

RESULTADOS DE LAS MODIFICACIONES DEL MEDIO
HORMONAL UNIDO A LAS RADIACIONES EN EL
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA CERVICO-
UTERINO AVANZADO*

DR. GUILLERMO MONTAÑO ISLAS**

DR. RODOLFO DÍAZ PERCHES***

DRA. MARÍA DE LOURDES FLORES****

HACE AÑOS, sobre la base de la existencia ampliamente reconocida de dos grandes grupos de tumores desde el punto de vista de sus características biológicas y evolutivas, a saber: los tumores autónomos y los tumores hormono-dependientes, se incluyó dentro de este último grupo el estudio de los cánceres cérvico-uterinos con objeto de intentar ahondar en el conocimiento de los mecanismos endocrinológicos que favorecen o dificultan su desarrollo y la respuesta al tratamiento por radiaciones que eventualmente conducirían a mejorar las cifras de curación obtenidas por el empleo de los métodos ortodoxos, cirugía y radiaciones, así como de prolongar la sobrevida útil de un porcentaje muy elevado de nuestras enfermas que llegan en etapas tan avanzadas que quedan fuera de toda posibilidad quirúrgica o radioterápica; además, esta neoplasia tanto por su frecuencia como por su aparición en etapas más tempranas en la vida de la mujer en comparación con las que se observan entre las mujeres de otras latitudes y razas, constituye en nuestro medio, no sólo un problema clínico sino también un problema médico-social.

Como es bien sabido de todos, los aspectos endocrinológicos del cáncer cérvico-uterino son poco conocidos. Por esta razón, se integró un grupo de investigación

* Trabajo presentado por sus autores en la sesión ordinaria del 1o. de abril de 1964.

** Jefe de la Unidad de Oncología del Hospital General, Director del Grupo de Investigación Oncológica.

*** Jefe del Departamento de Radioterapia de la Unidad de Oncología del Hospital General, Radioterapia del Grupo de Investigación Oncológica.

**** Médico Residente del Departamento de Radioterapia de la Unidad de Oncología del Hospital General.

clínica que regularizó sus actividades desde el año de 1955, contando originalmente con la colaboración del Dr. Francisco Gómez Mont y posteriormente, durante la mayor parte del tiempo, con la de los doctores Juan José Paullada que fue quien condujo la parte central endócrina de la investigación. Se contó también con la colaboración de los doctores Héctor Munguía y Esther Franco que tuvieron a su cuidado el estudio de las alteraciones y modificaciones de la citología vaginal que pudieran eventualmente utilizarse como criterio objetivo en la selección del tratamiento de este tipo de neoplasias, lo que permitiría evaluar su utilidad desde el punto de vista de la respuesta clínica y el pronóstico; los doctores Héctor Rodríguez Cuevas y Rodolfo Díaz Perches se encargaron de realizar los aspectos quirúrgico y radioterápico respectivamente. Por último, todos los exámenes de laboratorio estuvieron a cargo del Dr. Francisco Durazo Jefe de los Laboratorios Clínicos del Hospital General.

Nuestra idea central fue, desde el principio, la de investigar el terreno biológico-normal en que estas neoplasias se desarrollan y, seguidamente, la de explorar las posibilidades de modificar este terreno alterando importantemente el equilibrio hormonal, disminuyendo, al máximo la actividad estrogénica, ya fuese con la administración de drogas de efecto cada vez más y más antiestrogénico y antitumoral a la par que cada vez con menos y menos efectos colaterales indeseables y virilizantes, o ya fuese por medio de la cirugía supresiva con el propósito de eliminar las fuentes principales de estrógenos como los ovarios y las glándulas suprarrenales, practicando la ooforectomía o la oofoadrenalectomía bilaterales de preferencia en un sólo tiempo, creemos que esto nos permite establecer algunas de las relaciones de causalidad entre las modificaciones del medio estrogénico juzgadas en función de la citología vaginal y, lo que es más importante, con la respuesta clínica a la radioterapia.

En un informe preliminar¹¹ publicado por el Dr. Paullada comunicaba los resultados inmediatos observados. En la actualidad ha transcurrido un lapso suficientemente importante como para habernos permitido reexaminar y valorar el material de estudio tanto desde el punto de vista clínico como evolutivo y que se analiza en el presente trabajo, circunstancia que nos permite apuntar algunas observaciones apoyadas por una experiencia de nueve años. Además, este material ha servido de base a todas las publicaciones que en distintas épocas ha presentado este grupo de investigación y que se han limitado a algunos aspectos parciales o circunscritos del problema.^{1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14}

MATERIAL Y MÉTODOS

Dentro de la investigación solamente se incluyeron casos muy avanzados y candidatos a pasar sus últimos días en un calvario. Se analizan únicamente aquellos expedientes completos que han podido ser utilizados para la valoración de

los datos que contiene este análisis y que cubre un período de estudio de 9 años. Desde el principio se dividieron las enfermas para estudio en cuatro grupos:

1. Grupo tratado con Propionato de testosterona-radiación.
2. Grupo tratado con 2-2 Dimetil Dihidro testosterona-radiación.
3. Grupo Ooforectomía-radiación.
4. Grupo Oofoadrenalectomía-radiación.

