< 0,01
CEFP - CEH	12,052	< 0,01
CEFP - CEF	5,618	< 0,01
CEHP - CEH	10,197	< 0,01
CEHP - CEF	4,031	< 0,05
C - CEH	10,551	< 0,01
C - CEF	3,891	< 0,01
CEF - CEH	6,660	< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXIII. Análisis estadístico de los pesos absolutos de adenohipofisis.

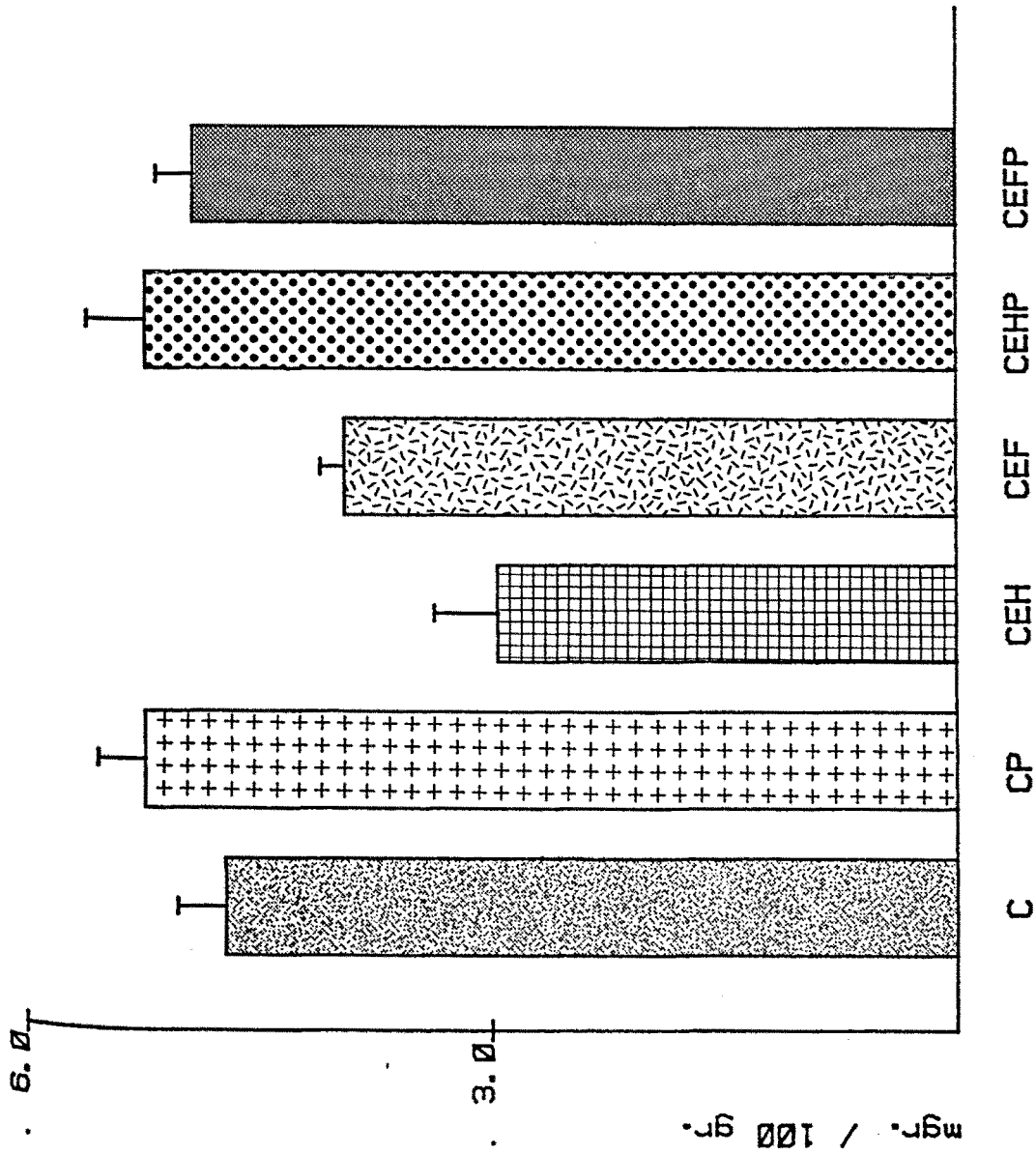


FIG. 88 PESO RELATIVO DE ADENOHIPOFISIS

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"f"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	8,29	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q	P	
CEHP - CEH	6,957	< 0,01	
CP - CEH	7,481	< 0,01	
CP - CEF	4,204	< 0,05	
CEFP - CEH	6,300	< 0,01	
C - CEH	5,760	< 0,01	
CEF - CEH	3,277	< 0,05	

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXIV. Análisis estadístico de los pesos relativos de adenohipofísis.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA

GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	85,61	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
CEFP - CEH	23,768		< 0,01
CEFP - CEF	13,369		< 0,01
CEFP - CEHP	4,394		< 0,05
CEFP - C	4,084		< 0,05
CP - CEH	23,103		< 0,01
CP - CEF	12,338		< 0,01
C - CEH	20,374		< 0,01
C - CEF	9,610		< 0,01
CEHP - CEH	18,250		< 0,01
CEHP - CEF	8,284		< 0,01
CEF - CEH	10,764		< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXV. Análisis estadístico de los pesos absolutos de los úteros (en fresco).

