

Coriocarcinoma en la Maternidad "Concepción Palacios" 1985-1994

Drs. Leonor Zapata, Ivar Bompart, Pedro Torres, Manuel León, Flor Limongi

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Servicio N° 6. Maternidad "Concepción Palacios"

RESUMEN

Objetivo. Analizar los múltiples factores de interés clínico en mujeres embarazadas con coriocarcinoma.

Ambiente. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

Método. Se revisaron 18 historias de 724 pacientes con enfermedad trofoblástica de la gestación atendidas por coriocarcinoma diagnosticado histológicamente.

Resultados. El origen fue posmola hidatidiforme en 12 casos (66,66%), posparto en 3 pacientes (16,66%) y posaborto en 3 casos (16,66%). El estadio del tumor: IA 6 casos (33,33%), IB 1 caso (5,55%), IIB 1 caso (5,55%), IIIA 1 caso (5,55%), IIIB 5 casos (27,77%), IIIC 2 casos (11,11%), IVB 2 casos (11,11%). El tratamiento sólo quimioterapia, 3 casos (16,66%), histerectomía 15 (83,33%), extirpación de metástasis en vagina y pulmón 2 (11,11%), 16 pacientes (88,88%) sobrevivieron, todas tenían menos de 6 meses de evolución y 14 (77,77%) menos de 100 000 mUI/ml de hCG. Hubo dos muertes (11,11%).

Conclusión. El coriocarcinoma es un tumor curable cuando el diagnóstico se hace antes de los 6 meses de desarrollo.

Palabras clave: Tumor trofoblástico de la gestación. Coriocarcinoma. Exploraciones. Estadio. Tratamiento.

SUMMARY

Objective. To analyze the multiple factors of clinical interest in pregnant women with choriocarcinoma.

Setting. Maternity "Concepcion Palacios", Caracas.

Method. Revision of 18 records of patients with histological diagnosis of choriocarcinoma from 724 patients with gestational trophoblast disease.

Results. The origin was: post-mola hydatidiform in 12 cases (66.66%), postpartum in 3 patient (16.66%) and post-abortion in 3 cases (16.66%). Tumor stage: IA 6 cases (33.33%), IB 1 case (5.55%), IIB 1 case (5.55%), IIIA 1 case (5.55%), IIIB 5 cases (27.77%), IIIC 2 cases (11.11%), IVB 2 cases (11.11%). Treatment was: only chemotherapy, 3 cases (16.66%), hysterectomy 15 (83.33%), extirpation metastasis in vagina and lung 2 (11.11%), 16 patients (88.88%) survived, all have less than 6 months of evolution and 14 (77.77%) less than 100 000 mUI/ml of hCG. There were two deaths (11,11%).

Conclusion. Choriocarcinoma is a curable tumor when is diagnosed before the 6 months of development.

Key words: Gestational trophoblastic tumors. Choriocarcinoma. Exploration. Staging. Treatment.

INTRODUCCIÓN

El coriocarcinoma (CC) de la gestación es una neoplasia compuesta de epitelio coriónico con predominio de elementos del citotrofoblasto (CT) y del sincitiotrofoblasto (ST) sin formación de vellosidades coriales con tendencia a la necrosis y hemorragia (1).

Este trabajo fue presentado en la XIV Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología en el Hotel Laguna Mar, Pampatar, Estado Nueva Esparta, del 3 al 6 marzo de 1999.

Recibido: 04-12-98

Aceptado para publicación: 13-01-99

Tiene como características aparecer súbitamente, con una evolución clínica ominosa que compromete el futuro reproductivo de la mujer y puede llevarla a la muerte si no recibe tratamiento. Sin embargo, es el más curable de los cánceres ginecológicos, debido a su gran sensibilidad a los agentes quimioterápicos (1). La curación del tumor es de un 90%; pero cuando se realiza el diagnóstico histológico, la sobrevida desciende a un 81% en pacientes con enfermedad no metastásica y 71% en enfermedad metastásica (2).

