

Enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión de la bibliografía

Gestacional trophoblastic disease. Literature review

Margarita Vélez-Bohórquez, Mercedes Olaya-Contreras

Resumen

LA enfermedad trofoblástica gestacional comprende diversos trastornos proliferativos del trofoblasto, algunos premalignos (molares hidatiformes completa y parcial), y otros asociados con el sitio exagerado de placentación y el nódulo placentario. Otras alteraciones relacionadas, también consideradas lesiones malignas (denominadas neoplasias trofoblásticas gestacionales), incluyen: mola invasiva, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario y tumor epitelioide trofoblástico. Puesto que algunas de estas alteraciones no suelen provocar síntomas, la evaluación microscópica es decisiva en pacientes con pérdida del embarazo. El objetivo de esta revisión es establecer las claves en la evaluación histológica de la enfermedad trofoblástica gestacional, que permitan establecer el diagnóstico certero y el protocolo de tratamiento adecuado, y conocer la morbilidad y mortalidad relacionada con la evolución de las neoplasias trofoblásticas y otras complicaciones secundarias.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad trofoblástica gestacional; trofoblasto; mola hidatiforme; coriocarcinoma; neoplasia; morbilidad; mortalidad.

Abstract

Gestational trophoblastic disease comprises a spectrum of proliferative trophoblastic disorders related to pregnancy, some of them premalignant (such as complete and partial hydatidiform moles), exaggerated placentation site, and placental nodule. Other entities are considered malignant lesions as gestational trophoblastic neoplasms: invasive mole, choriocarcinoma, placental site tumor, and trophoblastic epithelioid tumor. Due to their occasionally silent presentations, microscopic evaluation is mandatory in any pregnancy loss, the objective of this review is to establish clues in the histological diagnosis of these entities that allow an accurate diagnosis and adequate therapeutic behaviors, thus preventing morbidity and mortality related to both, the progression to neoplasms and other secondary complications specific to each entity.

KEYWORDS: Gestational trophoblastic disease; Trophoblast; hydatidiform mole; Choriocarcinoma; Neoplasm; Morbidity; Mortality.

Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Colombia.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Margarita Vélez Bohórquez
am-velezb@javeriana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Vélez-Bohórquez M, Olaya-Contreras M. Enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión de la bibliografía. Patología Rev Latinoam 2022; 60: 1-11.
<https://doi.org/10.24245/patrl.v60id.5237>

ANTECEDENTES

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende diversas alteraciones de proliferación celular del trofoblasto, agrupadas en cinco trastornos diferentes,¹⁻³ algunas de estas premalignas: molas hidatiformes completa y parcial, sitio exagerado de placentación y nódulo placentario; otras lesiones malignas, denominadas neoplasias trofoblásticas gestacionales, incluyen: mola invasiva, coriocarcinoma, tumor de sitio placentario y tumor epitelioide trofoblástico.⁴ Estas alteraciones producen diferentes concentraciones de gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), que funciona como marcador diagnóstico, pronóstico y evolución de la actividad tumoral, además de la reacción al tratamiento y curación de la enfermedad.⁵

Las células del trofoblasto son las primeras en diferenciarse del óvulo fecundado, forman la capa externa del blastocisto y su principal función es proporcionar nutrientes al embrión, para posteriormente formar la placenta. El trofoblasto está conformado por el citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio, y de cada uno se originan diferentes enfermedades trofoblásticas. Las molas y el coriocarcinoma provienen del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, mientras que la neoplasia epitelioide y el tumor del sitio placentario se originan del trofoblasto intermedio.⁶

Las tasas de prevalencia de la enfermedad y de las neoplasias han disminuido en los últimos 30 años, posiblemente por la reducción de los costos y la dieta, además de la disminución de las tasas totales de natalidad.⁶

En algunos casos este tipo de alteraciones no suelen provocar manifestaciones; por tanto, es decisiva la evaluación microscópica en las pacientes con pérdida del embarazo. El diagnóstico certero^{1,4,7,8} se asocia con protocolos adecuados

de tratamiento, incluida la evacuación uterina y la histerectomía *versus* aspiración en mujeres con paridad satisfecha, lo que ha demostrado una reducción de la evolución de la neoplasia del 20 al 3.5%.⁹

Enfermedad trofoblástica gestacional

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende diversos trastornos proliferativos relacionados con el embarazo.¹⁰ Su incidencia varía en todo el mundo, debido al subregistro y a los criterios diagnósticos dispares. En este rubro, Paraguay reporta la incidencia más baja (23 por cada 100,000 embarazos) e Indonesia la más alta (1.299 por 100,000 embarazos). En este grupo se incluyen las molas hidatiformes completa e incompleta (90% de los casos) y las alteraciones del sitio de implantación.⁵

Mola hidatiforme

Recibe su nombre a partir de la palabra griega *hydatisia*, que significa gotas de agua, y del vocablo latino *molaque*, que expresa falsa concepción.¹¹ Es la alteración más común de las enfermedades trofoblásticas (80%). Resulta de un embarazo aberrante, con cariotipo anormal secundario a un procedimiento de fertilización incorrecto (afecta de 1-3 de cada 1000 embarazos). Dentro de los factores de riesgo establecidos se encuentran: edad menor de 16 y mayor de 45 años, etnia oriental, antecedente de aborto espontáneo y malnutrición.^{2,4} Las manifestaciones clínicas son: altura uterina inadecuada, hiperémesis gravídica, quiste lúteo bilateral, sangrado, anemia y, en raras ocasiones, tirotoxicosis y preeclampsia.^{12,13} En pacientes con sospecha de embarazo molar, con concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana beta, el ultrasonido en patrón de "tormenta de nieve" sugiere el diagnóstico de la alteración; sin embargo, esta imagen se observa en el 40 a 60% de los casos.

