

**Cirugía supresiva
y terapia hormonal
aditiva en el
carcinoma
mamario
avanzado.**

J. RIVADENEYRA HINOJOSA*
J. M. VELASCO ARCE**
G. MONTAÑO ISLAS***
H. MUNGUÍA MEDINA****
M. NOGUERA ZENDEJAS*****

LA UNIDAD DE CANCEROLOGÍA del Pabellón 13 del Hospital General de la Ciudad de México, ha desarrollado un extenso programa de investigación y evaluación de cirugía supresiva y el uso de nuevos esteroides androgénicos en el tratamiento del carcinoma mamario avanzado (etapa clínica III y IV).

Dividiremos pues nuestra presentación en 2 partes:

I. El valor de la ooforectomía en el carcinoma mamario avanzado y

II. Resultados obtenidos con el uso de un nuevo esteroide androgénico.

EL VALOR DE LA OOFERECTOMÍA EN CARCINOMA MAMARIO AVANZADO
(Análisis crítico de 85 casos)

La cirugía supresiva ha sido ampliamente utilizada en el mundo entero para el tratamiento del cáncer mamario avanzado^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}.

La cirugía supresiva utilizada hasta la actualidad para este propósito ha sido: ooforectomías, adrenalectomías e hipofisectomías ya sea solas o en combinación (por ejemplo: ooforectomía-adrenalectomía simultáneas) y muchas veces utilizando estos procedimientos escalonada-

* Endocrinólogo del Hospital General.

** Jefe del Depto. de Cirugía, Pabellón 13, Hospital General.

*** Jefe de la Unidad de Cancerología, Pabellón 13, Hospital General.

**** Jefe del Laboratorio de Citología Exfoliativa, Pabellón 13.

***** Jefe del Depto. de Investigación de Cáncer Mamario, Pabellón 13.

mente cuando el anterior ha fallado a mantener la mejoría clínica o sencillamente nunca la produjo.

La cirugía supresiva da tan sólo remisiones temporales y de ninguna manera la curación definitiva de la enfermedad. Se acepta generalmente que la mejoría obtenida con la ooforectomía es de 6 meses aproximadamente; de 9 meses con adrenalectomía y de 11 meses con hipofisectomía.

Deseamos profundizar en un solo aspecto de la cirugía supresiva: el valor de la ooforectomía en nuestro medio, el control de los cambios del medio endócrino que se suceden después de la intervención y la sugestión de cómo seleccionar a esas pacientes para este tipo de cirugía supresiva.

En el año de 1955, el Memorial Hospital de Nueva York¹, reportó sus resultados con este tipo de cirugía supresiva. Sus conclusiones eran:

1. Que la mejoría obtenida era de 6 meses aproximadamente en aquellas enfermas que respondieron al tratamiento.
2. Que un 45% de enfermas premenopáusicas respondían favorablemente, y
3. Que solamente el 10% de las pacientes postmenopáusicas respondían con mejoría.

Los datos obtenidos por nosotros difieren en algunos aspectos, que analizaremos posteriormente.

En el cuadro 1, mostramos la frecuencia de la enfermedad de acuerdo con la edad, haciendo obvio que la cuarta y quinta décadas contienen el mayor porcentaje de enfermas (73%).

CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN POR EDADES		
	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Segunda década	1	1.1%
Tercera década	6	7.0%
Cuarta década	29	34.1%
Quinta década	33	38.8%
Sexta década	12	14.1%
Séptima década	4	4.7%
Promedio de edad general: 43.2 años		

CUADRO 2

Premenopausia "Clínica"	51 casos
Postmenopausia "Clínica"	34 casos
(De 4 meses a 30 años: promedio: 7.7 años)	

El dato probablemente más importante de toda esta presentación, será el de hacer notar que el estadio clínico de "menstruantes" y "postmenopáusicas" tiene un valor muy relativo (cuadro 2), puesto que fue hallazgo común para nosotros al estudiar desde el punto de vista endocrinológico a estas pacientes, en las que un buen número de ellas a pesar de ser "menstruantes", tenían hipoestrogenismo moderado o acentuado y que una parte importante del grupo de las "postmenopáusicas" tenían actividad estrogénica muy superior a la esperada.

