

Ginecología y Obstetricia

VOLUMEN VIII

SETIEMBRE, 1962

Nº 3

ENSAYO DE TRATAMIENTO DEL CANCER AVANZADO DE LA MAMA CON DICLORO DIFENIL DICLORO ETANO

Dr. EDUARDO CACERES G. (*), Dr. FEDERICO MONCLOA (**) y Dr. ALBERTO CAZORLA (*)
CON LA COLABORACION DE LAS SRTAS. CARMEN GÓNEZ Y ROSA CALDERON.

INTRODUCCION

EL DDD comercial, TDE o Rotano, insecticida semejante al conocido DDT, tiene en su composición dos isómeros que son el pp'DDD (1, 1-dicloro-2, bis (p-clorofenil etano) y el op'DDD (1, 1-dicloro-2, 2 (op'-clorofenil) etano.

El efecto del DDD sobre las glándulas suprarrenales del perro es conocido desde el año 1948 gracias al trabajo de Nelson y Woodward (1, 2); estudios posteriores de Finnegan y col. (3) y de otros investigadores (4, 7, 8) confirmaron y ampliaron estos hallazgos, siendo aceptado que este insecticida produce atrofia de la corteza suprarrenal comprometiendo principalmente las zonas fascicular y reticular, y en forma menos intensa la zona glomerular. La médula suprarrenal no es afectada.

En otros órganos no se ha encontrado lesiones de importancia, excepto en el hígado; en este órgano, de acuerdo a Nelson (2), se producirían lesiones de tipo precirrotico. Brown (4) usando dosis comparables, pero por períodos de tiempo más cortos, no ha logrado demostrar compromiso hepático.

En 1958, Cueto y Brown (5, 6) lograron establecer que el op'DDD se encuentra formando un 13% del producto comercial, siendo 20 veces más activo que el pp'DDD.

El efecto del DDD sobre las suprarrenales se ha estudiado en el perro principalmente, pues, otros animales de uso más frecuente en la investigación no presentan atrofia después del tratamiento con este producto, tal ocurre con la rata, conejo, cuy y mono (2).

(*) Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

(**) Del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas.

Los cinco casos materia de este trabajo tenían antes de iniciar el tratamiento una función cortico-suprarrenal normal, como se muestra en la tabla 2. Cuatro pacientes eran post menopausicas y la otra había tenido castración quirúrgica previa. Todas las pacientes, con excepción de una, habían recibido anteriormente tratamiento. (Tabla 1).

Los métodos usados en las determinaciones de laboratorio han sido las siguientes:

TABLA 1.— PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE LA MAMA TRATADOS CON op^oDDD. RESULTADOS OBTENIDOS

CASO N°	EDAD	LESION	TRATAMIENTO PREVIO	DOSIS TOTAL	TIEMPO DE TRATAMIENTO	CONDICION HORMONAL*	RESULTADO CLINICO
1	60	Tejidos blandos	Mastectomía simple	540 g.	111 días	Post-menopausia (18)	Mejoría objetiva
2	35	Metástasis pleural	Mastectomía radical	405 g.	39 días	Castración Quirúrgica (2)	La lesión progresó
3	58	Tejidos blandos	Rayos X	420 g.	70 días	Post-menopausia (16)	Estacionario
4	59	Tejidos blandos	Rayos X	240 g.	31 días	Post-menopausia (8)	La lesión progresó
5	52	Tejidos blandos	Ninguno	852 g.	121 días	Post-menopausia (3)	La lesión progresó

* Entre paréntesis se consigna el número de años.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Todos los casos mostraron una disminución de la excreción urinaria de los esteroides determinados. El valor medio basal de 17 OH fue de 7.08 ± 0.83 mgr./24 hrs. y el de 17 KS de 6.05 ± 1.25 mgr./24 hrs.; al término del tratamiento estos valores disminuyeron a 3.32 ± 0.94 y 2.36 ± 0.52 respectivamente. En ambos casos, 17 OH y 17 KS, las diferencias entre los valores basales y los valores post-tratamiento son estadísticamente significativas (Tabla 2).