Del número total de enfermas estudiadas solamente cincuenta han sido útiles para su tabulación y evaluación. Los resultados inmediatos obtenidos en cada uno de estos grupos han sido publicados como ya se ha mencionado.

El periodo de permanencia de las enfermas en el hospital para su estudio, tratamiento y observación inmediata fue, en términos generales de 3 meses. Durante el primer mes se efectuó el estudio clínico completo de la enferma así como la determinación del estado hormonal de la paciente valorada en función de una serie sucesiva bisemanal de exámenes citológicos vaginales y de dosificaciones hormonales en sangre y en orina. Durante el segundo mes, se llevó al cabo el tratamiento a base de drogas antiestrogénicas o de cirugía supresiva consistente en ooforectomía o en oofoadrenalectomía, según el grupo en el que se incluyeron las enfermas. Durante el tercer mes se aplicó el tratamiento radioterápico bajo la siguiente técnica que se utilizó como método de rutina:

Radiación externa con equipo de 250 Kv hasta alcanzar una dosis tumor de 1000 r, momento en el cual se hace la aplicación intravaginal de radium seguida inmediatamente de la aplicación intrauterina de este elemento, dejando ambas durante el tiempo suficiente para administrar una dosis de 8000 r al punto A del sistema de Manchester (punto de cruzamiento de la arteria uterina con el uretero).¹⁵ A continuación, se completa la radiación externa a parametrios hasta alcanzar una dosis total en el punto más cercano a la pared de la pelvis que oscila entre 4500 y 5000 r. El tiempo total empleado se calculó que fuese alrededor de 6 semanas. Esta línea de conducta terapéutica tuvo pequeñas variantes que fueron determinadas fundamentalmente por el mal estado general de las enfermas o por lo avanzado de la lesión que dificultaba y, en ocasiones imposibilitaba, una adecuada colocación del radium. Esto obligó a que el tiempo empleado fuese mayor, modificándose la técnica empleada.

RESULTADOS

No se pretende derivar de las consideraciones que a continuación se expresan conclusiones de tipo estadístico, ya que la cantidad de variables que intervienen, así como el escaso número de casos en cada grupo imposibilitan tal deseo. Se pretende, en cambio, presentar hechos acerca de los cuales se emiten algunos juicios que creemos están fundados en la observación clínica.

En el Cuadro I se representa la distribución por etapa clínica en cada uno

de los grupos considerados. Conviene recordar que se escogió solamente a enfermas con etapas muy avanzadas del padecimiento tanto por lo que se refiere a la extensión anatómica del proceso como por el mal estado general derivado de la enfermedad misma.

CUADRO I
GRUPOS CONSIDERADOS Y CLASIFICACION CLINICA

<i>Estado Clínico</i>	<i>Propionato Testosterona + Radiación</i>	<i>2-2Dimetil- dihidrotestosterona + Radiación</i>	<i>Ooforectomía + Radiación</i>	<i>Oofoadrenalectomía + Radiación</i>	<i>Total</i>
III	3	7	8	3	21
IV	8	5	8	8	29
	11	12	16	11	50

GRUPO TESTOSTERONA-RADIACIÓN

Las once enfermas incluidas en este grupo pudieron ser valoradas y sus características clínicas fueron: edad mínima 32 años, edad máxima 65 años, edad promedio 30 años. 3 pacientes se catalogaron como correspondiendo al estado clínico III de la Liga de las Naciones, y 8 al estadio clínico IV. El informe del estudio histopatológico fue de carcinoma epidermoide Broders II en 5 casos, de Broders III en 5 casos y en 1 no se menciona el grado histológico. La urografía excretora demostró en 4 casos exclusión renal unilateral, de los cuales 3 presentaron además hidronefrosis contralateral; 1 caso de hidronefrosis bilateral, 4 casos con urografías normales y en 2 no existe informe del estudio. Las tele-radiografías de tórax fueron normales en 8 casos y en 3 no existe informe del estudio.

El estudio radiológico de colon por edema y doble contraste fue normal en 4 casos, en 2 hubo lesiones que se reportaron como probable invasión tumoral rectosigmoidea, y en 5 no existe informe.

