

## LA ENDOCRINOTERAPIA PALIATIVA DEL CÁNCER AVANZADO DE MAMA

Prof. X. VILANOVA y Dr. F. DE DULANTO

### Introducción

EL tratamiento del cáncer de mama corresponde por entero al dominio de la cirugía, asociada con la irradiación roentgen, único procedimiento capaz en la actualidad de asegurar una curación definitiva en gran número de casos precoces. Y su técnica e indicaciones se encuentran ya tan sistematizadas que, como indica acertadamente RHOADS (1949), no precisa comentarlas. No obstante, interesa destacar un hecho. Si se examinan las estadísticas de clínicas donde se extirpan más de 500 mamas al año por cáncer, se observa que, al cabo de un lustro, existen adenopatías metastásicas axilares en 46 por 100 de los casos, que la mortalidad operatoria es de un 0,2 por 100 y que la incidencia de recidivas locales en la piel no superan un 19 por 100. Estas cifras indican que los procedimientos excesivamente radicales que con frecuencia se aconsejan para todas las amputaciones por cáncer de mama, no son siempre eficaces, y, por lo tanto, que *es inadecuado considerar al proceso como totalmente autónomo y siempre curable por medios quirúrgicos*.

Cabía la esperanza de que surgiera algún medio para aliviar la situación de las personas afectas de cáncer inoperable de mama, con metástasis locales y generales, y en las que sea imposible, o haya fracasado, la extirpación quirúrgica y la radioterapia, en cuyas circunstancias, y por la frecuencia de las alteraciones cutáneas, un considerable número de pacientes acude entonces al dermatólogo. Y hoy se plantea, cada vez con mayor interés, la utilización de diversos tipos de quimioterapia en las neoplasias malignas, acuciada por los grandes éxitos contra muchísimas infecciones y parasitosis.

Pero las neoplasias ofrecen profundas diferencias con las infecciones, diríamos fundamentales. En las infecciones se trata de un germen vivo, extraño al organismo, distinto por su biología y su bioquímica. En el cáncer, en cambio —sea cual fuere su *primum movens*—, nos hallamos con células propias del ser humano afecto, y si bien anormales, de idéntica procedencia y con algunas funciones básicas similares. No obstante, las células cancerosas difieren en importantes aspectos; es seguro que su metabolismo se aleja mucho del normal, su bioquímica está intensamente modificada; pero, ante todo, *son lábiles*, y, por lo tanto, en este carácter pueden fundarse procedimientos de ataque. Según BAUER (1949), existen actualmente cuatro caminos principales para un tratamiento bioquímico del cáncer: Primero, las hormonas; segundo, venenos antibióticos; tercero, sustancias de acción mutativa (venenos cromosómicos, citostáticos, etc), y cuarto, la asociación de todos ellos, método que se designa con el nombre de «Sincarcinocolisis».

Una amplia experiencia ha mostrado que las hormonas sexuales, que constituyen el primer grupo de sustancias anticarcinógenas, al que sólo nos referiremos en el presente trabajo son capaces de determinar cierta regresión del cáncer de próstata y de mama. En cuanto al primero, los trabajos de HUGGINS, de

NESBIT y CUMMINGS, de WILDBOZ, etcétera, han demostrado su valor como método paliativo, capaz de asegurar largas supervivencias. Y la posibilidad de influir farmacológicamente las células neoplásicas ha sido el punto de partida de incesantes búsquedas para determinar las relaciones entre sistema endocrino y malignomas, aplicándola también al tratamiento paliativo del cáncer de mama.

Las hormonas sexuales poseen sobre los restantes métodos utilizados en la quimioterapia de las neoplasias malignas la ventaja de que son poco tóxicas, y si en muchas ocasiones no consiguen éxitos, al menos, carecen de peligro inmediato para los enfermos.

### **Principios de la endocrinoterapia paliativa del cáncer de mama**

Si los andrógenos y estrógenos son las únicas hormonas conocidas que actúan sobre la próstata, el crecimiento de las mamas es estimulado, además, por la progesterona y por las hormonas pituitarias, prolactina y posiblemente la mamotropina. Por otra parte, tienen una estructura más compleja que la próstata, y de aquí que sean influidas por un mayor número de variables. Por tales motivos, su fisiología es mucho menos conocida, y, en consecuencia, el tratamiento hormonal del cáncer del seno es más empírico y menos eficaz (HUGGINS).

