

Hace 55 años

*Ensayo de tratamiento del cáncer cérvico-uterino mediante la progesterona. Estudio clínico, citológico e histológico. Resultados obtenidos**

Dr. Germán GARCÍA
Dra. Julieta C. de LAGUNA
Dr. Gabriel ÁLVAREZ FUENTES

Los antecedentes que han conducido a ensayar el tratamiento, mediante la progesterona, del cáncer del cuello uterino, son los siguientes: OVERHOLSER y ALLEN (11) produjeron en el mono metaplasia escamosa del epitelio glandular del cuello uterino a consecuencia de la prolongada administración de estrógenos. HISAW y LENDRUM (8) demostraron que esta metaplasia inducida por estrógenos puede ser evitada totalmente con la administración simultánea de progesterona. LIPSCHUTS, MURILLO y VARGAS (10) en una larga serie de trabajos, mostraron la producción de fibroides uterinos en el conejillo de Indias (cobayo) mediante la administración de estrógenos; también observaron que la administración simultánea de progesterona impedía la aparición de estos tumores. Este efecto fue calificado por ellos como "acción antitumorigena de la progesterona". GOODMAN (4) describe la disminución en tamaño, de fibromas, en tres enfermas a quienes les fue administrada progesterona.

GARDNER y colaboradores (3) hacen notar cómo el desarrollo de cáncer cérvico-uterino en ciertas estirpes de ratones depende de la administración de estrógenos. HERTZ, LARSEN y TULLNER (7) observan que la progesterona inhibe la proliferación tisular del tracto genital de aves previamente tratadas con estrógenos. Recientemente HERTZ y colaboradores (6) refieren las observaciones recogidas en 17 enfermas de cáncer cérvico-uterino en las que se hizo un tratamiento con

progesterona en dosis que oscilaban entre 2.5 gramos en 10 días y 42.5 gramos en 170 días; la dosis diaria fue, en consecuencia, de 250 miligramos de progesterona en 5 cc. de aceite. Según HERTZ, se observó en los casos descritos regresión de los tumores tanto en forma "visible como palpable". Sin embargo, más bien se trata en este trabajo de impresiones subjetivas, y no de una demostración objetiva de la regresión del tumor, ya que, el único dato de objetividad de las modificaciones del cuello uterino bajo el tratamiento, es una serie de fotografías del mismo en las que se observa un cierto efecto de epitelización superficial. No existen en este trabajo otras pruebas, de tipo histológico, por ejemplo, que demostraran de manera inequívoca el efecto del tratamiento sobre la proliferación tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

La idea directriz de este trabajo fue la de ensayar el tratamiento, por una parte, en enfermas incurables ya que, dada la incertidumbre de su efectividad no nos pareció justificado emplearlo en enfermas con probabilidades de curación; por otra parte, el llevar a cabo el trabajo en estas condiciones implicaba el riesgo de no poder observar clínicamente beneficio alguno, ya que lo avanzado de los casos suponía la inexorabilidad de un resultado fatal. Para obviar este inconveniente y para, al mismo tiempo, conseguir una imagen absolutamente objetiva de la evolución del tumor bajo el tratamiento, decidimos hacer una biopsia cada 7 días y dos tomas semanales del producto de descamación vaginal recogido del fondo del saco posterior y del orificio externo del cuello uterino. De esta suerte, aun-

* Tomado de Ginecología y Obstetricia de México 1952;VII:164-9.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

que la evolución clínica nada nos informara, el control anatómico nos haría saber de los cambios producidos en el tumor, por el tratamiento. Si éstos eran favorables, podría ulteriormente ensayarse el tratamiento de progesterona en enfermas pertenecientes a estadios menos avanzados de la enfermedad.

Este ensayo fue llevado acabo en cinco enfermas del Servicio de Cancerología Ginecológica de la Campaña Nacional Contra el Cáncer, dependiente de la Secretaría de Salubridad y Asistencia e instalado en el Hospital Central Dr. Jesús Alemán Pérez.

