

EL TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO AVANZADO

DRES. EDUARDO CACERES G., MAGDA LINGAN Y WALTER RODRIGUEZ *

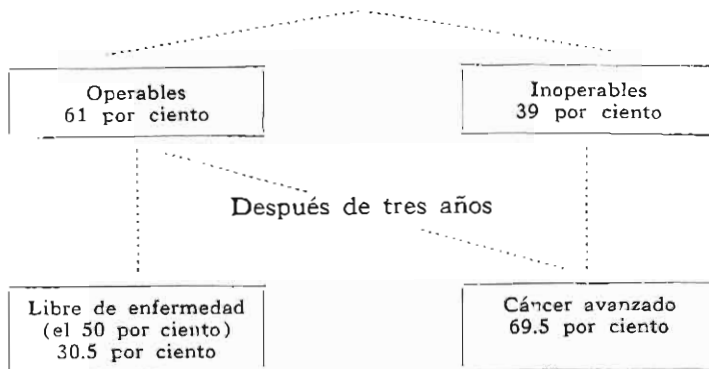
EL cáncer de la mama es una de las formas más frecuentes del cáncer femenino, ocupa el tercer lugar como causa de muerte por cáncer en la ciudad de Lima, y el segundo lugar en la incidencia del cáncer femenino (1).

Sin embargo a pesar de los grandes esfuerzos para conseguir un diagnóstico precoz del cáncer de la mama, a través de la educación del médico y la educación del público especialmente con la recomendación del propio examen del seno por la mujer, aún el diagnóstico es tardío y por lo tanto el cáncer del seno avanzado y por ende inoperable, constituye un gran problema cuya magnitud puede ser apreciada cuando consideramos que en nuestra serie el 39 por ciento de los pacientes cuando son vistos en la primera consulta son inoperables y el 50 por ciento de los operados van a presentar recurrencias o diseminación de la enfermedad en el curso de los primeros tres años que siguen a la operación, lo cual hace que en el transcurso de este tiempo, casi el 70 por ciento del total de los pacientes vivan con cáncer avanzado del seno.

MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL CANCER DE LA MAMA

En nuestra serie de 477 casos

Primera consulta



LARGO PERIODO DE EVOLUCION

Por cada mujer que muere de cáncer del seno, hay cinco que viven con la enfermedad, esto es debido a que el cáncer del seno es un proceso relativamente lento en su evolución, en comparación con otros tipos de cáncer. El

(*) Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima, Perú.

El Trietilenfosforemida usado en este estudio fue proporcionado por los Laboratorios Lederle de New York, por cortesía del Dr. F. C. Ottati.

promedio de vida en pacientes con cáncer de la mama no tratados es de 32 a 40 meses y la duración media (*) es de 26 a 30 meses (2, 3, 4, 5, 6).

TIPO DE PACIENTES

El grupo de pacientes con lesiones avanzadas de la mama pueden ser agrupados desde el punto de vista de la selección del tratamiento, dentro de tres categorías:

1º El grupo de pacientes con lesiones que por su extensión local no pueden ser extirpadas quirúrgicamente. Son los llamados cánceres del seno primario, inoperables.

2º El grupo de pacientes que además de la lesión local del seno, extirpable o no, presentan metástasis a otros órganos o a los huesos en una extensión variable.

3º El grupo de pacientes que presentan recurrencias postoperatorias o metástasis a otros órganos después de haber sido sometidos a tratamiento quirúrgico.

MANEJO DEL PACIENTE

El tratamiento del cáncer avanzado de la mama primariamente inoperable o recurrente requiere el esfuerzo de varias disciplinas médicas, ya sea aisladas o cambiadas: Cirugía, Radioterapia, Hormonoterapia y Quimioterapia. Culquiera de estas disciplinas aplicadas a pacientes adecuadamente seleccionados pueden presentar un gran alivio y prolongación de vida del enfermo, sin embargo una selección inadecuada puede producir no sólo ningún efecto benéfico al enfermo, sino agravar sus síntomas y acortar el tiempo de vida del mismo.

De aquí que el manejo de estos enfermos por personal especializado y de preferencia por aquellos que dominan las diferentes técnicas de tratamiento, no sólo representa una garantía para el paciente, sino que constituye el manejo racional del problema.

Es sólo aquel que puede emplear las diferentes técnicas de tratamiento, el que puede tomar una decisión imparcial acerca de la mejor forma de tratar un paciente, más aún que en la mayoría de los casos se requiere el uso simultáneo o consecutivo de diferentes métodos terapéuticos.

ROL DE LA CIRUGIA

Probablemente el mayor valor de la cirugía en los casos de cáncer inoperable de la mama es donde existe una lesión ulcerada y fungoide con infección hemorrágica y drenaje, ya sea con o sin metástasis concomitante a distancia, la cual es técnicamente extirpable. En estos casos un proceder quirúrgico como la mastectomía simple, operación que puede verificarse en 30 ó 45 minutos con relativa seguridad para el paciente, aun en aquellos que

(*) La media representa el período de tiempo en el cual el 50 por ciento de los pacientes han fallecido.

presentan un pobre estado general o descompensación cardíaca, constituye el proceder de elección. A esta categoría previamente descrita pueden añadirse los siguientes casos menos frecuentes, pero que también pueden ser beneficiados por la mastectomía simple.

1º Lesiones que han recurrido en senos previamente irradiados en los cuales la nueva aplicación de rayos X puede constituir un azar.

2º Casos muy seleccionados de metástasis cruzadas al seno contralateral asociados con otros signos de incurabilidad.

3º Casos muy seleccionados de pacientes con lesiones en el límite de la operabilidad pero que concomitantemente presentan enfermedades intercurrentes que hacen la mastectomía radical un grave riesgo para el paciente.

En los casos de recurrencia local que sigue a la operación, la cirugía estaría solamente indicada en sus formas localizadas, escisión de nódulos cutáneos únicos o grupos localizados a una pequeña extensión y generalmente cuando estos aparecen un tiempo más o menos largo después de la operación.

ROL DE LAS RADIACIONES

La radioterapia en el tratamiento del cáncer del seno representa varios hechos que complican su técnica.

1º El gran volumen de tejido que es necesario irradiar, si consideramos la lesión primaria y su área de extensión (axila, región supraclavicular y cadena mamaria interna).

2º La vecindad a órganos importantes y sensibles a la acción de las radiaciones, como el pulmón, y

3º La moderada radiosensibilidad del cáncer del seno.

Radioterapia puede ser indicada en el tratamiento del cáncer avanzado de la mama, bajo tres aspectos diferentes:

1) Como un intento de cura en lesiones muy avanzadas localmente para el tratamiento quirúrgico radical, pero aún limitadas clínicamente a la mama y a la axila. Varias técnicas han sido descritas, ninguna es perfecta, pero la que creemos que ofrece mejores ventajas es la técnica tangencial a través de dos campos tangenciales internos y externos (14 x 24) y un campo supraclavicular (14 x 18), la cual se encuentra en uso en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde hace cinco años. La dosis recomendable en estos casos es la siguiente:

Dosis r. Tumor	Tiempo en semanas	Kilovoltaje
5,000 ó 6,000	5 — 6	1,000
3,500 4,000	5 — 6	250

2) *Tratamiento paliativo*: Está indicado no sólo en la lesión primaria sino también a las zonas de metástasis, si estas han ocurrido.

a) *Tumor primario*: Tratamiento paliativo al tumor primario está indicado en aquellos casos de lesiones voluminosas o ulceradas, ó próximas a