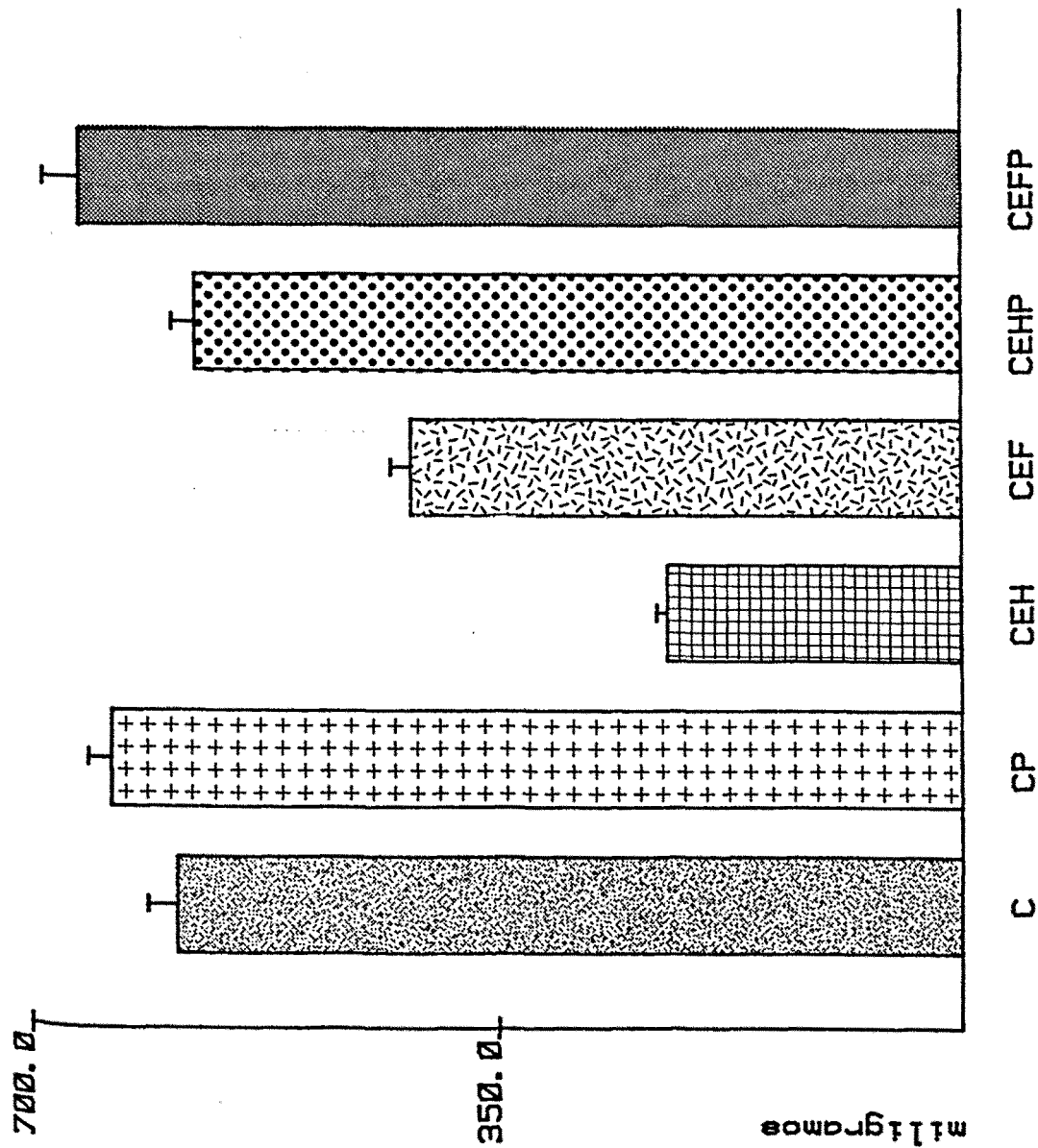


FIG. 89 PESO ABSOLUTO DE ÚTEROS (en fresco)

