

A. Alomar
R. Moreno
M. Usandizaga

Coriocarcinoma: un reto para el clínico y el patólogo

91

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

Choriocarcinoma. A challenge to clinicians and pathologists

Correspondencia:

Dr. A. Alomar.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55.
07014 Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.
Correo electrónico: aalomarr@sego.es

Fecha de recepción: 27/10/03
Aceptado para su publicación: 15/12/04

RESUMEN

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los coriocarcinomas de origen genital diagnosticados en los últimos 10 años en el Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca.

Después de revisar los archivos del Servicio de Obstetricia y Ginecología y Anatomía Patológica y de consultar todos los informes de alta hospitalaria a través de la base de datos del Servicio de Documentación Clínica del hospital hemos encontrado sólo 3 casos. En todas las ocasiones se tardó en llegar al diagnóstico por diferentes razones: sospecha de gestación no evolutiva, dificultades por parte del Servicio de Anatomía Patológica a la hora de interpretar el estudio histológico del material obtenido y, en el tercer caso después del fracaso del tratamiento con gestágenos, por sospecha de metrorragia disfuncional.

PALABRAS CLAVE

Coriocarcinoma. Metástasis pulmonares. Ecografía transvaginal. Doppler. Enfermedad trofoblástica gestacional.

ABSTRACT

The records of the Obstetrics and Gynecology and Pathology Services and all discharge reports from the information available in the Clinical Documentation Service at our hospital were reviewed. Only three cases of choriocarcinoma were found. In all patients, the diagnosis was delayed for different reasons: suspicion of early pregnancy failure, difficulties encountered by pathologists in analyzing the specimens obtained and, in the third case, failure of progesterone therapy for suspected dysfunctional metrorrhagia.

KEY WORDS

Choriocarcinoma. Lung metastases. Transvaginal ultrasonography. Doppler. Gestational trophoblastic disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica de la gestación incluye un espectro de procesos patológicos derivados de las células trofoblásticas de la placenta humana.

92 Variando desde procesos prácticamente benignos como la mola vesicular hasta auténticos tumores malignos con capacidad invasiva y metastatizante. La frecuencia con la que se observa la enfermedad presenta grandes oscilaciones geográficas y en nuestro medio puede considerarse como un problema poco frecuente, siendo lo más raro el cuadro clínico de persistencia con histología de coriocarcinoma.

Al diagnóstico de coriocarcinoma podemos llegar en 2 situaciones diametralmente diferentes y con dificultades también muy distintas. Lo más habitual es que tengamos una paciente con diagnóstico previo de enfermedad trofoblástica gestacional, en la que los controles no sean normales. Aquí tienen un papel central y determinante las determinaciones seriadas de β -hCG. En otros casos, afortunadamente menos frecuentes, la paciente ha tenido un embarazo previo en el que no se llegó al diagnóstico de mola, aumentando las dificultades diagnósticas con el tiempo transcurrido desde el embarazo previo. También si se trataba de una gestación ectópica o de un aborto. Ante estas 2 situaciones tan distintas, hemos querido revisar los diferentes cuadros clínicos que presentaron los últimos 3 casos de coriocarcinoma tratados en nuestro hospital, porque en todos hubo dificultades antes de llegar al diagnóstico correcto. Creemos que la demora en el diagnóstico puede reducirse si tenemos esta enfermedad más presente, siendo más suspicaces al considerar distintos diagnósticos diferenciales.

Desde 1992 tan sólo hemos podido recoger tres casos de coriocarcinoma después de revisar los archivos de los Servicios de Ginecología y Anatomía Patológica y rastrear la base de datos de informes de alta hospitalaria con la colaboración del servicio de Documentación Clínica de nuestro hospital. Nos ha sorprendido que para un total de casi 35.000 partos tan sólo se hayan diagnosticado 3 casos. Hemos revisado las 3 historias clínicas analizando desde un punto de vista crítico la demora diagnóstica.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 26 años de edad que acude a urgencias en julio de 1998 por metrorragia y dolor en hipogastrio tras un retraso menstrual de 5 días. Se había realizado una prueba de embarazo en una farmacia que fue positiva y acudió a urgencias por-

que 3 meses antes había tenido un aborto en su primera gestación. En esa ocasión, la amenorrea fue de 7 semanas, el diagnóstico de interrupción del embarazo se hizo por ecografía y se realizó un legrado instrumental tras administración de misoprostol intravaginal; el informe anatomopatológico fue de restos abortivos. En urgencias la prueba de embarazo era positiva y se realizó una ecografía que se informó de vacuidad uterina.

