CORIOEPITELIOMA (*)

REVISION DE CASOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Doctores Germán Jordán A. () y G. López-Escobar (***)**

(Del Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Cancerología)

Las características biológicas y fisiopatológicas del corioepitelioma son de sumo interés y deben ser resumidas para sentar una base diagnóstica y seguir una conducta apropiada en su tratamiento. No se puede prescindir al estudiarlo de la mola hidatidiforme ni olvidar su substractum histológico: el trofoblasto. Conviene recordar además su curiosa situación de tumor parásito, huésped del organismo que lo sufre.

El corion primitivo o trofoblasto formado por una capa de células (el blastocito o vesícula blastodérmica) se diferencia en dos capas formando el citotrofoblasto o capa de Langhans y el sincitio de Sertolli.

Este trofoblasto diferenciado tiene algunas características biológicas que lo asemejan a los tejidos tumorales malignos: su capacidad para erosionar y penetrar los tejidos uterinos, de destruir algunas células de éstos, de penetrar los vasos y aun emigrar a través de ellos, produciendo una especie de metástasis fisiológica que generalmente se aloja en los pulmones. Sin embargo el proceso es temporal y limitado; se supone que mecanismos defensivos del organismo materno, sistémicos y localizados (los últimos atribuidos por Novak a la decidua), limitan el crecimiento e invasión del corion y lisan sus metástasis fisiológicas o sus restos después

(*) Trabajo presentado al III Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología. Ibagué, 1957.

(**) Ginecólogo del Instituto Nacional de Cancerología. Delegado de la Clínica de las FF. de PP. al Congreso de Ginecología y Obstetricia de Ibagué (1957).

(***) Profesor Agregado de Ginecología. Universidad Nacional. Jefe del Servicio de Ginecología en el Instituto Nacional de Cancerología.

del parto o del aborto. En el coriocarcinoma las características de malignidad, su crecimiento rápido, su invasión sin límites y las metástasis que crecen y se implantan a distancia haciendo inoperantes los mecanismos supuestos, hacen pensar en aquellos factores desconocidos que conducen a los tejidos al crecimiento e invasión anárquicos y restan importancia a la teoría de los mecanismos defensivos.

Otra propiedad biológica notable en este tipo de tumores y heredada, podría decirse del corion, es la producción de gonadotropinas; vertidas en la sangre se evidencian en el suero y en la orina. Es sabido que en muchos casos la tasa de estas hormonas es muy alta y que las metástasis las producen.

Novak clasifica las degeneraciones del corion en

- 1) Mola hidatidiforme benigna.
- 2) Mola hidatidiforme maligna o Corio Adenoma destruens.
- 3) Corioepitelioma.
- 4) Sincicioma o Endometritis Sincicial.

Hertig y Sheldon han sugerido, basados en el criterio microscópico, establecer varios grupos: a) **Mola Hidatidiforme** dividida así: 1) mola benigna; 2) probablemente benigna; 3) posiblemente benigna; 4) posiblemente maligna; 5) probablemente maligna; 6) maligna. b) **Corioepitelioma In Situ**. c) **Endometritis Sincicial**. d) **Corioadenoma Destruens**. e) **Coriocarcinoma**. Como se ve esta clasificación supone un factor subjetivo del patólogo, difícil de estandarizar y requiere una gran experiencia no muy fácil de adquirir debido a la rareza de la entidad.

La Mola Hidatidiforme benigna se caracteriza microscópicamente por conservación de las vellosidades con degeneración hidrópica del estroma, disminución de los vasos y actividad o proliferación trofoblástica aumentada; sin evidencia de cambios anaplásicos, sin tendencia a penetrar ni destruir el miometrio; puede haber penetración de los vasos uterinos, como sucede con el trofoblasto normal.

La Mola Hidatidiforme Maligna o Corio Adenoma destruens presenta invasión y destrucción de los tejidos uterinos, se observan frecuentes mitosis, pero suelen conservarse las vellosidades edematosas. Puede invadir los vasos pélvicos, pero las metástasis a distancia son raras.

