

# Enfermedad trofoblástica gestacional

Drs. Pedro Grases\*, Israel Zighelboim\*\*

## RESUMEN

*El término enfermedad trofoblástica gestacional agrupa a un conjunto de trastornos caracterizados por una proliferación anormal de las vellosidades coriales placentarias. Las variedades más conocidas son la mola hidatiforme (completa y parcial), la mola invasora y el coriocarcinoma.*

*Se presentan datos epidemiológicos, incluidos los factores de riesgo, una revisión sumaria de los rasgos clínicos y se enfatizan los cambios anatomopatológicos. A continuación se tratan aspectos diversos de entidades más raras como el tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria, y el tumor trofoblástico epiteliode.*

*Para la estadificación se recurre a los estadios propuestos por la FIGO, aunque el uso de la tomografía con emisión de positrones, la biopsia de ganglio centinela y la quimioterapia neoadyuvante no están previstas en el esquema de la FIGO.*

*El artículo está ilustrado con figuras a color y la bibliografía ha sido seleccionada y actualizada.*

*Palabras clave: Mola. Coriocarcinoma. Tumor trofoblástico. Vellosidades coriales.*

## SUMMARY

*The term gestational trophoblastic disease, englobe a group of disorders characterized by an abnormal proliferation of placental chorionic villi. The best-known varieties are the hydatidiform mole (complete and partial), invasive mole and choriocarcinoma.*

*Epidemiological data are presented, including risk factors, and a summary review of clinical features and anatomopathological changes are emphasized. Different aspects of rarer entities such as the trophoblastic tumor of the placental implantation site and the epithelioid trophoblastic tumor are discussed. The stages proposed by FIGO are used for staging, although the use of positron emission tomography, sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant chemotherapy are not included in the FIGO scheme. The article is illustrated with color figures and the bibliography has been selected and updated.*

*Key words: Mola. Choriocarcinoma Trophoblastic tumor. Chorionic villi.*

Bajo el término “enfermedad trofoblástica gestacional” (ETG) se agrupan un conjunto de trastornos caracterizados por una proliferación anormal de las vellosidades coriales placentarias. A grandes rasgos es posible clasificar dichos trastornos en los siguientes grupos anatomoclínicos: mola hidatiforme (completa y parcial), mola invasora, coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos (tumores trofoblásticos del sitio de implantación placentaria, tumores trofoblásticos epitelioides y otros misceláneos aún menos frecuentes). El término “neoplasia

\* Patólogo y Profesor Jubilado de la Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina.

\*\* Chairman Department of Obstetric and Gynecology, St. Luke's University Health Network, Bethlehem, PA, USA.

trofoblástica gestacional” (NTG) usualmente se aplica a estos últimos tres grupos, por su potencial de progresión maligna con invasión local y metástasis a distancia.

El perfeccionamiento en las técnicas de diagnóstico por imágenes, monitoreo bioquímico y la acelerada evolución en regímenes citotóxicos durante los últimos 40 años, han resultado en una disminución dramática en la morbimortalidad asociada a patologías trofoblásticas. Hoy en día, la neoplasia trofoblástica gestacional representa el grupo de tumores sólidos con mejor pronóstico, con tasas de curación que exceden 90 %-95 % incluso en casos con evidencia de presencia de enfermedad metastásica avanzada.

### Epidemiología

La enfermedad trofoblástica gestacional agrupa un conjunto de trastornos bastante heterogéneo lo cual dificulta su estudio epidemiológico sistemático. Asimismo, dicha diversidad, pudiera ser una de las razones para explicar la variación considerable tanto en incidencia como en los factores de riesgo asociados a este grupo de patologías.

La incidencia de ETG ha disminuido significativamente en las últimas décadas. Sin embargo, existe una alta variación geográfica en la frecuencia de las diferentes patologías. Dicha variación ha sido atribuida tanto a factores genéticos como a variables ambientales, culturales y a sesgos de medición. Las definiciones y estimaciones de casos de enfermedad trofoblástica gestacional (numerador) varían ampliamente. Adicionalmente y dado que estos trastornos requieren un antecedente de embarazo como precursor, las tasas de incidencia han sido tradicionalmente expresadas usando número de embarazos o nacimientos como denominador. Estas cifras, idealmente, deberían incluir el número total de casos así como el número total embarazos en una población. Sin embargo, resulta claro que la estimación precisa de dichas cifras es imposible de calcular. Adicionalmente, los mecanismos de reporte y vigilancia epidemiológica son altísimamente variables en diferentes sistemas de salud y ubicaciones geográficas. Reconociendo estas limitaciones, nuevas estimaciones han comenzado a calcular

tasas de incidencia utilizando cifras poblacionales como denominador. Adicionalmente, el uso de técnicas de laboratorio avanzadas tales como citometría de flujo de ácido desoxiribonucleico (ADN), técnicas de hibridación de ADNc e hibridación *in situ*, reacción de cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) y reconocimiento patológico de tipos clínicos infrecuentes de estos trastornos pudiera en el futuro cercano traducirse en una estimación más precisa en el número incidente de casos.

