



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Coriocarcinoma cervical metastásico en mujer de 45 años con antecedente de HSIL

I. Krasteva^{a,*}, F. Pla^a, Ll. Pons^b, E. Muñoz^a, E. Trullen^a, M. Rubio^a, N. González^a y N. Subirats^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Virgen de la Cinta, Tarragona, España

^b Servicio de Patología, Hospital Virgen de la Cinta, Tarragona, España

Recibido el 20 de noviembre de 2009; aceptado el 8 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 7 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Coriocarcinoma no gestacional;
Metástasis;
Cérvix uterino

KEYWORDS

Non gestational
choriocarcinoma;
Metastasis;
Uterine cervix

Resumen El coriocarcinoma es una neoplasia epitelial rara, perteneciente al grupo de las enfermedades trofoblásticas gestacionales. Se caracteriza por la presencia de células del sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio, que pueden presentar invasión tisular y vascular.

Mujer de 45 años, última gestación 10 años atrás. Recibe tratamiento de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). Tras conización, presenta sangrados irregulares. Descartada la posibilidad de enfermedad cervical residual o patología de origen endometrial, nos orientamos hacia el diagnóstico de coriocarcinoma cuando la paciente presenta hemoptisis por metástasis pulmonares. Se realiza revisión de los criterios diagnósticos, manifestaciones clínicas y pronóstico.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Metastatic choriocarcinoma in a 45-year-old woman with a previous high-grade squamous intraepithelial lesion

Abstract Choriocarcinoma is a rare epithelioid neoplasm belonging to the group of gestational trophoblastic disease. The histologic feature is syncytiotrophoblastic, cytotrophoblastic and intermediate trophoblastic cells which can permeate among the myometrial fibers and vessels.

We report a case of choriocarcinoma diagnosed in a 45-year-old woman 10 years after her last pregnancy. She was treated for a high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). After surgical treatment, she showed irregular vaginal bleeding. Once residual cervical disease and endometrial disease had been excluded, we suspected metastatic gestational trophoblastic disease when the patient showed hemoptysis due to pulmonary metastasis. We review the diagnostic criteria, clinical expression and prognosis of this entity.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Irinaek@yahoo.es (I. Krasteva).

Caso clínico

Paciente de 45 años, sin antecedentes patológicos de interés. Antecedentes gineco-obstétricos de menarquia a los 13 años, ciclos menstruales regulares, 4 partos eutócicos (último 10 años atrás), amenorrea de más de un año de evolución. No controles ginecológicos posteriores a la gestación.

Es remitida a nuestra unidad de patología cervical asintomático y por presentar en citología cérvico-vaginal lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). A la exploración, destaca formación polipoidea en cérvix, que se extirpa. La biopsia cervical dirigida con colposcopio confirma HSIL y cambios compatibles con infección por virus del papiloma humano (VPH), la formación polipoida se informa como pólipo fibroglandular simple.

Realizamos conización cervical con asa diatérmica (anatomía patológica (AP): HSIL con márgenes libres). La paciente pasa a control periódico en consultas externas según protocolo. En la visita a los 6 meses de la intervención, refiere sangrado transvaginal de carácter intermitente. No se evidencia patología a la exploración ginecológica, la biopsia endometrial, citología y ecografía transvaginal son normales.

La persistencia de menometrorragias en los meses siguientes son causa de consulta por urgencias donde a la exploración se confirma sangrado procedente de cavidad uterina. En ecografía TV llama la atención útero aumentado de tamaño con línea endometrial hipertrófica y heterogénea (fig. 1). Se realiza biopsia endometrial y se inicia tratamiento hormonal con medroxiprogesterona. La AP del material endometrial remitido informa de disociación glándulo estromal, sin criterios de malignidad aunque con marcados fenómenos de necrosis tisular que aconsejan proseguir el estudio.

