



## CASO CLÍNICO

### Masa pulmonar secundaria a coriocarcinoma de origen gestacional. A propósito de un caso

#### Secondary pulmonary mass a coriocarcinoma of gestational origin. A case report

*Autores:* Carrasco Oliva S, Olaverria Pujols M, Estrada Pastor MS, Ortega González Á, Rojas Tula DG

*Servicio de Neumología. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo*

#### Resumen:

Mujer de 28 años con antecedentes de diabetes gestacional, un aborto, ciclos irregulares y quistes ováricos. Ingresó por tos, fiebre, disnea de grandes esfuerzos, pérdida de peso sin hiporexia y dolor pleurítico en hemitórax derecho. Se realizó radiografía de tórax observándose una voluminosa lesión redondeada en lóbulo superior derecho de 11.5x13x13cm. En la analítica destaca elevación de reactantes de fase aguda,  $\beta$ HCG 60900 mUI/ml y LDH 2291 UI/l. Se realiza TAC tóraco-abdomino-pélvico y RMN cerebral confirmándose una masa de bordes polilobulados, sólida y sin tabiques con captación débil de contraste intravenoso, junto a lesiones renales y cerebrales bilaterales sugestivas de malignidad. La biopsia endometrial muestra resultado compatible con endometrio típico gestacional. Con todo lo previo se llega al diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional de alto riesgo. Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema inicial etopósido y cisplatino (EP), seguido de etopósido, metotrexate, dactinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO), consiguiendo una disminución de las cifras de  $\beta$ HCG a 27 UI/l y una disminución del tamaño de la masa, aunque con focos de multirresistencia en la PET-TAC en el primer control que, progresivamente, fueron disminuyendo junto con modificaciones en el tratamiento quimioterápico.

**Palabras clave:** masa pulmonar; enfermedad trofoblástica gestacional; coriocarcinoma.

#### Resume:

A 28-year-old woman with a history of gestational diabetes, abortion, irregular cycles and ovarian cysts. Admitted to hospital due to cough, fever, exertional dyspnoea, weight loss without hyporexia and pleuritic pain in the right hemithorax. A chest radiograph was performed, observing a bulky rounded lesion in the right upper lobe of 11.5x13x13cm. The analysis highlights the elevation of acute phase reactants,  $\beta$ HCG 60900 mIU/ml and LDH 2291 IU/l. Body-CT scan and brain MRI were performed, confirming a mass of polylobulated borders, solid and without partitions with weak uptake of intravenous contrast, together with renal and cerebral lesions suggestive of malignancy. Endometrial biopsy showed results compatible with typical gestational endometrium. The diagnosis of high-risk gestational trophoblastic disease was performed. Chemotherapeutic treatment with initial scheme etoposide and cisplatin (EP), followed by etoposide, methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide and vincristine (EMACO) was initiated, achieving a decrease in  $\beta$ HCG value to 27 mIU/ml, together with a decrement in mass size, although with multiresistance foci in PET-scan in the first control that would gradually decrease together with modifications in the chemotherapeutic treatment.

**Keywords:** lung mass, gestational trophoblastic disease, choriocarcinoma.

#### Introducción:

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) engloba un conjunto de enfermedades clínico-patológicas entre las que se incluyen desde entidades benignas, como mola hidatiforme completa o parcial, hasta patologías malignas, también conocidas como neoplasias trofoblásticas gestacionales (NTG), como la mola hidatiforme invasora, tumor del sitio placentario, tumor trofoblástico epitelial o coriocarcinoma. Viene definida como una complicación infrecuente de la gestación en la que existe una anormal proliferación del tejido trofoblástico y suele

ocurrir posterior a un embarazo molar, aunque, también, puede ocurrir en años siguientes a abortos espontáneos, embarazos a término o incluso embarazos ectópicos. Las patologías malignas, entre las que se incluye el coriocarcinoma, se caracterizan por su gran potencial invasivo y metastásico, siendo tratadas con quimioterapia y eventualmente cirugía, ya que su tasa de curación y supervivencia son cercanas al 100% y, por tanto, el tratamiento debe estar basado en el deseo de la paciente de futuros embarazos<sup>1</sup>. El coriocarcinoma es el tipo histológico más agresivo, con gran capacidad para metastatizar, principalmente, en pulmón (50%) y vagina (30-40%), pero