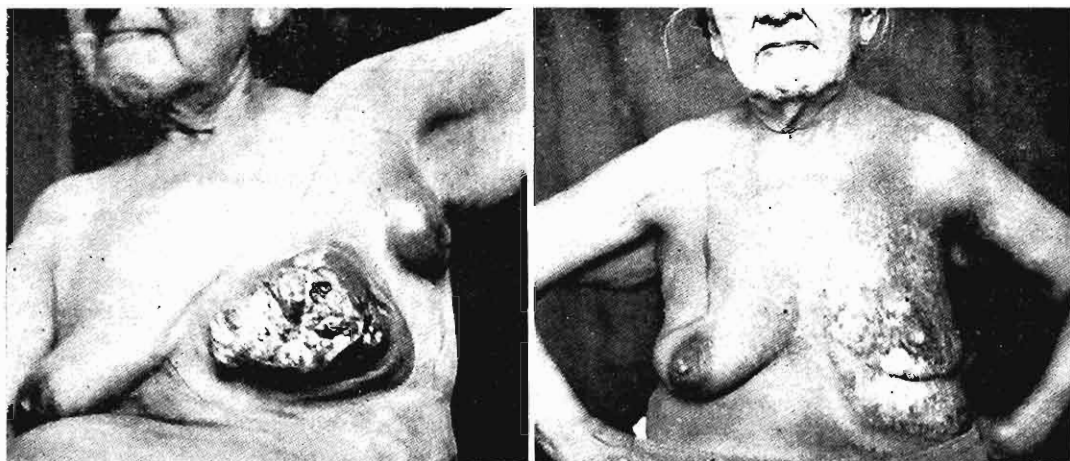


Fig. 1.—Paciente antes y después de haber recibido una dosis tumor de 2,490 r. en 31 días a través de dos campos tangenciales 24 x 12 cm.

ulcerarse, en que de antemano toda posibilidad de cura está abolida ya sea por la extensión de la enfermedad o la presencia de metástasis concomitante. En estos casos una dosis tumor de 2,500 a 3,000 r. es justificable (Fig. 1).

b) *Metástasis ósea*: La forma de tratamiento dependerá de la extensión, la localización y la presencia de otras lesiones en otros órganos. Si las lesiones son muy generalizadas o el enfermo presenta un pobre estado general o marcada anemia, tal vez estos casos no son propicios para tratamiento con rayos X y deberá usarse otros medios de tratamiento (hormonal, quimioterápico o castración). Sin embargo puede ocurrir con este cuadro de extensa generalización que una o dos lesiones óseas produzcan síntomas dolorosos. En estos casos conjuntamente con el tratamiento de base se puede administrar a las regiones que producen intenso dolor, una dosis tumor de 1,000 a 1,200 r. en una semana. Cuando los pacientes presentan metástasis óseas solitarias o no más de dos lesiones óseas, la dosis tumor para cada lesión es de 2,000 r. en dos semanas. Una dosis mayor que ésta puede oponerse a la reparación ósea por marcada inhibición del osteoblasto.

c) *Metástasis pulmonar, pleural, hepática o intra-abdominal*: En forma general, lesiones metastásicas a estos órganos no deben ser manejadas con radioterapia. Los resultados son tan inciertos y el efecto tan deteriorante para el paciente que contraíndican la aplicación de radiaciones en estos órganos. Estas lesiones son mejor manejadas por medio de la hormonoterapia, ya sea aditiva o por substitución o la quimioterapia.

Una excepción sin embargo puede constituirlo las lesiones pleurales con abundante líquido pleural que requieren repetidas toracocentesis, las cuales pueden ser tratadas con radioisótopos del tipo del fosfato de cromo 10 mi-

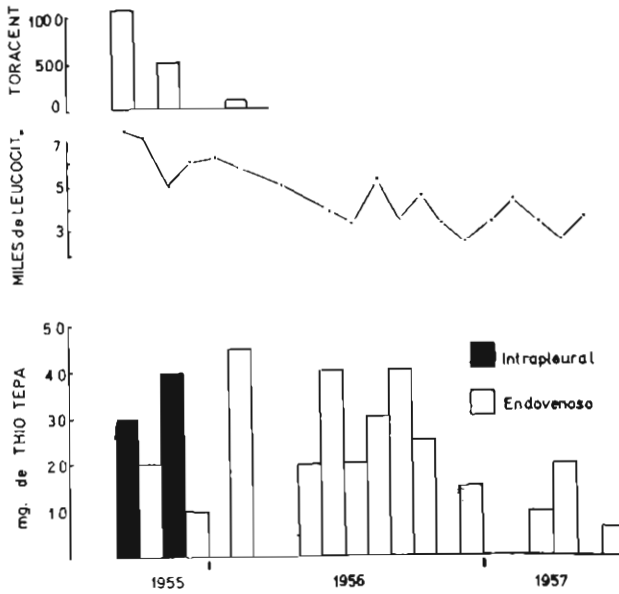


Fig. 2-A.—Evolución y dosis de Thio-Tepa empleadas en un paciente con metástasis pleural y que se encuentra asintomática 21 meses después de iniciado el tratamiento.

licurias intrapleurales, sin embargo buenos resultados pueden también obtenerse con sustancias quimioterápicas del tipo del Thio-Tepa (Fig. 2-A y 2-B).

Otra excepción en el tratamiento de las metástasis intratorácicas, son las lesiones mediastinales o para hiliares que producen síntomas compresivos. Estas pueden y deben tratarse con radioterapia con el fin de aliviar los sínto-

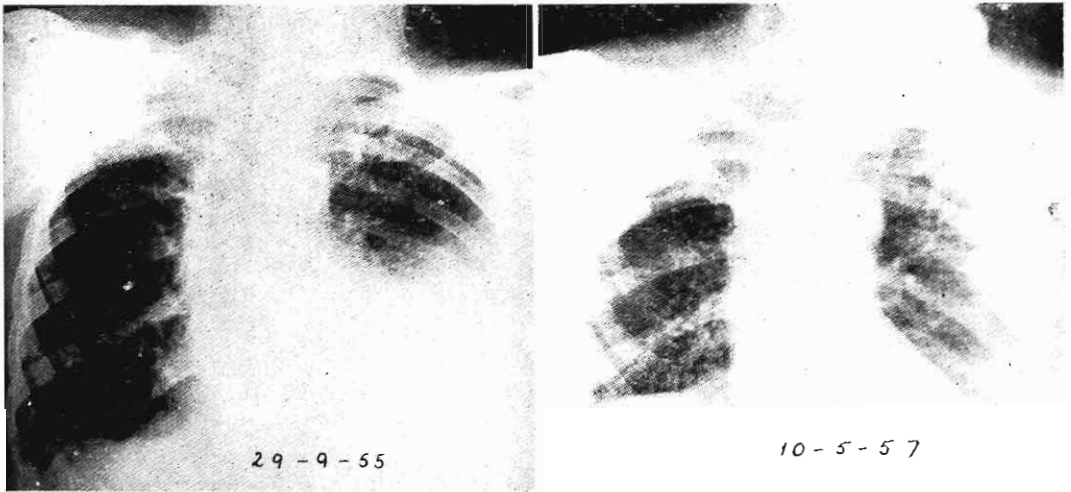


Fig. 2-B.—Radiografías de la misma paciente antes y después del tratamiento con Thio-Tepa. Paciente asintomática 21 meses después de iniciado el tratamiento.

mas. Una dosis tumor de 1,500 r. a 2,000, en dos o tres semanas a través de un campo anterior y posterior, puede producir gran alivio sintomático.

d) *Metástasis cerebral.*

Realmente hay poco que ofrecer en el tratamiento de estas lesiones. Las metástasis cerebrales de cáncer de la mama no responden tan bien a la radioterapia como la metástasis cerebral de origen pulmonar. Sin embargo nuestra política es tratar todos los pacientes con metástasis cerebral. Tratamos todo el cerebro a través de dos campos laterales de 24 por 20 cm. y una dosis tumor a la línea media de 2,000 a 2,500 r. es intentada en tres semanas. Iniciamos el tratamiento con dosis tumor pequeña de 50 a 75 r, dependiendo del grado de hipertensión intracraneana.

e) *Metástasis del globo ocular*

Metástasis al ojo suele ocurrir aunque muy raramente en casos de cáncer de la mama. Su importancia radica en que causa severo dolor y ceguera progresiva en el paciente. Metástasis a la retina hemos tenido oportunidad de tratar en dos casos; en ninguno fue posible salvar la visión, pero en cambio se obtuvo completa desaparición del dolor.

