

## CIRUGÍA

### NUEVAS ORIENTACIONES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LA MAMA

Dr. VÍCTOR SALLERAS

A fines del pasado siglo BEATSON propuso por vez primera la supresión de los ovarios con la idea de frenar la progresión del cáncer de mama, basándose en las enseñanzas aportadas por el estudio de la fisiología normal sobre la influencia que en la evolución mamaria tiene la actividad funcional del ovario. Inicialmente el mecanismo de tal acción era poco menos que desconocido, pero paulatinamente se fué precisando, en especial respecto al papel que en la misma jugaban otras glándulas incretoras como la hipófisis y las suprarrenales. De los trabajos experimentales se desprendía la necesidad imperiosa de una acción ovárica actuando como motor iniciador del complicado mecanismo de correlación.

La clínica humana, apoyando las sugerencias y conclusiones de los investigadores, aporta una serie de argumentos que permiten confirmarlas. Así, por ejemplo, se ha asistido a la aparición de un cáncer de mama después de inyecciones repetidas de benzoato de estradiol, y se ha comprobado la existencia de ginecomatías dolorosas en enfermos portadores de cáncer de próstata sometidos a una terapéutica hormonal.

En orden al tratamiento derivó una consecuencia lógica: la castración, que abandonada después de la propuesta de BEATSON tiende en la actualidad a ser indicada sistemáticamente en la terapéutica de los cánceres de mama en enfermas no menopáusicas, con la esperanza, no siempre realizada, de retrasar la evolución del humor.

Para obtener la abolición de la función ovárica han sido propuestos tres procedimientos: la administración de hormona masculina, testosterona, a fuertes dosis, la radioterapia y la cirugía.

*Testosterona.* — La aplicación de altas dosis de hormona masculina tiene como consecuencia la inhibición de la secreción de hormonas gonadotrópicas y la realización de una hipofisectomía fisiológica que darán como resultado inmediato impedir la actividad ovárica. Fué ULRICH, en 1939, quien dió a conocer esta terapéutica como medida a utilizar en el cáncer mamario avanzado, y años más tarde, PRUDENTE (Surg. Gynec. and Obst. 80:574, 1945) la usó con fines profilácticos a dosis adecuadas para suprimir la función de la glándula sexual femenina. CUTLER y SCHLEMENSON han tratado 20 casos de cáncer mamario avanzado siguiendo este procedimiento.

De los 20 casos, 19 eran carcinomas y el otro un linfosarcoma; en 12 no pudo comprobarse una mejoría evidente y de ellos 11 murieron en el transcurso del primer año, mientras que el restante falleció a los catorce meses de iniciado el tratamiento. De estos mismos doce enfermos, seis presentaban lesiones en los tejidos blandos y otros seis metástasis óseas, en tres de ellos no desarrolladas en pleno tratamiento. No pudo comprobarse, y tiene su importancia, como luego veremos, una aceleración del proceso.

En cuatro casos hubo una mejoría transitoria. Finalmente, en los cuatro casos restantes, uno de ellos con metástasis óseas, otro con metástasis óseas y de tejidos blandos y los otros dos con la sola afección de tejidos blandos, hubo una mejoría evidente. Aunque, sin embargo, en todos ellos la recidiva apareció dentro del primer año de tratamiento.

Hay que señalar que siempre la testosterona hizo desaparecer la menstruación, pero sin dar lugar a síntomas menopáusicos.

Al hacer la crítica de sus resultados los autores citados creen que la castración quirúrgica y la radioterapia no deben ser abandonadas para emplear en su lugar la testosterona, que en su opinión es una terapéutica que ha alcanzado ya los límites de su utilidad en clínica.

SICARD, que ha sido, en Francia, de los que han impulsado con mayor ardor las nuevas orientaciones terapéuticas basadas en la supresión funcional del ovario, se ha encontrado en repetidos casos que después de la castración quirúrgica o radioterápica hay una señalada variación en la persistencia de la mejoría del dolor en enfermas con metástasis que lo producían, y lo atribuye probablemente a la capacidad de desarrollo de una actividad estrógena por parte de otras glándulas de secreción interna tales como las suprarrenales, hipófisis, tiroides y quizás el hino; o sea, que la disminución de la secreción estrógena por la sola castración es temporal e incompleta, requiriéndose por tanto una acción complementaria que en este caso es confiada a la testosterona.

SICARD no sólo condena la opinión de aquellos autores que cree que los andrógenos solamente deben ser empleados en los cánceres inoperables avanzados, sino que sugiere que deben utilizarse en los casos operables como terapéutica coadyuvante.