Las molas se subdividen en dos categorías bien definidas, tanto histológicas como clínicas (**Figura 1**), con supervivencia cercana al 100%, con riesgo de evolución maligna considerable.^{4,14,15} Algunas pacientes requieren tratamiento adicional a la evacuación quirúrgica, según la estadificación de la FIGO (*Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia*); incluso se recomienda la anticoncepción, mínimo un año, debido a la recidiva, aborto, mortinato y, en caso de quimioterapia combinada, aumento de la tasa de anomalías congénitas.¹⁴

Mola hidatiforme completa

Se denomina mola hidatiforme completa a la que carece de feto o embrión y en el 90 a 95% de los casos muestra un cariotipo 46-XX, resultado de un ovocito con núcleo inactivo o que ha expulsado su pronúcleo, fecundado por un espermatozoide haploide que reduplica sus propios cromosomas sin participación de los cromosomas maternos. En 5% de los casos el ovocito inactivo es fecundado por dos espermatozoides haploides, uno con cromosoma X y el otro Y.^{5,16,17} El embarazo gemelar con mola hidatiforme completa y feto coexistente supone una manifestación clínica excepcional, que ocurre en 1 de cada 22,000 a 1 de cada 100,000 embarazos, con tasa de nacidos vivos del 31-53%.^{16,18}

Desde el punto de vista macroscópico, se caracteriza por edema generalizado de las vellosidades, con aspecto de racimo de uvas, debido a la afectación generalizada; y en el examen microscópico se observan vellosidades masivamente hidrópicas, formación florida de cisternas, con estructura botrioides inducida por hiperplasia del trofoblasto anormal, hipercelularidad del estroma, detritos cariorréticos del estroma y vasos sanguíneos vellosos colapsados.^{4,16,19} Por lo general no se requieren estudios de inmunohistoquímica; sin embargo, suelen ser negativos a P57 y SALL4.²⁰

La mola completa supone un alto riesgo de metrorragia, hipertiroidismo, preeclampsia y

quistes ováricos a corto plazo; y enfermedad trofoblástica persistente y neoplasias trofoblásticas (15% de los casos) a largo plazo.^{4,14,16,21} El riesgo de recidiva se incrementa 1 a 2% después de la primera mola, y de 15 a 20% en la segunda;⁴ se han reportado casos de recidiva relacionados con una enfermedad autosómica recesiva con cariotipo biparental, denominada mola hidatiforme recurrente familiar, que genera mutaciones en los genes NLRP7 (70%) y KHDC3L (5%).²² A pesar del riesgo de recidiva y malignidad, el pronóstico de las pacientes es bueno, con una tasa de supervivencia total de 95 a 100%.⁴

Mola hidatiforme parcial o incompleta

Se caracteriza, histológicamente, por degeneración hidrópica focal y dispersa de las vellosidades, asociadas con pseudoinclusiones trofoblásticas e hiperplasia trofoblástica, coexistente con un feto, embrión o saco gestacional triploide. Resulta de la fertilización de un ovocito con carga genética normal por un espermatozoide duplicado o dos espermatozoides; puede manifestarse con cariotipo 69-XXY (70%), 69-XXX (28%) y 69-XYY (3%).^{4,5,17} La inmunohistoquímica es útil para diferenciarla de una mola completa, debido a que el marcador P57kip2 se expresa solo en cromosomas maternos; por tanto, es positivo en pacientes con mola parcial y negativo con mola completa.⁴ El pronóstico de las pacientes es excelente, y solo el 5% evoluciona a neoplasia trofoblástica.¹⁴

La inmunohistoquímica con P57 puede ser útil, pero es importante saber interpretar los resultados: el marcador P57 es un gen de expresión materna con impronta paterna, lo que permite que la decidua funcione como control positivo interno. En la mola completa no existe tinción de las vellosidades, pero sí de los grupos de trofoblastos extravelosos, y en la mola parcial se tiñen las células estromales vellosas y del citotrofoblasto.^{7,23} **Figura 1**

