



Cáncer ovárico relacionado a embarazo molar. Revisión sistemática Ovarian cancer related to molar pregnancy. Systematic review

Denebb Arlett Carrera-Calle
ma.denebbacc23@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0006-1634-1397>

Carlos Eduardo Gordón-Llerena
ma.carlosegl58@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0008-5378-9240>

Bladimir de Jesús Lozano-León
ma.bladimirdll10@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-5071-7267>

Barbara Alejandra Núñez-Yáñez
ma.barbaraany44@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-1842-4442>

RESUMEN

Objetivo: analizar el cáncer ovárico relacionado a embarazo molar. **Método:** Revisión sistemática. **Resultados y conclusión:** La evidencia analizada en esta revisión sistemática establece una asociación significativa entre el embarazo molar y el posterior desarrollo de cáncer ovárico, con un riesgo relativo de 1.32 según estudios de cohorte. Los mecanismos patogénicos más relevantes incluyen alteraciones genéticas compartidas en genes supresores tumorales, efectos proliferativos de la exposición prolongada a hCG sobre el tejido ovárico, disregulación inmunológica y potencial carcinogénico de los agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de la NTG. **Descriptores:** ovario; genitales femeninos; diagnóstico por imagen. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: to analyse ovarian cancer related to molar pregnancy. **Method:** Systematic review. **Results and conclusion:** The evidence analysed in this systematic review establishes a significant association between molar pregnancy and the subsequent development of ovarian cancer, with a relative risk of 1.32 according to cohort studies. The most relevant pathogenic mechanisms include shared genetic alterations in tumour suppressor genes, proliferative effects of prolonged exposure to hCG on ovarian tissue, immunological dysregulation and the carcinogenic potential of chemotherapeutic agents used in the treatment of GTN. **Descriptors:** ovary; genitalia female; diagnostic imaging. (Source, DeCS).

Recibido: 25/09/2024. Revisado: 14/10/2024. Aprobado: 19/11/2024. Publicado: 09/12/2024.

Original breve



INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un espectro de trastornos proliferativos que incluyen la mola hidatiforme y la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Estas patologías se caracterizan por la proliferación anormal del tejido trofoblástico con potencial invasivo y metastásico variable (1,2). La incidencia global de ETG varía significativamente entre regiones geográficas, con tasas más elevadas en Asia y América Latina, oscilando entre 1:200 y 1:1500 embarazos (4).

Aunque tradicionalmente la ETG se ha considerado una patología primariamente uterina, existe evidencia emergente que sugiere una posible relación con el desarrollo de neoplasias ováricas. Smith et al. documentaron casos de ETG inicialmente diagnosticados erróneamente como carcinoma ovárico, planteando interrogantes sobre posibles mecanismos patogénicos compartidos o manifestaciones atípicas de la enfermedad (1). Adicionalmente, estudios epidemiológicos han identificado un incremento en el riesgo de desarrollar malignidades femeninas, incluyendo cáncer ovárico, en mujeres con antecedentes de mola hidatiforme o NTG (3).

Los mecanismos moleculares que podrían explicar esta asociación permanecen incompletamente caracterizados, aunque se han propuesto varias hipótesis. Estas incluyen alteraciones genéticas compartidas, efectos de la exposición prolongada a niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre el tejido ovárico, y posibles efectos carcinogénicos a largo plazo de los tratamientos quimioterapéuticos empleados en la NTG (5,11).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar el cáncer ovárico relacionado a embarazo molar.



MÉTODO

Se siguió un enfoque estructurado basado en las directrices del método PRISMA.

La población de 15 artículos científicos. Se utilizaron términos MeSH y palabras clave relacionadas con "ovarian cancer", "gestational trophoblastic disease", "hydatidiform mole", "molar pregnancy", "trophoblastic neoplasia", "hCG", "metastasis", "pathogenesis", entre otros.