La solución oleosa de progesterona (*Prolutón*) utilizada, tenía una concentración de 50 miligramos por cc.; el tratamiento consistió en la inyección diaria, intramuscular, de 5 cc. de solución, es decir, 250 miligramos de progesterona, durante un tiempo máximo de 100 días consecutivos. En un caso, el fallecimiento de la enferma impidió concluir el tratamiento.

Esta enorme serie de inyecciones fue, sin excepción, bien tolerada, siendo absorbida la solución perfectamente, sin que hubiera que lamentar en ningún caso absorción defectuosa o, más aún, formación de abscesos.

El estudio citológico de las enfermas se hizo, fundamentalmente, aprovechando la inocuidad del método, que nos permitió obtener todas las muestras necesarias para el control citológico de la neoplasia y, al mismo tiempo, conocer las modificaciones del epitelio cervical y vaginal durante el tratamiento hormonal, de la misma manera como fue utilizado por dos de nosotros, LAGUNA y GARCÍA (19) y por GRAHAM (5) para determinar la evolución y respuesta de las neoplasias uterinas durante el tratamiento por radiaciones. También, el estudio de la descamación celular, pensamos, podría arrojar algún dato sobre los cambios de la imagen hormonal.

La elección del fondo de saco vaginal posterior y del cérvix directamente, para obtener las muestras de citología está fundamentada en nuestra experiencia, ya que en el primero es más clara la imagen estrogénica y en el segundo es más seguro el diagnóstico de positividad neoplásica. Todos los frotis se obtuvieron con intervalos de cuatro días en el curso del tratamiento.

Las biopsias fueron obtenidas semanariamente durante el curso del tratamiento, fijadas en alcohol absoluto e incluidas en parafina; los bloques de inclu-

sión fueron agotados mediante la técnica de seriación de los cortes y en todos los casos se utilizó hematoxilina-eosina y método de Gallego como coloraciones generales y, ocasionalmente, el método de Best para la demostración de glucógeno.

El producto utilizado fue "*Prolutón*", proporcionado gentilmente por *Química Schering Mexicana*, merced a la intervención del Dr. Francisco Giral a quien expresamos nuestro agradecimiento.

La ejecución de las biopsias fue condicionada en cada caso al tipo y localización topográfica de la lesión, poniendo gran cuidado en recoger fragmentos en las márgenes del tumor para apreciar su mayor vivacidad y conocer los fenómenos reaccionales del estroma; al interpretar los tumores se puso especial atención en los fenómenos de diferenciación celular y en las modificaciones regresivas de sus elementos; en la clasificación por grados se procedió a la manera descrita por BRODERS (1, 2).

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

En el caso C-147 (cuadro 1 y figs. 1 a 5), la enferma recibió la dosis de 250 mgrs. diarios durante los cien días del tratamiento y asistimos durante él a un claro avance de la invasión parieto-vaginal, así como también a un aumento considerable de la infiltración parametrial hasta hacerse una verdadera "pelvis congelada"; también, durante el tratamiento, se produjo aparentemente invasión vesical y fistula vesico-vaginal. La enferma falleció 21 días después de terminado el tratamiento.

El examen citológico al iniciarse el estudio demuestra la existencia de citolisis marcada (fig. 2) y elementos neoplásicos descamados de un Ca. epidermoide grado II. A los 52 días (fig. 3) todavía persiste la imagen de necrosis y es posible demostrar elementos neoplásicos en los frotis. Las observaciones citológicas durante el tratamiento no muestran diferenciación celular, persistiendo el mismo grado citológico II al terminar los cien días (fig. 4).

La evolución histológica del tumor no muestra ningún signo de regresión; por el contrario, asistimos a la disposición escirrosa en cordones profundos (fig. 5), con invasión extensa de las capas musculares y canales linfáticos; es notable el hecho de persistir hasta

Cuadro 1. Características clínicas de cinco enfermas de cáncer cérvico-uterino tratadas con progesterona.

