

LA CASTRACION EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO¹

I

INTRODUCCION

DRA. JULIETA C. DE LAGUNA²

EL CÁNCER mamario es una neoplasia en la que se encuentran representados todos los problemas que interesan en la oncología moderna: muchos de los factores que intervienen en la cancerogénesis —genético, viral y hormonal— le son propios, y participa de muchas de las incógnitas donde se hace investigación activa para averiguar sus razones y mecanismos. Ha sido un terreno amplio de investigación experimental y clínica, fuente de material para el cultivo de tejidos y para el trasplante de tumores en la búsqueda de agentes cancerígenos, así como de la acción de las hormonas y del estudio de los productos quimioterápicos. Se ha beneficiado de los avances de la técnica en todas las modalidades de la terapéutica oncológica y en él pueden intervenir con eficacia, como en ningún otro cáncer, todos los recursos actuales: ci-

rugía, radioterapia y quimioterapia, particularmente la hormonoterapia. Como veremos, no obstante el acúmulo de conocimientos adquiridos sobre esta localización particular, y de la experiencia que se tiene con respecto al manejo de estos pacientes, e inclusive, pese a la propia historia natural del tumor, que interviene en forma importante, el pronóstico depende, en mucho, de la utilización atinada del armamentario terapéutico.

Por ser la actividad ovárica el eje que condiciona la hormonoterapia, quisimos traer a la presentación de esta noche el tema de la castración, tanto en su técnica como en la oportunidad de su empleo. Desde hace más de 20 años Nathanson trataba de fijar lineamientos de la conducta a seguir y en la actualidad, no obstante los avances señalados, las opiniones son diversas, tanto en la literatura universal como en los grupos que, entre nosotros, se han dedicado al tratamiento del cáncer. Estos grupos están representados en su

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario, Centro Hospitalario "20 de Noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

mayoría por los ponentes, que han aceptado amablemente participar en este simposio y cuya experiencia es bien conocida; el orden de las exposiciones

se ha planeado de modo que se aborde el tema de la castración, como punto central, partiendo de un enfoque general del problema del cáncer mamario.

II

DATOS Y HECHOS GENERALES¹

DR. JOSÉ MANUEL VELASCO ARCE²

EL CÁNCER mamario es el más frecuente de los cánceres ginecológicos en los países sajones. En la Unión Norteamericana se calculan de 50,000 a 60,000 casos anuales y alrededor de 20,000 a 25,000 casos que morirán por esta causa. En México ocupa el 2o. lugar de los cánceres ginecológicos y el 3o. de todos los cánceres. En el hombre, su frecuencia es de 0.5% en relación con los femeninos y por tanto, es insignificante.

Sea porque en realidad el cáncer mamario esté aumentando en frecuencia, sea porque el médico general lo pueda reconocer o sospechar gracias a las pláticas de divulgación, lo cierto es que, aunque lo conocemos mejor, su curabilidad gira alrededor del 50% al final del período ortodoxo de 5 años, ya que se encuentran cifras diferentes de una

a otra estadística. Esto significa que esta cifra media respecto al por ciento de sobrevida mencionada apenas si ha mejorado un poco desde los informes estadísticos de Halsted a principios de este siglo. Puede lucubrase al respecto con hechos, factores y teorías, pues el problema es muy complejo. Se mencionan así:

1º Que existen factores como la edad, el embarazo y la lactancia en donde ya se presupone la influencia hormonal; el triste privilegio, como lo ha dicho Zalce, de la multiplicidad de las vías linfáticas, pues aunque es un órgano bilateral, tiene sin embargo, dos cadenas ganglionares de primer relevo: una en la axila y otra en la cadena mamaria interna, las que juegan importante papel en la diseminación, supuesto que la mayoría de los cánceres mamaros son de estirpe epitelial y sólo un 5% mesenquimatosos; la anarquía en la evolución del cáncer mamario, con aparentes quietudes clínicas de décadas y

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Hospital General. Secretaría de Salud y Asistencia.

recurrencias tardías e inexplicables año, pueden explicarse hoy precisamente por el olvido en que se tuvo a la segunda cadena de relevo: la de la mamaria interna.

29 Que otros hechos importantes son: la pobreza y la idiosincrasia de nuestro pueblo, que retardan la primera consulta con el médico general; el hecho de que muchas enfermas son manejadas y tratadas inadecuadamente y tan solo un 30% recurre a centros o a médicos especializados.

30 Que la disparidad entre los datos estadísticos sobre los resultados finales pueden explicarse porque las clasificaciones clínicas, que deben hacerse como primer intento para planear la terapéutica y seleccionar los casos en operables e inoperables, han sido diferentes y han variado los criterios de selección por las instituciones y por los cirujanos; otras veces se desconocen o no se siguen rigurosamente; y, por último, los procedimientos terapéuticos se han entremezclado o preferido, según determinadas escuelas. En resumen: no ha habido un criterio universal para la selección de los casos y, por ende, de la terapéutica. De aquí que se encuentren datos estadísticos, de instituciones especializadas y de hospitales generales, entremezclados en los informes de resultados referentes a la sobrevida.

40 Que múltiples teorías se han discutido para explicar el mínimo aumento en la sobrevida. La marcha natural de la enfermedad: lenta en las viejas, rápidamente evolutiva en las jóvenes, al parecer en relación con la actividad hormonal. *El predeterminismo biológico*,

según McDonald, presupone 55% de cánceres muy agresivos que terminarán rápidamente en la muerte, hágase lo que se haga; un 20% de cánceres de evolución lenta; y un 25% de evolución intermedia en el que influye la intervención adecuada del médico. Estos dos últimos, reunidos, darían un 45% que sobrevivirá al final de los cinco años. Urban, entre otros autores, opina que puede elevarse esta cifra si se reseca la cadena mamaria en bloque en la operación que llamamos mastectomía super-radical e informa una sobrevida de un 60% en su serie.

AVANCES EN EL MANEJO Y TRATAMIENTO

10 Intento de generalizar una clasificación clínica.

Desde 1960, la U.I.C.C.* aprobó se siguiera una clasificación basada en las ideas del Instituto Gustavo Roussy de París, que evalúa los tres factores fundamentales: T, tumor primario, N, ganglios y M, metástasis lejanas y clasifica en cuatro etapas clínicas a los cánceres mamarios que no han sido tratados: las etapas I y II que son el resultado de diversas combinaciones de T y N en etapas tempranas, son los casos operables; los inoperables pertenecen a combinación de T y N en evolución más avanzada (Etapa III) y aquellos casos en los cuales va existen metástasis lejanas (Etapa IV). Esta clasificación ensayada 5 años en varios países fue aprobada por la U.I.C.C. en 1965; desgraciadamente tiene aún muchas la-

* Unión Internacional Contra el Cáncer. (N. del E.).

gunas y errores, y pasará algún tiempo para pulirla y mejorarla.

2º Mejoría en el conocimiento y tratamiento.

a) Divulgación de los procedimientos de autoexploración entre público en general y las mujeres en particular, para que lo practiquen; insistencia en los exámenes periódicos de detección con el médico familiar o institucional, etcétera.

b) Información, a nivel del médico general, acerca de los métodos de exploración local, de laboratorio y de gabinete, tales como la mastografía, la transiluminación, etc. Mejor educación en cuanto a lo que se debe y lo que no se debe hacer por el médico ante la sospecha de un cáncer mamario.

3º Mejoría en los procedimientos terapéuticos: Cirugía, Radiación, Hormonoterapia y Quimioterapia.

a) La cirugía extensa, llamada super-radical, sigue en revisión, aunque puede afirmarse ya que, respecto a la resección de la cadena mamaria interna, este procedimiento tiene indicación preferente en los cánceres primitivamente operables situados en los sectores internos o en el central de la mama afectada. La cirugía conservadora tiene indicaciones aún más especiales.

b) La mejoría en el equipo y en la técnica de la radiación permite tratar mejor a los cánceres inoperables, a los operados que tuvieron metástasis o a las recidivas o residuales de ambos; además es primordial como tratamiento preoperatorio en los casos que están en el límite de operabilidad.

c) La hormonoterapia, basada en

el hecho de que alrededor del 50% de los cánceres mamarios son hormonodependientes, y particularmente estrógenodependientes, emplea métodos aditivos y supresivos, especialmente en los casos avanzados.

ch) La quimioterapia, en avance constante con el uso de nuevas drogas, día a día interviene más en el tratamiento profiláctico de siembras quirúrgicas o metástasis, o en el tratamiento paliativo.

d) Por último, un avance real es la discusión de los casos problema por todo el grupo oncológico, sin partidismos personales, sino en íntima cooperación, en aras de un mejor tratamiento.

