

## ***Influencia de los factores hormonales en la producción de los signos "R.S." del epitelio normal de la vagina de mujeres con carcinoma cérvico-uterino***

DR. FRANCISCO GÓMEZ MONT  
Académico de número

DR. GUILLERMO MONTAÑO  
Académico de número

en colaboración con los doctores  
HÉCTOR MUNGUÍA, ESTHER FRANCO y CÉSAR GALVA

**E**L CARCINOMA CÉRVICO-UTERINO constituye en México un problema terapéutico de primer orden. Aunque no hay estadísticas precisas al respecto, se sabe que este padecimiento constituye el 15% de las causas de cáncer en los enfermos de ambos sexos que asisten a los centros hospitalarios especializados.<sup>1</sup> Si la mitad de estos enfermos fueran del sexo femenino, podría calcularse que la tercera parte de los cánceres de mujeres son de este tipo. Las dos terceras partes de las enfermas se presentan, para su estudio, con estadios III y IV de la Liga de las Naciones. La sobrevida general en estos estadios es muy baja, aún en los centros mejor equipados del mundo como Boston y Copenhague.<sup>2</sup>

Como el número de casos que se atienden sólo en la ciudad de México es muy elevado (1 000 a 1 500 enfermas anuales) es obvio que ni con una inversión cuantiosa, ni con un adiestramiento técnico muy especializado, se obtendría un resultado medianamente aceptable.

Estas consideraciones nos han hecho buscar la solución al problema en la quimioterapia. Por este motivo hemos ensayado hormonas sexuales en grandes cantidades en enfermas en estadios avanzados de la enfermedad. Estos trabajos han sido previamente publicados y en ellos se demostró la poca utilidad de este tratamiento.<sup>3, 4, 5, 6.</sup>

Si la radioterapia produce en las células normales del epitelio vaginal los cambios llamados de radio-respuesta (RR), las enfermas evolucionan.

\* Trabajo leído el 13 de abril de 1955.

FIGURA 1



Se aprecia aumento de la densidad del protoplasma y la fina vacuolización del mismo.

FIGURA 2



Se observa aumento de tamaño de las células y la vacuolización del protoplasma.

favorablemente después del tratamiento, lo que sugiere que la radio-sensibilidad tumoral es un dato importante para el pronóstico del carcinoma cérvico uterino.

Recientemente Ruth Graham ha descrito la presencia de ciertos cambios en las células normales del descamado vaginal, que sugieren una buena respuesta a la terapia<sup>9, 10</sup>. Por esta razón los ha llamado signos "R.S." por Sensitization Response. Cuando están presentes, la sobrevida a los 5 años es muy superior que si no lo están antes de iniciarse la terapia.

Estos signos se caracterizan por aumento en la densidad del protoplasma, aumento de tamaño de las células, vacuolización, coloración lavanda y gránulos rojizos tal como se observa en las figuras 1-2.

Según Ruth Graham, estos signos se presentan más frecuentemente en las enfermas con carcinoma cérvico uterino y su aparición es favorecida por la administración de testosterona y de alafatocoferol.<sup>10</sup>

Corresponden probablemente a manifestaciones de tipo inmunológico ya que se observan fundamentalmente en las porciones vecinas al tumor. Sus características químicas e inmunológicas sugieren que corresponden a una gamaglobulina y su presencia se acompaña en la sangre de anticuerpos específicos contra el tumor.<sup>2</sup>

En vista de lo anterior, se consideró conveniente aclarar el mecanismo hormonal de la aparición de estos signos en las enfermas que recibían testosterona.

#### HALLAZGOS

Durante el período experimental que realizamos en veinte enfermas a las que se les administró propionato de testosterona a dosis de 500 miligramos diarios por períodos de tiempo variable, pero que promediaron 122 días, tuvimos oportunidad de apreciar la aparición o intensificación de estos cambios celulares en el 70% de las enfermas. Como simultáneamente se hicieron estudios de excreción hormonal, se pudo relacionar la aparición de los signos "R.S." con el equilibrio endócrino. Al mismo tiempo se revisaron los estudios citológicos de 48 mujeres con carcinoma cérvico uterino previamente estudiados en nuestro servicio y que aún no habían sido sometidas a ningún tratamiento, determinándoseles la relación entre el grado de actividad estrogénica y la presencia de signos "R.S.". Un resumen de estos estudios se presenta a continuación.

