
Efecto del Methotrexate sobre el Corio-Carcinoma Secundario

(Comunicación preliminar de un caso tratado)

*Dr. Fernando Del Corral' Dr. Antonio Artuz'
Dr. Jacobo Ghitis" Dr. Juan Takano"*

INTRODUCCION

Entre los tumores trofoblásticos del útero, se considera que el coriocarcinoma es el más maligno de su grupo, por su aspecto anaplásico y su amplia invasión vascular.

En la actualidad el médico dispone de una serie de drogas que han hecho variar en parte, el concepto que se tenía acerca del tratamiento de tales tumores trofoblásticos así como su pronóstico.

Entre los diversos fármacos empleados hoy en el tratamiento de este tipo de neoplasias, se destacan el Amethopterin (METHOTREXATE), el Clorambucil, la Actionomicina D y el DON, los cuales ejercen efecto netamente adverso sobre las primeras fases de los tejidos embrionarios (1, 2, 3).

El coriocarcinoma y tumores similares tienen origen embrionario y los medicamentos antes mencionados se han utilizado para su tratamiento, aisladamente o en combinación (4).

De ellos el que mayor halago terapéutico ha ofrecido es el Amethopterin (METHOTREXATE) (5).

Presentamos el siguiente caso de coriocarcinoma metastásico avanzado como ilustración del efecto terapéutico de dicha droga.

* Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

** Hospital Universitario del Valle "Evaristo García".

CASO — Historia N° 78575 (H. U. V.)”

Nombre: I. G. M.

Paciente mestiza de 28 años de edad, que consultó en Enero 5/61 por hemorragia y tumoraciones vaginales.

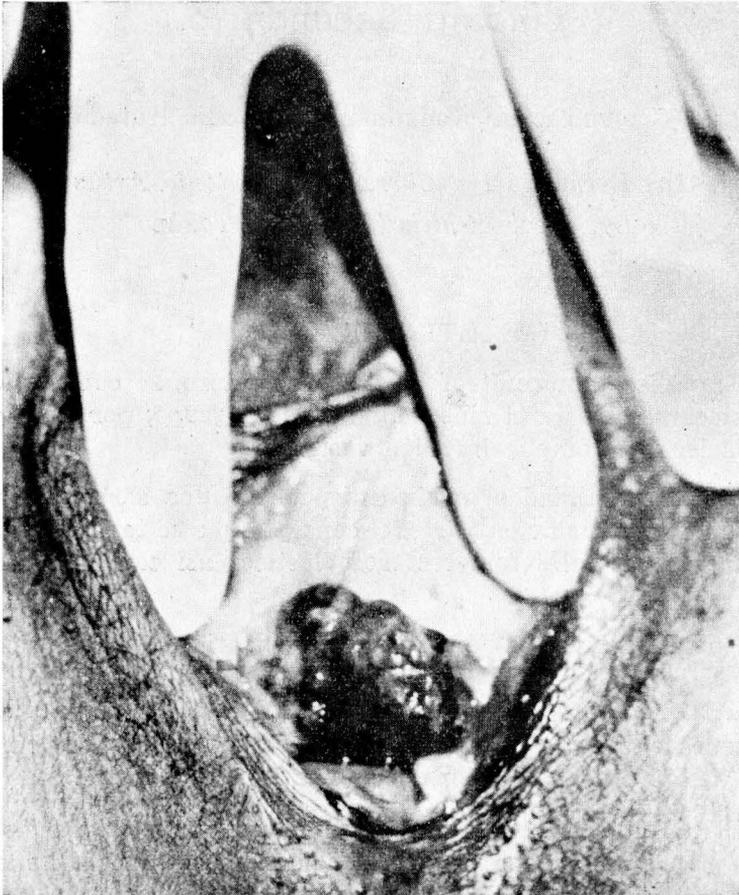


FIGURA N° 1 Masa metrástica de pared posterior de vagina, de aspecto carnoso.