también en cerebro, hígado y riñones<sup>2</sup>. La incidencia es diferente en cada región del mundo y se estima en 1 de cada 50000 embarazos<sup>3</sup>, aunque puede ser incluso mayor, ya que se relaciona con edad inferior a 16 años, mayor de 45, menarquia tardía, uso de anticonceptivos orales o ligero flujo menstrual<sup>4</sup>.

### Observación clínica:

Mujer de 28 años procedente de Centroamérica dos semanas atrás cuyos antecedentes de interés incluyen diabetes gestacional, 2 gestaciones previas (un aborto espontáneo que precisó legrado hace 7 años y un parto eutócico con cesárea hace 6 años), ciclos irregulares y metrorragias frecuentes desde hace 6 meses, última relación sexual hace 3 meses coincidiendo con cese de terapia con anticonceptivos orales que tomaba durante 3 años. Test de embarazo positivo hace 2 años con ecografía transvaginal negativa para embarazo.

Acude a urgencias hospitalarias, siendo ingresada por cuadro de tos, disnea de esfuerzo, expectoración hemoptoica, fiebre de 38°C, pérdida de 2.5 Kg de un mes de evolución, dolor pleurítico en hemitórax derecho, mareo y sensación de inestabilidad. A la exploración física destacaba una frecuencia cardíaca de 114 lpm, temperatura de 37.1°C y en la auscultación pulmonar un murmullo vesicular levemente **disminuido** en plano anterosuperior de hemitórax derecho, siendo el resto de la exploración anodina. En las pruebas complementarias la paciente presentaba, como alteraciones analíticas más relevantes, un test de embarazo positivo, una hemoglobina de 10.3 g/dl, VCM 73 fl, PCR 185 mg/l, LDH 2291 UI/l, CA 125 110 UI/ml,  $\beta$ HCG 60900 UI/ml. La radiografía simple de tórax mostró una lesión redondeada en región anterosuperior de hemitórax derecho con medidas aproximadas de 11.5x13x13 cm (Figura 1). En la tomografía computarizada (TAC) tóraco-abdomino-pélvica se confirmaba la masa previamente descrita en lóbulo superior derecho con un tamaño de 10x12 cm, de bordes polilobulados, sólida y sin tabiques, con captación débil de CIV (Figura 2). La TAC también mostraba lesiones renales bilaterales y hepáticas compatibles con probables metástasis. Así mismo se describió la presencia de lesiones ocupantes de espacio (LOES) cerebrales en región parietal izquierda, asociando edema vasogénico, junto a otra LOE temporal ipsilateral, también compatibles con metástasis (Figura 3). Finalmente, se procedió a realizar una biopsia endometrial, siendo el resultado histopatológico consistente con la presencia de glándulas atróficas, estroma decididualizado y endometrio hipersecretor tipo Arias-Stella (dichos cambios son observados habitualmente en el endometrio típico gestacional y en pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales).

Con el juicio diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional de muy alto riesgo (score >13) se administró quimioterapia con etopósido y cisplatino (EP) a bajas dosis en dos ciclos seguido de etopósido, metotrexate, dactinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO)

con altas dosis de metotrexate (MTX), consiguiéndose una disminución  $\beta$ HCG hasta 27U/ml. Como complicaciones, la paciente padeció infección urinaria, infección asociada a catéter venoso central (CVC), con progresión a shock séptico, precisando ingreso en UCI, con aislamiento microbiológico de *Klebsiella pneumoniae*, precisando retirada del CVC, crisis tónico-clónica generalizada, anemia grado 2 resuelta con transfusión de hemoderivados y, finalmente, episodio de psicosis esteroidea.