EL TRATAMIENTO DE LOS CASOS PRIMITIVAMENTE OPERABLES

Es necesario enfatizar que, mientras se llegan a evaluar, en forma universal, los resultados a largo plazo de las cirugías ampliada y conservadora, el tratamiento básico es la mastectomía radical clásica como la reglaron Halsted y Meyer. La castración profiláctica, a veces en el mismo acto operatorio (como lo hacen los grupos del Pabellón 13 del Hospital General y del Instituto Nacional de Cancerología) o en uno ulterior, después también tendrá que ser evaluada con el tiempo. Este punto forma parte del simposio y será discutido más adelante.

EL TRATAMIENTO DE LOS CASOS INOPERABLES, RECURRENTES O RESIDUALES

De 100 enfermas que se presentan a consulta, un 35% presenta cánceres

primitivamente inoperables; otro 25% ó 30% fueron tratadas inadecuadamente y presentan residual o recurrencia, y una fracción del grupo operable tratado adecuadamente (del 10 al 15% del gran total) también tendrá recurrencias o residuales, lo que da un 70 ó 75% de enfermas que necesitarán tratamiento paliativo.

La radiación tiene aquí papel primordial y la cirugía sólo tiene cabida en forma restringida. La quimioterapia coadyuva en medida cada día mayor.

La hormonoterapia, sea la aditiva (andrógenos, y eventualmente estróge-

nos y corticosteroides), sea la supresiva (castración quirúrgica o roentgenerápica, suprarrenalectomía e hipofisectomía), son procedimientos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de estas enfermas.

Estos temas forman parte de este simposio que forzosamente habrá de tocar el tema de la selección de las pacientes respecto a su actividad estrogénica y el papel de la citología vaginal como un método para valorar ésta. La prioridad de este método pertenece a México y desafortunadamente este hecho no se ha dado nunca a conocer.

III

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS EN EL CANCER MAMARIO¹

DR. JOSÉ NORIEGA LIMÓN²

EN EL BREVE tiempo disponible para esta presentación, es únicamente posible hacer una esquematización, enumerando las posibilidades y métodos terapéuticos con que contamos en la actualidad para tratar el cáncer mamario. Al hacerlo expondremos brevemente nuestro criterio personal en algunos aspectos y algunos datos sobre la experiencia local. La finalidad, es la de co-

locar a la castración en el lugar que le corresponde entre los medios terapéuticos actuales para el tratamiento de esta neoplasia maligna.

Revisando la literatura sobre el tema de las dos últimas décadas, haciendo recolección de los temas y conclusiones de los varios simposios,¹⁻⁴ así como de nuestras propias notas de hace varios años, encontramos una repetición deprimentemente monótona en el planteamiento de los problemas y en las conclusiones sobre el mejor y más adecuado método de tratamiento del cáncer que nos ocupa.

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

El juicioso y adecuado uso de los presentes medios terapéuticos, en particular la cirugía, asociada o no a la radioterapia, logra la curación en un porcentaje importante de pacientes con etapas tempranas de la enfermedad. Desafortunadamente, los índices de mortalidad por este padecimiento continúan sensiblemente iguales en los últimos 20 años, oscilando en los Estados Unidos alrededor de 21% por cada 100,000 personas del sexo femenino.⁵ Hay, por otra parte, incremento en los índices de sobrevivencia porcentual a 5 y 10 años, usando determinadas técnicas en grupos muy seleccionados de pacientes. Sin embargo, en grupos grandes de enfermas sin preselección los resultados globales son sensiblemente iguales usando en ocasiones tipos de cirugía muy diferentes.⁶⁻⁸ Todo parece indicar que el resultado final en cada enferma está predeterminado más por la naturaleza o malignidad intrínseca de su neoplasia particular, que por los esfuerzos terapéuticos que parecen modificar temporal y limitadamente la historia natural de este tipo de cánceres.

Las posibilidades terapéuticas y las posibles sobrevivencias de cinco años

con los medios actuales se puede ilustrar sintéticamente en la Tabla 1 basada en las modificaciones de Pack y Ariel al extenso estudio de Smithers, Rigby-Jones, Galton y Payne en 1952.^{5, 9}

TABLA 1
POSIBILIDADES TERAPEUTICAS EN
EL CARCINOMA MAMARIO

<i>Sobrevivencia a 5 años</i>		
250	No cirugía	Variable
450	Cirugía - radioterapia	30% - 135
300	Sólo cirugía	80% - 240
750	Cirugía sola o con radioterapia.	50% - 375
1 000	Casos de cáncer mamario	38% - 380

Estos estudios están basados sobre un índice de operabilidad de un 75% de los casos vistos. Entre nosotros esta situación no prevalece, ya que el número de casos avanzados o inadecuadamente tratados es en general más elevado, como puede verse en la Tabla 2, que muestra el resultado de una encuesta en varios centros oncológicos de la Ciudad de México.

Puede verse que solamente en dos sitios la incidencia de casos tempranos se acerca a la de 75% de la tabla de Pack. En la mayor parte de nuestros

TABLA 2
CARCINOMA MAMARIO AVANZADO

<i>Institución</i>	<i>Pacientes sin Trat.</i>	<i>Avanzados</i>		<i>No Clasif.</i>	<i>Total de pacientes</i>
ISSSTE	94	62	63.6%	96	190
Hospital Militar	128	53	41.4%	22	150
Hospital General. Instituto de Cancerología	378	209	55.2%	130	508
Privado	304	87	28.5%	61	365
Hospital Español	174	45	25.8%	—	—

centros oncológicos la incidencia de casos avanzados o inadecuadamente tratados es extraordinariamente alta. Entre nosotros el primer problema es todavía el de un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz *adecuado*.

Por las Tablas 1 y 2 puede juzgarse que los resultados globales dejan mucho que desear en lo que a terapéutica con miras curativas respecta. Por otra parte en la actualidad las medidas paliativas en cáncer mamario se han ampliado pudiendo obtenerse resultados en ocasiones extraordinariamente buenos, aunque siempre transitorios.

CIRUGÍA

La cirugía sigue siendo el agente terapéutico de elección para el tratamiento del cáncer mamario, con miras curativas (Tabla 3). No existe hasta ahora un acuerdo universal sobre el criterio de operabilidad, entendiendo por esto la posibilidad de obtener curación con la operación y no solamente la posibilidad técnica de la extirpación de la neoplasia. En la práctica de los centros oncológicos, sin embargo, los casos operados caen en general dentro

de un mismo tipo. Dentro de la clasificación del cáncer mamario que sugiere la Unión Internacional Contra el Cáncer, la cirugía con fines curativos está indicada en las etapas I y II. Nosotros seguimos el criterio de operabilidad establecido por Haagensen¹⁰ el que por otra parte es seguido también por varios centros oncológicos de nuestro país.

Existe en la actualidad gran controversia sobre el tipo de cirugía que debe emplearse. La mastectomía radical clásica del tipo de Halsted es todavía el procedimiento más universalmente usado —y al cual nosotros nos adherimos— asociada o no a radioterapia según se encuentren ganglios positivos para carcinoma en la axila o no. Por otra hay dos tendencias extremas, una que sostiene el uso de cirugía limitada, mastectomía simple seguida de radioterapia intensiva,¹¹ y otra que propone la disección de la cadena mamaria interna en continuidad con la mama¹² y el contenido axilar, en los tipos de operación llamadas supermastectomías. En nuestro ambiente, el Dr. Velasco Arce, en el Instituto Nacional de Cancerología y en el Servicio de Oncología del Hospital General, es el campeón de este

TABLA 3
CIRUGIA EN EL CARCINOMA MAMARIO

Plan curativo	Etapas I y II (U. I. C. C.) Haagensen	Mastectomía radical Supermastectomía Mastectomía simple Mastectomía modificada
Paliación	Local	Mastectomía simple Desarticulación
	Hormonoterapia ablativa	Ooforectomía Adrenalectomía Hipofisectomía

tipo de cirugía, la cual es practicada también en otros centros mexicanos. Su indicación principal estaría en los tumores de cuadrantes internos de la mama y en las masas subareolares. Las llamadas supermastectomías, según los autores, aumentaría el índice de sobrevivencia en un 10% en las localizaciones topográficas mencionadas, pero su morbilidad no es de despreciarse. Pensamos que esta modalidad de cirugía debe quedar reservada para centros oncológicos que tengan un programa para analizar los resultados finales a largo plazo.

Nosotros preferimos continuar con mastectomía radical, tratando con radioterapia la cadena de la mamaria interna, en las localizaciones mencionadas.

