

Enfermedad trofoblástica de la gestación. Revisión

Drs. Pedro J. Grases, Francisco Tresserra Casas

Instituto Universitario Dexeus, Servicio de Anatomía Patológica. Barcelona. España

INTRODUCCIÓN Y RECUENTO HISTÓRICO

El término diagnóstico enfermedad trofoblástica de la gestación (ETG) incluye entidades diversas que tienen en común la proliferación del trofoblasto (1-9). Las más frecuentes, las lesiones molares, no son tumores (5) y en cambio si lo son, aquellas que confrontamos más esporádicamente; p. ej.: el coriocarcinoma (5) o el tumor trofoblástico epitelioide (10) o aquellos que se originan del sitio de implantación placentaria (11). Por otra parte, hay lesiones que se consignan aparte, y que aunque no son neoplasias, se consideran proliferaciones del trofoblasto intermedio bien sea criónico o extravellositario. Es el caso de la reacción exagerada y del nódulo del sitio de implantación placentaria.

Estas diferencias pueden atribuirse a una histogénesis diferente dependiendo de que la lesión se origine en el citotrofoblasto, en el trofoblasto intermedio o en el sincitiotrofoblasto. Tienen considerables diferencias epidemiológicas (12), pueden presentar o no anormalidades cromosómicas, y su expresión inmunohistoquímica es también variable (5). Como es lógico, esta diversidad tiene implicaciones clínicas aunque el marcador serológico por excelencia, la fracción β de la gonadotropina humana (β -hCG) tiene valor diagnóstico y/o de control evolutivo en todas las variedades de ETG.

No sorprende por tanto, que con la incorporación de entidades de reconocimiento relativamente reciente y las posibilidades de sospechar el diagnóstico más tempranamente mediante la ecografía (13,14), la resonancia magnética (15) y marcadores serológicos más sensibles (16,17), se

hayan planteado nuevos esquemas terapéuticos (18,19) y una actualización de su estadificación (20,21). Se trata de situaciones en las cuales el médico especialista debe actuar con prontitud y con conocimiento de causa para optimizar el tratamiento y dictaminar racionalmente sobre el pronóstico. Debe igualmente tomarse en cuenta, que en algunos casos no puede emitirse un dictamen concluyente sin el estudio minucioso de fragmentos tisulares representativos de la lesión y en ocasiones resulta indispensable disponer del útero resecado (1,5,22).

Qué duda cabe que en el pasado se disponía de un enfoque simplificado (23). Las primeras descripciones de la gestación molar datan del Siglo VI (Aetius de Amida) aunque la identificación de vellosidades hidrópicas se atribuye independientemente a Alfredo Armando Velpau y a una célebre comadrona María Ana Victoria Boivin. El reconocimiento de que podía producirse su malignización es más reciente (Siglo XIX). Desde ese entonces se reconocía al coriocarcinoma como uno de los tumores con mayor agresividad del cuerpo humano e insensible a cualquier tipo de tratamiento (23).

Se sabía que la multiplicidad de los embarazos predisponía a la mola vesicular (24) y que era posible, aunque raramente, la expulsión de una mola y de un niño provisto de una placenta normal (25). Virchow denominó al proceso morboso “mixoma de las vellosidades coriales” y más tarde Volkmann dio a conocer lo que hoy en día se conoce como mola invasora o “corioadenoma destruens” con el término “mola vesicular destructora” ambos citados por Bumm (26).

La aparición de tumores malignos consecutivamente a la mola vesicular fue descrita con detalle por Kaltelbach y Leopold citados por Bumm (26). Sus observaciones fueron clínicas y señalaron que

Recibido: 30-04-04

Aceptado para publicación: 29-05-04

la aparición de esta tumoración blanquecina o sanguinolenta en el útero, producía metástasis en diversos órganos y acarreaba la muerte. No siempre estaba precedida por una mola y podía presentarse después de partos normales a término. La primera descripción anatómica del coriocarcinoma se debe a R. Maier citado por Bumm (26) dándole el nombre de “deciduomas”, modificado más tarde por Sanger, quien lo llamó “sarcoma deciduocelular del terero” (26). Según Marchand citado por Bumm (26), notable investigador en este campo, la denominación más adecuada del proceso debera haber sido “epitelioma maligno del corion” (26).

Al margen de estas consideraciones semánticas, lo verdaderamente interesante del coriocarcinoma tuvo lugar en los años cincuenta del siglo pasado con la contribución de Li y col. (27) proponiendo la quimioterapia como tratamiento efectivo del tumor. La propuesta del metotrexate como agente eficaz fue el producto de extensos estudios en el campo de los antagonistas del ácido fólico y estuvo precedido por numerosos estudios en animales de experimentación y sujeto a pruebas farmacológicas y toxicológicas exhaustivas.

Sin ir tan lejos, dos textos de patología quirúrgica de prestigio publicados en los años 1978 por Coulson (28) y en 1983 por Manchester y Silverberg (29) consideraban solamente dentro de la ETG a las molas y al coriocarcinoma. Recien se había publicado una variedad distinta con el diagnóstico descriptivo de seudotumor trofoblástico (30). Quiero enfatizar con estas citas que el tema ETG se ha ido complicando con contribuciones recientes que no siempre resultan fáciles de entender y que muchas veces requieren de estudios que no están al alcance de servicios de atención médica convencionales. Por otra parte, las variedades más sofisticadas son poco frecuentes y resulta difícil que una institución o profesional dedicado al ejercicio médico convencional, disponga de la oportunidad de lograr un dictamen racional.

Experiencia propia

Nos proponemos revisar el tema a propósito de nuestra experiencia desde el inicio de nuestra actuación profesional 1961 al 2004, incluidos los últimos 14 años en el Institut Dexeus de Barcelona. De entrada es necesario señalar que aparte de la mola hidatiforme (completa e incompleta) las otras formas de ETG son infrecuentes y que en su conjunto no disponemos de datos precisos sobre la evolución de la mayoría de nuestras pacientes. Como es lógico

suponer, la visión que tenemos sobre el tema está fundamentada en el estudio anatomopatológico de especímenes diversos a lo largo de estos años. Es por ello que haremos énfasis en las variables estructurales que fundamentan el diagnóstico de los diferentes tipos conocidos. A su vez presentaremos las limitaciones que hemos vivido en el ejercicio de nuestra práctica diaria.

Las lesiones más frecuentes son las lesiones molares; y el primer lugar lo ocupa la mola hidatiforme parcial o incompleta. La molas completas le siguen en frecuencia y entre ellas hay algunos casos con rasgos inequívocos de la variedad invasora aunque no siempre resulta posible sustanciar el diagnóstico morfológico (elevación persistente de la β -hCG sin otros cambios). El coriocarcinoma lo encontramos con mayor frecuencia en la población autóctona latinoamericana. Si se compara con la experiencia vivida en Europa con pacientes mayoritariamente caucásicas, la incidencia es mucho menor. En los 14 años de experiencia acumulada en el Institut Dexeus solamente hemos tenido un caso de coriocarcinoma, un tumor trofoblástico epiteliode, un tumor trofoblástico del lecho de implantación placentaria y dos casos con cambios compatibles con reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria.