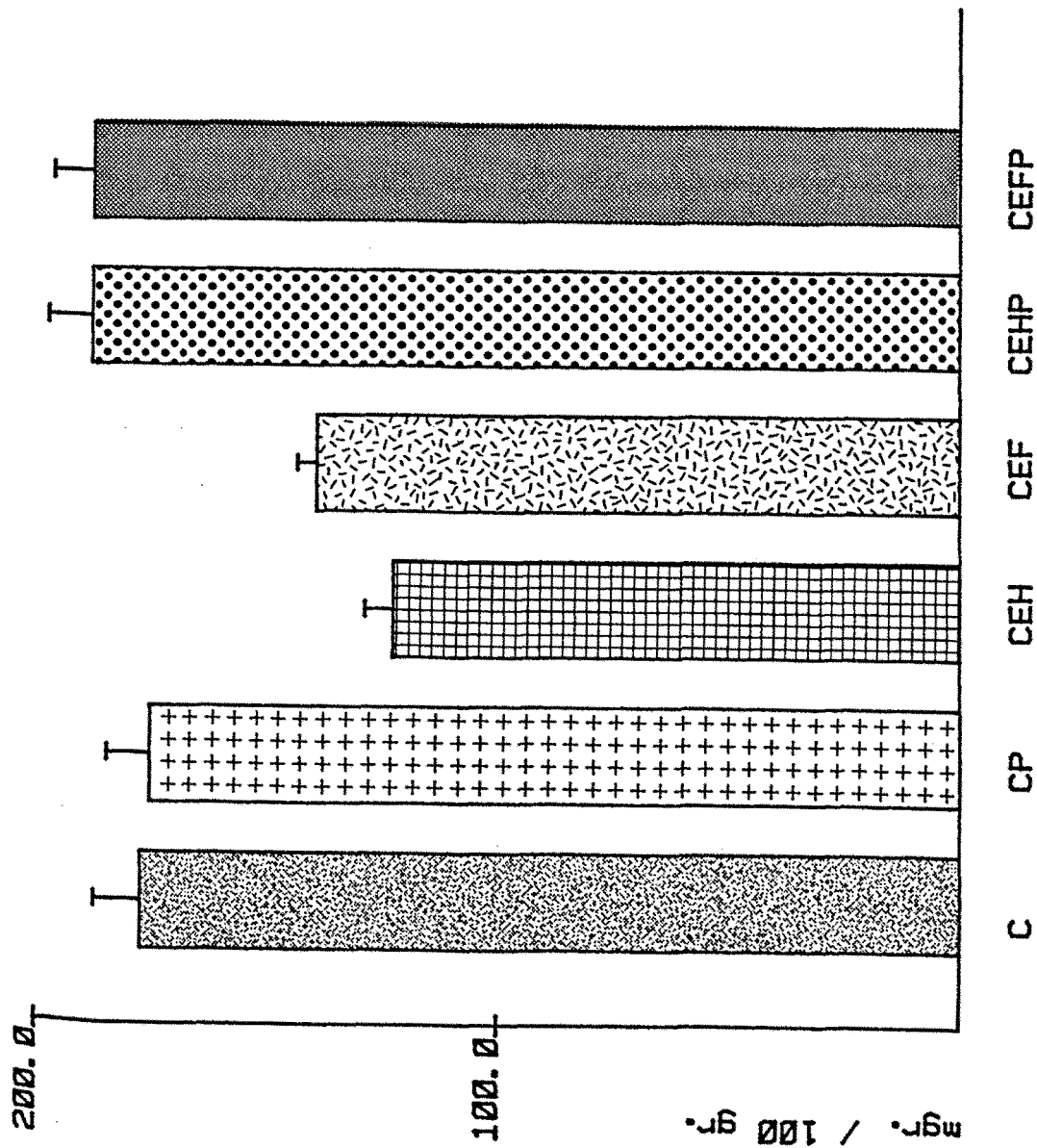


FIG. 90 PESO RELATIVO DE UTEROS (en fresco)

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	11,63	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
CEHP - CEH	7,743		< 0,01
CEHP - CEF	5,816		< 0,01
CEFP - CEH	8,049		< 0,01
CEFP - CEF	6,039		< 0,01
C - CEH	6,951		< 0,01
C - CEF	4,870		< 0,01
CP - CEH	6,697		< 0,01
CP - CEF	4,616		< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXVI. Análisis estadístico de los pesos relativos de los úteros (en fresco).