En las dos pacientes en las cuales se efectuó la prueba standard de ACTH endovenoso (26), mostraron que el tratamiento disminuía la respuesta a la corticotrofina.

TABLA 2.— EFECTO DEL op'DDD SOBRE LA EXCRECION URINARIA DE 17 KS Y 17 OH Y LOS VALORES EN SUERO DE Na, K, y Cl, EN CINCO PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE LA MAMA

	CASO Nº 1	CASO Nº 2	CASO Nº 3	CASO Nº 4	CASO Nº 5	MEDIA \pm E.S.
17 KS mg./24 hrs.						
Antes del tratamiento	8.18	2.44	7.38	4.44	7.80	6.05 \pm 1.25 (*)
Después del tratamiento	1.24	1.37	2.80	2.70	3.70	2.36 \pm 0.52
17 OH mg./24 hrs.						
Antes del tratamiento	N.D.	7.02	7.86	5.08	9.39	7.08 \pm 0.83 (*)
Después del tratamiento		4.21	4.59	4.05	3.77	3.32 \pm 0.94
Respuesta al ACTH						
Subida en mg. 17 KS						
Antes del tratamiento				4.29	2.83	
Después del tratamiento				1.02	0.00	
Subida en mg. 17 OH						
Antes del tratamiento				17.78	4.41	
Después del tratamiento				4.69	0.80	
Na mEq./l.						
Antes del tratamiento	137.5	135.0	136.0	139.5	133.0	136.2 \pm 1.25
Después del tratamiento	139.5	134.0	140.0	130.0	152.0	135.1 \pm 2.23
K mEq./l.						
Antes del tratamiento	4.6	4.3	4.1	3.5	4.2	4.1 \pm 0.2
Después del tratamiento	4.6	3.8	4.3	4.0	4.9	4.3 \pm 0.3
Cl mEq./l.						
Antes del tratamiento	97.2	95.7	100.0	100.0	102.5	99.1 \pm 1.3
Después del tratamiento	100.0	98.5	103.0	96.0	95.7	98.0 \pm 2.2

(*) P menor o 0.02.

Los valores del sodio, potasio y cloro plasmáticos no se modificaron con el tratamiento (Tabla 2).

Los pacientes con cáncer avanzado de mama ofrecen una excelente oportunidad para estudiar el efecto del DDD sobre la corteza suprarrenal humana normal. En la literatura aparecen 14 casos tratados con DDD y que no tenían



FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4

enfermedades suprarrenales. En la tabla 3 se comparan las drogas usadas, las dosis administradas y los resultados obtenidos en los 14 casos de la literatura y los 5 casos que se presentan en este trabajo.

Si aceptamos que los 17 hidroxí corticoides y los 17 ceto esteroides son un buen índice para juzgar la función cortico-suprarrenal, podemos llegar a la conclusión que el compuesto usado produce una disminución de esta función, pero que no llega a causar una atrofia completa de la corteza, al menos en el tiempo en que se ha tratado a las pacientes, ya que sólo en el caso N° 1 se obtuvieron valores no determinables en 17 OH. Es posible que si se pudiera administrar dosis mayores se obtendría una verdadera adrenalectomía farmacológica. Es interesante consignar que la absorción de la droga es bastante pobre y que administrada en solución de aceite de maíz en vez de polvo seco en cápsulas de gelatina, produce, en perros, efectos más rápidos y marcados debido a que se mejora la absorción intestinal (27).

La disminución de la respuesta a la corticotrofina, hecho ya observado por Bergenstal et al (12), se explica por la existencia de una producción máxima de corticotrofina endógena como consecuencia de la menor producción de corticoides suprarrenales ocasionada por la droga.

La falta de alteración en los valores de sodio, potasio y cloro séricos su-

TABLA 3.— CUADRO COMPARATIVO CON OTROS TRABAJOS ANALOGOS AL PRESENTE ESTUDIO.