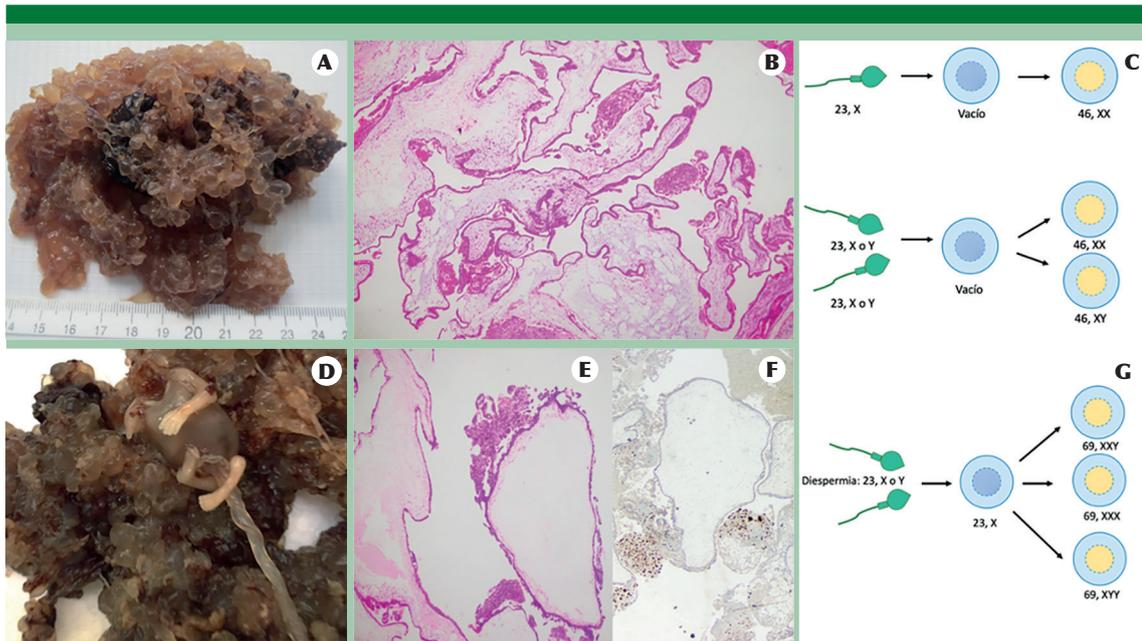


Figura 1. Mola hidatiforme completa: **A)** Edema generalizado de las vellosidades, con aspecto de racimo de uvas. **B)** Vellosidades hidrópicas, con formación florida de cisternas, hiperplasia del trofoblasto anormal e hiper celularidad del estroma. **C)** Representación de la fecundación de un ovocito vacío y cariotipo diploide de origen exclusivamente paterno. Mola hidatiforme incompleta: **D)** Edema de las vellosidades acompañadas de un feto. **E)** Degeneración hidrópica focal y dispersa de las vellosidades, asociadas con pseudoinclusiones trofoblásticas e hiperplasia trofoblástica. **F)** p57 con positividad y en el trofoblasto tumoral. **G)** Representación de la fecundación anómala y cariotipo triploide.

Sitio exagerado de placentación

Es una lesión benigna, asintomática, no vellosa, que se orina del trofoblasto intermedio.^{24,25} Se identifica de manera fortuita en legrados después de un aborto o en embarazos normales. Histológicamente se caracteriza por aumento del trofoblasto intermedio, con invasión del tercio interno del miometrio, con cordones, nidos y células trofoblásticas individuales de infiltración difusa, a veces con atipia, sin mitosis (Ki67 cercano a cero), que se entremezcla con la decidua y las vellosidades. El sitio exagerado de placentación se reporta ocasionalmente acompañado de placentación increta y acreta, sin riesgo de recidiva; sin embargo, debe distinguirse de otras enfermedades y neoplasias trofoblásticas.^{26,27}

Nódulo placentario

Es una lesión benigna, poco frecuente, que surge del trofoblasto intermedio. El diagnóstico se establece de forma fortuita mediante biopsia, con sospecha de diferentes alteraciones, en promedio 3 años posteriores al antecedente gestacional. Se localiza principalmente en el endometrio y el cérvix, y es excepcional en la trompa uterina.²⁸ En el estudio macroscópico, si logra visualizarse, se observan uno o más nódulos amarillos o hemorrágicos, menores de 0.4 cm. Teóricamente representa una porción no involucionada de tejido placentario. Los hallazgos microscópicos incluyen: un nódulo o placa bien circunscrita, con abundante estroma hialinizado con células del trofoblasto intermedio distribuidas en grupos,

escasas mitosis atípicas y ocasionales células multinucleadas. En la periferia existe infiltrado inflamatorio mononuclear. Los nódulos suelen ser positivos para PLAP (fosfatasa alcalina placentaria), p63, inhibina- α y citoqueratina-18, con expresión focal o negativa para hPL y CD146 (Mel-CAM),⁶ y negativos para gonadotropina coriónica humana beta. El índice de proliferación con Ki67 varía de 1 a 5% y si éste aumenta o la atipia es marcada, puede denominarse nódulo de sitio placentario atípico, y se asocia con otras neoplasias trofoblásticas (15% de los casos), especialmente con tumor del sitio placentario y tumor epitelioides.^{24,25,28}

Lesiones que simulan enfermedad trofoblástica gestacional

La displasia mesenquimatosa placentaria es una lesión poco común, se manifiesta con placentomegalia y dilatación quística de las vellosidades. Las inclusiones del trofoblasto se observan en las molas parciales y pueden ser una manifestación de otras anomalías cromosómicas, incluida la triploidia. Los coriangiomas son frecuentes en las placentas y representan hemangiomas dentro del parénquima; algunas lesiones se asocian con proliferación de trofoblastos en la periferia.²³

