

Claudia Aura^a
Stefania Landolfi^a
José A. Lejárcegui Fort^b
Rafael Molina Porto^c
Jaume Ordi Maja^a

^aDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona. España.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona. España.

^cDepartamento de Bioquímica, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. J. Ordi.
Departamento de Patología. Hospital Clínic.
Casanova, 143. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jordi@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 13/12/2005.
Aceptado para su publicación: 26/4/2006.

Tumor trofoblástico epitelioide de presentación en la posmenopausia

*Epithelioid trophoblastic tumor
developing in the
postmenopausal period*

RESUMEN

El tumor trofoblástico epitelioide (TTE) es una neoplasia infrecuente de bajo potencial maligno derivada del trofoblasto intermedio de tipo coriónico. La mayoría de los TTE se originan durante la edad reproductiva tras un parto normal, un aborto o, raramente, una mola hidatidiforme. Presentamos el caso de una paciente de 63 años de edad, menopáusica desde los 45 años, que consulta por sangrado vaginal. Su último antecedente obstétrico fue un embarazo a término a los 33 años. Se observa una lesión bien delimitada, localizada en el endocérvix, con características histológicas de TTE. En el momento del diagnóstico presentaba valores séricos discretamente elevados de gonadotropina coriónica humana (18,7 U/ml), que tras la histerectomía retornaron a sus valores normales. Cuatro años después de la cirugía, la paciente no presenta

evidencia de enfermedad. En conclusión, las lesiones trofoblásticas deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de los sangrados uterinos, aún en mujeres posmenopáusicas.

PALABRAS CLAVE

Tumor trofoblástico epitelioide. Trofoblasto intermedio. Menopausia.

ABSTRACT

Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) is an uncommon neoplasm with low malignant potential derived from chorionic-type intermediate trophoblast. Most ETT arise during the reproductive years following normal pregnancy, an abortion or, rarely, a complete hydatidiform mole. We report the

case of a 63-year-old woman who complained of uterine bleeding. Menopause had occurred at the age of 45 and the patient's last documented obstetric antecedent was a normal pregnancy with full-term delivery at the age of 33 years. A well-circumscribed lesion located in the endocervix with histological characteristics of ETT was detected. At diagnosis, the patient presented a mild increase of beta-human chorionic gonadotrophin (18.7 U/mL), which returned to normal levels after hysterectomy. Four years after surgery, the patient is alive with no evidence of disease. In conclusion, trophoblastic lesions should be included in the differential diagnosis of uterine bleeding in the late menopause.

KEY WORDS

Epithelioid trophoblastic tumor. Intermediate trophoblast. Menopause.

INTRODUCCIÓN

El tumor trofoblástico epitelioido (TTE) es una neoplasia derivada del trofoblasto intermedio de tipo coriónico, presente en el corion leve¹. Histológicamente, se caracteriza por una proliferación de células trofoblásticas mononucleares, dispuestas en nidos, cordones y masas de células con núcleos pleomórficos y citoplasmas eosinófilos o claros, circundados por una membrana citoplasmática bien delimitada. El tumor muestra un bajo pero claro potencial maligno: aunque la mayoría de los casos presenta un curso benigno, el 15-25% de los ETT desarrolla metástasis o recidivas, las cuales se asocian a un mal pronóstico². El TTE se presenta habitualmente durante la edad reproductiva (rango, 15-48 años), y la mayoría de ellos es posterior a un embarazo normal, un aborto o, más raramente, una mola hidatidiforme completa¹.