Cabe señalar que en las molas parciales, la mayoría de las veces el dictamen fue emitido sin disponer de estudios citogeneticos para su confirmación. En este último grupo muy probablemente están incluidos casos con cambios hidrópicos acentuados en los restos ovulares de un aborto, e inclusive casos con alteraciones cromosómicas distintas a la triploida con 69 cromosomas, propia de la mola parcial.

La mayoría de nuestras pacientes acudieron a consulta con manifestaciones clínicas de un aborto en curso y el material se obtuvo por curetaje. En alguna de las molas completas y por supuesto en las dos molas invasoras, las manifestaciones clínicas y los estudios complementarios sirvieron para indicar una histerectomía. Algo similar ocurrió en las pacientes cuyo diagnóstico final tuvo que ver con cambios en el sitio de implantación placentaria. Aunque una de las molas completas fue diagnosticada en una hemiplacenta en un caso de gestión gemelar bicorial biamniótica con un feto vivo, en la mayoría de nuestras molas no pudimos apreciar evidencias de gestión en curso (en casos aislados, hallazgo de una vesícula de la gestión anembrionada).

La experiencia vivida en otros centros

universitarios (PJG) de EE.UU, Alemania e Inglaterra se enmarca en términos generales dentro de los lineamientos expuestos. En Oxford y en Friburgo, la disponibilidad de estudios inmunohistoquímicos y moleculares (ploidia), significó una ventaja considerable para el diagnóstico diferencial.

Histogénesis

La ETG incluye entidades que en su mayoría no se consideran tumores, en contraste con aquellas que aunque menos frecuentes, presentan rasgos propios de una lesión neoplásica. Se consideran producto de una fertilización anormal y existen evidencias de que su histogénesis está muy probablemente vinculada a su origen en diversos tipos de trofoblasto. El trofoblasto de las vellosidades coriales da origen a la mola hidatiforme y al coriocarcinoma; ha sido motivo de estudio desde hace muchos años. En cambio, el trofoblasto "extravellositario", originalmente denominado como "X" por su origen incierto (¿materno o fetal?) se ha clarificado más recientemente y se sabe hoy en día que corresponde a trofoblasto no vellositario. Cuando estas células proliferan, presentan características arquitecturales y citológicas diversas, al igual que diferentes inmunofenotipos y también expresiones génicas propias. Conviene por tanto de una manera resumida, presentar las diferencias entre estos tipos celulares.

Tipos de trofoblasto

Características histológicas

A. Trofoblasto prevellositario

Trofoblasto mononucleado, también denominado sincitiotrofoblasto primitivo. No forma parte del revestimiento vellositario. El patrón es dimorfo, similar al coriocarcinoma.

B. Citotrofoblasto

Células epiteliales pequeñas, poligonales u ovoides, uniformes, mononucleadas y con citoplasma claro y granular. Los bordes celulares aparecen bien delimitados. Nucléolos conspicuos y mitosis presentes. Coexisten con sincitiotrofoblasto.

C. Sincitiotrofoblasto

Células grandes que forman masas con múltiples núcleos y citoplasma acidófilo denso y vacuolado. Núcleos oscuros y en ocasiones con picnosis. No hay mitosis. Patrón sincitial.

D. Trofoblasto intermedio vellositario

Se distinguen dos variedades que dan origen a lesiones diferentes.

D1. Trofoblasto del sitio de implantación placentaria

Su apariencia varía dependiendo de su localización. En el endometrio: las células son poligonales o redondas con abundante citoplasma anfófilo similar a células estromales con reacción decidual. En el miometrio (en decidua o alrededor de glándulas hipersecretoras): las células son fusiformes u ovoides con citoplasma abundante y eosinófilo o anfófilo. Pueden verse vacuolas y sus núcleos exhiben una cromatina granular y contornos irregulares. También pueden ser lobulados o mostrar indentaciones pronunciadas. Los nucléolos son menos prominentes que los del citotrofoblasto. Invaden la pared de las arteriolas espirales, sustituyen las fibras musculares pero respetan las estructuras de soporte.

D2. Trofoblasto intermedio de tipo coriónico

Células uniformes situadas por fuera del corion de las membranas fetales, bien cohesionadas con citoplasma eosinófilo o claro (glucógeno). Son más pequeñas que las células trofoblásticas del sitio de implantación placentaria aunque mayores que las citotrofoblásticas. Ocasionalmente forman islotes o cordones que se insinúan en la decidua adyacente.

Expresión génica e inmunofenotipo

Este es un tema complejo y de difícil comprensión. Es del dominio de investigadores básicos que han abierto el camino para usar la expresión de diversos antígenos y aplicarlos al diagnóstico diferencial de los diversos tipos de ETG (5).

Por ej: el sincitiotrofoblasto expresa citoqueratina, gonadotropina coriónica humana (β -hCG), lactógeno placentario humano (hPL) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP siglas en inglés) así como alfa-inhibina.

En cambio el trofoblasto intermedio del sitio de implantación placentaria en general expresa los mismos antígenos aunque en menor cuantía y en cambio expresa antígeno epitelial de membrana (EMA siglas en inglés) y también alfa-inhibina.

Tipos de enfermedad trofoblástica de la gestación

Basado en la clasificación vigente, propuesta por la OMS en 1994 y modificada en 1998 (Cuadro 1), la ETG se divide en dos grandes grupos: las molares y las no molares.

Lesiones molares. Engloban a la mola hidatiforme parcial y completa y la mola invasora (corioadenoma destruens).

Cuadro 1

Clasificación de la enfermedad trofoblástica de la gestación (*)

Lesiones molares
Mola hidatiforme
Completa
Parcial
Mola invasiva
Lesiones no molares
Coriocarcinoma
Tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria
Tumor trofoblástico epitelioides
Tumores trofoblásticos misceláneos
Reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria
Nódulo en el sitio de implantación placentaria

(*) Clasificación de la OMS (Scully RE y col. – 1994, modificada por Shih IM y col. – 1998)

Mola hidatiforme (3,5,7,31-34)

Constituye la variedad más frecuente de ETG y su incidencia es variable dependiendo de la ubicación geográfica. En Norteamérica y Europa ocurre en 1 de cada 2 000 embarazos, en Asia y Latinoamérica tiene una frecuencia mayor: entre 1:400 y 1:200 embarazos y en las Filipinas, se presenta en 1 de cada 250 mujeres embarazadas. La incidencia está más vinculada al factor racial que a la localidad geográfica. Por ejemplo: en Hawai los japoneses y hawaianos tienen una incidencia mayor en comparación con las mujeres chinas y caucásicas residentes en la isla.