Los pacientes fueron tratados con un cono diseñado para radioterapia intra-oral y las dosis tumor empleadas fueron de 4,250 y 2,500 r, respectivamente. Consideramos que como término medio 3,000 r. constituyen una dosis adecuada.

f) *Edema del brazo*

En el tratamiento de esta condición gran cuidado debe tenerse en precisar si el edema es debido a compresión linfática, por ganglios axilares o supraclaviculares, o una simple interferencia del drenaje linfático como secuela de la operación y radioterapia postoperatoria

En general el tratamiento de estas condiciones es muy poco alentador y si se intenta tratar, debe hacerse con un campo que cubra el vértice de la axila y la porción externa de la región supraclavicular. Una dosis tumor de 2,500 a 3,000 r. administrada en tres semanas a través de un campo anterior y posterior, puede producir a veces cierto alivio. En casos desesperados la desarticulación del brazo está indicada para el alivio del enfermo.

g) *Recurrencias cutáneas*

El tratamiento de estas lesiones pueden ser abordado en tres maneras de acuerdo a su extensión.

1) Si las lesiones cutáneas son muy extensas ocupando casi toda la región mamaria correspondiente, formando lo que se llama el "cáncer en curassie", este puede ser tratado por la técnica de dos campos tangenciales externo e interno.

Si el enfermo no ha recibido radioterapia previa, una dosis de 3,000 r. en tres semanas, puede controlar la lesión. Si el enfermo ha recibido radioterapia, generalmente hay poco que ofrecer desde el punto de vista radioterápi-

co, tal vez una dosis de 2,000 r. en tres semanas es una alternativa, o someter al enfermo a tratamiento hormonal o quimioterápico.

2) Si las lesiones cutáneas ocupan una extensión mediana (100 a 200 cm²) es posible usar bajo voltaje 120 Kv. y el campo dirigido directamente sobre la piel sin peligro de daño a las estructuras profundas. Las dosis dependen del tamaño del campo, si este no es mayor a 200 cm², 2,000 r. en 10 días constituye una dosis adecuada.

3) A veces ocurren nódulos cutáneos, separados unos de otros por una área de piel sana. En estos casos el tratamiento aislado del nódulo o conglomerado de nódulos constituye una buena modalidad, aunque muy laboriosa.

Una dosis de 3,000 r. aplicadas a cada región tratadas en dosis unitaria de 500 r. por vez, constituye la mejor forma paliativa del tratamiento de estas lesiones.

h) *Ganglio axilar y supraclavicular*

Recurrencia axiliar rara vez ocurre siguiendo a una adecuada cirugía radical en el cáncer de la mama. Si esto ocurriera en un paciente que ha recibido radioterapia previa, una dosis de 1,500 a 2,000 r. puede ser aplicada a la axila con fines paliativos. Si el paciente no ha recibido radioterapia previa hasta 3,000 r. sería la dosis máxima tumor administrada ya que la piel de la axila es bastante sensible a los rayos X.

i) *Metástasis a la región supraclavicular, generalmente tienden a ser aisladas*

La localización más frecuente es en el ángulo formado por el músculo externo-cleido-mastoideo y la clavícula. Si el enfermo no ha recibido radioterapia previa administramos una dosis de 3,000 r., en tres o cuatro semanas, con un campo que cubra la región supraclavicular (9 por 14 cm.). Si el enfermo ha recibido radioterapia previa preferimos tratar sólo la metástasis con un campo que lo cubra holgadamente y administramos 2,500 r. en tres semanas.

j) *Neuritis del plexo braquial*

Esta puede ocurrir como consecuencia de la exagerada aplicación de rayos X a la región supraclavicular con la consiguiente fibrosis o como consecuencia de infiltración peri neural por el carcinoma. Generalmente esta manifestación es una complicación tardía en la evolución de la enfermedad, que poco o nada se puede hacer por aliviarla.

Cuando la neuritis del plexo braquial es consecuencia de la enfermedad se puede obtener un alivio temporario con la aplicación de rayos X. Es recomendable una dosis de 2,500 r. en tres semanas, ya sea a la axila o a la región supraclavicular.

k) *Metástasis a la cadena mamaria interna*

Aunque la metástasis a la cadena mamaria interna ocurre con mucho más frecuencia de lo que creemos, 19.1 por ciento en 98 casos consecutivos con cáncer del seno operable (7), sin embargo no es frecuente observar en esta zona la metástasis clínicamente palpable. El nódulo para esternal me-



Fig. 3.—Paciente antes y después del tratamiento a la cadena mamaria interna. Dosis tumor 2604 r.

tastásico, generalmente ocurre en el segundo y tercer espacio intercostal, para ser palpable debe crecer en forma de botón de camisa ya que su localización es pre pleural y retro intercostal. Estas lesiones son muy dolorosas, pero generalmente muy radiosensibles. Consideramos una dosis tumor adecuada la de 2,500 r. calculada a tres centímetros de profundidad, en el período de dos a tres semanas, con un campo rectangular de 12 por 7 cm. que cubra el 1º, 2º, 3º y 4º espacio intercostal. Si el enfermo no ha recibido radioterapia a la región supraclavicular y el paciente no presenta otro signo de enfermedad, es recomendable tratar conjuntamente la región supraclavicular, debido a la íntima relación linfática de ambas regiones (Fig. 3).

TRATAMIENTO HORMONAL

En términos generales la aplicación local de rayos X ya sea al tumor primario y sus metástasis, es más efectivo desde el punto de vista paliativo, que el tratamiento hormonal, sin embargo a veces ocurre que el paciente presenta lesiones metastásicas, ya sean óseas o viscerales, o ambas, que por su gran extensión no pueden ser tratadas por rayos X, o son lesiones que han ocurrido después del tratamiento radioterápico, en estos casos el tratamiento hormonal o quimioterápico es la única alternativa para el paciente.

El tratamiento endocrino puede ser substractivo ya sea por castración (quirúrgica o por rayos X), adrenalectomía o hipofisectomía, o puede ser

aditivo mediante la administración de andrógenos, estrógenos u otros esteroides (Progesterona, Cortisona).

1) *Hormonoterapia por sustracción*

Al demostrar Laccassagne (8) un aumento en la incidencia de cáncer del seno en ratones mediante la administración de estrógenos, y al comprobarse más tarde la regresión del cáncer mamaria mediante la abolición de la función ovárica, quedó establecido que los estrógenos juegan un rol en la génesis o desarrollo del cáncer del seno.

En este principio se basa el tratamiento del cáncer del seno, mediante la abolición de los estrógenos endógenos por medio de castración, la adrenalectomía bilateral total o la hipofisectomía, que aunque variables en sus resultados y mecanismo de acción, todos conducen al mismo fin, la supresión de estrógenos del organismo.

Castración

Aunque el término castración, en el sentido estricto de la palabra significa la extirpación de los testículos, sin embargo en la literatura médica es también empleada como la extirpación de las gonadas, como tal es adaptada en este trabajo.

La práctica de castración en el tratamiento del cáncer mamario se basa no solamente en la fisiología del ovario sino también en el hecho de que la hormona ovárica es esencial para el desarrollo de la glándula mamaria y un adecuado desarrollo de esta glándula es un pre requisito para el desarrollo del cáncer del seno. Sin embargo otros factores etiológicos y cierta interdependencia de estos factores han sido reconocidos como: el factor hereditario o genético, el factor leche o extra cromósico y cierto factor ambiental tal como la dieta.

Como consecuencia la supresión de las gonadas no resuelve el problema etiológico del cáncer mamario, y si efectivo en algo debería ejercer un efecto más favorable en la prevención que el tratamiento.