La mastectomía simple con radioterapia intensiva la reservamos para enfermas en mal estado general, que no puedan tolerar un tratamiento quirúrgico radical.

La cirugía tiene un papel importante también como agente paliativo, ya sea sobre el primario ejecutando operaciones "toilette" paliativas, en tumores extensos, ulcerados, en mamas péndulas, ya en los muy limitados casos que no responden a la radioterapia u hormonoterapia paliativa. La paliación del carcinoma encuentra grande ayuda en la cirugía hormonal supresiva, ooforectomía, adrenalectomía e hipofisectomía.

RADIOTERAPIA

A pesar de las ventajas que ofrece la radioterapia de supervoltaje en la

actualidad, la radioterapia continúa siendo fundamentalmente un agente complementario de la cirugía en el tratamiento curativo del cáncer mamario. Es, por otra parte el agente de elección como medida paliativa local y en el tratamiento de las metástasis en los casos no operables.

En las etapas I y II puede usarse como medida pre o postoperatoria. En algunos centros la radiación postoperatoria es rutinaria. Nosotros la empleamos cuando hay ganglios axilares positivos y en los tumores de los cuadrantes interno y subareolares, radiando la cadena mamaria interna. En general usamos la radioterapia con bomba de cobalto, radiando el hueco supraclavicular y la axila, así como la cadena de la mamaria interna. No radiamos los colgajos a menos que haya la sospecha de residual en casos de mastectomías no muy radicales y cuando haya habido discreta invasión cutánea. El valor de la radioterapia postoperatoria es discutible.²

La radiación preoperatoria ha renacido nuevamente. La consideramos de gran valor en los casos límites de operabilidad y en pacientes en quienes se ha hecho una biopsia abierta previa u operaciones limitadas, así como cuando se trata de tumores anaplásicos.

En las etapas inoperables la radioterapia es el agente paliativo de elección, tanto en el primario como en las metástasis. Entre éstas, las óseas son las que con más frecuencia reciben un gran beneficio. La radiación puede usarse para la castración radiológica. La Tabla 4 resume las indicaciones de radioterapia.

TABLA 4
RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA MAMARIO

Etapas I y II	Preoperatoria Post-operatoria Unico tratamiento
Etapas III y IV	Paliación local Metástasis Castración

HORMONOTERAPIA

A pesar de los buenos resultados, a veces sorprendentes, que se obtienen por esta terapéutica, la hormonoterapia continúa a la fecha siendo agente paliativo. La Tabla 5 sintetiza las indicaciones y tipos de hormonoterapia del cáncer que nos ocupa:

TABLA 5
HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA MAMARIO

Supresiva	Castración	Terapéutica	Ca. avanzado Recurrente Metastásico
		Profiláctica	
	Adrenalectomía		
	Hipofisectomía		
Aditiva	Andrógenos		Premenopáusicas Menopáusicas Postmenopáusicas
	Estrógenos		Postmenopáusicas Premenopáusicas
	Corticosteroides		

La medida supresiva más comúnmente usada en nuestro medio es la castración, tema a tratar por otros ponentes. Nosotros pensamos que es la indicada en cánceres avanzados, en los recurrentes o con metástasis lejanas, en pacientes premenopáusicas o en las

postmenopáusicas con alto nivel estrogénico juzgado por el froto vaginal. Se espera buena respuesta en un 30 a 40% de las pacientes, que caen dentro del grupo llamado hormonodependiente.

La castración llamada profiláctica es discutida. Sus indicaciones y resultados son motivo de otra comunicación.

La castración puede llevarse al cabo quirúrgica o radioterápicamente. Nosotros preferimos, cuando es posible, la ooforectomía, reservando la castración radiológica para casos particulares en los que no se pueda llevar a cabo la primera por razones diversas.

La suprarrenalectomía es practicada en algunos centros de nuestro país. No es un procedimiento ampliamente usa-

do debido principalmente a las complicaciones médicas y económicas del tratamiento postoperatorio. Tiene por objeto suprimir fuentes suplementarias de estrógenos. Su indicación precisa es discutida en lo que se refiere a cuándo y en qué casos debe utilizarse.

La hipofisectomía tiene como objeto eliminar estímulo hipofisiario para la producción de estrógenos a través de las gonadotrofinas. Carecemos de experiencia con el método e ignoramos si se ha llevado a cabo entre nosotros para tratamiento de cáncer avanzado. Sus preconizadores la proponen como la medida ablativa de elección. Puede ser quirúrgica o radioterápica. En este último caso se usan semillas de oro radioactivo, itrio o neutrones. Los resultados, como los de las otras medidas supresivas, son temporales.

La hormonoterapia aditiva más usada es la de andrógenos en enfermas castradas, cuando han desaparecido los efectos de la castración, o en enfermas post-menopáusicas con enfermedad avanzada, recurrente o metastásica. No la empleamos como medida profiláctica en los casos tempranos.

El uso de estrógenos debe ser cauteloso dada la posibilidad de empeorar a las pacientes; es sin embargo una medida excelente en casos refractarios a los andrógenos y en las mujeres viejas con niveles estrogénicos muy bajos. Sus indicaciones y modo de usarse son motivo de controversia.

QUIMIOTERAPIA

Su acción es paliativa e inconstante. Se usa en general cuando no ha habido respuesta hormonal en casos avanzados, recurrentes o metastásicos. Su valor como agente profiláctico post o transoperatorio está por demostrarse. Los derivados de las mostazas, los anti-metabolitos y diversas mezclas se usan de preferencia para lesiones metastási-

cas y en el tratamiento de derrames pleurales.

En resumen, se muestra que la incidencia de cánceres avanzados inoperables en nuestro medio es alta. Se hace énfasis en la necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado temprano. Se sitúa a la castración como un excelente medio paliativo en cánceres avanzados, recurrentes o metastásicos en mujeres premenopáusicas o en menopáusicas con actividad estrogénica alta. Debe usarse conjuntamente con la radiación como medida paliativa. La cirugía, asociada o no a radioterapia según el caso, es el tratamiento de elección con miras radicales curativas en los casos tempranos. El valor de la castración llamada profiláctica es discutible.

REFERENCIAS

1. *Breast Cancer: The Second Biennial Louisiana Cancer Conference.* St. Louis, C. V. Mosby Co., 1958.
2. Denoix, P. y Rouquet, R. C.: *Symposium on the prognosis of malignant tumors of the breast.* París, 1963. S. Karger, 1963.
3. *Endocrine aspects of breast cancer; Proceeding of Conference at the University of Glasgow 1957.* Londres, E. and S. Livingstone Ltd, 1958.
4. Placidus, A.: *Proceedings of the International Symposium on Chemotherapy Cancer.* Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1964.
5. Pack, G. T. y Ariel I.: *Treatment of cancer and allied diseases.* Vo. 4. 2a. Edic. New York, Paul Hoeber, 1960. p. 3.
6. Kaae, S. y Johansen, H.: *Five year results: Two random series of simple mastectomy with post-operative irradiation versus extended radical mastectomy.* Am. J. Roentgen. 82, 1962.
7. Kaae, S. y Johansen, H.: *Simple mastectomy plus operative irradiation by the method of McWhirter for mam*

- mary carcinoma. En: Progress in Clinical Cancer, Vol. I. Grune and Stratton, 1965, p. 453.
8. Watson, T. A.: *Treatment of breast cancer. Comparison of results of simple mastectomy and radiotherapy*. Lancet, 1: 1191, 1959.
 9. Smithers, W. Rigby, Jones, O. D., Gallton, R. G. y Payne, P. M.: *Cancer of the breast*. Brit. J. of Radiology, Suppl. 4, 1952.
 10. Haagensen, C. D. y Cooley, E.: *Radical mastectomy for mammary carcinoma*. Ann. Surg. 157: 166, 1963.
 11. McWhirter, R.: *Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer*. Brit. J. of Radiology 28: 128, 1955.
 12. Urban, A.: *Clinical experience and results of excision of internal lymph node chain in primary operable carcinoma of breast*. Cancer 12: 14, 1957.

IV

HORMONOTERAPIA¹DR. GUILLERMO MONTAÑO²

HAN PASADO ya varios lustros desde que se determinó plenamente el papel, inhibidor en algunos casos y estimulador en otros, de las hormonas, en el desarrollo y crecimiento de un gran grupo de tumores; hecho que dio base a la división de la neoplasia en dos grandes grupos, las hormonodependientes, y las propiamente autónomas.

Dentro de la primera categoría, dos localizaciones de tumores, los de la mama y los de la próstata, adquieren relevante importancia, tanto por su frecuencia como por sus características biológicas.