Las observaciones clínicas que muestran las relaciones entre función ovárica y cáncer de mama son conocidas desde hace tiempo. Ya a fines del siglo pasado BEATSON (1896) y SCHIZINGER (1899), y en el actual LETT (1905) y CAHEN (1909), aconsejaron la ooforectomía como un medio de tratamiento paliativo. Los resultados no fueron constantes, y el procedimiento quedó relegado al olvido, en lo que influyeron los progresos alcanzados con la extirpación quirúrgica amplia del tumor. G. W. TAYLOR, en 1939, utilizó los rayos roentgen para determinar la menopausia artificial en 50 mujeres afectas de carcinoma avanzado de mama, logrando mejorías en un tercio de los casos, en especial sobre las metástasis óseas.

Las investigaciones experimentales de LATHROP y LOEB (1916, 1940) mostraron que en las estirpes de ratones con alta incidencia de cáncer de mama podía ésta reducirse a cifras insignificantes, extirpando los ovarios antes de llegar a la madurez sexual. Si se efectuaba a los cinco o seis meses de edad, la frecuencia del cáncer disminuía; pero muchísimo menos que con la castración precoz. Y, por último, si era verificada a los diez meses, la actividad protectora era casi nula. LACASSAGNE (1932) consiguió producir cáncer mamario en ratones machos pertenecientes a estirpes con elevada presentación espontánea de tumores, administrándoles estrógenos durante largos períodos, y a la inversa, NATHANSON y ANDERVONT (1939) consiguieron rebajarla mediante la inyección de andrógenos. Finalmente, HERRELL (1937) ha podido establecer que las mujeres normales presentan un porcentaje diez veces superior de cáncer de mama que aquellas que han sufrido ooforectomía doble. La época en que fué realizada la castración juega aquí un papel de modo idéntico a como se desprende de las investigaciones experimentales de LOEB, que acabamos de citar.

### **Resultados clínicos del tratamiento del cáncer de mama con andrógenos**

Las investigaciones en clínica humana se iniciaron por ULRICH y LOESER en 1939, alcanzando posteriormente en Norteamérica un gran desarrollo. FARROW y WOODARD, en 1942, trataron 33 enfermas con propionato de testosterona durante breves períodos, observando mejorías del dolor en cerca de la mitad de los casos. ADAIR y HERMANN (1946) comunican sus resultados en 11 mujeres afectas de cáncer avanzado del seno, con grandes dosis de la hormona, de tres a cuatro gramos en tres meses, beneficiándose notablemente cuatro de las enfermas, no sólo en el tumor original, sino en las metástasis óseas. S. G. TAYLOR y

colaboradores (1948) señalan que las inyecciones de testosterona a la dosis de 300 a 700 miligramos por semana ejercen, en primer término, un gran alivio sobre el dolor, y después, en ocasiones, regresión del tumor primitivo y de las metástasis viscerales. En 11 enfermas, sobre un total de 17, la medicación fué activa, aunque debe consignarse que en cinco desarrollóse insuficiencia cardíaca congestiva.

Según RHOADS (1948), el propionato de testosterona en cantidad suficiente para determinar masculinización proporcionó resultados favorables en un 15 por 100 de los casos tratados, que se traducen por gran mejoría subjetiva, a veces extraordinaria; aumento de peso, desaparición de los dolores y recalcificación parcial de las metástasis óseas.

Los investigadores suizos HOHL y SCHINZ han publicado recientemente (1949) una estadística de 14 casos, en seis de los cuales pudo conseguirse una clara disminución del crecimiento del tumor. En dos de las enfermas existía una linfangitis carcinomatosa de la piel suprayacente, demostrada por biopsia. No fué posible aclarar el porqué de la distinta respuesta en tumores de idénticas características histológicas y clínicas. En cambio, pudo demostrarse una estrecha dependencia entre la cantidad de testosterona administrada y los efectos alcanzados. Dosis diarias de 25-50 mg. no bastan en ningún caso, según dichos autores, para alcanzar que el tumor retrograde, lográndose con dosis superiores de 150 a 200 mg. La pauta que utilizan consiste en aplicar dosis diarias de «perandren» de 150-200 mg., en solución oleosa, con la que se alcanza rápidamente una alta concentración en sangre, continuando el tratamiento hasta llegar a una dosis total de 2.000-4.000 mg. Una vez conseguido el efecto terapéutico se sustituye la solución oleosa por «perandren» cristalizado a la dosis semanal de 100-200 mg. Este plan de «sostenimiento» no puede siempre continuarse de modo constante. Si hay empeoramiento, aconsejan practicar un nuevo choque hormonal con cantidades elevadas de testosterona.