Indicaciones de la castración

No existe una evidencia real de que la castración tenga un valor efectivo como método profiláctico en el tratamiento del cáncer del seno. Consideramos que la mastectomía radical ya sea sola o en combinación con rayos X pueden controlar la enfermedad. Profilaxia no es posible con medio terapéuticos que tienen un efecto temporario, como sucede con la castración, cuyo efecto dura de meses a muy pocos años, por lo cual consideramos más razonable usar este proceder cuando la enfermedad recurre, o cuando por su extensión es incontrolable por cirugía o radiación. Sin embargo hay quienes preconizan la castración como un coadyuvante al tratamiento quirúrgico radical (9).

Castración ejerce su mayor efecto benéfico en las mujeres pre menopáusicas, sin embargo existe evidencia bioquímica y patológica de actividad secretoria del ovario mucho después de establecida la menopausia (10).

La castración ya sea quirúrgica o radiológica está indicada en todos los casos de mujeres pre menopáusicas con cáncer del seno avanzado (inoperable o recurrentes), ya sea sola o como coadyuvante a otros métodos de tratamiento (rayos X, hormonoterapia, quimioterapia). Sin embargo debe también aplicarse a mujeres en el inicio de su menopausia (3 ó 5 años post menopáusicas) (11). Su indicación son los casos con metástasis óseas difusas, compromiso pulmonar o visceral, o compromiso cerebral o espinal y los casos de recurrencias post operatorias y que generalmente representa el inicio de la diseminación de la enfermedad.

En el momento actual es difícil establecer una diferencia clara entre las ventajas de Ooforectomía o irradiación de los ovarios como medio de suspender la función ovárica. La mera cesación del período menstrual es un criterio equivocado ya que ha sido demostrada la eliminación de estrógenos por la orina tanto después de la menopausia espontánea como aquella producida por rayos X y se han obtenido remisiones del cáncer mamario después de Ooforectomía verificada al inicio de la menopausia, así como también en mujeres previamente irradiadas.

El problema de abolición de la función ovárica por radiaciones, radica en aplicar una dosis adecuada, esta es variable con la edad del paciente y debe ser tanto más alta cuanto menor es su edad.

Restablecimiento de la función ovárica traducida por reaparición de la menstruación ha sido posible observar en dos de nuestros pacientes menores de 40 años después de una adecuada dosis y de un lapso de amenorrea de tres años y gestación después de castración por rayos X y por cáncer mamario ha sido descrito por Kaplan (12).

La Ooforectomía ofrece la ventaja de la supresión brusca y segura de la fuente de estrógenos ováricos, en cambio la castración por rayos X ofrece la ventaja de la economía y un trauma mínimo. Sin embargo considero que Ooforectomía es el método de elección de castración de mujeres jóvenes especialmente por debajo de los 40 años.

Si los rayos X, son elegidos como medio de castración, la dosis no debe ser menor de 1,000 r, aplicadas en un período de cinco días a través de dos campos pélvicos. La Ooforectomía como medio de tratamiento del cáncer avanzado del seno ofrece una mejoría de signos objetivos en aproximadamente 20 por ciento en las pacientes pre-menopáusicas (13, 14, 15), raramente en las pacientes post menopáusicas.

Los resultados de la castración por rayos X es más difícil de evaluar, debido a que muchas veces, conjuntamente con los ovarios, se irradian metástasis que pueden existir en la pelvis, de aquí que la discrepancia que existe en los resultados puede variar desde el 0 por ciento (16) hasta el 40 por ciento (17) de mejoría objetiva.

2) *Hormonoterapia aditiva*

Los andrógenos fueron usados por primera vez en el tratamiento del

cáncer del seno en 1939 (18-19), desde esa época numerosos trabajos han aparecido en la literatura (11, 20, 21, 22, 23).

Aunque fue establecido que los andrógenos eran más efectivos en las lesiones óseas y estrógenos en lesiones de los tejidos blandos, hoy está aceptado que ambos son efectivos en cualquier tipo de lesiones y lo que condiciona el tipo de hormona a emplearse es la edad fisiológica del paciente. Andrógenos está indicado en pacientes pre menopáusicas o aquellas en que su menopausia es reciente.

Algunos investigadores usan cinco años post menopausia (22) como límite. Nosotros recomendamos el uso de andrógenos hasta los 10 años después de la menopausia, de esa manera al limitar el empleo de estrógenos a una edad más avanzada se aumenta el porcentaje de regresión objetiva por esta droga y se reduce el peligro de exacerbación de la enfermedad como puede ocurrir con el uso de los estrógenos en pacientes jóvenes (25).

Dosis

La dosis terapéutica útil de Propionato de Testosterona es de 50 mgr. tres veces por semana, por vía intramuscular, dosis mayores a esta producen efectos similares y no mejoran los resultados (26). La dosis mínima total es aproximadamente de tres gramos y la mínima longitud de tiempo de tratamiento antes de concluir que el paciente no responde, es de tres meses. Por el momento actual se considera prudente continuar con el tratamiento mientras existe respuesta favorable, es el llamado "tratamiento continuo".

Tanto con el uso de andrógenos y estrógenos usados aisladamente es posible observar que pacientes que no responden al tratamiento, muchas veces al cesar la administración de la hormona o al cambiar de hormona, se aprecia involución de la enfermedad. Estas observaciones indican que probablemente un cambio en el balance hormonal es un factor importante en alterar el curso de la enfermedad.

Tipos de andrógenos

Recientemente diferentes tipos de andrógenos han sido recomendados, metil testosterona, dihidrotestosterona a los cuales se les ha adjudicado como ventaja tener menor efecto virilizante que el original, propionato de testosterona. Sin embargo ninguno ha demostrado ser superior a este en lo que se refiere al efecto sobre la enfermedad (27, 28, 29) y algunos, como la metiltestosterona ha demostrado, en dosis prolongadas, ser potencialmente tóxico para el hígado (30).

Resultados

El efecto benéfico del tratamiento con andrógenos es variable y de tiempo limitado, alrededor del 20 por ciento de pacientes pre y post menopáusicas con metástasis óseas (23-26-31) mejoran con el tratamiento por un período promedio de aproximadamente nueve meses.

En el grupo de pacientes pre menopáusicas el porcentaje de mejoría

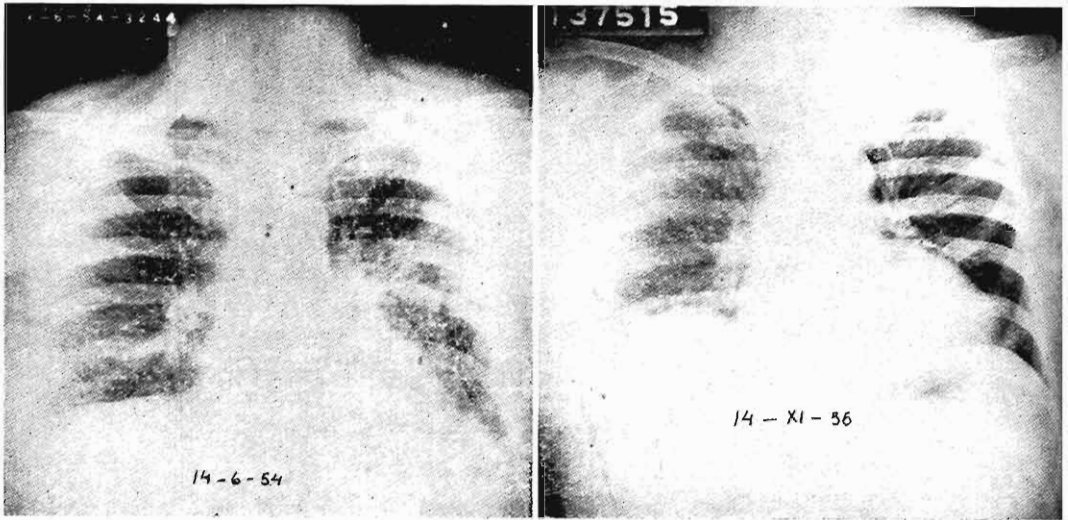


Fig. 4.--Radiografía de los pulmones antes y después del tratamiento con Propionato de Testosterona. La paciente está bajo tratamiento desde hace 35 meses habiendo recibido 15,500 mgr., se encuentra actualmente asintomática y continúa recibiendo Propionato de Testosterona. Esta paciente presentó derrame pleural en el que se encontraron células neoplásicas.

es más alto del 35 al 40 por ciento (21). En lesiones de tejidos blandos el porcentaje de regresión de la enfermedad es menor, del 15 al 20 por ciento (21-26). Sin embargo a veces es posible observar excelentes resultados (Fig. 4).

