

A. J. Rodríguez-Oliver,  
M.<sup>a</sup> D. Fresneda,  
M.<sup>a</sup> C. Sanabria,  
S. Menjón Beltrán,  
M.<sup>a</sup> A. Calderón,  
M. A. Díaz,  
A. J. Herruzo Nalda

# Resultados del tratamiento con acetato de megestrol en el cáncer de mama metastásico

## SUMMARY

*We present a retrospective study of 37 patients with metastatic breast cancer treated with megestrol acetate.*

*Overall response and duration is evaluated in all patients according to a series of variables such as menstrual status, hormonal receptors content in the primary tumor and site of metastasis.*

*We find the best response rate in patients with soft tissue metastasis (skin and lymph nodes) and bone involvement: 33.3% and 30.8% respectively.*

*We find no different response rates whether hormonal receptors were positive or negative. Although not statistically significant we do observe a trend to better results in patients with positive progesterone receptor.*

*Considering the advanced stage of disease in this patients we stress the gain in quality of life attained with the treatment. According to the subjective criteria of ECOG (WHO, 1982) 13.7% of women attained score 0 and 56.7% score 1.*

*Treatment tolerance was good with weight-gain being the most frequent side effect observed (17% of patients).*

*Mean survival was 15.2 months (range 2-64) with an overall 24 months actuarial survival of 32.4%.*

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Virgen de las Nieves. Granada.

Correspondencia:  
Antonio J. Rodríguez Oliver.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Virgen de las Nieves.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2.  
18014 Granada.

*Palabras clave*

*Cáncer de mama metastásico.*

*Key words*

*Metastatic breast cancer.*

## INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia más común de las mujeres y el más frecuente de los tumores hormonodependientes.

El precursor del tratamiento endocrino en el cáncer de mama fue Beatson (1895) al comprobar las remisiones logradas con la ovariectomía. En los últimos años la terapéutica hormonal ha adquirido progresiva importancia al haberse mostrado capaz de producir mucha menos morbilidad y efectos secun-

darios, así como lograr una regresión significativa del tumor en el 30% de las mujeres no seleccionadas con cáncer de mama avanzado.<sup>1,3</sup>

El descubrimiento de los receptores esteroideos ha permitido una definición de los tumores hormonodependientes y una mejor selección de las pacientes, pues cuando son positivos, se alcanza un 55% de respuestas.<sup>4,5</sup>

Clásicamente, se han dividido 4 grupos de terapia hormonal: ablativa (ovariectomía), aditiva (estróge-

nos, progestágenos, andrógenos), competitiva (antiestrógenos) e inhibitoria (aminoglutetimida, análogos del LH RH).

Los progestágenos más empleados en la actualidad son el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol. Generalmente se utilizan como terapéutica hormonal de segunda línea y en la mayoría de las ocasiones con intención paliativa.

El acetato de megestrol es un progestágeno sintético de alta potencia que presenta actividad antiandrogénica y antiestrogénica. Su mecanismo de acción no es bien conocido, se supone que actúa a nivel de los receptores de estrógenos disminuyendo su cantidad; a nivel celular es posible que produzca inhibición de la mitosis.<sup>6,7</sup>

Tanto la medroxiprogesterona como el acetato de megestrol se emplean ampliamente a altas dosis en el tratamiento de la paciente terminal y se refieren respuestas semejantes con ambos,<sup>6</sup> aunque la toxicidad debida al acetato de megestrol es algo más baja.<sup>8</sup>

Presentamos un estudio retrospectivo realizado en 37 pacientes en el que se evalúa el tratamiento hormonal con acetato de megestrol en el cáncer de mama metastásico. La dosis utilizada fue de 320 mg al día.

## MATERIAL Y METODOS

Las pacientes se seleccionaron en la Unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Regional Virgen de las Nieves de Granada desde enero de 1989 hasta diciembre de 1992. Las características de la muestra son las siguientes: la edad media es de 59 años (rango de 39-83 años), el estado menstrual en el diagnóstico inicial era premenopáusico en 8 pacientes (21,6%) y postmenopáusico en 29 (78,4%), aunque todas las pacientes iniciaron el tratamiento con acetato de megestrol cuando eran ya menopáusicas.

Este tratamiento se comenzó al aparecer metástasis del cáncer de mama o progresión tumoral con otros tratamientos. La localización de dichas metástasis fue la siguiente: 15 casos en tejidos blandos (40,6%), 13 a nivel óseo (35,1%), 3 en vísceras (8,1%) y 6 con metástasis en varias localizaciones (16,2%).

Treinta y una pacientes recibieron tratamiento con tamoxifeno previamente, 21 tratamiento con quimioterapia y 17 recibieron ambos.

Para evaluar la respuesta al tratamiento con megestrol se usaron los criterios de la UICC, adoptados por la OMS en 1980.

Para la valoración subjetiva o calidad de vida de las pacientes se empleó la escala propuesta por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que puntúa como 0 cuando no existe ninguna restricción en los quehaceres de la paciente; 1, cuando tiene que limitar actividades que requieren esfuerzo; 2, si necesita quedarse en la cama durante menos del 50% de las horas de vigilia; 3, cuando la paciente sólo puede cuidarse en parte, y 4, cuando queda en invalidez total.