En resumen es una Mola capaz de invadir, destruir y hacer metástasis proximales en útero y vagina, pero raras veces se observan metástasis a distancia. Sus variados grados de anaplasia

se prestan a la confusión con el corioepitelioma; su curso clínico puede ser maligno y producir la muerte por hemorragia y sepsis local. En los casos raros de metástasis a distancia varios autores han descrito su desaparición una vez extraído el tumor primitivo.

El Corioepitelioma invade profunda y desordenadamente los tejidos uterinos, los destruye, produce áreas de coagulación, necrosis y hemorragia. El trofoblasto crece en columnas o masas en las cuales no queda generalmente el recuerdo de las vellosidades. Estas columnas se rodean de áreas de hemorragia, necrosis y coagulación. La observación de vellosidades edematosas inclina a los patólogos a pensar más bien (cuando acompañan las lesiones descritas), en un Corioadenoma, pero no es criterio de certeza tanto más cuanto se han descrito no pocos casos en los cuales coincidía un Corioadenoma o una Mola benigna con un Corioepitelioma. En el cuadro histológico puede predominar una de las dos capas celulares y parece mayor la malignidad cuando predominan los elementos de Langhans. Hay un tercer tipo originado en las células serotínicas o células gigantes trofoblásticas errantes. Las metástasis son frecuentes, en especial a pulmón, vagina y vulva, riñón, pelvis y cerebro. Su cuadro histológico y actividad biológica son similares a los del tumor primitivo. Los cambios celulares son los correspondientes a los tejidos malignos, pero según Novak lo que cuenta es la observación del conjunto del cuadro histopatológico.

El Sincicioma o Endometritis Sincicial, entidad que se presenta post-partum o post-aborto, no se considera tumoral, se caracteriza por la persistencia de elementos sinciciales con marcada reacción inflamatoria y a veces necrosis. No hay edema de estos elementos ni cambios anaplásicos y tienen carácter regresivo aun sin tratamiento. Tiene importancia esta entidad, pues no pocas veces se presta a la sospecha de un Corioepitelioma.

Respecto a los datos estadísticos sobre corioepitelioma es necesario nuevamente contemplar en conjunto la degeneración molar benigna, el corioadenoma y el corioepitelioma. Mueller y Lapp anotan una frecuencia de un caso de mola por 1.349 embarazos en el County Hospital Brooklyn. Stroup de Filadelfia 1.488 embarazos en 56.580 recibidos de 1933 a 1955 (Pennsylvania Hospital) F. F. Jordan en el St. Luke Hospital 1: 1.400. En algunos países: Filipinas, Malaya y China la frecuencia es alta y llega según Acosta Sison a 1: 145. A la vez Novak analizando diferentes estadísticas da una frecuencia de 1: 100 de degeneración maligna en

las molas. Tanto el corioadenoma destruens como el coriocarcinoma son raros y según Hertig ocurren en un porcentaje de 1 sobre 12.500 a 1 sobre 40.000 embarazos, respectivamente.

El corioepitelioma en un alto porcentaje se considera originado en una mola. Conviene traer a cuento los estudios de Hertig y Edmon sobre 1.027 huevos abortados en los cuales un 40% presentaban degeneración molar al examen microscópico.

El corioepitelioma extragenital requiere un capítulo aparte. Muy raro, pero comprobado, se ha encontrado en el ovario y en el testículo como tumor primitivo y se le da un origen teratomatoso. Varios casos de corioepitelioma pulmonar, algunos de corioepitelioma cerebral sin tumor primitivo en útero, hacen pensar en la desaparición del tumor primario de una manera similar a lo observado en el cáncer del tiroides. Hertig agrega que las causas de ausencia de tumor en útero pueden deberse a una metástasis maligna desde el principio con involución del tumor primario; a una embolia o metástasis corial benigna con metamorfosis maligna posterior y por último en rarísimos casos, en los cuales un embarazo previo puede ser descartado con certeza le da un origen teratomatoso.

Síntomas y signos: el síntoma primordial tanto en la mola como en el corioepitelioma son las hemorragias persistentes durante una gestación o después de un aborto o parto. En la mola se presentan regularmente entre el tercero y quinto mes de la gestación y se acompañan en un alto porcentaje de los casos de la eliminación de las vesículas molares o de la mal llamada mola muerta que suele expulsarse en bloque dando el molde de la cavidad y presentando el aspecto de una masa carnosa, firme, roja oscura.