Estrógenos

Desde que Haddow en 1944 (32) informó sus resultados del tratamiento del cáncer del seno con estrógenos, miles de pacientes han sido tratados y su efecto es similar a lesiones de los huesos como de los tejidos blandos.

Su uso debe estar exclusivamente limitado a pacientes cuya menopausia tenga 10 o más años de establecida. Su aplicación a pacientes pre menopáusicas o al inicio de la menopausia puede originar una exacerbación de la enfermedad (25).

El mecanismo por el cual los estrógenos tienen un efecto inhibitorio en el desarrollo del cáncer de seno, en ciertos pacientes, es desconocido.

Dosis

Existen varios compuestos con actividad estrogénica, lo cual en dosis similares son igualmente efectivos en el tratamiento del cáncer del seno (11-25). Las dosis y vías de administración están representadas en la tabla I.

La dosis mínima total de Dietilstilbestrol debe ser de 4 gramos y de Etinil de estradiol y de Propionato de estradiol 200 miligramos.

TABLA I. DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION

Droga	Dosis	Via
Propionato de Testosterona	50 mgr. 3 por semana	I. M.
Dietilelbestrol	5 mgr alterna	V. O.
Estinil Estradiol	1 mgr. alterna	V. O.
Depropionato de Estradiol	5 mgr. 3 por semana	I. M.

La duración mínima de tratamiento debe ser de tres a seis meses, antes de considerar como un fracaso la administración de estas sustancias.

Uso combinado de hormonas

El uso simultáneo de andrógenos y estrógenos, fue recomendado en cierta época basándose en que algunas acciones de estas hormonas son sinérgicas. Sin embargo el tratamiento combinado no ha probado ser más efectivo que el tratamiento individual con una hormona.

Resultados

El resultado del tratamiento con estrógenos es muy superior en pacientes de edad avanzada, por encima de los 60 años, que en pacientes jóvenes, por ejemplo ha podido observarse una mejora objetiva de los síntomas y signos de la enfermedad en 14 por ciento en pacientes menores de 60 años (32, 33, 34) mientras que alcanza hasta un casi 40 por ciento o más en pacientes mayores de 60 años (32, 33). Esta observación debe tenerse en consideración para re-

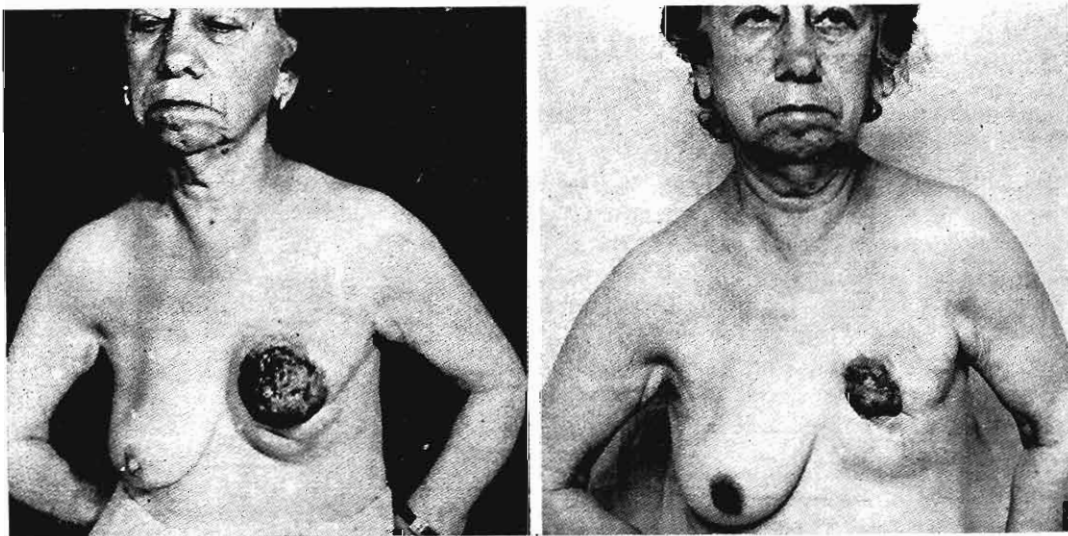


Fig. 5.—Paciente de 74 años de edad, cinco meses después de iniciado el tratamiento con 15 mgr. de Dietilbestrol diarios.

servar el uso de estrógenos de preferencia en pacientes de edad avanzada (Fig. 5).

Otros esteroides

El uso de Progesterona 100 mgrs. tres veces por semana (35), así como Anhidrooxiprogesterona (11) ha sido empleado en el tratamiento del cáncer del seno, los resultados han sido mediocres y muy inferiores a los obtenidos con andrógenos y estrógenos.

Cortisona

En 1950 la Cortisona fue introducida en el tratamiento de enfermedades neoplásicas (36). Ha sido empleada en el tratamiento paliativo, en el cáncer avanzado del seno, a una dosis de 200 a 300 mgr. diarios, su efecto terapéutico ha sido principalmente sobre el síntoma dolor, más que en producir una mejoría objetiva de la enfermedad. West y colaboradores (37) han obtenido un porcentaje de 14 por ciento de mejora objetiva de la enfermedad en un corto número de pacientes.

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE GRANDES DOSIS DE HORMONAS

La administración de grandes dosis de hormonas (androgenos y estrogenos) tal como es recomendable en el tratamiento del cáncer avanzado del seno, produce en el paciente alteraciones metabólicas, bioquímicas, hematológicas, emocionales, las cuales muchas de ellas inevitables en su aparición, sólo reflejan el empleo de una droga que produce marcada alteración sistémica.

TABLA II. COMPLICACIONES CON EL USO DE GRANDES DOSIS DE HORMONAS

	S I N T O M A	T R A T A M I E N T O
<i>Androgenos</i>	Alopecia	Ninguno
	Hirsutismo	Cera facial Depilación. Afeitarse
	Acne	Etanol al 95 %
	Ronquera	Ninguno
	Hipertrofia del clitoris	Ninguno
	Aumento del libido	Pequeña dosis de barbitúricos
	Policitemia	Ninguno
<i>Estrogenos</i>	Náuseas y vómitos	Medicación después de los alimentos.
	Pigmentación del pezón y areola ..	Ninguno
	Hipertrofia mamaria	Ninguno
	Urgencia de incontinencia urinaria	Pesero vaginal.
	Hemorragia uterina	Aumentar la dosis de estrogenos. Curataje.
	Anemia	Si es marcada, transfusión de sangre.
	Hemorragia uterina al suprimirse la hormona	Maleato de Ergonavina 02 mgr. 1 tab. cada 4 ó 6 horas.
<i>Androgenos y Estrogenos</i>	Retención extracelular de líquido ...	Dieta baja en sal 0.5 gms. Cloruro de Amonio. Diuréticos.
	Hipercalcemia	Abundantes líquidos. Cortisona 200-300 mgr. al día. Inyecciones de Citrato de Sodio al 2.5 % cc. cada 4 horas.

Algunas alteraciones son comunes para el uso de ambas hormonas, otras se presentan en determinados tipos de hormonas.

Con el fin de resumir hemos sintetizado en la tabla II los síntomas, signos y el tratamiento de las complicaciones que pueden ocurrir con el uso de andrógenos y estrógenos.

ADRENALECTOMIA

Los pacientes con cáncer del seno que han sido sometidos a una Ooforectomía bilateral muchas veces continúan excretando cantidades significantes de estrógenos por la orina. Woolley Fekete y Little (38) han observado la aparición de tumores mamarios en ratones castrados al nacer y este proceder conduce a veces a una hipertrofia y aún a tumores de la glándula suprarrenal, con esta evidencia es lógico suponer que el ovario y la corteza suprarrenal son capaces de segregar hormonas que estimula o mantiene el crecimiento del cáncer mamario y que la Ooforectomía no representa la supresión total de estrógenos endógenos.