La forma en que se hizo el control endocrinológico de estos casos, fue la siguiente: Determinaciones hormonales (hormona estimulante del folículo, ceto 17 esteroides y 17 hidroxisteroides) en orina de 24 horas previamente al procedimiento quirúrgico y cada mes posteriormente; frotis vaginales (para determinación de actividad estrogénica) 2 veces por semana durante todo el tiempo de observación, determinaciones periódicas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, electrolitos; radiografías seriadas de cráneo, tórax, columna dorso lumbar y pelvis y exámenes de rutina.

En el cuadro 3 sumariizamos los resultados clínicos obtenidos.

CUADRO 3

RESPUESTA CLÍNICA		NO. CASOS	PORCENTAJE
Premenopausia 51 casos	buena	30 casos	66.6%
	mala	15 "	33.3%
	no evaluados	6 "	
Postmenopausia 34 casos	buena	16 "	51.6%
	mala	15 "	48.4%
	no evaluados	3 "	

Desde luego en este cuadro notamos ya una diferencia importante con las estadísticas extranjeras sobre todo en lo que respecta al valor de la ooforectomía en pacientes postmenopáusicas que parece ser extraordinariamente alto. La explicación a ésto radica en que las pacientes postmenopáusicas que fueron sometidas a ooforectomía son las que presentaron niveles altos de actividad estrogénica en relación a su edad; es decir, que se prestó más atención a la determinación de actividad estrogénica para la selección de casos para ooforectomía, que la edad misma del paciente.

En el cuadro 4, se valora la actividad estrogénica medida por frotis vaginales en relación a los hallazgos histopatológicos de los ovarios extirpados. En un grupo de 32 enfermas premenopáusicas, 20 (62.5%) mostraron baja de la actividad estrogénica con el procedi-

CUADRO 4

OOFORECTOMÍA EN CÁNCER MAMARIO				
Evaluación colpocitológica				
"ovarios funcionales".				
Casos evaluados: 56.	Premenopausia clínica, 32 ca- sos.	Actividad estrogé- nica sin cambio con ooforectomía.		84.4%
		12 (37.5%).	11 casos.	
		Actividad estrogéni- ca. Bajó con ooforec- tomía.		
		20 (62.5%)	16 casos.	
	Post-menopausia clínica, 24 casos.	Actividad estrogéni- ca sin cambios con ooforectomía.		62.5%
		14 (58.3%).	7 casos.	
		Actividad estrogéni- ca bajó con ooforec- tomía.		
		8 (33.3%).	7 casos.	
		Actividad estrogéni- subió con ooforec- tomía.		
		2 (8.3%).	1 caso.	

miento y el 84.4% de todo ese grupo de enfermas premenopáusicas tenían "Ovarios funcionales".

En el grupo de las postmenopáusicas, la actividad estrogénica bajó en 8 (33.3%) y en este grupo el 62.5% presentaba evidencia histopatológica de actividad ovárica evidenciada por la presencia de folículos primitivos, quistes foliculares, etc. Esto concuerda con los resultados clínicos obtenidos en este grupo de enfermas postmenopáusicas.

CUADRO 5

OOFORECTOMÍA EN CÁNCER MAMARIO			
Determinaciones hormonales			
PREMENOPAUSIA			POSTMENOPAUSIAS
Hormona	↑	78.5%	↑ 30.7%
Estimulante			→ 7.9%
del folículo.	↓	20.5%	↓ 61.4%
	17	hidroxiesteroides →	
	17	cetoesteroides →	

En lo que respecta a las determinaciones hormonales (cuadro 5) podemos decir que la hormona estimulante del folículo subió en el 78.5% de las enfermas premenopáusicas y tan sólo en el 30.7% del grupo de las postmenopáusicas.