AUTOR(ES) REFERENCIA	DROGA USADA	DOSIS DIARIA	TIPO DE PACIENTES	Nº DE CASOS	RESULTADOS OBTENIDOS
Zimmerman y col. (11)	DDD comercial	1—5 g.	Ca. mama Ca. próstata	8 2	Disminución de 17 KS en orina.
Eucalosi y col. (10)	DDD comercial	1—5 g.	Ca. mama avanzado	4	Disminución mar- cada de función S.R. en dos casos.
Nichols (27)	op'DDD	5 g.	Ca. mama	?	Negativos.
Presente	trabajo op'DD al 80 por ciento	5—10 g.	Ca. mama avanzado	5	Disminución de 17 KS y 17 OH en orina.

gieren que bajo las condiciones de tratamiento de nuestros casos, la zona glomerulosa, que a través de la aldosterona interviene en la homeostasis de estos electrolitos, no sufrió alteraciones significativas.

La droga produjo en todos los casos después de cinco a diez días de tratamiento anorexia, náuseas, vómitos y diarreas. En forma menos constante se presentó cefalea, mareos y astenia de variable intensidad. En tres casos fue necesario suspender el tratamiento temporalmente para reiniciarlo con dosis menores. Estos efectos tóxicos son semejantes, aunque en menor grado a los que se presentan en la intoxicación crónica por DDT (28) y probablemente obedecen a los mismos mecanismos. La astenia muscular, atribuible en parte al efecto de la droga sobre la suprarrenal, puede ser debida también a inhibición de la enzima lacticodehidrogenasa muscular, que de acuerdo a nuestras observaciones (29) en cuyes y conejos, es inhibida por el DDD.

La administración del DDD no causó modificaciones significativas en la fórmula leucocitaria, ni en los valores de hemoglobina y creatinina. Tampoco se observaron cambios en los valores de bilirrubina, ni en la relación albuminas/globulinas. Las trans-aminasas glutámico oxalacético y glutámico pirú-

TABLE 4.— PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA EN CINCO PACIENTES CON CARCINOMA AVANZADO DE LA MAMA Y TRATADOS CON op'DDD.

	CASO N° 1		CASO N° 2		CASO N° 3		CASO N° 4		CASO N° 5	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Por ciento de retención de B.S.P.	8.7	10	27	27	10	32	39	52	8.7	12.5
Cefalina	—	±	—	3+	—	—	—	—	+	—
Colesterol										
Fosfatasa alcalina	2	2.5	2	2.4	1.4	4.8	0.9	1.2	0.8	1.4
S.G.O.T. us.	18	120	26	39	32	280	22	55	28	35
S.G.P.T. us.	1.6	84	29	44	21	224	18	55	17	71
Bilirrubina mg. %	0.6	—	1.2	0.6	1.1	0.6	1.0	0.8	0.9	1.2
Relación Albúminas Globulinas	1.6	1.3	1.3	1.6	1.4	1.4	1.2	1.2	1.5	1.8

A = Antes del tratamiento.

B = Después o al finalizar el tratamiento.

vico mostraron tendencia a aumentar en los cinco casos, alcanzando en dos de ellos valores anormalmente altos. La fosfatasa alcalina también mostró tendencia al aumento discreto sin llegar en ningún caso a sobrepasar los valores considerados normales. La retención de BSP mostró aumento significativo en dos casos; uno de los cuales tenía retención anormal antes del tratamiento. (Tabla 4).

El efecto tóxico del DDD sobre el hígado, encontrado por Nelson en perros (2) y negado por Brown (4) no puede afirmarse en seres humanos, ni negarse, con los resultados obtenidos en el presente estudio. Las pruebas consideradas tradicionalmente como índice de la función hepática no fueron alteradas con el tratamiento y la función excretoria del hígado, medida con la prueba de BSP, estuvo disminuída sólo en dos de las cinco pacientes estudiadas y en una de ellas esta anomalía existía desde antes del tratamiento. Por otra parte, las transaminasas séricas aumentaron en todas las pacientes, en dos de ellas con cifras francamente por encima de lo normal; el significado de este aumento es difícil de establecer, pues, cabe la posibilidad de que sea producido, no por daño hepático, sino por los cambios degenerativos inducidos por la droga sobre la corteza suprarrenal. Por último, debemos considerar que la alteración de estas pruebas puede ser debido a la evolución natural de la enfermedad.