Se consideran factores de riesgo una gestación molar previa, pacientes con una edad que represente los extremos del período reproductivo (menor de 20 años o mayor de 45). La gestación gemelar previa, la paridad elevada y la malnutrición deben igualmente incluirse dentro de los factores de riesgo. En la mayoría de los casos de mola hidatiforme la gestación es anembrionada y si se excluyen complicaciones (mola invasora y coriocarcinoma) su evolución es benigna.

Las molas hidatiformes pueden ser parciales o completas. Los cariotipos, son distintos, los matices clínicos no son definitorios y los cambios histopatológicos no siempre permiten un dictamen concluyente.

Mola hidatiforme parcial (7,31-34)

La mola parcial suele cursar sin incremento del volumen uterino (sólo el 10 %) y excepcionalmente se complica con hipertiroidismo, insuficiencia respiratoria o quistes luteínicos prominentes como es el caso de la mola completa. La toxemia gravídica es igualmente excepcional. El diagnóstico se realiza en material proveniente de curetajes por aborto y se denomina parcial, entre otras cosas porque las alteraciones histopatológicas que tipifican la entidad no afectan a todas las vellosidades. Por otra parte el estudio del cariotipo revela una triploidía por fertilización de un oocito con un espermatozoide diploide (con 46 cromosomas) o con dos espermatozoides (cada uno con 23 cromosomas). El resultado es un producto de la concepción con 69 cromosomas (7,33).

El estudio macroscópico cuidadoso del producto del aborto a veces permite apreciar cambios vellositarios hidrópicos en una parte del material recibido. Cuando la gestación es embrionada, se encuentra una vesícula de la gestación con embrión o restos dispersos del mismo (dependiendo del tiempo de la gestación). Hay casos en los cuales la única evidencia de embarazo embrionado viene dada por el hallazgo de vasos capilares en el estroma vellositario que contienen eritroblastos.

Esta variedad de mola presenta vellosidades de desarrollo normal junto a otras con cambios hidrópicos e hiperplasia trofoblástica focal, particularmente del sincitiotrofoblasto. El contorno de las vellosidades alteradas es ondulado o indentado (imagen en “fiordo”) y suelen encontrarse pseudo inclusiones que son el resultado de los repliegues seccionados de forma que les hace aparecer como unidades independientes en pleno estroma de la vellosidad. Cuando el edema es acentuado se aprecian cisternas (cavidades que aparecen como espacios ópticamente vacíos).

Las pacientes con mola parcial presentan un riesgo elevado para preeclampsia (algo más del 40 %), usualmente en una etapa más tardía en comparación con la mola completa. Los niveles séricos de hCG pueden ser normales o discretamente elevados; sólo algunas pacientes cursan con cifras muy elevadas. El tratamiento es similar al de la mola completa.

Mola hidatiforme completa (7,31-36)

La mola hidatiforme completa ocurre en 1 de cada 40 gestaciones molares, en 1 de cada 15 000 abortos y en 1 de cada 150 000 embarazos normales.

Aproximadamente el 80 % de los casos de ETG son molas completas, el 15 % molas invasoras, y un 5 % son coriocarcinomas. La mola completa constituye un antecedente clínico reconocido en el 50 % de los coriocarcinomas. Ocurre con una frecuencia que decrece de mayor a menor (x 1 000 partos) desde 10,5 en Indonesia a 3,3 en Vietnam y 2,4 en Turquía, hasta cifras de 1,7 para Tokio y de 0,8 para Israel o de 0,2 en EE.UU.

La mola completa se desarrolla por fertilización de un óvulo desprovisto de pro-núcleo ("óvulo vacío"). Puede ocurrir de dos formas: a) un espermatozoide 23,X, fertiliza el óvulo vacío y duplica su propio ADN resulta en 46,XX, y todos los cromosomas son de origen paterno (monospermia) y b) dos espermatozoides diferentes fertilizan el óvulo vacío, resulta en un producto que puede ser 46,XX o 46,XY (dispermia). También puede resultar de la pérdida de cromosomas maternos en el curso de la 1ª división. La mayoría (más del 80 %) son molas monosperómicas (7).

El exceso de ADN paterno resulta en un exceso de crecimiento placentario con marcada proliferación trofoblástica y con el potencial biológico de un fallo en su regresión o servir de base para evolucionar hacia un coriocarcinoma. El fallo de ADN materno explica porqué en este tipo de gestación molar no suele haber embrión.

Antes del empleo rutinario de la ecografía obstétrica, los signos clásicos de una gestación molar consistían en la ausencia de latido cardíaco, una dimensión uterina mayor a la correspondiente al tiempo estimado de embarazo y hemorragia vaginal. Este último signo, constituye la forma de presentación más frecuente (hasta un 97 % en algunas series) y cabe destacar que los coágulos intrauterinos pueden oxidarse y licuarse, produciéndose una descarga fluida con la apariencia de "jugo de ciruela". En casos excepcionales las pacientes refieren la expulsión de "racimos" lo cual representa un signo inequívoco de gestación molar. Puede además haber anemia, evidencias de toxemia gravídica en etapa inicial; sin embargo, tanto las convulsiones como la hiperemesis son infrecuentes. Cuando se presentan síntomas de hipertiroidismo, éste se detecta por elevación de T3 y T4, más que por taquicardia, sudoración, temblor y pérdida de peso. Estas elevaciones hormonales se supone que son secundarias a la similitud estructural entre la hCG y la hormona estimulante de la glándula tiroidea (TSH).

En la mola completa, la masa intrauterina tiene mayor volumen que en la mola parcial y todas las

vellosidades se encuentran alteradas. La alteración hidrópica universal se compara con un racimo de uvas. A diferencia de la mola parcial, en la completa es excepcional encontrar una vesícula de gestación. Cuando la gestación molar se detecta en etapas más avanzadas puede cursar con extensa necrosis hemorrágica pero, a no ser que se trate de una mola invasora, no hay evidencia de infiltración del miometrio (7,32).

El rasgo histológico más característico consiste en la hiperplasia bimorfa del trofoblasto (cito y sincitiotrofoblasto). Característicamente ocurre en todo el contorno de la vellosidad hidrópica, el edema del estroma es de intensidad variable. Raramente pueden verse escasos vasos vellositarios dispersos y desprovistos de eritroblastos. Hay casos en los cuales la proliferación trofoblástica es sólo focal inclusive en ausencia de edema estromal significativo. En cuanto al grado de atipia celular, ésta puede ser variable y los intentos de vincular su magnitud con el riesgo de evolución hacia coriocarcinoma, han resultado infructuosos (3,4,8,34).

El diagnóstico de laboratorio se fundamenta en la elevación muy significativa de los valores séricos de β -hCG. El empleo de la citometría de flujo permite valorar el contenido de ADN. La gran mayoría de las molas completas son diploides o tetraploides por la existencia de 46 ó 92 cromosomas, respectivamente. Ello contrasta con el hallazgo de una triploidía (69 cromosomas) como sería el caso de la mayoría de las molas parciales.