CUADRO 6

DURACIÓN DE LA MEJORÍA CLÍNICA			
PROCEDIMIENTO	FROMEDIO	RESPUESTA	TIEMPO
	PREMENOPAUSIA		POSTMENOPAUSIA
Ooforectomía	6 meses (6 casos)		5.8 meses (5 casos)
Oofor-Radiación	14.7 meses (14 casos)		9.3 meses (9 casos)
Oofor-Mastectomía	10 meses (5 casos)		1.5 meses (1 caso)
Oofor-Mastectomía-Radiación	6 meses (5 casos)		12 meses (1 caso)

No hubo cambio importante en las determinaciones de ceto 17 esteroides e hidroxisteroides. Los valores de calcio sérico disminuyeron a límites inferiores normales, en 22% de las pacientes que tenían metástasis óseas respondieron favorablemente al tratamiento.

En lo que respecta a la duración de la mejoría clínica, los resultados son sensiblemente iguales a los obtenidos por otros autores, es decir, 6 meses tanto para el grupo de enfermas premenopáusicas como postmenopáusicas.

Un porcentaje importante de nuestras pacientes, eran observadas durante 1 mes al cabo de este tiempo se decidía si existía respuesta clínica o no al tratamiento y para facilitar su salida del hospital y retorno a su lugar de origen se pasaba a otra forma de tratamiento, por ejemplo, radiación, mastectomía o éstas combinadas, encontrándose que el grupo ooforectomía-radiación es el que ha proporcionado efectos benéficos más prolongados.

CONCLUSIONES

1 Se ha estudiado el valor de la ooforectomía en 85 casos de carcinoma mamario avanzado.

2 El 66% de las enfermas premenopáusicas, obtuvieron mejoría y un porcentaje considerablemente elevado (51.6%) de pacientes postmenopáusicas respondieron favorablemente a la ooforectomía cuando tenían actividad estrogénica superior a la esperada de acuerdo con su edad.

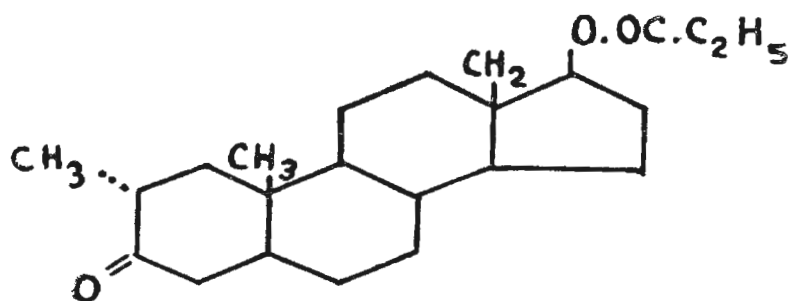
3 El estudio de la actividad estrogénica por medio de frotis vaginales y determinaciones hormonales ayuda definitivamente a la selección de pacientes para este tipo de cirugía supresiva.

RESULTADOS OBTENIDOS CON EL USO DE UN NUEVO ESTEROIDE ANDROGÉNICO EN CARCINOMA MAMARIO AVANZADO. (2 METIL DIHIDRO-TESTOSTERONA).

Una vez que los efectos benéficos de la cirugía supresiva han desaparecido, o cuando ésta no parece estar indicada o es rechazada por la paciente, nos enfrentamos a un buen número de casos con enfermedad inoperable y evolutiva. En ellas se han probado nuevos esteroides androgénicos, con la idea de superar los resultados obtenidos con el patrón de propionato de testosterona^{12, 14, 18}. Existen numerosos reportes en la literatura ^{12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24} del efecto benéfico que ejerce la administración de hormonas androgénicas sobre tumores mamarios hor-

mono-dependientes. Los efectos benéficos obtenidos con la administración de hormonas son temporales y posteriormente la neoplasia vuelve a tomar su curso progresivo.

Aquí se reportan los resultados obtenidos en un grupo de 23 pacientes con carcinoma mamario avanzado (estadios III y IV) que fueron tratadas con propionato de 2 metil dihidro testosterona (17 hidroxí 2 metil androstan 3 ona)*. La diferencia de este grupo con la testosterona, estriba en que se ha agregado un radical metilo en el carbón 2 y la ausencia de doble ligadura entre los carbonos 4 y 5 (Cuadro 7).



