

Tumor trofoblástico epiteliode: reporte de caso y revisión de la literatura

Epithelioid trophoblastic tumor: Case report and literature review.

Jonathan Peralta Jiménez,¹ Santiago Vieira Serna,¹ Juan David Lalinde Triviño,² Pedro Calderón Quiroz³

¹ Ginecólogo oncólogo, Departamento de ginecología oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Ginecólogo oncólogo, Departamento de ginecología y obstetricia, Hospital Universitario Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

³ Ginecólogo oncólogo, Departamento de ginecología oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Resumen

ANTECEDENTES: El diagnóstico del tumor trofoblástico epiteliode es complejo y no siempre certero, suele confundirse con el de carcinoma epidermoide del cuello uterino, endometrio u ovario. El tumor trofoblástico epiteliode es parte del grupo de neoplasias trofoblásticas gestacionales, en particular de la proveniente de células del trofoblasto intermedio, con elevación persistente de las concentraciones de la gonadotropina coriónica humana. Su tratamiento es quirúrgico, con quimioterapia individualizada, por su baja sensibilidad.

CASO CLÍNICO: Paciente de 34 años, acudió a consulta debido a la sensación de un tumor en la vagina de aproximadamente un mes de evolución, con sangrado. Antecedente de mola completa, con reporte de biopsia con evidencia de tumor trofoblástico epiteliode, además de concentraciones de β -hCG positivas. Se operó e indicó un protocolo de tratamiento para neoplasias trofoblásticas que incluyó la combinación de varios fármacos quimioterapéuticos (EP-EMA). Posteriormente tuvo recaída pulmonar, con metastasectomía y, desde entonces hasta la fecha permanece libre de enfermedad, concentraciones de β -hCG negativas.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, LILACS, SciELO, EMBASE y ScienceDirect con los términos MeSH: *Gestational trophoblastic disease; Trophoblastic neoplasms; Neoplasms; Pathology; Clinical*. Se incluyeron reportes y series de casos escritos en inglés o español publicados entre enero de 1995 y noviembre del 2024. Se incluyeron todos los artículos con descripciones de las características clínicas y de supervivencia del tumor trofoblástico epiteliode.

CONCLUSIÓN: El diagnóstico del tumor trofoblástico epiteliode es complejo debido a su presentación clínica e histopatológica, a su baja incidencia y la poca información reportada. Un diagnóstico incorrecto puede dar lugar a cambios en el tratamiento de primera línea, que es quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad trofoblástica gestacional; neoplasias trofoblásticas; neoplasias; patología clínica.

Abstract

BACKGROUND: The diagnosis of an epithelioid trophoblastic tumor can be difficult and is often confused with an epidermoid carcinoma of the cervix, endometrium, or ovary. Epithelioid trophoblastic tumor belongs to the gestational trophoblastic neoplasm group, particularly those that originate from intermediate trophoblast cells and are characterized by persistent elevation of human chorionic gonadotropin concentrations. Due to its low sensitivity, its treatment is surgical with individualized chemotherapy.

CLINICAL CASE: A 34-year-old patient presented to the clinic with a sensation of a tumor in her vagina that had been present for approximately one month, accompanied by

Correspondencia

Jonathan Peralta Jiménez
japeraltaj@unal.edu.co

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3419-6879>
<https://orcid.org/0000-0002-0348-4317>
<https://orcid.org/0000-0001-8704-3684>
<https://orcid.org/0000-0003-3672-4820>

Recibido: marzo 2024

Aceptado: marzo 2025

Este artículo debe citarse como:

Peralta-Jiménez J, Vieira-Serna S, Lalinde-Triviño JD, Calderón-Quiroz P. Tumor trofoblástico epiteliode: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (8): 154-160.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i8CC.9635>
www.casosclnicosdegom.org.mx

bleeding. She had a history of complete mole, and a biopsy report showed evidence of an epithelioid trophoblastic tumor, in addition to positive β -hCG concentrations. The patient underwent surgery and was prescribed a treatment protocol for trophoblastic neoplasms, including a combination of several chemotherapeutic drugs (EP-EMA). She subsequently experienced a pulmonary relapse and underwent metastasectomy. Since then, she has remained disease-free with negative β -hCG.

