




Coriocarcinoma gestacional y no gestacional de ovario

Gestational and non gestational ovarian choriocarcinoma

¹**Dr. Johan Waterhouse Garbanzo**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5860-083X>

²**Dra. Irma Rebeca Díaz Gutiérrez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4284-141X>

Recibido
01/03/2022

Corregido
05/03/2022

Aceptado
14/03/2022

RESUMEN

El coriocarcinoma de ovario es un tumor de células germinales con una incidencia muy baja, el cual puede ser de tipo gestacional o no gestacional, dependiendo de su etiología. Las pacientes cursan con síntomas muy variados, desde dolor abdominal, sangrado uterino anormal, hasta efectos secundarios causados por la elevación de hCG o producto de las metástasis frecuentemente en pulmón y cerebro. Su diagnóstico es muy difícil y tiende a confundirse con otras patologías ováricas. Generalmente, se necesita ultrasonido, estudios patológicos y genéticos para realizar un diagnóstico acertado. El tratamiento consiste en ciclos de quimioterapia y manejo quirúrgico. La sobrevida depende del estadio al momento del diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: coriocarcinoma, genotipo, mola hidatiforme, mapeo genético.

ABSTRACT

Ovarian choriocarcinoma is a germ cell tumor with very low incidence, which can be gestational or non-gestational depending on its etiology. Patients present a variety of symptoms, from abdominal pain, abnormal uterine bleeding, secondary effects of elevated hCG to secondary symptoms of metastases, frequently in the lung and brain. Its diagnosis is very difficult and tends to be confused with other ovarian pathologies. Ultrasound, as well as pathological and genetic studies, are generally needed to make an accurate diagnosis. They are generally treated with cycles of chemotherapy and surgical management. Survival depends on the stage at the time of diagnosis.

KEY WORDS: choriocarcinoma, genotype, hydatidiform mole, genetic profile.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód [MED17317](#). Correo: johan.waterhouse@hotmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: irebecadiaz@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El coriocarcinoma ovárico se caracteriza por ser un tumor altamente maligno y poco frecuente que tiende a ser subdiagnosticado y diagnosticado en estadios avanzados. Según Peng (1) y la WHO (2), estos tumores se pueden clasificar en: gestacional o no gestacional. Por un lado, el no gestacional es un tumor de células germinales compuesto por citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto que no es de origen gestacional; por otro lado, el tipo gestacional puede derivarse secundario a un embarazo, embarazo ectópico ovárico o como metástasis de un coriocarcinoma gestacional primario (3,4). Es muy característico que tanto el coriocarcinoma gestacional como el no gestacional sean patológica y morfológicamente similares; sin embargo, difieren en origen genético, inmunogenicidad, sensibilidad a la quimioterapia y pronóstico (5,6), así como en una alta mortalidad y morbilidad en mujeres diagnosticadas en estadios avanzados (1). El propósito de este documento es brindar información actualizada de la clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de este tipo de tumor tan poco frecuente, para que sea de utilidad para el personal de salud y la comunidad científica.

MÉTODO

Este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica descriptiva, con el fin de brindar información actualizada sobre el coriocarcinoma de ovario. Para esta publicación, se utilizó información consultada en idioma inglés mediante las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (Clinical Key, ScienceDirect,

Cochrane, EBSCOHost, Scopus, Springer, Willey, Embasse), y otras bases de datos de uso libre, como PubMed. Se utilizaron revisiones bibliográficas, artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Criterios de inclusión: se utilizaron los artículos de 2016 a 2021, en idiomas inglés y español; además, se utilizaron tanto revisiones bibliográficas como presentaciones de caso que incluyeran alguna de las palabras clave u otros términos, como: coriocarcinoma de ovario, genotipo, mapeo genético, mola hidatiforme, embarazo ectópico, inmunohistoquímica, entre otros.