CADE (1949) emplea dosis que oscilan entre 50 y 300 mg. diarios, indicando que, al parecer, cuanto mayores son las dosis son más evidentes y duraderos los resultados; HUGGINS (1949), en cambio, observa que la respuesta óptima a la androgenoterapia se obtiene con la inyección intramuscular de 25 mg. diarios de propionato de testosterona, y ADAIR, MELLORS, FARROW, WOODARD, ESCHER y URBAN (1949), en 70 enfermas, han utilizado el propionato de testosterona a la dosis de 100 miligramos en inyección intramuscular trisemanal, obteniendo mejorías en 19 por 100 de 48 pacientes con metástasis en el esqueleto y en el 15 por 100 de 54 con diversas localizaciones secundarias viscerales. La dosis total alcanzada al iniciarse la mejoría oscilaba entre 500 y 11.400 miligramos de la hormona, y, aproximadamente, las dosis medias eran inferiores o iguales a 3.000. Dicha mejoría persistió durante un período de dos a once meses, manteniéndose en la mitad de los casos durante cuatro meses o más y no observándose grandes diferencias entre las mujeres pre y postmenopáusicas. El efecto más saliente fué el alivio o desaparición del dolor, que se logró en 44 de las 58 enfermas que lo aquejaban, y es significativo que en muchas coincidía con un franco progreso de la neoplasia.

Y, finalmente, el Council on Pharmacy and Chemistry de la American Medical Association ha reunido en 1949 los datos obtenidos con el tratamiento mediante propionato de testosterona de 285 mujeres afectas de cáncer de mama con metástasis. No pudo comprobarse que la edad tuviera influencia apreciable (las pacientes oscilaban entre veinticinco y setenta y nueve años). Aproximadamente, el 62 por 100 de dichas enfermas mostraron mejoría subjetiva, mientras que resultados objetivos se alcanzaron en las lesiones óseas y de tejidos blandos en una de cada cinco enfermas, aproximadamente. No se vieron diferencias con la administración de dosis variables entre 150 a 300 miligramos semanales.

En  *síntesis*, de los datos expuestos se desprende con toda claridad que el

tratamiento hormonal del cáncer de mama posee un valor práctico real, aunque todavía se desconozca el mecanismo íntimo de su acción. Los mejores resultados ocurren, al parecer, en enfermas con metástasis óseas. En el mejor de los casos, los efectos son sólo temporales; se desarrolla masculinización: hirsutismo, cambios en la voz, aumento del tamaño del clítoris, acné, intensificación de la libido, diversas alteraciones psíquicas, euforia o bien depresión, y, en ocasiones, insuficiencia cardíaca congestiva, por cuyo motivo convendrá una exploración sistémica constante. CADE (1949) hace destacar que, a pesar de todo, la androgenoterapia ya ha conseguido proporcionar a las enfermas de cáncer de mama inoperable una prolongación de su vida antes imposible, y, al mismo tiempo, que los efectos secundarios expuestos no están en relación directa con la intensidad de las dosis. *En conjunto, puede aceptarse que una dosificación correcta oscila entre 50 y 300 miligramos diarios.*

La administración oral de metil-testosterona no tiene la eficacia de la inyección intramuscular de propionato.

Sin embargo, los andrógenos no deberán considerarse, de ningún modo, como *curativos* del cáncer mamario, puesto que, al cabo de un período de tiempo variable, desde pocos meses hasta algunos años, las lesiones recidivan, las metástasis óseas vuelven a decalcificarse y se desarrollan otras nuevas. No todas las enfermas responden favorablemente, y algunas, después de una mejoría inicial, parece que empeoran con el tratamiento.

\* \* \*

Con el fin de precisar la acción de la endocrinoterapia se ha verificado una serie de *exámenes sistemáticos de laboratorio*, cuyos resultados son resumidos por ADAIR y colaboradores y por CADE (1949) de la siguiente forma: el Ca, P inorgánico y fosfatasas alcalinas en el suero sanguíneo no se encuentran inicialmente alterados en las enfermas de cáncer de mama sin metástasis óseas. En el curso del tratamiento es excepcional la hipercalcemia, las fosfatasas alcalinas no se modifican y, en cambio, disminuye el P inorgánico. Cuando hay metástasis en el esqueleto se encuentran, generalmente, aumentadas las fosfatasas y la calcemia, disminuyendo bajo la acción de la testosterona.

Se observa, además, una disminución de las cifras hemáticas de urea y ácido úrico y aumento de la excreción urinaria de 17-cetoesteroides, que rápidamente desaparece al suprimir las inyecciones. Estos hallazgos confirman la bien conocida acción anabólica sobre las proteínas de los andrógenos.

En las *investigaciones histológicas seriadas*, en metástasis cutánea en regresión, se han podido comprobar alteraciones degenerativas en el núcleo y citoplasma de las células neoplásicas, unido a una proliferación fibroblástica y esclerosis del tejido conectivo.

La coloración de los *frottis* de mucosa vaginal utilizando el método de Papanicolau, muestran una basofilia acentuada de las células.