Estudios epidemiológicos poblacionales en Estados Unidos de América, Europa y Oceanía reportan tasas de incidencia de enfermedad molar (mola hidatidiforme) que fluctúan entre 0,5 y 1,2 casos por 100 000 embarazos. En cambio, estimaciones provenientes del Sudeste Asiático y Japón sugieren tasas de incidencia tan altas como 2 casos por 100 000 embarazos. La estimación certera en la incidencia de coriocarcinoma es aún más limitada. Esto se debe a la baja frecuencia de esta patología y a la dificultad en distinguirla clínicamente de la enfermedad molar invasora. Como discutiremos luego, la altísima precisión en la cuantificación bioquímica de actividad tumoral hace que en la mayoría de los casos, el diagnóstico de NTG (particularmente coriocarcinoma o mola invasora) se realice en base a criterios diagnósticos sin comprobación histopatológica. Se estima que la incidencia de coriocarcinoma en Europa y Norteamérica sea de 1 en 30 000 a 1 en 40 000 embarazos y de aproximadamente 1 por cada 40 casos de mola hidatidiforme. Las tasas de coriocarcinoma en el Sudeste de Asia y Japón son mucho más altas, estimándose en 9,2 y 3,3 en 40 000 embarazos, respectivamente (1,2). En América Latina se ha reportado una incidencia de coriocarcinoma a nivel poblacional de 0,2 en 10 000 embarazos. Cifras del Hospital Universitario de Caracas estimaron en 2006 una incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional en ese centro de aproximadamente 0,7 por cada 1 000 nacidos vivos (3). Dicha cifra probablemente representa una sobreestimación debido al carácter no poblacional del cálculo y a la naturaleza altamente especializada de ese centro de referencia para el manejo de patología trofoblástica.

Un gran número de factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo de ETG. Sin embargo, dos de ellos son reiteradamente descritos en la

gran mayoría de los estudios; a saber, edades maternas extremas y antecedente de embarazo molar (mola hidatidiforme). Tanto edad materna avanzada como muy temprana han sido asociadas consistentemente con mayor incidencia de mola hidatidiforme completa. El riesgo relativo de desarrollar mola completa es casi dos veces mayor (RR: 1.9) cuando la edad materna es menor que 21 o mayor que 35 años de edad. Dicho riesgo se incrementa exponencialmente cuando la edad materna supera los 40 años de edad (RR: 7.5) (2). Aunque la edad paterna también ha sido estudiada, su asociación con la incidencia de patología trofoblástica parece más incierta. Estas tendencias en incidencia en relación a edad sugieren que la presencia de defectos en la función del huevo (disfunción relacionada a pre- y pos-maturidad) pudiera representar un factor etiológico asociado a enfermedad trofoblástica gestacional.

El antecedente personal de enfermedad molar ha sido consistentemente asociado a un riesgo de enfermedad molar en embarazos subsecuentes de 10 a 20 veces mayor que el encontrado en la población general (riesgo absoluto de aproximadamente 1 %). El antecedente personal de aborto espontáneo también ha sido asociado a un mayor riesgo de enfermedad molar completa y parcial en embarazos siguientes (RR: 2-3). Desde el punto de vista genético, mutaciones en NLRP7 (cromosoma 19q) así como otras variaciones genómicas han sido asociadas con agrupación familiar de casos de enfermedad molar (2,3). La variabilidad geográfica en la incidencia de enfermedad molar, ha derivado en un extenso estudio de múltiples factores ambientales. Aunque muchas asociaciones han sido descritas, sólo una relación inversa en relación con la ingesta de beta carotenos y grasa de origen animal han sido consistentemente asociadas con una mayor incidencia de enfermedad molar. El uso de drogas inductoras de la ovulación también ha sido asociado en algunos estudios a una mayor incidencia de embarazos múltiples con presencia de enfermedad trofoblástica concurrente.

Los factores de riesgo para coriocarcinoma incluyen antecedente de enfermedad molar, etnicidad y edad materna avanzada. El riesgo de desarrollar coriocarcinoma es significativamente mayor después de enfermedad molar (RR: 1 000 en comparación a embarazo normal). Mujeres

asiáticas, amerindias y afroamericanas tienen un mayor riesgo de padecer de coriocarcinoma. El uso prolongado de anticonceptivos orales y la presencia del antígeno A de grupo sanguíneo parecen también estar asociados a una mayor incidencia de coriocarcinoma (2).