Cuando la cortisona se puso al alcance del uso médico, varios grupos de investigadores (39-40-41-42), estudiaron el efecto de la extirpación de las glándulas suprarrenales sobre el crecimiento del cáncer mamario.

La Adrenalectomía como la Hipofisectomía están indicadas en los casos de cáncer del seno avanzado, en que los métodos clásicos de tratamiento (cirugía, rayos X, ooforectomía, hormonas), han mostrado ser inefectivos. Sin embargo con el mejor conocimiento en el manejo de estos enfermos existe la tendencia actual en acortar estos estadios y verificar simultáneamente la Ooforectomía y Adrenalectomía, tal como lo hemos verificado en nuestros seis últimos casos de Adrenalectomía bilateral (43). El objeto es producir, con la supresión brusca de las fuentes de estrógenos del organismo, un marcado imbalance hormonal. No existe una relación entre el tipo histológico del tumor o la evolución clínica de la enfermedad y la respuesta a Adrenalectomía.

Intentos para predecir la dependencia hormonal del cáncer mamario en pacientes con metástasis óseas, mediante el estudio de la excreción del calcio por la orina ha sido preconizado por Pearson y sus colaboradores (44). Sin embargo de modo general puede aceptarse que los pacientes que responden favorablemente a la Ooforectomía y al tratamiento hormonal, lo hacen también a la Adrenalectomía, aunque también se ha observado respuesta favorable a la Adrenalectomía en pacientes en que los andrógenos y los estrógenos aplicados con anterioridad habían producido aceleración de la enfermedad (45).

RESULTADOS

La Adrenalectomía bilateral es efectiva en producir signos objetivos de involución de la enfermedad en aproximadamente un 45 por ciento (41, 46) y mejora subjetiva en un 54 por ciento (46).

Ha sido establecido por Huggins (45) que el mayor número de casos de mejoría es obtenida en pacientes entre los 40 y 60 años de edad.



A

B

Fig. 6.—A.—Paciente antes de la Adrenalectomía bilateral total. B.—Paciente tres meses después de la Adrenalectomía total bilateral, en la que puede observarse cicatrización de la lesión.

En nuestra serie de 17 casos de Adrenalectomía con más de tres meses de operados, signos objetivos de mejoría han sido obtenidos en cinco o sea 29.5 por ciento y signos subjetivos y objetivos de mejoría en nueve, o sea 53 por ciento (Fig. 6 y 7).

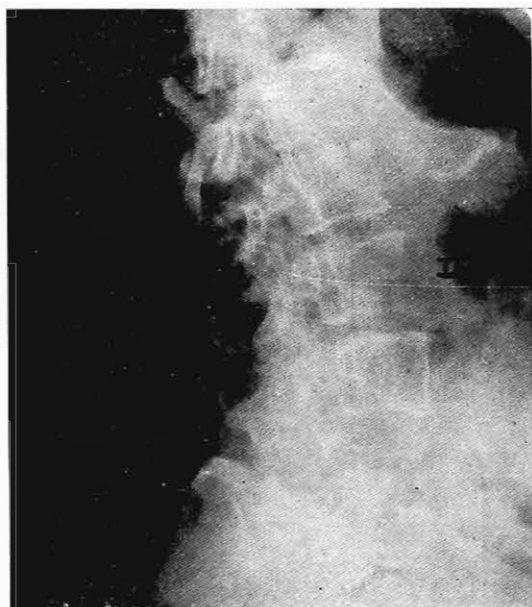
MORTALIDAD

La mortalidad por Adrenalectomía varía entre 4.3 a 10.7 por ciento (45-46-47). En nuestra serie de 18 Adrenalectomías sólo tenemos una muerte que puede ser imputada a la operación, 5.5 por ciento, y no tenemos mortalidad en las últimas 14 adrenalectomías.

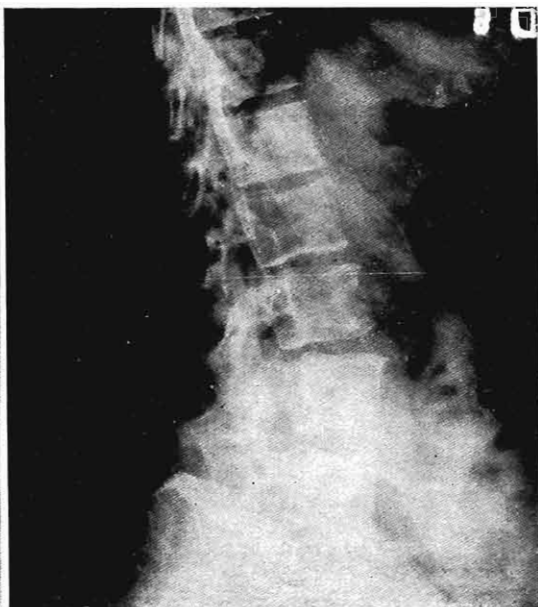
HIPOFISECTOMIA

La extirpación de la hipófisis en el tratamiento por cáncer del seno fue verificada por primera vez por Perrault en 1952 (48) y después Luft y Olivecrona (49) comunicaron sus resultados.

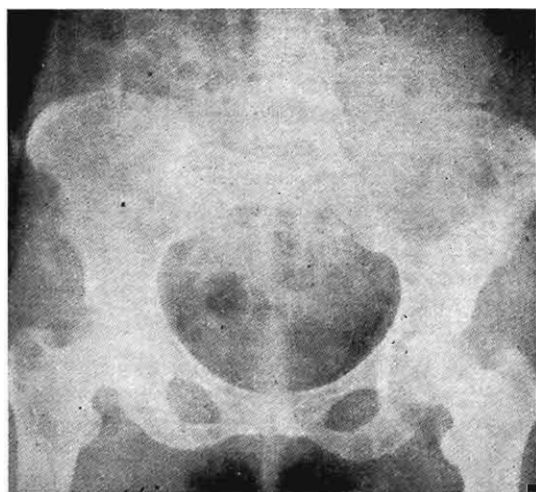
Las indicaciones de las Hipofisectomías son semejantes a las de Adrenalectomía. Consideramos que la Adrenalectomía es preferible a la Hipofisectomía porque tiene menos mortalidad y no presenta morbilidad y los resultados subjetivos y objetivos sobre el paciente son prácticamente iguales en ambos casos (46-50). (Fig. 8).



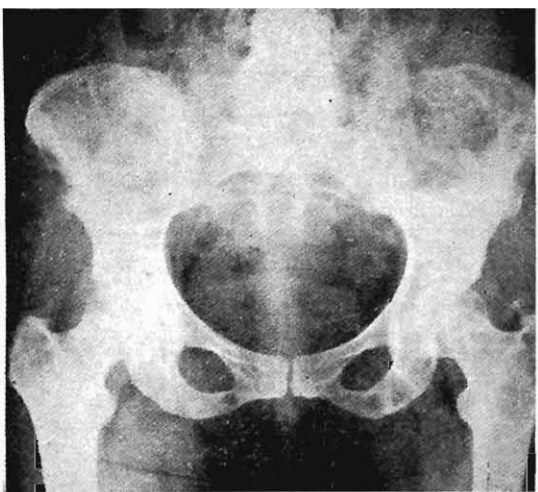
A



B



A



B

Fig. 7.—Paciente de 46 años de edad, tuvo completa desaparición de sus dolores. A.—Radiografías tomadas antes de la operación. B.—Radiografía tomada tres meses después de la Adrenalectomía y Ooforectomía bilateral, en las que se observa marcada calcificación de las lesiones metastásicas.