**A** El equilibrio hormonal sexual de estas enfermas se determina fácil y correctamente por el estudio citológico vaginal. Pudo llegarse a esta conclusión analizando la excreción de gonadotrofinas hipofisarias. Es bien

sabido que esta hormona se elimina por la orina en cantidades elevadas cuando la producción de estrógenos es baja. Por el contrario, la presencia de estrógenos inhibe la producción de gonadotrofinas por la hipófisis.

En la figura 3 puede observarse que el nivel de excreción urinaria de gonadotrofinas correspondió en casi todos los casos al nivel de actividad estrogénica presente en el examen citológico vaginal de diez mujeres postmenopáusicas con carcinoma cérvico uterino.

Se escogió para este análisis a mujeres postmenopáusicas por ser aquéllas en el que las mujeres tienen normalmente una excreción elevada de gonadotrofinas junto con hipoestrogenismo y en las que, aún estando desnutridas, esta excreción persiste elevada en más de la mitad de los casos.<sup>11</sup> Esta selección se hizo para comparar los resultados en grupos homogéneos de enfermas.

**B** No es posible relacionar la edad cronológica de las enfermas con el grado de nivel funcional estrogénico. En efecto, de los treinta y tres casos con más de 50 años de edad, diecinueve (57%) presentaban una intensa actividad estrogénica. Figura 4.

FIGURA 4.

RELACION ENTRE LA EXISTENCIA DE HIPERESTROGENISMO Y PRESENCIA DE SIGNOS "R.S." EN 68 MUJERES CON CARCINOMA CERVICO UTERINO

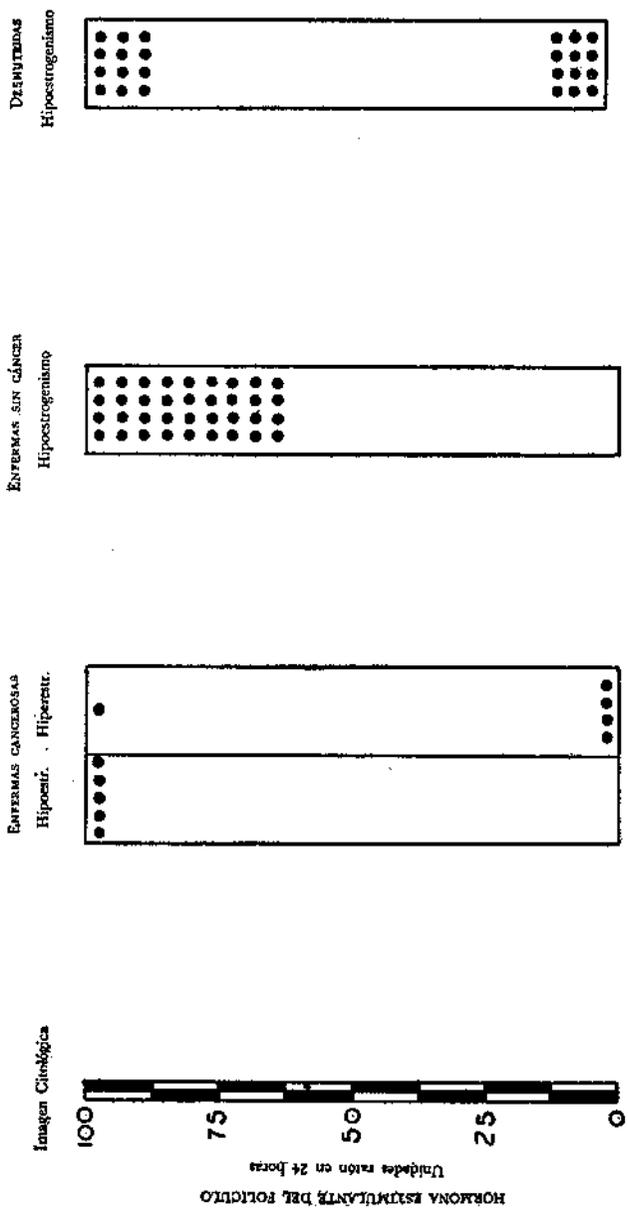
Edad	CON HIPOESTROGENISMO		CON HIPERESTROGENISMO *	
	Nº casos	% casos con signos "R.S."	Nº casos	% casos con signos "R.S."
Menos de 35 años.	0	—	3	0
35 a 49 años.	5	40%	27	7%
50 ó más años.	14	42%	19	26%