### Patología

El trofoblasto normal está compuesto por el citotrofoblasto, el sincitiotrofoblasto y el trofoblasto intermedio. La enfermedad trofoblástica gestacional es un término genérico utilizado para englobar un espectro de proliferaciones celulares que pertenecen a los diferentes elementos del trofoblasto vellositario de la placenta en formación.

Su diagnóstico se confirma con el estudio anatomopatológico y clínico. Se distinguen ciertas variedades: la mola hidatidiforme convencional (completa o parcial), la mola invasora, el coriocarcinoma, el tumor del sitio de implantación placentaria el tumor trofoblástico epitelioide y otras variedades extremadamente infrecuentes (corioangiocarcinoma, etc.). La mola hidatidiforme convencional, no se considera una verdadera neoplasia a diferencia de las entidades restantes designadas con el término neoplasia trofoblástica gestacional.

### Mola hidatidiforme

La mola hidatidiforme representa una variación placentaria anormal no invasora y se caracteriza macroscópicamente por multitud de vesículas de forma ovoide o esférica como resultado de cambios hidrópicos en el estroma vellositario. La simple degeneración hidrópica no debe confundirse con los cambios que pueden encontrarse en el estudio histológico del producto de abortos durante el primer trimestre del embarazo. Cambios similares pueden ocurrir en la gestación ectópica tubárica en etapa evolutiva inicial.

Existen dos tipos de mola hidatidiforme, basándose en diferencias morfológicas y en criterios citogenéticos. A una, la más frecuente, se le denomina completa o clásica en contraposición de la variedad parcial. La mola invasora se considera como una entidad distinta y se incluye

como una variante de neoplasia trofoblástica gestacional.

### Mola hidatidiforme completa

Macroscópicamente consiste en vesículas hidrópicas de tamaño y configuración variables (Figura 1). Dependiendo del momento del diagnóstico, el volumen agregado es variable y, a menudo, puede llegar a superar los 300 g. En la mayoría de los casos la disección minuciosa no revela restos de una vesícula gestacional embrionada. Se han descrito excepcionalmente molas completas coexistiendo con un feto viable. Cuando el espécimen corresponde a una gestación de más de 12 semanas, suele encontrarse necrosis hemorrágica y abundantes coágulos. Cuando se dispone de un espécimen resultado de una histerectomía, lo habitual es que la cavidad uterina se encuentre repleta de vesículas (Figuras 2 y 3). En dichos casos, el muestreo del tercio interno del miometrio debe ser apropiado, en la búsqueda de invasión focal que haga necesario ajustar el diagnóstico hacia una mola invasora.

El rasgo histológico más característico, al margen de la distensión por edema del estroma vellositario, consiste en una hiperplasia dimorfa



Figura 1. Mola hidatidiforme completa. Material expulsado por la vagina, constituido en su integridad por vellosidades coriales con acentuados cambios hidrópicos.

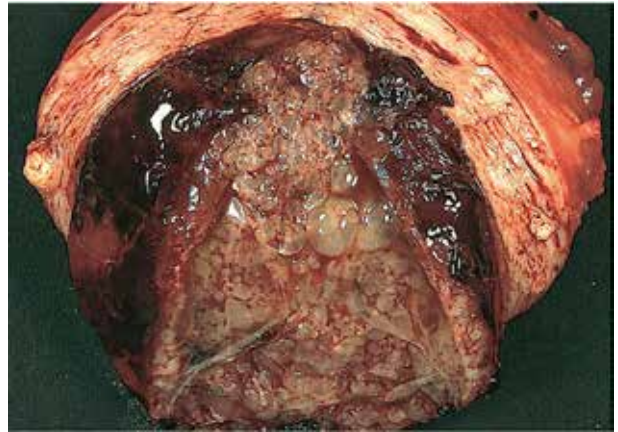


Figura 2. Mola hidatidiforme completa. Histerectomía obstétrica por hemorragia. Útero con multitud de vesículas ocupando la cavidad. Entre la pared y la lesión, abundantes coágulos sanguíneos.