METHODOLOGY: A literature review was conducted using the MeSH terms: Gestational trophoblastic disease, trophoblastic neoplasms, neoplasms, pathology, and clinical. Case reports and case series published in English or Spanish between January 1995 and November 2024 were included. All articles describing the clinical characteristics and survival of epithelioid trophoblastic tumors were included.

CONCLUSION: The diagnosis of epithelioid trophoblastic tumors is complex due to their clinical and histopathological presentation, low incidence, and limited reported information. An incorrect diagnosis can lead to changes in the initial treatment, which is usually surgery.

KEYWORDS: Gestational trophoblastic disease; Trophoblastic neoplasms; Neoplasms; Clinical pathology.

ANTECEDENTES

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un espectro de padecimientos benignos y malignos asociados con un embarazo anormal por alteración en el desarrollo de la placenta y el sitio de implantación.^{1,2} Entre las afecciones benignas se encuentran: la mola parcial y completa, las enfermedades no molares, como el nódulo del sitio placentario y el sitio placentario exagerado.² Entre las enfermedades malignas o neoplasia trofoblástica gestacional, se encuentra la neoplasia trofoblástica gestacional posmolar, la mola invasora, el coriocarcinoma gestacional, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioid. Los tres últimos tumores pueden surgir de cualquier tipo de embarazo.¹⁻⁴

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales son tumores de baja frecuencia. La incidencia de la mola hidatiforme es del 0.5 a 2 casos por cada 1000 embarazos⁵ y la de neoplasias trofoblásticas gestacionales posmolares es del 15 al 20% posterior a una mola completa y del 0.1 al 5.0% luego de una mola incompleta.^{5,6} El coriocarcinoma tiene una incidencia de 1 a 9 casos por cada 40,000 embarazos.⁵ El tumor trofoblástico epitelioid es de baja frecuencia: 0.2 al 3% de todas las neoplasias trofoblásticas gestacionales. La incidencia estimada es de 1 caso por cada 100,000 embarazos.^{2,7} En el periodo 1981-2014 se reportaron 725 casos,⁸ y en el 2018 solo se reportaron 130 casos.⁹ Esto hace una incidencia de 0.1 casos por cada 100,000 partos en Holanda en un periodo de 20 años.¹⁰

El tumor trofoblástico epitelioid lo describieron por primera vez Mazur y Kurmar, quienes lo denominaron "coriocarcinoma atípico" en lesiones pulmonares de pacientes con antecedente de coriocarcinoma.^{11,12} Posteriormente Shin y Kurman ampliaron el concepto e introdujeron el término "tumor trofoblástico epitelioid" para describir un tipo poco común de tumor trofoblástico que se diferenciaba del tumor trofoblástico del sitio placentario y del coriocarcinoma con características que recordaban un carcinoma.^{13,14}

El tumor trofoblástico epitelioid, al igual que el tumor trofoblástico del sitio placentario, surgen de células del trofoblasto intermedio. Desde el punto de vista histológico se diferencian por un crecimiento nodular debidamente circunscrito.¹⁵ Ambos tumores tienen concentraciones bajas de gonadotropina coriónica humana, incluso menores a 2500 IU/L, un patrón de crecimiento lento, metástasis tardías hasta un 33% en algunas series de casos y son me-

nos quimiosensibles.^{10,15} Por lo anterior, el sistema de puntuación basado en factores pronósticos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y de la Organización Mundial de la Salud no se ha validado para este tipo de tumores, aunque el sistema de estadificación de la FIGO se utiliza como ayuda para orientar el tratamiento.⁷

CASO CLINICO

Paciente de 35 años, con antecedente obstétrico de mola hidatiforme completa diagnosticada en el 2015. Acudió a consulta en febrero del 2021 debido a la sensación de un tumor en la vagina de aproximadamente un mes de evolución y sangrado vaginal. En su centro de atención primaria, en el examen físico se evidenció una tumoración exofítica en la pared vaginal de donde se tomó una biopsia. En los estudios paraclínicos de rutina se hizo evidente una prueba de β -hCG cuantitativa con un valor de 629 mUI/mL. El reporte de la biopsia de la tumoración vaginal informó que se trataba de un carcinoma escamocelular moderadamente diferenciado, no queratinizante e infiltrante. Las pruebas de ADN de virus del papiloma humano y de la citología cérvico-vaginal se reportaron negativas. Ante esos hallazgos se remitió a la consulta de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, Colombia.

