

MODIFICACIONES EN LA RADIORESPUESTA CITOLOGICA (RR)
INDUCIDAS POR HORMONAS Y CIRUGIA SUPRESIVA GLANDULAR
EN PACIENTES CON CANCER CERVICO UTERINO

DR. HÉCTOR MUNGUÍA

LA BASE CITOLÓGICA de la presente investigación se encuentra fundamentalmente en el conocimiento de los siguientes datos:

1º El reconocimiento de la citología vaginal como un medio valioso para determinar el estado hormonal de la mujer.

2º La validez de los signos de radiosensibilidad (RS) como un índice pronóstico en el cáncer del cérvix uterino.

3º El valor pronóstico de los signos citológicos de radiorespuesta (RR) y su relación con los signos de radiosensibilidad.

La valoración de la actividad estrogénica de la mujer por la cuenta diferencial de los distintos elementos celulares epiteliales normales de la vagina es un índice real de ésta. El efecto estrogénico es traducido por la presencia de elementos celulares correspondientes a la capa superficial del epitelio estratificado. Por el contrario, un predominio de células de la capa profunda del mismo (células basales) es representativa de una baja actividad estrogénica y llevada al máximo (100% de células basales) significa ausencia de la hormona estrogénica.

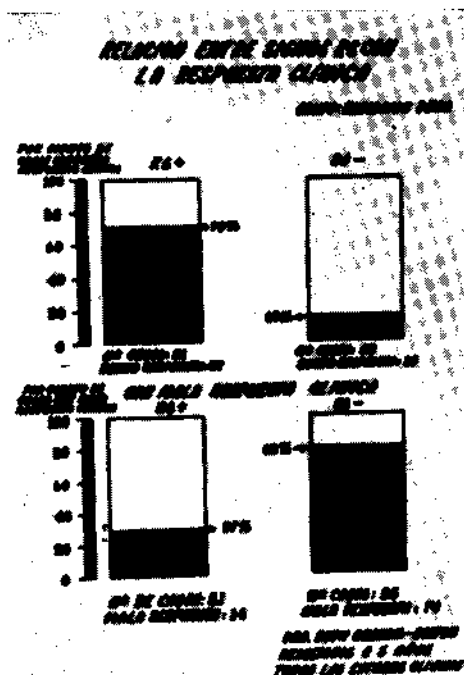
Este dato lo hemos comprobado con dosificaciones de hormona estimulante del folículo en mujeres con cáncer cérvico uterino (cuadro I).

En las células basales normales del epitelio estratificado se encuentran principalmente los signos de radiosensibilidad. Estos consisten en un aumento de la densidad del protoplasma, basofilia y vacuolización fina de éste. (Fig. 1).

Ruth Graham los llamó signos de RS¹ (sensibilidad a la radiación). Estos signos se investigan antes de instituir cualquier tratamiento. Los intentos para medirlos han sido confinados al por ciento de células no malignas que los presentan.

Esto ocurre con una frecuencia del 0.2%. Esta cifra se obtuvo sobre 28,000 frotis vaginales negativos a cáncer correspondientes a mujeres sin evidencia de neoplasia maligna. Sin embargo, este dato carece de precisión porque no está basado sobre cuentas celulares diferenciales. No obstante, indica la poca frecuencia de RS positivo en ausencia de malignidad.

Según la experiencia de Ruth Graham (cuadro II), la sobrevivida a 5 años de aquellas pacientes con RS positivo y tratadas por radiaciones es de 73%.



CUADRO II

La sobrevivida en pacientes con RS negativo es solamente de 18%. Estas cifras son obtenidas sobre todos los estadíos clínicos del padecimiento.

Nosotros hemos estudiado los mecanismos que pueden influir en la aparición de estos signos y encontramos que están inversamente relacionados a la actividad estrogénica demostrada en el descamado vaginal (Fig. 2).