El tratamiento de elección se fundamenta en la evacuación del útero y el seguimiento consiste en controlar el descenso de los niveles séricos de gonadotropina. Debe tomarse siempre en cuenta los riesgos de una mola invasora o el desarrollo ulterior de un coriocarcinoma.

Mola invasora (5,7,33,35,36)

La mola invasora consiste en una mola completa en la cual se constata la presencia de vellosidades coriales en pleno espesor del miometrio y/o en el interior de vasos sanguíneos. Excepcionalmente puede vehiculizarse por vía sanguínea y crecer en sitios distantes. Puede considerarse como una secuela de mola parcial o completa y el diagnóstico de certeza sólo puede hacerse si se dispone de evidencia inequívoca de invasión miometrial o de lesiones a distancia una vez demostrado que no se trata de un coriocarcinoma. Las "metástasis" se encuentran principalmente localizadas en los pulmones, vulva, vagina y en el ligamento ancho.

Aunque hemos tenido oportunidad de observar regresiones espontáneas en pacientes con lesiones a distancia (canal medular vertebral), muchas veces ante la evidencia de ETG persistente, la paciente recibe tratamiento quimioterápico sin comprobación del diagnóstico aun después de haber agotado todos los recursos para la obtención de muestras. En esos casos se ha sugerido el empleo del término ETG persistente o de neoplasia trofoblástica de la gestación.

El diagnóstico histopatológico se fundamenta en el hallazgo de vellosidades coriales hidrópicas con grados variables de proliferación trofoblástica bimorfa en pleno espesor del miometrio. Aunque puede cursar con hemorragia, ésta se diferencia de la extensa necrosis hemorrágica que caracteriza un coriocarcinoma.

Diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de mola y cambios vellositarios observados en abortos

Como resultado del diagnóstico de lesiones molares en etapas evolutivas más tempranas (en especial mola parcial), hoy en día el patólogo confronta alteraciones estructurales de difícil interpretación (34,37). El recurso de análisis genéticos constituye una tarea laboriosa y costosa y no está al alcance de muchos laboratorios. Por otra parte, la mayoría de ginecólogos y obstetras consideran que la información no siempre es fiable porque están conscientes de que pueden apreciarse cambios estructurales parecidos en otro tipo de anormalidades cromosómicas.

La determinación del contenido de ADN en las gestaciones anembrionadas sugiere que la embriogénesis anormal se asocia a aberraciones cromosómicas que explican la existencia de una vesícula desprovista de embrión como puede ocurrir en la mola invasora (38). Los cambios estructurales que se encuentran en trisomías, en poliploidías (excluida la trisomía de la mola invasora) y en la monosomía X casi nunca permiten un dictamen concluyente. Por ello, ante cualquier sospecha y con la decidida colaboración del médico obstetra, el ecografista y el geneticista, deben indicarse estudios especiales tomando siempre en cuenta el coste-beneficio de estas exploraciones complementarias. No hay que olvidar que muchas de ellas pueden hoy en día realizarse en material fijado en formol e incluido en parafina. Así como para algunos autores no procede realizar estudios citogenéticos de una forma rutinaria (33,39), para otros no es el caso (40).

Lesiones no molares

En las lesiones no molares se incluyen el coriocarcinoma y aquellas que son consecuencia de la proliferación del trofoblasto intermedio en el sitio de implantación placentaria. Las que resultan del trofoblasto intermedio propiamente dicho, dan origen a dos entidades. Una se ha interpretado como una reacción exagerada y la otra se denomina tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria. Por otra parte, las lesiones que resultan de una proliferación del trofoblasto intermedio de tipo coriónico, es decir trofoblasto intermedio vellositario, integran el nódulo del sitio de implantación placentaria y el tumor trofoblástico epiteliode.

La reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria se conocía como endometritis sincitial, término descartado por inadecuado porque no se trata de una endometritis, ni de una proliferación del sincitiotrofoblasto. La distinción entre los cambios que normalmente ocurren en el sitio de implantación placentaria y una reacción exagerada son a veces muy sutiles. De ahí que se reserva el término para aquellas situaciones en las cuales el cambio estructural es llamativo. Los tumores trofoblásticos del sitio de implantación (1,2) antes conocidos como seudotumor trofoblástico, coriocarcinoma atípico o sincitioma, fueron también considerados erróneamente como sarcomas debido a la presencia de células fusiformes atípicas y a la comprobación de invasión vascular del endometrio y del miometrio subyacente.

Las lesiones del trofoblástico intermedio coriónico, aun menos frecuentes que las anteriores, también dan lugar a una lesión benigna y a otra maligna. Como ya hemos dicho, la primera se conoce como nódulo del sitio de implantación placentaria y la segunda, como tumor trofoblástico epiteliode.

Coriocarcinoma (1,5-7,31,32,36,41)

El coriocarcinoma o carcinoma trofoblástico de la gestación constituye la variedad más temida de enfermedad trofoblástica porque con facilidad se extiende fuera del útero produciendo metástasis, con mayor frecuencia en el hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y otros.

Su incidencia es de aproximadamente 1/20 000 gestaciones y cuanto más anormal sea el embarazo mayor es el riesgo de que aparezca esta complicación. Ocurre en 1/160 000 embarazos normales, 1/15 386 abortos, 1/5 333 embarazos ectópicos y 1/40 gestaciones molares. Se presenta en pacientes

durante el período reproductivo y al igual que en las molas, en sus extremos. Se ha destacado alguna asociación epidemiológica en pacientes con nivel socioeconómico bajo, posiblemente con una dieta deficiente en carotenos. Es más frecuente en pacientes con grupo sanguíneo A. El antecedente de abortos espontáneos es un factor de riesgo, al igual que para las molas. Usualmente la enfermedad se manifiesta con una metrorragia o eventualmente con síntomas y signos propios de una metástasis.

El coriocarcinoma evoluciona con alteraciones macroscópicas y microscópicas de fácil reconocimiento, sobre todo porque en el momento del diagnóstico anatomopatológico ya se dispone de información clínica y pruebas de laboratorio de gran fiabilidad. En nuestra experiencia, el hallazgo de una metástasis de origen indeterminado o el estudio de una muestra de procedencia uterina causante de hemorragia, permiten el estudio de muestras tisulares casi siempre blandas y friables con cambios histopatológicos característicos de un tumor trofoblástico bifásico sin vellosidades coriales.

En el útero el coriocarcinoma se presenta como una masa única, blanda y hemorrágica o como múltiples nódulos con características similares. Los contornos de la lesión (o lesiones) son imprecisos y es en esta porción más periférica en donde puede encontrarse tumor viable de color gris pálido o blanquecino. Las porciones centrales suelen presentar necrosis hemorrágica masiva ya que se trata de una modalidad de neoplasia que prolifera sin vascularización propia, dependiendo de los vasos miometriales para nutrirse. Puede encontrarse complicando un embarazo cornual (42) o coexistir con un tumor mixto mesodérmico maligno en el útero (43).