En el interrogatorio acerca de los antecedentes ginecoobstétricos y ampliar datos respecto de la mola hidatiforme completa se encontró que el diagnóstico inicial de abril de 2015 inició con una β -hCG cuantitativa inicial de 22,000 mUI/mL que requirió tratamiento con legrado y evacuación. Además, recibió 3 dosis de 50 mg, por vía intramuscular, interdiario de metotrexato por persistencia de la β -hCG elevada en 1141 mUI/mL posterior al legrado y evacuación. Se dio seguimiento semanal de la β -hCG hasta su negativización a los tres meses. El resto de los antecedentes carecían de relevancia.

Al examen físico de la primera valoración en el INC se documentó, en la especuloscopia, una tumoración exofítica en la vagina (**Figura 1**). Al tacto vagino-rectal se palpó una tumoración de 3 cm de diámetro, no adherida a planos profundos y no dolorosa. El cuello uterino se advirtió móvil, hipertrófico y sin lesiones. El útero midió alrededor de 6 cm, móvil. El tabique rectovaginal se encontró libre, al igual que los parametrios.

La siguiente cuantificación de la β -hCG en suero fue de 529 mUI/mL y β -hCG cualitativa en orina positiva; con ello se

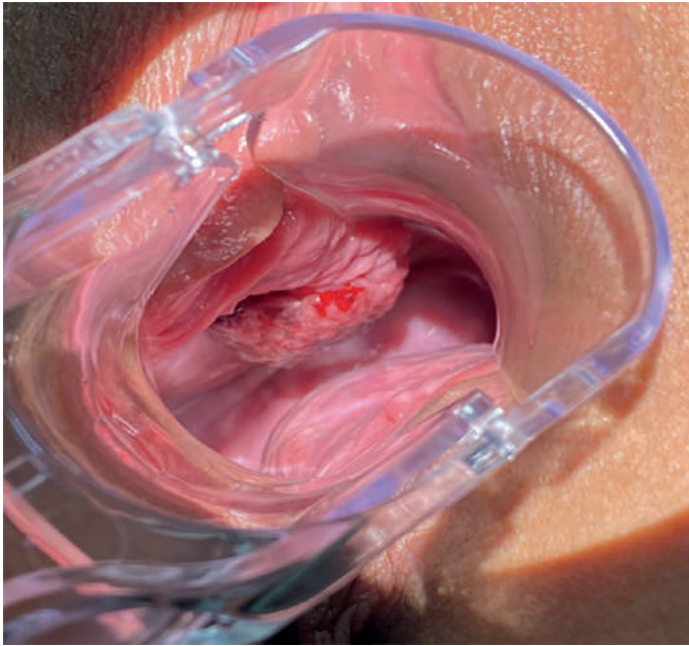


Figura 1. Tumor exofítico de base ancha, no adherido a planos profundos con afectación de la pared vaginal anterior y lateral derecha en su tercio medio.

descartó que hubiera anticuerpos heterófilos que pudieran simular las concentraciones descritas de β -hCG en suero.

La colposcopia posterior fue adecuada, con reporte de cuello uterino completamente visible lo mismo que la unión escamocolumnar, con zona de transformación tipo 1. El epitelio se encontró maduro, sin evidencia de lesiones acetoblancas, a la aplicación de ácido acético al 3%. Se tomó una nueva biopsia de la tumoración para confirmar el diagnóstico.

El reporte final evidenció que se trataba de un carcinoma de células escamosas grandes, no queratinizante, mal diferenciado e infiltrante al espesor de la biopsia, ulcerado y sin invasión linfovascular. Ante el antecedente de mola hidatiforme completa y la sospecha clínica de neoplasia trofoblástica gestacional y en virtud de los hallazgos de β -hCG positiva y el antecedente obstétrico, se hizo una inmunohistoquímica para P63, CKAE1/AE3, β -hCG, GATA3, PLAP, HPL, CK34BE12, CK 5/6 y se calculó el índice de proliferación celular Ki-67 que favoreció el diagnóstico de tumor trofoblástico epitelioide y se descartó el de carcinoma escamocelular. **Figura 2**

En octubre del 2021 se practicaron estudios de extensión con tomografía axial computada de abdomen, pelvis y tórax, con contraste endovenoso, que mostraron, como único hallazgo, una tumoración exofítica en la vagina descrita en el examen físico, sin evidencia de lesiones a distancia.