En Venezuela se ha publicado poco sobre el CC, Jiménez y col. (3) en 1977 citan “de él se tienen referencias nacionales sobre mola hidatidiforme al estudiar las complicaciones de estas últimas”, Valero y col. (4) en material del Hospital Central de San Cristóbal presentan una serie de diez casos, Zapata y col. (5) en 1998 comunican un caso de coriocarcinoma posparto y hacen énfasis en la rareza y dificultades diagnósticas del mismo.

Durante las últimas décadas se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico, entre los que se encuentran la sub-unidad beta de hormona gonadotrofina coriónica (beta-hCG) considerada como el mejor marcador tumoral con que se cuenta en la actualidad, nuevos agentes y esquemas quimioterápicos; que han traído beneficios a estas pacientes.

Es una patología frecuente en nuestro Servicio y quisimos hacer una actualización sobre el tema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 724 pacientes con ETG, hospitalizadas y atendidas en el antiguo Servicio N° 9 de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP) entre enero de 1985 y diciembre de 1994, se encontraron 18 (2,48%) pacientes con coriocarcinoma diagnosticado por histología. De éstas; 8 pacientes (44,44%) fueron referidas de otros centros hospitalarios del país.

Las variables evaluadas son: edad, número de gestaciones, antecedentes de ETG, tipo de embarazo, origen del CC, clínica, cuantificación de beta-hCG, radiología de tórax, ecosonografía abdominopélvica, estadio según Sistema FIGO (6). Cuadro 1; quimioterapia: la dosis de metotrexate fue de 1 mg/kg de peso intramuscular, interdiaria por cinco dosis, ácido fólico 15 mg vía oral cada doce horas los días alternos a la inyección de metotrexate, actinomicina D 0,5 µg/kg de peso intravenosa, ciclofosfamida 3 mg/kg de peso intravenosa todos por cinco días; histerectomía, extirpación de nódulos metastásicos, sobrevida en relación a factores de riesgo, mortalidad, evolución posterior.

Las pacientes una vez egresadas del hospital fueron referidas a la consulta externa del Servicio donde aún permanecen en control.

RESULTADOS

El promedio de edad materna fue de 35 años con extremos entre 18 y 56 años, el mayor grupo se encontró en 7 casos (38,88%) entre los 26 y 36 años,

4 casos (22,22%) eran mujeres mayores de 42 años.

Hubo 4 primigestas (22,22%), con 2 a 4 gestaciones 8 casos (44,44%), 6 (33,33%) tenían más de cinco embarazos.

Se encontró antecedentes de mola hidatidiforme en embarazos previos en 2 pacientes (11,11%).

El tipo de embarazo origen del CC se presenta en el Cuadro 2.

El síntoma clínico predominante fue el sangrado genital en todas las pacientes, los otros síntomas fueron causados por las metástasis en diferentes órganos en 4 casos (22,22%), se resumen en el Cuadro 3.

Cuadro 1

Estadio FIGO de los tumores trofoblásticos de la gestación

Estadio I	Enfermedad localizada en el útero
Estadio II	Metástasis limitadas a la pelvis
Estadio III	Metástasis a pulmón
Estadio IV	Todos los otros sitios de metástasis

Cada subcategoría de subestadio

- A. Sin factor de riesgo
- B. Un factor de riesgo
- C. Dos factores de riesgo

Factores de riesgo

- 1. hCG mayor de 100 000 mUI/ml
- 2. Enfermedad de más de 6 meses de evolución después de la terminación del último embarazo

Cuadro 2

Embarazo previo al coriocarcinoma

Tipo de embarazo	N° de casos	%
Mola hidatidiforme	12	66,66
Parto normal	3	16,66
Aborto espontáneo	3	16,66
Total	18	

Cuadro 3

Síntomas clínicos del coriocarcinoma

Tipo	N° de casos
Sangrado genital	18
Tos, dificultad respiratoria	2
Cefalea, convulsiones	1
Tumor vaginal	1

CORIOCARCINOMA

Las concentraciones de beta-hCG previos al tratamiento fueron en 14 casos (77,77%) menores de 100 000 mUI/ml, los valores se detallan en el Cuadro 4.