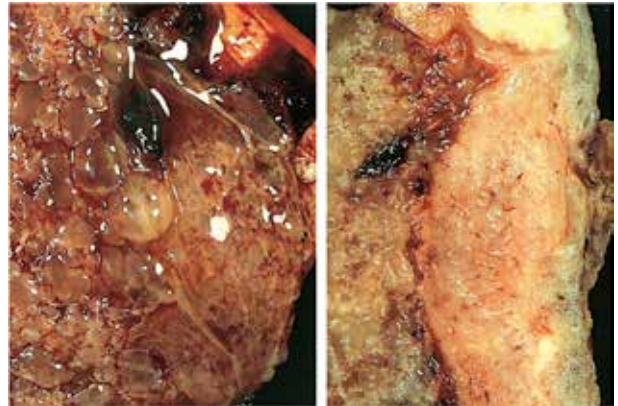


Figura 3. Detalles del contenido uterino y un corte parasagital de la pared sin evidencia macroscópica de infiltración. El estudio microscópico reveló infiltración focal del miometrio.

del trofoblasto (cito y sincitiotrofoblasto) (Figura 4). Característicamente se produce en toda la superficie de la vellosidad, aunque pueden darse casos que solo muestran proliferación focal. En la mayoría, los vasos del estroma son escasos y desprovistos de eritroblastos. El grado de atipia nuclear no tiene significación pronóstica y los intentos de vincularlo al riesgo de desarrollar un coriocarcinoma, han resultado infructuosos.



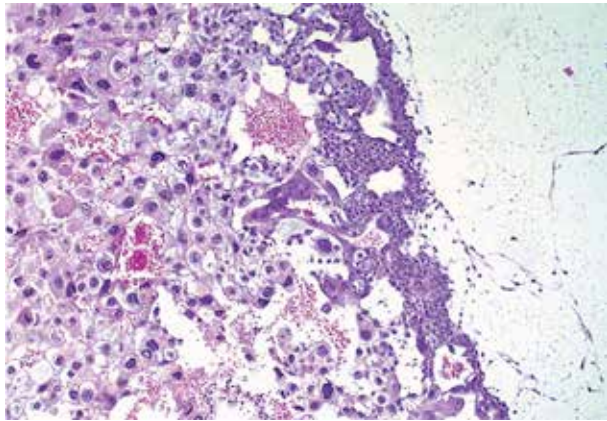


Figura 4. Mola hidatidiforme completa. Aspecto histológico de una vellosidad con edema del estroma y proliferación trofoblástica dimorfa, con cierto grado de pleomorfismo celular.

Aproximadamente el 90 % de las molas hidatidiformes completas son 46,XX. Dicho complemento, se deriva de la duplicación de los cromosomas de un espermatozoide haploide tras la fertilización de un huevo materno en el cual los cromosomas están ausentes o se encuentran inactivos. En el 10 % de casos restantes, la fecundación de un huevo vacío por dos espermatozoides (dispermia) conlleva a un complemento cromosómico 46,XX o 46,XY. El material genético de las molas completas es de origen paterno exclusivo. Esta importante característica permite el uso de técnicas inmunohistoquímicas para diferenciar esta entidad de la mola parcial. La tinción p57 determina la presencia de una proteína derivada de un gen el cual sufre impronta genética en el varón y por ende es sólo expresado en material histológico de origen femenino (materno). Así, la presencia de p57 descarta la existencia de mola completa (5).

La diferenciación entre una y otra mola, no sólo es académica: hasta un 15 % al 20 % de esta variedad de mola evolucionan hacia su forma invasiva o hacia un coriocarcinoma. No es el caso de la mola parcial, en la que dicho riesgo es mucho menor. Hay indicios de que la presencia de actividad de la telomerasa en molas completas es un indicador de posible desarrollo de

tumores trofoblásticos invasores (mola invasora y coriocarcinoma).

### Mola hidatidiforme parcial

Esta variedad de mola presenta desarrollo placentario normal alternando con otras zonas en las cuales las vellosidades coriales con edema, exhiben variación en su forma y tamaño. En ocasiones se destacan pliegues irregulares, dando la impresión de que el edema estromal es incompleto (Figura 5). Al microscopio las vellosidades afectadas muestran un contorno ondulado o endentado (imagen en fiordo) (Figura 6) y suelen encontrarse seudo inclusiones como resultado de pliegues seccionados de forma que les hace aparecer como islotes en pleno estroma, no siendo el caso.

Cuando la mola parcial es embrionada, siéndolo la mayoría, pueden encontrarse vasos vellositarios conteniendo eritroblastos. No es de extrañar que también se encuentren restos de embrión, segmentos dispersos de cordón umbilical o de la pared de la vesícula gestacional, incluido revestimiento amniótico. Cuando cursa con hiperplasia trofoblástica, la atipia, de estar presente es focal y solo moderada. Puede haber casos en los cuales la mola coincide con un feto (Figura 7).