Los casos con baja actividad estrogénica tienen una tendencia favorable a presentar RS positivo. En esta figura se observa que el número de signos de radiosensibilidad aumenta a medida que aumentan las células basales en el frotis.

En la gráfica, y con objeto de evitar un artefacto estadístico, se determinó el porcentaje de signos de radiosensibilidad solamente en las células basales. Con-

sideramos por tanto, que un factor importante en la radioresistencia del cáncer cérvico uterino sea la presencia de actividad estrogénica.

Además, como ya ha sido señalado por otros autores, hemos podido comprobar que en las pacientes con cáncer cérvico uterino persiste una alta actividad

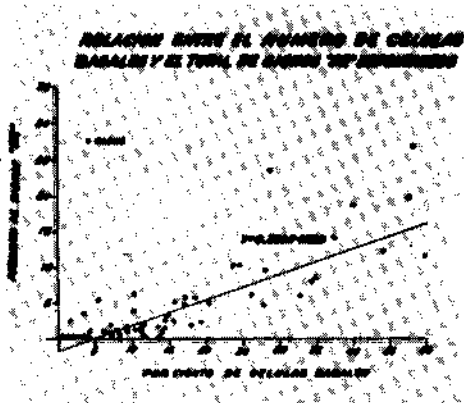


FIG. 2

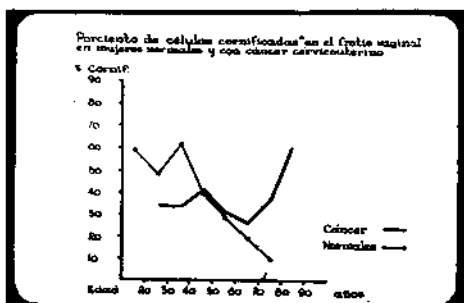


FIG. 3

estrogénica. (Fig. 3). Esta es evidenciada por la presencia de un alto por ciento de células cornificadas en el descamado vaginal. En esta gráfica podemos observar persistencia de actividad estrogénica en las mujeres menopáusicas con cáncer.

Este hecho se presenta frecuentemente en estas pacientes agravando así su pronóstico.

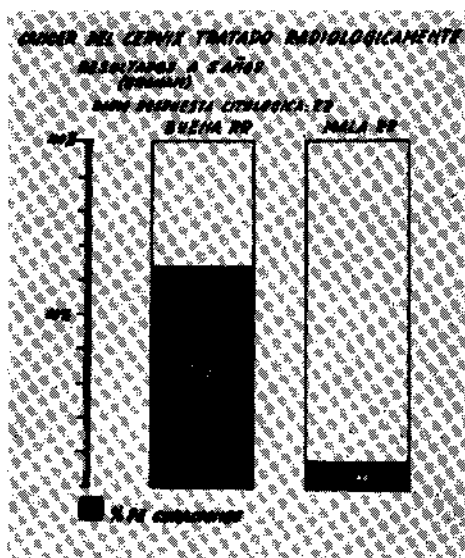


FIG. 4. Células precornificadas normales del epitelio vaginal mostrando los efectos de la radiación.

Ahora bien, vamos a explicar lo que entendemos por signos de radiorespuesta (RR) y su significado pronóstico. En la figura 4 se observan células benignas del epitelio vaginal mostrando el efecto de la radiación. Como se puede ver, hay un aumento del tamaño así como la célula misma y hay una vacuolización clara del citoplasma. Estos elementos toman perfectamente los colorantes habi-

tuales, lo que significa que no hay disminución de su afinidad tintoreal, por lo que se piensa que no son células en proceso de destrucción sino más bien, en un estado de crecimiento o regeneración celular.

A estos cambios celulares producidos por la radiación son a los que llamamos signos RR y los investigamos en los frotis vaginales de pacientes durante el curso de la radioterapia. Hacemos cuentas diferenciales para encontrar el porciento de células benignas mostrando el efecto de la radiación. Se puede obtener una curva de radiorespuesta citológica haciendo estas cuentas sobre extendidos vaginales obtenidos consecutivamente a través del curso del tratamiento.