Sólo algunos casos aislados de TTE se han descrito en mujeres posmenopáusicas³⁻⁶. Nuestro caso representa un nuevo TTE en una mujer de 63 años de edad, cuyo último antecedente obstétrico fue un embarazo a término a los 33 años. El caso representa el intervalo más largo entre el último antecedente obstétrico y la detección del tumor reportado en la literatura médica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años de edad, que consulta por un sangrado vaginal moderado de 9 meses de evolución. En los antecedentes obstétricos destacan 3 gestaciones con 2 partos normales a los 26 y 30 años. La paciente presentó la menopausia a los 45 años. La ecografía transvaginal demostró un endometrio engrosado, de 7,3 mm. La histeroscopia reveló una cavidad endometrial normal, con un endometrio atrófico y una formación polipoide. En el endocervix se observó un tejido friable compatible con neoplasia endocervical. La tomografía computarizada y la resonancia magnética mostraron un tumor de 6 cm de localización cervical, con signos sospechosos de invasión parametrial proximal (fig. 1). Se realizó una biopsia endometrial que puso de manifiesto una proliferación de probable origen trofoblástico. Se realizó una prueba para la detección del virus del papiloma humano (VPH) mediante Hybrid Capture 2, que resultó negativa. Los valores séricos de la fracción de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) fueron de 18,7 U/l. Tras completar el estudio, se decidió realizar una hysterectomía radical (Wertheim-Meigs). Después de la hysterectomía, los valores séricos de β -hCG retornaron a cifras normales (fig. 2). La paciente se encuentra al final de su cuarto año después de la cirugía sin evidencia de enfermedad, aunque en la última revisión se detectó un adenocarcinoma rectal.

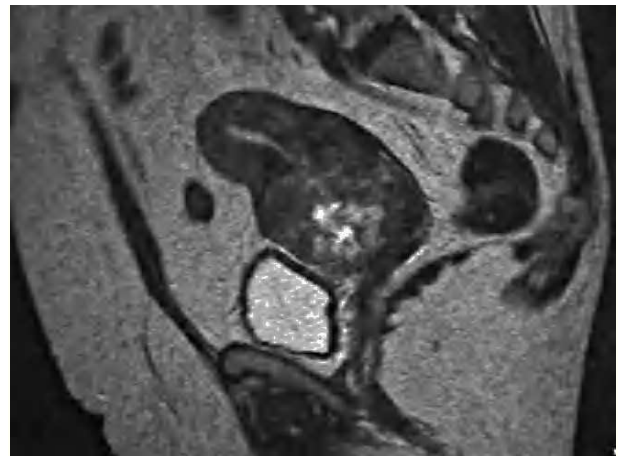


Figura 1. Resonancia magnética. Gran lesión tumoral localizada en el cervix y el istmo uterino.

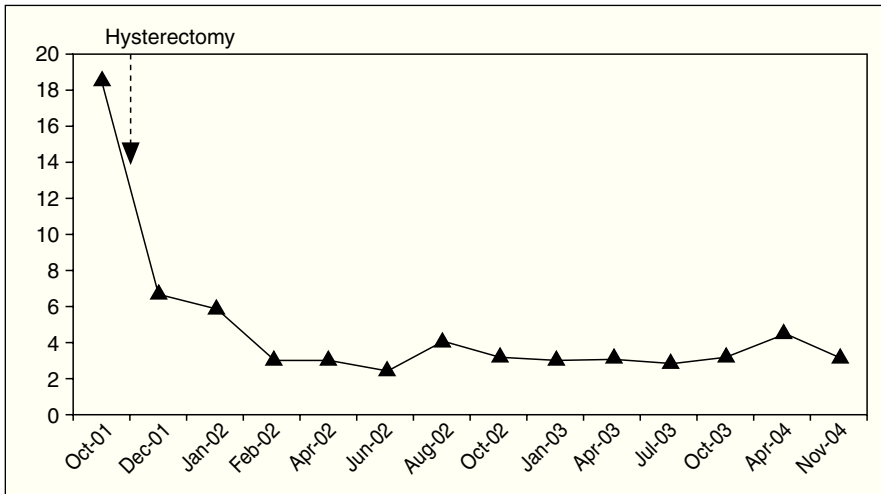


Figura 2. Valores séricos de la fracción β de gonadotropina coriónica humana (β-hCG). Se detectó un leve incremento de estos valores, que disminuyeron después de la cirugía.