Se solicitó determinación de β -hCG en sangre con el resultado de 11.980 mU/ml por lo que se indicó una laparoscopia para descartar la presencia de un embarazo ectópico. En la intervención no se apreció la más mínima imagen sospechosa de gestación ectópica, por lo que se optó por seguir control analítico y ecográfico ambulatorio. A los pocos días reingresó por ir la β -hCG en aumento y pasar a 18.203 mU/ml, 11 días después de la última determinación. Durante el ingreso y en 48 h la β -hCG pasó a 50.736 mU/ml. Un nuevo estudio ecográfico informa de la sospecha de retención de restos ovulares y al día siguiente coincidiendo con sangrado vaginal, expulsó material de dudoso aspecto ovular, que se remitió para estudio anatomopatológico. La determinación de β -hCG a las 48 h seguía estable con valores de 41.160 mU/ml y se practicó legrado. Ante la sospecha clínica y analítica de que pudiera tratarse de un coriocarcinoma, se consultó con los patólogos y aunque inicialmente era difícil precisar nada por la intensa necrosis del material remitido, finalmente concluyeron que la presencia de proliferación trofoblástica no vellositaria era compatible histológicamente con la sospecha clínica de coriocarcinoma. También se revisaron las preparaciones de abril y se comprobó que había imágenes de enfermedad trofoblástica gestacional. El diagnóstico definitivo llegó después de enviar 4 muestras a anatomía patológica.

Se realizó estudio de extensión y con el diagnóstico de enfermedad trofoblástica persistente no metastásica se inició tratamiento con metotrexato y rescate con ácido folínico. Se administraron 6 ciclos de metotrexato con descenso progresivo de la β -hCG hasta su total negativización.

La paciente ha seguido controles periódicos sin presentar ninguna recidiva. En agosto de 2000 se le practicó una cesárea urgente por sufrimiento fetal en semana 40 de gestación, con posterior evolución satisfactoria del recién nacido. La placenta se remitió a

anatomía patológica, informándose de la presencia de calcificaciones e infartos en menos del 5% del disco placentario, así como signos de corioamnionitis y funisitis.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 21 años, remitida desde su ambulatorio en marzo de 1999 por metrorragia de 2 meses de evolución sin respuesta a diversos tratamientos. No tenía antecedentes de interés y refería 2 gestaciones a término con partos eutócicos, el último en octubre de 1998. Al ingreso, la paciente refería la expulsión de material carnoso. El informe de la ecografía realizada en ese momento era compatible con retención de restos ovulares, por lo que se practicó legrado. El informe de anatomía patológica fue de restos abortivos.