Neoplasias trofoblásticas gestacionales

Son un grupo de lesiones malignas, que incluyen menos del 1% de todos los tumores ginecológicos.¹¹ Se originan del trofoblasto vellosito y extraveloso. Su incidencia se estima en 1 de cada 50,000 a 100,000 embarazos y pueden ocurrir después de un embarazo molar o no molar.^{4,24} La primera clasificación histológica se remonta a 1893, con Sanger, quien describió estas lesiones como un tipo de sarcoma uterino dividido en tres grupos morfológicos; posteriormente, en 1895, Marchand introdujo la clasificación histológica guiada por el comportamiento y desenlace de las lesiones, y de esta forma se establecieron las bases de la clasificación actual.²⁹

El 20% de las pacientes con neoplasias trofoblásticas de alto riesgo experimenta evolución de la enfermedad, durante o después de la quimioterapia primaria; por ende, el 75-80% se recupera.³⁰ Las complicaciones posteriores incluyen malformaciones arteriovenosas. La derivación arteriovenosa es parte de la patogenia de las neoplasias trofoblásticas gestacionales (resultado de la proliferación incontrolada del trofoblasto y la invasión del miometrio). Las complicaciones pueden persistir, incluso, en el 10-15% de las pacientes después de la curación completa de la enfermedad. El 2% de las pacientes con malformaciones uterinas pueden requerir tratamiento quirúrgico, las más reportadas secundarias a derivaciones arteriovenosas persistentes dentro de metástasis pulmonares de coriocarcinoma, incluso después de completar la quimioterapia de forma satisfactoria.¹⁷

Mola invasiva

Comprende el 15% de todas las enfermedades trofoblásticas y se estima una incidencia del 5-10% de la población. El 10% de las mujeres con mola hidatiforme padece este tipo de neoplasia.¹⁹ Se caracteriza por invasión molar al miometrio, incluido el cérvix, con tendencia a metástasis.^{4,31}

Neoplasia epitelioides atpica

Fue descrita y caracterizada recientemente, aún sin criterios diagnósticos formales; sin embargo, se ha distinguido como una lesión limítrofe, entre el nódulo del sitio placentario y el tumor epitelioides placentario, compartiendo un origen común en el trofoblasto intermedio.³²

Se caracteriza por una lesión bien circunscrita, de apariencia quística, compuesta por 5 a 10 capas de células mononucleadas, medianas, con núcleo irregular, agrandado e hiper Cromático, con 1 o 2 nucleolos incospicuos, dispuestas en nidos y sábanas en una matriz hialinizada

y fibrinoide, que se encuentra rodeada por fibras musculares, sin invasión miometrial o vascular franca. No se distinguen mitosis ni necrosis. La inmunohistoquímica incluye positividad difusa para p63, CK18; positividad focal para inhibina- α , PLAP y negatividad para hPL (lactógeno placentario humano), CD146 y gonadotropina coriónica humana beta. El índice de proliferación Ki67 es moderado (14%).³²

Tumor trofoblástico del lecho placentario

En 1976, Kurman, Scully y Norris lo describieron por primera vez. Junto con el tumor epiteliode placentario son las neoplasias trofoblásticas más raras, y representa sólo el 0.25% de todas estas.^{4,9,11} Aparece después de un embarazo no molar y puede manifestarse luego de varios años de un embarazo de término.^{17,33} Suele localizarse en el útero durante muchos años y el 5.9% de las pacientes evoluciona a metástasis, hacia los ganglios linfáticos al momento del diagnóstico.^{4,24} En algunos casos puede manifestarse con alteraciones paraneoplásicas, por ejemplo: nefropatía por depósitos de IgA, que desaparece con el tratamiento del tumor.²⁵

Aparece con una masa sólida, nodular y redondeada, de tamaños variable (1-10 cm); al corte tiene apariencia carnosa, de color amarillo, con hemorragia y necrosis focal. La invasión miometrial profunda ocurre en 50% de los casos, con invasión completa en alrededor del 10% asociado con perforación y extensión a los anexos.³³

El tumor del lecho placentario se origina del trofoblasto intermedio y tiene un patrón de crecimiento similar al del trofoblasto normal.^{4,24} Las células trofoblásticas varían en apariencia, desde células deciduales a fusiformes, incluso similares al endotelio, que revisten los espacios vasculares; en la citología el trofoblasto intermedio es predominantemente mononuclear, con nucléolos prominentes, varios grados de atipia nuclear y citoplasma amorfo, eosinófilo,

en algunas ocasiones con abundante material fibrinoide. El tumor suele afectar la vasculatura, provocar mínima inflamación y necrosis, y originar células multinucleadas dispersas, similares al sincitiotrofoblasto. Las figuras mitóticas usualmente varían de 2 a 4 por 10 campos de alto poder.^{4,24,33}

El tumor del lecho placentario muestra un patrón de inmunohistoquímica único, con positividad difusa y fuerte para CD146, inhibina- α y hPL, y positividad focal para PLAP. Este patrón de marcación exhibe una especificidad del 60%. Junto con la marcación positiva para inhibina- α y CK8/18, y negativa para SMA (atrina de músculo liso), comprueban el diagnóstico de tumor del lecho placentario.^{4,24} El índice de proliferación celular de Ki67 varía de 10-30%.^{33,34} La tinción para gonadotropina coriónica humana beta y p63 es poco frecuente, y cuando se expresa suele ser débil en una proporción pequeña de células tumorales, la mayor parte con cariotipo diploide.²⁴