En el cuadro II se mencionan los promedios de los porcentajes de cornificación celular en vagina antes del tratamiento con testosterona, durante el mismo y durante el tratamiento con radiaciones, relacionándolos con la respuesta clínica y la evolución del caso. Es digno de mencionarse que en los 5 casos catalogados como de *buena respuesta* con un tiempo de observación que varió desde la terminación del tratamiento hasta los 5 años, 1 enferma vive sin datos de actividad tumoral, otra falleció a consecuencia de pielonefritis y puerperio sin que en el estudio post-mortem se haya podido encontrar evidencia alguna de tumor. En ellos, la cifra promedio de cornificación celular antes de iniciar ningún tratamiento, fue de 38%. Durante el tratamiento hormonal este valor disminuyó a 21%.

CUADRO II

PROPIONATO DE TESTOSTERONA + RADIACION

VALORACION DE LA CORNIFICACION Y SUS MODIFICACIONES DURANTE LAS ETAPAS DEL TRATAMIENTO EN RELACION CON LA RESPUESTA CLINICA OBTENIDA

Edad	Pretratamiento con testosterona	Durante tratamiento con testosterona	Durante tratamiento por radiación	Respuesta clínica	Observaciones
36	17.6	5	8.8	Mala	Falleció.
50	23.4	17	7	Buena	Falleció por pielonefritis. Autopsia sin actividad tumoral.
44	64	14.4	6.3	Buena	5 años sin actividad tumoral.
32	57	30.7	16	Buena	3 años sin actividad tumoral, fuera de control.
50	32	24.7	18	Buena	2 años 2 meses.
34	27	18.7	26	Mala	Fuera de control.
39	17	18.8	13.8	Buena	3 años. Fuera de control.
45	30	12.5	13	Mala	Falleció. Tratamiento incompleto.
65	22	35.6	3	Mala	Falleció con actividad tumoral.
58	68	66.7	61	Mala	Falleció. Evolución de 7 meses.
40	41	7	4	Mala	Falleció. Evolución de 1 mes.

De las 5 enfermas con mala respuesta clínica, la cifra promedio de cornificación celular, previa al tratamiento hormonal fue de 34.2%. El tratamiento produjo una disminución de esta cifra alcanzando un valor de 24.2%.

Como puede observarse no hay una alteración significativa en la cornificación celular entre las enfermas catalogadas como de buena respuesta y aquellas catalogadas como de mala respuesta. Esto impide hacer un juicio objetivo acerca de los casos que van a evolucionar satisfactoriamente por medio del tratamiento radioterápico. Llama la atención que, a pesar de lo avanzado del padecimiento, el número de enfermas que se han clasificado como de buena respuesta clínica haya sido más alto de lo que uno pudiera esperar, lo cual, por otra parte, puede con cierta base clínica, imputarse al efecto que la administración de sustancias androgénicas haya podido producir en el medio hormonal de la enferma.

GRUPO TRATADO CON 2-2-DIMETIL DIHIDRO TESTOSTERONA

Con el propósito de encontrar drogas con acción antitumoral más intensa que el propionato de testosterona que hasta la fecha ha servido de patrón, con menos efectos colaterales indeseables entre los cuales el virilizante es el más importante, se ensayó la 2-2-dimetil dihidro testosterona en un grupo de enfermas de las cuales solamente 12 pudieron ser valoradas y cuyas características clínicas son las siguientes: edad mínima 26 años, máxima 63 años, promedio 47 años. 7 casos fueron catalogados en el estadio clínico III y 5 en el estadio clínico IV. El resultado del estudio histopatológico fue de carcinoma epidermoide Broders II en 3 casos y Broders III en 9 casos. La urografía excretora demostró en 3 casos exclusión renal unilateral, en 4 casos fue normal y en 3 no existe informe del estudio. Las telerradiografías de tórax fueron normales en 9 casos y en 3 no existe informe del estudio. El estudio radiológico de colon por enema y doble contraste fue normal en 4 casos, en 1 hubo disminución del calibre del recto y en 7 no existe informe del estudio.

