

LA NOSTRA EXPERIÈNCIA AMB L'ACETAT DE MEDROXIPROGESTERONA EN EL TRACTAMENT DE L'ADENOCARCINOMA DE L'ENDOMETRI

J. M. LAILLA i VICENS*

Paraules Clau: —Adenocarcinoma d'endometri. —Hormonoteràpia. —Diabetis i Progestàgens.

OUR EXPERIENCE OF MEDROXIPROGESTERONE ACETATE IN THE TREATMENT OF ADENOCARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM

The efficacy of treatment with medroxyprogesterone is evaluated in a group of 75 patients with carcinoma of the endometrium. The low incidence of secondary effects of this treatment is discussed, and the improved prognosis which it represents with regard to untreated patients.

INTRODUCCIÓ

L'adenocarcinoma d'endometri és sens dubte una de les neoplàsies ginecològiques que ha experimentat més increment en els darrers anys i ocupa el primer lloc quant a incidència dels nous càncers ginecològics en els dos últims anys, pel davant fins i tot del coll uteri.

És coneguda l'evolució natural de l'adenocarcinoma d'endometri i no existeixen discrepàncies importants quant al seu tractament pels diferents grups de treball dedicats a aquest tema; però la sensació d'haver arribat a un límit de possibilitats terapèutiques ha promogut la búsqueda de tractaments coadjuvants que millorin l'esperança de vida d'aquestes pacients.

L'hormonoteràpia, experimentada des de punts de vista discordants i amb diferents components, cal incloure-la dintre aquestes terapèutiques i, per això, volem exposar la nostra experiència amb l'acetat de medroxiprogesterona (MPA) en l'adenocarcinoma d'endometri.

MATERIAL I MÈTODES

El present estudi s'ha realitzat en la Unitat d'Oncologia Ginecològica del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital Clínic de Barcelona (Prof. GONZÁLEZ MERLO i Prof. IGLESIA GUIU), en el qual, des del 1980, hem introduït el MPA en els protocols de tractaments de l'adenocarcinoma d'endometri.

La utilització del MPA ha estat realitzada solament en els estadis I i II, i en graus de diferenciació histològica I/III i II/III. En els casos d'adenocarcinomes avançats (estadis III i IV) la indicació d'hormonoteràpia ha estat realitzada amb criteris molt estrictes i valoració individualitzada del cas, per la qual cosa no els incloem en el present treball.

El nombre total de pacients considerades en estadi I i II

NUESTRA EXPERIENCIA CON EL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA EN EL TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

Se estudia la efectividad del tratamiento con medroxiprogesterona en un grupo de 75 enfermas afectas de adenocarcinoma de endometrio. Se comenta la baja incidencia de efectos secundarios de este tratamiento, y la mejora que supone en el pronóstico respecto a las enfermas no tratadas.

es manifesta a la taula I i el nombre total de malalties tractades amb hormonoteràpia ha estat de 75 (20 pacients excloses per contraindicació mèdica).

TAULA I

DISTRIBUCIÓ DE LES PACIENTS EN ELS ESTADIS I i II D'ADENOCARCINOMA D'ENDOMETRI

		G.I/III: 18 pacients
	Estadi I a (62 pacients)	G.II/III: 27 pacients
		G.III/III: 17 pacients
Estadi I (92 pacients)		
	Estadi I b (30 pacients)	G.I/III: 5 pacients
		G.II/III: 9 pacients
Estadi II 36 pacients		G.III/III: 16 pacients

En l'estadi I-a, G-I considerem cirurgia (histerectomia total amb doble anexectomia) el tractament d'elecció, mentre que, en els estadis I-a, G-II i I-b, G-I i I-b, G-II, es contempla la curieteràpia endocavitària com a pas previ a la cirurgia. En l'estadi II la cirurgia és més radical amb la realització d'un Wertheim Meigs.

La radioteràpia externa en l'estadi I vindrà indicada per la invasió miometrial (el grau III no s'inclou en aquest treball), i en l'estadi II es tindrà també en compte l'afectació dels parametris i dels ganglis limfàtics.

L'hormonoteràpia la indiquem solament en conèixer el resultat histopatològic del raspap fraccionat i el grau de diferenciació histològica mentre es prepara la malalta per al tractament que li correspongui segons el protocol. La dosi utilitzada és de mil mg. dia, per via intramuscular profunda, durant 10 dies; posteriorment, la mateixa dosi administrada setmanalment durant un any.

Els criteris per excloure una pacient del tractament hormonal es poden veure a la taula II.