Figura 1. Radiografía de Tórax PA y Lateral: lesión redondeada en región anterosuperior de hemitórax derecho 11.5x13x13cm

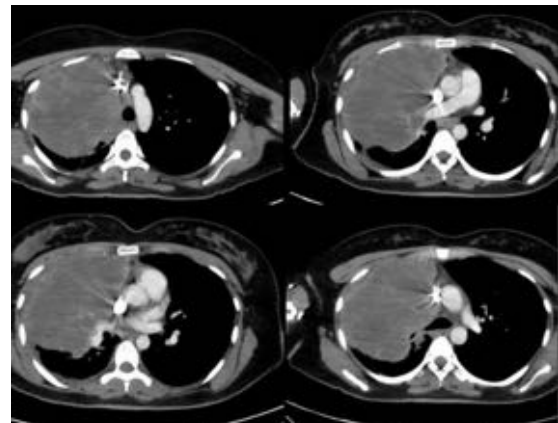


Figura 2. Masa única en LSD de 10x12cm, bordes polilobulados, sólida y sin tabiques con captación débil de CIV

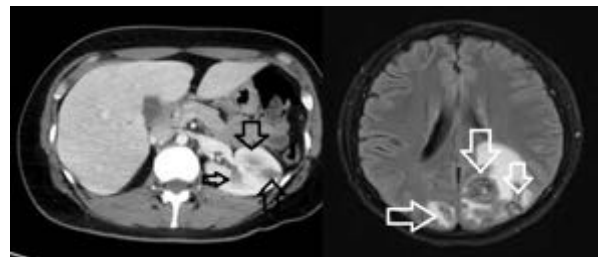


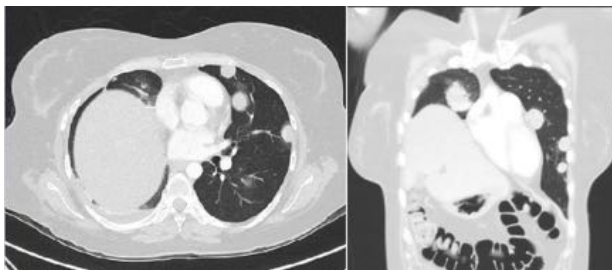
Figura 3. LOES renales (flechas negras) y cerebrales (flechas blancas)

Cuatro meses después del diagnóstico la paciente fue valorada por cirugía torácica debido a la persistencia de la masa pulmonar con foco de quimiorresistencia definido en la PET-TAC, con presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda, aunque mostraba una mejoría de las lesiones cerebrales. Finalmente fue descartada la opción quirúrgica por precisar de una neumectomía total, decidiéndose continuar quimioterapia con el esquema EMACO más MTX a dosis altas y MTX intratecal precisando rescates con EMA/EP, TP/EP, carboplatino-ífosfamida durante cinco meses y, posteriormente, continuación con doxorubicina liposomal durante cinco meses más con buena respuesta.

La PET-TAC de control a los nueve meses del diagnóstico mostró una reducción de la captación de masa pulmonar con aparición de un infiltrado y pequeños nódulos inespecíficos en LID.

A los trece meses del diagnóstico ingresa por neutropenia febril asociada a gripe B con cifras de  $\beta$ HCG dentro de valores de referencia (3.1 UI/mL). Se realiza TAC tóraco-abdomino-pélvica, existiendo lesión compatible con neumatocele secundario a absceso en LSD. La PET-TC informaba de una respuesta metabólica parcial pulmonar, persistiendo captación, con lo que la paciente es reevaluada por cirugía torácica, decidiéndose, inicialmente, control evolutivo, optándose dos meses después, dada la elevación de cifras de  $\beta$ HCG a 305 UI/ml y progresión pulmonar, por realizar una lobectomía de LSD, siendo el estudio histopatológico consistente con metástasis de tumor trofoblástico gestacional con márgenes libres y ganglios mediastínicos libres. En la pieza quirúrgica se obtuvo un resultado de tumor viable al 40% y un porcentaje de necrosis del 60%. La inmunohistoquímica (IHQ) mostraba positividad a los marcadores de CK7, p63 y, de manera focal, a  $\beta$ HCG+, así como negatividad a S-100, GATA3 y CK20.