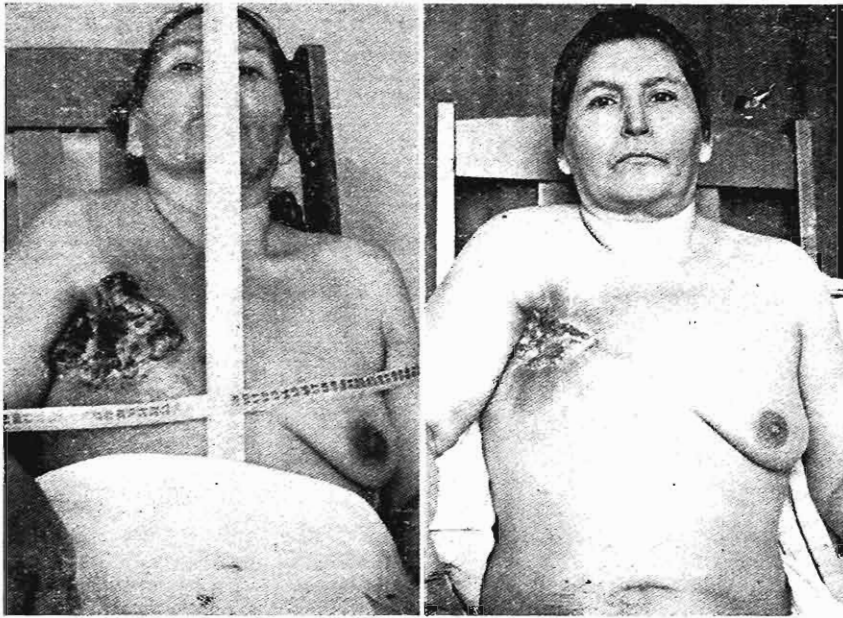


Fig. 8.—Paciente antes y 5 meses después de la Hipofisectomía. En la que puede observarse marcada reducción de la ulceración.

En la tabla III hemos resumido las ventajas y desventajas de uno y otro método.

TABLA III.

Operación	Mortalidad Por ciento	Morbilidad permanente o transitoria Por ciento	Mejora objetiva y subjetiva Por ciento
Adrenalectomía (46)	4.3 (3/70)	0 (0/70)	53.7 (36/67)
Hipofisectomía (50)	9.5 (7/74)	16.2 (12/74)	53.7 (36/67)

QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER DEL SENO

Desde la aparición en 1946 de la mostaza nitrogenada como sustancia terapéutica (51) en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, una serie de derivados con efecto similar han aparecido en los últimos años. De estos tal vez los más importantes, con efecto benéfico en el tratamiento del cáncer avanzado del seno son la Trietilenmelamina (*Tem*) y especialmente la Trietilenfosforamida (*Thio-tepa*), los cuales ofrecen la ventaja de no ser tóxicos para el paciente en dosis terapéuticas.

INDICACIONES

No habiendo demostrado la quimioterapia un efecto curativo, su aplicación está indicada únicamente como un recurso a usarse cuando los métodos

convencionales de tratamiento han fracasado. Esta forma de tratamiento debe emplearse en pacientes con lesiones generalizadas o en aquellos casos con lesiones localizadas pero que debido a la naturaleza del órgano comprometido, no pueden ser tratados por otros medios, como por ejemplo presencia de derrame pleural. En estos casos el uso de Thio-Tepa intra-pleural puede ofrecer un efecto paliativo, lo mismo se puede decir en ciertos casos con presencia de líquido ascítico o metástasis hepática.

En los casos de metástasis pulmonar también estaría indicada la quimioterapia ya que la aplicación de rayos X, aplicada a los pulmones, aparte del efecto nosivo que puede tener sobre este órgano, en realidad poco ofrece en el sentido de alterar el curso de las lesiones pulmonares.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

El Thio-Tepa puede ser administrado por vía intratumoral, intramuscular, endovenoso, intrapleural e intraperitoneal.

Aunque algunos investigadores como Bateman, Shay, han preconizado la vía intratumoral (52-53), en nuestra experiencia la administración por esta vía no ha mostrado ser más efectiva que la aplicación por vía endovenosa.

La dosis total de Thio-Tepa por vía endovenosa es de 0.25 mgr. por kilo de peso aplicados en tres o cuatro dosis consecutivas, si estas dosis no producen una disminución de los glóbulos blancos, por debajo de 3,000 por m.c., en el plazo de dos semanas, después de la administración de la droga se puede iniciar una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mgr. dependiendo del peso del paciente, una o dos veces por semana; nuestra conducta con el tratamiento continuo es mantener por medio de la droga los glóbulos blancos entre 3,000 a 5,000 por m.c.

Cuando la vía intrapleural o intraperitoneal es empleada, la dosis por vez puede ser mayor, nosotros acostumbramos a inyectar por vía intrapleural una dosis de 20 a 30 mgr. por vez, y generalmente una dosis total de 60 a 80 mgr.s en el período de 7 a 10 días y generalmente en tres dosis.

Por vía intraperitoneal la dosis puede ser mayor de 30 a 40 mgrs. por vez y por un total de 100 a 120 mgrs. En general lo que comanda el tratamiento es el número de glóbulos blancos. Una leucopenia muy marcada por debajo de los 2,000 debe evitarse y recordar que el efecto sobre los glóbulos blancos no es inmediato.

Nuestros mejores resultados en el tratamiento del cáncer del seno con Thio-Tepa, por lo menos los más espectaculares, han sido observados en el tratamiento del derrame pleural, en un caso hemos controlado la reaparición del líquido pleural por ocho meses y en la actualidad tenemos un caso en observación por espacio de 21 meses, durante los cuales la paciente se encuentra asintomática (Fig. 2).

Los resultados sobre el control de líquido intraperitoneal no son tan satisfactorios como en los casos de líquido pleural, experiencia que también ha sido observada por otros investigadores (54).