RESULTATS

El nombre total de les pacients tractades amb hormonoteràpia de forma coadjuvant ha estat de 75 en estadis I i II

* Professor Titular d'Obstetrícia i Ginecologia. Departament d'Obstetrícia i Ginecologia. Prof. González Merlo i Prof. Iglesias Guiu. Hospital Clínic. Universitat Central. c/ Villarroel n.º 170. Barcelona 08011. Correspondència. Dr. J. M. Lailla Vicens. c/ Farmaceutic Carbonell, 43, 6.º 4.ª. Barcelona 08034

TAULA II

CRITERIS D'EXCLUSIÓ DEL TRACTAMENT AMB MPA

- Edat superior a 75 anys.
- Malaltia cardíoc-vascular coneguda.
- Diabetis no insulino-dependent.
- Tumor indiferenciat.

d'adenocarcinoma de l'endometri, cosa que representa el 78.9% de les pacients amb possibilitat de tractament.

Els efectes secundaris els podem considerar escassos, si tenim en compte la valoració de l'acció del producte hormonal; així ho manifestem a les taules III i IV.

TAULA III

EFFECTES BENEFICIOSOS DEL MPA

- Augment del "performance status"
- Augment del desig de menjar.
- Augment de pes corporal.
- Millora de les infeccions i lesions necròtiques postirradiació.
- Disminució del dolor.
- Manteniment de les xifres de leucòcits i plaquetes si es fa quimioteràpia.
- Facilita la dissecció quirúrgica.
- Disminueix la incidència de metàstasis o recidives en cúpula vaginal.

TAULA IV

EFFECTES SECUNDARIS DEL MPA

- Abscessos glutis 10 - 15%
 - Lleugers tremolors 10%
 - Ramps 10 - 12%
 - Hemorràgies genitals 2 - 5%
 - Tromboflebitis 2 - 5%.
- En pacients quirúrgiques augmenta el temps d'ili paralític i el risc d'embòlia.

Volem fer una referència especial al fet observat de l'efecte diabetogen que té en un nombre reduït de dones (6 casos, 8.5%, amb reversibilitat a la normalitat als 3 mesos de parar la medicació).

Aquest efecte diabetogen ha coincidit amb xifres de cortisol molt baixes, cosa que demostraria l'acció frenadora a nivell suprarenal, dada que s'ha observat en una de les nostres malaltes (taula V).

TAULA V

EFFECTE DIABETOGEN DEL MPA

	Basal	60 min.	90 min.	12 min.
Corba Glucèmia Abans MPA.	88	112	133	110 mg %
Cortisol	---			
Corba Glucèmia durant MPA.	94	229	208	149 mg %
Cortisol	1.1 ng %			
Corba Glucèmia després MPA.	96	194	162	125 mg %
Cortisol	4.9 ng %			

Referent als resultats sobre la supervivència de les pacients tractades amb hormonoteràpia, en relació amb

les no tractades, formades per un grup control històric, amb el mateix protocol terapèutic, i en tractar-se de dos grups homogenis, podem afirmar els beneficis de l'esmentada terapèutica a curt termini (màxim 3 anys) ja que, amb temps més extensos, la casuística no ens permet valoracions amb fidelitat estadística.

DISCUSSIÓ

Des dels primers treballs de KIRSNER¹, fent servir compostos amb acció progesterònica en el tractament de la hiperplàsia d'endometri, fins els nostres dies, que emprem aquestes substàncies com a terapèutica de processos ja neoplàstics, l'evolució no ha estat tan espectacular com caldria esperar dels primers resultats.

El concepte de receptor hormonal esteroide de FOLCA², així com el coneixement de l'acció dels gestàgens i antiestrògens en les cèl.lules, donats per HORWITZ³ i els estudis de SATYASWAROOP⁴ sobre la diferenciació cel.lular de les cèl.lules endometrials i la seva densitat en receptors hormonals, han servit essencialment per explicar raonadament els efectes que s'han comprovat en Clínica, però fins ara no han estat determinants de canvis en les pautes i mètodes seguits en la major part de clíniques ginecològiques.

La indicació del MPA en adenocarcinomes de l'endometri, estadis I i II de la F.I.G.O. i graus de diferenciació I i II sembla fora de tota discussió i els resultats avalen la seva utilització.

Segons el nostre parer, és important tenir present que amb aquests estadis inicials el MPA actuarà de forma coadjuvant en protocols terapèutics basats essencialment en la cirurgia i la radioteràpia i el principal avantatge que ens aporta l'hormonoteràpia és que la seva utilitat es pot fer de manera simultània amb altres tractaments millo- rant, fins i tot, la resposta de la pacient.

Pel que fa al servei que ens pot donar el MPA en el tractament dels adenocarcinomes d'endometri, de grau avançat, és més discutit. KELLEY i BAKER⁵, descriuen una sèrie de pacients a les quals solament els era possible la utilització de radioteràpia per la invasió de la neoplàsia i observaren com el MPA, féu una regressió important de la lesió.