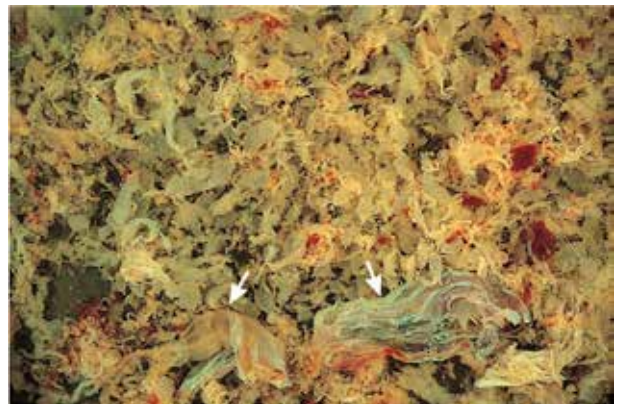


Figura 5. Mola hidatidiforme parcial. Material obtenido mediante curetaje uterino. En medio de las vellosidades coriales con cambios hidrópicos y plegamiento de la pared, se identifica la pared de una vesícula gestacional desprovista de embrión (flechas).

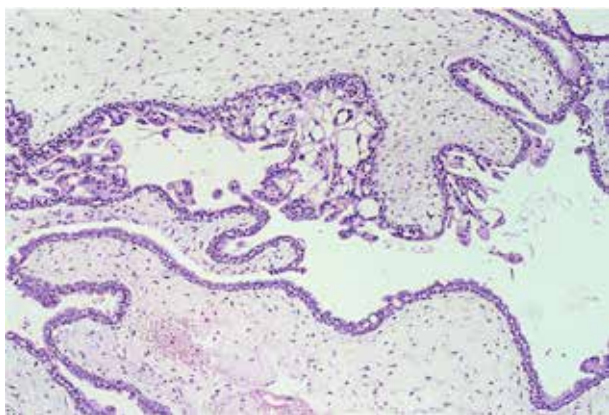


Figura 6. Mola hidatidiforme parcial. Vellosidades distendidas con contorno “en fiordo” y edema del estroma. Parte de las cavidades corresponden a pseudoinclusiones. La proliferación trofoblástica es focal y discreta.



Figura 7. Mola hidatidiforme parcial. Diagnóstico confirmado mediante biopsia corial y citometría de flujo. El feto no mostró alteraciones y se encuentra vinculado a una placenta con cambios molares.

La mayoría de las molas parciales contienen un cariotipo triploide (usualmente 69,XXY). Dicho complemento resulta de la fertilización de un huevo aparentemente normal por dos espermatozoides. La presencia de material genético materno es responsable de la presencia de proteína p57 en el estudio inmunohistoquímico de dichos casos (5).

### Mola invasora

La mola invasora tiene como atributo principal la invasión miometrial de una mola por extensión directa, causante de hemorragia (Figura 8), pudiéndose constatar permeación venosa (Figura 9). La mayoría de los casos cursan con una mola completa, aunque también puede ocurrir tras una mola parcial. Aproximadamente entre un 10 % y 17 % de las molas completas resultan invasivas y un 15 % de ellas pueden producir metástasis a distancia (2).

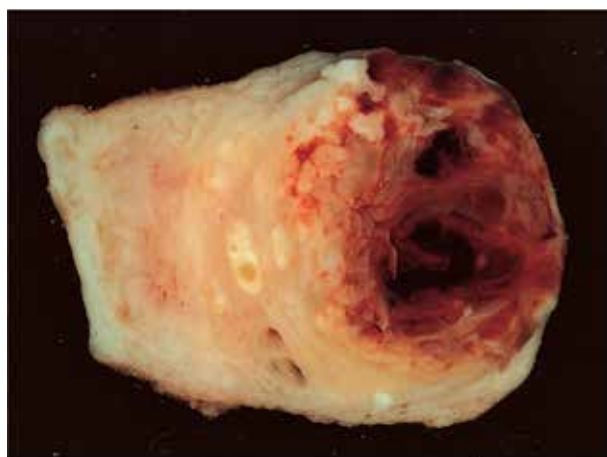


Figura 8. Mola invasora. Porción de la pared uterina resecada parcialmente. Nótese la zona de necrosis hemorrágica correspondiente a una mola invasora.

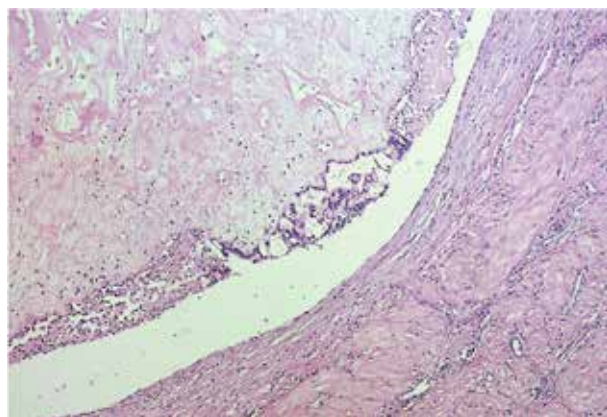


Figura 9. Mola invasora. Detalle microscópico. Vellosidad corial en el interior de la luz de una vénula en pleno espesor del miometrio.