Figura 3

En una reunión multidisciplinaria de casos especiales, con participación de especialistas en ginecología oncológica, patología oncológica, radiología, oncología clínica y oncología radioterapéutica se determinó la necesidad de tratamiento quirúrgico, con histerectomía abdominal total, salpingectomía bilateral, linfadenectomía pélvica bilateral por

cirugía mínimamente invasiva y resección local de la lesión vaginal. Ese procedimiento se llevó a cabo en diciembre del 2021 con hallazgos intraquirúrgicos que evidenciaron la tumoración vaginal descrita, sin otros hallazgos macroscópicos. Ese procedimiento no tuvo complicación alguna por lo que la paciente se dio de alta del hospital al siguiente día de la intervención. El reporte histopatológico confirmó el tumor trofoblástico epitelioide, infiltrante en menos del 50% de la pared vaginal, con necrosis y ulceración, borde de sección libre de tumor e invasión linfovascular. El útero, las trompas uterinas y 30 ganglios pélvicos sin afectación por los tumores.

En acuerdo multidisciplinario se indicó quimioterapia con esquema EP-EMA (etopósido 150 mg/m², cisplatino 75 mg/m²- etopósido 100 mg/m², metotrexato 300 mg/m² y actinomicina-D 0.5 mg). La paciente recibió cuatro ciclos, que concluyeron el 31 de enero del 2022.

Durante el seguimiento posterior, luego del esquema de quimioterapia adyuvante, se evidenció la elevación de la β -hCG hasta un máximo de 128.2 mUI/mL en abril de 2022, con imágenes de control de la misma fecha, con nódulos pulmonares compatibles con recaída tumoral (**Figura 4**). En mayo del 2022 se practicó la metastasectomía indicada por lesiones a nivel pulmonar. En la siguiente reunión multidisciplinaria se concluyó que no era necesario un nuevo esquema de quimioterapia.

A lo largo del seguimiento se evidenció la negativización de las concentraciones de la β -hCG desde agosto de 2022. En el control de noviembre del 2024 la paciente se encontró libre de enfermedad, sin evidencia de recaída locorregional ni a distancia, con concentraciones de β -hCG negativas.

DISCUSIÓN

En la búsqueda bibliográfica en Medline vía PubMed, Lilacs, SciELO, EMBASE y ScienceDirect basada en la pregunta: ¿cuáles son las características clínicas, histopatológicas y el pronóstico de pacientes con tumor trofoblástico epitelioide? en las bases de datos electrónicas con las palabras claves: gestational trophoblastic disease; trophoblastic neoplasms; neoplasms; pathology and clinical se incluyeron reportes de caso, series de casos y revisiones bibliográficas en inglés y español, desde enero de 1995 a noviembre 2024 que describieran características clínicas de tumor trofoblástico epitelioide. Se excluyeron artículos de reportes de casos y series de casos que reportaran neoplasia trofoblástica gestacional, que no tuvieran casos de tumor trofoblástico epitelial, artículos que no se encontraran en texto completo, y que no describieran las características clínicas en detalle.

La primera selección fue por título y resumen. Los que cumplieron con los criterios de selección se obtuvieron y dos autores los analizaron minuciosamente. Cuando hubo discrepancia se recurrió a un tercer autor y hasta entonces se emitió el dictamen de selección. *Variables de evaluación:* año de publicación, país del caso, edad, estado de menopausia, síntoma principal, estadio, sitio