Criterios de exclusión: artículos publicados antes de 2016, o en un idioma que no fuese inglés o español.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta clase de neoplasias son poco frecuentes, ya que la incidencia estimada del coriocarcinoma gestacional de ovario corresponde a 1 de cada 369 000 000 embarazos (7). Puede originarse por cualquier tipo de embarazo: el 50% surge después de un mola hidatiforme, el 25% después de un aborto espontáneo, el 22,5% después de un embarazo normal y el 2,5% después de un embarazo ectópico. A su vez, puede desarrollarse tan pronto como 5 semanas después de la gestación previa, hasta 15 años después de la gestación, e incluso, después de la menopausia (8-10). Por su parte, los coriocarcinomas no gestacionales de ovario corresponden a menos del 0,6% de los tumores de células germinales de ovario y se presentan principalmente en niñas y adultas jóvenes, con una edad promedio de diagnóstico de 13,6 años \pm 6,9 años. Aun así, existen casos de este tipo de neoplasia en mujeres posmenopáusicas (11-13). La

genotipificación de ADN de repetición de cadenas cortas en tándem del coriocarcinoma no gestacional revela un patrón de alelos igual al del tejido normal de la paciente (2).

CLÍNICA

Las características clínicas del coriocarcinoma gestacional y no gestacional son similares; por lo tanto, no se puede realizar un diagnóstico clínico. Los síntomas principales corresponden al dolor abdominal, sangrado vaginal anormal, masa anexial y pubertad precoz (4,14); además de síntomas secundarios debidos a la elevación de hCG, como náuseas y vómitos (1). Asimismo, síntomas secundarios por metástasis a los pulmones, cerebro, pelvis, vagina, hígado y a otros órganos menos comunes, como el tracto gastrointestinal, el bazo y riñón, pues el tumor presenta metástasis temprana por diseminación sanguínea (10,12). A nivel de laboratorio, se pueden encontrar niveles séricos de β -hCG de cientos a cientos de miles de mUI / ml (15).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta neoplasia es muy difícil. Se tiende a diagnosticar en etapas muy tardías, pues los síntomas clínicos a menudo son inespecíficos y pueden imitar otras afecciones más comunes, como un embarazo ectópico (producción de hCG, prueba de embarazo positiva y ausencia de feto intrauterino), quiste ovárico hemorrágico, absceso tubo-ovárico o torsión ovárica (7,16). Es de suma importancia distinguir la naturaleza gestacional o no gestacional del tumor, pues de eso dependerá el tratamiento y el pronóstico. También, es fundamental considerar que la edad de la paciente, su estado menstrual, el

historial de embarazo y la ubicación del tumor no son necesariamente confiables para determinar la naturaleza gestacional versus la no gestacional de un coriocarcinoma (17). En el caso de pacientes que son sexualmente inmaduras, incapaces de concebir o que nunca han tenido relaciones sexuales, es más fácil de orientar el diagnóstico (3).

Estudio de imágenes

El ultrasonido es de suma importancia para guiar el diagnóstico, por lo cual es uno de los primeros estudios de gabinete que se realizan. Dentro de los hallazgos ultrasonográficos se puede encontrar una gran masa heterogénea e hipervascular de origen ovárico (9,18).

Estudio histopatológico

En el examen macroscópico, se suele presentar una masa hemorrágica unilateral, grande y circunscrita, con coloración rojo violácea, con predominio en el ovario derecho y cuya superficie de corte es friable, necrótica y hemorrágica. En el examen microscópico, se pueden encontrar células citotrofoblásticas mononucleares, que tienen forma poligonal y abundante citoplasma vacuolado pálido, con un solo núcleo vesicular y sincitiotrofoblásticas multinucleares. También, se pueden ver células trofoblásticas intermedias caracterizadas por un citoplasma eosinófilo abundante más denso, además de cambios celulares como pleomorfismo nuclear, la hiper cromasia y nucléolos prominentes (8,19). La mayoría de los tumores muestran una mezcla íntima de estos componentes en un patrón plexiforme característico asociado con sinusoides dilatados con mitosis

numerosas y abundante necrosis (4,15,20). El tumor puede ser puro o presentarse como un componente de un tumor mixto de células germinales. En mujeres mayores, se pueden observar focos de coriocarcinoma en un carcinoma epitelial ovárico (5).