El diagnóstico suele hacerse utilizando criterios clínicos basándose en una elevación persistente de la hGC sérica después de una evacuación molar y la mayoría son tratadas con quimioterapia sin confirmación anatomopatológica. En casos en los cuales se practica una histerectomía, el diagnóstico se fundamenta en los cambios macroscópicos (más bien áreas hemorrágicas, sin necrosis como es el caso del coriocarcinoma) y en el hallazgo de vellosidades coriales hidrópicas con grados variables de proliferación trofoblástica dimorfa. Ocasionalmente se dan casos con crecimiento transmural que llegan hasta la serosa uterina.

### Coriocarcinoma

El coriocarcinoma o carcinoma trofoblástico gestacional es una enfermedad maligna caracterizada por una proliferación trofoblástica anormal con considerable anaplasia y pleomorfismo celular y extensa necrosis hemorrágica así como ausencia de vellosidades coriónicas. Por lo general se desarrolla a partir de una mola completa (50 % de los casos), aunque también puede ocurrir tras un embarazo normal (25 %), tras un aborto, e inclusive en el sitio de una gestación ectópica (el restante 25 %) (2).

La infiltración directa del miometrio y de sus vasos sanguíneos, explican la capacidad de migración del tumor a distancia, más frecuentemente en pulmones, cerebro, hígado, pelvis y vagina, riñones, intestino y bazo.

El coriocarcinoma se presenta con alteraciones macroscópicas y microscópicas de fácil reconocimiento (Figuras 10 y 11), en particular, cuando en el momento del diagnóstico anatomopatológico ya se cuenta con la información de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio de gran fiabilidad. En nuestra experiencia el hallazgo de una metástasis con primario insospechado, o en el estudio de una muestra de procedencia uterina causante de una hemorragia de origen no precisado, es posible estudiar las muestras tisulares casi siempre, blandas y friables debido a necrosis hemorrágica. El estudio histológico revela cambios estructurales propios de un tumor trofoblástico, habitualmente sin vellosidades coriales. En el útero el coriocarcinoma se presenta



Figura 10. Coriocarcinoma. Corte sagital del útero mostrando incremento del volumen corporal y una configuración globulosa como resultado de un tumor que ocupa la cavidad e infiltra extensamente el miometrio. Nótese la necrosis hemorrágica multifocal.

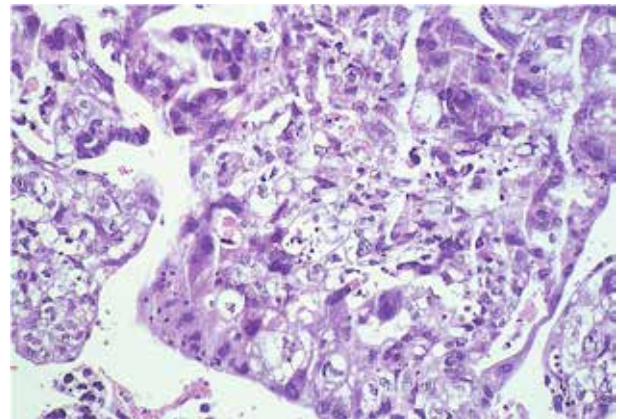


Figura 11. Coriocarcinoma. Aspecto microscópico del mismo caso de la figura precedente. La proliferación trofoblástica es pleomórfica y se destacan núcleos hiper cromáticos y de gran tamaño. En este campo no se aprecia infiltración miometrial.

como una masa única, blanda, hemorrágica, o como múltiples nódulos irregularmente dispersos con similares características. Los contornos del tumor (único o múltiple) son imprecisos y en las porciones más periféricas puede identificarse tumor viable de color gris pálido o blanquecino. El resto suele exhibir extensa hemorragia, ya que se trata de una neoplasia que prolifera sin vascularización propia y que depende de la circulación miometrial para nutrirse.

Histopatológicamente, el coriocarcinoma exhibe un patrón bifásico indicativo de la proliferación del cito y sincitiotrofoblasto. El citotrofoblasto está representado por células primitivas mononucleadas, relativamente pequeñas, de contornos precisos, con escaso citoplasma pálido y ligeramente granular. Suele haber considerable actividad mitótica. El sincitiotrofoblasto contrasta, por tratarse de células más grandes, multinucleadas y sin mitosis. El citoplasma es denso y eosinófilo o anfófilo, mostrando grados variables de vacuolización (también pueden observarse espacios lacunares que contienen hematíes). No debe olvidarse que igualmente puede observarse trofoblasto intermedio, es decir, células que comparten rasgos de los tipos previamente descritos. Todas las células trofoblásticas expresan citoqueratinas de bajo y alto peso molecular. En los coriocarcinomas típicos, tanto el sincitiotrofoblasto como el trofoblasto intermedio expresan beta-hCG y lactógeno placentario humano (hPL).