RESULTADOS

La asociación entre embarazo molar y cáncer ovárico ha sido documentada a través de diversos estudios epidemiológicos y series clínicas. El estudio de cohorte histórico realizado por Yang et al. en China representa una de las investigaciones más significativas en este campo (3). Este trabajo siguió a 15,723 mujeres con diagnóstico previo de mola hidatiforme o NTG durante un período medio de 17.6 años, identificando un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de neoplasias femeninas, incluyendo cáncer ovárico, con un riesgo relativo de 1.32 (IC 95%: 1.12-1.56) comparado con la población general. Este riesgo se mantuvo elevado incluso después de ajustar por factores confusores como edad, paridad y uso de anticonceptivos hormonales.

Por otro lado, Smith et al. aportaron evidencia complementaria a través de un estudio caso-control que analizó 27 casos de ETG inicialmente diagnosticados como carcinoma ovárico (1). Los autores identificaron características clínicas y patológicas distintivas que podrían ayudar a diferenciar ambas entidades, pero también observaron patrones histológicos compartidos que sugieren posibles vías patogénicas comunes. Particularmente notable fue la identificación de células trofoblásticas con características invasivas en el estroma ovárico de pacientes con



ETG metastásica, que mostraban perfiles inmunohistoquímicos similares a los observados en algunos subtipos de carcinoma ovárico de células claras.

La presentación clínica de la ETG con afectación ovárica frecuentemente simula un cáncer ovárico primario, lo que complica el diagnóstico diferencial. Fang et al. analizaron retrospectivamente 189 casos de NTG, encontrando que el 8.5% presentaba afectación ovárica al diagnóstico (9). En estos casos, los síntomas predominantes incluían dolor pélvico (76%), sangrado vaginal irregular (64%) y masa anexial palpable (58%), una presentación prácticamente indistinguible de la observada en el cáncer ovárico primario. Los niveles séricos de hCG, aunque típicamente elevados en ambas condiciones, mostraron patrones de fluctuación característicos en la ETG que podrían ayudar al diagnóstico diferencial.

Las alteraciones genéticas compartidas representan uno de los mecanismos más estudiados. Shih y Kurman demostraron que tanto el carcinoma seroso ovárico de alto grado como ciertos subtipos de NTG presentan alteraciones en genes supresores tumorales como TP53 y BRCA1/2 (6). Adicionalmente, ambas patologías muestran perfiles de expresión génica similares en vías relacionadas con la angiogénesis, invasión tisular y evasión de la apoptosis. Estos hallazgos sugieren que, a pesar de sus diferentes orígenes celulares, ambas entidades podrían compartir mecanismos moleculares de carcinogénesis.

La exposición prolongada a niveles elevados de hCG constituye otro mecanismo potencial. Lurain documentó que la hCG, además de su papel en el mantenimiento del embarazo, actúa como un potente factor de crecimiento que estimula la angiogénesis y la proliferación celular (4). Los receptores de hCG se expresan no solo en tejido trofoblástico sino también en células ováricas, donde su activación sostenida podría promover la transformación neoplásica. Ghorbani et al. observaron que pacientes con NTG que mantenían niveles elevados de hCG durante períodos



prolongados presentaban mayor incidencia de alteraciones ováricas, incluyendo quistes funcionales y, en algunos casos, transformación neoplásica (5).

La disregulación inmunológica representa un tercer mecanismo propuesto. Louie et al. identificaron patrones alterados de respuesta inmune en pacientes con ETG, caracterizados por disminución de la actividad de células natural killer y alteraciones en la proporción de linfocitos T reguladores (7). Estos cambios inmunológicos podrían crear un microambiente permisivo para la transformación neoplásica no solo en el útero sino también en tejidos distantes como el ovario.

Por consiguiente, existe preocupación sobre el potencial carcinogénico a largo plazo de los agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de la NTG. Lurain y Goldstein documentaron que regímenes como EMA/CO, aunque altamente efectivos para el control de la NTG, incluyen agentes alquilantes y etopósido que se han asociado con un incremento en el riesgo de neoplasias secundarias (11). Este riesgo parece ser dosis-dependiente y aumenta con el tiempo de seguimiento, lo que subraya la importancia de la vigilancia a largo plazo en estas pacientes.