Su enfermedad actual data de Mayo 16/60, cuando como consecuencia de un aborto espontáneo de 18 semanas continuó sangrando, por lo cual fue sometida a tres raspados uterinos practicados fuera del Hospital. Poco después de su último raspado (Nov. 17/61) notó la aparición de varias tumoraciones vaginales, una de las cuales fué extirpada posteriormente con diagnóstico de pólipo, en una población vecina. Dos semanas más tarde presentó una nueva tumoración vaginal no dolorosa que sangraba fácilmente, motivo por el cual acudió a este Hospital.

Antecedentes Ginecológicos: Hasta la época de su aborto se consideraron normales y no contributorios.

Antecedentes Obstétricos: Grávida 7 para 5. Dos abortos (3º y 7º embarazos). Cinco partos normales con fetos vivos, en buenas condiciones.

Examen físico: T.A. 110/60. Pulso 160/'. T. 37.6º C.

Paciente enflaquecida que aparenta estar severamente enferma.

Abdomen: Exquisitamente doloroso a la palpación profunda de hipogastrio y fosas ilíacas.

Ginecológico: Cistocele I Rectocele I. En la pared posterior de vagina se encuentra una masa (Fig. 1) de 2 cms. de diámetro, firme, móvil, de color violáceo, con puntos necróticos no adherida a los planos profundos. En las paredes laterales y anterior, se aprecian masas de caracteres semejantes, una de las cuales, la mayor, se encuentra colocada en la mucosa pre-vesical, bastante necrótica, que sangra fácilmente al tacto. El cuello es de aspecto sano y a través de él se aprecia un resumamiento sanguíneo proveniente de cavidad uterina. La cúpula vaginal se encuentra libre de masas tumorales. El útero blando, aumentado de tamaño como para su embarazo de 8 semanas, en retroversión; sobre su cara posterior y cuerno izquierdo se encuentra un

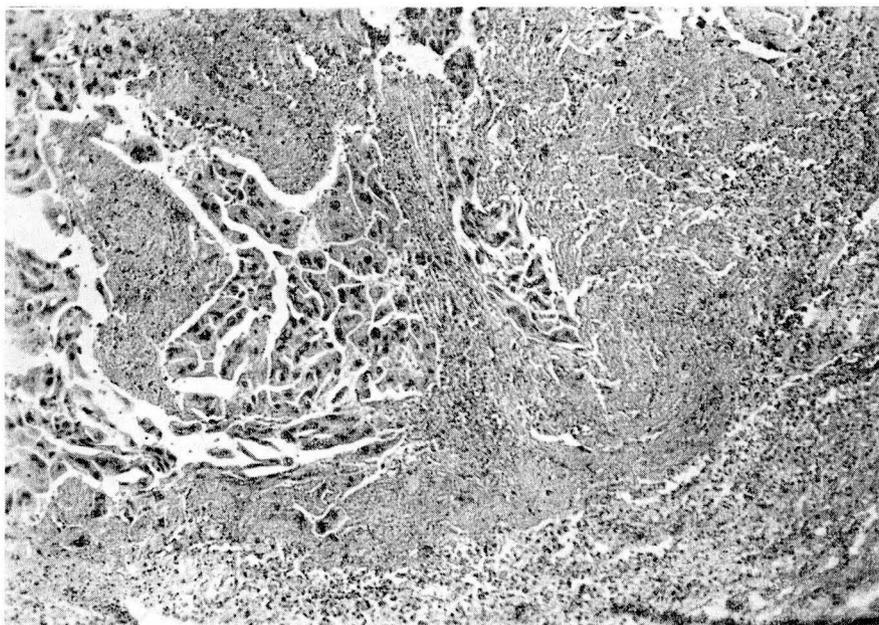


FIGURA Nº 2 - Fotomicrografía x 100 (metastasis vaginal). Nidos de células trofoblásticas predominantemente de tipo sincicial, circunscritos por necrosis hemorrágica.

engrosamiento nodular de 5 x 5 cms. Los parametrios se encuentran libres y en el anexo derecho se aprecia una masa de 5 x 4 cms. dura e irregular.

Demás órganos y sistemas no aportan datos clínicos de importancia.

