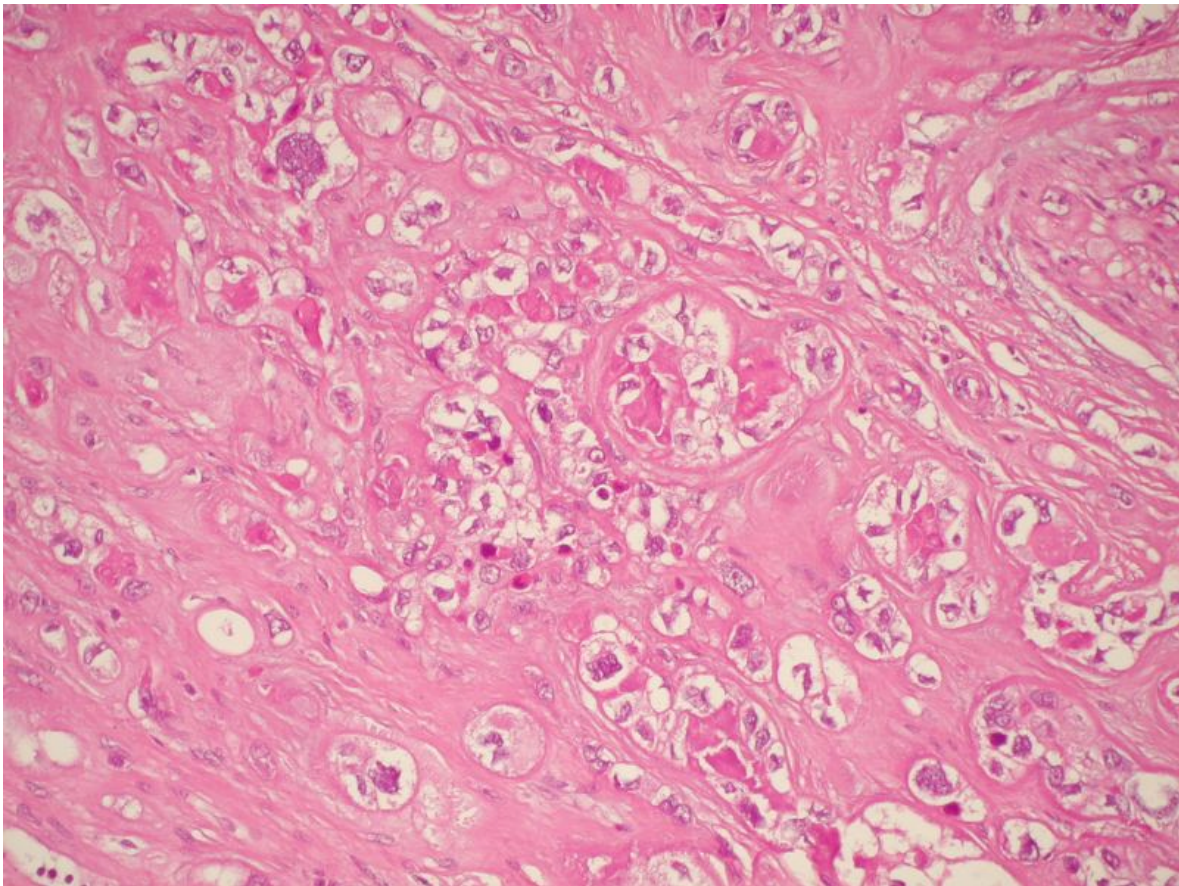