Recomienda dosis fuertes de hasta 3 a 4.000 mgr. administrados en el plazo de tres meses por implantación subcutánea de tabletas, reforzada por tres inyecciones semanales hasta alcanzar la dosis y el efecto deseado, debiendo suspenderse el tratamiento cuando hay signos de masculinización demasiado acentuados.

La aparición de signos viriloides y la disminución de la libido que los acompaña requiere, según GEIST y colaboradores (J. A. M. A. 114:1539, 1940) dosis mínimas de 200 mgr. de testosterona al mes.

PERROTIN, por su parte, aconseja dar de 1.500 a 2.000 mgr. en un mes para, sintiéndose optimista, inyectar al año siguiente de 600 a 700 mgr.; para la primera dosis recomienda la inclusión subcutánea de tabletas de propionato de testosterona.

SANTY y DARGENT admiten que a fuertes dosis la testosterona llega a conseguir la atrofia uterina y de la glándula mamaria por la anulación de los efectos gonadotrópicos de la hipófisis, pero llaman la atención sobre el hecho de que las dosis débiles pueden dar lugar a la consecución de resultados opuestos totalmente a los que se consiguen con dosificaciones altas.

Han observado una serie de casos de este tipo que les permiten llegar a las conclusiones siguientes:

1. En ocho casos la prescripción de testosterona a dosis débiles o medias no ha evitado la aparición de un cáncer de mama.
2. En seis casos el cáncer se ha manifestado como de malignidad clínica evidente.
3. La testosterona a dosis débiles es capaz de acelerar la degeneración maligna de una mastopatía quística.
4. Ante una mastopatía sospechosa es sumamente peligroso aplicar una terapéutica sistemática con testosterona.

Las observaciones de SANTY y DARGENT tienen una importancia práctica extraordinaria, ya que de ellas resulta que la prescripción a la ligera de andrógenos puede ser una medida que entrañe más peligros que la misma abstención, ya que es capaz de dar lugar a respuestas endocrinas imprevisibles, estimulantes en potencia de un proceso maligno todavía limitado.

*Radioterapia.* — Es, sin duda, el procedimiento más utilizado por su comodidad y porque raras veces es rechazado por las enfermas como suele suceder al proponer la intervención quirúrgica. Sin embargo, no se consigue con ella un cese brusco de la tasa de foliculina que parece es de interés, y por otra parte

tiene sus fracasos e incluso después de su aplicación se han visto reaparecer las reglas.

PERROTIN aconseja aplicar sobre cada ovario de 1.500 a 2.00 unidades internacionales medidas en la piel con un porcentaje de 40 a 45, a 10 cm. de profundidad en la pequeña pelvis. El total de dosis debe ser administrado en dos a tres semanas a razón de dos a tres sesiones semanales.

Si en el curso del tratamiento radioterápico se hace una dosificación de hormonas aparecen oscilaciones de importancia en la curva de la tasa de foliculina, que es posible tengan una acción nefasta sobre la evolución del humor (TAYLOR).

Por todas esas razones sólo deben recomendarse ante la decidida negativa a la castración quirúrgica y nunca al servicio de la comodidad.

*Cirugía.* — Constituye sin duda alguna el proceder más eficaz y sus efectos son netos, inmediatamente comprobables, quizás dependientes en buena parte de la supresión brusca de la secreción hormonal consecutiva a la ovariectomía bilateral.

Para SICARD es en las metástasis óseas, especialmente en las vertebrales, donde puede apreciarse más palpablemente su eficacia, ya que las metástasis viscerales: pulmonares, hepáticas, cerebrales, etc., son poco influenciadas al igual que las localizaciones ganglionares secundarias y los nódulos cutáneos diseminados. En cambio, las grandes ulceraciones disminuyen a menudo, se detergen y se hacen menos dolorosas y aun indoloras del todo. Pero donde la acción sobre el dolor es más manifiesta es en las metástasis óseas; algunas veces a los dos o tres días las molestias dolorosas se atenúan y puede ya disminuirse la medicación antiálgica. Desde el punto de vista del estado general hay una sensible mejoría de la caquexia neoplásica, con aumento de peso, y en algunos casos cabe la posibilidad de reemprender una vida prácticamente normal.

Atendiendo a la participación neurológica hay en el cáncer metastático de la columna vertebral un alivio general de los signos físicos tales como los trastornos motores y los esfinterianos.