\* Se considera un caso como de "Hiperestrogenismo", cuando las células cornificadas están presentes por lo menos en un 75% del total de los frotis.

Esta particular frecuencia de hiperestrogenismo en las mujeres menopáusicas con carcinoma ginecológico mencionada por Ayre,<sup>12</sup> es opuesto a lo que se espera en mujeres no cancerosas desnutridas o con procesos.

Figura 3

RELACION ENTRE EL GRADO DE ACTIVIDAD VAGINAL Y LA EXCRECIÓN DE GONADOTROFINAS URINARIAS.



TODAS LAS ENFERMAS SON MENOBAUSICAS

caquectizantes.<sup>11, 13</sup> Este hallazgo confirma que en el carcinoma cérvico uterino hay una franca tendencia al hiperestrogenismo.

**C** La ausencia de buena actividad estrogénica en el exudado vaginal se acompaña frecuentemente de signos "R.S." positivos en el grupo de 68 mujeres estudiadas; mientras que estos signos fueron mucho menos frecuentes en enfermas con hiperestrogenismo.

Es evidente por tanto que la presencia de actividad estrogénica inhibe la aparición de los signos "R.S."

**D** La supresión del estímulo estrogénico sobre la vagina, debe lógicamente de hacer aparecer o aumentar estos signos. Para corroborar esta sospecha se hizo un estudio seriado en las enfermas sometidas al tratamiento con propionato de testosterona a dosis elevadas y en ellas se observó lo siguiente:

1. La administración de propionato de testosterona hace aparecer o acentúa estos signos en el 70% de los casos estudiados.

2. La aparición de estos signos fue favorecida por la aparición o aumento del hipoeestrogenismo, tal como se observa en la figura 5.

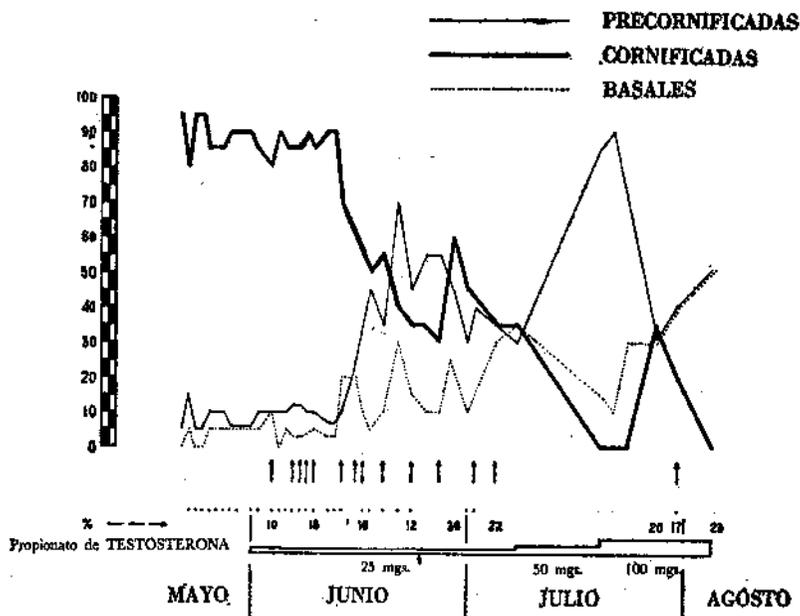
FIGURA 5

INFLUENCIA ENTRE EL ESTIMULO ESTROGENICO SOBRE LA VAGINA Y LA APARICION DE SIGNOS "R.S." DURANTE EL TRATAMIENTO CON PROPIONATO DE TESTOSTERONA EN 20 ENFERMAS CON CARCINOMA CERVICO UTERINO

