



Coriocarcinoma gestacional: Estudio clínico patológico de 22 casos registrados en el Hospital General de México

Danny Soria Céspedes,* Minerva Lazos Ochoa,* Vanesa Ventura Molina*

RESUMEN

El coriocarcinoma gestacional (CG) es una de las neoplasias del trofoblasto gestacional que cuando es diagnosticada oportunamente es curable, incluso si presenta metástasis, pero es muy agresivo y mortal sin tratamiento. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y anatomo-patológicas diagnosticadas como coriocarcinoma gestacional en un periodo de 15 años en el Hospital General de México. Es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de 22 autopsias. En 9,155 estudios de autopsia se diagnosticaron 22 (0.24%) como coriocarcinoma gestacional, con una frecuencia de 1.46 casos por año y edad promedio de 35.8 años. Todos los casos fueron precedidos de embarazo: molar (45.45%), aborto (22.73%) o embarazo eutóxico (13.64%). Las manifestaciones clínicas fueron: sangrado transvaginal (54.5%), síntomas respiratorios (27.27%) y síntomas gastrointestinales (22.73%). Fueron diagnosticados clínicamente el 31.82%, con diagnóstico probable el 31.82% y no diagnosticados el 36.36%. Los sitios de metástasis fueron: pulmones (81.81%), hígado (59.09%) y cerebro (40.91%). El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia mortal y subdiagnosticada, ya que con frecuencia no es sospechada clínicamente y el diagnóstico definitivo se efectúa en el estudio *post mortem*.

Palabras clave: Coriocarcinoma gestacional, enfermedad trofoblástica gestacional.

ABSTRACT

Gestational choriocarcinoma (GC) is one of the gestational trophoblastic diseases, if the diagnose is early it heals, even with metastasis, but it is very aggressive without treatment. The objective is to describe clinical and pathological features of autopsies with the diagnosis of gestational choriocarcinoma at Mexico's General Hospital during the last fifteen years. It is a retrospective, descriptive and analytic study of 22 autopsies. Of 9155 autopsies reviewed, 22 were diagnosed as gestational choriocarcinoma (0.24%), with 1.46 cases per year and with an age average of 35.8 years. Every case was preceded by a pregnancy: molar (45.45%), abortions (22.73%) or eutopic pregnancy (13.64%). The clinical symptoms were vaginal bleeding (54.5%), respiratory symptoms (27.27%) and gastrointestinal symptoms (22.73%). The clinical diagnose was made in 31.82%, 31.82% with diagnose of probability and with no diagnosis in 36.36%. The most frequent sites of metastasis were: lungs (81.81%), liver (59.09%) and brain (40.91%). Gestational choriocarcinoma is subdiagnosed and it is mortal neoplasm when it is not suspected clinically and the definite diagnosis is made with the post mortem study.

Key words: Gestational choriocarcinoma, gestational trophoblastic disease.

INTRODUCCIÓN

El coriocarcinoma gestacional (CG) es una neoplasia maligna originada del trofoblasto gestacional, de gran agresividad cuando no se trata a tiempo.

Es una neoplasia poco frecuente, cuya incidencia varía ampliamente de acuerdo con la región geográfica. El sudeste de Asia tiene mayor incidencia; en esa región, uno de cada 500 a 3,000 embarazos se asocia a coriocarcinoma gestacional; en cambio en Europa y en Estados Unidos la incidencia es de uno por cada 30,000 a 40,000 embarazos.¹ En México se informa una elevada incidencia de embarazo molar con un caso por 200 embarazos;² por ende, existe un

* Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UNAM y Hospital General de México, OD.

promedio de un caso de coriocarcinoma gestacional por 10,000 embarazos.