Radiológicamente puede observarse una recalcificación sorprendente de las zonas metastásicas, desapareciendo las imágenes de osteolisis y engrosándose la cortical.

Puede asimismo comprobarse por el laboratorio una disminución progresiva de la calcemia y un aumento de la fosfatasa alcalina del suero que puede pasar de tres a seis y hasta quince miligramos; no se han observado modificaciones de la tasa de proteínas ni del cloro y fósforo de la sangre.

Pero pese a la espectacularidad de algunos resultados inmediatos, lo que reviste mayor importancia son los resultados lejanos. Es evidente que no deben esperarse milagros cuando al iniciar el tratamiento las metástasis son muy avanzadas, pero en aquellas mujeres que presentan una metástasis dolorosa única en la columna vertebral o pelvis, conservando un estado general satisfactorio, la mejoría suele ser clara. Estas enfermas experimentarán un alivio notable y durante un cierto tiempo, más o menos largo, vivirán con la ilusión de una curación definitiva.

Como decíamos anteriormente, la discrepancia de algunos resultados puede depender de que no haya sido suprimida del todo la secreción de estrógenos. Por eso se aconseja completar la castración con la administración masiva de andrógenos hasta que se llegue a masculinizar a la mujer (transformación de la voz, desarrollo piloso, hipertrofia del clitoris, etc.).

Pero no es sólo eso, con ser ya mucho, todo lo que es posible obtener con la castración quirúrgica, ya que al practicar la intervención sistemáticamente es posible comprobar un gran número de metástasis ováricas.

SICARD, en treinta y ocho casos examinados, las ha encontrado en once, o sea en el 29 por 100 de ellos. A veces son muy localizadas y sólo pueden evidenciarse por el examen histológico y coexisten repetidamente con las trompas y

útero normales. Sin practicarse la operación y el examen anatomopatológico pueden pasar desapercibidas, siendo fácil deducir las consecuencias de su ignorancia.

Probablemente y parece que así debe ser admitido, la metastatización se hace por vía linfática retrógrada.

El análisis de estos casos le ha permitido a SICARD deducir las siguientes conclusiones.

1. La castración sistemática después de la amputación de mama por cáncer está tanto más indicada cuanto que puede existir una metástasis ovárica latente que no ha llegado a dar sintomatología clínica.

2. La metástasis ovárica acompaña en los 2/3 de los casos a otras metástasis de la neoplasia maligna de la mama.

3. La radioterapia a dosis esterilizante no alcanza a destruir las células cancerosas ni a impedir su desarrollo ulterior y por tanto hay que preferir la castración quirúrgica.

4. Al practicar la ovariectomía bilateral es recomendable hacer al mismo tiempo una hisbertomía, ya que se ignora la extensión que ha podido alcanzar la invasión linfática.

Gracias a la amplia utilización de este proceder el mismo SICARD, en una serie de cincuenta y seis enfermas castradas quirúrgicamente cuatro años antes, no ha observado más que cinco recidivas en forma de nódulos cutáneos y adenopatías supraclaviculares, mientras que no señala la presentación de metástasis óseas.

Pese a ello, no todos los cirujanos están convencidos de la verdadera eficacia de la esterilización rutinaria de la mujer en el periodo premenopáusico como tratamiento complementario del carcinoma mamario, y así RICHARDS, creyendo que su valor no ha sido todavía demostrado, abunda en el criterio de la inmensa mayoría de cirujanos ingleses y aboga por el tratamiento clásico: intervención radical sobre la mama completada con radioterapia a ser posible preoperatoria, con cuya técnica parecen obtener excelentes resultados.

Dadas las diferencias observadas en la evolución del cáncer de mama después de la terapéutica quirúrgica seguida o no de un tratamiento que conduzca a la abolición del funcionalismo ovárico, creemos de interés, por la luz que puede aportar a la explicación del fenómeno, resumir un reciente estudio de GRICOUROFF a base de 281 casos estudiados histológicamente con la idea de poder formular un pronóstico aproximado de dicha evolución atendiendo a los hallazgos anatomopatológicos y a su confrontación con la sintomatología clínica.

De su estudio deduce una clasificación que puede equipararse a la que estableció BRODERS en los carcinomas de tubo digestivo.

Los caracteres morfológicos que le sirven de base con aquellos que reflejan la propiedad esencial y fundamental de la célula maligna: su aptitud proliferativa ilimitada y autónoma que domina de mucho las funciones restantes.