CUADRO III

75% de signos RR es el nivel crítico de las curvas de radiorespuesta. Por ejemplo, si durante el tiempo de radiación de una paciente, la curva llega a presentar 75% ó más de células benignas con el efecto de la radiación, se considera como una respuesta a la radiación (RR positivo). Por el contrario si la curva de la paciente no sube a 75% se considera como una pobre respuesta al tratamiento (RR negativo).

Ahora bien, vamos a ver que significado clínico tienen los signos de RR (cuadro III). Este cuadro de respuesta a la radiación es semejante al de los signos de RS presentando anteriormente, excepto que éste está basado en los cambios celulares que ocurren durante el tratamiento por radiaciones. Los resultados se refieren a sobrevividas a 5 años y pertenece al grupo de Boston del Vicent Memorial Hospital.

Como se puede observar, los signos RR son más específicos en determinar

qué pacientes probablemente no sobrevivan a los 5 años. Una paciente con signos RR negativos tendrá muy pocas probabilidades de sobrevivir si la única terapia aplicada fue la radiación. Estos estudios están siendo confirmados en Suiza, Inglaterra, Dinamarca y Canadá y se están obteniendo prácticamente los mismos resultados.

Nosotros hemos estudiado la correlación entre los signos de radiosensibilidad (RS) con la radiorrespuesta (RR) (Fig. 5) y en nuestra experiencia observamos que si las enfermas con más de 10% de RS son radiadas el 93% dan una imagen de RR positiva. En cambio si estos signos no están presentes la radiorrespuesta positiva sólo se observa en el 20% de los casos.

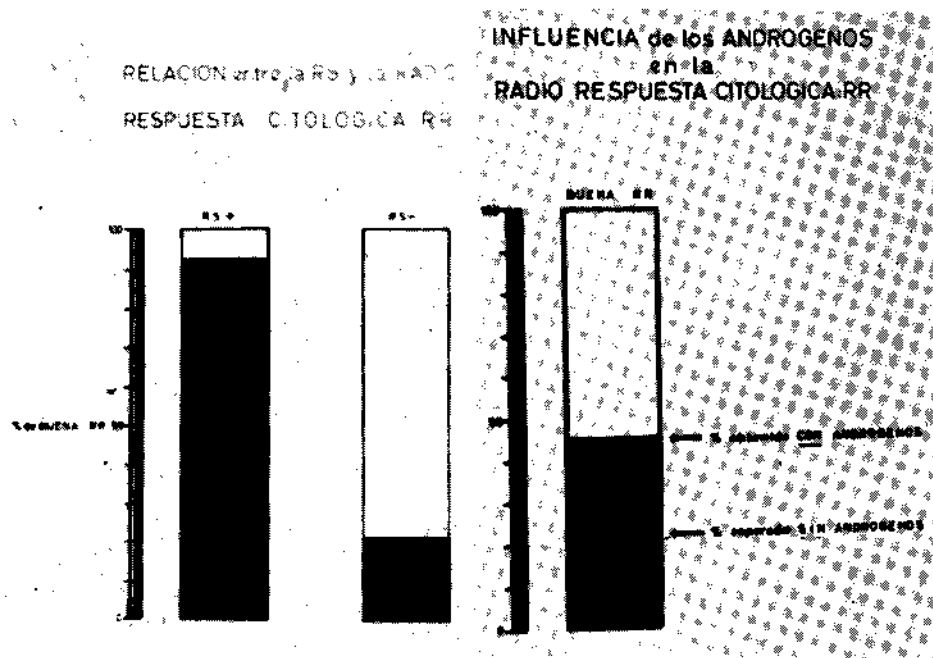


Fig. 5.

Fig. 6.