En las 18 pacientes se practicó radiología de tórax, que detectó metástasis pulmonares en 10 (55,55%) casos.

La ecosonografía abdómino-pélvica fue realizada en todas las pacientes, de los 18 casos estudiados 15 pacientes presentaron patología tumoral (83,33%), el resto de los casos se presentan en el Cuadro 5.

Según el sistema de estadio de FIGO se clasificó el CC en: IA 6 casos (33,33%), IB 1 caso (5,55%), IIB 1 caso (5,55%), IIIA 1 caso (5,55%), IIIB 5 casos (27,77%) IIIC 2 casos (11,11%), IVB 2 casos (11,11%).

Cuadro 4

Concentración de sub-unidad beta hCG pretratamiento

Beta-hCG (mUI/ml)	Nº de casos	%
Menos de 10 000	4	22,22
Entre 10 000 y 100 000	10	55,55
Más de 100 000	4	22,22
Total	18	

Cuadro 5

Hallazgos en la ecosonografía abdómino-pélvica

Hallazgos	Nº de casos
Útero tumoral	15/18
Pelvis poshisterectomía	1/18
Quistes tecaluteínicos	3/18
Metástasis renales	2/18

El tratamiento realizado fue una combinación de quimioterapia en todos los casos, histerectomía abdominal total y extirpación de nódulos metastásicos en vagina y pulmón, los resultados se presentan en el Cuadro 6.

La sobrevida relacionada con los factores de riesgo del sistema de estadio FIGO se presenta en el Cuadro 7.

Hubo 2 (11,11%) muertes maternas, una por insuficiencia respiratoria originada por múltiples metástasis pulmonares y otra por edema cerebral causado por metástasis cerebrales.

Cuadro 6
Tratamiento del coriocarcinoma

Tipo	Nº de casos	%
Hist + quim	13	72,22
Hist + quim + extirp. de metástasis	2	11,66
Quim. sola	3	16,66
Total	18	

Hist. Histerectomía
Quim. Quimioterapia
Extirp. Extirpación

Cuadro 7

Sobrevida según factores de riesgo

Beta-hCG(mUI/ml)	Nº de casos	%
Menos de 10 000	3	16,66
10 000 a 100 000	10	55,55
Más de 100 000	3	16,66
Tiempo de evolución		
Menos de seis meses	16/18	88,88
Más de seis meses	0/18	—

La función reproductiva fue preservada en tres pacientes. Los embarazos subsecuentes en dos pacientes terminaron en dos partos normales y una mola hidatidiforme recurrente complicada con un TTG, el cual fue tratado por nosotros con quimioterapia.

DISCUSIÓN

La incidencia del CC varía en las diferentes regiones mundiales y también la forma de presentarse. En Asia fluctúa entre 0,08 y 2,8 por mil nacidos vivos, EE.UU. tiene una incidencia del 0,05 por mil nacidos vivos (7). Agüero y Kízer (8) en material de la MCP, obtienen 1 por 104 486 nacidos vivos, Jiménez y col. (3) reportan en la misma maternidad 1 por 27 757 nacidos vivos. Durante el lapso de este estudio hubo en la MCP 233 998 nacidos vivos y al relacionarlos con los 18 CC se obtiene una prevalencia de 1 por 12 998 nacidos vivos o 0,07 por mil nacidos vivos.

En la presente serie, el CC representó el 2,48% de la totalidad de los casos de ETG, Agüero y Kízer (9) comunican en su serie un 2,3% de malignidad, Castellano y Valero (10) reportan un 4,1%. Consideramos que la incidencia es mayor pues muchos casos de CC no son comprobados histológicamente y quedan incluidos dentro del grupo denominado enfermedad trofoblástica persistente.

El riesgo para evolucionar hacia un TTG está asociado con edad materna mayor de 40 años, entre un 33% a 37% y un 56% en mujeres de 50 años o más (11), 4 pacientes (22,22%) de nuestra casuística tenían edades comprendidas entre 42 y 56 años.