La patogenia es atribuida a una alteración en la regulación de la invasión de las células del trofoblasto a la decidua, en la que intervienen células del sistema inmune, es así que se ha observado una disminución de la concentración de células CD56 y linfocitos T8 en relación a placetas normales.³

Esta neoplasia siempre está precedida de un embarazo, sea molar (50%), aborto (25%), embarazo de término (20%), embarazo ectópico, etcétera.¹ En el caso específico de la mola hidatiforme, se considera que el 80% es benigna e involuciona espontáneamente; del 15 a 20% es persistente y del 2 al 3% se transformará en coriocarcinoma.³ Otros estudios

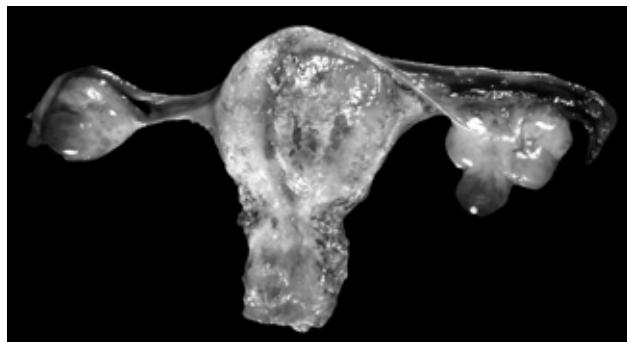


Figura 1. Superficie de corte de útero y anexos. Lesión necrohemorrágica en útero y quistes tecaluteínicos ováricos.



Figura 2. Superficie de corte de pulmones. Lesiones nodulares metastásicas en “bala de cañón”.

mencionan que uno de cada 40 embarazos molares presentará transformación hacia coriocarcinoma.^{1,4,5}

La edad promedio de presentación es a los 29 años; es más frecuente en la raza negra con una relación de 1.8 a 2.1 en relación con mujeres de raza blanca o de otras razas; esto atribuido a condiciones socioeconómicas.^{1,4,6-8} El predominio en la raza negra es curioso debido a que los embarazos molares son más frecuentes en mujeres de raza blanca.^{4,7} Otros factores de riesgo son nuliparidad, múltiples embarazos y edad mayor a 35 años o menor de 17 años.⁶

La manifestación clínica más frecuente es el sangrado transvaginal y, debido a los sitios de metástasis, le siguen los síntomas respiratorios.^{4,7,9}

Esta neoplasia es muy vascularizada, presenta un índice de proliferación:necrosis muy elevado, hecho que explica la ausencia del tumor en el sitio primario en algunos casos, además de las características metástasis hemorrágicas, en ocasiones se detectan solamente estas últimas y no el tumor primario en el útero.

Macroscópicamente se caracteriza por lesiones nodulares, friables, necrohemorrágicas (*Figuras 1 y 2*). Microscópicamente tiene un patrón plexiforme dimórfico, formado por células poligonales con citoplasma amplio y eosinófilo, núcleos pleomórficos, cromatina hipercromática y nucléolo evidente que corresponde al citotrofoblasto y células con citoplasma eosinófilo, sin límites definidos, núcleo redondo e hipercromático, que representan al sincitiotrofoblasto (*Figura 3*). Entre estas células se observa necrosis y hemorragia extensa. Por inmunohistoquímica, el coriocarcinoma gestacional es inmunorreactivo para go-

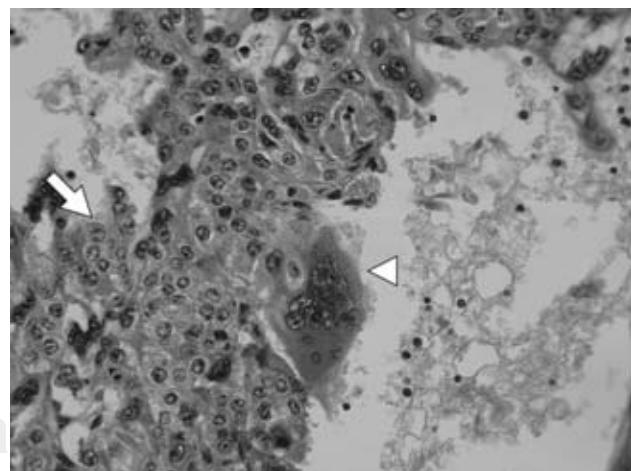


Figura 3. Corte histológico que muestra las dos poblaciones celulares citotrofoblasto (flecha) y sincitiotrofoblasto (cabeza de flecha). HE 400X.

nadotropina coriónica humana y citoqueratinas y puede presentar inmunorreactividad para antígeno carnoembrionario y lactógeno placentario.