En histerosonografía se observa dos formaciones polipoideas en cara anterior de endometrio. La histeroscopia quirúrgica nos permite realizar biopsias dirigidas que se informan de carcinoma pobremente diferenciado. Se decide intervención quirúrgica con analítica preoperatoria normal y marcadores tumorales (CA 125 y CA19,9) negativos. RMN pélvica previa a la intervención, describe de proceso

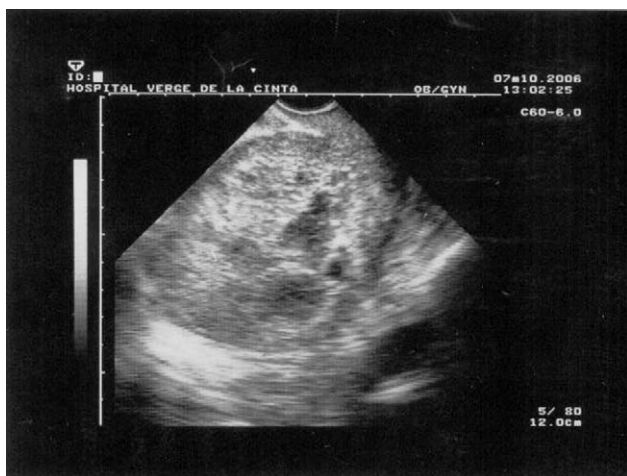


Figura 1 Útero aumentado de tamaño. Cavidad uterina ocupada por zonas hiper e hiporrefrignas multiloculadas.



Figura 2 Imagen en suelta de globo en RX tórax en corte PA.

neoplasia endometrial estadio IC con adenopatías ilíacas bilaterales con mayor compromiso de cadena ganglionar iliaca derecha.

Realizamos histerectomía abdominal más doble anexectomía y linfadenectomía pélvica. Postoperatorio transcurre sin incidencias y la paciente es dada de alta hospitalaria a los 6 días de la intervención quirúrgica.



Figura 3 Sección sagital de cérvix y cuerpo uterino donde se observan las dos formaciones tumorales cervical y fúndica respectivamente.

Quince días después del alta, acude a urgencias presentando fiebre, dolor torácico y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra imágenes nodulares múltiples en ambos campos pulmonares («en suelta de globo») (fig. 2), TAC toracoabdominal confirma los nódulos pulmonares bilaterales, adenopatías mediastínicas anteriores, precarinales y retroperitoneales que desplazan vena porta.

AP de pieza operatoria informa de útero 184 g y 9×77 cm. Zona violácea de 1 cm en pared anterior, lesión tumoral de 4 cm con pedículo necrohemorrágico de 2,5 cm en canal endocervical, y segunda formación tumoral de 7 cm en cara anterior y fundus uterino con afectación parcial de pared posterior (fig. 3). La microscopia: celularidad tumoral a expensas de estirpe tisular trofoblástica, con escaso componente sincitial. Infiltración de endometrio y endocervix (estromal de 9 mm) sin continuidad histológica a nivel de istmo endometrial (implante a partir de tumor fundico versus metástasis de origen vascular), infiltración de cadena ganglionar ilíaca derecha e izquierda. Marcada permeación vascular y fenómenos necrohemorrágicos.

Ante la sospecha de coriocarcinoma, se solicita β -HCG con resultado de 54.601 mUI/ml.

Discusión

Presentamos un caso de coriocarcinoma primario de útero en mujer de 45 años, con último embarazo 10 años atrás. Es remitida a nuestro departamento de patología cervical para tratamiento de HSIL sin presentar sintomatología. La persistencia de metrorragias posteriores a la conización, citologías y biopsia de endometrio de control repetidamente negativas para atipia desorientan en cuanto al diagnóstico. La sospecha y diagnóstico definitivo coinciden en el tiempo con la aparición de signos clínicos y radiológicos de metástasis pulmonar.

El coriocarcinoma es un tumor epitelial maligno perteneciente al grupo de enfermedad trofoblástica gestacional. Según la OMS, la enfermedad trofoblástica gestacional agrupa varias entidades, siendo los principales grupos: mola hidatiforme (parcial o completa), coriocarcinoma, tumor trofoblástico del lecho de asentamiento placentario y tumor trofoblástico epitelioide.

Según los autores Hertig y Mansell, el coriocarcinoma gestacional puede presentarse en 1/160.000 embarazos normales, 1/15.386 abortos, 1/5.333 embarazos ectópicos y 1/40 embarazos molares¹. Esta incidencia, toma en consideración el tiempo que transcurre desde el embarazo previo, recalando el mayor riesgo de presentar coriocarcinoma en mujeres con anterior embarazo molar. En la literatura hay descritos casos de coriocarcinoma en mujeres menopáusicas con embarazo previo de 14 a 17 años atrás²⁻⁴.