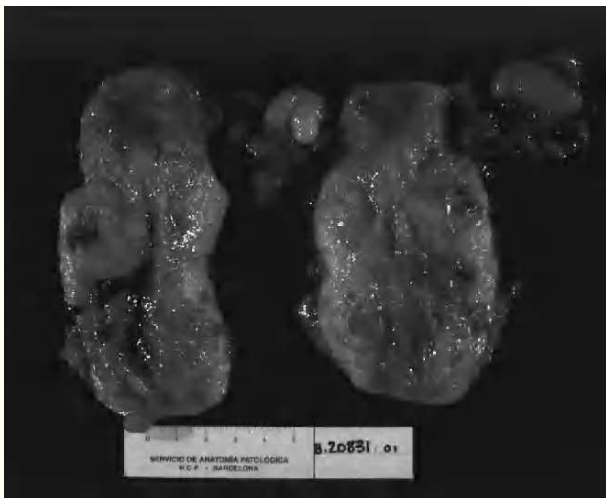


Figura 3. Pieza de histerectomía en la que se observa una lesión bien circunscrita, que expande la pared endocervical y se extiende al istmo uterino.

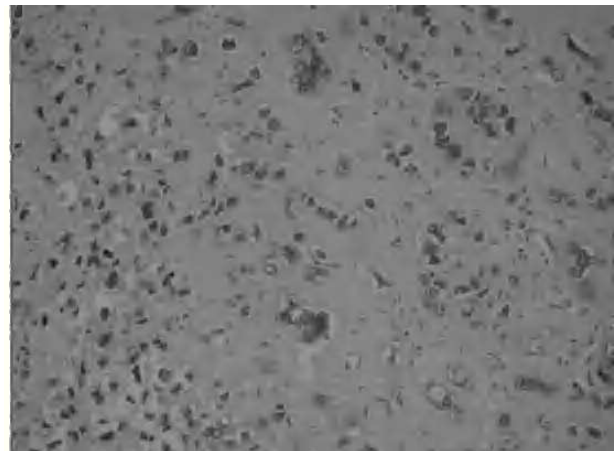


Figura 4. Células trofoblásticas grandes pleomórficas, con núcleos vesiculosos y citoplasmas claros o eosinófilos (HE, ×200).

La pieza de histerectomía demostró una masa bien circunscrita de 6 × 3 × 2 cm, localizada en la pared endocervical que se extendía al istmo uterino (fig. 3). La superficie al corte mostraba una lesión sólida, de márgenes bien definidos y expansivos. Microscópicamente, las secciones mostraron una proliferación de células trofoblásticas grandes, con moderado pleomorfismo, núcleos vesiculares y citoplasmas eosinófilos o claros, con membranas celulares bien definidas. Las células se disponían en forma de trabéculas y cordones que infiltraban el tejido fibromuscular de la pared endocervical (fig. 4). La zo-

na central del tumor mostraba pequeños focos de necrosis. La actividad mitótica fue inferior a 2 figuras mitóticas por 10 campos de gran aumento. No se evidenció enfermedad extrauterina.

Los estudios inmunohistoquímicos mostraron que las células tumorales eran intensa y difusamente positivas para citoqueratina 7 (Dako), CAM 5,2 (Beckton-Dickinson, San Jose, CA, Estados Unidos), CD 10 (Novocastra, Newcastle upon Tyne, Reino Unido), α-inhibina (Serotec, Oxford, Reino Unido) y p63 (Dako), esta última con tinción nuclear (fig. 5). Algunas células tumorales aisladas fueron positivas para lactógeno placentario humano (hPL, Dako). En cambio, las células trofoblásticas fueron negativas