La historia natural del coriocarcinoma no tratado se caracteriza por la presencia de metástasis hematogénas tempranas; los sitios más frecuentes son: pulmones (80%), vagina y vulva (30%), hígado (10%), cerebro (10%), riñón y, raramente, tejidos blandos, huesos, piel y tracto gastrointestinal.^{4,9-13}

La secreción de hormonas por las células neoplásicas puede provocar cambios en otros órganos como quistes tecaluteínicos ováricos, hiperplasia endometrial, fenómeno de Arias-Stella en el endometrio e hiperplasia de los lobulillos mamarios.

Para el diagnóstico son necesarios datos clínicos, estudios de gabinete, como rayos X, tomografía axial computarizada e incluso hay quienes proponen el uso de tomografía por emisión de positrones que permite localizar los sitios de "micrometástasis" y dosificación de la hormona gonadotropina coriónica.¹⁴

Es importante y fundamental el diagnóstico oportuno y temprano del coriocarcinoma gestacional debido a que es una neoplasia "curable", especialmente si está limitada al útero e incluso cuando presenta metástasis. Se informan tasas de curación de hasta el 100% en los casos limitados al útero y del 85% en casos con metástasis.^{1,5,15}

El objetivo del presente estudio es conocer las características clínicas y anatopatológicas de 22 casos de coriocarcinoma gestacional estudiados por medio de autopsia en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico de 22 casos de autopsia diagnosticados como coriocarcinoma gestacional en el periodo de 1991 a 2005 en el Hospital General de México.

Las variables empleadas fueron las relacionadas con los antecedentes clínico-laboratoriales y los resultados macro y microscópicos del estudio de autopsia.

Las variables obtenidas de los expedientes clínicos fueron: edad; antecedentes ginecoobstétricos, tales como número de embarazos, partos vaginales, cesáreas o abortos, fecha de último parto o aborto; antecedente de enfermedad trofoblástica gestacional, sea embarazo molar o coriocarcinoma gestacional; tiempo entre el diagnóstico y fallecimiento; edad de presentación del embarazo molar.

Se revisaron los días de hospitalización y los síntomas del padecimiento final, los que se dividieron en: sangrado transvaginal; síntomas respiratorios,

como disnea, tos y hemoptisis; síntomas gastrointestinales, como distensión abdominal, náuseas, vómitos; y síntomas generales, como astenia, adinamia y pérdida de peso.

Otros datos fueron los diagnósticos clínicos de fallecimiento, que a su vez se dividieron en tres grupos: a) aquellos casos diagnosticados como coriocarcinoma gestacional con o sin apoyo de datos de laboratorio, b) aquellos en que se sospechó y se catalogó como "probable" coriocarcinoma gestacional y c) los casos no diagnosticados ni sospechados clínicamente.

También se revisó si hubo o no administración de antineoplásicos, el tiempo que duró el tratamiento quimioterápico, los valores de la hormona gonadotropina coriónica en los casos que se realizó la dosificación y el tiempo de supervivencia en los casos diagnosticados.

En relación al estudio de autopsia, se consideró la presencia de la neoplasia en el sitio primario, los sitios de metástasis y las modificaciones sistémicas secundarias a la producción de hormona gonadotropina coriónica en el ovario, endometrio y glándula mamaria. Todos los casos se estatificaron según los criterios de la FIGO.^{16,17}

Con los resultados obtenidos se realizó el análisis estadístico, basado en frecuencias, porcentajes y correlaciones.

RESULTADOS

Se revisó un total de 9,155 estudios de autopsia realizados en el Hospital General de México durante el periodo de 1991 al 2005, de los cuales 22 fueron diagnosticados como coriocarcinoma gestacional, los que representan el 0.24% del total de autopsias, con una frecuencia de 1.46 casos por año.