Y, finalmente, en 15 enfermas de ADAIR sometidas a tratamiento continuo con propionato de testosterona, durante un período de siete meses, pudo observarse un marcado aumento de la hemoglobina de la sangre periférica.

\* \* \*

En el cáncer mamario del hombre —muy poco frecuente—, los andrógenos no ejercen actividad alguna, siendo perjudiciales. En cambio, la orquidectomía es francamente beneficiosa (FARROW y colaboradores, 1944).

#### Observación personal

El conocimiento de los datos que anteceden nos impulsó a realizar la androgenoterapia en una enferma joven afecta de carcinoma sólido, muy diferenciado,

del seno izquierdo, con recidivas *in situ* después de extirpado, radiorresistentes, con linfangitis carcinomatosa ulcerada en la piel circundante y metástasis ganglionares en la axila derecha, de cuyo estado da perfecta idea la figura 1.<sup>a</sup>. Su historia clínica, tratamiento e investigaciones efectuadas, las detallamos a continuación.

J. G. G., de treinta y seis años, soltera natural y residente en Barcelona; vista por vez primera el día 18 de septiembre de 1949.

*Antecedentes familiares.*—Sus padres murieron relativamente jóvenes, sin padecer proceso tumoral. No relaciona la aparición de su enfermedad con ningún hecho.

*Antecedentes personales.*—Nacida a término; lactancia materna, dentición, deambulación, palabra y crecimiento normales. Menarquía a los catorce años, sin trastornos; tipo 5-6/24-25.

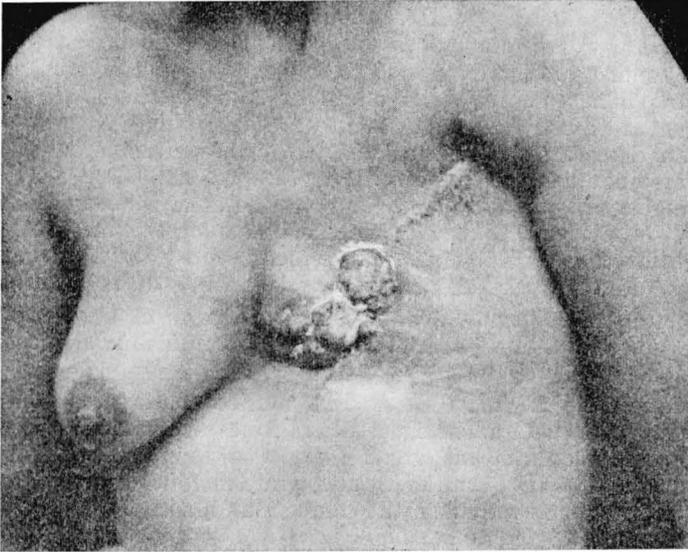


Fig. 1

*Antecedentes patológicos generales.*—Salvo sarampión, a los tres años, y un brote de erisipela, a los nueve, no ha aquejado enfermedad alguna; afirmación hecha por la enferma de manera categórica.

*Enfermedad actual.*—Hace cuatro años, aproximadamente, que empezó la enfermedad, con la aparición en la aréola mamaria del lado izquierda, por encima del pezón, de un nódulo del tamaño de una avellana, totalmente asintomático. Por no causarle ningún trastorno, *tarda cuatro meses en acudir a un facultativo*, el cual ordena la extirpación quirúrgica de la mama afecta y vaciamiento ganglionar de la axila del mismo lado, con biopsia *a posteriori*. Todavía titubea la enferma, y, por fin, *pasados dos meses*, se decide a la intervención. La biopsia dió el siguiente resultado: «Cordones de epitelio atípico de carácter invasor, con estroma conjuntivo, que presenta discretos infiltrados de células redondas. Reacción fibrosa escasa. *Diagnóstico: Carcinoma sólido.*»

La enferma, tras la intervención, queda, aparentemente, bien, con una cicatriz bella. Quince días más tarde le son aplicadas 15 sesiones de radioterapia (3.120 r. en campo anterior, 536 r. reforzando el supraclavicular y 1.072 r. en campo posterior y transhumeral para bloquear la axila), como tratamiento pro-

filáctico. Repite en dos ocasiones más análogo número de radiaciones. De esta manera transcurren *tres años, con curación aparente*. Surge después la recidiva *in situ*, en forma de una tumoración rojiza alargada y dolorosa, con crecimiento progresivo. Nuevamente aplicación de 15 sesiones de radioterapia de iguales características que las anteriores (de quince minutos de duración cada una). A continuación, nuevo ciclo de radiaciones. Con ellas fundióse el tumor, pero dos meses más tarde brota una nueva recidiva. Pasados dos meses se presenta en nuestra consulta.