Propionato de 2 Metil
Dihidro-testosterona (17
B hidroxí - 2 metil
androstan 3 ona).

MÉTODO. El producto fué administrado por vía parenteral a dosis de 300 mgs. semanarios en la gran mayoría de los casos. 2 casos fueron tratados a la dosis de 600 mgs. semanarios.

El control clínico y de laboratorio se hizo de la misma manera que para los casos tratados con cirugía supresiva (cap. I); haciéndose además en casos seleccionados pruebas de función hepática.

En todos los casos, se obtuvo comprobación histológica de la existencia de neoplasia maligna de la glándula mamaria.

El criterio de mejoría fue hecho sobre las bases de mejoría objetiva y, o mejoría subjetiva.

Los casos que se acompañaron de regresión de algunas de las lesiones, pero progresión de algunas otras o por lo menos de alguna de ellas, fueron consideradas como falla al tratamiento.

RESULTADOS. De los 23 casos tratados, 20 pudieron ser valorados y en 3 se perdió su control (cuadro 8).

* Producto suministrado por los Laboratorios Syntex, S. A.

CUADRO 8

Ca. mamario	2 Metil dihidro testosterona
NÚMERO DE CASOS... 23	
Evaluados	20
Perdidos	3

Las edades variaron de 34 a 82 años con un promedio de 51 años. 2 pacientes eran premenopáusicas y 18 postmenopáusicas de duración variable (desde 5 meses hasta 48 años). Dicha menopausia fue de aparición espontánea en 11 casos y en 7 se indujo por medio de ooforectomía (cuadro 9).

CUADRO 9

Ca. mamario	2 Metil dihidro testosterona
ESTADO MENSTRUAL	
Premenopáusicas	2
Postmenopáusicas	18 (4 meses 48 años)
	11 espontáneas
	7 por ooforectomía

De los casos valorados se obtuvo mejoría en 11 y falla en 9. Entre los 9 casos que fueron considerados como falla, 2 experimentaron mejoría subjetiva, consistente en disminución del dolor, aumento del apetito y sensación de bienestar, sin embargo el control clínico, de laboratorio y gabinete demostró progresión del tumor y, o sus metástasis y por tanto fueron considerados como falla al tratamiento (cuadro 10).

METÁSTASIS ÓSEAS. 10 de los casos estudiados, mostraron metástasis óseas; de ellos: 3 cursaron con mejoría radiológica importante; 3 mostraron detención de las lesiones (estatismo) y 2 mostraron progresión de las lesiones. En los 2 casos restantes aún no se ha obtenido control radiológico seriado.

CUADRO 10

CA. MAMARIO	2 METIL DIHIDRO TESTOSTERONA
<i>Resultados</i>	
Casos evaluados	20
Casos mejorados	11
Fallas	9
Mejorías subjetivas	13
Mejorías objetivas	11

Los casos que cursaron con mejoría o estatismo de las lesiones óseas, mostraron disminución franca de la calciuria (balance de calcio) a límites normales.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO. La administración del producto, no afectó las pruebas funcionales hepáticas. Sólomente un caso que recibió tratamiento continuo durante 6 meses a la dosis de 300 mg semanarios, mostró discreta elevación de la retención de bromo-sulfaleína (20%), que regresó a límites normales después de 2 semanas de la suspensión del producto.

ACTIVIDAD ESTROGÉNICA. La tendencia actual de valorar el efecto antiestrogénico de un producto por medio de frotis vaginales seriados²¹ es importante.

De los 20 casos valorados se pudo llevar control citológico vaginal adecuado en 17 (8 mejorados y 9 fallas). (Cuadro 11).

CUADRO 11

CA. MAMARIO		2 METIL DIHIDRO-TESTOSTERONA	
Actividad estrogénica			
Mejorados:		Fallas:	
Bajó la act. estrog.:	7 (86%)	Bajó la act. estrog.:	1 (11%)
Permaneció sin cambio:	1 (14%)	Permaneció sin cambio:	6 (67%)
Subió la act. estrog.:	0	Subió la act. estrog.:	2 (22%)

La gran mayoría de los casos mejorados mostraron efecto antiestrogénico importantes (7 de 8 casos). Los casos no mejorados no mostraron ningún cambio o bien aumentó la actividad estrogénica.