El dolor tipo expulsivo o solamente lumbar suele acompañar como en la amenaza de aborto la expulsión de la sangre o de las vesículas. Otras veces se presenta hemorragia persistente, a pesar de que aparentemente hubo un aborto completo; esto es más frecuente en la mola maligna y en el corioepitelioma. El vómito y las náuseas no parecen mostrar diferencia estadística si se lo compara con su frecuencia en los embarazos normales. El aumento de tamaño uterino desproporcionado al tiempo de amenorrea, se observa en un 50% de los casos en la mola y a veces es tan notable que da la clave del diagnóstico. Pero en no pocos casos no se presenta y en el Corioepitelioma se observa que no hay aumento desproporcionado del tamaño uterino.

La presencia de ovarios poliquísticos palpables varía según los diferentes autores entre el 16 y el 59%. Acosta-Sison, quien tiene gran experiencia sobre esta entidad, tan frecuente en Filipinas, anota que el reblandecimiento y abombamiento del segmento es más notable que en el embarazo normal y le ha permitido en varios casos hacer el diagnóstico de presunción; en los casos de útero aumentado de tamaño con amenorrea de cuatro o más meses, la ausencia de partes fetales al tacto combinado, la falta de ruidos fetales y los datos radiológicos, son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

En el Corioepitelioma un alto porcentaje de los diagnósticos son tardíos y solo se hacen por las metástasis. Las metástasis pélvicas han conducido en algunos casos al diagnóstico equivocado de embarazo ectópico roto, como sucedió en uno de los casos que se presenta. Las metástasis pulmonares con hemoptisis han conducido en otros casos al diagnóstico errado de T. B. C. pulmonar. Las reacciones biológicas para investigar gonadotropinas son de valor relativo en el diagnóstico, pero tienen gran utilidad en el control después de la evacuación de una mola y en el control de las metástasis. Debe aconsejarse a las enfermas después de un aborto molar evitar el embarazo al menos por seis meses, pues las reacciones biológicas positivas de una nueva gestación conducen a interpretaciones falsas y conductas erradas.

Diagnóstico.—Se basa en los signos y síntomas enumerados, excepto cuando es evidente por la observación de las vesículas en el aborto molar, no es fácil para las molas y mucho menos para el corioepitelioma. Lo esencial es tener siempre en mente estas entidades cuando se presentan hemorragias en una gestación y en las condiciones descritas. La persistencia de títulos altos de gonadotropinas o de hemorragia después de un aborto molar obliga a tomar todas las medidas conocidas para descartar o confirmar una degeneración corioepiteliomatosa. Debe recordarse que el raspado no es suficiente para extraer las implantaciones profundas en el miometrio del corioadenoma y del corioepitelioma.

Tratamiento.—En la mola depende de la evolución post-aborto molar; es aconsejable rutinariamente dilatar totalmente el cervix y hacer revisión digital de la cavidad y raspado con cureta roma, remitiendo la muestra a estudio anatomopatológico. Si persiste la hemorragia o aumentan los quistes ováricos o persisten las reacciones biológicas positivas, está indicada la histerecto-

mía total, aunque algunos autores en enfermas jóvenes hacen histerotomía previa para orientar la conducta.

En casos de corioadenoma o corioepitelioma confirmados, la histerectomía total debe ser practicada; para la primera variedad la anexectomía depende del caso, pero para la segunda es imprescindible; conviene recordar los casos referidos por la literatura de desaparición de metástasis después de extraído el tumor primitivo.

En cuanto al tratamiento de los casos avanzados y de las metástasis, se ha preconizado desde la comunicación de Kullander la administración de estrógenos a altas dosis. Stearms refiere un caso tratado con estilbestrol por vía parenteral con resultados sorprendentes durante cuatro años, al cabo de los cuales murió la enferma a consecuencia del Coriocarcinoma; los estrógenos orales en este caso no tenían los mismos efectos. La delegación de Medellín en el Congreso de Cirujanos de 1953 relató un caso de desaparición de una metástasis vulvar en una enferma tratada con estrógenos. Uno de los casos presentados en este trabajo se trató con dosis altas de estrógenos sin beneficio aparente.

Se ha aconsejado la roentgenterapia y las mostazas nitrogenadas en el tratamiento de las metástasis localizadas a pulmón. Beechman refiere un caso de desaparición de dichas metástasis así tratadas.