La edad de aparición del coriocarcinoma fluctúa entre los 17–56 años, siendo los síntomas variables e inespecíficos cosa que dificulta el diagnóstico. La primera manifestación clínica por lo general, es el sangrado transvaginal de carácter irregular, pero no es infrecuente que se presente con clínica de metástasis. De estas, la localización pulmonar es la más frecuente (hemoptisis, hipertensión arterial pulmonar y típica imagen radiológica «en suelta de globos»). Le siguen las metástasis cerebrales (hipertensión intracraneal por hemorragia cerebral), óseas, ganglios linfáticos y

tracto gastrointestinal. Estas metástasis son resultado de la afinidad del coriocarcinoma por los vasos sanguíneos.

Macroscópicamente, independientemente de su localización, tiene una apariencia similar de lesión nodular, circunscrita y muy hemorrágica. El tamaño del tumor varía desde pequeñas zonas puntiformes a masas con centro hemorrágico y necrótico, como se describe en nuestro caso sobre la pieza quirúrgica.

Histológicamente, el coriocarcinoma consiste en una mezcla celular de sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio; en forma de células sueltas o bien organizadas en nidos o racimos; con prominente hemorragia, necrosis e invasión vascular^{12,13}. Por definición, las vellosidades coriales no son componente del coriocarcinoma, excepto en los raros casos en los cuales proviene de una placenta normalmente desarrollada⁶. El coriocarcinoma carece de canales vasculares con línea endotelial intrínseca, esto lo hace el único tumor maligno de masa sólida sin angiogénesis⁷.

Las células del sincitiotrofoblasto y el trofoblasto intermedio son hormonalmente activas, por lo que la determinación analítica de β -HCG es útil para el diagnóstico de la enfermedad y su seguimiento. A nivel tisular, la utilización en la inmunohistoquímica de B-hCG y hLP es de gran ayuda para la tificación de la estirpe celular. En los casos de coriocarcinoma típico, el tejido del sincitiotrofoblasto reacciona con B-hCG y de manera variable con hLP^{7,8}.

Lo más particular del caso que nos ocupa es la presentación con afectación cervical. Tal como se describe en el informe de anatomía patológica, no existe continuidad histológica a nivel de istmo entre el tumor de cavidad endometrial y el tumor cervical. El origen del tumor cervical se supone que se produce a través de metástasis por vía hematogena, o bien, como implante de la lesión primaria endometrial sobre cervix (eran independientes una de la otra, pero se hallaban en íntimo contacto físico a nivel de ápices tumorales). Si bien está descrita la afectación cervical por enfermedad trofoblástica, por orden de frecuencia las lesiones que se presentan son: nódulo del lecho de implantación placentario⁸, tumor trofoblástico del lecho de implantación placentario y tumor trofoblástico epitelioide, a expensas de trofoblasto intermedio implantado en el cervix^{8,14,15} y metástasis de estos dos anteriores⁸. Existen pocos casos descritos de coriocarcinoma metastásico a nivel cervical presentándose este concomitante con otros carcinomas¹⁶. De forma etiológica cervical no metastásica, los casos de coriocarcinoma se dan como áreas de diferenciación a partir de tumor primario de otra extirpe celular^{17,18}. El diagnóstico diferencial que se plantea a nivel cervical es con HSIL-Carcinoma escamoso y otras lesiones

Tabla 1 Clasificación del estadio anatómico de los tumores trofoblásticos gestacionales según la Federación internacional de ginecólogos y obstetras (FIGO)⁹

Estadio I	Tumor localizado únicamente en el útero
Estadio II	Tumor extrauterino localizado únicamente en estructuras genitales
Estadio III	Presencia de metástasis pulmonar con o sin otro foco genital conocido
Estadio IV	Presencia de metástasis en otros órganos.

Tabla 2 Sistema de índices basado en los factores pronósticos según la Organización Mundial de la Salud²¹

Factor pronóstico	1	2	3
Edad	<39	>39	
Embarazo anterior	Mola completa	aborto	Término
Intervalo ^a	4	4–6	7–12
hCG (U/L)	10.000	100.000	1.000.000
Grupo ABO		O x A	B
Tamaño del tumor		3–5 cm	5cm
Localización de la metástasis		Bazo, riñón	Tubo digestivo, hígado
Número de metástasis		1–3	4–8
Quimioterapia anterior.			1 fármaco
			2 o más fármacos

Riesgo bajo < 4; riesgo medio 4–7; riesgo alto >8.

^a Intervalo entre última gestación y el inicio de quimioterapia expresado en meses.

mesenquimales cervicales¹⁹; si bien se corre el riesgo de confundirse con carcinoma escamoso primario de cérvix²⁰.