Basados en los hallazgos antes mencionados, persistencia de actividad estrogénica en mujeres con cáncer del cérvix uterino y la correlación existente entre células basales y signos de RS, nuestra investigación está orientada a suprimir la producción de estrógenos en estas pacientes y a estudiar la producción de una buena radiorrespuesta citológica o el aumento de los signos de radiosensibilidad mediante la administración de andrógenos: en este caso testosterona, el producto de investigación RS-890 y cirugía supresiva glandular (ooforectomía, adrenalectomía e hipofisectomía).

Hasta el momento actual nuestros resultados son los siguientes:

La administración de testosterona (Fig. 6) a dosis de 100 mgs. diarios a 18 pacientes con signos de RS negativos produjo 8 buenas radorrespuestas citológicas; la hormona aumenta la radorrespuesta de un 20% a un 45%.

La administración del producto de investigación RS-890 (Fig. 7) a 5 pacientes con RS negativo, indujo una buena radorrespuesta citológica en 3. El producto aumenta de un 20 a un 60% dicha respuesta.

INFLUENCIA DEL PRODUCTO RS-890 EN LA RADIO-RESPUESTA CITOLÓGICA (RR).

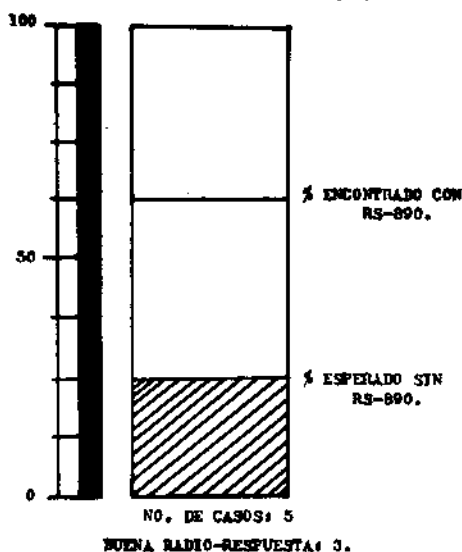


FIG. 7

INFLUENCIA de la OOFORECTOMÍA EN LA RADIO-RESPUESTA CITOLÓGICA RR.

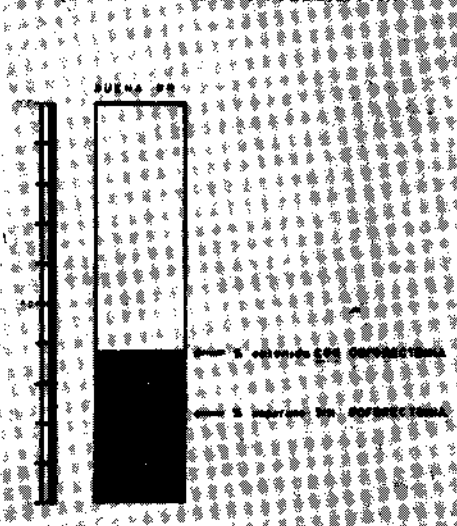


FIG. 8

Además, durante la administración de RS-890 pudimos observar la aparición de cambios morfológicos en las células normales del epitelio vaginal: estos consistieron en aumento de tamaño de las células y aparición de vacuolas finas en el protoplasma. Desconocemos el mecanismo de su producción y su significado por lo que sólo nos concretamos a mencionar su presencia.

La supresión de los ovarios (Fig. 8) por medios quirúrgicos a 8 pacientes sin signos de RS hizo aparecer una buena RR en 3 de ellas. El procedimiento aumentó la radorrespuesta de un 20 a un 37%.

El fracaso por obtener una buena RR después de la ooforectomía que nosotros creemos pueda ser explicado por la persistencia de estrógenos, nos hizo pensar en la conveniencia de extirpar las glándulas suprarrenales, fuente de estos estrógenos.

Hasta la fecha se han adrenalectomizado 5 pacientes y aunque no ha sido posible tratarlas con radiaciones después de la intervención, debido al grado tan

avanzado del padecimiento, sí se ha observado un aumento en la frecuencia de los signos RS.