Hay varias anotaciones que agregar a esta revisión de conjunto: 1) Los factores de error en el diagnóstico histológico son muchos; una prueba de esto es el reporte de Novak y Seah, quienes al revisar 149 casos de corioepitelioma en el Registro Americano de esta entidad, sólo aceptaron como probados 74 de los 149 casos registrados. De estos 74 casos 13 vivían libres de tumor después de dos años, lo cual está en contra de la concepción de fatalidad a corto plazo de la totalidad de los corioepiteliomas. 2) El corioepitelioma puede originarse en un embarazo ectópico; Madden, citado por Hertig, refiere 47 casos reportados en la literatura hasta 1950. Muchos de estos embarazos ectópicos se originan en huevos ciegos no embrionados y estos hechos justifican el examen anatomopatológico rutinario de la pieza quirúrgica. 3) Hertig insiste en la importancia del examen microscópico del producto obtenido por raspado en los abortos para descubrir las molas no aparentes clínicamente y los coriocarcinomas in-situ. 4) En algunos casos coincide un embarazo normal o molar con un coriocarcinoma. Acosta-Sison relata un caso de embarazo gemelar

con la expulsión de una mola, luego parto de un feto vivo con placenta normal, muerte de la paciente en el post-partum y en la autopsia corioepitelioma metastásico a pulmones, cerebro, vagina, etc.; relata otro caso de una enferma con útero doble con embarazo normal en uno y corioepitelioma en el otro; agrega cinco casos más de corioepitelioma metastásico concomitante con mola en la cavidad uterina.

Casuística.—Como dijimos atrás, los factores de error en el diagnóstico histopatológico son muy numerosos. Así, hemos estudiado todos los casos del Instituto Nacional de Cancerología que tenían el diagnóstico de corioepitelioma o corioadenoma, desde su fundación en 1935, y de veintitrés casos solo cinco llenan los requisitos para aceptarlos, después de la revisión de las historias clínicas y los cortes histológicos: cuatro corioepiteliomas y un corioadenoma destruens. Son éstas las historias que presentamos resumidas al final. Existen además dos casos dudosos. Es de anotar que cuatro de los cinco casos comprobados y los dos dudosos han sido vistos personalmente por nosotros. El resto corresponde a una época anterior. Los cortes histológicos de ellos fueron revisados, no confirmando el diagnóstico.

El resumen de los casos dudosos es el siguiente: I. F. de G. H. número 28.890. Enferma de veintitrés años, que después de un aborto molar continuó sangrando y le practicaron raspado, extrayendo de nuevo restos molares; como continuara la hemorragia un mes más tarde se le practicó histerectomía (mayo/52). El estudio histológico del útero fue descrito como un corioepitelioma. En un control 40 días más tarde, a su ingreso al Instituto, la enferma estaba en malas condiciones y se sospechó masa pélvica metastásica. Se propuso tratamiento con radioterapia que no fue aceptado por la paciente. Actualmente se sabe, pues ella no ha querido regresar a control, que está viva. Creemos que se hubiera tratado de un **Corioadenoma destruens**. Desgraciadamente no se pudieron revisar las placas originales, pues el estudio fue hecho por un patólogo fuera del Instituto.

El segundo caso dudoso es el de D. S. v. de C. H., número 35.-266, visto en el Instituto en noviembre de 1954 con un tumor cervico-vaginal. Se practicaron dos biopsias diagnosticadas como **Corioepitelioma**. Sin embargo no había antecedentes de embarazo después de un parto 8 años antes. Fue tratada solo con Radium y Rayos X y al presente, 3 años después, la enferma vive en buenas condiciones. Fue imposible revisar las placas por pérdida de

ellas. Nuestra impresión es de que se trató de un carcinoma cervical bastante indiferenciado, sensible a los Rayos X.