Con el diagnóstico clínico de corio-carcinoma metastásico se tomó biopsia, la cual comprobó la impresión clínica. El 2 de Febrero se practicó histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral y resección del tercio superior de vagina.

Hallazgos operatorios: Utero aumentado de tamaño (15 x 10 x 10 cms.) de color violáceo, de consistencia blanda. En la cara anterior cerca a la inserción del ligamento redondo izquierdo se encontraron tumoraciones de aspecto proliferativo que sangraban fácilmente. Ambos ovarios estaban aumentados de tamaño con múltiples quistes teca-luteínicos. No se visualizaron lesiones metastásicas a ningún otro órgano abdominal ni pélvico.

Hallazgos patológicos: (Cuadro microscópico Figs. 2 y 3).

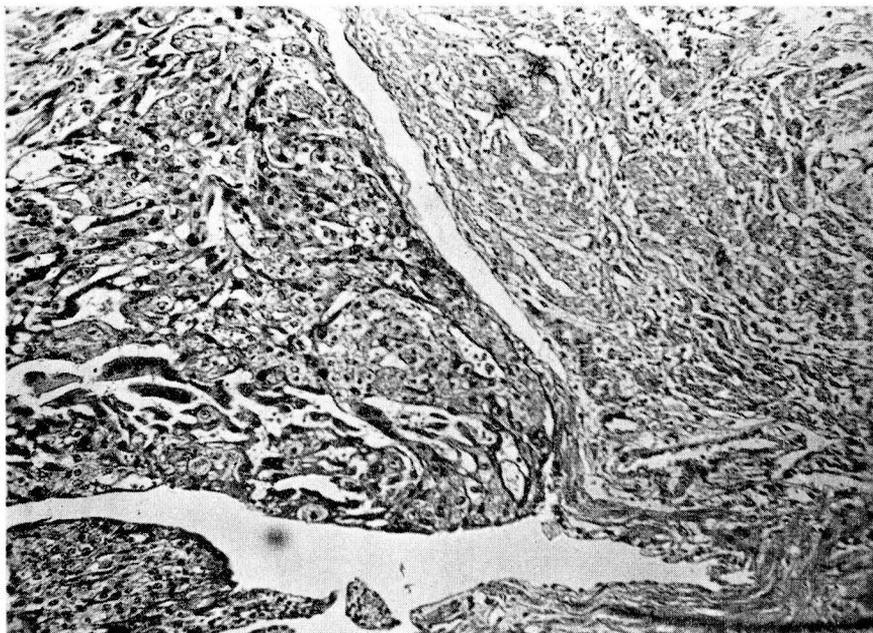
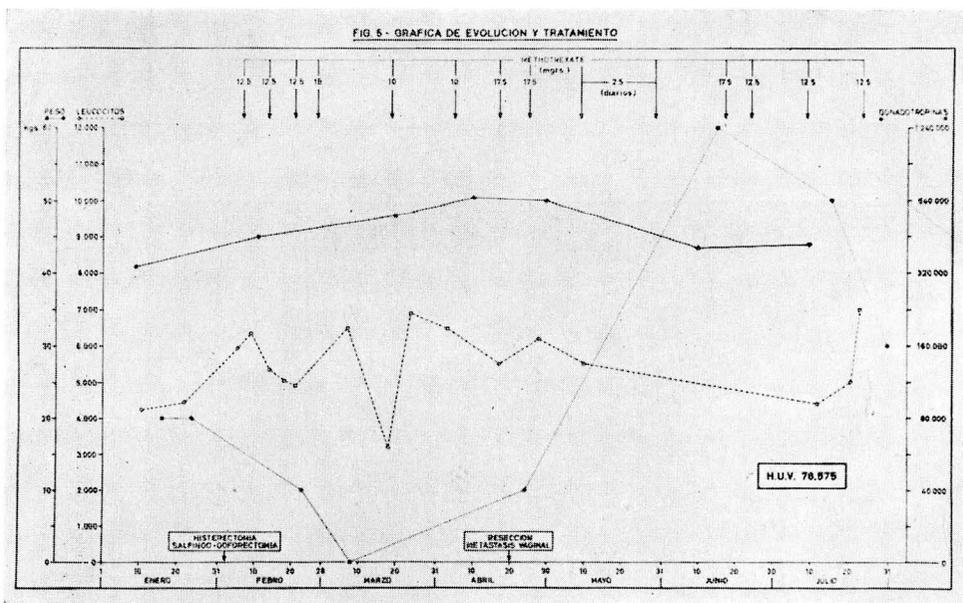