EQUILIBRIO HORMONAL ANTES DE LA TESTOSTERONA	EQUILIBRIO HORMONAL DURANTE EL TRATAMIENTO	NÚMERO CASOS	% CON "R.S."
Hiperestrogenismo	No varió	5	0
Hiperestrogenismo	Hipoeestrogenismo	10	100
Hipoeestrogenismo	No varió o aumentó	2	100
Hipoeestrogenismo	Hiperestrogenismo	3	33

3. Hubo franca relación entre la aparición de signos "R.S." y la aparición de células basales. En las gráficas de dos de los casos se observa

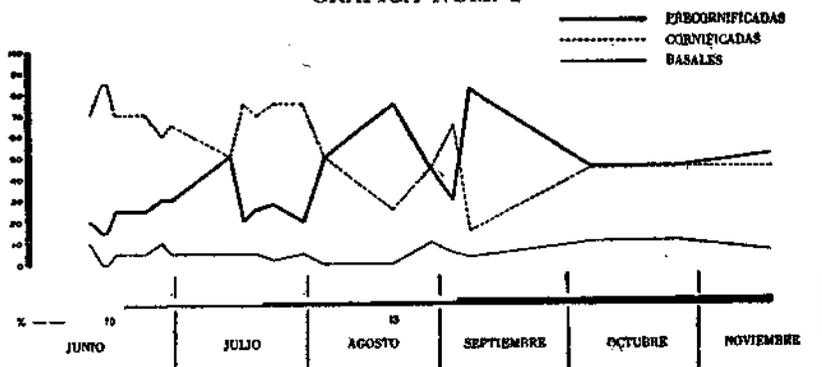
GRAFICA NUM. 1



La gráfica corresponde a la verificación en el porcentaje de células cornificadas, precornificadas y basales.

Se observa que después de la administración de propionato de testosterona aumenta el porcentaje de células basales y simultáneamente hay aumento en los signos "R.S.", los cuales están marcados con flechas verticales.

GRAFICA NUM. 2

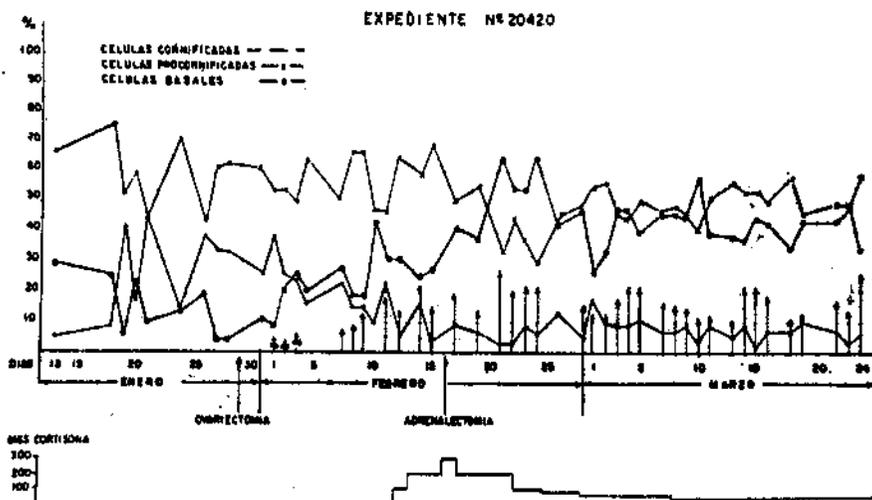


La gráfica muestra los cambios en el porcentaje de células cornificadas, precornificadas y basales durante la administración de propionato de testosterona a la dosis de 500 miligramos diarios durante cinco meses. Se observa que no hubo variación del aspecto hormonal vaginal, ni tampoco aparición de signos "R.S."

que estos signos aparecieron si aumentaban las células basales y no aparecieron si la cantidad de células basales era más o menos igual. Gráficas 1 y 2.