### **Tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria (TTSP)**

Esta entidad se incluye dentro de la patología del trofoblasto intermedio, el cual es capaz de proliferar formando parte de lesionesseudotumorales (conocidas como “exageración del sitio de implantación placentaria”) y verdaderos tumores, como es el caso del tumor trofoblástico de implantación placentaria y su variedad epiteloide. El diagnóstico diferencial ofrece dificultades y, en ocasiones, se hace necesario fundamentar el dictamen con el recurso de pruebas complementarias de estirpe molecular o incluso en cambios ultra estructurales sutiles.

No debe confundirse con la “exageración del sitio de implantación placentaria”, incluidas

la variedad nodular y polipoide. La valoración histopatológica relaciona esta última lesión con la diferenciación del trofoblasto intermedio en el sitio de implantación y tienen una evolución benigna (6). El crecimiento puede ser difuso o nodular y no se observan los rasgos característicos de una lesión infiltrativa capaz de producir metástasis. En los tumores que se describen a continuación, en vez de una proliferación del trofoblasto del sitio de implantación placentaria, se supone que se trata de una proliferación del trofoblasto vinculado al corion.

El tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria se distingue por una proliferación neoplásica del trofoblasto intermedio, conocido en sus inicios como “células X”. Se considera una variedad rara de las NTG y su comportamiento biológico es variable y no del todo predecible (7). Un índice mitótico alto y un intervalo largo entre el embarazo y el momento de aparición del tumor constituyen los indicadores más fiables para predecir recurrencia. Estudios recientes han constatado que la mayoría de los TTSP poseen complementos genéticos diploides y ocurren después de embarazos no molares (8).

Macroscópicamente, el tumor trofoblástico de implantación placentaria evoluciona con aumento del volumen uterino y afecta el miometrio formando nódulos o masas cuya superficie de sección es amarillenta o rojiza. Pueden adoptar un crecimiento polipoide y, por lo general, tanto la necrosis como la hemorragia son menos evidentes que en el coriocarcinoma.

Histológicamente, la proliferación celular se dispone entre las fibras musculares y vasos, en forma individual o formando islotes o hileras que se interconectan (Figura 12); se asemejan a lo que se observa cuando hay una reacción exagerada en el lecho de implantación placentaria. Las células trofoblásticas redondeadas aparecen mezcladas con células multinucleadas similares a las que se encuentran en el sitio de implantación, más a las del sincitiotrofoblasto neoplásico. Además de redondeadas, pueden ser ovoides, poliédricas o fusiformes, y se disponen formando cordones o islotes que infiltran el miometrio. La ausencia de necrosis hemorrágica llama a la atención. Aunque suele haber invasión vascular, en ningún caso es tan masiva como en el coriocarcinoma. Por otra parte, pueden verse vasos rodeados por



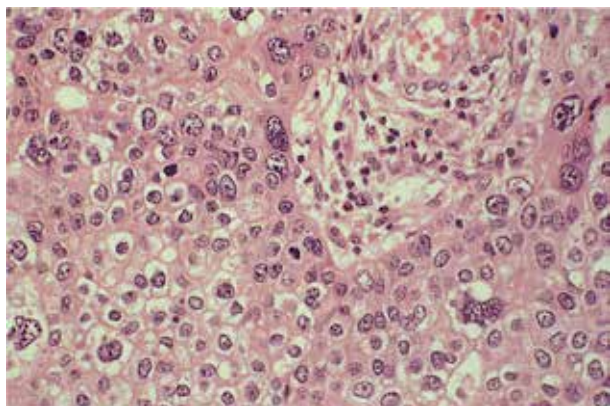


Figura 12. Tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria. Aspecto microscópico del tumor viable. No se aprecia ni necrosis, ni hemorragia.

el tumor sin compromiso de la pared y con luces permeables.

A diferencia de otros tumores trofoblásticos, estas neoplasias parecen tener mayor propensión a producir metástasis linfáticas. El estudio inmunohistoquímico de estos tumores, revela de manera característica la presencia difusa de citoqueratinas y de lactógeno placentario humano (hPL) con expresión únicamente focal y aislada de gonadotrofina coriónica humana (hCG).