*Descripción de las lesiones cutáneas.*—En tórax, precisamente en la zona que corresponde a mama izquierda, la cual falta en su totalidad, se observa un plastrón infiltrante del tamaño de una palma de mano, rojizo, sobreelevado, de pendiente suave, fino al tacto, de dureza pétreo y firmemente adherido a los planos profundos. Sobre esta masa durísima se eleva una masa irregular, formada por dos tumoraciones del tamaño de una castaña, unidas por su base, y tres más pequeñas, como un garbanzo, ocupando la región próxima al surco intermamario. Las dos tumoraciones mayores están ulceradas en toda su superficie, con un fondo granulante y grisáceo. No hay dolor a la presión. Todas las lesiones asientan en el centro de la antigua cicatriz operatoria, que, a manera de cordón mal dibujado, se dirige hacia la axila izquierda, terminando en el tercio superior del brazo del mismo lado. No se palpan adenopatías en la axila izquierda (correspondiente a la lesión); en cambio, en el hueco axilar derecho existe un ganglio del tamaño de un huevo de paloma, indoloro y no adherido a la piel ni a planos profundos. La enferma se queja de intensísimos dolores, enorme *astenia*, encontrándose psicológicamente muy deprimida. La exploración clínica y radiológica sistematizada no revela otros datos de interés.

*Estudio histopatológico.*—La biopsia practicada en el borde de una de las úlceras comprobó la existencia de un carcinoma infiltrante, muy atípico, con anchas trabéculas (fig. 2.<sup>a</sup>).

La *punción de la médula ósea esternal* mostró células neoplásicas bastante numerosas, encontrándose, además, las alteraciones acostumbradas en los enfermos portadores de neoplasias malignas: hipoplasia de la eritropoyesis, desviación a la izquierda de la serie granulocítica, con alteraciones morfológicas no muy acentuadas; proliferación reticular y de células cianófilas.

El examen morfológico de la *sangre periférica* proporcionó el siguiente resultado: hematíes, 3.120.000; leucocitos, 5.000; hem., 70 por 100 (SAHLI). *Hemogramma*: neutrófilos segmentados, 56; ídem núcleo en cayado, 16; eosinófilos, 2; monocitos, 4; linfocitos, 22.

Velocidad de sedimentación globular: 38/78.

Se efectuaron, además, las siguientes investigaciones de laboratorio, según el plan trazado por ADAIR y por CADE:

*Caicemia*, 11 mg. por 100; *fosfatasas alcalina en suero*, 4; U. Bodansky; *fósforo inorgánico*, 5 mg. por 100; *urea en sangre*, 33 mg. por 100; *17-cetoesteroides* en orina de veinticuatro horas, 2,5 mg.

*Tratamiento y curso.*—El 22 de septiembre de 1949 iniciamos el tratamiento, con 50 mg. de propionato de testosterona, en inyección intramuscular.

12 octubre 1949: Lleva aplicados 1.050 mg. de testosterona. El fármaco ha sido, en general, bien tolerado, presentándose sólo molestias pasajeras, malestar general, vómitos, sofocos y sensación de estiramiento en extremidades; pero sólo durante las seis primeras inyecciones. Al principio la tumoración pareció ofrecer mejor aspecto; pero luego las ulceraciones se hicieron algo mayores, a la vez que la neoplasia se extendía periféricamente, enrojeciendo en superficie. Sin embargo, el tumor es por completo indoloro tanto espontáneamente como a la presión; la tolerancia de los andrógenos es ahora excelente: ha mejorado

muchísimo el estado general, la enferma se muestra muy animada y optimista. Ha desaparecido la menstruación, brotando un discreto vello en el bigote; la voz se ha modificado también, siendo de tonalidad más grave.

En vista del aumento progresivo, aunque lento, del carcinoma, iniciamos la administración diaria intramuscular de 100 mg. de *testosterona*.

20 octubre 1949: Lleva actualmente 1.950 mg. de hormona sexual masculina. El estado general y la tolerancia se mantienen perfectamente. Parece que se ha detenido algo el crecimiento del tumor.

2 noviembre 1949: Condiciones generales, no modificadas. Lleva aplicados, en total 3.250 mg. de testosterona. La tumoración y las ulceraciones, algo disminuídas. Vello en bigote y barba más acentuado; la voz, en cambio, no ha cambiado apreciablemente. La adenopatía axilar derecha es de menor tamaño. Continúa con 100 mg. diarios.