Caso Núm. Iniciales	Edad	N.º de embarazos	Situación menstrual	Grado clínico	Tipo anatómico que condiciona el grado	Diagnóstico citológico	Diagnóstico histopatológico	Tratamiento efectuado	Evolución
C-147 Q.R.A.	50	3	Menopausia a los 44 años	III	Parametrio derecho	Positivo IV	Cárcinoma epidermoide grado III	100 x 250 mgrs. en 100 días consecutivos	Desfavorable. Fallecimiento a los 121 días de iniciado el tratamiento
C-530 H.R.M.	62	9	Menopausia a los 46 años	III	Parametrio derecho	Positivo IV	Cárcinoma epidermoide II-III	100 x 250 mgrs. en 100 días consecutivos	Desfavorable. Fallecimiento a los 148 días de iniciado el tratamiento
C-479 C.A.F.	38	2	Menstrúa actualmente	III	Parametrio derecho	Positivo V	Cárcinoma epidermoide grado II	100 x 250 mgrs. en 100 días consecutivos	Desfavorable. Enferma perdida posteriormente
C-604 J.R.L.	39	5	Menstrúa actualmente	III	Parametrio izquierdo	Positivo V	Cárcinoma epidermoide grado II	51 x 250 mgrs. en 51 días consecutivos	Desfavorable. Fallecimiento a los 51 días de iniciado el tratamiento
C-556 M.R.M.	45	12	Menopausia a los 44 años	III	Parametrio derecho	Positivo V	Cárcinoma epidermoide grado II-III	100 x 250 mgrs. en 100 días consecutivos	Desfavorable. No localizada

el final del tratamiento, las zonas extensas de necrosis, esfacelo y hemorragia intersticial y superficial del tumor. Sólo existen algunos campos aislados del tumor en los que se aprecia un aumento en la eosinofilia del citoplasma de las células tumorales. Se ha conservado en todas las biopsias la misma graduación histológica del tumor (Broders III).

El segundo caso, C-530, (cuadro 1 y figs. 6 a 13), la enferma completó el tratamiento y falleció 48 días después de terminado. La evidente progresión de la neoplasia se puso de manifiesto por una mayor invasión de las estructuras paramatrales y también en dirección vaginal.

Citológicamente antes de iniciar el tratamiento se observa marcada necrosis y abundantes células del tipo "fibroideo" (figs. 7 y 8) efectuándose diagnóstico de Ca. epidermoide grado II. Es notable la desaparición de las células tipo "fibroideo" durante

la segunda semana del tratamiento, persistiendo las imágenes de necrosis; en los frotis posteriores (fig. 9) se encuentra el predominio de células neoplásicas tipo "basal profunda", morfología celular que hemos encontrado regularmente en el carcinoma intermedio (de transición).

Histológicamente grandes zonas del tumor, antes del tratamiento, tienen caracteres de muy escasa diferenciación y recuerdan la disposición de los carcinomas intermedios (fig. 10); no existen en esta biopsia más que algunos grupos celulares con núcleos grandes, irregulares y ocasionalmente monstruosos. En las biopsias posteriores se encuentra ya una clara diferenciación epidermoide (grado II) (fig. 11) y aparecen después del primer mes de tratamiento algunas zonas del tumor con elementos de marcada eosinofilia y aspecto finamente granular del citoplasma. En las últimas biopsias, a los 68 días de iniciado

el tratamiento, existen ya masas redondeadas, de gran eosinofilia, de aspecto granuloso y sucio, con detritos cromáticos aislados o en pequeños grupos, que destacan de manera aparente en el centro de los cordones; estas zonas no muestran nunca estratificación concéntrica a la manera de globos córneos, sino por el contrario, fenómenos de necrosis eosinofílica y granular. También es notable el hallazgo de estas necrosis en los cordones tumorales delgados y profundos, en los que se supone una nutrición suficiente. Estas masas necróticas, tienden finalmente a la colicuación y forman cavidades redondeadas e irregulares en las que quedan elementos linfocitarios y algunas células neoplásicas con núcleos picnóticos entre el contenido granular sucio de la necrosis (figs. 12 y 13). En las dos últimas biopsias persisten los focos de necrosis y colicuación, apareciendo también zonas con imágenes de cornificación (globos córneos).