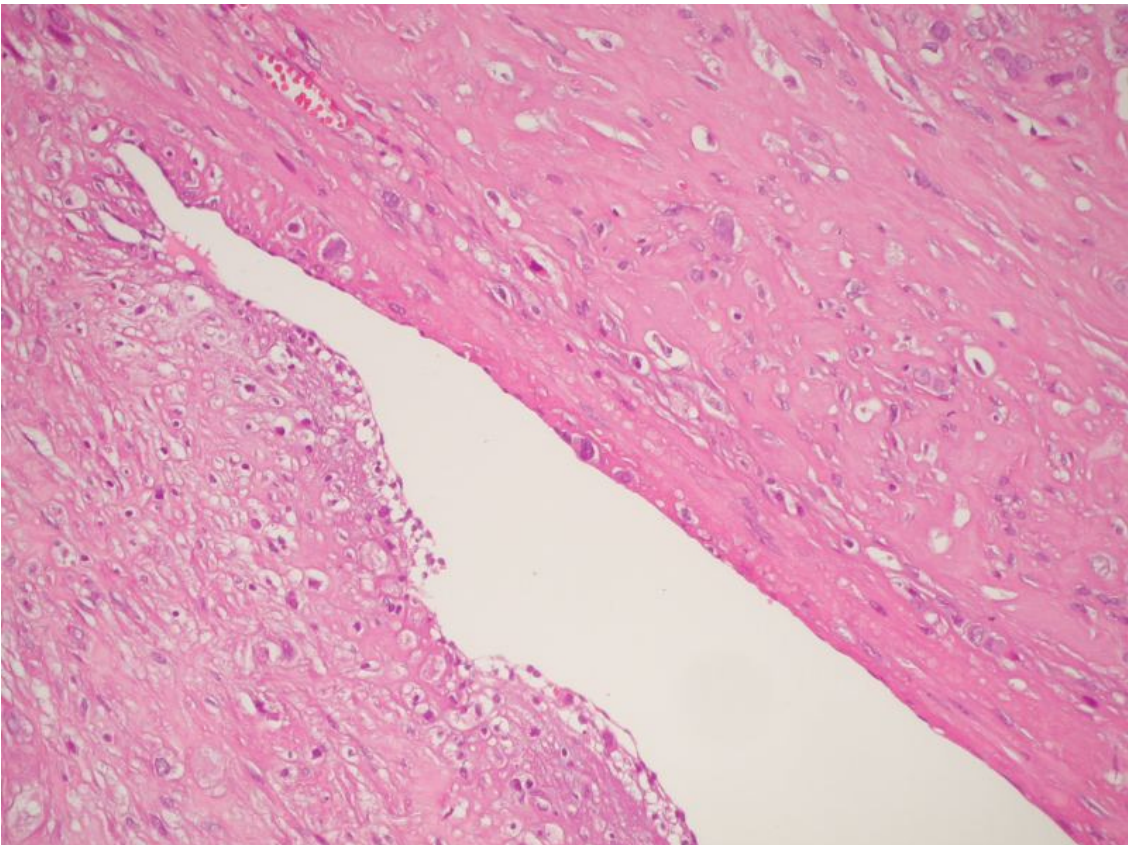
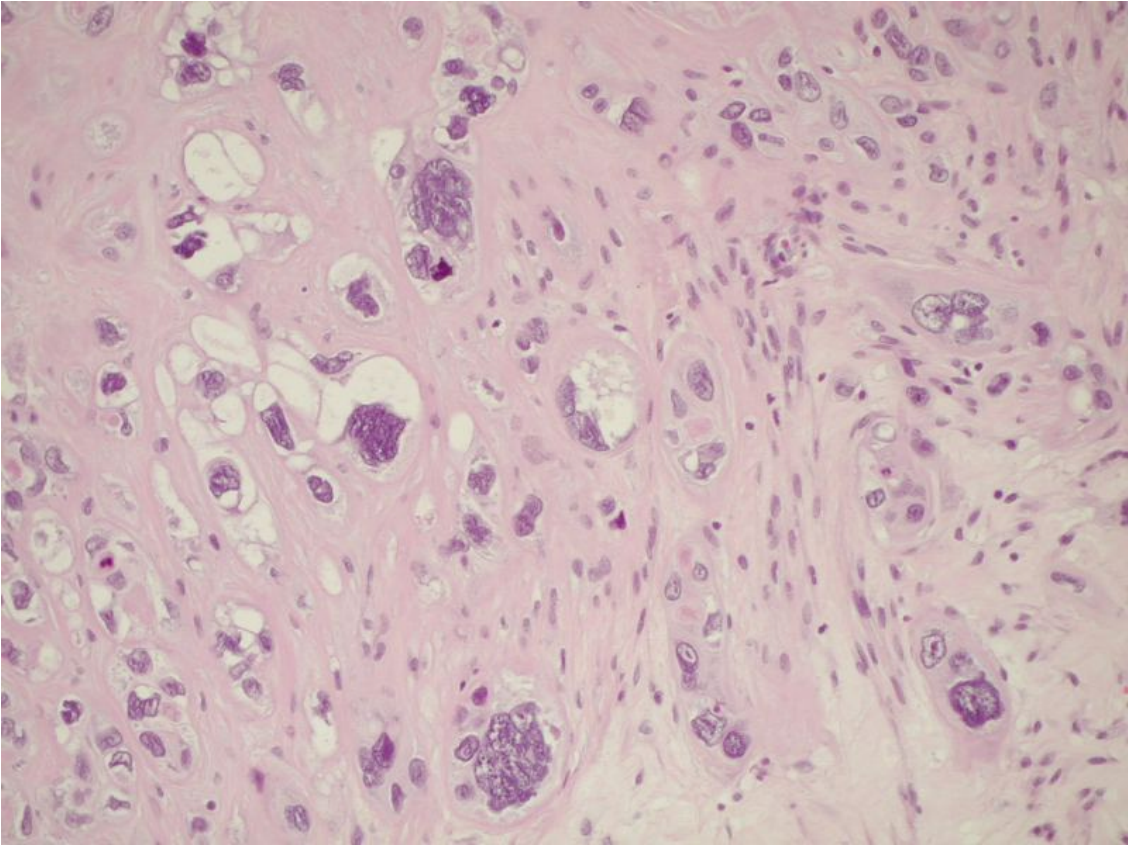