Las experiencias ya clásicas de Lacassagne, constituyeron el primer jalón importante a propósito de las relaciones

hormonales y el cáncer de la mama en animales de experimentación, aunque ya desde fines del siglo pasado, observaciones, y experimentos aislados habían demostrado las relaciones de causalidad entre cáncer y hormonas, al haber quedado plenamente establecido que el curso clínico del cáncer de la mama se agrava con la existencia de ovarios funcionantes, y se mejora con su extirpación. La explicación de este hecho radica en que los estrógenos actúan incrementando y estimulando el desarrollo de estas neoplasias. De allí surgió la castración como factor importante favorable en el tratamiento del cáncer mamario, pero como los ovarios no son la única fuente de estrógenos, sino que también lo son, y en forma no despreciable, las suprarrenales, algunos alimentos, y aun esteroides androgénicos que al metabolizarse producen estrógeno, se ha recurrido, con la idea de

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario. Hospital General, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

eliminar al máximo las fuentes de éstos, a la ooforectomía bilateral, suprarrenalectomía bilateral, y aun a la hipofisectomía, sin haberse logrado alcanzar en forma completa este objetivo, razón por la cual se pensó, con lógica doctrina médica, que la administración de hormonas antagónicas que neutralizasen o inhibiesen en sus fuentes la producción de estrógeno o, en otras términos, la utilización de hormonas masculinas que bloqueasen en algunas de sus etapas la síntesis de hormonas estrogénicas, constituirían un método que, por ser sistémico, parecerían ser más efectivo. Sin embargo, como ya se ha dicho antes, la supresión total de estrógenos no se ha logrado aún, entre otras razones por la muy particular de que varios de los esteroides androgénicos y aun los antiestrogénicos empleados, al metabolizarse producen sustancias estrogénicas.

La investigación química alrededor de estos esteroides ha sido, desde hace años, intensa y constantemente progresiva en todos los institutos de investigación especializada en el mundo, con el propósito de encontrar la droga antagónica de tipo hormonal que, teniendo menos efectos androgénicos, tuviese proporcionalmente más y más efectos antitumorales. Se ha recorrido ya mucho camino sin avanzar aun lo suficiente. Se ha gastado mucho dinero, y los progresos logrados podríamos describirlos como de variaciones alrededor de un tema. Se han ensayado, y se siguen ensayando, centenares de drogas con todas las modificaciones posibles alrededor del esqueleto central que constituye, como es bien sabido, el "ciclo-

pentano perhidrofenantreno". Su enumeración, ya no digamos química sino simplemente comercial, además de inútil sería altamente tediosa.

La investigación en este momento se encuentra en lo que podríamos llamar un amplio altiplano en espera de que una idea nueva, o genial que quizá hasta sea demasiado sencilla, venga a dar el salto que nos lleve a otro pedregal en este camino por seguir.

Pero aún en el caso de que la eliminación de los estrógenos pudiera ser totalmente lograda por medio del bloqueo médico de sus fuentes de producción, ello no constituiría en último análisis sino la eliminación de un factor que, por importante que lo supongamos, no configura por sí mismo la serie de eslabones bioquímicos que culminan en la producción del proceso canceroso.

En nuestra experiencia, el medio más fácil y útil para valorar la actividad antiestrogénica de una droga es a través de la citología vaginal exfoliativa, que parece ser un índice y un reflejo muy exacto, por lo menos clínicamente, de las modificaciones del medio hormonal.

En la Unidad de Oncología del Hospital General de México, se ha desarrollado desde hace varios años un extenso programa de investigación clínica de valoración de un número bastante importante de productos con función androgénica y antiestrogénica, y cuyos resultados se encuentran en una larga lista de trabajos, que han sido publicados en revistas de nuestro país y del extranjero, que constituyen ya un cuer-

po de doctrina bastante importante, y que ha servido de base a la experiencia del grupo de trabajadores que en nuestra unidad se dedican con ahínco a hurgar en este complejo problema.

La hormonoterapia en el tratamiento de cáncer mamario juzgada en función de las consideraciones anteriores, no hay duda que constituye un arma más, bastante más importante en el terreno de la paliación, y de la eventual mejoría en la evolución de este tipo de neoplasias, que en el terreno de la curación, y por ello hay que utilizarla y sacarle la máxima ventaja, con tal que

no se le pida lo que no puede ofrecer, y se circunscriba a aquellos casos en los cuales los medios ortodoxos han sido ya rebasados por el proceso biológico canceroso. La hormonoterapia constituye la única arma nueva en este panorama que parecía estancado, y cuyos horizontes cada vez más amplios se avizoran más y más promisorios, sobre todo manejada en conjunción con la cirugía y las radiaciones en forma tal que con un criterio unitario, se proporcione al enfermo el máximo de beneficio que cada uno de estos procedimientos puedan ofrecer con metas a la eventual curación del cáncer de mama.

V

OOFORECTOMIA, ADRENALECTOMIA, HIPOFISECTOMIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO AVANZADO¹

DR. VÍCTOR ALFONSO SANEN²

UNO SOLO de estos temas, aun no ampliamente tratados, ocuparía todo el tiempo disponible, por lo que en obvio de éste, presentaré sólo un extracto del estado actual de dichos actos en el tratamiento del cáncer mamario avanzado.

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Centro Hospitalario "20 de Noviembre", ISSTE.

HISTORIA

Schinzinger en 1889 sugirió, dadas las íntimas relaciones endócrinas entre los ovarios y las mamas, la idea de la castración en el tratamiento del cáncer mamario. Beatson fue en primero que, en 1896 realizó la castración quirúrgica con fines terapéuticos después de lo cual se presentó un período de entusiasmo por dicho tratamiento. Fovean de Courmelles en 1905 trató tres casos de

cáncer mamario con roentgencastración haciendo que persistiera el entusiasmo por la castración hasta aproximadamente 1911 cuando debida al fracaso obtenido en muchos casos, decayó casi totalmente hasta 1920. Entonces Wintz propuso la técnica adecuada de la castración radioterápica, pero no fue sino hasta 1940 en que debido al ajuste de conceptos y precisión de sus indicaciones la castración entró en el arsenal terapéutico del cáncer mamario avanzado, sus recidivas y metástasis.

MECANISMO

Se trata de lograr la supresión de la fuente estrogénica ovárica, cuya acción sobre el cáncer mamario en mujeres jóvenes y pre-menopáusicas está demostrada. Para Mac Donald no tan solo es la baja de estrógenos circulantes la que realiza las funciones paliativas, sino el cambio endócrino general con acción sobre la hipófisis, reduciendo la producción de prolactina, hormona hipofisiaria a la que se le atribuye acción cancerígena mamaria.

TIPOS DE CASTRACIÓN

- 1º La hormonal
- 2º La quirúrgica
- 3º Roentgencastración.

La *hormonal* es la castración médica por bloqueo aditivo hormonal androgénico. Tiene efectos colaterales como: ronquera, hirsutismo, caída de cabello, acné, tez rubicunda, hipertrofia del clitoris, somnolencia, náuseas, vómito, sensación de bienestar, aumento de peso, aumento de la libido, edema, hi-

percalcemia y uremia. Tratamiento lento en su acción, costoso, y a veces no soportable por la paciente por los efectos colaterales mencionados.

La *quirúrgica*: ooforectomía bilateral, cuya respuesta favorable (cuando se presenta) es rápida por supresión absoluta de estrógenos ováricos circulantes. Requiere un acto quirúrgico con morbilidad bajísima y además presenta la ventaja de extirpar a veces ovarios con metastasis del cáncer mamario y que, según algunos autores, alcanza una frecuencia de un 25%.

Nosotros efectuamos salpingooforectomía bilateral de rutina en vez de la ooforectomía simple debido al hallazgo, no poco frecuente, de restos embrionarios ováricos en el meso tubario que suplen la función ovárica en parte, así como por la dificultad anatómica, en un porcentaje alto, de no poder quitar totalmente los ovarios si no se quitan también las trompas.

Roentgencastración: Es el procedimiento terapéutico en el cual se emplean las radiaciones ionizantes para abolir la función ovárica. Las dosis empleadas son variables y son generalmente del orden de 1,500 r. La técnica también varía, pero las de dos y cuatro campos pélvicos son las más empleadas. Como es obvio, la morbilidad es nula y los resultados paliativos aparecen tardíamente. En ocasiones no se logra el bloqueo total y es necesario aumentar la dosis o efectuar ooforectomía posteriormente.

Acción de la ooforectomía. Se suscitan en este capítulo tres preguntas claves:

1o. ¿Tiene acción preventiva para evitar recidivas o metastasis?