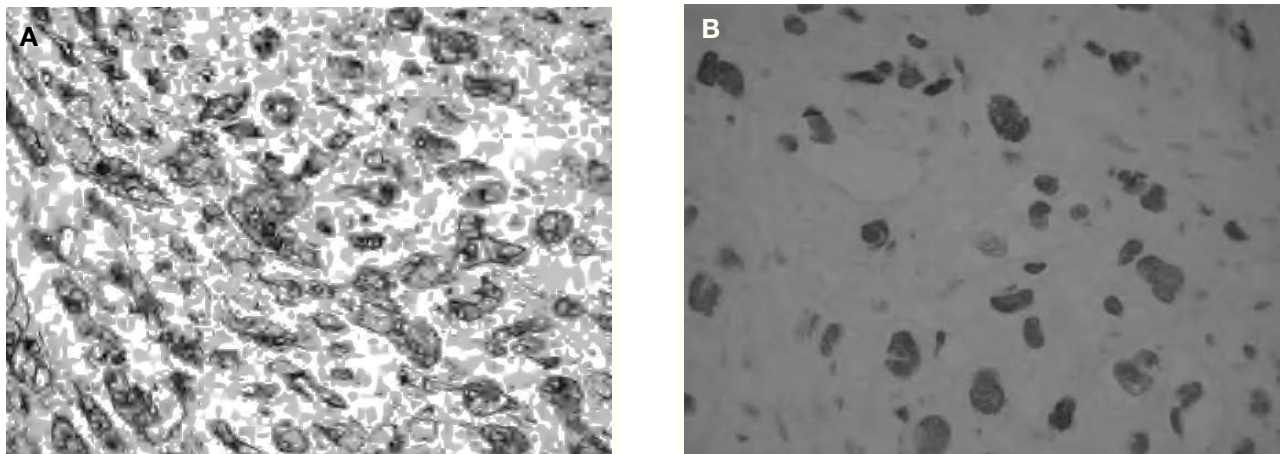


Figura 5. A) Intensa positividad citoplasmática para α -inhibina (α -inhibina, Envision, hematoxilina, $\times 400$). B) Positividad nuclear para p63.

para β -hCG (Eurodiagnostic, Países Bajos) y fostatasa alcalina placentaria (PLAP, Novocastra). El índice proliferativo, valorado con Ki-67 (Immunotech, Marseille, Francia) fue del 20%.

Estas características fueron consistentes con el diagnóstico de TTE. La evaluación de la pieza de histerectomía mostró focos de endometriosis localizadas en la serosa uterina. Los ovarios mostraron signos de atrofia y las trompas de Falopio no presentaban particularidades. Se disecaron 4 ganglios pélvicos, todos libres de tumor.

DISCUSIÓN

El TTE es la variante más recientemente descrita de tumor trofoblástico gestacional, y representa la transformación neoplásica del trofoblasto intermedio de tipo coriónico⁴. El sangrado vaginal anormal es el signo clínico con el que se presenta más frecuentemente. Sin embargo, algunos casos aislados se han presentado por la clínica relacionada con las metástasis pulmonares⁵. Es importante remarcar que más del 50% se origina en el cérvix uterino o en el segmento inferior del útero. Su patrón de crecimiento es nodular, con bordes expansivos. El tumor muestra frecuentemente un material hialino fibrilar y una necrosis geográfica extensiva; ambos hallazgos pueden simular histológicamente la queratina^{4,5}.

La principal peculiaridad de nuestro caso es su presentación en la posmenopausia, muchos años

después del último antecedente obstétrico. Es interesante tener en cuenta que el TTE es un tumor diagnosticado habitualmente durante la edad reproductiva, entre los 15 y los 48 años, con una media de 36,1 años, pero unos pocos casos se han presentado varios años después de la menopausia⁷. Recientemente, se ha descrito un caso de una paciente de 66 años de edad que desarrolló un TTE 17 años después de un antecedente de mola hidatidiforme completa¹. A pesar de su origen trofoblástico, el TTE presenta habitualmente mínimas elevaciones de la β -hCG. A pesar de ello, la β -hCG sérica es de gran utilidad en el seguimiento de los TTE, como ilustra nuestro caso.