A los 50 días reingresó por metrorragia intensa. La paciente refería en ese momento que no había dejado de sangrar desde el legrado. El test de gestación continuaba siendo positivo y la ecografía vaginal informó de posible enfermedad trofoblástica por la presencia de un acúmulo heterogéneo endometrial de 4 x 5 cm. Se solicitó determinación sérica de β -hCG, que resultó de 24.370 mU/ml. En esos momentos la placa de tórax era normal. Durante el ingreso la paciente presentó mareos, fotopsias, disnea, cefalea y taquicardia etiquetados como pertenecientes a trastorno ansioso. Se practicó legrado con informe histopatológico de trofoblasto no vellositario con atipias compatible con coriocarcinoma. Una vez confirmado el diagnóstico se informó a la paciente de la necesidad de completar el estudio y tratamiento quimioterápico. En esos momentos la paciente solicitó el alta voluntaria. Posteriormente fue tratada en un centro hospitalario de Barcelona, donde se le realizó una histerectomía y se diagnosticó la presencia de metástasis pulmonares en tomografía axial computarizada (TAC) torácica, y el resto del estudio de extensión fue negativo. En la pieza de histerectomía el coriocarcinoma medía unos 6 cm e infiltraba el tercio interno del miometrio. Tras la intervención pasó a Oncología Médica de nuestro hospital, donde inició tratamiento con poliquimioterapia EMA-CO. En total se administraron 6 ciclos de quimioterapia. No presentó efectos secundarios adversos debidos al tratamiento quimioterápico.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de 35 años, con antecedentes de adenoidectomía, CIN I con resolución espontánea y 2 gestaciones a término con partos eutócicos. La última gestación hacía 7 años. En febrero de 2000 consultó al Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital de Manacor por alteraciones menstruales, iniciando tratamiento con gestágenos en mayo del mismo año, sin mejoría. En agosto inicia clínica de mareos y náuseas por lo que se solicita test de gestación que fue positivo. La paciente no creía posible estar embarazada y se solicita determinación sérica de β -hCG con resultado de 252.800 mU/ml. La ecografía ginecológica informó de útero vacío con masa abigarrada de 35 mm en el lado derecho y contenido hipoecoico. La β -hCG repetida era de 286.920 mU/ml. En la placa de tórax se apreció nódulo metastásico en lóbulo inferior izquierdo. La TAC torácica permitió apreciar otras formaciones metastásicas pulmonares de menor tamaño en ambos hemitórax. Reinterrogada, la paciente refirió que un mes antes había presentado un episodio aislado de expectoración hemoptoica. En el riñón izquierdo se observó un pequeño quiste simple. Hígado y TAC craneal normales. La biopsia endometrial no permitió obtener material trofoblástico. Con el diagnóstico de coriocarcinoma pasa a Oncología Médica de nuestro hospital donde inicia tratamiento con EMA-CO con posterior normalización de la β -hCG. En el seguimiento se apreció la persistencia del nódulo pulmonar izquierdo por lo que tras consulta con Cirugía Torácica se decidió su resección, aunque en el informe histopatológico tan sólo se apreciaba necrosis posquimioterapia sin evidencia de células tumorales viables.

DISCUSIÓN

El concepto de enfermedad trofoblástica gestacional engloba desde entidades con comportamiento casi benigno como las molas, tanto en sus formas completa y parcial, hasta auténticas enfermedades metastatizantes potencialmente mortales como en el caso del coriocarcinoma¹. La enfermedad trofoblástica tiene una distribución geográfica muy especial, con claro predominio en países menos desarrollados, destacando los del sudeste asiático. En nuestro

94 medio, la incidencia de molas es de aproximadamente 1/1.000 embarazos y en el sudeste asiático hay tasas cercanas a 8/1.000. Por lo que se refiere al coriocarcinoma la incidencia en Filipinas es del orden de 1/500-1.000 embarazos y en Estados Unidos 1 de cada 20.000-50.000². Afortunadamente la mayoría de las enfermedades trofoblásticas gestacionales son molas y los coriocarcinomas son mucho menos frecuentes, aunque éstos serán los que nos causen los mayores problemas. El diagnóstico ecográfico e histológico de las molas completas no plantea grandes dificultades al visualizar las vesículas propias de esta entidad. Algo más complejo es el caso de las molas parciales, dado que si el estudio histopatológico es superficial pueden pasarse por alto con relativa facilidad y ser informadas como abortos³. El coriocarcinoma representa un tipo único de tumor que se caracteriza por contener ADN distinto del del huésped, ya que incluye ADN de la pareja. Representa una transformación maligna de un tejido que de forma inherente tiene capacidad para invadir y metastatizar⁴. Dado que un coriocarcinoma puede derivar de una mola previa, es esencial un seguimiento estricto para confirmar su normalización analítica y en caso de no ser así catalogarlo como enfermedad trofoblástica persistente. Una vez sentado el diagnóstico de enfermedad trofoblástica persistente, un exhaustivo estudio de extensión nos permitirá clasificar la enfermedad como metastásica o no y en caso de metastasis a su vez dividir las entre bajo y alto riesgo.