El número de embarazos previos al CC ha recibido poca atención y parece no tener efecto por sí solo sobre la aparición del mismo (12).

Una mujer con embarazo molar anterior tiene de 1 000 a 2 000 más oportunidades de desarrollar un CC. Estas pocas mujeres pueden evolucionar hacia malignidad entre un 2% al 9% (7), dos (11,11%) de nuestras pacientes tenían antecedentes de una mola hidatidiforme en embarazos previos y luego de un parto normal, desarrollaron un TTG.

El tipo de embarazo origen del CC en esta serie fue 66,66% posmola, 16,66% posaborto espontáneo y 16,66% posparto. En una extensa revisión hecha por Grimes (12) fluctúa entre 29% a 83% después de una mola, de 9% a 42% posaborto y posterior a un parto entre un 5% y 38%.

Los síntomas clínicos prevalentes fueron el sangrado genital irregular en la totalidad de los casos, este es un síntoma de alarma después de cualquier forma de terminación del embarazo, al presentarse esta situación debe efectuarse una determinación de beta-hCG para descartar la presencia de un TTG (13).

La cuantificación de la beta-hCG sérica es indispensable puesto que los valores previos al tratamiento permiten no sólo asignar a la paciente una categoría pronóstica (14) sino hacer posteriormente seguimiento de la evolución del tumor. En un caso con síntomas neurológicos se determinaron la hCG en líquido cefalorraquídeo, la proporción plasma/líquido cefalorraquídeo de las gonadotropinas coriónicas es menor de 60:1 en casos de CC metastásico al sistema nervioso central (14).

El 80% de los TTG tienen metástasis pulmonares detectadas por radiología de tórax, sin embargo la tomografía computarizada es más sensible para detectar pequeñas metástasis, que en un 40% de pacientes no son detectadas por radiografía de tórax

simple (15); 10 pacientes (55,55%) tenían metástasis pulmonares evidenciadas por radiología de tórax.

La ecosonografía abdominal es de gran utilidad entre las exploraciones rutinarias a practicar en los TTG pues detecta metástasis en el abdomen, en dos (11,11%) casos se diagnosticaron metástasis renales por este método. La ecosonografía pélvica diagnóstica lesiones intrauterinas; quistes tecaluteínicos, 3 (16,66%) casos de nuestras enfermas y colecciones líquidas en el fondo de Douglas, signo de perforación uterina espontánea. Las lesiones tumorales intrauterinas pueden pasar desapercibidas por los transductores transabdominales; pero el ecosonograma transvaginal con flujo Doppler a color es un método más sensible para detectar TTG (16,17). Morfología uterina anormal o persistente vascularización al flujo Doppler color es índice de penetración tumoral local. Morfología uterina normal asociada a Doppler negativo puede estar asociada a una siembra extrauterina (18).

Kohorn y col. (19) en un estudio donde comparan dos técnicas de diagnóstico por imágenes en los TTG, concluyen que la ecosonografía pélvica no es decisiva en el manejo de la enfermedad no metastásica, pero sí lo es en la enfermedad metastásica. Además comentan que hasta el presente no se ha establecido el nivel mínimo de beta hCG asociado con imágenes visibles por ecosonografía.

Los múltiples centros mundiales especializados en el manejo y tratamiento de los TTG han hecho clasificaciones propias y asignado puntajes diferentes para evaluar las etapas del tumor, esto ha causado imposibilidad de comparar las diferentes series. La FIGO para unificar criterios en la reunión de su Comité del Grupo Oncológico, realizado en Singapur en septiembre de 1991, decidió combinar el estadio anatómico clásico con los dos factores pronósticos que tienen el mayor impacto en el éxito del tratamiento: niveles de hCG séricos por encima de 100 000 mIU/ml y un tiempo mayor de 6 meses desde el último embarazo (6). Hasta ahora este nuevo sistema de estadio no ha eliminado la controversia en los TTG de alto riesgo en los que se han continuado aplicando los diversos sistemas de puntuación. Kihorn (20) en 1998 sugiere como una posible solución combinar el sistema de estadio de la FIGO con la puntuación de la clasificación de la OMS, quizás de esta manera pueda solucionarse la discusión con satisfacción para las partes interesadas.