Histopatológicamente, el coriocarcinoma presenta un patrón bifásico indicativo de la proliferación de cito y sincitiotrofoblasto. El citotrofoblasto está representado por células primitivas mononucleadas relativamente pequeñas, de contornos precisos y con escaso citoplasma pálido y ligeramente granular. Suelen mostrar considerable actividad mitótica. El sincitiotrofoblasto contrasta por tratarse de células más grandes, multinucleadas y sin mitosis. El citoplasma es denso y eosinófilo o anfófilo, muestra grados variables de vacuolización (también pueden apreciarse espacios lacunares conteniendo hematies). No olvidar que igualmente puede apreciarse trofoblasto intermedio, es decir, células que comparten rasgos de cada uno de los tipos previamente descritos. La invasión vascular es

prominente. Todas las células trofoblásticas expresan citoqueratinas (de bajo y alto peso molecular). En los coriocarcinomas típicos tanto el sincitiotrofoblasto como el trofoblasto intermedio expresan β-hCG y lactógeno placentario humano (HPL) (Cuadro 2).

Cuadro 2

Perfil inmunohistoquímico de la reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria (RESIP), nódulo en el sitio de implantación placentaria (NSIP), tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria (TTSIP), tumor trofoblástico epitelioides (TTE) y coriocarcinoma *

Marcadores	Lesiones del trofoblasto intermedio Sitio de implantación placentaria Tipo coriónico				
	RESIP	TTSIP	NSIP	TTE	CORIOCa
HPL	+++	+++	-/+	-/+	+ /+++
hCG	-	-	-/+	-/+	++ /+++
Mel-CAM	+++	+++	-/+	-/+	+ /+++
PALP	-	-	++	++	-/+

* Tomado de Shih I-M y col. (5)

HPL= lactógeno placentario humano; hCG= gonadotropina coriónica humana; Mel-CAM= molécula de adhesión de célula de melanoma. (CD146) y PLAP= fosfatasa alcalina placentaria.

El tratamiento es quirúrgico cuando existe riesgo elevado de metástasis. Puede realizarse un curetaje con administración de oxitocina o, en pacientes mayores de 40 años se realiza una histerectomía. El agente de elección en el tratamiento quimioterápico es el metotrexate o la actinomicina D. Cuando hay metástasis puede utilizarse el tratamiento combinado. La sobrevida supera el 90 %. La radioterapia se reserva para aquellas pacientes con metástasis hepáticas.

El seguimiento se fundamenta en la determinación cuantitativa de β-hCG. Se recomienda un control bisemanal durante los primeros dos meses, bimensual durante seis meses y luego cada seis meses. La evolución en los casos que no responden, puede resultar en extensión local a la vagina o a órganos pélvicos internos. Las metástasis a distancia suelen

tener lugar en los pulmones o en el hígado. En las pacientes con diseminación explosiva (era prequimioterapia) podían encontrarse metástasis en cualquier órgano. La muerte suele ser el resultado de hemorragia o de insuficiencia respiratoria.

En cuanto a los factores pronósticos, la variable con mayor valor de predicción continúa siendo el estadio y la clasificación clínica tumoral (TM) (Cuadros 3 y 4). También es muy útil la aplicación del marcador pronóstico (Cuadro 5). Pueden agruparse de la siguiente manera:

- A. Pacientes de bajo riesgo (supervivencia del 100 % a los 5 años)
 - Menos de 4 meses con cambios sugestivos de enfermedad metastásica
 - Niveles séricos de β -hCG menores de 50 mlU/mL.
- B. Pacientes de alto riesgo (supervivencia del 50 % a los 5 años)
 - Más de 4 meses con historia de enfermedad metastásica.
 - Niveles séricos de β -hCG mayores de 50 mlU/mL.
 - Metástasis en hígado y sistema nervioso central.

Cuadro 3

Estadificación de la enfermedad trofoblástica de la gestación (FIGO)*

Estadio	Hallazgos
I	Enfermedad limitada al útero
II	Enfermedad fuera del útero pero limitada al aparato genital femenino
III	Metástasis en pulmón con o sin afectación del aparato genital femenino
IV	Todas aquellas metástasis en otras localizaciones

Nota: Los estadios I a IV se subdividen en A y B dependiendo del marcador pronóstico.

(*) La clasificación se basa en la adoptada por la FIGO en 1992, actualizada en el año 2001.

Es aplicable a coriocarcinoma, mola invasiva y al tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria. No se requiere confirmación histológica si la hCG está anormalmente elevada. Debe consignarse tratamiento quimioterápico previo si procede.

Ngan HYS, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz APM, et al. Gestational trophoblastic diseases. J Epidemiol Biostatist. 2001;6:175-184.

En el Cuadro 6 se presentan conjuntamente la clasificación TM, el riesgo y el estadio de los tumores trofoblásticos de la gestación.

Tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria

El tumor trofoblástico del sitio de implantación placentaria constituye una variedad infrecuente de enfermedad trofoblástica de la gestación. Inicialmente fue descrito como un pseudotumor trofoblástico e incorrectamente interpretado como un sarcoma inclusive por ginecopatólogos (44). Se han publicado algo más de un centenar de casos y la mayoría de las series provienen de centros de referencia o de registros especializados (11,45). Se considera una lesión benigna con potencial para un comportamiento agresivo en aproximadamente el 25 % de los casos. Una de cada diez pacientes se presenta con metástasis (46) y otro 10 % desarrolla lesiones a distancia durante los controles postratamiento (47).

Cuadro 4

Clasificación clínica TM *

T – Tumor primario

Categoría TM

TX	El tumor primario no puede valorarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado al útero
T2	Tumor se extiende fuera del útero, pero limitado al aparato genital femenino
M1a	Metástasis al pulmón (o pulmones)
M1b	Todas aquellas metástasis en otras localizaciones

Nota: Si hay metástasis genital (vagina, ovario, ligamento ancho, trompa de Falopio) se incluye en la categoría T2. Cualquier afectación de estructuras no genitales, bien sea por invasión directa o por metástasis se describe siguiendo la categoría M.

M – Metástasis a distancia

MX	Las metástasis no pueden valorarse
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis a pulmón (o pulmones)
M1b	Otras metástasis a distancia

* Tomado de Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6ª edición. New York: Wiley-Liss; 2002.p.175-178.

Las categorías pT y pM son equivalentes a las categorías T y M y se utilizan cuando hay confirmación histopatológica.

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

Cuadro 5

Marcador pronóstico

Factor pronóstico	0	1	2	4
Edad	< 40	≥ 40		
Embarazo previo	Mola	Aborto		
Meses pos-embarazo	< 4	4 a < 7	7 - 12	> 12
β-hCG (IU/mL) pretratamiento	< 103	103 - < 104	104 - < 105	≥ 105
Tumor de mayor tamaño (incluido el útero)	< 3 cm	3 - < 5 cm	≥ 5 cm	
Localización de las metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Tracto digestivo	Hígado y SNC
Número de metástasis		1- 4	5 -8	> 8
Quimioterapia previa fallida			Sólo una droga	Dos o más drogas

Categorías de riesgo: 7 o menos = bajo riesgo. 8 o más de 8 = alto riesgo.

* Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6ª edición. New York: Wiley-Liss; 2002.p.175-178.

Cuadro 6

Resumen*

TM y riesgo	Tumores trofoblásticos de la gestación	Estadio
T1	Limitado al útero	I
T2	Otras estructuras genitales	II
M1a	Metástasis a pulmón (o pulmones)	III
M1b	Otras metástasis a distancia	IV
Bajo riesgo	Marcador pronóstico de 7 o menor	IA – IVA
Alto riesgo	Marcador pronóstico de 8 o mayor	IB - IVB

* Tomado de Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6ª edición. New York: Wiley-Liss; 2002.p.175-178.

La mayoría de las pacientes se encuentran en edad reproductiva y consultan por amenorrea o metrorragia, pudiéndose asociar un incremento del volumen uterino. La impresión inicial es la de una gestación interrumpida en fase inicial y puede haber antecedentes de un embarazo previo. Sólo en una minoría se registran antecedentes de ETG incluida gestación molar (48,49). Ocasionalmente este tipo de tumor se complica con un síndrome nefrótico debido a depósitos de material eosinófilo en los glomérulos (50).

El hallazgo de niveles de β-hCG propios de una gestación interrumpida en etapa inicial, sin reducción subsiguiente a un curetaje, pueden ser atribuidos a esta variedad de tumor, particularmente si persisten cifras no demasiado elevadas del marcador serológico. La utilización de estudios ecográficos y/o de RM tiene valor en aquellas pacientes con

lesiones de suficiente volumen para ser detectadas (51,52). De todas formas no hay cambios específicos que permitan diferenciar este tumor de otras variantes del mismo grupo (coriocarcinoma, tumor trofoblástico epitelioides).

El diagnóstico se fundamenta en el estudio anatomopatológico de muestras obtenidas por curetaje uterino o mediante el estudio del útero resecado según el caso. Cuando se dispone de porciones fragmentadas de una parte de la lesión la interpretación de los cambios estructurales no siempre es concluyente. El tumor consiste en células grandes y monomórficas en contraposición a la diversidad de células que se observan en un coriocarcinoma. Los núcleos pueden ser pleomórficos y el citoplasma es abundante y eosinófilo. Si el espécimen incluye parte de la pared uterina resulta evidente la infiltración miometrial.

La necrosis es focal y esporádica y no se encuentran vellosidades coriales. Cuando se dispone del útero, el tumor puede ser polipoide o infiltrar la pared del órgano llegando hasta la serosa y en ocasiones se extiende a los anexos. Es de consistencia blanda y de color pardo grisáceo con moteado rojizo según la extensión de los focos hemorrágicos. Cuando hay necrosis se aprecian áreas con tinte gris amarillento. Además de los cambios histopatológicos previamente señalados, en este tipo de material resulta más evidente la disposición de las trabéculas o islotes tumorales entre las fibras musculares lisas y, en especial la invasión vascular. En muchos casos se aprecian depósitos de material eosinófilo en la matriz extracelular del estroma que engloban grupos celulares o trabéculas. El índice mitótico es variable (11,53) y los valores de Ki67 suelen ser indicativos de un elevado índice de replicación celular. En el Cuadro 2 aparece el inmunofenotipo de este tumor, está en correspondencia con lesiones del sitio de implantación, destacándose la expresión de HPL y de Mel-CAM (*melanoma cell adhesion molecule*). La hCG y el PLAP son negativos. Estos hallazgos tienen relevancia en el momento de diferenciarlo de una reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria.

La estadificación y factores pronósticos se realiza según las normas establecidas por la FIGO (Cuadro 3). El estadio se considera el factor pronóstico más fiable y la aplicación del “marcador pronóstico” (Cuadro 4) permite distinguir los pacientes con bajo y con alto riesgo de progresión de la neoplasia. El tratamiento de elección es la cirugía (histerotomía o histerectomía) y poliquimioterapia adyuvante. Debe tenerse en cuenta que pueden presentarse metástasis inclusive en tumores diploides y el riesgo de recurrencia está vinculado al número de mitosis por 10 campos de mayor aumento (> de 5). La expresión de Ki67 es un indicador desfavorable. Los controles para el seguimiento se fundamentan en la determinación secuencial de β -hCG sérica.

Tumor trofoblástico epiteliode

Al igual que el tumor en el sitio de implantación, el tumor trofoblástico epiteliode se origina a partir del trofoblasto intermedio del corion extravelositario de las membranas fetales. El término fue creado para describir una variedad de tumor trofoblástico con características distintas a las de un tumor del sitio de implantación o a las de un coriocarcinoma (54). Al tener rasgos similares a los de un coriocarcinoma fue inicialmente designado

como “coriocarcinoma atípico”, resultado del estudio de metástasis de un supuesto coriocarcinoma tratado con radioterapia (54). Hoy en día se considera un tumor vinculado histogenéticamente al tumor del sitio de implantación y de una manera similar, también tiene la capacidad de invasión focal y de dar metástasis (5). Excepcionalmente se registra el antecedente de una gestación molar previa (49).

Puede ocurrir en la menopausia (55) en ocasiones se ha confundido con cáncer cervical (56). En otro caso se reconoció su localización primitiva endocervical (57) y se ha descrito como lesión primaria de la trompa uterina (58) o como una lesión polipoide vaginal (59). Hay formas de presentación pulmonar con rasgos altamente sugestivos de tumor trofoblástico epitelial (60).

Afecta mujeres jóvenes (principalmente en la 3ª y 4ª décadas), con antecedentes de gestaciones previas, abortos e inclusive con mola hidatiforme completa. Estos eventos pueden haber ocurrido con años de anterioridad y el síntoma más frecuente es la hemorragia vaginal. Los niveles séricos de β -hCG casi siempre se encuentran elevados en el momento del diagnóstico, aunque al igual que con tumor trofoblástico en el sitio de implantación placentaria, en menor cuantía si se comparan con los del coriocarcinoma.

La mayoría de los tumores trofoblásticos epiteliales se comportan como una lesión benigna. En los casos con una evolución maligna, no siempre fácil de predecir, su estadificación, tratamiento, riesgo de recurrencia o de metástasis en términos generales se encuentran dentro de lo previsible en lesiones neoplásicas similares de la ETG.

Al tratarse de una lesión de excepcional ocurrencia no se han recopilado rasgos diferenciales suficientemente significativos. Sí se ha observado que al igual que en el tumor trofoblástico en el sitio de implantación placentaria la respuesta al tratamiento quimioterápico es menos efectiva si se compara con la del coriocarcinoma (54).

Reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria

Está considerada como una variedad infrecuente de ETG (1,5,61,62). No se trata de una neoplasia. Histológicamente consiste en una invasión endometrial y miometrial del trofoblasto intermedio (con presencia de células multinucleadas) de apariencia exagerada. Puede ocurrir en el curso de una gestación normal o resulta evidente en una interrupción del embarazo temprana (aborto del

primer trimestre). Su aspecto infiltrativo con compromiso de glándulas endometriales y arteriolas espirales, hace sospechar de un tumor trofoblástico en el sitio de implantación placentaria. En este caso no hay necrosis y no hay actividad mitótica. En cambio llama la atención la presencia de células con citoplasma eosinófilo, cuyos núcleos son irregulares e hiper cromáticos. Los índices de Ki-67 son muy bajos y la expresión inmunohistoquímica de diversos marcadores (Cuadro 2) son decisivos para el diagnóstico diferencial.

La reacción exagerada en el sitio de implantación placentaria es un proceso que involuciona y se resuelve espontáneamente después del curetaje. No existe riesgo de ETG persistente y en consecuencia no se asocia con mola hidatiforme.

Nódulo del sitio de implantación placentaria

Afecta a las pacientes en edad reproductiva y constituye un hallazgo incidental en biopsias endometriales (convencionales o bajo control histoscópico), o en curetajes uterinos o hysterectomías. En el pasado eran considerados nódulos residuales de gestaciones previas, pero a la luz de los perfiles inmunohistoquímicos se trata de una proliferación benigna del trofoblasto intermedio de tipo coriónico en vez del trofoblasto intermedio del sitio de implantación placentaria (63). Se evolución ha sido invariablemente benigna y no se considera un tumor.

Si se excluyen las pacientes en las cuales constituye un hallazgo incidental, se pueden encontrar en pacientes que consultan por dismenorrea o metrorragia, esterilidad o por supuesta retención de restos placentarios. Hay un grupo con antecedentes de ligadura tubárica y se han descrito casos que son de origen presumiblemente tubárico.

Cuando no se trata de un hallazgo microscópico incidental, las lesiones se caracterizan macroscópicamente por ser nodulares, a veces múltiples y en general constituidas por un tejido semiblando, grisáceo-amarillento y con moteado gris pálido. Microscópicamente se trata de lesiones bien circunscritas, rodeadas por una población celular mixta de estirpe inflamatoria y decidual. La proliferación celular recuerda al trofoblasto extravelositario presente en las membranas fetales. En la mayoría de los casos las células se encuentran inmersas en un estroma hialino, y sus contornos son poco definidos. No se visualizan mitosis. En casos dudosos la expresión inmunohistoquímica permite el diagnóstico diferencial (Cuadro 2) (64). Una vez resecado, la paciente se considera curada. Por no

considerarse una neoplasia, no se aplican variables relacionadas con estadificación, factores pronósticos y la aplicación de criterios para su control y seguimiento.

REFERENCIAS

1. Silverberg SG, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease. En: Atlas of tumor pathology, Fasc. 3, 3.^a serie. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.p.219-285.
2. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 9^a edición. Vol. 2. St. Louis: Mosby; 2004.
3. Fox H. Gestational trophoblastic disease. BMJ. 1997;314:363-364.
4. Philippe E, Dreyfus M. Maladies trophoblastiques gestationnelles. Encycl Med Chir Obstétrique. 1998;5070-C-10:12-27.
5. Shih I-M, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic diseases and related lesions. En: Blaustein's pathology of the female tract. 5^a edición. New York: Springer; 2002.p.1193-1247.
6. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 2000;45:692-700.
7. Lage JM. Gestational trophoblastic disease. En: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, editores. Pathology of the female reproductive tract. Londres: Churchill Livingstone; 2002.p.759-781.
8. Cheung AN. Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17:849-868.
9. Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 2003;46:513-522.
10. Rhoton-Vlasak A, Wagne JM, Rutgers JL, Baergen RN, Young RH, Roche PC, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am J Surg Pathol. 1998;22:1393-1403.
11. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: A 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. Gynecol Oncol. 2001;82:415-419.
12. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol. 2003;4:670-678.
13. Taylor KJ, Schwartz PE, Kohorn EI. Gestational trophoblastic neoplasia: Diagnosis with Doppler US. Radiology. 1987;165 445-448.
14. Hsieh FJ, Wu CC, Lee CN, Chen TM, Chen CA, Chen FC, et al. Vascular patterns of gestational trophoblastic tumors by color Doppler ultrasound. Cancer. 1994;74:2361-2365.
15. Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJ. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Role of ultra-

- sonography and magnetic resonance imaging. *J Reprod Med.* 1998;43:4-20.
16. Rinne K, Shahabi S, Cole L. Following metastatic placental site trophoblastic tumor with urine beta-c fragment. *Gynecol Oncol.* 1999;74:302-303.
 17. Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43:3-10.
 18. Sasaki S. Management of gestational trophoblastic diseases in Japan. A review. *Placenta.* 2003;24(Suppl A):28-32.
 19. Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:925-942.
 20. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurian JR, Newlands E, et al. Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:84-88.
 21. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:73-77.
 22. Vuong PN, Guillet JL, Houissa-Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B. Pathology of gestational trophoblastic tumors (en francés). *Gynecol Obstet Fertil.* 2000;28:913-926.
 23. Speert H. *Obstetric and Gynecologic Milestones.* New York: The Parthenon Publishing Group; 1996.
 24. Fabre M. *Tratado completo de las enfermedades de la mujer.* Madrid: Imprenta de la viudad de Jordan é hijos; 1843.
 25. Juolin M. *Arte de los partos.* Madrid: Moya y Plaza; 1874.
 26. Bumm E. *Tratado completo de obstetricia.* 4ª edición. Barcelona: Francisco Seix, editor; 1906.
 27. Li MC, Haertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exper Biol Med.* 1956;93:361-366.
 28. Coulson WF. *Surgical Pathology, Vol 1.* Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1978.
 29. Manchester DK, Silverberg SG. The placenta and products of conception. Trophoblastic tumors. En: Silverberg SG, editor. *Principles and practice of surgical pathology, Vol 2.* New York: Wiley Medical Publication; 1983.p.1387-1388.
 30. Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. *Cancer.* 1976;38:1214-1226.
 31. Fox H. *Pathology of the placenta.* 2ª edición. Londres: WB Saunders Co., 1997.
 32. Grases PJ. *Enfermedad trofoblástica gestacional.* Patología ginecológica. Bases para el diagnóstico morfológico. Barcelona, España: Masson; 2003.
 33. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta.* 4ª edición. New York: Springer; 2000.
 34. Clement P, Young RH. *Atlas of gynecologic surgical pathology.* Filadelfia: WB Saunders Co.; 2000.
 35. Gestational trophoblastic disease. The doctor's doctor, p.1-15, Enero 2003. Disponible en: <http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/gestationaltrophoblasticdisease.htm>
 36. Rich MW. Gestational trophoblastic disease. *OBGYN.net.*, p. 1-4. Disponible en: <http://www.obgyn.net/women/articles/rich/gest.htm>
 37. Chew SH, Perlman EJ, Williams R, Kurman RJ, Ronnett BM. Morphology and DNA content analysis in the evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole (PHM). *Hum Pathol.* 2000;8:914-924.
 38. Ozeren M, Aydemir V, Tekelioglu Y, Topcuoglu K, Bozkaya H. Ploidy analysis and S-phase fraction determinations by flow cytometry in anembryonic pregnancy and spontaneous abortions. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48:104-107.
 39. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27:541-544.
 40. Wolf GC, Horger EO. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: A reassessment. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1364-1368.
 41. Fox H. Haines and Taylor *Obstetrical and Gynecological Pathology.* 4ª edición. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone; 1995.
 42. Venturini PL, Gorlero F, Ferraiolo A, Valenzano M, Fulcheri E. Gestational choriocarcinoma arising in a cornual pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96:116-118.
 43. Nguyen CP, Levi AW, Montz FJ, Bristow RE. Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2000;79:499-503.
 44. Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: A reappraisal. *Am J Surg Pathol.* 1981;5:75-76.
 45. Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumor: A rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer.* 2000;82:1186-1190.
 46. Larsen LG, Theidale K, Skibsted L, Grete KJ. Malignant placental site trophoblastic tumor. *APMIS Suppl.* 1991;23:138-145.
 47. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology,* 5ª edición. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997.
 48. Rutgers JL, Baergen RN, Young RH, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: Clinicopathologic study of 64 cases. *Mod Pathol.* 1995;8:96(A).
 49. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2004;92:708-712.