9 noviembre 1949: Dosis total hasta el momento: 3.950 mg. La ulceración se ha hecho mayor, fraguándose exclusivamente en el centro de la masa neoplásica. En cambio, el plastrón tumoral parece seguir disminuyendo. La situa-

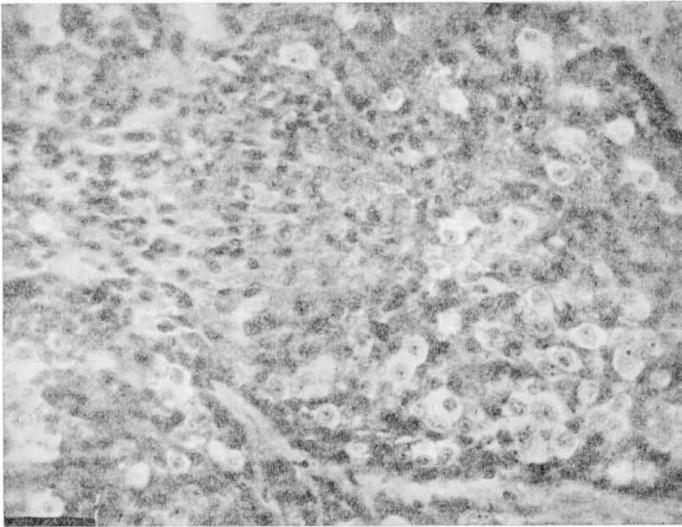


Fig. 2. — Aspecto histológico de la neoplasia antes de iniciar el tratamiento con andrógenos.

ción general sigue excelente. Un examen morfológico de sangre periférica da el siguiente resultado: hematíes, 3.340.000; leucocitos, 11.000; Hb., 75 por 100. Hemograma: neutrófilos segmentados, 48; ídem núcleo en cayado, 22; eosinófilos, 0; basófilos, 0; monocitos, 2; linfocitos, 28. La velocidad de sedimentación globular es de 55/78. *Caloemia*: 14 mg. por 100. Se practica nueva biopsia para observar si la androgenoterapia, después de administrados ya cerca de cuatro gramos de la hormona, ha sido capaz de modificar la estructura histológica del tumor, realizándose en una zona inmediata a la anteriormente efectuada. Existen, indiscutiblemente, modificaciones, en el sentido de una mayor diferenciación de la neoplasia; la estromarreacción es más evidente, y la colágena, más abundante (fig. 3.<sup>a</sup>).

16 noviembre 1949: Dosis total: 4.650 mg. La tumoración sigue estacionada, si bien la úlcera central ha progresado de tamaño, fraguándose en profun-

didad una excavación redondeada de unos 2 cm. La reacción periférica es muy poco aparente. Sigue con buen estado general.

3 diciembre 1949: Dosis total: 6.250 mg. Examen morfológico de sangre periférica: hematiés, 3.600.000; leucocitos, 10.400; Hb., 70 por 100. Hemograma: neutrófilos segmentados, 68; ídem núcleo en cayado, 24 por 100; monocitos, 2; linfocitos, 22. velocidad de sedimentación globular: 57/79.

16 diciembre 1949: Ha presentado una hemorragia local, poco importante, que cedió fácilmente. Dosis total hasta el momento: 7.550 mg. de testosterona. Una punción esternal nuevamente realizada no muestra datos de interés para añadir a los anteriormente expuestos. Los datos de química hemática son los siguientes: Calcemia, 11 mg. por 100; fosfatasas alcalinas, 4,2 unidades Bodansky; fósforo inorgánico en suero, 3,2 mg. por 100; urea en sangre, 26 miligramos por 100; 17-cestoesteroides, 7 mg. en orina de veinticuatro horas. Continúa con 100 mg. diarios.

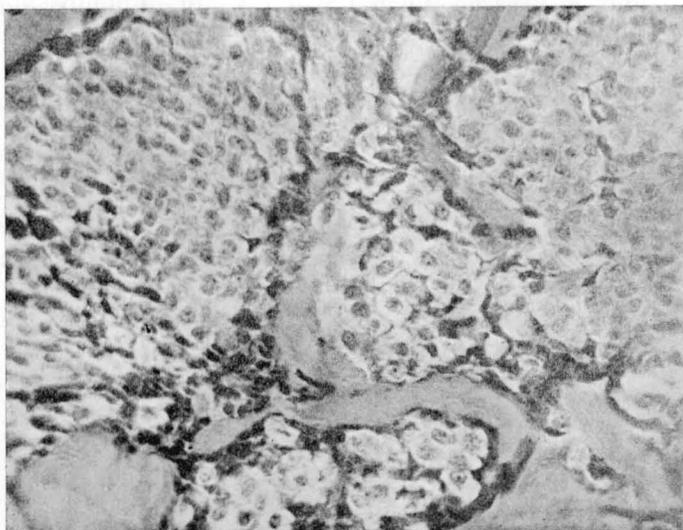


Fig. 3. — Biopsia practicada después de administrar 3.950 mg. de propionato de testosterona.