Los receptores hormonales fueron evaluados en el momento del diagnóstico del cáncer de mama mediante el método bioquímico del carbón dextrano, por el cual el carbón absorbe la hormona libre y el dextrano impide la absorción del complejo hormona-receptor al carbón. Se consideran positivos a partir de un nivel superior o igual a 10 fm/mg de proteína.

Para la comparación de frecuencias se utilizó el test de la Chi cuadrado y para la estimación de supervivencia el método actuarial de Kaplan y Meier.

## RESULTADOS

Siguiendo los criterios de la UICC hemos encontrado 11 respuestas objetivas (29,7% de las pacientes): 4 remisiones completas y 7 parciales. Hubo 14 casos en los que la enfermedad se estabilizó (37,8%) y 12 casos de progresión tumoral (32,5%).

La respuesta subjetiva fue muy positiva: 5 pacientes (13,7%) presentaban una puntuación 0, manteniendo dicho status un tiempo medio de 5,6 meses; 21 (56,7%) puntuación 1, con una duración media de 8,9 meses; 7 (18,9%) puntuación 2, con duración media de 7 meses, y 4 (10,7%) puntuación 3, con una duración media de 9,2 meses (tabla I).

Con respecto a la localización de las metástasis hemos observado mayor índice de respuestas objetivas en tejidos blandos (33,3%) y huesos (30,8%).

Según la cuantificación de los receptores hormonales (fig. 1), las respuestas fueron las siguientes: cuando los receptores de estrógenos eran negativos (19 pacientes) obtuvieron respuesta objetiva 6 pacientes (31,5%). Cuando los receptores para estrógenos eran positivos (18 pacientes), la respuesta fue similar (27,7%); diferencias no significativas. De 9 pa-

TABLA I  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON MEGESTROL. CRITERIOS SUBJETIVOS. ESCALA ECOG (1982)

Puntuación	N.º	Duración media (meses)
0	5	5,6
1	21	8,9
2	7	7,0
3	4	9,2

cientes con receptores a progestágenos positivos respondieron 4 (44,4%) frente a una respuesta del 25% en las 28 pacientes en que dichos receptores eran negativos, igualmente sin significación estadística.

Los efectos secundarios del tratamiento fueron leves, siendo el más frecuente el aumento significativo de peso (> 5 kg), presente en el 27% de las pacientes, seguido en orden de frecuencia por temblor (6%) y aumento de glucemia (3%). No fue necesaria la retirada del fármaco en ningún caso.

La supervivencia actuarial a los 12 y 24 meses fue del 73,9 y 32,4%, respectivamente.

## DISCUSION

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, a veces de evolución lenta. No se ha comprobado que el logro de remisiones espectaculares con tratamientos agresivos vayan acompañadas de unas supervivencias más largas. La tendencia actual es encontrar esquemas terapéuticos eficaces, pero sin efectos colaterales importantes y que consigan mejor calidad de vida.

Entre los fármacos que cumplen la premisa anterior se encuentran los progestágenos (acetatos de medroxiprogesterona y de megestrol). La tasa de respuestas al primero es mayor si se utilizan dosis altas donde los efectos secundarios son mayores, mientras que con el megestrol la tolerancia es mayor y su efecto secundario más frecuente (ganancia moderada de peso) es muy útil para mejorar la calidad de vida, sobre todo en pacientes cancerosos terminales.

En este estudio que presentamos hemos observado que el tratamiento con acetato de megestrol es efectivo en el cáncer de mama metastásico. Hemos obtenido un 29,7% de respuestas objetivas, cifra concordante con los resultados publicados en la lite-

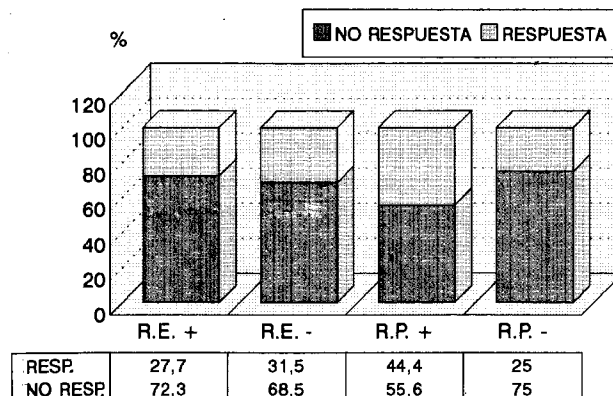


Fig. 1. Respuesta al megestrol según receptores hormonales.

ratura.<sup>2, 3, 9</sup> Al unir las respuestas completa, parcial y la estabilización, se llega al 67,5%, que es superior a la que se encuentra en la bibliografía.<sup>4, 7, 10</sup>

Según la localización de las metástasis, la de tejidos blandos y la ósea cursaron con mayor índice de respuestas, dato referido por otros autores.<sup>8, 11</sup>