La siguiente gráfica (Fig. 9) pertenece a una de estas pacientes. Se observa que después de la extirpación de los ovarios disminuyeron las células basales pero persistió aún cierto grado de actividad estrogénica. Esta finalmente desapareció al extirpar las suprarrenales. A la imagen de hipoestrogenismo sigue un aumento en la frecuencia de signos RS sugiriendo una buena radiorrespuesta citológica.

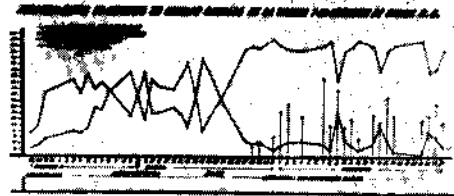


FIG. 9

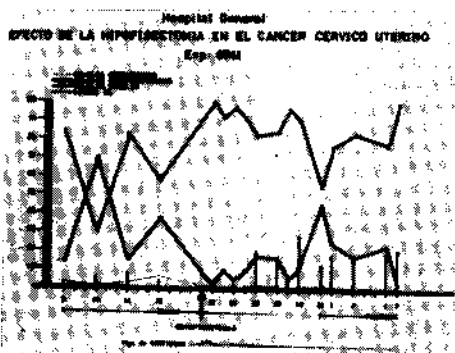


FIG. 10

En los pocos casos sin actividad estrogénica y sin signos de RS hemos pensado suprimir la hipófisis con la idea de ver si algún otro factor hormonal no estrogénico tiene influencia en la evolución clínica del padecimiento y en la presencia de signos RS. Un caso de estas condiciones ha sido sometido a hipofisectomía. (Fig. 10.)

En esta enferma la hipofisectomía fue seguida de una disminución de la actividad estrogénica que ya era baja desde antes de la intervención, y se observó un franco aumento de los signos de radiosensibilidad.

Relación entre la actividad estrogénica y la radio respuesta citológica al final del tratamiento por radiaciones

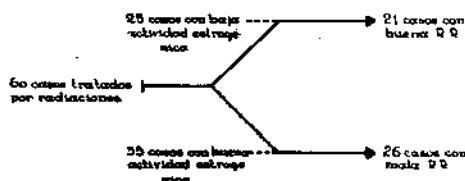


FIG. 11

Por último queremos señalar que en el curso de nuestro trabajo hemos encontrado 2 hechos cuyo significado está por investigarse:

1º Al iniciar el tratamiento por radiaciones en las pacientes con cáncer del cérvix hay un ascenso de la actividad estrogénica evidenciado por la imagen de la citología vaginal.

2º Aunque la imagen de actividad estrogénica varía durante las radiaciones (Fig. 11), encontramos que la mayoría de las pacientes que desarrollaron una buena radiorrespuesta citológica tenía una imagen de baja actividad estrogénica al finalizar el tratamiento radioterápico. Por el contrario, cuando la radiorrespuesta había sido mala la imagen hormonal era de buena actividad estrogénica al finalizar el tratamiento por Rayos X.

R E S U M E N

1º La citología vaginal es un reflejo real de la actividad estrogénica en la mujer.

2º La actividad estrogénica parece ser un factor importante en la ausencia de los signos RS.

3º Existe una persistencia de actividad estrogénica en las mujeres menopáusicas con cáncer del cérvix uterino.

4º Los signos RS y RR son un índice pronóstico importante en la radiorrespuesta citológica del cáncer cérvico uterino.

5º El corto número de casos estudiados sometidos a tratamiento hormonal o bien o ooforectomía no permite hacer una valoración estadística pero sugiere una tendencia favorable en la mejoría de las radiorrespuestas citológicas.

6º Se hace notar el alza de la actividad estrogénica en las pacientes al iniciar el tratamiento radioterápico.

7º Se señala la relación de la imagen de actividad estrogénica al finalizar el tratamiento por radiaciones con la radiorrespuesta citológica.