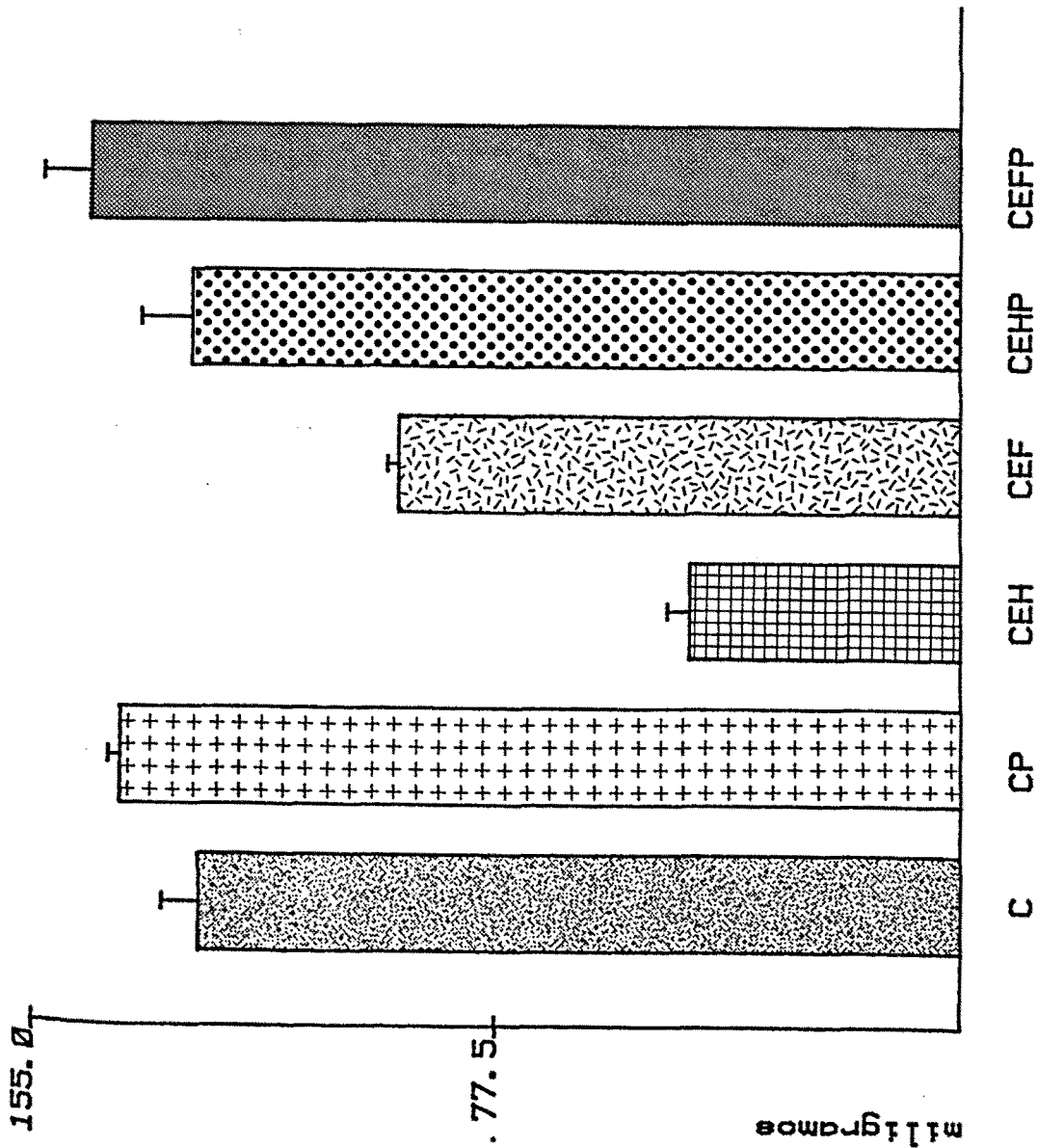


FIG. 91 PESO ABSOLUTO DE UTEROS (en seco)

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS	SNEDECOR	
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	53,63	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"		
GRUPOS COMPARADOS	q	P
CEFP - CEH	18,938	< 0,01
CEFP - CEF	9,738	< 0,01
CP - CEH	18,626	< 0,01
CP - CEF	9,103	< 0,01
CEHP - CEH	15,083	< 0,01
CEHP - CEF	6,266	< 0,01
C - CEH	16,013	< 0,01
C - CEF	6,489	< 0,01
CEF - CEH	9,523	< 0,01

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXVII. Análisis estadístico de los pesos absolutos de los úteros (en seco).