2-2-DIMETIL DIHIDRO TESTOSTERONA + RADIACION

CUADRO III

VALORACION DE LA CORNIFICACION Y SUS MODIFICACIONES DURANTE LAS ETAPAS DEL TRATAMIENTO EN RELACION CON LA RESPUESTA CLINICA OBTENIDA

Edad	Pretratamiento c/2-2-Dimetil Dihidro testosterona	Durante tratamiento con 2-Dimetildihidro testosterona	Durante tratamiento por radiación	Respuesta clínica	Observaciones
40	52	42	11	Mala	Control con enfermedad 3 meses.
63	3.5	2.1	5.6	Mala	Falleció.
55	10.4	6.4	2.5	Mala	Falleció.
60	7.4	2	2.4	Mala	Falleció.
52	15	3.3	8	Buena	1 año 6 meses. Actualmente sin control.
44	50.6	24	31	Mala	Sin control.
40	7	2.2	29.5	Mala	Falleció con actividad tumoral.
49	8.2	9.6	4	Buena	Control 1 mes.
26	47.8	29.3	19.9	Mala	Falleció con enfermedad.
60	19	19	44	Buena	Control 25 meses.
40	21	6	4	Mala	Falleció
40	11	7.2	4	Buena	Fuera de control.

A propósito de las modificaciones de la cornificación celular antes y durante el tratamiento se observa que en las 4 enfermas clasificadas como de *buena respuesta clínica*, la cifra promedio de cornificación celular antes de iniciar el tratamiento hormonal fue de 13.3%; bajo dicho tratamiento, disminuyó a 7.2%; como se ve, hay contraste significativo con las 8 enfermas catalogadas como de *mala respuesta clínica* en las cuales la cifra promedio de cornificación celular fue de 24.9% antes del tratamiento y, de 14.2% después del tratamiento hormonal.

Estos resultados los interpretamos en el sentido de atribuir valor pronóstico, por cuanto a la respuesta clínica se refiere, a los porcentajes de cornificación al iniciar el tratamiento de radioterapia; es decir, después de haber terminado el tratamiento hormonal, de acuerdo con la hipótesis de trabajo, suponemos mejor respuesta, mientras más bajo es el nivel de cornificación celular al iniciar el tratamiento con radiaciones.

Sabemos que en este grupo fallecieron 6 enfermas, todas pertenecientes a las clasificadas como de mala respuesta. El tiempo de observación más largo en el sector de *buena respuesta* corresponde a una enferma que tiene una sobrevivida de 25 meses al término de los cuales la paciente nos informa por carta que no tiene molestia alguna y que por lo tanto no está dispuesta a regresar para revisiones sucesivas.

GRUPO OOFORECTOMÍA

Con el propósito de intentar cuantificar al factor ovárico como causante de modificaciones hormonales en función de las alteraciones en la cornificación del epitelio vaginal y su relación con la respuesta terapéutica a la radiación, se formó un grupo de enfermas a las que se les practicó ooforectomía bilateral y que posteriormente, fueron sometidas a radiaciones. De estas, solo 16 pudieron ser incluidas en el presente análisis y cuyas características clínicas son las siguientes; edad mínima 30 años, máxima 70 años, promedio 46.3 años. 8 casos fueron catalogados en estadio clínico III y 8 casos en estadio clínico IV. El resultado del estudio histopatológico fue de carcinoma epidermoide Broders II en 1 caso, Broders III en 11 casos y Broders IV en 3 casos; en 1 caso no se menciona el grado histológico. La urografía excretora demostró en 5 casos riñón excluido, 1 de los cuales se acompañó de hidronefrosis en el lado opuesto; hubo 1 caso que presentó únicamente hidronefrosis, en 5 no se demostró ninguna anormalidad y en 5 casos más no existe informe al respecto. El informe de la tele-radiografía de tórax no consigna ninguna anormalidad en 9 casos, en los restantes no existe este informe. El estudio radiológico de colon por enema y doble contraste fue normal en 9 casos, en los demás no existe este informe.

CUADRO IV

OOFORECTOMIA + RADIACION

VALORACION DE LA CORNIFICACION Y SUS MODIFICACIONES DURANTE LAS ETAPAS DEL TRATAMIENTO EN RELACION CON LA RESPUESTA CLINICA OBTENIDA

Edad	Preooforec- tomía	Postooforec- tomía	Durante tra- tamiento por radiaciones	Respuesta clínica	Observaciones
40	30.5	13.9	11	Mala	Falleció.
30	12	14.5	8	Mala	Falleció.
40	25	25.5	71	Buena	Sin control.
50	10	10.5	27	Mala	Falleció.
48	40	7	8	Mala	Falleció.
64	8	25.4	26	Buena	Control 2 años.
52	14	3	1.7	Mala	Falleció.
38	54	10	10	Mala	Falleció.
50	40	30	15	Mala	Falleció.
38	2	1.5	3.6	Buena	Control 3 meses.
70	29	29	18	Mala	Falleció.
54	29	39	35	Mala	Falleció metás- tasis pulmona- res.
42	24	11	9	Buena	Control 4 años.
49	5.8	4.5	3.4	Buena	Sin control.
30	1 caso con valorada	actividad	estrogénica no	Mala	
	1 caso con valorada	actividad	estrogénica no	Mala	