FIGURA Nº 3 - Fotomicrografía x 110 (tumor miometrio). Separando y reemplazando las fibras musculares, hay células trofoblásticas de tipo sincicial y celular.

Enero 6: Rx de Tórax: múltiples lesiones metastásicas por diseminación de proceso maligno, con compromiso de ambos campos pulmonares (Fig. 4-A).

Febrero 8: Se instala terapia con METHOTREXATE.



Febrero 9: Rx. de Tórax: las lesiones metastásicas nodulares bilaterales han aumentado de tamaño y densidad, siendo ya muy aparentes especialmente en regiones basales (Fig. 4-B).

Marzo 2: Rx. de Tórax: Se nota desaparición de algunas metástasis y reducción del tamaño de otras (Fig. 4-C).

Marzo 19: Sale del Hospital por mejoría, ordenándosele regresar a control, 15 días más tarde.

Abril 19: Se aprecia desaparición de metástasis vaginales y persistencia de solo una masa hacia la parte inferior del introito, la cual se reseca quirúrgicamente.

Mayo 8: Rx. de Tórax: las metástasis han disminuído de tamaño (Fig. 4-D)

Julio 11: Reingresa al Hospital por dolor en flanco izquierdo, náuseas y vómito. Rx. de Tórax. Pequeñísimas áreas de infiltración basales y de lóbulos superiores en ambos pulmones.

Julio 24: Rx. de columna dorso-lumbar: negativa para metástasis.

Agosto 2: Sale del Hospital. Continúa con terapia con METHOTREXATE (2.5 mgr./día).

Agosto 15: Regresa a control, acusa náuseas y vómito escaso. sialorrea y pirosis.

Octubre 5: Buenas condiciones.