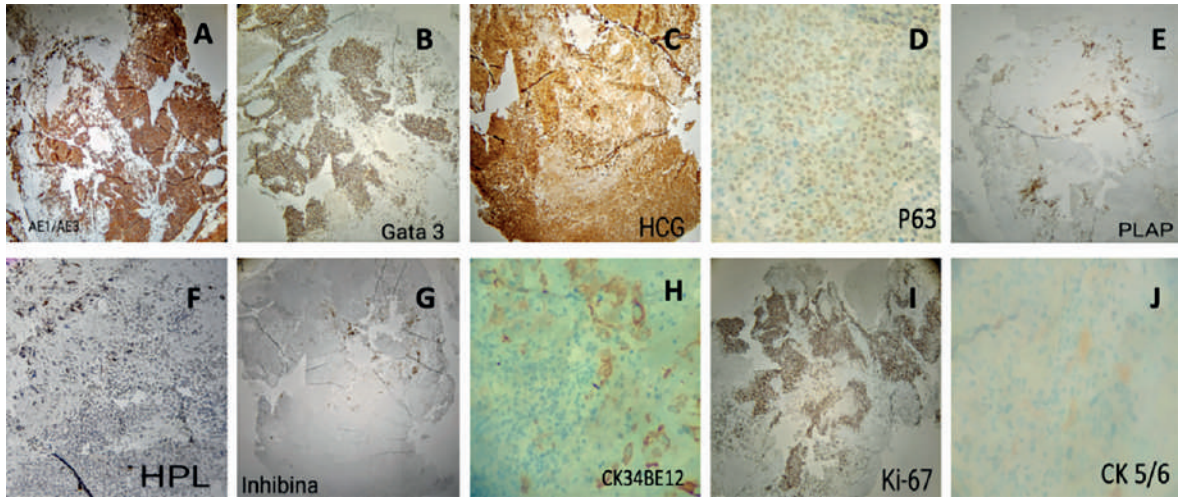


Figura 2. Marcación de inmunohistoquímica, positividad difusa para: **A)** CKAE1/AE3, **B)** GATA3, **C)** HCG, **D)** P63. Positividad focal para: **E)** PLAP, **F)** HPL, **G)** inhibina, **H)** CK34BE12. **I)** índice de proliferación celular KI-67 del 90%. **J)** Negativo para CK 5-6.



Figura 3. Tomografía axial computada de abdomen y pélvis con contraste endovenoso. **A)** Plano axial. **B)** Plano sagital. Se evidencia tumor exofítico heterogéneo con epicentro en el tercio medio de la pared anterior de la vagina de 26 x 25 mm de realce homogéneo con el contraste (círculo verde).

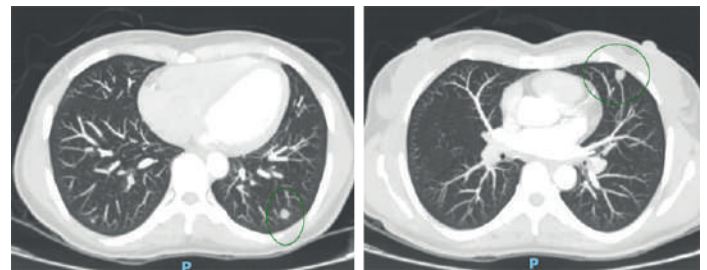


Figura 4. Tomografía axial computada de tórax. Se evidencian los nódulos pulmonares dispersos en el parénquima pulmonar, compatible con la recaída tumoral del primario TTE confirmado por el patólogo. (círculos verdes).

Se identificaron 1819 artículos, se eliminaron los duplicados y los que no cumplieron la primera selección, quedaron 1494 artículos y en la segunda evaluación se obtuvieron 104 artículos con calidad de elegibles. **Figura 5**

Características clínicas

La paciente del caso tenía 35 años, edad concordante con lo asentado en la bibliografía de mediana de edad al diagnóstico de 38 años (límites 19 y 75 años). En la serie de casos consultada 19 (12%) pacientes se encontraban en la menopausia al momento del diagnóstico.¹⁶⁻³⁰ En 12 casos^{18,28,31-40} el diagnóstico histopatológico inicial fue de carcinoma o carcinoma epidermoide del cuello uterino, endometrio, ovario o pulmón, en concordancia con el caso aquí reportado, en el que la primera sospecha diagnóstica fue carcinoma escamocelular de cuello uterino en virtud de su similitud histopatológica y clínica. De los síntomas reportados en 141 casos el más frecuente fue el sangrado vaginal en 89 casos (56%), seguido de dolor abdominal, pélvico o lumbar en 20 casos (14.2%).

de la lesión primaria, antecedentes obstétricos, tiempo de aparición de los síntomas con respecto al antecedente obstétrico, concentraciones de hCG, tamaño de la lesión, tratamiento recibido, tiempo de seguimiento y desenlace del último seguimiento.