A propósito de las modificaciones en la cornificación celular de las 5 enfermas catalogadas como de *buena respuesta clínica*, se observó que el promedio de cornificación celular no varió antes ni después de la cirugía supresiva, siendo alrededor del 13%. En cambio en las 11 enfermas clasificadas como de *mala respuesta clínica*, la cifra de cornificación celular antes de la cirugía fue de 28.6% disminuyendo al 17.3% después de la cirugía. Los datos anteriores, aparentemente contradictorios, se pueden interpretar en el sentido de que la cifra de cornificación celular fue, antes de iniciar el tratamiento por radiaciones, más alta en el grupo de mala respuesta (17.3%) que en el de buena respuesta (13%). En este grupo hay una enferma con 4 años de sobrevida sin actividad tumoral.

GRUPO OOFADRENALECTOMÍA BILATERAL

De las 17 enfermas incluidas dentro de este grupo, sólo se consideran once por ser las únicas que recibieron tratamiento radioterápico. Las características clínicas del grupo fueron las siguientes: edad mínima 29 años, máxima 60 años, promedio de 45 años. Tres enfermas fueron catalogadas en estadio clínico III y ocho en estadio clínico IV. El informe del estudio histopatológico en todas ellas fue de carcinoma epidermoide Broders II-III. La urografía excretora demostró

en 6 casos riñón excluido de un solo lado, en uno de los cuales hubo además hidronefrosis del lado opuesto; hubo un caso con hidronefrosis bilateral. Es un hecho clínico importante de consignar en este lugar, el que en 4 de estos casos se restableció la función renal a la normalidad después del tratamiento radioterapéutico. El estudio radiológico de tórax fue normal excepto un caso que presentó derrame pleural. De los 9 casos en los que existe el informe del estudio radiológico de colon por enema y doble contraste, solo en uno se consigna la posibilidad de invasión tumoral a la región sigmoidea.

La valoración de la actividad estrogénica se realizó por medio de la citología vaginal antes de la ooforectomía; durante un período de un mes posterior a la intervención y durante el tratamiento por radiaciones. En la primera etapa el promedio de cornificación celular fue de 23.7%, en la segunda etapa este promedio fue de 12.2% lo que indica una importante disminución atribuible a la intervención practicada. Aquí tiene interés anotar que el valor máximo de cornificación fue de 30% y el mínimo de 1.7%. Durante la tercera etapa, el promedio de cornificación fue de 4.6% lo que puede interpretarse suponiendo que la radioterapia disminuye más aún el porcentaje de células cornificadas o bien, que los efectos de la cirugía supresiva (ooforectomía) se prolongan más allá del mes de realizada.

En la valoración de la respuesta clínica obtenida en los 11 casos estudiados, 8 fueron clasificados como de buena respuesta, que de acuerdo con el criterio establecido significa ausencia clínica, citológica e histopatológica de actividad tumoral en periodos de observación que varían de 4 meses a 6 años. De ellas, una vive sin signos de actividad tumoral con curación clínica aparente después de 6 años de haber terminado su tratamiento; este hecho, juzgado con criterio oncológico, hace que esta enferma pueda ser catalogada como *curada*. Otra enferma se perdió después de haber sido controlada durante 29 meses, lapso durante el cual no hubo evidencia clínica de actividad tumoral. Las 6 restantes han fallecido por insuficiencia suprarrenal al suspender, contra nuestra voluntad, la terapia sustitutiva a que mantenemos constantemente a todas las enfermas que son dadas de alta del hospital. Se puede afirmar que estas enfermas, en el peor de los casos, murieron con su cáncer y no del cáncer. En las 3 enfermas clasificadas como de mala respuesta clínica y que han fallecido por su cáncer, se obtuvo una reducción muy importante de la cifra de cornificación celular, dato que no podemos interpretar debido al reducido número de casos.

Al correlacionar los datos de actividad estrogénica se observó al iniciar el tratamiento radioterápico que solamente 2 enfermas presentaron cifras de 29 y 30% de cornificación respectivamente, con niveles iniciales previos a la intervención quirúrgica de 58%. En el resto de las enfermas las cifras de cornificación antes

de la cirugía y en el período postooofadrenalectomía son, como se ve, significativamente bajos.