Los «tests» escogidos como representativos de esta superproducción son: la anaplasia, la ausencia de agrupación de las células en estructuras glanduliformes y la infiltración del cáncer en los tejidos vecinos. Pero en oposición a BRODERS prescinde del número de mitosis, de las anomalías del tamaño de las células o núcleos, de la conformación del estroma, del aflujo leucocitario y de la invasión de linfáticos y vasos sanguíneos.

La agrupación de los casos se ha hecho sin tener en cuenta la edad de los enfermos, el volumen del tumor, el estado de los ganglios ni ningún otro carácter anatomoclínico o evolutivo.

*Grado 1.* — Comprende todos los epitelomas altamente diferenciados cuya estructura organoide parece traducir una actividad de crecimiento relativamente débil. Se incluyen en él aquellas variedades de cáncer reconocidas como de malignidad moderada:

1. Epitelioma glanduliforme,

2. Epitelioma de lóbulos redondeados llenos o multiacinosos.
3. Epitelioma papilar.
4. Epitelioma coloide.

*Grado 2.* — Los epitelomas de este grupo tienen una estructura menos organizada que los del grado precedente. Las masas neoplásicas forman tabéculas llenas y lóbulos compactos, redondeados o angulosos separados a menudo por tractus conjuntivovasculares que dan al conjunto una arquitectura alveolar.

*Grado 3.* — Es el grupo más numeroso. Son epitelomas cuyo carácter dominante es el de infiltrarse en los tejidos vecinos en forma de cordones delgados compuestos de células neoplásicas indiferenciadas y dispuestas en hileras. El escirro habitual pertenece a esta categoría.

*Grado 4.* — Constituye el grupo, poco numeroso, de los carcinomas difusos. Se caracteriza por la extensa dispersión de las células neoplásicas que se diseminan individualmente o formando grupos sin cohesión.

La proporción en los buenos resultados decrece neta y regularmente a medida que se eleva el grado de malignidad presumido.

Provisionalmente puede concluirse que este reparto en cuatro grados histopatóológicos aporta un complemento informativo sobre la malignidad de los tumores de la mama, permitiendo una cierta discriminación entre varias neoplasias en un mismo estadio clínico.

Así la invasión ganglionar, aunque sea extensa, no tiene gran importancia cuando se trata de un cáncer primitivo con malignidad del primer grado. Por otra parte, las pequeñas dimensiones de un tumor no constituyen un factor de buen pronóstico cuando se trata de carcinomas de los grados 3 y 4, mientras que por el contrario, puede presumirse un resultado lejano favorable ante una tumoración voluminosa clasificada en el grado 1.

La proporción de curaciones a los cinco años del orden respectivamente de los 3/4, 1/2, 1/3, 1/7, decrece regularmente del primer al cuarto grado histológico permitiendo precisar el pronóstico tajante fundado única y exclusivamente sobre la extensión anatomoclínica del tumor.

Como resumen podemos decir que esas nuevas orientaciones en la terapéutica del cáncer de mama no llegan a alcanzar todavía la madurez que sólo puede darles la confirmación repetida de su eficacia; pero habiéndose apoyado en hechos experimentales que, como decía ROBERT BROCA, «parece exhalar un ligero perfume de verdad», es necesario concederles un margen de confianza que sólo la experiencia acumulada por los años será capaz de cimentar.

### Bibliografía

- PERROTIN: «Cancer du sein et grossesse». La Presse Médicale, 56:659, 1948.  
 CUTLER y SCHLEMENSON: «Treatment of advanced mammary cancer with testosterone». J. A. M. A., 138:187, 1948. — SICARD: «L'utilisation des hormones mâles dans le traitement du cancer du sein chez la femme». La Presse Médicale, 56:149, 1948. — SANTY y DARGENT: «De l'influence aggravante de l'administration de testosterone sur le cancer du sein au début». La Presse Médicale, 56:626, 1948. — SICARD: «La fréquence des métastases ovariennes des cancers du sein». La Presse Médicale, 56:606, 1948. — SICARD: «Traitement des métastases du cancer du sein par la castration». Mémoires de l'Académie de Chirurgie, 74:389, 1948. — SICARD: «Premiers résultats du traitement hormonal complémentaire du cancer du sein». Mémoires de l'Académie de Chirurgie, 74:387, 1948. — RICHARDS: «Mammary cancer». British Journal of Radiology, 21:109, 1948. — GRICOUROFF: «Du rôle de l'histologie dans le pronostic post-opératoire du cancer du sein». La Presse Médicale, 56:638, 1948.