### Comentarios

No hay duda que la androgenoterapia ha actuado beneficiosamente en nuestra enferma, mejorando el estado general y aspecto muy importante, haciendo desaparecer por completo los dolores. En cambio, la acción local sobre el tumor ha sido poco marcada, aunque conviene tener muy en cuenta cuál habría sido el curso normal del carcinoma de mama teniendo en cuenta el estado en que se encontraba al iniciar el tratamiento. Y a este objeto recordaremos que entonces ya existían abundante micrometástasis en medula ósea, que, *hasta el momento*, no han tenido traducción clínica en el esternón y en otros huesos o vísceras.

Son interesantes las modificaciones que en el cuadro histológico tumoral ha originado la androgenoterapia después de administrar una cifra total de cerca de cuatro gramos de propionato de testosterona, en el sentido de una mayor diferenciación celular y mejor respuesta estromal. No obstante, conviene

formular la reserva de que el carcinoma de mama no tratado también puede ofrecer diferencias según la zona que se examina. Para evitar esta eventualidad, en lo posible, se verificó la segunda biopsia en lugar inmediato a la efectuada antes de comenzar el tratamiento.

Los datos de laboratorio muestran una desviación a la izquierda de la serie granulocítica, en sangre periférica, con discreta anemia; un aumento de la velocidad de sedimentación globular y una moderada hipercalcemia, que no valoramos. Las determinaciones de fosfatasa alcalina y de fósforo inorgánico en el suero hemático, de urea en sangre y de 17-cetoesteroides en orina, no mostraron datos de interés, de acuerdo con lo señalado por la mayoría de autores en los carcinomas de mama sin localizaciones óseas, y tampoco la biopsia por aspiración de la medula ósea, salvo la presencia de micrometástasis neoplásicas.

En conjunto, la terapia hormonal del carcinoma de mama, y asimismo en el de próstata, ha llamado la atención sobre la posibilidad de una quimioterapia del cáncer. Se trata en ambos casos de neoplasias de órganos sexuales secundarios, ya fisiológicamente influidos por las glándulas genitales. La castración suprime el origen de estímulos de crecimiento proliferativo, idénticamente a la administración de antihormona, consiguiendo inhibiciones del desarrollo de las células neoplásicas e incluso su desaparición más o menos persistente, apareciendo luego tejido normal.

La respuesta a la endocrinoterapia del cáncer de mama (y de próstata) no es regular ni constante. Para explicarla se considera que las células cancerosas poseen aún parte de la sensibilidad para las hormonas genitales, propia de las células normales de dichos órganos, y, por tanto, *el éxito terapéutico dependerá del grado de diferenciación*. A este respecto es muy interesante la observación de BAUER (1949) de que los adenocarcinomas muy diferenciados responden mejor que las formas atípicas. Los sarcomas de estirpe conjuntiva no son influidos.

Finalmente, se ha comprobado que en mujeres postmenopáusicas, afectas de cáncer de mama avanzado, especialmente después de los sesenta años, los *estrógenos* (a la dosis media de 3 mg. diarios de dietilestilbestrol) poseen una eficacia terapéutica comparable a la descrita en los andrógenos en edades más tempranas, y tanto mayor cuanto más avanzada es la edad de la enferma. Su mecanismo de acción en estas circunstancias es desconocido. Y, a mayor abundamiento, teniendo en cuenta que los estrógenos empeoran el cáncer de mama en mujeres jóvenes (HADDOW, 1944; CADE, 1949; WALPOLE y PATERSON, 1949).

\* \* \*

A pesar de los resultados, por ahora sólo modestos, logrados con la endocrinoterapia del cáncer avanzado de mama — mucho más efectivos en el de próstata —, su importancia no debe subestimarse. Es la primera vez que con medios farmacológicos ha sido posible influenciar formas de cáncer en un estadio en que anteriormente eran del todo inaccesibles a la terapéutica (CADE), y ofrece un vislumbre del siguiente objetivo ideal, aún muy lejano, de la quimioterapia anticancerosa:

1) La neoplasia no es sólo atacada de un modo local, como mediante la intervención quirúrgica o los rayos X, sino que todas las células cancerosas se afectan simultáneamente y en igual proporción.

2) El agente terapéutico, gracias a su afinidad por las células tumorales, actúa únicamente sobre éstas, sin lesionar otros tejidos.

Se concibe fácilmente que esta «terapéutica antihormonal» (BAUER) no es aplicable a todos los tumores, sino únicamente a los cánceres situados en órganos que dependen de otros, desde el punto de vista endocrino.