No tiene acción *preventiva* y la aparición de cáncer mamario en mujeres previamente castradas por otras causas así lo demuestra; tampoco puede ser prevenida la aparición de metástasis o recidivas, pues estudios realizados en lotes de enfermas castradas al mismo tiempo que se efectuó la mastectomía, comparados con los de aquéllas en que se realizó únicamente mastectomía radical, también lo demuestran.

2o. ¿Tiene acción *curativa* sobre el primario, sus recidivas o metastasis?

Carece de acción curativa y a la fecha se desconoce algún tratamiento hormonal o anti-hormonal que haya curado o controlado un cáncer mamario declarado.

3o. ¿Tiene acción *paliativa* en el cáncer mamario inoperable, sus recidivas o metastasis?

Cuando el procedimiento está indicado, la castración posee en un buen número de casos acción *paliativa* que es mayor sobre las metastasis que sobre las recidivas o el primario primitivamente inoperable; y mayor la respuesta sobre las metástasis óseas que sobre las viscerales o de partes blandas.

Indicaciones de la castración. 1o. Si el objeto es la supresión estrogénica de los ovarios es lógico que esté indicada primeramente cuando dicha acción existe: mujer joven, pre-menopáusica o menopáusica con valores estrogénicos altos, encontrados en los extendidos vaginales en serie.

2o. Es prácticamente inútil en meno-

páusicas de más de 5 años y/o en aquéllas con actividad estrogénica nula o baja demostrada también por los frotis vaginales seriados.

3o. Su indicación más precisa se encuentra en aquellos casos que tuvieron respuesta favorable al tratamiento previo con andrógenos, y es en ellas donde la castración de sus mejores resultados paliativos.

4o. Como no tiene acción preventiva ni curativa, sino sólo paliativa se usará sólo cuando se requiera dicha acción y se reúnan los requisitos anteriores.

Respuesta a la ooforectomía. La respuesta paliativa fundamental de la castración estriba en la disminución o desaparición del dolor de las metástasis principalmente óseas, así como del primario que en ocasiones llega a un porcentaje de más de 90%. Así mismo hay mejoría subjetiva, aumento de peso y bienestar general.

Actualmente el promedio de casos que responden a la castración es de un 56% (Farrow, Viacava, Adair etc.), contra un 15% que se obtenía a principios del siglo; esta diferencia es quizás debida, entre otras causas, al criterio de selección que actualmente prevalece.

Duración de los efectos paliativos. En autores extranjeros el promedio de duración de los efectos paliativos de la castración es de 2 años aunque hay casos de 5 y 7 años.

En México hay autores que señalan un promedio de 8 meses, y lo encontrado por nosotros es un promedio de 14 meses.

Esta variación en los promedios qui-

zás sea debida al diferente criterio personal de los autores para determinar cuando se obtuvo paliación según los datos objetivos o subjetivos encontrados.

LA ADRENALECTOMÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO

En 1945, Huggins introdujo la adrenalectomía en el tratamiento del cáncer prostático, y en 1951 el mismo autor junto con Bergenstal la aplicaron para el tratamiento del cáncer mamario. La base teórica para dicho acto fue el origen embrionario común de las gónadas y la corteza adrenal, además de suprimir la otra fuente estrogénica que en ocasiones suple en exceso la función estrogénica que fue eliminada, apareciendo poco tiempo después de la ooforectomía total, niveles estrogénicos altos.

Acción de la adrenalectomía. No tiene acción preventiva ni curativa, sólo paliativa, y esto no en todos los casos; disminuye el dolor, proporciona bienestar y prolonga la vida con regresión de las metastasis, sobre todo óseas, aunque hay casos en que, a pesar del bienestar general y la desaparición de algunas metastasis, simultáneamente comienzan otras en forma diseminada.

A la fecha no es posible predecir clínicamente cuáles casos serán beneficiados con el acto y cuáles no.

La experiencia obtenida nos ha demostrado que responderán mejor aquellos que tuvieron buena respuesta inicial a los andrógenos y la ooforectomía.

Contraindicaciones de la adrenalectomía. Está contraindicada en aquellas

enfermas con metastasis o insuficiencia hepática acentuada, en pacientes con insuficiencia cardiorenal o pulmonar y/o con metastasis pulmonares múltiples, así como en enfermas con metastasis cerebrales.

En vista que el acto quirúrgico es mayor, está contraindicado en cualquier enferma, cuyo estado general prohibiría normalmente cirugía menor.

El procedimiento tiene una mortalidad de más del 8%, aun en manos experimentadas. Asimismo está contraindicado en aquellas pacientes a las cuales no se les pueda controlar en forma periódica en el post-operatorio, pues con dicho acto quedan tributarias de corticoterapia, de dosificación muy personal, por el resto de su vida.

Indicaciones de la adrenalectomía.

1º Pacientes jóvenes, pre-menopáusicas con cáncer mamario inoperable, recidivas o metastasis múltiples a las que se quiera dar paliación.

2º A pacientes que respondieron inicialmente a los andrógenos y a la ooforectomía y volvieron a subir sus valores estrogénicos vaginales.

Respuesta a la ooforectomía y duración de la misma. 1º Produce remisiones en el 43.6% de los casos (Huggins y Bergenstal, 1 000 casos).

2º El promedio de duración de las remisiones es de 6 meses aunque existen casos reportados de más de 2 años.

Entre nosotros el porcentaje de remisiones es sensiblemente igual (40%) de los casos y la duración de las remisiones es un poco mayor, 8 meses de promedio.

Este es un acto quirúrgico de gran

magnitud que requiere manejo endocrino en el pre y transoperatorio por endocrinólogo avezado en ello. Y el tratamiento será individualizado según el caso.

La ooforo-adrenalectomía no mejora el porcentaje de las remisiones ni prolonga el tiempo de ellas sensiblemente, según estudios realizados al respecto.

LA HIPOFISECTOMÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO AVANZADO

Basados en los trabajos experimentales de investigadores como Hayashi, Bishof, Lacasgne, que demostraron en el laboratorio y la clínica la importante acción de la hipófisis en el cáncer mamario debido a la producción de gonadotropina C, prolactina y hormona mamotrófica, fue que en 1954 Luft, Olivecrona, Beau y Perrault introdujeron la hipofisectomía en el tratamiento del cáncer mamario avanzado.

Hipofisectomía. La hipofisectomía se puede realizar por medio de radiaciones ionizantes con Co^{60} ó aparatos de megavoltaje, betatron, etc. que producen destrucción de la misma, aunque a veces esto no llega a realizarse totalmente. Requiere el acto de médicos y aparatos especializados.

La hipofisectomía quirúrgica se realiza por craneotomía frontal, cirugía mayor que en ocasiones, por problemas técnicos, no logra su total extirpación.

En los últimos tiempos se ha logrado la hipofisólisis con isótopos radioactivos del tipo del oro radioactivo coloidal,

fosfato crómico coloidal radiactivo y más reciente con itrium 90 y crioterapia. Se está usando un procedimiento estereotáxico por vía nasal, con baja morbilidad, y sin el riesgo quirúrgico que implica la hipofisectomía. Este procedimiento ha logrado una destrucción selectiva de la hipófisis, más amplia que con el resto de los métodos usados.

Contraindicaciones de la hipofisectomía. 1º Enfermas con hipertensión endocraneana aun sin discriminar su causa y/o en aquellas que presentan metástasis cerebrales.

2º Pacientes con metástasis hepáticas.

3º Aquellas con compromiso cardiopulmonar o renal elevado.

4º Así como en aquellas cuya estado general prohibiría aun cirugía menor.

Respuesta y duración de la remisión con la hipofisectomía. Las remisiones oscilan entre un 32 y 58% de los casos según diversos autores y el promedio de duración va de 8.3 meses para autores mexicanos a 14, 15 y 17 meses respectivamente para extranjeros (Kennedy, Pearson y Luft).

Por lo descrito se ve que estos procedimientos sólo tienen funciones paliativas, y deben ser realizados siempre y cuando se reúnan los requisitos necesarios anotados, con indicaciones precisas, y se disponga de los medios adecuados para poder realizarlos, contando con un riguroso control médico y endocrinológico pre, trans y postoperatorio de las pacientes.

VI

LA CITOLOGIA EN EL MANEJO DE LOS CASOS
SOMETIDOS A CASTRACION¹DRA. JULIETA C. DE LAGUNA²

SE HA tratado de fijar las bases para el empleo de la hormonoterapia en el cáncer mamario avanzado, en hechos clínicos (edad, climaterio) o en análisis de difícil empleo (determinaciones hormonales en la orina). La experiencia ha demostrado el fracaso de conductas rígidas, como la que pretenden dividir a las enfermas con uno o dos lustros de menopausia, en un grupo diferente de las que tienen más de 10 años sin reglar, y que maneja las primeras con el mismo criterio que si fueran enfermas menstruantes. Con el fin de facilitar esta situación, en los últimos 20 años se ha buscado la forma de utilizar la citología exfoliativa, en vista de que con ella se puede valorar adecuadamente el estado endócrino de las pacientes.