Caso C-479: se trata de una enferma joven, 38 años, con infiltración parametrial derecha en la que se estableció el diagnóstico citológico e histológico de Ca. epidermoide grado II (cuadro 1, figs. 14 a 21); durante el tratamiento, que se completó en 100 días consecutivos, observamos la necrosis de la masa neoplásica vaginal, con formación de un amplio cráter de comunicación entre las cavidades vaginal y uterina. Además, a pesar de oscilaciones aparentes de la invasión parametrial bilateral debidas, sin duda, a variaciones de los fenómenos inflamatorios sobreañadidos, estas oscilaciones fueron cubiertas por un avance franco y definitivo y una progresión del tumor hacia el sacro.

Citológicamente el diagnóstico de grado no varió durante el tratamiento, persistiendo en todos los frotis, el mismo tipo de células neoplásicas; sólo mencionamos la desaparición de las células epiteliales normales coincidiendo con la aparición de necrosis (figs. 15, 16 y 17).

El estudio histológico de las biopsias demuestra que, a los 60 días de iniciado el tratamiento, aparecen elementos en los cordones tumorales, con marcada eosinofilia citoplásrica (fig. 18), transformándose, en biopsias sucesivas, en focos de necrosis y colicuación, con caracteres semejantes a los ya mencionados en el caso C-530 (figs. 19, 20 y 21); como dato de interés

nos encontramos la cornificación superficial (leucoplasia) en algunos campos del epitelio que reviste parcialmente el tumor.

En el Caso C-604, también se trata de una enferma joven, 39 años, que fallece durante el tratamiento a los 51 días de iniciado y que muestra un curso desfavorable durante el intervalo de observación (cuadro 1; figs. 22 a 24), con gran extensión de la invasión vaginal y parametrial, estableciéndose además una fistula recto-vaginal.

Citológicamente, la malignidad se conserva con imágenes semejantes, Grado II. Persisten las imágenes de necrosis; los frotis fueron positivos hasta el fallecimiento de la enferma (fig. 23).

En este caso se mantienen durante el tiempo de tratamiento, imágenes idénticas del tumor, notándose marcado edema y gran infiltración linfocitaria. No es posible demostrar en nuestras biopsias modificación alguna en la morfología de los elementos tumorales; no existen datos sobre la presencia de necrosis eosinofíla ni de fenómenos de colicuación (fig. 24).

El caso C-556, ofrece durante el tratamiento un aumento en la invasión parametrial con aparición de nódulos yuxtapélvicos izquierdos que después enlazan con la masa parametrial. De la misma suerte, la expansión parieto-vaginal de la neoplasia avanza ostensiblemente en el intervalo terapéutico (cuadro 1, figs. 25 a 28).

El estudio citológico de este caso da por resultado el diagnóstico, antes del tratamiento, de un carcinoma epidermoide grado III. Al finalizar el estudio se conservan elementos neoplásicos con caracteres citológicos del mismo grado de diferenciación (figs. 26 y 27).

Las biopsias demuestran la persistencia de hemorragias y esfacelo hasta un mes después de iniciado el tratamiento; a los dos meses y medio, 76 días, se encuentran ya modificaciones del cuadro general del tumor, consistentes en eosinofilia citoplásrica (picnosis citoplásrica), necrosis granulosa, fenómenos de colicuación en el centro de los cordones y aparición de quistes de contenido sucio semejantes a los encontrados en los casos C-530 y C-479. En las biopsias finales no existen datos de cornificación en las masas cordonales neoplásicas. Se mantiene el diagnóstico de carcinoma epidermoide Broders II-III.