CUADRO 12

NOMBRE	VOZ GRAVE	HIRSUTISMO	CRECIMIENTO CLÍTORIS	ACNE	SEBORREA	EFEECTO ANABÓLICO	AUMENTO LÍBIDO
	Ca. MAMARIO		ANDROGENICIDAD			2 METIL DIHIDRO TESTOSTERONA	
M A.M.S.H.	++	—	—	+	—	++	—
M C.R.R.	+++	—	—	+	—	+++	—
F R.R.V.	—	—	—	—	—	—	—
M M.J.H.	+++	—	+	+	+++	++++	—
M C.P.	++	+	—	—	—	++	—
M E.M.V.	++	+	+	++	++	++	—
F E.E.G.	+	—	—	—	—	++	—
F M.T.O.H.	—	—	—	—	—	—	—
F M.A.T.	++	—	—	—	—	—	—
M R.P.O.	—	—	+	—	—	++	—
F M.L.C.	—	—	—	—	—	—	—
M E.M.A.	++++	+++	++	++++	++++	+++	++
F E.M.R.	++	—	+	+	+	+++	+++
F C.O.O.	—	—	—	—	—	—	—
M M.T.G.M.	+++	—	++	++	++	++	+
F S.V.M.	—	—	—	—	—	+	—
M M.T.M.G.	++	—	+	—	—	++	+
F M.N.M.	—	—	—	—	—	—	—
M L.V.G.	—	—	+	+++	+++	++	+
M E.P.O.	—	—	—	—	—	++	—

M: Mejoría.

F: Falla.

El dato más importante en lo que se refiere a las determinaciones hormonales, es que la eliminación urinaria de ceto 17 esteroides se elevó en cifras comparativas a las observadas con el propionato de testosterona^{15, 19}.

ANDROGENICIDAD. Los casos que cursaron con mejoría clínica importante mostraron también aún cuando en grado moderado, signos y síntomas de androgenicidad, siendo la voz grave (ronquera), el acné y la seborrea los más frecuentes. En ningún caso el tratamiento tuvo que ser suspendido debido a androgenicidad excesiva. (Cuadro 12).

Los casos que no mejoraron con el tratamiento mostraron pocos o nulos datos de androgenicidad.

El efecto anabólico observado en los casos mejorados fue importante y el aumento de peso varió, desde 1 hasta 12 Kgs., con un promedio de 3 Kgs.

DURACIÓN DE LA MEJORÍA CLÍNICA. Esta ha variado desde 1 hasta 9 y medio meses, promedio 4 meses. Cifra sujeta a variación ya que algunos casos continúan en tratamiento.

CONCLUSIONES

1. Se ha probado el propionato de 2 metil dihidro testosterona en 23 casos de carcinoma mamario avanzado, de los cuales 20 han sido evaluados.

2. Se obtuvo respuesta favorable en 11 (55%) y desfavorable en 9 (45%). Resultados mejores que los obtenidos con el patrón de propionato de testosterona por otros autores (23 a 30% de mejorías).

3. Se observó buen efecto antiestrogénico en los casos mejorados y nulo en los no mejorados.

4. Los síntomas y signos de androgenicidad fueron moderados, se presentaron casi exclusivamente en las pacientes que cursaron con mejoría clínica y en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento.

5. El producto parece mejorar especialmente las metástasis óseas (6 de 10 casos).

6. La duración de la mejoría clínica ha variado de 1 a 9 y medio meses; promedio 4 meses.

REFERENCIAS

1. Pearson, O. H., West, C. C., McLean, J. P., Ll., M. C. and Lipsett, M. B.: *Endocrine treatment of metastatic breast cancer*. Am. Surgeon. 21: 1075-1083, Nov. 1955.