El diagnóstico diferencial entre ETG metastásica a ovario y cáncer ovárico primario representa un desafío significativo, Fang et al. propusieron un algoritmo diagnóstico que integra características clínicas, marcadores séricos e imagenológicos (9). La determinación seriada de hCG, la resonancia magnética con secuencias específicas y, en casos seleccionados, la evaluación genética para identificar el origen gestacional de las células tumorales, han demostrado mejorar la precisión diagnóstica.

En cuanto al manejo terapéutico, Alifrangis et al. y Schmid et al. han documentado la efectividad de regímenes quimioterapéuticos como EMA/CO para la NTG, incluso en casos con afectación ovárica (8,10). Sin embargo, estos estudios también señalan la importancia de adaptar el tratamiento según el perfil de riesgo individual



y considerar estrategias de preservación de la fertilidad cuando sea posible. La cirugía citorreductora, pilar del tratamiento del cáncer ovárico avanzado, tiene un papel más limitado en la ETG con afectación ovárica, reservándose principalmente para casos resistentes a quimioterapia o con complicaciones agudas.

CONCLUSIÓN

La evidencia analizada en esta revisión sistemática establece una asociación significativa entre el embarazo molar y el posterior desarrollo de cáncer ovárico, con un riesgo relativo de 1.32 según estudios de cohorte. Los mecanismos patogénicos más relevantes incluyen alteraciones genéticas compartidas en genes supresores tumorales, efectos proliferativos de la exposición prolongada a hCG sobre el tejido ovárico, disregulación inmunológica y potencial carcinogénico de los agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de la NTG. El diagnóstico diferencial entre ETG metastásica a ovario y cáncer ovárico primario representa un desafío clínico significativo que requiere integración de resultados clínicos, marcadores séricos, estudios de imagen y, en casos seleccionados, análisis genético.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Investigación de UNIANDES.



REFERENCIAS

1. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF. Gestational trophoblastic disease diagnosed as ovarian carcinoma: A case-control study. *Gynecol Oncol.* 2022;86(2):177-181. doi:10.1006/gyno.2002.6685.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;24 Suppl 6. doi:10.1093/annonc/mdt343.
3. Yang J, Li C, Li Y, et al. The long-term risk of female malignancies among women with a hydatidiform mole or gestational trophoblastic neoplasia: a historical cohort study in China. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):991-998.
4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;203(5):531-539.
5. Ghorbani F, Ebrahimi E, Khatami F, Mirzaei A. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia: A review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(8):1783-1792.
6. Shih I-M, Kurman RJ. Pathogenesis of low-grade and high-grade ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1):8-17.
7. Louie KS, Parsons HM, Castro F, et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia: A population-based study. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1054-1061.
8. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Ann Oncol.* 2020;31(2):290-296.
9. Fang C, Huang R, Wei L, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with gestational trophoblastic neoplasia: A retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):567.
10. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia with EMA/CO: results of a large retrospective analysis and the future role of genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2655-2663.
11. Lurain JR, Goldstein DP. Modern management of gestational trophoblastic disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(1):181-197.
12. González Martín A, Redondo A, De Santiago J, Díaz-Padilla I. Guía SEOM de diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(8):1096-1106.



13. Álvarez Secord A, Monk BJ. Tratamiento actual del cáncer epitelial de ovario. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2019;70(2):120-131.
14. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Colás E, García Álvarez A, Gil-Moreno A. Cáncer de ovario y trompas de Falopio. Progresos en Obstet Ginecol. 2021;64(1):42-58.
15. Kiser D, Elhanan G, Bolze A, et al. Screening Familial Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. JAMA Netw Open. 2024;7(9):e2435901. Published 2024 Sep 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.35901

Derechos de autor: 2024 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>