CUADRO V

OOFERECTOMIA + RADIACION

VALORACION DE LA CORNIFICACION Y SUS MODIFICACIONES DURANTE LAS ETAPAS DEL TRATAMIENTO EN RELACION CON LA RESPUESTA CLINICA OBTENIDA

<i>Edad</i>	<i>Preoofadrenalectomía</i>	<i>Postooofadrenalectomía</i>	<i>Durante tratamiento por radiaciones</i>	<i>Respuesta clínica</i>	<i>Observaciones</i>
56	10.3	11.3	5.7	Buena	Control 6 años. Sin actividad tumoral.
58	4.8	5.7	1.6	Buena	1 año sin actividad tumoral. Fallece por insuficiencia renal.
54	2.5	7.5	3	Buena	7 meses sin actividad tumoral. Fallece por insuficiencia suprarrenal.
45	37.6	14	3	Mala	Fallece a los 6 meses por insuficiencia suprarrenal con actividad tumoral.
53	11	1.7	6	Buena	1 año sin actividad tumoral. Fallece por insuficiencia suprarrenal.
30	58	30	6.1	Buena	5 meses sin actividad tumoral. Fallece por insuficiencia suprarrenal.
40	15.6	7.6	7	Mala	Fallece 4 meses después con actividad tumoral.
40				Buena	Vive 10 meses después.
60	23.1	9	8	Buena	Vive 29 meses después.
29	17	6.5	2.6	Mala	Fallece 10 meses después con actividad tumoral.
30	58	29	4.5	Buena	Fallece 5 meses después sin actividad tumoral.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Con objeto de poder aclarar el papel que juegan los distintos factores que intervienen en el mantenimiento, evolución y tratamiento del cáncer cérvico uterino, se dividieron las enfermas para estudio y comparación en los 4 grupos ya mencionados con la idea de que nos permitiesen percibir, en forma más nítida, las modificaciones del medio hormonal debidas a la administración de drogas antiestrogénicas y a la cirugía supresiva, partiendo de la hipótesis de trabajo, que arranca de un hecho de observación, de que las enfermas menopáusicas con cáncer cérvico uterino tienen niveles estrogénicos bastante más altos que los de las personas de la misma edad y condición social que no padecen esta enfermedad.⁹ En consecuencia, la disminución o la supresión de la actividad estrogénica podría tener como resultado una mayor habilidad o aumento de la sensibilidad si se quiere, de los tejidos cancerosos sometidos a la acción de las radiaciones de manera tal que, a dosis iguales de radiación, se podría obtener la destrucción total del tumor en aquellos casos en los cuales previamente se indujo ese hipoestrogenismo.

El análisis de cada uno de los cuadros nos permite formular las apreciaciones siguientes:

1. Tanto las drogas antiestrogénicas como la cirugía supresiva (ooforectomía y oofoadrenalectomía) disminuyeron francamente la actividad estrogénica.

2. Si expresamos la disminución de la cornificación celular tomando como 100% la cifra promedio obtenida antes del tratamiento; los porcentajes de disminución obtenidos son como sigue:

Testosterona	38%
2-2-dimetil dihidro testosterona	40%
Ooforectomía	31%
Oofoadrenalectomía	49%

3. La supresión de la actividad estrogénica es prácticamente imposible tanto porque algunos tejidos producen estrógenos al quedar eliminadas las fuentes normalmente productoras de esta hormona, cuanto porque algunos alimentos y aún las mismas drogas androgénicas se metabolizan formando productos estrogénicos.

4. Al valorar clínicamente los resultados, las respuestas se dividieron en 2 grandes grupos: *bueno y mala respuesta clínica*.

5. En general se puede afirmar que las buenas respuestas clínicas coincidieron con los casos en los cuales se encontraron los niveles más bajos de hipoestrogenismo excepto en el grupo IV en el cual las 3 enfermas clasificadas como de mala respuesta, presentaron una cifra de cornificación de 9.1%, ligeramente más baja que las enfermas consideradas como con buena respuesta clínica.

6. Esta observación se hizo más aparente en el grupo de oofoadrenalectomía más radiación, en el cual, a pesar de que las enfermas estaban en etapa clínica más avanzada, la respuesta clínica fue favorable en mayor número de casos coincidiendo con los de niveles más bajos de actividad estrogénica. En este grupo hay 3 enfermas vivas con una supervivencia de 6 años, de 29 y de 10 meses respectivamente, en ninguna de ellas existe evidencia clínica de actividad tumoral.

7. Cinco enfermas del grupo adrenalectomía más radiación murieron sin actividad tumoral por insuficiencia suprarrenal en períodos que variaron de 5 meses a 1 año. Esto se debió a que no acudieron al hospital para recibir su medicación hormonal sustitutiva. A nuestro juicio, este hecho tiene un significado muy importante ya que habitualmente estas enfermas mueren por su cáncer en unos cuantos meses.