A los 18 meses del diagnóstico, la paciente consultó de nuevo por cefalea opresiva progresiva refractaria a analgesia convencional asociando vómitos, fotopsias y episodios de claudicación leve en extremidades derechas. Se realizó una resonancia nuclear magnética cerebral mostrando progresión de la enfermedad y aumento de  $\beta$ HCG hasta 14590.2 UI/ml. En este estado clínico se decide iniciar radioterapia cerebral y pembrolizumab, a pesar de lo cual presenta empeoramiento clínico-radiológico con aparición de múltiples nódulos en ambos pulmones (Figura 4). Ante dicha evolución, la paciente es finalmente derivada a la Unidad de Cuidados Paliativos comenzando tratamiento sintomático de la enfermedad. Finalmente decide regresar a su país de origen para reagruparse con sus familiares.



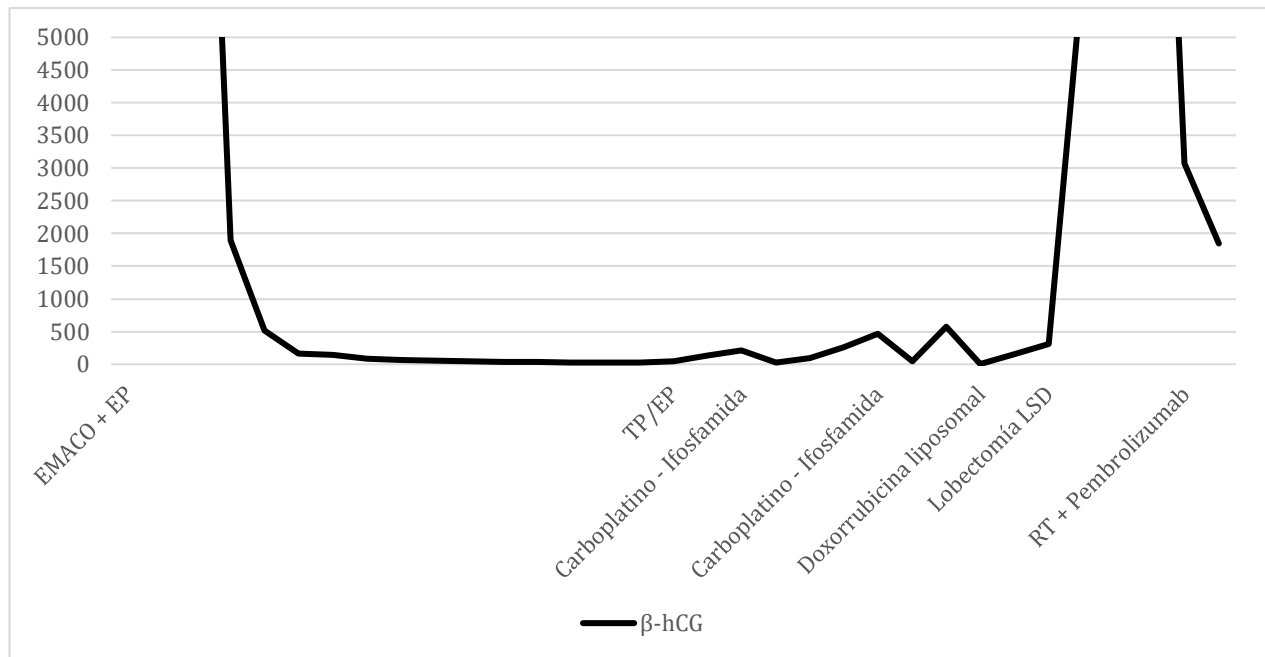
**Figura 4.** Múltiples nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis

## Discusión:

La enfermedad trofoblástica gestacional incluye un espectro de entidades patológicas premalignas presentadas como complicaciones raras del embarazo entre las que se incluyen desde molas hidatiformes hasta neoplásicas causadas por una deficiente diferenciación del trofoblasto. El coriocarcinoma puede precederse o no de un embarazo molar y su diagnóstico puede darse años después de una gestación a raíz del sangrado de alguna lesión. La concentración sérica de gonadotropina coriónica humana (hCG) como base del diagnóstico, constituye un marcador predictivo de respuesta al tratamiento y de monitorización del seguimiento clínico<sup>2</sup>. Existe un tipo de coriocarcinoma con afectación extragonadal primitiva, siendo muy infrecuente, que suele afectar a estructuras de la línea media, como son el retroperitoneo, mediastino o cavidad craneal, entre otras afectaciones menos frecuentes, que presenta un peor pronóstico, ya que disemina de manera más rápida a otras estructuras, principalmente pulmón y cerebro, y cuya evolución suele ser fatal a pesar de tratamientos<sup>5</sup>.