El resumen de los cinco casos verdaderos y cuyas placas han sido revisadas y confirmadas es el siguiente:

1) B. R. de G. H. Número 3.167. Edad diez y nueve años. Grávida III. Para III. En marzo 5 de 1938, parto normal con feto vivo a domicilio. Posteriormente hemorragia persistente. Ingresa al Instituto en abril 5 de 1938 con anemia intensa, escalofrío, fiebre y útero reblandecido y aumentado de tamaño hasta 4 dedos por encima del pubis. Se le practicó raspado, extrayendo lo que creyeron restos placentarios. Como siguiera sangrando, un mes más tarde se practicó nuevo raspado con perforación uterina, seguido de laparatomía con histerectomía subtotal, de cuya pieza histológica no hay dato. Reingresó a los 3 meses con gran tumor exofítico cérvico-vaginal; las biopsias mostraron *corioepitelioma*. Un mes más tarde muere en anemia intensa.

2). M. S. de A. H. Número 39.280. Edad veinticinco años. Grávida I para I. Enferma remitida de un hospital de provincia en el cual le practicaron laparatomía con diagnóstico de ectópico roto, encontrando ruptura del fondo uterino con inundación peritoneal. Practicaron entonces histerectomía subtotal. Diez días después observaron tumor del introito, región suburetral. 2 meses más tarde (abril 12/56) llega al Instituto con una tumoración subureteral de 8 centímetros de diámetro, ulcerada, de color azulado. El resto del examen pélvico fue negativo con cuello sano, sin masas pélvicas y parametrios libres. Se sospechó el **Corioepitelioma** por el aspecto de las metástasis, lo que fue confirmado histológicamente. La radiografía de tórax fue positiva para metástasis pulmonares diseminadas y mediastinales. Fue tratada con dosis progresivas de Etinyl-estradiol, llegando a la enorme dosis diaria de 50 comprimidos de 0.2 miligramos, es decir, 1 centigramo diario de Etinyl-estradiol sin resultado alguno. La enferma murió 40 días después de su ingreso al Instituto. La autopsia demostró **Coriocarcinoma** diseminado con metástasis pulmonares y a vagina, útero, encéfalo e hígado. Se observó también Hipertrofia de la Hipófisis con marcada Hiperplasia de todos los elementos celulares.

3). A. C. de M. H. Número ... Edad diez y nueve años. Grávida I para I. Después de amenorrea de 40 días, pequeña hemorragia genital. Un mes más tarde nueva hemorragia, tratada como amenaza de aborto en un Servicio de Maternidad. Un mes más tarde hemorragia cataclísmica. En el mismo Servicio practicaron

raspado uterino y transfusión. No hay dato histológico del raspado. Un mes más tarde (enero 25/57), es decir, a los 3 meses de iniciados los síntomas, fue vista por uno de nosotros (G. J. A.), quien practicó raspado con diagnóstico clínico de Mola o Corioepitelioma, el resultado histológico fue de Endometritis purulenta, no se encontraron elementos coriales, pero por palpar tumoraciones ováricas y persistir la hemorragia, a pesar de reacciones biológicas (Galli) negativas, el 11 de febrero de 1957 se practicó laparatomía encontrando útero aumentado de tamaño, reblandecido y con 2 grandes tumores ováricos quísticos sin restos de ovario normal. Con el diagnóstico presumible de corioepitelioma se practicó histerectomía total amplia con salpingo ooforectomía bilateral. No se observaron metástasis. La pieza mostró **Corioepitelioma** comprobado en cortes enviados al Instituto Nacional de Cancerología y al Hospital Militar de Bogotá. La enferma vive aún y está en buenas condiciones.

4). A. B. P. de T. H. Número 43.949. Edad treinta y dos años. Grávida IV para III. Como continuara sangrando dos meses después de un aborto (septiembre 16/57) le fue hecho raspado cuyo diagnóstico histopatológico fue de corioepitelioma, por lo cual practicaron histerectomía total con anexectomía bilateral (septiembre 24/57) fuera del Instituto. La pieza confirmó el diagnóstico de **Corioepitelioma**. Fue remitida al Instituto para control en octubre 22 de 1957, encontrando solo adenopatías inguinales bilaterales al examen clínico. Las radiografías de torax mostraron grandes y numerosas sombras nodulares metastásicas en ambos campos pulmonares. La enferma en malas condiciones generales con intensa anemia. Se inició tratamiento con Dietilestilbestrol, con 5 miligramos diarios, sin mejoría. Actualmente continúa en control en pésimas condiciones generales.