8. Suponemos que estos resultados pueden explicarse por una sensibilización del tejido canceroso o por una eventual potenciación de los efectos de la droga a las radiaciones.

9. No se intenta que la oofoadrenalectomía sea el tratamiento de rutina en pacientes con Ca. cérvico uterino en estadio IV, sino que se busca una droga que bloquee médicamente a las suprarrenales sin que presente efectos nocivos colaterales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz Perches, Rodolfo y Cols.: *Métodos citológicos e histológicos en el control del cáncer cérvico-uterino*. Rev. Ginecología y Obstetricia. Vol. VII N° 99, Jul.-Agosto, 1962. Pág. 502.
2. Gómez Mont, F.; Montañó, G.; Munguía, H. y Franco, E. *Efectos del cambio del medio hormonal del cáncer cérvico-uterino*. Rev. Inv. Clin. 9: 403, 1957.
3. Kjellgren, O.: *Radiation reaction in vaginal smears and its prognostic significance; studies on radiologically treated cases of cancer of uterine cervix*. Acta Radiol. Suppl. 168: 1, 1958.
4. Montañó, G.; Munguía, H.; Franco, E. y Paullada, J. J.: *Análisis clínico, citológico y hormonal de pacientes con carcinoma cérvico uterino, en estadio clínico IV, sometidas a ooforectomía-adrenalectomía bilateral*. Rev. de la Facultad de Medicina 5: 681-699, 1963.
5. Montañó, G.; Rivadeneyra, J.; Franco, E.; Munguía, H. y Paullada, J. J. *Symposium del Grupo de Investigación (Director Dr. Guillermo Montañó), de la Unidad de Cancerología del Hospital General*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. 23: 499-508, 1960.
6. Munguía, H. y Franco, E.: *Factores hormonales y radio-sensibilidad del carcinoma cérvico uterino*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. 20: 305-320, 1957.
7. Munguía, H. M.; Franco, E. G.; Paullada, J. J. y Montañó, G. *Observaciones citológicas en los "frotis" vaginales de mujeres con cáncer cérvico uterino sometidas a ooforectomía y radiaciones*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. 23: 629-643, 1960.
8. Munguía, H.; Franco, E.; Paullada, J. J. y Montañó, G.: *Changes in the response to radiotherapy induced by hormonal factors in patients with cancer of the cervix. Relationship between SR and RR signs with the clinical response. The sixth annual meeting of the Inter-Society Cytology Council*. Transactions 209, 1958.
9. Munguía, H., M.D.; Franco, E., M.D.; Paullada, J. J., M.D.; Montañó, G. M.D.: *Análisis citológico-hormonal de pacientes con carcinoma cérvico-uterino en estadio clínico IV, sometidas a ooforectomía-adrenalectomía bilateral. First International Congress of Exfoliative Cytology* págs. 17-21, 1961.

10. Nielsen, A. M.: *Cytological changes in vaginal smears in radium and roentgen irradiation of uterine carcinoma and their prognostic significance; preliminary report* Acta Radiol. 37: 479, 1952.
11. Paullada, J. J., M.D.; Rubio, B. L., M.D., F.A.C.S.; Montañó, G., M.D.; Díaz Perches, R., M.D.; Castañeda, E., M.D.; Munguía, H., M.D. y Durazo, F., M.D. *Combined hormonal and irradiation therapy in advanced cancer of the uterine cervix.* Cancer 15: N° 3, 437-443, 1962.
12. Paullada, J. J.; Rubio, B. L., Montañó, G.; Munguía, H. y Franco, E. *Respuesta inmediata a la radiación en pacientes con cáncer cérvico uterino avanzado tratadas con propionato de testosterona.* Rev. Méd. del Hosp. Gen. 23: 499-508, 1960.
13. Paullada, J. J.; Rubio, B. L.; Montañó, G.; Munguía, H. y Franco, E. *Respuesta inmediata a la radiación en pacientes con cáncer cérvico uterino avanzado tratadas con 2-2 dimetil dihidro testosterona.* Rev. Méd. del Hosp. Gen. 22: 355-366, 1960.
14. Paullada, J. J.; Rubio, B. L., Montañó, G. I. y Franco, E. G.: *Respuesta inmediata a la radiación en pacientes ooforectomizadas con cáncer cérvico-uterino avanzado.* Rev. Méd. del Hosp. Gen. 23: 459-467, 1960.
15. *Paterson and Parker Radium Dosage The Manchester System.* Eand & Livingstone Ltd, 1949.