El rango de edad fue de 22 a 56 años (promedio de 35.82 años); las edades comprendidas entre los 28 y los 42 años fueron las más frecuentes (63.64%) y el grupo etario menos común fue el de mujeres entre 18 y 22 años (4.54%) (*Cuadro I*).

Cuadro I. Coriocarcinoma gestacional. Distribución por edad.

Edad (años)	n	%
18-22	1	4.54
23-27	3	13.64
28-32	5	22.73
33-37	4	18.18
38-42	5	22.73
> 42	4	18.18

De los antecedentes ginecoobstétricos relacionados con la causa de fallecimiento predominó el embarazo molar en 45.45% (n = 10), seguido de aborto en 22.73% (n = 5), embarazo de término "normal" en 13.64% (n = 3) y sin antecedentes conocidos en el restante 18.18% (n = 4). Todos los casos con antecedente de embarazo molar cursaron más de dos embarazos y la edad promedio fue de 32.2 años, con un amplio rango de edades: 23 a 52 años. El tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de embarazo molar hasta el fallecimiento osciló entre cuatro meses y 10 años.

Los síntomas del padecimiento final en orden de frecuencia fueron: sangrado transvaginal en 12 casos (54.55%), síntomas respiratorios (disnea, tos, hemoptisis) en seis (27.27%), síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, náuseas, vómitos gástricos) en cinco (22.73%) y síntomas generales (astenia, adinamia, pérdida de peso, mal estado general) en dos (9.09%). El tiempo de hospitalización durante el padecimiento final fue corto, es así que el 77.27% no permaneció más de 20 días hospitalizado (*Cuadro II*).

El porcentaje de casos de coriocarcinoma gestacional diagnosticados clínicamente fue 31.82% (n = 7),

Cuadro II. Coriocarcinoma gestacional.
Días de hospitalización.

Días de hospitalización	n	%
0 -10	10	45.45
11- 20	7	31.82
21 – 30	2	9.09
> 31	3	13.64

Cuadro III. Coriocarcinoma gestacional. Sitios de metástasis.

Sitio de metástasis	n	%
Pulmón	18	81.81
Hígado	13	59.09
Cerebro	9	40.91
Riñón	9	40.91
Vagina-vulva	7	31.81
Bazo	6	27.27
Ganglios linfáticos	5	22.73
Tracto gastrointestinal	4	18.18
Tiroides	2	9.09
Suprarrenal	2	9.09
Ovario	1	4.54
Páncreas	1	4.54

el diagnóstico se sospechó en 31.82% (n = 7) y no se diagnosticó en 36.36% (n = 8). Del grupo no diagnosticado, los diagnósticos de defunción fueron: carcinoma de endometrio, tumor retroperitoneal, rectorragia, sangrado de tubo digestivo alto, carcinoma cervicouterino, tumor uterino, tumor ovárico y edema pulmonar. En los casos diagnosticados, el 100% contaron con dosificación de hormona gonadotropina coriónica, misma que osciló en rangos de 80 a 102,000 UI/L. De los casos diagnosticados, 31.82% recibió tratamiento quimioterapéutico; pero se consideró que había ocurrido falla o resistencia a la misma.

Respecto a los datos *post mortem*, se detectó tumor en el sitio primario en 59.09% de los casos, en el resto sólo se detectaron las metástasis. Los sitios de metástasis encontrados de acuerdo a frecuencia fueron: pulmones en 81.81%, hígado en 59.09%, cerebro en 40.91%, riñón en 40.91%, vagina y vulva en 31.81% y bazo en 27.27% (*Cuadro III*).

Otros hallazgos de autopsia fueron: quistes tecaluteínicos en 22.73%, hemoperitoneo en 18.18% e hiperplasia endometrial en 9.09% de los casos.