En nuestras pacientes no hemos observado una clara diferencia de respuesta entre las que presentan receptores de estrógenos positivos o negativos. En muchos ensayos<sup>8, 9, 10</sup> el mayor impacto de respuesta se atribuye a la presencia de receptores hormonales. Clark et al. evaluaron el papel de los receptores de progestágenos aduciendo que su presencia es más significativa que la de los receptores de estrógenos para predecir el tiempo libre de enfermedad,<sup>12</sup> hecho que hemos observado nosotros y otros autores, como Johnson et al.<sup>13</sup>

Si bien es cierto que debe considerarse el contenido de los receptores hormonales en el cáncer primario o recidivante, debemos tener en cuenta que esta determinación es simplemente un dato más en la complicada bioquímica subcelular del cáncer de mama; igualmente puede ocurrir un eventual escape de la regulación hormonal, ya que el contenido de receptores en la metástasis no tiene por qué ser el mismo que en el cáncer primario, más aún en pacientes multitratadas.

Queremos destacar la considerable respuesta obtenida en la calidad de vida de las pacientes. En nuestro estudio el 70,2% de las pacientes presentaron y lograron mantener buenas puntuaciones de «performance status». Este es el objetivo principal en el tratamiento del cáncer de mama metastásico:

mejorar, o al menos conservar, el estado vital de la paciente. La hormonoterapia actual, y en especial el acetato de megestrol, ofrece interesantes resultados en amplios grupos de enfermas.

En resumen, el acetato de megestrol es un fármaco muy bien tolerado, con una tasa de respuestas similar a otros productos semejantes y que produce un beneficio importante en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico.

## RESUMEN

Presentamos un estudio retrospectivo realizado en 37 pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con acetato de megestrol. En todas las pacientes se evaluó la respuesta y su duración, globalmente y en relación con una serie de variables, como estado menstrual, presencia de receptores hormonales en el tumor primario y localización de las metástasis.

Encontramos el mejor índice de respuestas en pacientes con metástasis en tejidos blandos (dermis y ganglios) y huesos: 33,3 y 30,08%, respectivamente.

En cuanto a los receptores hormonales no hallamos diferencia de respuesta cuando los receptores de estrógenos eran positivos o negativos. Sí observamos mayor porcentaje de resultados positivos en pacientes con receptores de progestágenos positivos, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Dado el estadio avanzado de la enfermedad en estas pacientes, subrayamos la mejoría lograda en la calidad de vida. Para ello seguimos los criterios subjetivos de la ECOG (OMS, 1982): 13,7% de las pacientes presentaron puntuación 0 y el 56,7% puntuación 1.

La tolerancia al tratamiento fue buena. El efecto colateral más frecuente fue el aumento de peso (27% de las pacientes).

La supervivencia media de las pacientes fue de 15,2 meses (rango: 2-64), con una supervivencia actuarial a los 24 meses del 32,4%.

## REFERENCIAS

1. Pronzato P, Breman F, Amoroso D et al. Megestrol acetate: Phase II study of a single daily administration in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 17 (1): 51-54.
2. Schacter LP, Rozenweig M, Canetta R et al. Overview of hormonal therapy in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 38-46.
3. Smalley RV, Sigal RB, Anderson S. Front-line hormonal therapy for patients with advanced breast cancer: A community oncology research program. *Semin Oncol* 1990; 17: 47-51.
4. Tchekmedyan NS, Tait N, Abrams J et al. High-dose megestrol acetate in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 44-49.
5. Bonomi P, Gale M, Von Roenn J et al. Quantitative estrogen and progesterone receptor levels related to progression-free interval in advanced breast cancer patients treated with megestrol acetate or tamoxifen. *Semin Oncol* 1988; 15: 26-33.
6. Alexieva-Figusch J, Van Gilse MD, Hop J et al. Progestin therapy in advanced breast cancer: Megestrol acetate: An evaluation of 160 treated cases. *Cancer* 1980; 46: 2369-2372.
7. Carpenter JP. Progestational agents in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Res* 1988; 39: 147-156.
8. Madroñal C, Tello JM, Iglesias JM, Modollel A. Hormonoterapia en el cáncer de mama avanzado. En: Modollel A y Lluh A (eds.). *Hormonoterapia y quimioterapia en el cáncer de mama*. Salvat Publicaciones Científicas, S. A. Barcelona, 1989; 27-38.
9. Lundgren S, Lanning PE. Influence of progestins on serum hormone levels in postmenopausal women with advanced breast cancer. *J Steroid Biochem* 1990; 36: 105-109.
10. Wittliff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-635.
11. Johnson P, Bonomi P, Gale M et al. Potential predictors of response to megestrol acetate as initial hormonal therapy in advanced breast cancer. *Clin Oncol* 1990; 9: 128-133.
12. Clark GM, McGuire WL, Huboy CA. Progesterone receptor as a prognostic factor in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 1343-1350.
13. Johnson PA, Muss H, Bonomi P et al. Megestrol acetate as primary hormonal therapy for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 34-37.
14. Wander HE, Nagel GA, Blossey HC et al. Aminoglutethimide and medroxyprogesterone acetate in the treatment of patients with advanced breast cancer. *Cancer* 1986; 58: 1985-1989.