### Resumen

Los autores, después de efectuar una revisión crítica del estado actual de la endocrinoterapia paliativa del cáncer de mama, exponen los resultados obtenidos en una enferma joven afecta de carcinoma sólido muy indiferenciado del seno izquierdo, con recidivas *in situ* después de extirpado, radiorresistente y con metástasis ganglionares. La androgenoterapia mejoró notablemente el estado general e hizo desaparecer los dolores.

En el trabajo se detallan las investigaciones histológicas, hematológicas y químicas efectuadas antes y durante el curso del tratamiento.

### Résumé

Les auteurs, après avoir effectué une révision critique de l'état actuel de l'endocrinothérapie palliative du cancer du sein, exposent les résultats obtenus chez une jeune malade atteinte de carcinome solide très indifférentié du sein gauche, avec récives *in situ* après extirpation chirurgicale, radiorésistant et avec métastases ganglionnaires. L'androgénotherapie améliora notablement l'état général et fit disparaître les douleurs.

Dans le travail on détaille les investigations histologiques, hématologiques et biochimiques effectuées avant et pendant le cours du traitement.

### Zusammenfassung

Nach einer kritischen Uebersicht ueber den heutigen Stand der palliativen Hormonbehandlung des Brutkresbses berichten die Verff. ueber ihre Ergebnisse bei einer jungen Patientin mit solidem, sehr indifferenzierten Karzinom der linken Brust, nach dessen Entfernung Rezidive *in situ* die durch Bestrahlung nicht beeinflusst werden konnten, und Druesenmetastasen auftraten. Der Allgemeinzustand wurde durch Verabreichung von Androsteron bedeutend gebessert und die Schmerzen gingen zurueck.

Die histologischen, haematologischen und chemischen Untersuchungen vor und waehrend der Behandlung werden im einzelnen beschrieben.

### Summary

The Authors, after a critical review of the present state of palliative endocrinotherapy of mammary cancer, expose the results obtained in a young patient with a non-differentiated radium-resistant solid carcinoma of the left breast, with relapses *in situ* and ganglionary metastases.

The androgenotherapy considerably improved the general condition of the patient and caused the disappearance of pain.

In the report all the histologic, hematologic and chemical investigations made before and during the course of treatment are fully exposed.

### Bibliografía

- ADAIR (F. E.) y HERMANN (J. B.): *Ann. Surg.*, 1943, 123, pág. 1.023.  
 ADAIR (F. E.), MELLORS (R. C.), FARROW (J. H.), WOODWARD (H. D.), ESCHER (G. C.) y URBAN (J. A.): *J. A. M. A.*, 1949, 140/15, pág. 1.193.  
 BAUER (K. H.): *Klin. Wschr.*, 1949, 27, 9/10, pág. 159.  
 CADE (S.): *Brit. Med. J.*, 1949, II, 26 nov., pág. 1.193.  
 COUNCIL OF PHARMACY AND CHEMIST OF THE AMER. MED. ASSOC.: «Estrogens and Androgens in Mamary Cancer», *J. A. M. M.*, 1949, 140/15, pág. 1.214.

- FARROW (J. H.) y WOODWARDS (H. Q.): *J. A. M. A.*, 1942, 118, pág. 339.  
 FELS (E. J.): *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, 4, pág. 121.  
 HABBERSTAEDTER (L.) y HOCMANN (A.): *J. A. M. A.*, 1946, 131, pág. 810.  
 HADDOW (A.), WATKINSON (J. M.) y PATERSON (E.): *Brit. Med. J.*, 1944, 2, pág. 392.  
 HOHL (K.) y SCHINZ (H. R.): *Schweiz. Med. Wschr.*, 1949, 79, pág. 421.  
 HUGGINS (Ch.): *J. A. M. A.*, 1949, 141/11, pág. 750.  
 POESER (A. A.): *Lancet*, 1941, 2, pág. 648.  
 NATHANSON (I. T.): *Surg. Clin. North America*, 1947, 27, pág. 1144.  
 RHOADS (C. P.): *J. A. M. A.*, 1948, 136/5, pág. 305.  
 WALPOLE (S. L.) y PATERSON (E.): *Lancet*, 1949, II, 29 oct., pág. 783.

# MAIZPUR

ALIMENTACIÓN HIDROCARBONADA DE GRAN PODER NUTRITIVO  
 EXENTA DE GRASAS Y PROTEÍNAS

IMPRESINDIBLE para los niños de  
 segunda infancia

ESPECIALMENTE indicado en regímenes  
 de úlceras gástricas, afecciones  
 intestinales y hepáticas, dietas hidro-  
 carbonadas, de sostén, etc.

Muestras y Fórmula a disposición de  
 los Sres. Médicos



DEPARTAMENTO CIENTÍFICO  
 DE  
 PRODUCTOS ALIMENTICIOS  
 POTAX S. A.

Cristina, 1 Teléfono 21 65 14  
 BARCELONA