El estudio citológico ha permitido confirmar que un 50% de las mujeres postmenopáusicas tienen buen estrogenismo y que sólo en un 10% muestra anestrogenismo; además, destaca la si-

mitud entre el estrogenismo de las mujeres sanas y las de cáncer mamario. Estos datos permiten comprender que la terapéutica estrogénica sólo sea útil en un número limitado de casos, aun después de 10 años de climaterio, ya que estas cifras fueron constantes en todas las décadas.

Los estudios que hemos efectuado en 75 enfermas, 32 menstruantes y 43 postmenopáusicas, con datos suficientes para hacer correlaciones cito-hormonales, observadas de 1 a 8 años, nos han permitido hacer inferencias entre los hechos clínicos, los citológicos y las respuestas terapéuticas*. Conviene asentar que en ningún momento el tratamiento establecido por el oncólogo se supeditó a los hallazgos citológicos, cuyos resultados ignoró *ex profeso*, en muchos casos.

En cerca de las tres cuartas partes de las mujeres menstruantes con castración profiláctica se obtuvieron curvas en que se aprecia primero una caída inmediata total del estrogenismo y recuperación a valores medios después de

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario, Centro Hospitalario "20 de Noviembre", ISSSTE.

* Nos referimos a nuestra propia experiencia por no haber encontrado datos previos con este enfoque del problema.

un año. No obstante, todo este grupo observado entre 2 y 6 años, estaba asintomático. Cabe preguntarse si podemos atribuir alguna ingerencia a la castración en esta evolución.

Sin embargo, debe señalarse otro hecho: en cinco enfermas menstruantes con castración profiláctica sin caída inmediata del valor estrogénico o con baja y ascenso inmediato, o baja muy lenta, clínicamente se ha mostrado actividad tumoral.

Este fenómeno, de difícil interpretación en el caso de la mujer menstruante, ocurre también en la mujer menopáusica, pero en ésta es más fácil destacar otros factores que en nuestro concepto han conducido a malas interpretaciones respecto a la hormonodependencia y al valor pronóstico de los cambios citológicos.

Al dividir las pacientes post-menopáusicas en grupos de estrogenismo inicial alto, medio y bajo o nulo, encontramos una mejor evolución en aquellas enfermas que tenían valores estrogénicos altos.

Existe la posibilidad de incurrir en una serie de errores de interpretación si no se tiene el control citológico, tales como atribuir a un defecto en la técnica

de la roentgencastración la falta de respuesta.

La recuperación del nivel hormonal parece efectuarse en las mujeres jóvenes sometidas a castración profiláctica sin interferir con la evolución de la neoplasia. Podríamos señalar como tendencia general una evolución desfavorable en las enfermas con elevación inmediata manifiesta del estrogenismo.

En las enfermas menopáusicas no se encuentra un ambiente hormonal que predomine en el desarrollo del carcinoma mamario. En la evolución de estos casos la terapéutica empleada ha sido más efectivo en las mujeres que tienen estrogenismo alto. En todos los casos en que el estrogenismo se ha elevado después de la castración, ha habido recidiva o actividad tumoral persistente, y curación en la mayoría de las que ha mostrado descenso de los valores estrogénicos.

No se puede predecir la evolución de aquellas en que no hay un cambio citológico aparente. No se puede enjuiciar la hormonodependencia ni la oportunidad del tratamiento basándose exclusivamente en la evolución clínica. La citología aporta datos muy útiles en este sentido.

VII

CASTRACION PROFILACTICA Y CASTRACION
TERAPEUTICA¹DR. GERMÁN GARCÍA GARCÍA²

LA GLÁNDULA mamaria es un órgano sometido a la constelación "ovario-hipófisis - suprarrenales".

Existe actualmente la tendencia a oponer la castración profiláctica a la castración terapéutica y son muchos los trabajos cuyo título es: "Castración profiláctica versus castración terapéutica". No creemos que sea esto correcto, ya que cada una de ellas tiene sus indicaciones especiales, y la tendencia a aplicar una de ellas no implica, necesariamente el rechazo de la otra. Vamos, en consecuencia, a tratar separadamente la castración profiláctica, de la castración terapéutica.

Taylor¹ introdujo el término "castración profiláctica". De entonces acá, el término ha sido utilizado con mayor o menor rigor, pero lo que sí es cierto es que la castración profiláctica ha sido hecha, en la mayoría de los casos, sobre un fundamento empírico, y sin racionalización adecuada del problema.

Dado que consideramos el carcinoma

de la mama como un tumor estrógeno-dependiente, es lógico pensar que una supresión estrogénica habrá de contribuir a la inhibición, más o menos señaladas, de la enfermedad.

En varias investigaciones hechas con criterio aleatorio, es decir, tratando de evitar todo sesgo selectivo de las enfermas, ha sido hecha la comparación de los resultados obtenidos, según que la enferma fuera o no castrada, hecho además, como es natural, el tratamiento ortodoxo: cirugía y/o radioterapia, en cada caso particular.

En un ensayo hecho por Paterson y Russel, publicado por Cole² en 1964, se estudia un total de 747 enfermas con cáncer mamario, tratadas en el Christie Hospital de Manchester, Inglaterra. Solamente fueron incluidas en el ensayo enfermas premenopáusicas, o dentro del período menopáusico, o, por último, en un plazo no superior a 2 años desde el momento de la cesación de las reglas siempre que no tuvieran una edad superior a los 55 años.

La tasa de curabilidad de 5 años para las 369 enfermas castradas, fue de 58.3%; la misma tasa, para 368 enfermas no castradas, fue de 52.6%. En

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario. Hospital Español y Hospital de la Mujer, México, D. F.

todos y cada uno de los casos, la castración fue hecha radioterápicamente. Puede verse que la diferencia en las tasas de curabilidad carece de significación estadística.

En una investigación similar, hecha por McWhirter,³ se llega a la misma conclusión que en el trabajo anterior. Siempre se encuentra una ligera diferencia a favor de las enfermas castradas, sin que esta diferencia pueda ser suficientemente grande para adquirir significación estadística.

Mencionamos el hecho, por otra parte, de que el plazo de 5 años, para estimar las tasas de curabilidad, va siendo rechazado cada vez más por mayor número de investigadores ya que la torpeza del crecimiento de este tumor, frecuentemente enmascara las diferencias de acción terapéutica.

En un estudio cooperativo, emprendido por el Cancer Chemotherapy National Service Center del National Cancer Institute, fue planeado lo que se denominó "surgical adjuvant breast project". Fueron divididas las enfermas en 2 grupos: en el primero se hizo mastectomía radical y ooforectomía bilateral profiláctica. La otra mitad se dividió en 2 subgrupos con igual número de enfermas; uno recibió Tiotepa después de la operación radical; al otro subgrupo fue administrado un placebo. Las enfermas fueron controladas en períodos que oscilaron entre 1 y 4 años.

Un sexto de las enfermas castradas mostró recidivas de carcinoma mamario. Un quinto del grupo control también las sufrió.

Vemos pues, como resumen, que la castración profiláctica, siempre que se

hagan investigaciones de tipo aleatorio, es decir, irreprochables estadísticamente, nada añade a la tasa de durabilidad de las enfermas tratadas a la manera ortodoxa.

CASTRACIÓN TERAPÉUTICA

Puede afirmarse que en las enfermas en el período premenopáusico, con recidivas o con cánceres muy avanzados, la respuesta favorable oscila entre un cuarto y un tercio de su totalidad; el efecto paliativo varía entre 10 y 14 meses.

En un estudio cooperativo hecho e informado por Hall⁴ se indica que la mejoría favorable se observó en 24.5% de un grupo de 282 enfermas castradas quirúrgicamente.

Taylor, en un informe patrocinado por el American College of Surgeons y el American College of Physicians, expresa los siguientes resultados: en los casos de diseminación de la neoplasia, la coforectomía bilateral produjo una regresión objetiva en un 29% de los casos de enfermas premenopáusicas, o postmenopáusicas en períodos no superiores a un año. Entre las enfermas que respondieron favorablemente a la castración, el promedio de sobrevida fue de 31 meses, comparado con 8.8 meses de las enfermas en las que no pudo observarse respuesta favorable.

La castración terapéutica tiene, además, el valor de orientar respecto al grado de estrógeno-dependencia de la tumoración, ya que si la respuesta es favorable, es posible, al agotarse ésta, proseguir con cirugía supresiva de suprarrenales o hipofisis.