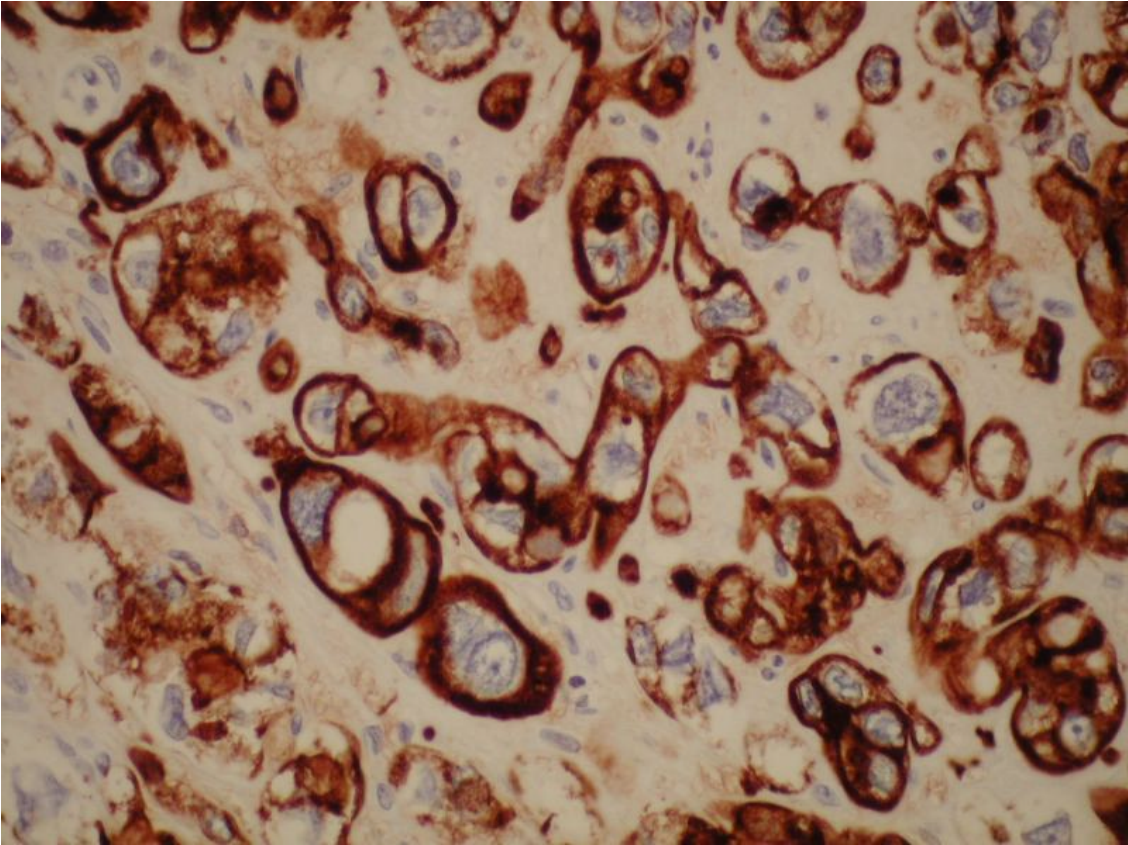