El tratamiento de elección consiste en histerec-tomía, seguida de la evaluación de los criterios de la FIGO para determinar la necesidad de quimioterapia coadyuvante.²² La tasa de mortalidad varía del 10-20%, con aumento del 25% en caso de metástasis.^{9,34,35} Existen reportes de pacientes con transformación a coriocarcinoma.³⁴

Tumor epiteliode placentario

Fue descrito en 1998 por Shih y Kurman.⁴ Representa el más raro de todos los tumores trofoblásticos gestacionales,³³ con aproximadamente 710 casos reportados en la bibliografía. Suele manifestarse en los próximos meses, incluso años, del último embarazo de término; su crecimiento es lento y permanece confinado al útero. La mitad de estos tumores se originan en el cérvix o el segmento uterino inferior, incluso pueden ubicarse fuera del útero: trompas de Falopio, ovarios y peritoneo, y el 30% evoluciona a

metástasis, especialmente los casos con diagnóstico posgestacional mayor de 4 años. El 90% de estas neoplasias secretan bajas concentraciones de gonadotropina coriónica humana beta.^{6,9,33}

El tumor epiteliode placentario se origina del trofoblasto intermedio,⁴ coexistente en el plato coriónico y las membranas fetales; los nidos celulares tumorales están constituidos casi exclusivamente por trofoblasto intermedio.²⁴

Desde el punto de vista macroscópico, es una lesión carnosa, sólida o quística, bien delimitada en el útero, el cuello uterino o dentro de la cavidad peritoneal.⁴

En el examen microscópico se observan células medianas a pequeñas, de aspecto epiteliode, monomórficas, y crecen en un patrón nodular y bien circunscrito, con áreas de necrosis que rodean las islas de células tumorales viables, creando un patrón geográfico. Debido a su afectación frecuente del segmento uterino inferior y el endocervix, puede confundirse con un carcinoma escamocelular.^{4,36} La inmunohistoquímica suele ser positiva para pancitoqueratinas (CK AE1/AE3), antígeno de membrana epitelial, E-cadherina y EGFR; con fuerte positividad para PLAP y p63, y focal para hPL, gonadotropina coriónica humana beta y CD146; y resulta negativo a SALL4.^{4,6,20,24} **Figura 2**

En los estudios genéticos el cariotipo de la mayoría de los casos es diploide y pocos resultan tetraploides, incluso el 89% supone un genoma XX.⁶

El tratamiento de elección consiste en histerectomía y extirpación de los ganglios linfáticos pélvicos y abdominales sospechosos, aunque actualmente no están incluidos en el sistema de la FIGO.²⁹ La quimioterapia se indica según la estadificación; no obstante, los pacientes con esta neoplasia son resistentes al tratamiento,³⁷ lo que contribuye a la desproporcionada mortalidad en relación con la inusual incidencia, con tasa

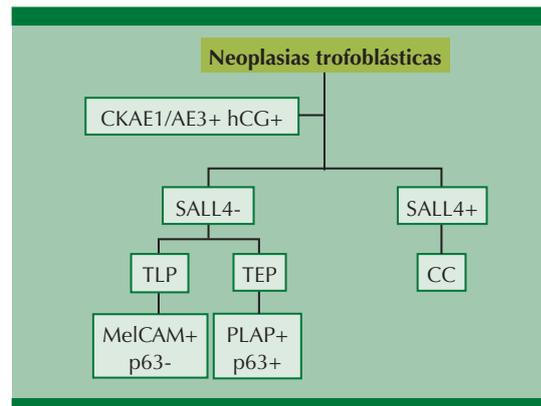


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del estudio de inmunohistoquímica en pacientes con neoplasias trofoblásticas. TLP: tumor de lecho placentario; TEP: tumor epiteliode placentario; CC: coriocarcinoma.

de supervivencia inversamente proporcional al estadio clínico (supervivencia de 171 meses en pacientes en estadio I y de 9.5 meses en estadio IV).^{4,9,24} Se ha descrito un peor pronóstico en las pacientes mayores de 35 años, con intervalos superiores a 4 años del antecedente gestacional. Histológicamente, el pronóstico se establece por la invasión miometrial, alto grado citológico, necrosis extensa, citoplasmas claros y mitosis numerosas, y clínicamente por las concentraciones de gonadotropina coriónica humana beta superiores de 10,000 mIU/mL.⁶

Coriocarcinoma

Es un tumor maligno excepcional. En el 95% de los casos se relaciona con el embarazo. Deriva en el 50% de los embarazos molares, 25% de los embarazos de término, 22% de abortos y 3% de embarazos ectópicos (1 de cada 5333 embarazos tubáricos), este último suele ser más agresivo.^{17,38,39} Su origen en embarazos molares puede demostrarse por estudios moleculares, principalmente por tipificación de microsatélites⁽³⁶⁾.