Inmunohistoquímicamente, esta neoplasia se caracteriza porque las células sincitiotrofoblásticas se tiñen positivamente para hCG, y algunas veces, para el lactógeno placentario humano (HPL). Otros marcadores positivos son el AE1 / AE3, CAM5.2, CD10, Inhibina, GPC3, SALL4, GATA3 (14,21). Sin embargo, no hay diferencias distintivas estructurales o inmunohistoquímicas entre los coriocarcinomas gestacionales y no gestacionales. Por lo tanto, distinguir un coriocarcinoma ovárico gestacional de un coriocarcinoma ovárico puro no gestacional basado en estudios histopatológicos convencionales no es posible actualmente para el grupo en edad reproductiva (22).

Estudios genéticos

Dado que no existen diferencias significativas en patología ni manifestaciones clínicas y marcadores inmunohistoquímicos entre ellas, la única forma de realizar la distinción entre gestacional y no gestacional corresponde al análisis de ADN (3). El genotipado molecular de secuencias de ADN de repetición en tándem corta es el estándar de oro para diferenciarlos, pues permite la detección de alelos paternos del tumor (1,16).

En el caso del coriocarcinoma gestacional, el análisis del genoma revela la presencia de cromosomas paternos. El coriocarcinoma posterior al embarazo con una mola hidatiforme completa de origen androgénico debe tener solo cromosomas paternos,

mientras que el coriocarcinoma que sigue a una mola hidatiforme parcial (que es triploide y generalmente tiene un conjunto de cromosomas maternos y dos paternos) debe tener contribución de ambos padres (23). Por su parte, en el caso del coriocarcinoma no gestacional, se refleja el ADN materno y no se identifica ningún componente paterno (16).

Los análisis cariotípicos de coriocarcinoma no muestran anomalías cromosómicas consistentes. Sin embargo, se ha identificado un rango de anormalidades, incluyendo ganancias, pérdidas y reordenamientos cromosómicos (24). El perfil genético del coriocarcinoma gestacional es más heterogéneo (pérdidas de 9q33.1, 17q21.3 y 18q22.1; y ganancias de 1p36.33-p36.32 y 17q25.3), mientras que el perfil del coriocarcinoma no gestacional muestra solo unas pocas anormalidades con un perfil homogéneo, cuya anomalía más importante es la ganancia de 21p11.1 (8).

TRATAMIENTO

Aunque el coriocarcinoma de ovario gestacional y no gestacional compartan características histopatológicas, difieren en origen genético e inmunogenecidad. Es por ello que tienen distinta sensibilidad a la quimioterapia y que existen diferencias en el pronóstico (6), pues los coriocarcinomas no gestacionales se han asociado con resistencia a la quimioterapia y reducción de la supervivencia (24).

Dado que este tipo de neoplasia es muy poco frecuente, todavía no existe un consenso claro sobre su tratamiento (12). El no gestacional requiere quimioterapia combinada de triple agente como MAC (metotrexato + actinomicina D +

ciclofosfamida). En el caso de tumores más agresivos y resistentes, se requieren regímenes de combinación de quimioterapia más agresivos como VAC (vincristina + actinomicina D + ciclofosfamida) (4).

El tratamiento de elección para el tipo gestacional es la quimioterapia con metotrexato, dependiendo del estadio del tumor. En estadios tempranos, los pacientes pueden curarse con quimioterapia de agente único (metotrexato o actinomicina D), pero en pacientes con estadios tardíos se requiere un régimen de quimioterapia multiagente (3).