Una vez establecido el estadio del tumor se procede al tratamiento con quimioterapia, en caso

de ETG no metastásica la elección es un agente quimioterápico, metotrexate solo o combinado con ácido folínico (factor de rescate) o actinomicina D, ambos medicamentos han obtenido excelente remisión con niveles aceptables de toxicidad (21). En la presente serie 5 pacientes (27,77%) evolucionaron satisfactoriamente con este esquema. En algunas ocasiones es necesario cambiar el agente quimioterápico de primera elección por otro igual de efectivo, esto sucede en caso de presentarse resistencia del tumor al mismo o complicaciones tóxicas. De nuestras pacientes 12 (66,66%) entraron en esta categoría (21). La terapia triple denominada MAC (metotrexate, actinomicina D, ciclosfosfamida o clorambucil) fue la combinación preferida en el pasado para la ETG metastásica, sin embargo este esquema produce remisiones sólo en la mitad de las pacientes, por ello actualmente con el desarrollo de nuevos quimioterápicos surge la combinación llamada EMACO (etopósido, metotrexate, actinomicina D, ciclosfamida y vincristina) como la más efectiva (22). A una paciente de esta serie se administró el esquema MAC pero se trataba de un estadio IVC y hubo necesidad de hacer histerectomía más extirpación de una metástasis pulmonar para lograr la curación.

Los procedimientos quirúrgicos en los TTG son la histerectomía y la extirpación de metástasis resistentes a la quimioterapia. La histerectomía tiene indicaciones precisas: mujeres mayores de 40 años, paridad satisfecha, útero con gran masa tumoral o en casos complicados con perforación uterina espontánea y sepsis. Antes de la intervención se realiza un ecosonograma pélvico para establecer la presencia del tumor porque en un 35% de los casos no hay presencia del mismo en el útero (23). En 15 pacientes (83,33%) se practicó la histerectomía bajo cobertura con quimioterapia. Esta conducta tiene como objeto: a. erradicar posibles metástasis ocultas; b. reducir la probable diseminación del tumor en el acto quirúrgico; c. mantener niveles adecuados de citotóxicos en plasma y tejidos (22).

En la presente serie se extirparon dos metástasis solitarias resistentes a la quimioterapia: una en vagina y la otra en pulmón. La toracotomía está indicada en casos de metástasis únicas resistentes a la quimioterapia, la resistencia a los citotóxicos ha sido explicada por la intensa necrosis del tumor y por la cápsula de tejido fibroide que rodea al mismo, ambas situaciones impiden la llegada de dosis efectivas de quimioterapia al centro de la metástasis

(23). A este concepto se ha agregado lo observado por Mazur en 1989 (24), en dos pacientes con metástasis de CC en el pulmón resistentes a la quimioterapia, encontró en el estudio histológico: nidos de tumor con restos necróticos en la parte central, escasa hemorragia y células trofoblásticas intermedias entre CT y ST. Luego Jones y col. (25) describen células mononucleares que muestran rasgos intermedios entre aquellas del CT y del ST pero a las que les faltaban detalles ultraestructurales de verdadero trofoblasto intermedio. El ST es más sensible a la quimioterapia que el CT mononuclear. Los tumores resistentes tienen un predominio de estas células trofoblásticas mononucleares.

La sobrevida se obtuvo en 16 mujeres (88,88%), al relacionarlas con los factores de riesgo del sistema de estadio FIGO, pudimos observar que todas ellas tenían un CC con una evolución menor de seis meses desde el último embarazo, la concentración sérica de beta-hCG era menor de 100 000 mUI/ml en 13 (72,22%) de las sobrevivientes.