Es de experiencia universal el hecho de que, en una gran fracción de cancerosas mamarias en fase sistémica, la castración ofrece un efecto paliativo.

Esta puede ser hecha quirúrgica o radioterápicamente. Requisito para que la castración radioterápica logre su efecto es que la dosis sea suficientemente elevada, no para producir tan solo un efecto amenorreizante, sino que también sea capaz de anular toda secreción estrogénica, en tanto que la castración quirúrgica es de efecto inmediato.

No debe ignorarse el hecho de la producción extragonádica de estrógenos, a expensas principalmente de las suprarrenales. A este efecto puede añadirse una disminución de la activación que el hígado ejerce sobre los estrógenos suprarrenales circulantes. Cabe también la posibilidad de la presencia de estrógenos debidos a fuentes alimenticias, o a la actividad secretora del tumor mismo.

Es de notarse el hecho de que en enfermas premenopáusicas, una ostensible disminución estrogénica no siempre es acompañada de una mejoría clínica, así como que también puede ésta aparecer acompañando descensos mínimos en los niveles estrogénicos circulantes. En suma, no existe proporcionalidad, ni paralelismo, entre los cambios clínicos y los estrogénicos.

DISCUSIÓN

a) Vemos que la castración profiláctica actúa, no siempre con arreglo a lo que de ella se espera, y que la idea, elemental en exceso, de que la supresión de estrógenos gonádicos es siempre

favorable, no es confirmada con frecuencia en la realidad.

En un estudio hecho por Kennedy⁴ sobre 296 enfermas que fueron sometidas a castración profiláctica o terapéutica, y en las que indistintamente se hizo por medio radioterápico o quirúrgicos pudo llegarse a las siguientes conclusiones: la castración profiláctica muestra una tendencia a alargar el intervalo entre la mastectomía y la aparición de metástasis; sin embargo, el tiempo transcurrido entre la aparición de al recidiva y la muerte de la enferma es significativamente más largo en las enfermas que fueron sometidas a castración terapéutica.

De ambos hechos concluye Kennedy que el tiempo total de supervivencia entre la terapéutica inicial y la muerte no fue significativamente diferente en ambos grupos.

b) Una desventaja evidente que acompaña la inseguridad de efecto de la castración profiláctica es que no nos proporciona, según hemos visto por las elaboraciones estadísticas mencionadas, información alguna sobre la hormonodependencia particular de cada caso. Por el contrario, la castración terapéutica, al mostrar eficacia, orienta sobre la conveniencia ulterior, bien de tratamientos hormonales aditivos, bien de cirugía endócrino-supresiva. Si, por el contrario, no mostró eficacia alguna, es de suponerse que no disponemos de procedimiento alguno para modificar la homeostasis endócrina del huésped.

La cancerosa mamaria vive en una constelación endócrina no fácil de definir, y el manejo terapéutico a expen-

sas de modificaciones hormonales no debe realizarse de manera rutinaria e indiscriminada.

c) Si bien la menopausia suele ser tardía en la mujer con cáncer mamario, quien en otras ocasiones, a pesar de no menstruar, posee altos niveles estrógenicos circulantes, no quiere esto decir que todo el control hormonal haya de ser encauzado hacia la supresión de los estrógenos gonádicos.

d) En un cierto lote de cánceres mamarias (generalmente jóvenes y con tumores rápidamente progresivos) suele observarse que no reciben beneficio alguno de la supresión de esteroides, a pesar de que empeoran con la administración de estrógenos. Eso indicaría la existencia de una situación muy problemática de hormonodependencia de estos cánceres mamarios.

e) Smith y Smith⁵ forjaron una técnica de hidrólisis y extracción de los estrógenos circulantes, mediante la cual son aisladas dos fracciones: una que contiene estriol, estradiol y estrona. Esta fracción sería producida por los ovarios. Prolongando la hidrólisis es obtenida otra fracción estrogénica extragónadica debida muy verosímelmente, a la producción suprarrenal. La posibilidad de poder hacer esta distinción es fundamental, ya que nos permitiría indagar sobre el posible beneficio de la castración en una determinada enferma.

La supresión del freno ovárico prehipófisis aumenta la secreción, por ésta, de la hormona adrenocorticotropa, la cual estimularía las suprarrenales en un nivel superior al normal, con el consiguiente aumento de secreción estrogénica en éstas.

f) Existen estudios metabólicos y químicos que proporcionan un índice de la evolutividad de la enfermedad: así, por ejemplo, la calcemia, al elevarse por encima de 11.6 mg. por 100 ml., sugiere el rápido crecimiento de lesiones óseas. Los cambios en las fosfatasas ácida y alcalina son también útiles indicadores. En lo que concierne al calcio, ha podido estimarse que cuando 1 gm. de sustancia ósea es reemplazado por tejido metastásico, 100 mg. de calcio aparecen en la orina.

Existe también una prueba denominada "de estimulación", producida por el dietilestilbestrol: consiste en la administración, durante 3 días consecutivos, de 10 mg. de dietilestilbestrol. La respuesta es de dos tipos:

1. Aumento en la excreción urinaria de calcio y/o del calcio sérico.
2. También se produce, bajo el efecto del dietilestilbestrol, una respuesta sistémica: aumento de los dolores óseos, fiebre, vómito, malestar etc.

Otra prueba utilizada es la de "inhibición" inducida por corticoesteroides: consiste en la administración de 200 mg. de cortisona, o de la cantidad equivalente a esta de otro corticoesteroide, durante 3 días, seguida por la administración diaria de 100 mg., durante la duración de la prueba. Obsérvese entonces un efecto similar al de la inhibición corticosuprarrenal.

g) Muy recientemente, Lemon y cols.⁶ han podido investigar la efectividad cancerígena de estriol, estradio,

y estrona, respectivamente, estableciendo el siguiente índice,

$$Eq = \frac{\text{estriol } (\mu\text{g}/24 \text{ hr.})}{\text{estrona} + \text{estradiol } (\mu\text{g}/24 \text{ hr.})}$$

El numerador de este cociente representa al concentración de estrógenos inhibidos o bloqueados, en su acción cancerígena; en otras palabras, se trata de estrógenos no cancerígenos, en tanto que el denominador, estrona y estradiol, representan estrógenos de acción cancerígena sobre la mama.

Epímeros del estríol, sinérgicos en su acción anticancerígena, son la testosterona, la hidrocortisona y la progesterona.

El aumento del índice implica normalización del trastorno metabólico canceroso, en tanto que su disminución representa avance hacia la malignidad.

Encontramos aquí una orientación en la conducta a seguir, en lo que respecta al control hormonal de la cancerosa mamaria, sacándolo del empirismo: castración o no castración, ecuación que, como acabamos de ver, contiene demasiadas incógnitas para ser soluble.

En resumen:

1. No existe una base firme para introducir la castración profiláctica como rutina terapéutica.

2. Van definiéndose, cada vez más, características de la homeostasis hormonal del huésped que sirven, de una parte, para suprimir la rutina; de otra, para racionalizar y conducir el control hormonal.
3. El tan manido título "castración profiláctica versus castración terapéutica" está siendo reemplazado por el estudio de la fisonomía endócrina de la mujer afectada por el cáncer mamario.

REFERENCIAS

1. Taylor, G. W.: *Evaluation of ovarian sterilization for breast cancer*. Surg., Gynec. and Obst., 68: 452, 1939.
2. Cole, M. P.: *The place of radiotherapy in the management of early breast cancer*. Brit. J. Surg., 51: 216, 1964.
3. McWirtter, R.: *Some factors influencing prognosis in breast cancer*. J. Fac. Radiol., 8: 220, 1957.
4. Kennedy, B. J., Mielke, P. W., y Fortuny, I. E.: *Therapeutic castration versus prophylactic castration in breast cancer*. Surg. Gynec. Obstet., 118: 524, 1964.
5. Smith, G. V., y Smith, O. W.: *Carcinoma of the breast: results, evaluation of x-radiation, and relation of age and surgical castration to length of survival*. Surg. Gynec. and Obst. 97: 508, 1953.
6. Lemon, H. M., Wotiz, H. H., Parsons, L. y Mozden, P. J.: *Reduced estríol excretion in patients with breast cancer, prior to endocrine therapy*. J. Amer. Med. Ass., 196: 1128, 1966.

VIII

RESUMEN Y SINTESIS¹DR. HORACIO ZALCE²

HEMOS oído los varios enfoques de un problema apasionante y complejo al que los ponentes, constreñidos por un programa quizás demasiado ambicioso, han recurrido. Todos ellos tienen experiencia personal e institucional amplia y practican disciplinas médicas aparentemente diversas, pero con un común denominador básico: la Oncología y el imponderable criterio que de su ejercicio se deriva.