2. Pearson, O. H., West, C. D., Hollander, V. P. and Traves, N. E.: *Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer*. J. A. M. A. 154: 243-249, 1954.
3. Pearson, O. H., Withmore, W. F., West, C. D., Farrow, J. H. and Randal, H. T.: *Clinical and metabolic studies of bilateral adrenalectomy for advanced cancer in man*. Surgery 34: 543-556, 1953.
4. Luft, R. and Olivecrome, H.: *Experiences with Hypophysectomy in man*. J. Neurosurg. 10: 301, 1953.
5. Pearson, O. H.: *Present Status of adrenalectomy and Hypophysectomy in treatment of advanced Breast Cancer*. Proc. Third Nat. Cancer Conf., 1957.
6. West, C. D., Damast, B. L., Sarro, S. D. and Pearson, O. H.: *Conversion of Testosterone to Estrogens in castrated, adrenalectomized human females*. J. of Biol. Chemistry 218: 409-418, 1956.
7. Lipset, M. B., and Pearson, O. H.: *Effects of hypophysectomy in man*. Med. Clin. of North America, 40: 773-786, 1956.
8. Roe, W. F. and Berne, C. J.: *The effect of oophorectomy and adrenalectomy in the treatment of far advanced carcinoma of the breast*. West J. Surg. 62: 457, 1954.
9. Huggins, C., and Dao T., L. Y.: *Characteristic of adrenal dependent mammary cancers*. Ann. Surg. 140: 497, 1954.
10. Hellstrom, J., and Franksson, C.: *Adrenalectomy and ovariectomy in cancer of the breast with metastasis*. Acta Endocrinol. 17: 136-145, 1954.
11. Rivadeneyra, J.: *Cirugía supresiva en cáncer mamario inoperable*. Gaceta Médica de México 2: 77-87, 1959.
12. Montaña, G., Rivadeneyra, J.: *El uso de un nuevo andrógeno en el tratamiento del cáncer mamario avanzado*. Rev. Méd. del Hospital General 22: Nº 7, 1959.
13. Segaloff, A.: *Testosterone and Miscellaneous steroids in the treatment of advanced mammary cancer*. Cancer 10: 808-812, 1957.
14. Blackburn, C. M. and Albert A.: *Use of 2 alpha methyl androstan 17 beta ol, 3 one (2 methyl-dihydrotestosterone)*. In the treatment of advanced cancer of the breast. Proc. of the Staff Meet. of the Mayo Clinic 34: 113-126, 1959.
15. Segaloff, A.: *Alterations of hormonal balance in the treatment of mammary cancer*. In proceedings of the Thrid National Cancer Conference, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 257-277, 1957.
16. Blackburn, C. M. and Albert, A.: *Effects of 2 methyl-dihydrotestosterone and of testosterone on human pituitary gonadotropin*. J. Clin. Endocr. and Met. 603-607, 1959.
17. Kennedy, B. J. and Nathanson, I. T.: *Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer*. J. A. M. A. 152: 1135-1141, 1953.
18. Kennedy, B. J.: *Fluoxymesterone in the treatment of advanced breast cancer*. Cancer 10: 813-818, 1957.
19. Adair, F. E. and Herrmann, J. B.: *The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast*. Ann. Surg. 123: 1023-1035, 1946.

20. Segaloff, A., Bowers, C. V., Rongone, E. L., Murison, P. J.: Hormonal therapy in cancer of the breast. The effect of 19 nortestosterone propionate therapy in clinical course and hormonal excretion. *Cancer* 12 (4): 735-737, 1959.
21. Sicard, A., Marsan, C.: Les frottis vaginaux dans la conduite du traitement hormonal complémentaire du cancer du sein, *Sem. Med. Hosp. Paris Pathologie et biologie* (Paris 7) (7-8): 809-814, 1959.
22. Werff, J. T.: Vander Sex hormones and mammary cancer; experience with durabulin, *Brit. M. J. N.* 5101: 881-3, 1958.
23. Foss, C. L.: Palliative hormone therapy of advanced mammary cancer. *Lancet* 270 (6924), 1956.
24. Walser, A.: Die Endokrine therapie der metastasierenden mammarkarzinome. *Schweiz Med. Wschr.* 86 (20): 497-501, 1956.