El coriocarcinoma se origina en las vellosidades coriales y su incidencia varía según el sitio geo-

gráfico, por ejemplo, en Estados Unidos y Europa afecta a 1 de cada 20,000-40,000 embarazos, y se registran incidencias más altas en Asia, África y América Latina, con 1 de cada 500 a 1 de cada 1000 embarazos, dependiendo cada país.^{5,10} Aunque su manifestación es particular y supone una alta quimiosensibilidad, puede generar una elevada tasa de mortalidad, debido a su gran capacidad invasiva, por la falla en el mecanismo regulador de la invasión del tejido trofoblástico a la decidua y su gran vascularización, lo que provoca una gran proporción de metástasis.⁴⁰

Los factores de riesgo incluyen: madres menores de 20 o mayores de 39 años, antecedentes de enfermedades trofoblásticas, edad paterna mayor de 40 años, multiparidad (más de 5 embarazos previos), consumo prolongado de anticonceptivos por vía oral y grupo sanguíneo A y AB.^{5,40} Recientemente se informaron dos casos con síndrome de Li-Fraumeni (mutación de TP53); por tanto, supone un riesgo elevado (incluso 500 veces mayor) de coriocarcinoma gestacional, con una ruta oncogénica aún en estudio.⁴¹

La mayor parte de los casos se diagnostican en el posparto, sin importar la cantidad de embarazos; en general, las pacientes acuden a servicio médico por sangrado (incluido choque hipovolémico), subinvolución uterina y, en casos más avanzados, tromboembolismo pulmonar tumoral e hipertiroidismo.^{13,42,43} En la bibliografía se reporta que el 30% de las pacientes tiene un cuadro clínico derivado de la metástasis, principalmente en: pulmones (80%), vagina (30%), pelvis (20%), hígado (10%), cerebro (<10%) e incluso piel.^{40,44-47}

El coriocarcinoma muestra un patrón de infiltración destructivo que afecta el endometriometrio. La morfología se caracteriza por crecimiento bifásico, en láminas o cordones de células tumorales mononucleares (células trofoblásticas grandes, con abundante citoplasma anfófilo-eosinófilo y células del citotrofoblasto más pequeños), ro-

deadas por capas de células sincitiotrofoblásticas multinucleadas.⁴ El pleomorfismo nuclear es marcado, con agrandamiento nuclear y marcada actividad mitótica. Frecuentemente los nidos tumorales muestran hemorragia y necrosis central, con células viables en la periferia y trombos tumorales linfovasculares.

La inmunohistoquímica resalta las células sincitiotrofoblásticas, con positividad fuerte y difusa para gonadotropina coriónica humana beta y HSD3B1, y del trofoblasto intermedio con CD146, HLA-G y MUC-4. Las células tumorales también se tiñen con CKAE1/AE3 y SALL4, y típicamente se observa un alto índice de proliferación (Ki67), superior del 90%.^{20,23,33} Recientemente se ha demostrado que el ligando de muerte celular programada PDL1 es un mecanismo decisivo para el escape inmunitario de las neoplasias. El marcador PDL1 muestra una tinción particular en pacientes con coriocarcinoma, con patrón heterogéneo: difuso y fuerte en sincitiotrofoblasto y variable en el trofoblasto mononucleado.⁴⁸

El coriocarcinoma puede aparecer, además, de forma intraplacentaria, como una neoplasia *in situ*.³³ Representa el 2.3% de todos los coriocarcinomas y esta variable se ha reportado en pocas pacientes (incidencia aproximada de 1 en cada 50,000 embarazos). Durante el embarazo y el parto las pacientes no suelen manifestar síntomas; el 60% de los neonatos son sanos y las placentas no muestran alteraciones macroscópicas, o exhiben pequeños focos anormales. Sin embargo el coriocarcinoma intraplacentario tiene alto potencial de metástasis materna y neonatal. El coriocarcinoma intraplacentario afecta a mujeres de 29 años (límites de 16 a 47 años); se ha reportado en nulíparas (20%) y múltiparas. El 84% de las pacientes se diagnostican en el tercer trimestre del embarazo o en el posparto. El 50% manifiesta síntomas: hemorragia vaginal, síntomas respiratorios y en estados más avanzados, síntomas neurológicos. En el 71%

de los casos la sospecha diagnóstica inicia con placentas macroscópicamente anormales, más de la mitad con lesiones únicas y en el resto con múltiples lesiones (infartos y trombos de 1-6 cm de diámetro). Microscópicamente, los grupos de trofoblasto maligno rodean o surgen directamente de las vellosidades y se extienden hacia los espacios intervillosos. Debido a su curso asintomático y a las placentas sanas, se sospecha que un tercio de los casos puede pasar inadvertido.¹⁰ El seguimiento del binomio, posterior al diagnóstico de coriocarcinoma intraplacentario, permite establecer las alteraciones perinatales, 26% de los neonatos sufre complicaciones hemorrágicas, 11% son prematuros, 2.5% padece anemia y 3% evoluciona a metástasis.¹⁰

Otra forma de manifestación del coriocarcinoma gestacional es ovárico, con una incidencia muy baja: 1 de cada 369,000,000 embarazos, con elevada tasa de mortalidad. Este subtipo puede confundirse con coriocarcinoma no gestacional, por lo que son importante los análisis moleculares, con la finalidad de determinar el ADN paterno del tumor.⁴⁹

El 74% de las pacientes se diagnostican en etapa clínica I, el 10% en etapa III (debido a la metástasis pulmonar) y el 10% restante en etapa IV (por enfermedad metastásica diseminada). La supervivencia total es del 90%. La curación depende del estadio clínico. Las pacientes en etapas clínicas I a III, en quienes se indica quimioterapia agresiva y temprana, muestran tasas de curación cercanas al 100%; incluso el 13% de las pacientes de alto riesgo tiene recidiva de la enfermedad;^{10,40} sin embargo, las que se encuentran en etapa IV suelen fallecer por metástasis y afectación multiorgánica, especialmente cerebral.^{5,40,44}