Se considera que los coriocarcinomas en el 50% de los casos tienen su origen en una mola previa, un 25% aparece tras aborto o ectópico y el 25% restante tras una gestación a término, aunque estos porcentajes pueden variar ligeramente en distintas publicaciones. El gran problema que se plantea es que la última gestación puede ser muy anterior al episodio actual y esto condiciona que a veces no se tenga presente tal entidad. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, e incluyen desde metrorragias y tumores genitales, hasta sintomatología derivada de metástasis de origen desconocido como pueden ser en pulmón, cerebro o hígado⁵.

Se considera que sólo un 10% de los coriocarcinomas son enfermedades trofoblásticas metastásicas de alto riesgo, si bien en nuestra serie 2 de 3 fueron catalogadas como pertenecientes a este grupo, ambas en estadio III de la FIGO de 1982⁶. Pensamos

que ante toda mujer con metrorragia de origen incierto vale la pena, cuando menos, solicitar un test de gestación, aunque por su edad o planificación familiar no nos hagan sospechar un embarazo. En caso de ser positivo, se realizaría cuantificación sérica de β -hCG. A diferencia de lo que ocurre con otras neoplasias no es necesaria la confirmación histológica que permita iniciar una terapia adecuada. Contamos con la ayuda inmejorable de la determinación sérica de β -hCG. Una obstinación en querer obtener tejido para biopsia puede representar la posibilidad de tener que practicar una histerectomía urgente por hemorragia profusa tras perforación uterina⁷. En caso de disponer de tejido para analizar nos parece muy útil informar a los patólogos de la sospecha clínica.

Pese a la aparente benignidad de las molas parciales en la bibliografía hay recogidos 12 casos de comportamientos malignos con metástasis pulmonares en todos y además uno también con metástasis vaginal⁸. De contar con el diagnóstico histológico de coriocarcinoma, el tratamiento adecuado será el mismo de la enfermedad trofoblástica persistente no metastásica, o sea metastásico de bajo riesgo. En este caso el fármaco de elección es el metotrexato con rescate con ácido fólico⁹. En caso de considerarse de alto riesgo, el tratamiento óptimo será la poliquimioterapia con etopósido, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida y vincristina^{10,11}. Para los casos de metástasis cerebrales y hepáticas se van ensayando nuevos cócteles farmacológicos para intentar mejorar la supervivencia, que en estos casos decrece notablemente a diferencia de cuando las metástasis son vaginales o pulmonares únicamente. La utilización de altas dosis de quimioterapia con etopósido, cisplatino en asociación con bleomicina o ifosfamida junto con resección quirúrgica de tumor residual en enfermas seleccionadas puede ser de gran utilidad¹⁰. En el caso de metástasis cerebrales el índice de supervivencia es menor del 25%, y se ha descrito por primera vez su remisión asociando ifosfamida, carboplatino y etopósido. Pauta igualmente útil en casos de resistencia a EMA-CO¹². La radioterapia estereotáxica también ha resultado eficaz en coriocarcinomas primarios intracraneales¹³. El tratamiento de la enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo con EMA-CO y radioterapia y cirugía adyuvante han permitido esperar curaciones en más del 80-90% de los casos¹⁴.

Se han descrito casos de coriocarcinoma primario casi en cualquier localización. Incluso en vulva, en una paciente a la que antes de ser diagnosticada se le hicieron 2 legrados y una laparoscopia¹⁵. Las facilidades diagnósticas del embarazo ectópico que representan la determinación de β -hCG y la ecografía vaginal no deben impedirnos recordar otras posibilidades diagnósticas aparte de éste y las gestaciones abortivas. La inconstante presentación ecográfica de la mola invasiva y el coriocarcinoma obliga a que ante una masa heterogénea endometrial debamos pensar en esta posibilidad. El patrón ecográfico más típico del coriocarcinoma es el de una masa heterogénea provocada por la necrosis y la hemorragia¹⁶. Hay incontables artículos acerca de la utilidad del Doppler color para confirmar la presencia de una masa hipervascularizada¹⁷, así como su utilidad en el seguimiento de la enfermedad y para monitorizar el tratamiento^{18,19}. Las modernas técnicas de diagnóstico por imagen como la resonancia nuclear magnética (RNM)

y la TAC son útiles para valorar la infiltración miometrial, la extensión parametrial y diagnosticar metástasis de pequeño tamaño²⁰.