Para aclarar la influencia que la presencia de las hormonas femeninas endógenas tiene en la aparición de los signos "R.S." y sabiendo que proceden de los ovarios y de la corteza suprarrenal, decidimos extirpar estas glándulas. Se escogieron enfermas que presentaban hiperestrogenismo y ausencia de signos "R.S." al ser admitidas en el estudio. Se les hizo ovariectomía y adrenalectomía a cuatro de ellas.<sup>1</sup> Dos fallecieron después de la adrenalectomía en forma súbita. Las otras dos sobrevivieron hasta su alta que fue solicitado por ellas. Se les hizo estudio citológico en serie y se estudió la presencia de células basales y el por ciento de signos "R.S." en ellas. En la gráfica III se proyecta el resultado de estas observaciones.

Gráfica III



Se observa que después de la extirpación de ovarios y suprerrenales aumentó el porcentaje de células basales y consecuentemente hubo aparición de signos "R.S."

Puede notarse que la aparición de células basales no se acompañó inmediatamente de la aparición de signos "R.S." sino que esto fue un poco tardío tal como si fuese necesario un lapso para cambiar la naturaleza biológica del tumor.

La intensidad de los cambios fue tan intensa y tan evidente que, a pesar de los pocos casos estudiados, podemos sustentar la hipótesis de que

la presencia de signos "R.S." depende a lo menos en parte de la presencia de estrógenos.

El experimento contrario o sea la administración de estrógenos no puede fácilmente valorarse puesto que se acompaña de una cornificación total con la consecuente desaparición de células basales o intermedias, o sea de las células en que aparecen estos signos.

#### COMENTARIO

La descripción de que algunas alteraciones morfológicas de las células normales de la vagina pudiesen significar algún cambio en la conducta biológica del tumor cérvico uterino nos ha orientado a la investigación de su mecanismo hormonal. Es posible que, si los signos "R.S." indican radio-sensibilidad del carcinoma del cérvix, se pueda prolongar la vida de las enfermas radiadas que presenten estadios avanzados de estos tumores, si se incrementa la proporción de estos signos, particularmente en la actualidad en que es posible prevenir o corregir las otras complicaciones de la evolución natural de la enfermedad, tales como la obstrucción ureteral bilateral, la pielonefritis, la infección y las hemorragias. Por otra parte la posibilidad de aumentar la radio-sensibilidad de un tumor en sus formas más avanzadas es, por el momento, la única arma terapéutica que nos ofrece el cáncer ginecológico. La relación entre los signos "R.S." y la radio-sensibilidad, que al parecer es muy evidente,<sup>10</sup> nos da la oportunidad de estudiar en forma fácil los mecanismos reguladores de esta radio-sensibilidad.

Nuestros hallazgos nos demuestran que la falta de estrógenos, o su utilización por el tejido, aumenta la proporción de signos "R.S.", lo que hipotéticamente puede mejorar la respuesta a la radiación. Este conocimiento nos ha permitido orientar nuestra radioterapia en forma combinada para definir la influencia de la administración hormonal, de la castración o de la adrenalectomía. Los resultados de nuestros estudios ratificarán o rectificarán posteriormente nuestra hipótesis.

Por el momento, sólo nos queda la impresión de haber podido demostrar que es posible modificar el comportamiento biológico del tumor cérvico uterino variando el medio hormonal en que se encuentra, adquiriendo así la enfermedad la característica de ser un proceso altamente dinámico y, como tal, susceptible de ser mejor comprendido al analizarlo desde el punto de vista bioquímico, en lugar del clínico o morfológico como lo ha sido hasta ahora.