De los cinco casos tratados, en tres la enfermedad continuó progresando, en uno permaneció estacionaria y el otro demostró mejoría objetiva al tratamiento. (Tabla 1).

En la figura 1 puede observarse el caso N° 5 antes del tratamiento, se trata de un carcinoma inflamatorio de la mama. Esta paciente recibió tratamiento durante 121 días tolerando la droga bastante bien; en la figura N° 2, que corresponde al mismo caso después de 69 días de tratamiento, se comprueba que la lesión había progresado. En la figura 3 se observa al caso N° 1 el cual presentaba una recurrencia de cáncer de la mama después de un año de tratamiento quirúrgico precedido de roengenterapia. La figura 4 corresponde al mismo caso después de 30 días de tratamiento, observándose mejoría objetiva consistente en aplanamiento y reducción del tamaño de la lesión. Esta paciente mostraba intolerancia a la droga por lo cual se suspendió el tratamiento para reemplazarlo por la adrenalectomía quirúrgica.

Aunque aparece evidente que el op'DDD es capaz de deprimir la función de la glándula suprarrenal humana, sin embargo, parece que esta depresión parcial, a las dosis usadas, no es capaz de producir cambios favorables en la evolución del cáncer mamario semejantes a los que pueden obtenerse con la adrenalectomía bilateral.

Probablemente la mayor limitación de la droga radica en la intolerancia que produce en el paciente y que impide administrar una dosis suficiente y por un período de tiempo adecuado; o tal vez, que el vehículo de administración, tabletas o cápsulas, no sea el más adecuado, ya que nosotros pudimos confirmar que, tanto en el humano como en el perro, la administración de la droga en aceite ocasiona una presentación más temprana e intensa de los síntomas tóxicos.

Los efectos tóxicos, que al impedir una dosificación más elevada de op'DDD, no permiten obtener una supresión total de la función cortico-suprarrenal, no hacen recomendable, a la luz de la experiencia actual, el uso de esta droga como un agente quimioterápico efectivo en el tratamiento del cáncer mamario. El haber avanzado en el conocimiento de su mecanismo de acción (30) y la posibilidad de encontrar otros isómeros con igual o mayor efecto inhibitorio sobre la corteza suprarrenal pero con menor efecto tóxico que permita la mejor tolerancia de la droga, tal como se vislumbra con el descubrimiento del nuevo isómero mp'DDD (31); permiten augurar una beneficiosa expansión del conocimiento sobre estos compuestos.

S U M A R I O

Cinco casos de cáncer avanzado de la mama han sido tratados con una droga, que contiene 80% de op'DDD. Todos los casos disminuyeron su función cortico-suprarrenal sin llegar a desaparecer dicha función. Se observaron efectos tóxicos consistentes en anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, mareos y astenia. Por el presente trabajo no se puede excluir, ni afirmar, el que la droga usada produzca daño hepático. De los cinco casos tratados, en tres de ellos la enfermedad progresó, en uno permaneció estacionaria y en otro se obtuvo mejoría objetiva.

S U M M A R Y

Five cases with advanced carcinoma of the breast have been treated with op'DDD. In all instances the urinary excretion of 17 KS and 17 OH was diminished but not abolished. The toxic effects were nausea, vomiting, diarrhea, headache, dizziness and weakness. From the present study it is not possible to conclude on the effect of the drug upon the hepatic function.