Debido a su presentación cervical la principal consideración diagnóstica en nuestra paciente fue, como en muchos de los casos publicados, un carcinoma escamoso de cérvix. La distinción entre ambas lesiones es crucial, ya que la cirugía no es la principal opción terapéutica en el carcinoma escamoso del cérvix⁴. La inmunohistoquímica es de particular contribución en el diagnóstico. Sin embargo, las células del TTE son negativas, o sólo focalmente positivas, para los marcadores trofoblásticos clásicos, como β -hCG o hPL, por lo que sólo otros marcadores, como α -inhibina o CD10⁸, que son positivos en todos los tumores trofoblásticos, permiten confirmar la naturaleza trofoblástica de la lesión. La detección del virus del papiloma humano (VPH) mediante técnicas moleculares también ayuda a realizar el diagnóstico diferencial, debido a que el virus está presente cons-

120 tamente en la patogenia de los carcinomas de células escamosas y es negativo en los tumores trofoblásticos. Además, en el TTE el índice de expresión del Ki-67 es relativamente bajo (10-15%), mientras que en los carcinomas de células escamosas la expresión del Ki-67 es elevado (> 50%)⁹.

Una vez establecida la naturaleza trofoblástica de la célula tumoral, debe realizarse la diferenciación con otras lesiones o neoplasias trofoblásticas, como el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP)¹⁰. Al igual que el TTE, estos tumores también pueden presentarse ocasionalmente en mujeres posmenopáusicas³. El coriocarcinoma se distingue del TTE por la presencia característica de cito, sincitio y trofoblasto intermedio, y los altos valores séricos de β -hCG, que también se detecta mediante inmunohistoquímica. La distinción entre estas 2 entidades es importante, debido a que el tratamiento quimioterápico es usualmente efectivo en el coriocarcinoma y no en el TTE. El TTSP presenta un patrón de crecimiento difusamente infiltrativo, el cual contrasta con el nodular y expansivo del TTE³. La inmunohistoquímica es también determinante en el diagnóstico diferencial, puesto que el TTE es fuertemente positivo para p63 y negativo para hPL, mientras que en el TTSP se observa el patrón inverso⁶. El pronóstico del TTSP es semejante al del

TTE¹¹. Finalmente, aunque podría plantearse el diagnóstico diferencial con las lesiones benignas del trofoblasto intermedio, como el nódulo del sitio placentario y el sitio placentario exagerado, debe recordarse que estas lesiones son siempre hallazgos incidentales y no forman una masa tumoral.

El TTE muestra un potencial maligno: la mayoría de los casos presenta un curso benigno pero el 15-25% de ellos desarrollan metástasis o recidivas, lo cual se asocia a un mal pronóstico². Los factores asociados con una alta mortalidad son: TTE que precede a un embarazo a término, un alto índice mitótico y la edad avanzada de las pacientes. Se desconoce si el índice elevado es un factor pronóstico significativo en el TTE, como lo es en el TTSP. El tratamiento debe ser quirúrgico, puesto que el TTE no responde a los tratamientos quimioterápicos.

En conclusión, el TTE es una lesión trofoblástica infrecuente que no debe ser excluida del diagnóstico diferencial en pacientes posmenopáusicas con sangrado uterino anormal. Se trata de un tumor de diagnóstico difícil, dada su frecuente localización cervical y sus características histológicas, que remedian un carcinoma escamoso poco diferenciado. Sin embargo, es importante considerar esta posibilidad, dado que el tumor tiene un pronóstico definido y un tratamiento particular.

BIBLIOGRAFÍA

- Oldt J, Kurman J, Shih IM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol.* 2002;161:1033-7.
- Coulson LA, MD, Kong CS, Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1558-62.
- Felmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gyn Oncol.* 2001;82:415-9.
- Narita F, Takeuchi S, Hamana C. Epithelioid trophoblastic tumor initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:551-4.
- Meydanli M, Kucukali T, Usubutun A. Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: a case report. *Gynecol Oncol.* 2002;87:219-24.
- Le-Ming S, Kurman RJ. P63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic tumor by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1177-83.
- Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, Uchino H, Kashimura M, Matsuyama T. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol.* 1985;20:53-61.
- Ordi J, Romagosa C, Tavassoli FA. CD10 expression in epithelial tissues and tumors of the gynecologic tract: a useful marker in the diagnosis of mesonephric, trophoblastic, and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:178-86.
- Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and MEL-CAM antibodies. *Hum Pathol.* 1998;29:27-33.
- Shih MI, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor. A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1393-403.
- Young RH, Scully RE. Placental-site trophoblastic tumor: current status. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27:248-58.