DISCUSIÓN

En el cuadro 1 están reunidos los principales datos de las enfermas que fueron escogidas en diferentes edades e incluyendo entre ellas, dos con vida genital activa (C-479 y C-604) y las tres restantes, post-menopáusicas. Todas las enfermas son multíparas; en todas ellas las lesiones tumorales eran avanzadas y con muy escasas, si no nulas, probabilidades de curación, mediante terapéuticas ortodoxas; la evolución clínica en todos los casos fue desfavorable e incluso el fallecimiento de una de ellas, interrumpió el tratamiento. De manera especial nos llamó la atención el avance progresivo de la invasión parametrial y vaginal y en tres de los casos (C-147, C-479 y C-604) se establecieron trayectos fistulosos durante el tratamiento.

El estudio citológico en este grupo de enfermas sujetas a tratamiento nos permitió seguir la evolución general del padecimiento, confirmando en todas ellas la presencia de elementos neoplásicos durante todo el tiempo de la administración de progesterona; también, por tratarse de tumores con grandes zonas de dehiscencia, encontramos en todos los frotis marcada necrobiosis y pequeña cantidad de elementos conservados, lo que no impidió efectuar el diagnóstico de positividad. El hecho de que en todos los casos, los primeros frotis de la serie mostraran gran cantidad de eritrocitos y luego desaparecieran en tomas finales, sería el único dato constante y común a todos los casos estudiados. La aparición de signos de reacción inflamatoria no siguió ningún ritmo y, nuestra impresión es la de que no se vio influenciada en lo absoluto por la administración de progesterona, hecho contrario a lo que sucede en el curso del tratamiento por radiaciones, donde este dato puede servir como índice pronóstico. (LAGUNA y GARCÍA, 9).

Los elementos epiteliales no tumorales no mostraron cambio morfológico alguno apreciable, no notándose tampoco variación cuantitativa de los elementos de las distintas capas del epitelio estratificado. Finalmente, no fue apreciada modificación alguna en la imagen hormonal.

El estudio seriado de las biopsias obtenidas muestra ciertas diferencias estructurales en las diferentes tomas del mismo tumor, lo que nos parece debido, principalmente, al sitio de elección para efectuar las

biopsias; el caso C-147, tiene en una de las biopsias imagen escirrosa con invasión profunda linfática, mientras que en otras, la imagen tumoral es la de gruesos cordones celulares con tendencia a una clara cornificación; estas diferencias morfológicas motivaron en algunos casos que la graduación del tumor se efectuara con dificultad, recurriendo entonces a expresarlo en los dos tipos encontrados (grado II-III).

Llamamos la atención sobre la presencia de las necrosis eosinófilas y los fenómenos de colicuación y formación de quistes intracordonales, cambios que aparecieron durante el tratamiento, en los casos observados, cuando la enferma había recibido la progesterona por más de 60 días; estos cambios morfológicos no los hemos podido observar tan marcados ni de manera tan aparente en otros tumores revisados por nosotros con este objeto, ni tampoco hemos podido encontrar en la bibliografía a nuestro alcance citas sobre esta especial evolución. Creemos que es necesario efectuar estudios experimentales amplios antes de conceder un valor específico a estos hallazgos.

Por otra parte, no se nos escapa, en primer lugar, la imposibilidad de sacar conclusión alguna del estudio de un conjunto tan exiguo. Además, la caracterización de nuestros casos es, por así decirlo, anatómica, y el estudio realizado, anatomoclínico; esta es una grave falla en la investigación de un mecanismo de índole funcional, como es el mecanismo hormonal. Quede pues explícitamente establecido que tan sólo hemos pretendido, como morfólogos y clínicos, ver si la progesterona era capaz de proyectar un eventual efecto sobre la anatomía microscópica y macroscópica del tumor, quizás traducible en la evolución clínica de la enferma. Hemos renunciado, en cambio, a emprender la investigación endocrinológica, venero de trabajo, seguramente más fructífero y de horizonte más lejano.