En la actualidad se desarrollan terapias específicas para el tratamiento del coriocarcinoma, como el protocolo con células madre que expresa genes anticancerígenos diseñado para atacar selectivamente las células tumorales.⁵⁰

REFERENCIAS

1. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *Eur J Cancer* 2015; 51 (13): 1725-31. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.026
2. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res* 2019; 8: 1-8. doi: 10.12688/f1000research.14953.1
3. American College of Radiology Gestational Trophoblastic Disease. 2019; 1-19. <https://acsearch.acr.org/docs/3102395/Narrative/>
4. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75 (10): 1043-50. doi: 10.1055/s-0035-1558054
5. Villegas-Mejía CR, Chacón-Cardona JA, Villegas-Jaramillo M. Enfermedad trofoblástica gestacional en un centro oncológico de Caldas – Colombia durante el periodo 2001 – 2014. *Rev Médicas UIS*. 2017; 30 (3): 39-49. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n3-2017004>
6. Santoro G, Laganà AS, Micali A, Barresi V, et al. Historical, morphological and clinical overview of placental site trophoblastic tumors: from bench to bedside. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (1): 173-87. doi: 10.1007/s00404-016-4182-y
7. Gaillot-Durand L, Patrier S, Aziza J, Devisme L, et al. P57-Discordant Villi in Hydropic Products of Conception: a Clinicopathological Study of 70 Cases. *Hum Pathol* 2020; 101: 18-30. doi: 10.1016/j.humpath.2020.04.011
8. Braga A, Mora P, Melo AC de, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol* 2019; 10 (2): 28-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390119/>
9. Lima LDLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, et al. Papel da cirurgia no manejo de mulheres com doença trofoblástica gestacional. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44 (1): 94-101. <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/KH5WRXHYgNHsVJWxDRYW6ZM/?format=pdf&lang=pt>
10. Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ, Seckl MJ. Intraplacentar choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. *Gynecol Oncol* 2016; 141 (3): 624-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.026>
11. Durón R, Morera P. Enfermedad Trofoblástica Gestacional Gestational Trophoblastic Disease. *Med Leg Costa Rica Edición Virtual* 2018; 35 (1): 1-14.
12. Anyanwu M, Bah K. A cross sectional descriptive study on hydatidiform mole at Gambian tertiary hospital. *Women's Health* 2020; 9 (1): 1-5. <https://medcraveonline.com/MOJWH/a-cross-sectional-descriptive-study-on-hydatidiform-mole-at-gambian-tertiary-hospital.html>

13. Arriagada DR, Novoa RR, Urrutia SP. Mola hidatidiforme completa con preeclampsia e hipertiroidismo: presentación clásica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2017; 82 (1): 77-9. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262017000100011
14. García MT, Lin LH, Fushida K, Francisco RPV, et al. Pregnancy outcomes after chemotherapy for trophoblastic neoplasia. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62 (9): 837-42. <https://www.scielo.br/j/ramb/a/k5HB53xCTG5kBwPKLfcBTkm/?lang=en>
15. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015; 138 (1): 46-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.002>
16. De Marcillac F, Akladios CY, Hui-Bon-Hoa I, Fritz G, et al. Twin pregnancy with complete hydatiform mole and coexistent fetus: Report of 4 cases and review of literature. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* 2015; 44 (9): 840-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.12.001>
17. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, et al. Gestational trophoblastic disease: Clinical and imaging features. *Radiographics* 2017; 37 (2): 681-700. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2017160140#:~:text=Common%20presenting%20symptoms%20include%20vaginal,8%2C1%2C12>
18. Nobuhara I, Harada N, Haruta N, Higashiura Y, et al. Multiple metastatic gestational trophoblastic disease after a twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus, following assisted reproductive technology: Case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57 (4): 588-93. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.020>
19. Espinoza-Artavia A, Fernández-Vaglio R, Solar-del Valle T. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. *Rev Medica Sinerg* 2019; 4 (5): 44-59. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/193>
20. Stichelbout M, Devisme L, Franquet-Ansart H, Massardier J, et al. SALL4 expression in gestational trophoblastic tumors: A useful tool to distinguish choriocarcinoma from placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. *Hum Pathol* 2016; 54: 121-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.03.012>
21. Braga A, Maestá I, Rocha-Soares R, Elias KM, et al. Apoptotic index for prediction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (3): 336.e1-336.e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.010>
22. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 200-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.330>
23. Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. *Apmis* 2018; 126 (7): 647-54. doi: 10.1111/apm.12786
24. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 208-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.024>
25. Contreras-Villamizar KM, Puentes-Puentes LO, Rodríguez-Sarmiento JL, Morales-Naranjo S, et al. Placental site tumour associated with lga nephropathy as paraneoplastic manifestation: Case report. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2018; 69 (4): 303-10. <https://doi.org/10.18597/rcog.3132>
26. Chen Y, Ismail H, Chou M, Lee F, et al. Exaggerated placenta site in placenta previa : an imaging differential diagnosis of placenta accreta , placental site trophoblastic tumor and molar pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 51 (3): 440-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2012.07.023>
27. Cramer SF, Heller DS. Placenta Increta Presenting as Exaggerated Placental Site Reaction. 2017; 20 (2): 152-157. doi: 10.1177/1093526616681939
28. Gómez MC, Abaúnza MC, Vargas EJ, Acosta I. Carcinoma escamocelular in situ del cérvix y nódulo del sitio placentario: Reporte de caso. *Gac Med Mex* 2017; 153 (3): 397-400. https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n3/GMM_153_2017_3_397-400.pdf
29. Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, et al. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia - Sentiment or evidenced based? *Cancer Treat Rev* 2017; 56: 47-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.004>
30. Nagai Y, Nakamoto T, Nakasone T, Taira Y, et al. High-risk gestational choriocarcinoma with an unusual presentation and the treatment course of refractory or quiescent/minimally invasive disease. *Gynecol Oncol Reports* 2018; 26: 56-9. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.10.002>
31. Boufettal H, Samouh N. Invasive hydatidiform mole in the cervix. *Pan Afr Med J* 2018; 8688: 1-2. doi: 10.11604/pamj.2018.29.27.10675
32. Zhou F, Lin K, Shi H, Qin J, et al. Atypical postcesarean epithelioid trophoblastic lesion with cyst formation: A case report and literature review. *Hum Pathol* 2015; 46 (7): 1036-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.10.031>
33. Hui P. Gestational trophoblastic tumors: A timely review of diagnostic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (1): 65-74. doi: 10.5858/arpa.2018-0234-RA
34. Álvarez-Goris MP, De la Torre y Fernández P, Huerta-Hentschel JM, Sánchez-Zamora R. Tumor trofoblástico del sitio placentario con evolución a coriocarcinoma. Caso clínico. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84 (5): 324-9. <https://ginecologia-yobstetricia.org.mx/articulo/tumor-trofoblástico-del-sitio-placentario-con-evolucion-a-coriocarcinoma-caso-clinico>
35. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142 (1): 102-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.006
36. Aranake-Chrisinger J, Huettner PC, Hagemann AR, Pfeifer JD. Use of short tandem repeat analysis in unusual