La Dra. Laguna, en la presentación del tema, señala la importancia del problema en virtud de la frecuencia del cáncer mamario, tanto en nuestro país como fuera de él, de la enorme variedad de los factores involucrados y lo pleomórfico de manejo, experimentación clínica, etc. y centra, ubicándole acertadamente, al ovario y a su secreción interna como el eje de acción hormonoterápica primordial para justificar la elección e importancia del tema sobre el que gira la presentación: la castración.

De la contribución del Dr. Velasco, se desprenden hechos de epidemiología

y patología geográfica de interés: el alto por ciento de enfermas que concurren tanto a nosocomios oficiales como en la clientela privada en fase avanzada con su inevitable corolario: un muy bajo grado de operabilidad y, por ende, alto de incurabilidad, lo que a su vez hará necesario el uso frecuente de medidas paliativas. Pone énfasis, muy justamente, en la importancia de la clasificación clínica y señala las dificultades y deficiencias de la propuesta por la UICC. Pero ésta, apenas en uso común en los medios oncológicos, es desconocida aún por el médico en general, más familiarizado con la de Steintal, incomparablemente más esquemática y simplista, si bien inferior como medio para informar resultados, pero que coincide con la de la UICC en que las etapas I y II de ambas son las operables y, por tanto, las curables.

El concepto del predeterminismo biológico de McDonald, al parecer dilecto al Dr. Velasco, creo que requiere ser siempre analizado críticamente, ya que se tiene la impresión de que nuestra intervención como médicos, sólo afecta al 25% de las enfermas. Pero como no hay modo apriorístico de determinar dentro de cuál de los tres del autor cae un caso dado, debemos actuar siempre

¹ Presentado en el simposio sobre "Castración en el tratamiento del cáncer mamario", en la sesión ordinaria del 7 de septiembre de 1966.

² Académico numerario, Hospital General, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

como si lo fuera en el grupo intermedio en cuestión. Sólo así se logrará que la suma aritmética de 45 se logre en su totalidad.

En otro orden de ideas, si lo que nos dice respecto a la prioridad nacional en el empleo de la citología vaginal como medida de actividad estrogénica es real, cuán lamentable es tanto el desconocimiento de lo que aquí se hace como la desidia de los investigadores para publicar sus trabajos.

La inteligente y excelente síntesis del Dr. Noriega Limón por necesidad muestra traslape con varias otras de las presentaciones de esta noche. Pero es muy importante señalar que por "monótonamente deprimente" que sea la uniformidad de los pobres resultados a lo largo del tiempo, el análisis se ha hecho en series tratadas *adecuadamente*. Y en nuestro país, como en otros muchos, no se alcanza siquiera esto, ya que abundan los casos tratados *inadecuadamente*. Lo que él llama malignidad intrínseca es equiparable al prodeterminismo de McDonald. El nos muestra el otro lado de la medalla al presentar estadísticas nacionales y extranjeras en cuanto a porcentaje de operabilidad.

Su postura frente a la cirugía me parece particularmente sensata, y creo con él que la mastectomía super-radical (que nuestra escuela de pensamiento sí encuentra justificada para ciertas localizaciones del primario) debe quedar en manos de institución oncológica o de cirujano oncólogo avezado. Creo que al mostrar a la radioterapia como procedimiento *único* en una de sus tablas debiera añadir el calificativo

parentético de *no curativo o paliativo*. Comparto su criterio en cuanto a la indicación de radiación axilar postoperatoria sólo frente a metástasis axilar, y a los colgajos en casos seleccionados. El Dr. Montañón define el concepto de hormonodependencia, señala el desiderátum del bloqueo en la formación de estrógenos, aun no logrado al través de los tan numerosos compuestos ensayados, y esto merced al mecanismo de homeostasis endócrina. Y es que el organismo no es depósito inerte; y valora la acción antiestrogénica —que por obversión es androgénica— en función de la repercusión en la imagen citológica del material exfoliado. También aquí es evidente que esto traduce una función espontánea o inducida, pero no es índice de hormonodependencia del tumor en sí.

El Dr. Sanen introduce el concepto del bloqueo que la castración determina en la producción de la prolactina hipofisiaria, a la que se atribuye acción carcinogénica específica en la mama. Y nos presenta en forma, si bien un tanto simplista, esquemática y útil, acción, indicaciones, contraindicaciones y resultados previsibles en cada uno de los tres procedimientos de cirugía supresiva. Se desprende que ninguno de los tres es ni preventivo ni curativo; que el grado de paliación, siempre presente, es variable, variabilidad no ajena a la falta de elementos de juicios objetivos; que los dos últimos requieren mucho más habilidad y experiencia que la muy accesible salpingooforectomía; que su mortalidad y morbilidad son elevadas y que las operadas deben quedar sometidas a vigi-

lancia periódica estricta y a terapia substitutiva para siempre.

De la contribución de nuestra ilustre coordinadora, la Dra. Laguna, contribución que es el meollo del simposio, se destacan muy importantes conceptos: *a)* el elemento de juicio funcional y no de edad cronológica para calificar el estado menopáusico; *b)* la falta de paralelismo —¡cuánto menos identidad!— entre función hormonal y función menstrual; *c)* el valor estrogénico como índice de capacidad funcional estrogénica y el concepto corolario, universalmente admitido, de estrogenismo extraovárico; *d)* el elemento pronóstico relativo: probable buena respuesta a la castración en el grupo de enfermas con valor estrogénico alto; *h)* la utilidad que presenta la castración como vía terapéutica, al través del estudio del grado de estrogenismo pre y post operatorio para considerar cirugía supresiva ulterior. Y ahora repito: si existe la prioridad señalada por el Dr. Velasco, reitero mis felicitaciones a la ponente, y que esta experiencia le estimule para publicación más tempestiva.

El Dr. García, con su análisis siempre penetrante, elimina del arsenal de rutina a la castración "profiláctica" apoyándose en informes en que la diferencia no es estadísticamente significativa: 58 versus 52%. Esto, sin embargo, representa un aumento del 12% sobre la cifra inferior de 52, y quizás desde este enfoque adquiera a nuestros ojos más valor. Es posible y aun probable que ciertas líneas de conducta médica no presenten base estadística irrefutable, pero a la luz de impresio-

nes clínicas asumen cierto aspecto lógico. Un ejemplo es la acción del embarazo en las enfermas que han tenido cáncer mamario. En el servicio de mama del Memorial Hospital de Nueva York se aconseja a las operadas no embarazarse, y si hay embarazo no lactar. Por otra parte el hecho de que se alargue el lapso de aparición de las metastasis, no prolongándose la sobrevivida no deja de tener importancia. Tanto o más importante puede ser el cómo se vive que cuánto se vive, ante situaciones individuales y no estadísticas.

En lo que toca a la castración "terapéutica" es excelente su esquema de racionalización al través de: *a)* determinación de V.E.; *b)* darle su justo valor como índice terapéutico; *c)* diferenciar amenorrea y supresión de estrógenos; *ch)* la orientación que da el estudio de las hormonas circulantes y a las variaciones de la calcemia así como a las pruebas de estimulación o inhibición por medio del dietilestilbestrol y corticoides respectivamente. Todo esto orientando hacia una valoración adecuada del estado endócrino, sus variaciones hemoestáticas y su repercusión en la actividad tumoral.

Creo se puede colegir: 1. Siendo el ovario la fuente primordial productora de estrógenos y la mama un órgano situado dentro de la "constelación", la castración es un elemento terapéutico de alta importancia; 2. La castración aspira no a la supresión de la gónada sino a la abolición de la producción hormonal. 3. Habiendo fuentes extraováricas de producción de estrógenos, la mera castración representa tan sólo

una parte, aun cuando muy importante, para la solución del problema; 4. La mejor guía para juzgar de la función estrogénica es la citología exfoliativa vaginal y su expresión cuantitativa en términos de V.E.; 5. No todos los cánceres mamarios son hormonodependientes, pero los que lo son se beneficiarán de la castración ante valores altos de V.E.; 6. Este representa, pues, elemento pronóstico y guía

terapéutica, sobre todo después de castración en la decisión de cirugía supresiva ulterior; 7. La castración profiláctica no tiene sitio dentro del arsenal de rutina en el tratamiento del cáncer mamario; 8. La castración terapéutica, como los otros procedimientos de cirugía supresiva y la hormonoterapia aditiva no son elementos curativos, pero sí armas importantes para manejarse discrecionalmente en la paliación.