## RESUMEN

Se ha demostrado que cuando las enfermas con carcinoma cérvico-uterino presentan signos citológicos de radio-sensibilidad, la sobre-vida a los 5 años es mucho más frecuente que si no los presentan. Se ha supuesto que la radio-sensibilidad puede predecirse, si existen en las células normales del epitelio vaginal los llamados signos "R.S.". El presente trabajo es un estudio preliminar orientado a demostrar los factores hormonales responsables de la producción de los signos "R.S.". Se demuestra que cuando los signos de actividad estrogénica disminuyen en la vagina por administración de testosterona o por adrenalectomía, hay un aumento de los signos "R.S." Este efecto es mucho más notable después de la adrenalectomía bilateral.

## SUMMARY

It has been demonstrated that when the patients with cancer of the cervix of the uterus present citological signs of radio-sensitivity, the life-expectancy at 5 years is much more frequent than if they did not present those signs. It has been put forth that the radio-sensitivity can predict, if it exists in the normal cell from the vaginal epithelium the so-called, "Signs "R.S.". The present work is a preliminary study orientated to demonstrate the responsible hormonal factors of the production of the Signs "R.S.". It shows that when the signs of estrogenic activity diminish in the vagina, by the administration of testosterone or by an adrenalectomy, there is an increase of the Signs "R.S.". This effect is much more noticeable after a bilateral adrenalectomy.

## CITAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cuervo Matus B.: *Estudio estadístico de 2 350 casos de Carcinoma Epidermoide del Cérvix Uterino*. Revista del Instituto Nacional de Cancerología de México. Vol. I. Pg. 7, 1954.
2. Graham, R.: Informe Anual del Vincent Memorial Laboratory, 1955.
3. Calva, P. C.: *Efecto del propionato de testosterona en veinte pacientes de cáncer cérvico uterino avanzado*. Tesis Recepcional. Escuela Nacional de Medicina. U.N.A.M. 1954.
4. Montañó, G.; Aragón, I. R.; Gómez Mont, F.; Rojas, E.; Lichtinger, K.: *Resultados de la administración de dosis altas de progesterona a enfermas con carcinoma cérvico uterino avanzado*. Rev. Inv. Clin. Vol. VI. Pg. 315. 1954.
5. Longi H., Martha: *Efecto del estilbestrol en el cáncer cérvico uterino inoperable*. Tesis Recepcional. Escuela Nacional de Medicina. U.N.A.M. 1953.
6. Montañó, G. y Col.: *Efecto de dosis elevadas de hormonas sexuales en enfermas con carcinoma cérvico uterino avanzado*. Pendiente de publicación.
7. Graham, R. M.: *The effect of Radiation on Vaginal Cells in Cervical Carcinoma. Description of Cellular Changes*. Surg., Gynec. and Obst. 84: 153. 1947.
8. Nielsen, M.: *Cytological Changes in Vaginal Smears in Radium and Roentgen Irradiation of Uterine Cancer and their Prognostic Significance*. Acta Radiológica. Vol. 37: Pg. 479. 1952.
9. Graham, B. J.; Graham, R. M.; Liu, W.: *Prognosis in Cancer of the Uterine Cervix Based on the Vaginal Smears Before Treatment; S. R. The Sensitization Response*. Surgery, Gynecology and Obst. Vol. 99: 555. 1954.
10. Graham, R. M. and Graham, J. B.: *A Cellular Index of Sensitivity to Ionizing Radiation; the Sensitization Response*. Cancer. Vol. VI: 216. 1953.
11. Carrera, T. J.: *Evaluación de las Determinaciones de Hormona Estimulante del Foliculo en algunos Padecimientos*. Tesis Recepcional. Escuela Nacional de Medicina. U.N.A.M. 1953.
12. Ayre, J. E. *Cervical Cancer: A Disordered Growth Response to Inflammation in the presence of estrogen Excess and Nutritional Deficiency*. Am. J. Obst. and Gynec. Vol. 54: Pg. 363. 1947.
13. Zubirán, S. and Gómez Mont, F.: *Endocrine Disturbances in Chronic Human Malnutrition. Vitamins and Hormones*. Vol. XI: Pg. 132. 1953.