- presentations of trophoblastic tumors and their mimics. *Hum Pathol* 2016; 52: 92-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.01.005>
37. Tse KY, Chiu KWH, Chan KKL, Chu MMY, et al. A case series of five patients with pure or mixed gestational epithelioid trophoblastic tumors and a literature review on mixed tumors. *Am J Clin Pathol* 2018; 150 (4): 318-32. doi: 10.1093/ajcp/aqy039
 38. Chan-De la Cruz L, Soberano-Almeida JG. Gestational choriocarcinoma after term pregnancy. A case report. *Ginecol Obstet Mex* 2018; 86 (7): 485-9.
 39. Mangla M, Singla D, Kaur H, Sharma S. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: A systematic review of case reports. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56 (1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.05.011>
 40. Agustín OA, Savirón CR, Lerma PD, Herrero IA, et al. Coriocarcinoma postgestacional. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80 (5): 405-11. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000500009>
 41. Cotter JA, Szymanski L, Karimov C, Boghossian L, et al. Transmission of a TP53 germline mutation from unaffected male carrier associated with pediatric glioblastoma in his child and gestational choriocarcinoma in his female partner. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018; 4 (2): 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880265/>
 42. Clave P. *Cardiología*. 2019;26(1):1-5.
 43. Muzio MJ, Acosta LP, Canosa V, Siguelboin D, et al. Hipertiroidismo como clave diagnóstica de un coriocarcinoma avanzado. Caso clínico. *Medicina* 2019; 79 (5). http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802019000800015&script=sci_arttext&lng=es
 44. Yang L, Xu P, Xi M, Wang H. FIGO stage IV gestational choriocarcinoma misdiagnosed as pulmonary tuberculosis: A case report. *Oncol Lett* 2015; 10 (3): 1924-6. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2015.3443>
 45. She Q, Cheng Z, El-Chaar D, Luo F, et al. Intraplental choriocarcinoma coexisting with fetomaternal hemorrhage: Case report, chemotherapy management, and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (14): e9977. doi: 10.1097/MD.00000000000009977
 46. Ramírez L, Quiceno E, Franco S, Urueña P, et al. Hemorragia intracerebral como primera manifestación de un coriocarcinoma metastásico: reporte de caso. *Acta Neurológica Colomb* 2019; 35 (2): 103-10. <https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica-colombiana/1719-hemorragia-intracerebral-como-primera-manifestacion-de-un-coriocarcinoma-metastasisico-reporte-de-caso.html>
 47. Althwanay AM, AlMaradheef RA, Althwanay RM, Awadalla AS, et al. Choriocarcinoma presenting as skin lesions and back pain. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020; 13 (1): 48-50. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.11.001>
 48. Lu B, Teng X, Fu G, Bao L, et al. Analysis of PD-L1 expression in trophoblastic tissues and tumors. *Hum Pathol* 2019; 84: 202-12. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.10.001>
 49. Jia N, Chen Y, Tao X, Ou E, et al. A gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by DNA polymorphic analysis: A case report and systematic review of the literature. *J Ovarian Res* 2017; 10 (1): 1-8. <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-017-0334-3>
 50. Kim GS, Hwang KA, Choi KC. A promising therapeutic strategy for metastatic gestational trophoblastic disease: Engineered anticancer gene-expressing stem cells to selectively target choriocarcinoma (review). *Oncol Lett* 2019; 17 (3): 2576-82. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.9911>