La base del tratamiento del coriocarcinoma se encuentra por un lado, en su correcta clasificación. Según la FIGO (tabla 1)⁹ se divide cada estadio en tres subtipos dependiendo de la presencia de factores de riesgo: A (ningún factor de riesgo), B (un factor de riesgo), C (2 factores de riesgo)⁹. El segundo pilar en el tratamiento, se encuentra en un sistema de puntuación basado en los factores pronósticos de la OMS (tabla 2)^{10,21}. Según la puntuación obtenida, se puede clasificar a los pacientes en: bajo riesgo (<4), riesgo medio^{4–7} y alto riesgo de metástasis (>8).

Tratamiento y pronóstico

El tipo tratamiento en el coriocarcinoma dependerá del estadio del tumor según la FIGO. Para FIGO I, prevalece el deseo genésico de la paciente, en cuyo caso se inicia tratamiento con monoquimioterapia (metotrexato o actinomicina D). Si los deseos genésicos han sido cumplidos, a la monoquimioterapia se puede agregar la intervención quirúrgica. En estadios II y III con bajo riesgo de metástasis se puede empezar tratamiento con monoquimioterapia. Si el riesgo es alto, se inicia poliquimioterapia con metotrexato, actinomicina D y ciclofosfamida y en un segundo tiempo cirugía complementaria. Ante un FIGO IV el tratamiento es el inicio de poliquimioterapia intensiva¹¹.

En los estadios I, II y III con un tratamiento óptimo, la curación se da en casi todos los casos; en estadio IV, existen series descritas con una supervivencia de hasta un 90%.

Conclusión

El coriocarcinoma es un tumor epitelial que puede presentarse en la mujer menopáusica, después de muchos años de la gestación anterior. A tener en cuenta en el sangrado vaginal anómalo.

Bibliografía

- Hertig AT, Mansell H. Tumor of the female sex organ. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1956.
- Lathrop JC, Wachtel TS, Meissner GF. Uterine choriocarcinoma fourteen years following bilateral tubal ligation. *Obstet Gynecol.* 1978;51(4):477–88.
- Baykal C, Tulunay G, Bülbül D, Boran N, Köse MF. Primary choriocarcinoma of the uterine cervix in a postmenopausal patient: a case report. *Gynecologic Oncology.* 2003;90:667–9.
- Fu Y, Lu W, Zhou C, Xie X. Primary cervical choriocarcinoma: Report of four cases and literature review. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2007;17:705–34.
- Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the human placenta.* Berlin: Springer Verlag; 1990.
- Mazur MT, Lurian JR, Brewer JI. Fatal gestational choriocarcinoma: clinicopathologic study of patients treated at a trophoblastic disease center. *Cancer.* 1982;50:1833–42.
- Sacey E. *Millis Sternberg's diagnostic surgical pathology.* Fourth edition, Volume 2.
- Christopher P. Crum, Kenneth R. Lee. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology.*
- International federation of gynecology and obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynaecologic cancer vol 19, 1985.
- Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health organization Classification of tumor International Agency for Research on Cancer. 2003.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med.* 1996;335:1740–8.
- Mazur MT. Metastatic Gestational Choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer.* 1989;50:1833–46.
- Nishikawa Y, Kaseki S, Tomoda Y, Ishizuka T, Asai Y, Suzuki T, et al. Histopathologic classification of uterine choriocarcinoma. *Cancer.* 1985;55:1044–51.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:31–47.
- Shih IM, 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.
- Pavelka JC, Bryant DA, Vaccarello L. Adenocarcinoma of the uterine cervix with choriocarcinomatous metastasis. *Gynecol Oncol.* 2006;101:346–8. Epub 2006 Jan 23.
- Shintaku M, Kariya M, Shime H, Ishikura H. Adenocarcinoma of the uterine cervix with choriocarcinomatous and hepatoid differentiation: report of a case. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:174–8.

18. Morimura Y, Yazawa M, Hoshi K, Takano Y, Hang XL, Honda T, et al. Uterine cervical clear-cell adenocarcinoma with a choriocarcinomatous component: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22:437–41.
19. Baergen RN, Rutgers J, Young RH. Extrauterine lesions of intermediate trophoblast. *Int J Gynecol pathol.* 2003;22:362–7.
20. Horn LC, Bilek K, Nanning H. Postpartal gestational choriocarcinoma fatally misdiagnosed as squamous cell cancer of the uterine cervix. *Gen Diagn Pathol.* 1997;143:191–6.
21. Gestacional trophoblastic diseases. Report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1983;692:561.