#### **Tumor trofoblástico epitelióide (TTE)**

A fines de la década de los 90 Shih y Kurman del Johns Hopkins (Baltimore, Estados Unidos de América) (9), publicaron los hallazgos de 14 casos de una rara pero distintiva variedad de tumor trofoblástico gestacional. Las pacientes en edad reproductiva consultaban por metrorragia y la mayoría cursaban con elevación de la hCG. La masa uterina de localización diversa mostraba microscópicamente una población de células trofoblásticas intermedias, con un solo núcleo, formando islotes o conglomerados. Las células de extirpe coriónico exhibían rasgos propios del trofoblasto intermedio y se encontraban asociadas a una matriz hialina con “patrón geográfico”. Estudiaron su expresión inmunológica y los factores de proliferación celular, e insistieron que

esa nueva variedad tenía mayor semejanza con el tumor del sitio de implantación placentaria, que con el coriocarcinoma. Concluyeron que su histogénesis conducía a una lesión neoplásica producto de la transformación del trofoblasto intermedio de tipo coriónico. A partir de esa contribución se publicaron casos similares y en fechas más recientes han aparecido múltiples contribuciones confirmando la existencia y comportamiento de estos tumores (10). En general, los TTE representan una variante de los TTSP que simulan el carcinoma. Clínicamente, la mayoría de los casos se presentan muchos años después de embarazos normales a término sin antecedente de enfermedad molar.

Se aceptan las dificultades para el diagnóstico diferencial entre el tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria y el tumor trofoblástico epitelióide, dos variedades raras de neoplasia gestacional neoplásica. Es por ello que usualmente se hace necesario recurrir a la opinión de patólogos expertos en la materia. La dificultad en el diagnóstico entre diversos tipos de enfermedad trofoblástica gestacional ya había sido señalada con anterioridad (11). Cuando se requieren estudios para el diagnóstico diferencial de los tumores trofoblásticos gestacionales, la situación de la mola invasora y del coriocarcinoma no suele presentar dificultades. En los casos de tumores trofoblásticos del sitio de implantación placentaria (incluida la variante de TTE) puede recurrirse a los siguientes estudios inmunohistoquímicos: lactógeno placentario humano (hPL), gonadotrofina coriónica humana (beta-hCG), anticuerpos Mel-CAM (C18 o CD-146), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), proteína mayor básica asociada al embarazo (pMBP) y citoqueratinas. Es importante tener siempre presente, que al igual que ocurre con otras materias del conocimiento médico, el dictamen anatomopatológico final, debe surgir de un trabajo en equipo integrado y debe emitirse a la luz de otros hallazgos.

#### **- Clasificación y estratificación por estadios**

Una vez confirmado el diagnóstico y realizados los estudios de extensión, se debe asignar el estadio FIGO y proceder a la estratificación de riesgo mediante el sistema de puntuación

desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12). El estadio FIGO debe ser designado mediante el uso de números romanos (I, II, III o IV) seguido de dos puntos y un número arábigo correspondiente a la puntuación de riesgo OMS (así por ejemplo diferentes casos dependiendo de su extensión y estratificación de riesgo serán clasificados: I:3, II:6, III:12, etc.).

Cuadro 1  
Clasificación por estadios en NTG, FIGO 2002

Estadio	Características
I	Enfermedad limitada al útero
II	Presencia de enfermedad extrauterina limitada a estructuras u órganos genitales (anexos uterinos, vagina, ligamento ancho)
III	Enfermedad metastásica en los pulmones (con o sin evidencia de extensión genital extrauterina)
IV	Enfermedad metastásica a otros órganos (riñón, hígado, bazo, intestinos, sistema nervioso central, etc.)

El sistema de estadificación de FIGO ha sido modificado en varias ocasiones. La disponibilidad de herramientas modernas (TAC, RM, Tomografía con emisión de positrones, biopsia de ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante) no están previstas en el esquema de FIGO actualmente disponibles, lo cual obliga a dejar los pacientes en la condición de no estadificados (13).

## REFERENCIAS

- Smith HO. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:541-556.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:531-539.
- Cortés-Charry R, Figueira LM, García-Barriola V, de Gómez M, Vivas Z, Salazar A. Gestational trophoblastic neoplasia: Clinical trends in 8 years at Hospital Universitario de Caracas. *J Reprod Med.* 2006;51:888-891.
- Slim R, Wallace EP. NLRP7 and genetics of hidatidiform moles: Recent advances and new challenges. *Front Immunol.* 2013;4:242.
- Ronnet BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: Ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30:101-116.
- Piura B. Placental site trophoblastic tumor- a challenging rare entity. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:545-551.
- Moutte A, Doret M, Hajri T, Peyron N, Chateau F, Massardier J, et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol.* 2013;128:568-572.
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. *Gynecol Oncol.* 2006;100:511-520.
- Shih leM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;11:1393-1403.
- Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: An outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:1334-1338.
- Golfier F, Clerc J, Hajri T, Massardier J, Frappart L, Duvillard P, et al. Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod.* 2011;26:2651-2657.
- Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83:175-177.
- Menezes J. Is there a revision needed of the current FIGO Staging System? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;10:1159-1161.