DISCUSIÓN

El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia "curable", pero si no es tratada es mortal; algunas series mencionan hasta un 10% de mortalidad, pero gracias al advenimiento de la quimioterapia este porcentaje está en descenso.^{1,4} Para lograr abatir la mortalidad se debe hacer un diagnóstico oportuno, teniendo en cuenta los antecedentes ginecoobstétricos y los síntomas asociados.

El coriocarcinoma gestacional es muy raro, tiene una incidencia de 0.133 por 100,000 mujeres.¹ En dos estudios previos realizados en el Hospital General de México, el coriocarcinoma gestacional fue diagnosticado en el 0.3 y 0.5%,^{20,21} resultado que no difiere significativamente con el obtenido en el presente estudio (0.24%), hecho que concuerda con la literatura en relación con su baja frecuencia; pero a su vez refleja la elevada mortalidad del padecimiento, en caso de no ser diagnosticado ni tratado.

En este estudio se vio que la edad promedio de fallecimiento es de 35.28 años, existiendo un intervalo entre el momento diagnóstico y fallecimiento de seis años. Este resultado tendría que ser evaluado a fondo porque la supervivencia a los cinco años reportada es de 89.5%;¹ seguramente se debe a que la mayoría de las pacientes no recibieron tratamiento, y las que sí lo tuvieron, éste fue administrado tardíamente.

Todos los casos contaban con antecedente de embarazo: molar (45.45%), aborto (22.73%) o embarazo eutóxico (13.64%), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura. No se hallaron otros factores de riesgo importantes en el estudio.¹⁸

Como en estudios anteriores, los síntomas más frecuentes fueron sangrado transvaginal; siguieron en frecuencia síntomas respiratorios provocados por metástasis pulmonares, síntomas gastrointestinales y síntomas generales.¹⁹

La mayor parte de las mujeres con coriocarcinoma gestacional permanecieron hospitalizadas menos de 20 días, un 27.27% falleció incluso antes de cumplir los cinco días de hospitalización, lo que muestra el elevado riesgo de mortalidad cuando la enfermedad no es diagnosticada ni tratada.

Debido a que es un padecimiento raro, el diagnóstico clínico se dificulta. En esta serie, solamente 31.82% de los casos fueron diagnosticados correctamente y el resto fueron sospechados o no diagnosticados. Este resultado es semejante al obtenido en un estudio realizado por Márquez Monter y colaboradores, en el cual mencionan que el coriocarcinoma gestacional fue diagnosticado en el 35% de los casos.¹⁹ En el grupo de casos no diagnosticados, los diagnósticos clínicos de fallecimiento se relacionaron con enfermedades del aparato genital, como carcinoma de endometrio y carcinoma cervicouterino, que deben ser tomados en cuenta como diagnósticos diferenciales. En otros casos, las manifestaciones clínicas se relacionaron con las metástasis de manera que fallecieron con diagnósticos de rectorragia, sangrado de tubo digestivo alto y edema pulmonar.

En 59.09% de los casos se encontró coriocarcinoma gestacional en el útero, pero en el resto no. Esto se ha explicado por el elevado índice de proliferación y necrosis propios de la neoplasia, que inducen regresión espontánea del primario, pero no en las metástasis, que en 40.01% de los casos provocaron la muerte de las pacientes.^{20,21}

Todos los casos presentaron metástasis. El sitio más frecuente correspondió a los pulmones con 81.81%, seguido por hígado (59.09%), cerebro (40.91%), riñones (40.91%), vagina y vulva (31.81%). De acuerdo a la literatura, las metástasis en vulva y vagina representan el segundo lugar en frecuencia y las localizadas en cerebro e hígado no son muy frecuentes; sin embargo, en este estudio resultaron más comunes las metástasis hepáticas, cerebrales y renales que las observadas en el trácto genital (más cercanas al primario). Esto proba-

blemente se deba a que en 40% de los casos el primario había involucionado. También se observaron sitios de metástasis poco habituales como en bazo (27.27%), ganglios linfáticos (22.73%), tracto gastrointestinal (18.18%), tiroides, suprarrenal (9.09%) y ovario (4.54%).^{4,9,10-15,19}

La síntesis hormonal de esta neoplasia induce cambios sistémicos, especialmente en órganos como el ovario, endometrio y glándula mamaria. Se vio que 22.73% presentó quistes tecaluteínicos y 9.09% hiperplasia endometrial con fenómeno de Arias-Stella.