CASO nº 7
Dr. Jaume Ordi
Hospital Clínic
Barcelona

Historia clínica: Mujer de 63 años, grávida 3 para 2. Refiere una historia de sangrado vaginal irregular de intensidad moderada durante los últimos 9 meses. La paciente refería dos partos normales a los 26 y 30 años y era menopáusica desde los 45 años. La histeroscopia evidenció un tejido tumoral friable en el canal endocervical sugestivo de neoplasia de endocérnix. La cavidad endometrial no demostraba lesiones y la mucosa era atrófica. En la TAC y la resonancia magnética nuclear se evidenció una tumoración de 6 cm localizada en el cérvix uterino sin invasión de estructuras adyacentes (Figura 1). La detección de VPH mediante Hybrid Capture II fue negativa. El nivel sérico de β hCG fue de 18.7 IU/L. Se realizó histerectomía radical.









Anatomía patológica: A la paciente se le realizó en primer lugar un legrado endocervical y endometrial. La muestra endocervical demostró una población de células atípicas dispuestas en grupos, separadas por un material fibrinoide. Las células eran predominantemente poligonales, de diámetro variable, y tenían un citoplasma abundante, bien definido, eosinofílico o claro, ocasionalmente vacuolado. Los núcleos eran pleomórficos, a menudo indentados o lobulados, y mostraban una cromatina vesiculosa granular. Se evidenciaban muy escasos nucleolos. Aunque la mayoría de las células eran mononucleadas, se observaban algunos elementos bi o multinucleados. En la muestra endometrial se observaba un endometrio proliferativo con aislados elementos atípicos de morfología similar a la descrita.

En la pieza de histerctomía se detectó una masa circunscrita de 6 x 3 cm localizada en la pared endocervical y que se extendía al miometrio en su porción ístmica. Al corte el tumor era sólido y mostraba un margen bien definido (figura 2). Las células tumorales se disponían en grupos amplios que infiltraban la pared fibromuscular cervical, causando la separación de las fibras musculares (figura 3). En su zona central el tumor mostraba focos de necrosis. La actividad mitótica era inferior a las 2 mitosis por 10 CGA. No se identificaron mitosis atípicas. No se evidenció afectación extrauterina.

Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que las células tumorales eran difusamente positivas para la citoqueratina 7, CAM 5.2, CD10 y ?-inhibina (figura 3). Las

células tumorales resultaron focalmente positivas para lactógeno placentario humano (hPL) en la pieza de histerectomía, pero habían resultado negativas en las muestras de legrado. Las células trofoblásticas proliferantes fueron negativas para β hCG y PLAP. El índice proliferativo, determinado con MIB-1 (Ki-67) fue del 20%.

Tras la cirugía, los niveles séricos de β hCG volvieron a la normalidad. Dos años después del diagnóstico la paciente se halla bien y no existe evidencia de recidiva.

Diagnóstico:

Tumor trofoblástico epiteliode

Discusión:

El tumor trofoblástico epiteliode (TTE) es la variedad mas recientemente descrita de tumor trofoblástico gestacional. EL TTE es raro. Su forma mas común de presentación es el sangrado vaginal anormal. No obstante, algunos casos aislados se han presentado directamente con metástasis. Mas del 50% de los TTEs aparecen en el cérvix uterino o el segmento uterino inferior. Macroscópicamente tienen un patron de crecimiento nodular, con un borde expansivo con el miometrio, lo cual contrasta con el margen infiltrativo, disecante típico del tumor del lecho de implantación placentario (PSTT). El TTE presentan extensa necrosis geográfica acompañada de calcificación dystrófica y la presencia de un material eosinofílico fibrilar.

El TTE es usualmente un tumor de mujeres en edad reproductiva. La edad de las mujeres con este tumor varía entre 15 y 48 (media 36,1) años. No obstante, unos pocos casos han aparecido varios años después el último embarazo y recientemente se ha referido un caso de una mujer postmenopáusica de 66 años que desarrolló un TTE 17 años después de una mola hidatidiforme. El TTE representa la transformación neoplástica del trofoblasto intermedio de tipo coriónico.

Debido a la excepcionalidad de los tumores trofoblásticos en la postmenopausia, el principal diagnóstico diferencial en esta paciente es el de carcinoma escamoso del cérvix uterino. Esta dificultad se incrementa en casos como el presente, en los que el tumor se localiza en el segmento uterino inferior o en el canal endocervical. Además, el material fibrilar característico del TTE puede ser confundido con queratina. Esta distinción es crucial, puesto que la cirugía no se considera en la actualidad como la primera alternativa en el tratamiento de los carcinomas de cérvix. La inmunohistoquímica es particularmente útil para hacer esta distinción. El 50-100% de las célula en los ETT son positivas para p 63 mientras que la β -HCG es positiva en menos del 10% de las células tumorales. Otros marcadores her trofoblásticos tales como la β -inhibina o CD10 pueden ser también útiles para confirmar la naturaleza trofoblástica de las células proliferantes. La determinación de Papilomavirus humano (VPH) mediante técnicas moleculares puede ser también útil en este diagnóstico diferencial puesto que el VPH está involucrado de forma constante en la patogénesis del carcinoma escamoso de cérvix uterino.