Además de la quimioterapia, se debe complementar con histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral con o sin disección de ganglios linfáticos pélvicos. Sin embargo, en pacientes jóvenes, los tumores de células germinales en estadio [AR1] pueden tratarse con cirugía conservadora de la fertilidad (19). Se puede determinar la eficacia terapéutica o recurrencia con mediciones seriadas de β -hCG (1).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del tipo de tumor y su estratificación. El coriocarcinoma de ovario no gestacional se caracteriza por ser muy agresivo, debido al rápido crecimiento y desarrollo de metástasis temprana local, linfática y hematógena generalizada. Del 40% al 60% de los casos presentan metástasis al momento del diagnóstico, principalmente en pulmón (4). Asimismo, por la quimiorresistencia originada en el paciente, se presenta una inmunogenicidad más pobre, lo cual resulta en una menor sensibilidad a la quimioterapia (7,17). En este tipo de coriocarcinoma, se logra una remisión completa en el 75% al 80% de los pacientes, y al menos el 20% de los

pacientes tienen una recurrencia después del tratamiento inicial (15).

Por su parte, el coriocarcinoma gestacional tiene un pronóstico favorable cuando se trata adecuadamente, pues se atribuye a su naturaleza como aloinjerto de tejido, que tiene una mayor inmunogenicidad y respuesta a la quimioterapia. El pronóstico ha ido aumentando debido a mejores avances de diagnóstico y de quimioterapia combinada, con una tasa de supervivencia del 96,4% en 15 años (23).

CONCLUSIONES

El coriocarcinoma de ovario es una neoplasia de muy difícil diagnóstico, que cursa con una clínica variada, sin embargo, las manifestaciones más frecuentes son locales al ovario: dolor abdominal, sangrado vaginal anormal, masa anexial o síntomas de carácter metastásico, con una elevación de la β -hCG. Estos tumores se pueden clasificar en gestacional (secundario a embarazo ectópico, embarazo previo o aborto) o no gestacional. El principal estudio diagnóstico corresponde al ultrasonido, y es de suma importancia la toma de biopsia de la masa, con su análisis histopatológicos y genéticos, que permiten determinar la inmunogenicidad y etiología del tumor, y clasificarlo en gestacional o no gestacional. Estas características patológicas, así como la estratificación del tumor, permiten determinar la sobrevida y el pronóstico del paciente. Como autores, determinamos la importancia de tener en cuenta el coriocarcinoma de ovario como un diagnóstico diferencial, dado que puede presentarse a cualquier edad y producir morbimortalidad en caso de no ser diagnosticado correctamente.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peng H, Li L, Bi Y. Successful management of nongestational ovarian choriocarcinoma complicated with choriocarcinoma syndrome: A case report and a literature review. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dic 17];44(4):100539. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2020.100539>
2. WHO classification of tumours [Internet]. iarc.fr. [cited 2021 Jan 10]. Recovered from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>
3. Kucera C, Cox-Bauer C, Miller C. Apparent ectopic pregnancy with unexpected finding of a germ cell tumor: A case report. *Gynecologic Oncology Reports*. 2017 [cited 2021 Dic 08];21(3):31-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2017.05.004>
4. Liu X, Zhang X, Pang Y, Ma Y, Zhang X, Liu P. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dic 18];301(4):901–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05502-9>
5. Zhu C, Liu H, Wei Y, Shen Z, Qian L, Song W et al. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia outcome after treatment with VMP regimen from 2005 to 2017. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 [cited 2021 Dic 08];58(3):332-337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.03.008>
6. Zhang X, Yan K, Chen J, Xie X. Using short tandem repeat analysis for choriocarcinoma diagnosis: a case series. *Diagn Pathol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dic 10];14(1):93. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-019-0866-5>
7. Jia N, Chen Y, Tao X, Ou E, Lu X, Feng W. A gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by DNA polymorphic analysis: a case report and systematic review of the literature. *J Ovarian Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dic 08];10(1). doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-017-0334-3>
8. Maestá I, Ramírez LAC, de Mello JBH, Rudge MVC, Rogatto SR. Genetic characterization of choriocarcinoma and potential clinical implications. *Clinics in Oncology - Gynecological Cancers/Oncology* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 11];2. Recovered from: <http://www.clinicsinoncology.com/full-text/cio-v2-id1261.php>
9. Kazemi S, Raoufi M, Moghaddam N, Tabatabaeefar M, Ganjooei T. Ovarian ectopic pregnancy misdiagnosed as gestational choriocarcinoma: A case report. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 [cited 2022 Mar 08];73(4):103236. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103236>
10. Duong J, Ghanchi H, Miulli D, Kahlon A. Metastatic nongestational choriocarcinoma to the brain: Case report and proposed treatment recommendations. *World Neurosurg* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 08];115:170–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.050>
11. Crum CP, Nucci MR, Granter SR, Howitt BE, Parast MM, Boyd T, et al. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology* [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2017 [cited 2021 Nov 11]. Recovered from: <https://books.google.at/books?id=rFk6DwAAQBAJ>
12. Irene M, Njoroge M, Inyangala D, Caroline M, Mariga D, Waweru W, et al. Pure non-gestational ovarian choriocarcinoma. *J Pediatr Surg Case Rep* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 14];40:1–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epsc.2018.10.005>
13. Op T, Ghosh A. Ovarian tumors: Pattern of histomorphological types-A 10 years study in a tertiary referral center and review of literature [Internet]. 2016. Com.np. [cited 2022 Mar 08]. Recovered from: <http://www.kumj.com.np/issue/54/153-158.pdf>
14. Aranake-Chrisinger J, Huettner P, Hagemann A, Pfeifer J. Use of short tandem repeat analysis in unusual presentations of trophoblastic tumors and their mimics. *Human Pathology*. 2016 [cited 2021 Nov 18];52(3):92-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.01.005>
15. Magnaeva A, Asaturova A, Tregubova A, Matsneva I, Solopova A. Non-gestational choriocarcinoma of ovary: Clinico-morphological features and diagnostic value of DNA polymorphism study. *Human Pathology Reports*. 2022 [cited 2022 Mar 08];27(1):300593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpr.2022.300593>
16. Kaur B. Pathology of malignant ovarian germ cell tumours. *Diagn Histopathol (Oxf)* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dic 14]. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.03.006>
17. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in women: Analysis