Todos los casos estudiados corresponden al estadio IV de la FIGO,^{16,17} hecho que les encasilla dentro del grupo de alto riesgo y a su vez representaría el 10% de todos los casos de coriocarcinoma gestacional, es decir el porcentaje de casos que fallecen. Aunque esta neoplasia es rara, es importante tomarla en cuenta en pacientes con antecedentes ginecoobstétricos de alto riesgo, ya que las manifestaciones clínicas pueden tener grandes variaciones. Cuando el diagnóstico se hace oportunamente, el pronóstico de las enfermas es excelente; sin embargo, debido a la presencia de metástasis tempranas, cuando no se trata a tiempo provoca supervivencia muy corta y mortalidad alta.^{1,4}

BIBLIOGRAFÍA

- Smith H, Qualls C, Prairie B et al. Trends in gestational choriocarcinoma: A 27 year perspective. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 978-987.
- Park W. Choriocarcinoma. A study of its pathology. *Philadelphia: Davis*, 1971.
- Knoeller S, Lim E, Aleta L et al. Distribution of immunocompetent cells in decidua of controlled and uncontrolled (choriocarcinoma/hydatidiform mole) trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50 (1): 41.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996; 335: 1740-1748.
- Seckl M, Fisher R, Salerno G et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000; 356: 36-39.
- Brinton LA, Bracken MB, Connelly RR. Choriocarcinoma incidence in the United States. *A J Epidemiol* 1986; 123 (6): 1094-1100.
- Moodley M, Tunkyi K, Moodley J. Gestational trophoblastic syndrome: An audit of 112 patients. A south African experience. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 234.
- Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-1983. *Lancet* 1986; 2 (8580): 673-677.
- Cruz O, Lopez L, Alcántara V, Jastrow B, Miranda H. Coriocarcinoma gestacional avanzado. Estudio clínico patológico de 40 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 384-388.
- Menegaz R, Duarte A, da Silva C et al. Metastasis of choriocarcinoma to lumbar and sacral column. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (1): 110-113.

11. Chama C, Negada H, Nuhu A. Cutaneous metastasis of gestational choriocarcinoma. *Int J Gynecol Obstetrics* 2000; 77 (3): 249-250.
12. Semple P, Denny L, Coughnhan M et al. The role of neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: A report of two cases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 157.
13. Kobayashi T, Kida Y, Yoshida J et al. Brain metastasis of choriocarcinoma. *Surg Neurol* 1982; 8: 128.
14. Numnum M, Leath Ch, Straughn M et al. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (2): 713-715.
15. Farley J, Heathcock B, Branch W et al. Treatment of metastatic gestational choriocarcinoma with oral methotrexate in a combat environment. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1250-1254.
16. Ngan H. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 202.
17. Kohon E. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 73.
18. Zanetta G, Maggi R, Colombo M et al. Choriocarcinoma coexistent with intrauterine pregnancy: two additional cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7 (1): 66.
19. Marquez M, Alfaro D, Ridaura C, Robles M. Gestational choriocarcinoma in the General Hospital of Mexico. *Cancer* 1968; 2: 91-98.
20. Okamoto, Nomura, Nakanishi et al. Choriocarcinoma diagnostic score: A scoring system to differentiate choriocarcinoma from invasive mole. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 128.
21. Droz J, Lhomé C. Gestational trophoblastic tumors. *La Revue du Practicien* 1992; 42 (7): 817-822.

Correspondencia:

Dra. Minerva Lazos Ochoa
 Hospital General de México
 Departamento de Patología
 Dr. Balmis núm. 148
 Col. Doctores
 México, D.F.
 E-mail: minervalao@yahoo.com.mx