RESUMEN

La impresión favorable de algunos autores respecto al resultado obtenido en el tratamiento del cáncer cérvico-uterino por la progesterona, nos indujo a ensayarla por nuestra parte. Han sido tratadas cin-

co enfermas cuyas características y resultados son descritos.

Citológicamente se encontró en todos y cada uno de los casos la persistencia de células neoplásicas e imágenes de necrosis durante el tratamiento. No pudo observarse cambio alguno en los elementos no tumorales del epitelio plano estratificado. Los signos de hemorragia (eritrocitos) desaparecieron o disminuyeron en las últimas tomas.

Histológicamente se comprobó la presencia de elementos neoplásicos en todas las biopsias a lo largo del tratamiento. Han sido observados fenómenos de necrosis con desintegración y colicuación de grandes zonas de los cordones tumorales; este tipo especial de necrosis de las yemas neoplásicas constituye un hallazgo constante en los casos que terminaron el tratamiento. Quizás, aunque no estemos en la actualidad autorizados para afirmarlo, este fenómeno pueda estar ligado al tipo especial de terapéutica.

Nuestra experiencia, seguramente precaria, no nos autoriza a considerar la progesterona como un elemento terapéutico del cáncer cérvico-uterino.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) BRODERS, A. C.—*Cancer's self control*, Med. J. and Rec. 121:133-135, 1925.
- 2) BRODERS, A. C.—*Practical points on the microscopic grading of carcinoma*, New York State J. Med. 32:667-671, 1932.
- 3) GARDNER, W. U., ALLEN, E. y STRONG, L. C.—*Carcinoma of the cervix of mice receiving estrogens*, J. A. M. A. 110: 1182-1183, 1938.
- 4) GOODMAN, A. L.—*Progesterone therapy in uterine fibromyoma*, J. Clin. Endocrinol. 6:402-408, 1946.
- 5) GRAHAM, R. M.—*The effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. I.—Description of cellular changes. II.—The prognostic significance*, Surg. Gynec and Obst. 84:153-166, 1947.
- 6) HERTZ, R. J. K., CROMER, J. P., YOUNG, B. y WESTFALL, B. B.—*Observations on the effect of progesterone on carcinoma of the cervix*, J. Nat. Cancer Inst. 11: 867-873, 1951.
- 7) HERTZ, R., LARSEN, C. D. y TULLNER, W. W.—*Inhibition of estrogen-induced tissue growth with progesterone*, J. Nat. Cancer Inst. 8: 123-126, 1947.
- 8) HISAW, F. L. y LENDRUM, F. C.—*Squamous metaplasia in the cervical glands of the monkey following oestrin administration*, Endocrinology. 20: 228-229, 1936.
- 9) LAGUNA, J. C. DE, y GARCÍA, G.—Trabajos no publicados.
- 10) LIPSCHEUTZ, A., MURILLO, R. y VARGAS, L. JR.—*Antitumorigenic action of progesterone*, Lancet. 2 :420-421, 1939.
- 11) OVERHOLSER, M. D. y ALLEN, E.—*Atypical growth induced in cervical epithelium of monkey by prolonged injections of ovarian hormone combined with chronic trauma*, Surg. Gynec. and Obst. 60:129-136, 1935.

DIMENSIONES DEL ÚTERO DESPUÉS DEL PARTO

Inmediatamente después del parto, el fondo del útero se encuentra aproximadamente a un dedo por debajo del ombligo, de 18 a 20 centímetros por encima del pubis.

El útero constituye una masa voluminosa que ocupa, no solamente la cavidad pelviana, sino también gran parte de la cavidad abdominal. Su longitud anterior es de 20 centímetros; su peso es, en general, de 1000 a 1200 gramos; el espesor de la pared anterior es de 40 milímetros y sus dimensiones transversales externas miden 9 centímetros.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:290.