Una vez establecida la naturaleza trofoblástica de las células tumorales, debe establecerse el diagnóstico diferencial con otras lesiones y neoplasias tales como el coriocarcinoma y tumor trofoblástico epiteliode. Raramente estos tumores pueden presentarse, como el TTE, en mujeres postmenopáusicas, incluso muchos años antes del evento gestacional. El coriocarcinoma se distingue fácilmente del TTE por su característica mezcla de cito, sincitio y trofoblasto intermedio y los elevados niveles iniciales de β hCG sérica, mucho mayores que en los TTEs. Inmunohistoquímicamente, los coriocarcinomas

son difusamente positivos para β -HCG. La distinción entre coriocarcinoma y TTE es importante puesto que la quimioterapia es habitualmente efectiva en el coriocarcinoma mientras que no ha resultado siempre curativa en los casos de TTE. El PSTT tiene un patrón de crecimiento infiltrativo que contrasta con el borde expansivo con el miometrio típico del TTE. Es también característica del PSTT u la presencia de un material eosinofílico fibrilar. El comportamiento del ETT ha sido comparado al del PSTT y el planteamiento actual es tratarlos como los PSST. Finalmente, algunas lesiones trofoblásticas benignas como los nódulos del lecho de implantación placentario (*placental site nodule, PSN*) y los lechos placentarios exagerados (*exaggerated placental site, EPS*) pueden resultar también difíciles de distinguir del TTE. No obstante, ninguna de estas lesiones da lugar a formaciones tumorales. Además, los casos de PSN y EPS publicados han aparecido en mujeres jóvenes.

La supervivencia de las pacientes con TTE depende principalmente de un correcto diagnóstico en el legrado o en la biopsia pequeña, el tratamiento inicial con la histerectomía y una cuidadosa monitorización de los niveles de HCG séricos. El 15-25% de las mujeres con PSTT desarrollan recidivas o metástasis

Bibliografía:

- Coulson LA, MD, Kong CS, Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1558-62.
- Felmate F, Genest DR, Wise L, et al. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease center. *Gyn Oncol* 2001; 82:415-9.
- Hamazaki S, Nakamoto S, Okino T, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum Pathol* 1999; 30:1321-27.
- Kamoi S, Ohaki Y, Mori O, et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: cytological and immunohistochemical observation of a case. *Pathol Int.* 2002; 52:75-81.
- Kuo KT, Chen MJ, Lin MC. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:405-9.
- Kurman R, Young R, Norris H et al: Immunocytochemical localization of the placental lactogen and chorionic gonadotrofin in the normal placenta and trophoblastic tumor with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3:101-21.
- Mclellan R, Buscema J, Currie JL, Woodruff, JD. Placental site trophoblastic tumor in a postmenopausal woman. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:670-5.
- Narita F, Takeuchi K, Hamana S, et al. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13:551-4.
- Nigam S, Singhal N, Kumar Gupta S, et al. Placental site trophoblastic tumor in a postmenopausal female--a case report. *Gynecol Oncol.* 2004; 93:550-3
- Ohira S, Yamazaki T, Hatano H, et al. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:381-86.

- Ordi J, Romagosa C, Tavassoli FA, et al. CD10 expression in epithelial tissues and tumors of the gynecologic tract: a useful marker in the diagnosis of mesonephric, trophoblastic, and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:178-86.
- Redline RW, Abdul-karim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995; 22:96-09.
- Shih I-E, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med* 2002; 2:1-12.
- Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumour, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and MEL-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998; 29: 27-33.
- Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:1177-83.
- Shih MI, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor. A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1393-1403.
- Silva EG, Tornos C, Lage J, et al. Multiple nodules of intermediate trophoblast following hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:324-32.
- Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IeM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:914-20.
- Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, Uchino H, Kashimura M, Matsuyama T. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* 1985; 20:53-61.
- Young RH, Scully RE. Placental-site trophoblastic tumour: current status. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 248-58.