5). C. G. de B. H. Número 42.941. Edad: cuarenta y cuatro años. Grávida VII para VI. Después de un aborto molar de 2 meses continuó sangrando y le practicaron al mes raspado uterino. Como continuara la hemorragia y fueran observadas por el médico tratante dos ulceraciones de las paredes vaginales laterales, fue remitida al Instituto en junio 18 de 1957, con diagnóstico de presunción de Corioepitelioma. Enferma en malas condiciones generales; intensa anemia presentaba, además útero aumentado de tamaño, reblandecido, hemorragia genital y dos ulceraciones, una sub-uretral de 7 centímetros de diámetro y una en cara lateral de la vagina. Las biopsias de dichas ulceraciones fueron negati-

vas. El raspado uterino diagnosticó Mola Hidatidiforme potencialmente maligna (julio 3 de 1957). En las radiografías de tórax el radiólogo anota que hay sombras nodulares que deben controlarse. En julio de 1957 histerectomía total con Anexectomía bilateral y nuevas biopsias de las ulceraciones vaginales. La pieza mostró **Corioadenoma Destruens**. Las biopsias de vagina persistieron negativas, mostrando solo inflamación crónica no específica. Nuevas radiografías de tórax en julio 29 de 1957, negativas para metástasis. Actualmente en control en buenas condiciones generales. Desaparecieron las ulceraciones vaginales.

S U M A R I O

1) Después de un breve comentario sobre degeneraciones del corion, su histopatología, sintomatología y diagnóstico y tratamiento, se presentan los resultados de la revisión de los casos diagnosticados como corioepitelioma o corioadenoma en el Instituto Nacional de Cancerología, desde su fundación en 1935.

2) Solo se encontraron cinco casos que llenaron los requisitos para ser aceptados como verdaderos después de la revisión de la historia clínica y los cortes histológicos, a saber: cuatro coriocarcinomas y un coriadenoma destruens.

3) El tratamiento con estrógenos en las metástasis de dos casos no obtuvo resultado a pesar de las dosis dadas.

BIBLIOGRAFIA

1. ACOSTA-SISON.—Am. J. Obst. & Gynec.⁹ Vol. 53. Página 133, Enero 1947.
2. ACOSTA-SISON.—Am. J. Obst. & Gynec. Vol. 67, página 634, Marzo de 1954.
3. ACOSTA-SISON.—Am. J. Obst. & Gynec. Vol. 70, página 666, Septiembre de 1955.
4. BEECHAM C. T.—Am. J. Obst. & Gynec. Vol. 69, página 510, marzo de 1955.
5. GONZALEZ MARIO.—“Corioepitelioma. Rev. Col. de Obst. y Ginec. 8:371. 1957.
6. HERTIG A. T.—Hydatidiform Mole and Chorionepithelioma. En Meigs nad Sturgis “Progress in Gynecology”. Vol. II G-dune and Stratton Ed. Nueva York. 1950. Página 372.

7. HERTIG A. T. y MENZELL H.—Atlas of Tumor Pathology of the Armed Forces Inst. of Path. Ed. Washington. 1956.
8. JORDAN F. F. Am. Obst. & Gynec. Vol. 71, página 167, enero 1956.
9. KULLANDER S. Lancet. Página 944. 1948.
10. MUELLER C. W y LAPP.—Am J. Obst. & Gynec. Vol. 58, página 133, agosto de 1949.
11. NOVAK E. y SEAH C. S.—Am J. Obst. & Gynec. Vol. 68, página 376, julio de 1954.
12. NOVAK E. y SEAH C. S.—Am J. Obst. & Gynec. Vol. 67, página 933, mayo de 1954.
13. NEIGUS J. Am. J. Obst. & Gynec. Vol. 69, página 839, abril 1955.
14. NOVAK. E. Gynecological and Obstetrical Pathology. W. B. Saunders Co. Ed. Filadelfia. 1944.
15. RUBIN I. C. y NOVAK J.—Integrated Gynecology. McGraw Hill Book Co. Ed. Nueva York. 1956. Vol. II, página 182.
16. STROUP PAUL E.—Am J. Obst. & Gynec. Vol. 72, página 299, agosto de 1956.
17. FERNANDEZ-BASTIDAS, M. A.—Rev. Col. de Obst. y Ginec. 5:135. 1954.