COMENTARIO AL TRABAJO
"RESULTADOS DE LAS MODIFICACIONES AL MEDIO
HORMONAL UNIDO A LAS RADIACIONES EN EL
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA
CERVICO-UTERINO AVANZADO"*

DR. JUAN JOSÉ PAULLADA

DOS años después de que fue constituido el Grupo de Investigación de Cáncer y Hormonas en el Pabellón 13 del Hospital General de la ciudad de México, formé parte de él como encargado de la sección de cáncer cérvico-uterino, hasta el año de 1963. En ese lapso, hicimos varias publicaciones en forma parcial sobre nuestras experiencias, y en 1962 leímos ante esta H. Academia los resultados finales como comunicación preliminar en un grupo de 75 mujeres con cáncer cérvico-uterino avanzado sometidas a tratamiento mixto de radiación, acompañada con la administración de productos hormonales esencialmente antiestrogénicos tipo testosterona o algún derivado, así como de cirugía supresiva glandular de ovarios y suprarrenales. En dicha comunicación dimos nuestros resultados sobre una respuesta inmediata a cuatro meses y en realidad la mejoría obtenida no mostró en forma clara ventajas sobre el tratamiento ortodoxo de la radiación como único tratamiento. A pesar de ello, quedaron abiertas muchas incógnitas especialmente en lo que se refiere a mayor tiempo de observación así como el que se debiera continuar el uso de sustancias de mayor actividad antiestrogénica que las que se habían empleado.

En el trabajo del Dr. Montañón los resultados van siendo halagadores ya que existen casos con una muy larga evolución y en los que no hay evidencia clínica de actividad tumoral, habiendo sido, antes del tratamiento, mujeres a las que prácticamente no se les podría ofrecer algo efectivo para su mejoría.

Los fundamentos de nuestra tesis de trabajo se basaron en el hecho de que al eliminar fuentes estrogénicas tales como el ovario, las mujeres con cáncer de la mama presentan remisiones de la actividad tumoral, variables en tiempo.

* Leído por su autor en la sesión ordinaria del 1º de abril de 1964.

Este hallazgo clínico ya había sido observado desde principios de siglo. Cosa semejante ocurre al aplicar compuestos hormonales antiestrogénicos. Por ello, tuvimos en mente que estos beneficios pudieran aplicarse a mujeres con cáncer de la matriz ya que este órgano, como la glándula mamaria, es influenciado en forma cíclica por las hormonas del ovario.

En una primera etapa consideramos que esta glándula está favoreciendo la actividad tumoral, probablemente bajo la acción de los estrógenos. Con su extirpación quirúrgica se elimina esta acción hormonal. En el caso del cáncer mamario, la mayoría de las veces hay una involución espontánea. En el caso del carcinoma del cérvix, esto no se aprecia; pero en estas circunstancias, el tratamiento por radiación pudiera ser más efectivo.

Posteriormente, la enferma llega a una segunda fase, caracterizada por una alza de estrógenos, los cuales provienen de la corteza suprarrenal, manteniendo en esta forma la actividad tumoral. En estas circunstancias se somete el caso a la extirpación quirúrgica de ambas suprarrenales.

Un grupo de nuestras enfermas fueron sometidas a la extirpación simultánea de ovarios y suprarrenales. Nos quedó la impresión de que fueron los que mejor respondieron, pero en vista de ser un número reducido, no pudimos obtener deducciones definitivas.

Se puede recurrir a la hipofisectomía en casos donde exista actividad tumoral, pero con actividad estrogénica pobre o nula. Esto se debe probablemente a la acción directa de algunas hormonas de la pituitaria anterior, quizá la hormona de crecimiento o la lactogénica.

También se recurre a este procedimiento cuando se desea producir una hipoadividad de todo el sistema endócrino, eliminando toda acción hormonal en un solo tiempo.

Por último, el uso de sustancias antiestrogénicas tipo testosterona o alguno de sus derivados, asimismo corticoides sintéticos como la prednisona, prednisolona, etc. para producir en este caso, una adrenalectomía médica eliminando los estrógenos de la corteza suprarrenal. Generalmente esta medicación es empleada en pacientes previamente ooforectomizadas.

El trabajo que nos ha presentado el Dr. Montañón tiene mejores resultados que nuestra comunicación preliminar, seguramente por la falta de continuidad en la observación de nuestros casos, y nos deja el sentir de que a las mujeres con este tipo de cáncer en etapas tan avanzadas se les puede brindar una ayuda terapéutica más y lograr mejores tiempos de sobrevida.

Es por ello, que pensamos que esta clase de investigación debe seguirse llevando a cabo, aun cuando existan innumerables incógnitas y sea muy grande el número de combinaciones de terapia hormonal que pueden acompañar al tratamiento por radiaciones.