In three of the five cases, progression of the disease was observed, in one case the lesion remained stationary during the treatment and in the other one an objective improvement was obtained.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—NELSON, A.A., & WOODWARD, G. *Fed. Proc.*, 7: 277, 1948.
- 2.—NELSON, A. A., & WOODWARD, G. *Arch. Path.*, 48: 387, 1949.
- 3.—FINNEGAN, J.K., HAAG, H.B., & LARSON, P.S. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 72: 357, 1949.
- 4.—BROWN, J.H.U., GRIFFIN, J., SMITH, R., & ANASON, A. *Metabolism*, 5: 594, 1956.
- 5.—CUETO, C., & BROWN, J.H.U. *Endocrinology*, 62: 326, 1958.
- 6.—CUETO, C., & BROWN, J.H.U. *Endocrinology*, 62: 334, 1958.
- 7.—NICHOLS, J., & GARDNER, L.I. *J. Lab. & Clin. Med.*, 37: 229, 1951.
- 8.—BROWN, J.H.U., SMIT, R. & GRIFFIN, J. *Metabolism*, 4: 542, 1955.
- 9.—BROWN, J.H.U., PREDY, J.R.K., BROWN, C.H. & HALLMAN, B.L. *Lancet* 6: 1208, 1959.
- 10.—BUICAIROSSI, P., GRATTAROLA, R., & CATANIA, U.C. *Tumori Milano*, 44: 65, 1958.
- 11.—ZIMMERMAN, B., BLOCH, H.S., WILLIAMS, W.L., HITCHCOK, C.R., & HOELSCHER, B. *Cáncer*, 9: 940, 1955.
- 12.—BERGENSTAL D.M., LIPSETT, M.B., MOY, R., & HERTZ, R. *Tr. A. Am. Physicians*, 72: 341, 1959.
- 13.—BERGENSTAL, D.M., HERTZ, R., LIPSETT, M.B. & MOY, R.H. *Ann. Int. Med.*, 53: 672, 1960.
- 14.—SOUTHREN, A.L., WEISENFELD, S., LAUFER, A. & GOLDNER, M.G. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 21: 201, 1961.
- 15.—VESTERGAARD, P. *Acta Endocrinológica*, 8: 193, 1951.
- 16.—SILBER, R.H. & PORTER, C.C. *J. Biol. Chem.* 210: 353, 1954.
- 17.—ROMANOFF, L.P., RODRIGUEZ, R.M., SEELYE, J.M. & PINCUS, G. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 17: 777, 1957.
- 18.—ROSENTHAL, S.M., & WHITE, E.C. *J.A.M.A.*, 81: 112, 1925.
- 19.—MATEER, J.G., BALTZ, J.L., MARION, D.F. & McMILLAN, J.M. *J.A.M.A.*, 121: 723, 1943.
- 20.—HANGER, F.M. *Tr. A. Am. Physicians*, 53: 148, 1938.
- 21.—HANGER, F.M. *J. Clin. Investigation*, 18: 261, 1939.
- 22.—BODANSKY, A. *J. Biol. Chem.*, 101: 093, 1933.
- 23.—MALLOY, E. *J. Biol. Chem.*, 119: 481, 1937.
- 24.—GORNALL, A.G., BORDAWILL, C.J. & DAVID, M.M. *J. Biol. Chem.*, 177: 751, 1949.
- 25.—REITMAN, S. & FRANKEL, S. *Am. J. Clin. Path.*, 28: 56, 1957.
- 26.—RENOLD, A.E., JENKINS, S., FORSHAM, P.H. & THORN, G.W. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 12: 763, 1952.
- 27.—NICHOLS, J. En "The Adrenal Cortex" por H.D. Moon, Ed. Paul B. Hoeber, Inc., 1961.
- 28.—MÜLLER, P. En "DDT", Stuttgart, 1955.
- 29.—CAZORLA, A., HUAMAN, I. & BIOLA, V. Manuscrito en preparación.
- 30.—CAZORLA, A. & MONCLOA, F. *Science*, 136: 047, 1962.
- 31.—NICHOLS, J., PRESTLEY, W.F. & NICHOLS, F. *Current Therapeutic Research*, 3:266, 1961.