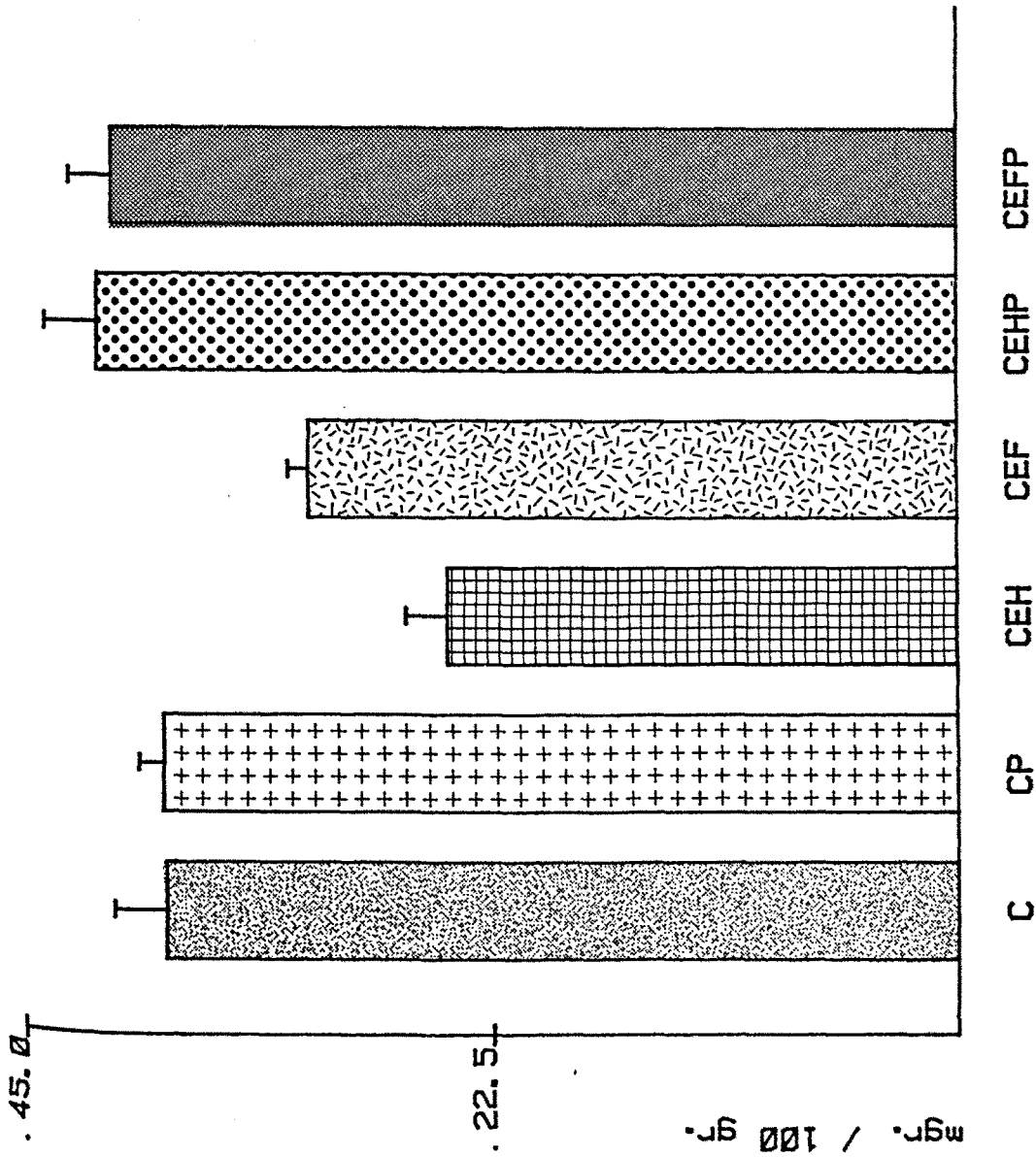


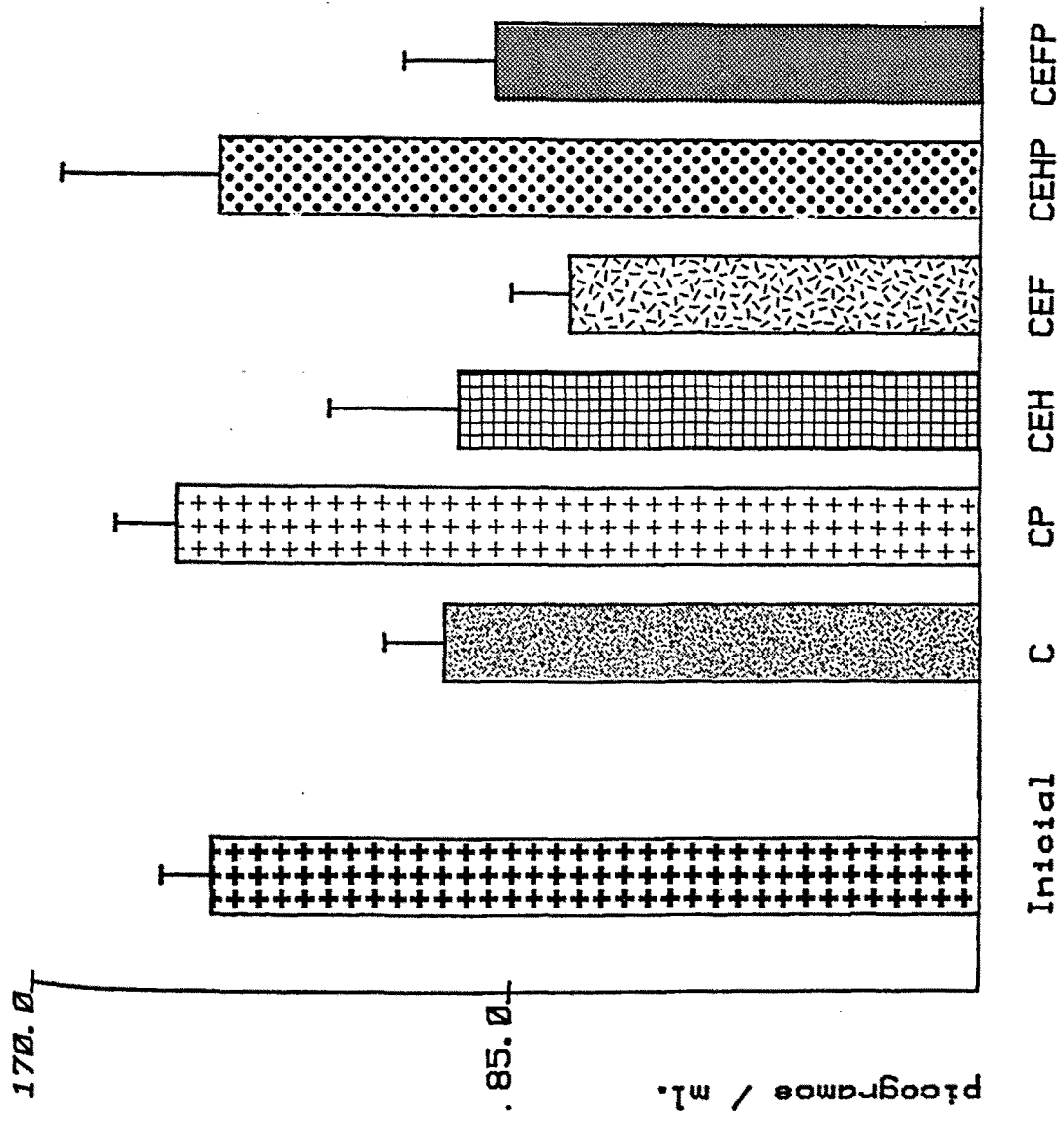
FIG. 92 PESO RELATIVO DE UTEROS (en seco)

ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	39	11,85	< 0,01

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS DE MEDIAS MUESTRALES TEST DE "NEWMAN-KEULS"			
GRUPOS COMPARADOS	q		P
CEHP - CEH	8,470		< 0,01
CEHP - CEF	5,151		< 0,01
CEFP - CEH	8,486		< 0,01
CEFP - CEF	5,023		< 0,01
CP - CEH	7,343		< 0,01
CP - CEF	3,758		< 0,05
C - CEH	7,256		< 0,01
C - CEF	3,671		< 0,05
CEF - CEH	3,584		< 0,05

El resto de las diferencias carecen de significación estadística.

Tabla LXXVIII. Análisis estadístico de los pesos relativos de los úteros (en seco).



ANÁLISIS DE LA VARIANZA				
GRUPOS COMPARADOS	GRADOS DE LIBERTAD		"F"	P
	GRUPOS	MUESTRAS		
C; CP; CEH; CEF; CEHP; CEFP	5	30	2,30	N.S.

Tabla LXXIX. Análisis estadístico de los niveles finales de estradiol séricos.

FIG. 93 ESTRADIOL PLASMÁTICO