BIBLIOGRAFIA

1. Portal, C. del: Algunas consideraciones acerca de la mortalidad por Cáncer en la ciudad de Lima en 1955. *Revista de Patología Clínica* 1: 59-60, 1956.
2. Greenwood, M.: A Report on the Natural Duration of Cancer. Ministry of Health Reports of Public Health and Medical Subjects. N° 33. London, 1926.
3. Wyard, S.: Natural Duration of Cancer. *Brit. M. J.* 1: 206-207, 1925.
4. Nathanson, I. T., and Welch, C. E.: Life Expectancy and Incidence of Malignant disease. I Carcinoma of the Breast. *Am. J. Cancer* 28: 40-53, 1936.
5. Wade, P.: Untreated Carcinoma of the Breast. *Brit. J. of Rad.* 223, 272-280, 1946.
6. Shimkin, M.: Duration of Life in Untreated Cancer. *Cancer.* 1: 1-8, 1951.
7. Cáceres, E., and Luna, M.: Importancia de las Metastasis de la Cadena Mamaria Interna en el Tratamiento del Cáncer del Seno. *Ginecología y Obstetricia.* 2, 144-152, 1956.
8. Lacassagne, A.: Hormonal Pathogenesis of Adenocarcinoma of the Breast. *Am. J. Cancer.* 27: 217-228, 1936.
9. Horsley, G. W.: Surgical Castration in the Management of Carcinoma of the Mammary Gland. *Proceedings of the Second National Cancer Conference* 261-262, 1952.
10. Smith, O. W.: and Emerson, K.: Urinary Estrogens and Related Compounds in Post-Menopausal Women with Mammary Cancer. Effect of Cortisone Treatment. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* 85: 264-267, 1954.
11. Douglas, M.: The Treatment of Advanced Breast Cancer by Hormone Therapy. *Brit. J. Cancer,* 6: 32-45, 1952.
12. Kaplan, I. I.: Twin Pregnancy after Temporary Suppression of Menstruation Following Roentgen Ray Treatment for Mamary Cancer. *Am. J. Obst. & Gynec.* 14: 40-44, 1927.
13. Lett, H.: An analysis of 99 cases of Inoperable Carcinoma of the Breast Treated by oophorectomy. *Lancet* 1: 227-228, 1905.
14. Adair, F. E.; Treves, N.; Farrow, J. H., and Scharnagel, I. M.: Clinical Effects of Surgical and X-Ray Castration in Mammary Cancer. *J.A.M.A.* 128: 161-167, 1945.
15. Dargent, M.: Carcinoma of the Breast in Castrated Women. *Brit. M. J.* 2: 54-55, 1949.
16. Ahlbon, H.: Castration by Roentgen Rays as an Auxiliary Treatment in the Radiumhemmet, Stockholm *Acta Radiologica* 11: 614-633, 1930.
17. Taylor, G. W.: Evaluation of Ovarin Eterilization for Breast Cancer. *Surg., Gynec. & Obst.* 68: 652-656, 1939.
18. Ulrich, P.: Testosterone (hormone male) et son role possible dans le traitement de certains cancers du sein. *Acta Union Internat. Contra Cancrum* 4: 337-382, 1939.
19. Loeser, A. A.: Male Hormone in the Treatment of Breast Cancer. *Acta Union Internat. Contra Cancrum* 4: 375-376, 1939.
20. Farrow, J. H., and Woodard, H. Q.: The influence of Androgenic and Estrogenic Substances on the Serum Calcium in Cases of Skeletal Metastasis from Mammary Cancer. *J.A.M.A.* 118: 339-343, 1942.
21. Adair, F. E., and Hermann, J. B.: The use of Testosterone Propionate in the Treatment of Advanced Carcinoma of the Breast. *Ann. Surg.* 123: 1023-1035, 1946.
22. Cutler, M., and Schlemenson, M.: Treatment of Advanced Mammary Cancer with Testosterone. *J. A. M. A.* 138: 187-190, 1948.
23. Adair, F. E.; Mellors, R. C.; Farrow, J. H.; Woodard, H. I.; Escher, G. C., and Urban, J. A.: The use of Estrogens and Androgens in Advanced Mammary Cancer. *J. A. M. A.* 140: 1193-1200, 1949.
24. Nathanson, I. I.: Hormonal Alteration of Advanced Cancer of the Breast. *Surgical. Clin. North America* 27: 1144-1150, 1947.
25. Council on Pharmacy and Chemistry. Current Status of Hormone Therapy of Advanced Mammary Cancer. *J. A. M. A.* 146: 471-477, 1951.
26. Council on Pharmacy and Chemistry. Estrogens and Androgens in Mammary Cancer. *J. A. M. A.* 140: 1214-1216, 1949.
27. Segaloff, A.; Horwitt, B. N.; Carabasi, R. A.; Murison, P. J., and Schlosser, J. V.: Hormonal Therapy in Cancer of the Breast. VIII. The Effect of Dihydrotestosterone (androstanolone) on Clinical Course and Hormonal Excretion. *Cancer* 8: 82-86, 1955.
28. Segaloff, A.; Gordon, D.; Horwitt, B.; Murison, P. J., and Schlosser, V.: Hormonal Therapy in Cancer of the Breast. IX. The Effect of Androstenedione Therapy on Clinical Course and Hormonal Excretion. *Cancer* 8: 785-788, 1955.
29. Gellhorn, A. Holland, J.; Herrmann, J. B.; Moss, J., and Smelin, A.: An Evaluation

- of Stanolone in Treatment of Advanced Mammary Cancer. J.A.M.A. 1274-1277, April 10- 1954.
30. Brick, I. B., and Kyle, L. H.: Jaundice of Hepatic Origin the Course of Methyltestosterona Therapy New England J. Med. 246: 176-179, 1952.
 31. Segaloff, A.; Horwitt, B. N.; Gordon, D.; Murison, P. J., and Schlosser, J. V.: Hormonal Therapy in Cancer of the Breast. IV Effect of Androstenediol on Clinical Course and Hormonal Excretion. Cancer 5: 1179-1181, 1952.
 32. Haddock, A.; Watkinson, J. M., and Patsison, E.: Influence of Synthetic Oestrogens Upon Advanced Malignant Disease. Brit. Medical J. 2: 293-398, 1944.
 33. Cutler, M.; Schölemenson, M.; Kearney, J. J., and Cáceres, E.: The Treatment of Advanced Mammary Cancer with Estrogens. Surgery 26: 567-572, 1949.
 34. Ellis, F., and others.: Discussion on Advanced Cases of Carcinoma of the Breast Treated by Stilbestrol. Proc. Roy. Soc. Med. 37: 731-736, 1944.
 35. Gordon, D.; Horwitt, B. N.; Segaloff, A.; Murison, P. J., and Schlosser, J. V.: Hormonal Therapy in Cancer of the Breast. III Effect of Progesterone on Clinical Course and Hormonal Excretion. Cancer 5: 275-277, 1952.
 36. Taylor, S. G. III; Ayer, J. P., and Morris, R. S., Jr.: Cortical Steroids in Treatment of Cancer: Observations of Effects of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and Cortisone in For Advanced Cases. J.A.M.A. 144: 1058-1064, 1950.
 37. West, C. D.; Li, M. C. Mclean, J. P.; Escher, G. C., and Pearson, O. H.: Cortisone Induced Remissions with Metastatic Mammary Cancer. Proc. Am. A. Cancer Res. 1: 51-52, 1954.
 38. Wooley, G. M.; Fekete, C., and Little, C. C.: Mammary Tumor Development in Mice Ovariectomized at Birth. Proc. Nat. Acad. Sc. 25: 277-279, 1939.
 39. Ruggins, C., and Bergenstal, D. M.: Surgery of the Adrenals. J.A.M.A. 147: 101-106, 1951.
 40. Huggins, C., and Bergenstal, D. M.: Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. Cancer Res. 12: 134-141, 1952.
 41. Taylor, S. G. III; Li, M. C. Eckles, N.; Slaughter, D. P. and McDonaald, J. H.: Effect of Surgical Addison's Disease on Advanced Carcinoma of the Breast and Prostate. Cancer 6: 997-1009, 1953.
 42. Huggins, C. D., and Dao, T. L-Y.: Adrenalectomy and Oophorectomy in Treatment of Advanced Carcinoma of the Breast. J.A.M.A. 151: 1388-1394, 1951.
 43. Cáceres, E.: Resultado de la Adrenalectomía en el Cáncer Mamario. (Por Publicarse).
 44. Pearson, O. H.; West, C. D.; Holliander, V. P., and Treves, N. E.: Evaluation of Endocrine Therapy for Advanced Breast Cancer. J.A.M.A. 154: 234-239, 1954.
 45. Huggins, C.: Endocrine Methods of Treatment of Cancer of the Breast. J. National Cancer Institute 15: 1-25, 1954.
 46. Pearson, H. A.: Present Status of Adrenalectomy and Hypophysectomy in the Treatment of Advanced Breast Cancer. Proceedings of the Third National Cancer Conference. June 4-6, 1956. J. B. Lippincott Company.
 47. Cade, S.: Adrenalectomy for Breast Cancer. Brit. M. J. 1: 1-5, 1955.
 48. Perrault, J.: Discussion Bull. Soc. Med. Hosp. Paris 68: 209, 1952.
 49. Luft, R., and Olavecrona, H.: Experiences with Hypofisectomy in Man. J. Neurosurg. 10: 301-316, 1953.
 50. Ray, B. S., and Pearson, O. H.: Hypofisectomy in the Treatment of Advanced Cancer of Breast. Ann. Surg. 144: 394-406, 1955.
 51. Gilman, A. L., and Philips, F. S.: The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B. Chloro Ethylamines and Sulfides. Science 103: 409-415, 1946.
 52. Bateman, C. J.: Chemotherapy of Solid Tumors with Triethylene Thiophosphoramide. New England J. Med.: 252: 879-887, 1955.
 53. Shay, H., and Sun, C. H. D.: Clinical Studies of Triethylenethiophosphoramide in the Treatment of Inoperable Cancer. Cancer 8: 498-511, 1955.
 54. Bateman, C. J.; Moulton, B., and Larsen, J. N.: Control of Neoplastic Effusion by Phosphoramide Chemotherapy. A.M.A. Arch. Int. Med. 95: 713-719, 1955.