- of a case series with genotyping. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 14];41(12):1593–606. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000937>
18. Mascilini F, Moro F, Di Grazia FM, Leombroni M, Distefano M, Fanfani F, et al. Clinical and ultrasound features of non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 201 Nov 14];52(1):121–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.18943>
 19. Quagliozi L, Lo Presti V, Arciuolo D, Mascilini F. Ultrasound, macroscopic and histological features of malignant ovarian tumors. Non-epithelial ovarian carcinomas: tubal choriocarcinoma and granulosa cell tumor. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020 [cited 2021 Nov 20]; 31(7):ijgc-2020-001875. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001875>
 20. Lee A, Im Y, Shim S, Lee S, Kim T, So K. Successful Treatment of Nongestational Choriocarcinoma in a 15-Year-Old Girl: A Case Report. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2021 [cited 2022 Jan 08];34(2):231-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.11.004>
 21. Euscher E. Germ Cell Tumors of the Female Genital Tract. *Surgical Pathology Clinics*. 2019 [cited 2021 Nov 21];12(2):621-649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.005>
 22. Lee A, Im Y, Shim S, Lee S, Kim T, So K. Successful Treatment of Nongestational Choriocarcinoma in a 15-Year-Old Girl: A Case Report. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2021 [cited 2022 Jan 14];34(2):231-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2020.11.004>
 23. Mello JBH de, Ramos Cirilo PD, Michelin OC, Custódio Domingues MA, Cunha Rudge MV, Rogatto SR, et al. Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas. *Placenta* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 19];50:8–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.009>
 24. Banet N, Gown AM, Shih I-M, Kay Li Q, Roden RBS, Nucci MR, et al. GATA-3 expression in trophoblastic tissues: An immunohistochemical study of 445 cases, including diagnostic utility. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 08];39(1):101–8. Recovered from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25188865/>