Nuestra paciente presenta un estadio avanzado de coriocarcinoma de alto riesgo (score 16 FIGO) con una voluminosa masa pulmonar, metástasis renales, hepáticas y cerebrales, no demostrándose, sin embargo, patología a nivel ginecológico. En el presente proceso se inició quimioterapia con esquema EMA-CO (etopósido, metotrexate, dactinomicina alternando con ciclofosfamida y vincristina) según las recomendaciones. A pesar de la gran efectividad de este esquema, hasta un 30-40% presentarán progresión o recaída, como ocurrió con nuestra paciente, requiriendo quimioterapia basada en platino. Es mandatorio realizar seguimiento con imagen en función del grado de riesgo de la patología, estando la ecografía-doppler indicada en patologías de bajo riesgo y la TAC y RMN para el estudio de extensión de alto riesgo, así como la seriación de  $\beta$ HCG hasta que se haga indetectable durante tres semanas consecutivas, tras lo cual se indica administrar dos o tres ciclos de consolidación para asegurar el éxito terapéutico<sup>6</sup>.

La mayoría de las recaídas ocurren en el primer año tras finalizar la quimioterapia. En nuestro caso se logró el control de las cifras de  $\beta$ HCG al año de iniciar la quimioterapia (Tabla 1). Sin embargo, se observó progresión muy precoz en el siguiente mes, tanto analítica como radiológicamente. La supervivencia acumulada a los cinco años en pacientes tratadas con EMA-CO se encuentra entre el 75-90% según los diversos estudios<sup>7,8</sup>, reduciéndose drásticamente en presencia de metástasis hepáticas (27%), cerebrales (70%) o ambas (10%)<sup>9</sup>, como ha sucedido en nuestro caso.



**Tabla 1.** Evolución de cifras de  $\beta$ HCG durante los 18 meses y los diferentes tratamientos realizados.

NOTA: Gráfico ajustado a cifras inferiores a 5000 UI/ml para facilitar la comprensión visual por escala

## Bibliografía:

1. Dr. Martín Riegé (AAGO), Dra. Paula López (ASOGIR), Dra. María Inés Bianconi y cols. Consenso Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia FASGO "Enfermedad trofoblástica gestacional" última revisión en 2015 [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/CONSENSO\\_FASGO\\_ETG.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/CONSENSO_FASGO_ETG.pdf).
2. Seckl, M. J., Sebire, N. J., & Berkowitz, R. S. (2010). *Gestational trophoblastic disease. The Lancet*, 376(9742), 717-729. doi:10.1016/s0140-6736(10)60280-2.
3. F. T. Stevens, N. Katzorke, C. Tempfer, U. Kreimer, G. I. Bizjak, M. C. Fleisch, and T. N. Fehm. *Gestational trophoblastic disorders: An Update in 2015*; 75(10): 1043-1050. doi: 10.1055/s-0035-1558054.
4. Fisher R A, Lawler S D, Povey S, K. D. Bagshawe. Genetically homozygous choriocarcinoma following pregnancy with hydatidiform mole. *Br J Cancer*. 1988; 58:788-792.
5. María Elena C. R., Juan F. L., Héctor G. L., Juan Carlos V. P., Manuel Nistal M. de S., Joaquín G. S. Coriocarcinoma de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):153-155.
6. Lurain J R. Treatment of gestational trophoblastic tumours. *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3:113-124.
7. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979-1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 550-557.
8. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2636-2643.
9. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, Holden L, A'Hern R, Bagshawe KD. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104: 105-09.