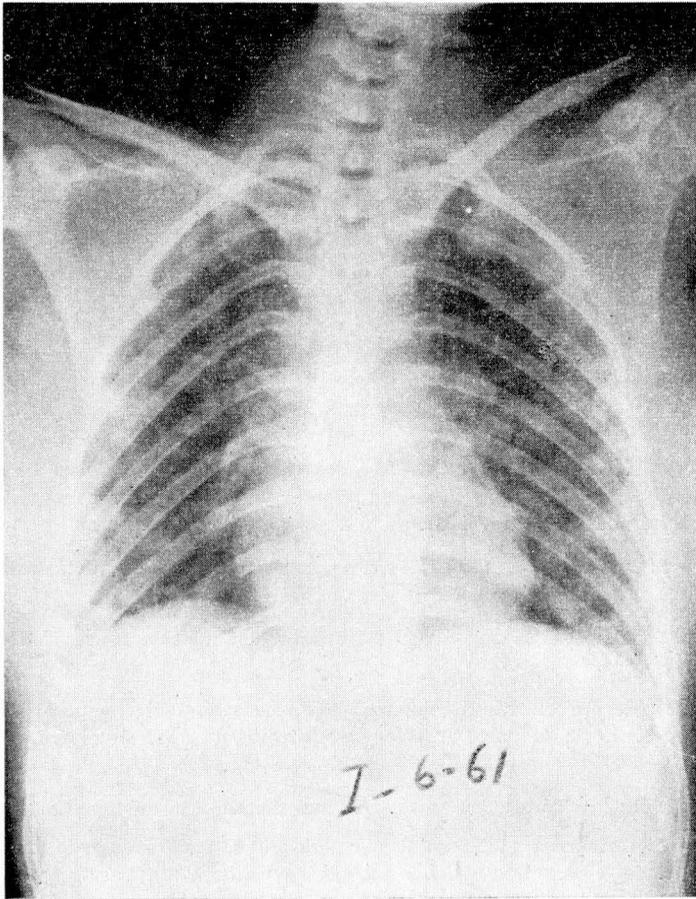


FIGURA 4-A

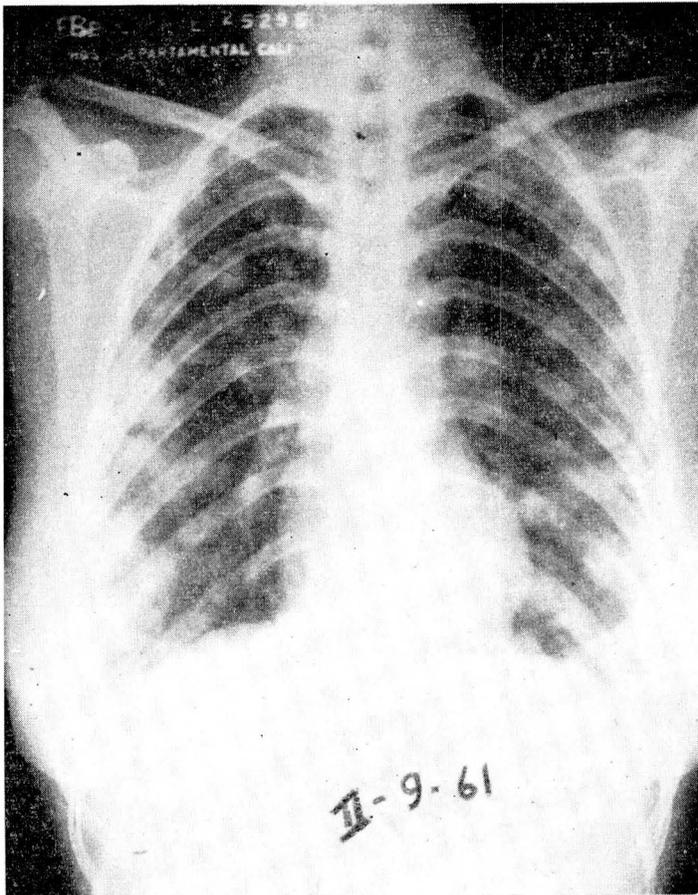


FIGURA 4-B

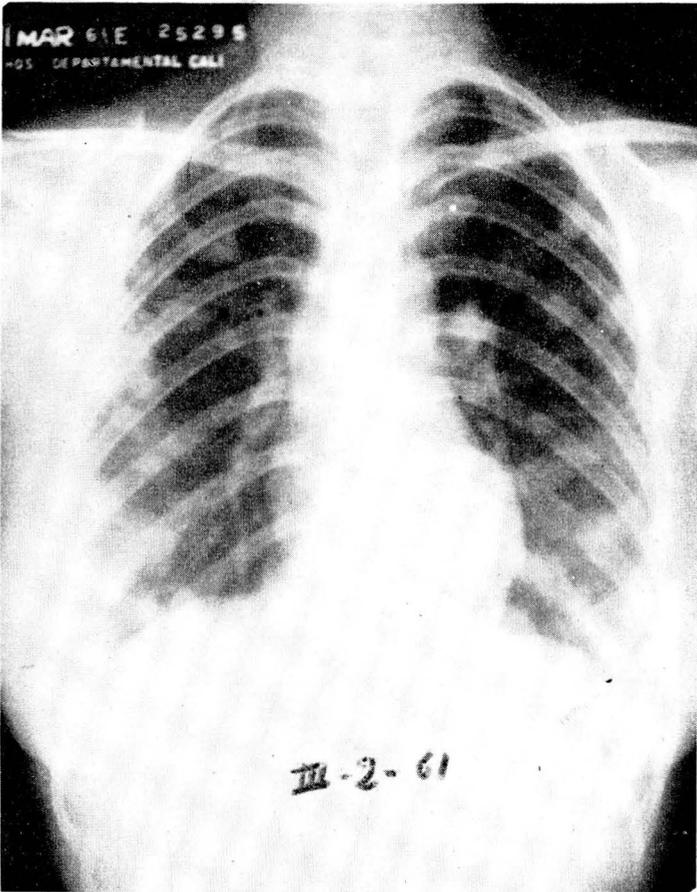


FIGURA 4-C

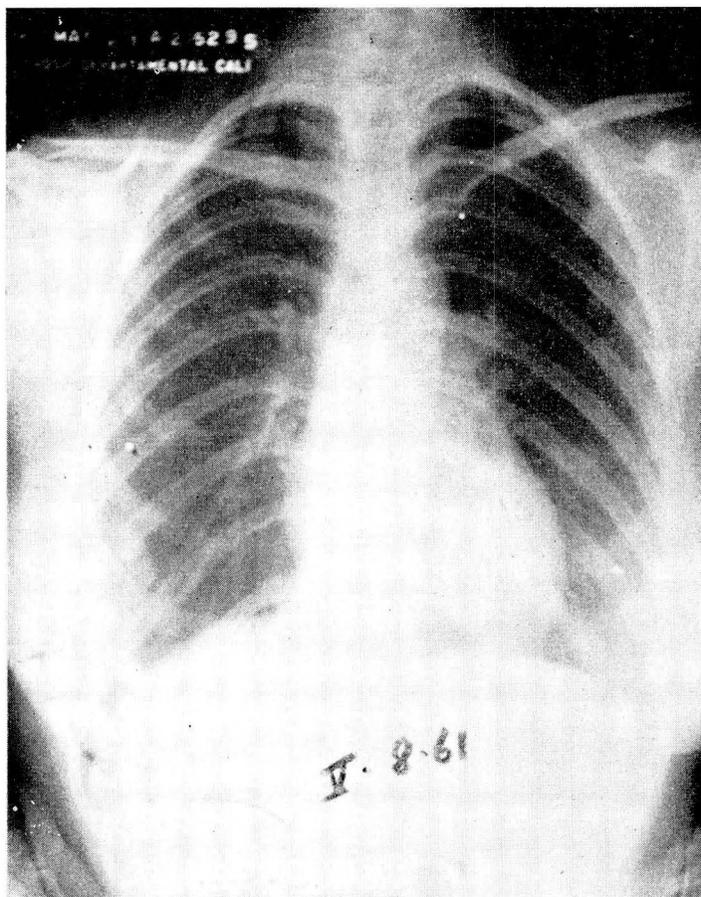


FIGURA 4-D

A partir de esta fecha la paciente no regresó a controles y los esfuerzos para localizarla han sido infructuosos.

COMENTARIO

Se ha comprobado que el METHOTREXATE produce notable regresión temporal o duradera de los coriomas malignos en la mayoría de los pacientes, por lo cual actualmente se considera el medicamento de elección, en la quimioterapia coadyuvante al tratamiento quirúrgico del corioepitelioma.

En la terapia con METHOTREXATE el paciente puede desarrollar resistencia al medicamento, aún después de haberse logrado regresión notable del tumor.

Esta resistencia puede presentarse en forma de recidiva y progresión de la enfermedad o en forma de un aumento sostenido de gonadotropina coriónica, con o sin signos de tumor residual.

La 6-mercaptopurina, el DON, la Actinomicina D y el Clorambucil, aisladamente o en combinación, solo se usan en casos que muestran resistencia a la terapéutica con METHOTREXATE o cuando hay complicaciones, como graves trastornos renales o hepáticos. (5)

Hertz y colaboradores (6), usando un alcaloide vegetal extraído de la Vincarosea (Sulfato de vimblastina) lograron inhibir la producción de gonadotropinas, en unos pocos casos de tumores coriónicos resistentes al METHOTREXATE. La respuesta no se acompañó forzosamente de regresión de las metástasis de partes blandas.