En aquellas pacientes que conservan su capacidad reproductiva, es conveniente en los embarazos posteriores hacer un ecosonograma en el primer trimestre del embarazo para descartar un embarazo molar, luego seguirlas con un control prenatal rutinario, estudio histológico de la placenta o productos de la concepción y determinación de beta-hCG sérica seis semanas posparto, para descartar una posible recurrencia de la enfermedad trofoblástica (26).

REFERENCIAS

1. Driscoll SG. Neoplasia trofoblástica gestacional: consideraciones clínico-patológicas y quirúrgicas. *Clin Obstet Ginecol* 1984;1:209-222.
2. Mazur M, Kurman R. Gestational trophoblastic disease. En: Kurman R, editor. *Blausteins pathology of the female genital tract*. 3ª edición. New York: Edit. Springer-Verlag; 1989.p.835-875.
3. Jiménez Villegas E, Zapata L, Brandt Pacheco F. Coriocarcinoma en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:247-256.
4. Valero P, Castellano I, Zapata JR. Enfermedad trofoblástica maligna. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1979;39:131-133.
5. Zapata L, Benjamín I, González U, Bastardo O, Ramos M. Coriocarcinoma posparto. Comunicación de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1998;58:49-52.
6. Petterson F. Staging rules for gestational trophoblastic tumors and fallopian tube cancer. (Recommendation).

- Acta Obstet Ginecol Scand 1992;71:224-225.
7. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational disease. *J Reprod Med* 1994;39:155-162.
 8. Agüero O, Kízer S. Mola hidatidiforme en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1973;33:37-51.
 9. Agüero O, Kízer S. Pronóstico obstétrico de la mola hidatidiforme. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1973;33:53-57.
 10. Castellano I, Valero P. Pronóstico obstétrico de la mola hidatidiforme (1962-1976). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1978;38:7-9.
 11. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors (Review) *N Engl J Med* 1996;335:740-748.
 12. Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:309-318.
 13. Morrow P, Dubuc-Lesoir. Enfermedad trofoblástica metastásica de bajo riesgo. *Ginecol Obstet Temas Actuales* 1988;3:519-529.
 14. Hammond CB, Soper JT. Neoplasia trofoblástica de mal pronóstico. *Clin Obstet Ginecol* 1984;1:297-312.
 15. Soper JT, Hammond CB. Enfermedad trofoblástica no metastásica. *Ginecol Obstet Temas actuales* 1988;3:504-517.
 16. Carter J, Carson L, Twigs LB. An update on gestational trophoblastic disease. *Postgraduate Obstet Gynecol* 1991;11:1-7.
 17. Dobkin G, Berkowitz R, Goldstein DP, Bernstein M, Doubilet P. Duplex ultrasonography for persistent gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 1991;36:14-16.
 18. Zanetta G, Lissoni A, Colombo M, Marzola M, Capellini A, Mangioni C. Detection of abnormal intrauterine vascularization by color Doppler imaging: A possible additional aid for the follow up of patients with gestational trophoblastic tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:32-37.
 19. Kohorn E, Mc Carty S, Taylor K. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Reprod Med* 1998;43:14-20.
 20. Kohorn E. Staging and assessing trophoblastic tumors. A possible solution to an intractable problem. *J Reprod Med* 1998;43:33-36.
 21. Homesley H. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43:69-74.
 22. Lurain J. Management of high-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43:44-52.
 23. Jones W, Lewis JL. Lesiones malignas trofoblásticas. *Ginecol Obstet Temas actuales* 1988;3:563-568.
 24. Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma: Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer* 1989;63:1370-1377.
 25. Jones W, Romain K, Erlandson R, Burt M, Lewis JL. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. *Cancer* 1993;72:2175-2181.
 26. Berkowitz R, Goldstein DP, Bernstein M. Reproductive experience after complete and partial molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1991;36:3-8.

Agradecimientos

A los servicios de Anatomía Patológica y Cirugía de la Maternidad "Concepción Palacios", quienes nos prestaron colaboración durante estos años en el diagnóstico y resolución de los casos.