Més recentment, REINFENSTEIN⁶ assenyala haver obtingut una resposta objectiva en el 37% de pacients d'un grup de 314 dones tractades amb hormonoteràpia, que no milloraren després del tractament habitual, amb cirurgia. En un 30% es dona regressió de lesions progressives i en un 7% detenció de la seva evolució; el terme mitjà de supervivència va ser quatre vegades més gran que el de les pacients no tractades amb MPA.

Aquesta visió tan optimista no és compartida per tots els autors, entre els quals modestament ens trobem. Així KAUPPILA⁷ considera que l'hormonoteràpia en l'adenocarcinoma d'endometri avançat no millora la supervivència, tant sols allarga l'interval lliure de la malaltia. Per la nostra banda afegiríem que també millora la qualitat de vida, pel seu efecte anabòlic i antiàlgic.

Els resultats aconseguits per nosaltres en la nostra sèrie i exposats amb anterioritat, s'adapten totalment als referits per altres autors, i només canvien els percentatges atribuïbles a l'error biològic i individual.

Com hem dit abans, no s'ha fet servir el MPA en els estadis avançats sinó que s'ha individualitzat cada cas i

la seva indicació ha estat més en la línia de KAUPPILA, o sigui buscant un major interval lliure. Aquest és el motiu pel qual no considerem els resultats en els estadis mencionats.

Referent als efectes secundaris de l'esmentada hormoneràpia són els exposats en la utilització de derivats de la progesterona a dosis elevatòries, però ens cal afirmar que aquests efectes no ens han compromès mai, per si mateixos, la vida de la malalta.

Voldriem fer una crida sobre l'efecte diabetogen que es podria presentar en algunes pacients, donada la freqüència d'adenocarcinomes d'endometri entre les dones i el fet que alguns dels autors, com BATELLI⁸, assenyalen les diabetis entre les condicions que afavoreixen la resposta al MPA.

No podem establir en aquest moment criteris de selecció per conèixer dones que presentaran una alteració en el metabolisme dels hidrocarbons, però posarem especial interès en la utilització del cortisol com a paràmetre bioquímic de valoració de l'efecte del MPA, ja que només hem vist corbes patològiques de glucèmia en malaltes amb xifres de cortisol per sota de 5 ng/ml. No és vàlid el control únic de la glucèmia basal per al seguiment d'aquestes pacients.

No tenim cap explicació raonada i provada per aquests fets; sols coneixem els treballs de LEIS⁹ i VAN VEELEN¹⁰, en la mateixa línia que el nostre i que es troben en el mateix punt de discussió.

RESUM.— S'estudia l'efectivitat del tractament amb medroxiprogesterona en un grup de 75 malaltes afectes d'adenocarcinoma d'endometri. Es comenta la baixa

incidència d'efectes secundaris d'aquest tractament, i la millora que suposa en el pronòstic respecte a les malaltes no tractades.

BIBLIOGRAFIA

1. KIRSNER R.W., GRIFFITH G.T., GRAIG J.M.: Use of progestational agents in the management of the endometrium. *Cancer* 1965; 18: 1563.
2. FOLCA P.J., GLASKOCK r.e., IRVINE W.T.: Studies with tritium labelled hexoesterol in advanced breast cancer *Lancet*, 1961; 2: 796.
3. HORWITZ K.B., MCGUIRE, W.L.: Estrogen control of progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J. Biol. Chem.* 1978; 253: 2223.
4. SATYASWAROOP P.G., MORTEL, R.: Endometrial carcinoma. An aberration of endometrial cell differentiation. *Amer J. Obstet. Gynec.* 1981; 140: 620.
5. KELLEY R.M., BAKER, W.H.: The role of progesterone in human endometrial cancer. *Cancer Res.* 1965; 25: 1190.
6. REINFENSTEIN, E.C.: Hydroxiprogesterone caproate therapy in advanced endometrial cancer. *Cancer.* 1971; 27: 485.
7. KAUPPILA, A., JANNE O., KUJANSUU, E., VIHKO R.: Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with a combined cytotoxic therapy; predictive value of cytosol estrogen and progesterin receptor level. *Cancer* 1980; 46: 2162.
8. BATELLI, SACCANIG., SACANNI J.P., i cols.: Hormonal therapy associated with combination chemotherapy in the treatment of advanced endometrial cancer. *Procc. International Symposium on medroxyprogesterone acetate.* Geneve. pp 397 1982.
9. LEIS D., BOTTERMANN, P., ERMCKER R.: The influence of high doses of oral medroxyprogesterone acetate on glucose tolerance, serum insulin levels and adrenal response to ACTH. *Arch. Gynecol.* 1980; 230: 9.
10. VAN VEELEN, H., WILLEMSE P.H.P., SLEIJFER D.T.: Adrenal suppression by oral high dose medroxyprogesterone acetate in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984; 12: 83.

Ann Med (Barc), 1985, 71: 281-283