Gagshawe y Mac Donald (7) señalaron buenos resultados utilizando una combinación de METHOTREXATE y 6-mercaptopurina en varias pacientes con coriocarcinoma metastásico que previamente no habían sido tratadas con METHOTREXATE. En los casos resistentes al METHOTREXATE, una buena combinación es Actinomicina D y Clorambucil. La mostaza nitrogenada, aisladamente o en combinación con Rayos X, también parece eficaz en algunas pacientes con coriocarcinoma uterino metastásico. (8, 9, 10).

En vista de los resultados obtenidos con los quimioterápicos podemos ver hoy con menos pesimismo los casos de corioepitelioma primario y secundario. Los datos publicados por el Albert

Mathieu Chorioepitelioma Registry (11), confirman este optimismo, debido a que en los 147 casos por ellos presentados, 21 vivieron más de 5 años dando una supervivencia del 14.4%.

Si bien es cierto que no debemos esperar mucho de estas drogas, sí estamos obligados a no retirar nuestras armas de tratamiento ante la presencia de un coriocarcinoma, hasta no haber agotado todas las posibilidades.

Debemos esperar que en un buen número de casos se pueda obtener, si no una curación radical, al menos una remisión del tumor. Estas remisiones se caracterizan por marcada supresión o desaparición del tumor, persistiendo a veces como único vestigio de continuidad de la enfermedad los títulos altos de gonadotropinas. Debemos anotar que las lesiones metastásicas cuando no regresan en un tiempo prudencial y son acequibles al tratamiento quirúrgico, deben ser extirpadas.

SUMARIO

Se presenta la información preliminar de una paciente con corioepitelioma secundario tratado con METHOTREXATE, en excelentes condiciones generales después de 10 meses de tratamiento. Se hace una revisión del tratamiento con quimioterápicos en el corioepitelioma.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Dra. Hazel Gore, del Departamento de Patología de la U. de Harvard (EE. UU.) por la revisión y comprobación patológica del tumor presentado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MURPHY, M. L., MORO, A. D. and LACON, C. A.: **Comparative Effects of Five Polyfunctional Alkylating Agents on Rat Fetus with Additional Notes on Chick Embryo.** Ann. New York Acad. Sc. 68: 762, 1958.
- 2 THIERSCH, J. B. and PHILLIPS F. S.: **Effect of 4-Amino-pteroin-glutaminic Acid (Aminopterin) on Early Pregnancy.** Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74: 204, 1959.
- 3 DAGG, C. P., KARNOFSKY, D. A., LACON, C. A. and RODDY, J.: **Comparative Effects of 6 - Diazo - 5 oxo - 1 -norleucine and o-diazoacetyl-1-serine on chick embryo.** Proc. Am. A. Cancer Res. 2: 101, 1956.
- 4 LI, M. C., HERTZ, R., BERGENSTAL, D. M.: **Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists.** New England J. Med. 259: 66, 1958.

- 5 LI, M. C.: Med. Clin. N. A. Vol. 45 p. 664 May 1961.
- 6 HERTZ, R., LIPSETT, M. B. and MOY, R. H.: **Therapy of Methotrexate Resistant Choriocarcinoma in Women with Vincalokoblastine.** Proc. Am. A. Cancer. Res. 3: 118. 1960.
- 7 BAGSHAWE, K. D. and MC DONALD, J. M.: **Treatment of Choriocarcinoma with a Combination of Cytotoxic Drugs.** Brit. M. J. 2: 426, 1960.
- 8 ANDERSON, H. E. BISGARD, J. D. and GREEN, A. M.: **Metastatic Chorioepitelioma of Lung with Nitrogen Mustard Therapy.** Arch. Surg. 68: 829, 1954.
- 9 ISHIZUKA, N.: **Chemotherapy for Chorioepithelioma.** Gann 47: 460, 1956.
- 10 KARNOFSKY, D. A., MYERS, W. P. L. and PHILIPS, R.: **Treatment of Inoperable Pulmonary Cancer, Primary and Metastatic.** Am. J. Surg. 89: 526, 1955.
- 11 BREWER, J. I., RINCHART J. J., BUMBAR R. W. Am. J. Obst. and Gynec. 81: 574, 1961.