50. Denny LA, Dehaeck K, Nevin J, Soeters R, van Wijk AL, Megerand E, et al. Placental site trophoblastic tumor: Three cases reports and literature review. *Gynecol Oncol.* 1995;59:300-303.
51. Sumi Y, Ozaki, Shindoh N, Katayama H. Placental site trophoblastic tumor: Imaging findings. *Radiat Med.* 1999;17:427-430.
52. Brandt KR, Coakley KJ. MR appearance of placental site trophoblastic tumor: A report of three cases. *AJR.* 1998;170:485-487.
53. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R, Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:484-488.
54. Shih I-M, 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.
55. Coulson LE, 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;24:1558-1562.
56. Narita F, Takeuchi K, Hamana S, Ohbayashi C, Ayala M, Naruo T. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:551-554.
57. Meydanli MM, Kucukali T, Usubutun A, Ataoglu O, Kafkasli A. Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: A case report. *Gynecol Oncol.* 2002;87:219-224.
58. Parker A, Lee V, Dalrymple C, Valmadre S, Russel P. Epithelioid trophoblastic tumor: Report of a case in the fallopian tube. *Pathology.* 2003;35:136-140.
59. Ohira S, Yamazaki T, Hatano H, Harada O, Toki T, Konishi I. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:381-386.
60. Hamazaki S, Naamoto S, Okino T, Tsukayama C, Mori M, Taguchi K, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum Pathol.* 1999;30:1321-1327.
61. Baergen RN, Rutgers J, Young RH. Extrauterine lesions of intermediate trophoblast. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:362-367.
62. Nigam S, Dass. Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:587.
63. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol.* 1999;39:687-694.
64. Bamberger AM, Sudahl S, Wagener C, Loning T. Expression pattern of the adhesion molecule CEACAM1 (C-CAM, CD66a, BGP) in gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:160-165.

Correspondencia:

Pg. de la Bonanova 69, 08017, Barcelona (España)

Fax-Teléfono: 34-93-211-8390

Correo electrónico: anat@idexeus.es



Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Invita a la

XVIII Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología

11 al 13 de noviembre de 2004

Hotel Pipo
Maracay

Información e inscripciones:

- Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas. e-mail: sogvzla@cantv.net • www.sogvzla.org
Teléfono: (+58-212) 451.5955 462.7147- Fax: (+58-212) 451.0895

BIBLIOTECA M.A. SÁNCHEZ CARVAJAL



La Biblioteca “Dr. M.A. Sánchez Carvajal” es una biblioteca especializada en las siguientes áreas:

- Obstetricia y Ginecología
- Cáncer Ginecológico
- Fertilidad y Reproducción Humana
- Perinatología

Objetivos:

- Favorecer las labores de asistencia, investigación y educación médica.
- Proporcionar información actualizada de manera sistemática y completa a los usuarios.
- Orientar al usuario en la búsqueda y localización de información bibliográfica nacional e internacional.
- Difundir información en las áreas de especialización de la biblioteca.
- Mantener lazos de cooperación con bibliotecas y centros de documentación especializados en las ciencias médicas.

Colección

La Biblioteca cuenta con una rica colección de 113 títulos de revistas nacionales y extranjeras, 100 tesis de grados y 4 457 títulos monográficos, entre los cuales se encuentra una colección de libros raros

Servicios ofrecidos por la Biblioteca

- Consulta de la colección en sala de forma directa a través de estanterías abiertas, e indirectamente por medio de índices y fotocopias de tablas de contenidos de revistas.
- Búsquedas de información por medios automatizados
- Localización de información en otras bibliotecas y centros de documentación.
- Pedido de fotocopias de documentos, a través del Servicio Cooperativo de Acceso a Documentos (SCAD), de la Biblioteca “Marcel Roche” del IVIC, Biblioteca “Humberto García Arocha” (IME-UCV)

- Atención de usuarios vía telefónica o por e-mail.
- Envío de información vía fax.
- Fotocopias y reproducción de láminas de acetato.

Nuestro Servicio de Búsqueda de Información Automatizada se apoya en las siguientes fuentes:

- Internet
- Base de datos PP. Catálogo de publicaciones periódicas (títulos de revistas) ubicadas en otras bibliotecas médicas de la Zona Metropolitana
- Besogv. Base de datos de los libros de la Biblioteca “Dr. M.A. Sánchez Carvajal”/ Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.
- Bireme/OPS/OMS. Lilacs [CD-ROM]. 45ª ed. Sao Paulo: Bireme; 2004 ene
- Livecs-Literaruta Venezolana en Ciencias de la Salud, base de datos de la Biblioteca “Humberto García Arocha”(IME-UCV)
- Silverplatter Embase Obstetrics and Gynecology [CD-ROM]. New York: Elsevir Science. 2004 jul.
- SCAD-Servicio de Localización de Documentos vía BIREME/OPS/OMS
- UNDP/UNFPA/WHO/World Bank. The Who reproductive Health Library [CD-ROM] . Geneva: WHO. 2004 n.7.

SERVICIO DE REPRODUCCIÓN:

- Fotocopias.
- Ampliaciones y reducciones.
- Transparencias.
- Servicio mediante suscripción de tablas de contenidos, enviadas vía: fax, correo, o en la biblioteca.

DIRECCIÓN:

Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas.
Teléfono: (+58-212) 451.5955 462.7147-
Fax: (+58-212) 451.0895
e-mail: sogvzla@cantv.net
www.sogvzla.org