Tal y como hemos comentado previamente, es más fácil el diagnóstico cuando tenemos el antecedente de una mola, ya sea completa o parcial, ya que haremos un seguimiento sistemático. En cambio, tras un aborto espontáneo, una gestación a término, un embarazo ectópico o incluso un aborto legal vamos a ser mucho menos suspicaces y es más fácil que nos equivoquemos. En la bibliografía hay incluso referencias a casos de muertes repentinas e inesperadas que a posteriori y mediante estudio necrópsico fue posible atribuir a coriocarcinoma metastásico²¹.

Un punto importante a considerar en el manejo de estas pacientes es la conservación de la fertilidad futura. Si el diagnóstico se realiza pronto y el tratamiento se limita a la quimioterapia, cabe esperar un futuro reproductivo normal en caso de plantearse nuevas gestaciones²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Seckl MJ, Newlands ES. Treatment of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol.* 1997;143:159.
2. Germa JR, Begent RHJ. Enfermedad trofoblástica maligna gestacional. En: L. Cabero, editor. *Perinatología Vol. 2.* Barcelona: Salvat SA; 1989. p. 85.
3. Calero F. Enfermedad trofoblástica de la gestación. En: Usandizaga JA, editor. *Tratado de Obstetricia y Ginecología vol 1.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1997. p. 250.
4. Baergen RN. Gestational choriocarcinoma. *Gen Diagn Pathol.* 1997;143:127.
5. Martínez J, Veiga M, Cabrillo E. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Fabre E, editor. *Manual de asistencia a la patología obstétrica.* Zaragoza; 1997. p. 109.
6. Rodríguez-Escudero FJ. Enfermedad trofoblástica persistente y metastásica. En: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, *Protocolos asistenciales en ginecología y obstetricia.* Madrid: Comunicación y Servicio; 1993.
7. Garza R, Livas S, Ploneda C. Coriocarcinoma destruens: presentation of 2 cases. *Ginecol Obstet Mex.* 1989;57:139.
8. Menczer J, Girtler O, Zajdel L, Glezerman M. Metastatic trophoblastic disease following partial hydatiform mole: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 1999;74:304.
9. Wong LC, Ngan HY, Cheng DK, Ng TY. Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1579.
10. Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol.* 2000;78:28.
11. Lurain JR. Management of high-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med;* 1998;43:44.
12. Piamsomboon S, Kudelka AP, Termrungruanglert W, Van Betsien K, Edwards CL, Lifshitz S, et al. Remission of refractory gestational trophoblastic disease in brain with ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE): first report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18:453.
13. Kohyama S, Uematsu M, Ishihara S, Shima K, Tamai S, Kusano S. An experience of stereotactic radiation therapy for primary intracranial choriocarcinoma. *Tumori.* 2001;87:162.

14. Ilancheran A. Optimal treatment in gestational trophoblastic disease. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27:698.
15. Weiss S, Amit A, Schwartz MR, Kaplan A. Primary choriocarcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:251.
16. Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1996;16:131.
17. Honigl W, Reich O, Ranner G, Pickel H. Choriocarcinoma of the uterus after term pregnancy: imaging by vaginal color Doppler ultrasound. *Ultraschall Med*. 1997;18:165.
18. Bidzinski M, Lemieszczuk B, Drabik M. The assessment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic disease treatment. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18:541.
19. Bidzinski M, Sobiczewski P, Derlatka P, Pietrzak K, Wierzba W. Clinical usefulness of color Doppler flow examination during treatment of gestational trophoblastic disease. *Ginecol Pol*. 1999;70:88.
20. Green CL, Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH. Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis. *Radiographics*. 1996;16:1371.
21. Filkins JA, Kalelkar MB, Chambliss MJ. Unexpected death due to gestational choriocarcinoma: a report of two cases. *Am J Forensic Med Pathol*. 1998;19:387.
22. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol*. 2000;27:678.