En cuanto a la clasificación con base en la estadificación de la FIGO, 85 casos (53.4%) eran estadio FIGO I, de éstas, 25 casos (29.4%) recibieron tratamiento sistémico. Once pacientes (7%) se encontraron en estadio II. En esos dos grupos anteriores (FIGO I y II) solo 6 (6.2%) recibieron

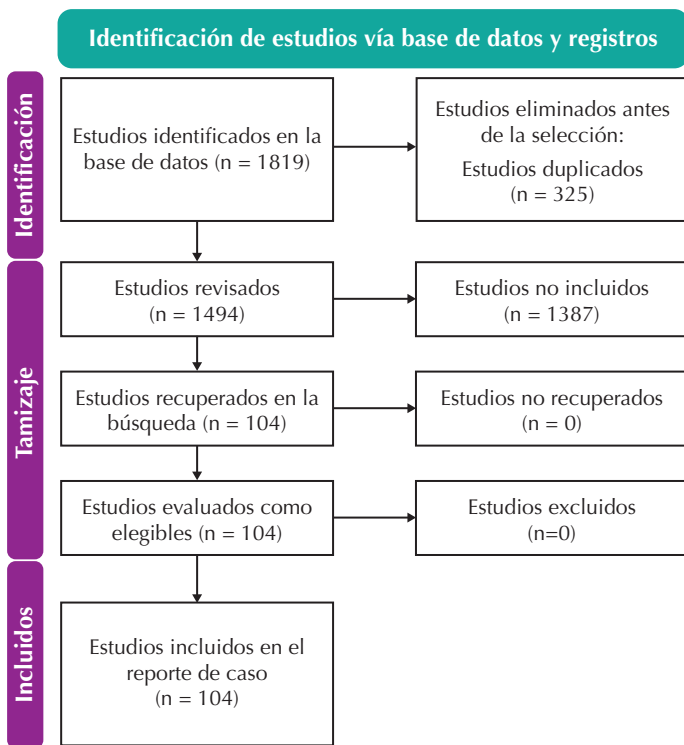


Figura 5. Flujograma de selección de estudios.

tratamiento preservador uterino,⁴¹⁻⁴⁶ 30 casos (18.8%) se encontraban en estadio III y 33 casos (20.8%) en estadio IV. En este último 21 (63.6%) casos tenían dos o más sitios de metástasis. El sitio más frecuente fue el pulmón, seguido por el hígado en 9 casos, pared abdominal y peritoneo en 6 casos cada uno. En este caso, la paciente tuvo recaída pulmonar que es uno de los sitios más frecuentes descritos en la bibliografía; por ello recibió tratamiento quirúrgico y sistémico, con intención curativa, con buenos resultados.

La paciente del caso tenía antecedente de embarazo molar, lo que aumentaba la sospecha diagnóstica. Sucede lo contrario en lo evidenciado en la bibliografía pues el antecedente obstétrico más frecuente fue el embarazo normal en 90 casos (56.6%) de los que 17 fueron partos (18.9%), 16 cesáreas (17.8%) y no especificados 57 casos (63.3%). El segundo antecedente obstétrico más frecuente fue el aborto en 35 casos (22%). Es importante destacar la evidencia de dos casos reportados en la bibliografía en donde las pacientes eran nulíparas, con diagnóstico de tumor trofoblástico epitelioides.^{38,47}

En cuanto a los marcadores de inmunohistoquímica, el tumor trofoblástico epitelioides mostró positividad o tinción positiva focal para hCG en 64.7% de los casos solicitados, 70.2% para lactógeno placentario humano, 78.3% para antígeno epitelial de membrana, 97.3% para p63, 80% para inhibina- α , 100% para CKE 1/3, 80% para CAM 5.2, Ki67 se reportó en 63 casos (39.6%) en 3 casos (4.8%) fue negativo y en 60 casos (95.2%) positivo.

En la revisión bibliográfica el 95% de las pacientes recibieron el diagnóstico antes de los 50 años, con una edad media de 37 años.⁴⁸

Al igual que el tumor trofoblástico gestacional, el tumor trofoblástico del sitio placentario y otras enfermedades malignas del trofoblasto intermedio, suelen diagnosticarse en mujeres premenopáusicas con edad media de 31.8 años; hasta el 88% de las pacientes se diagnostican antes de los 40 años,⁴⁹ lo que es congruente con la edad al diagnóstico de la paciente del caso; por ende, la preservación de la fertilidad adquiere importancia en el diagnóstico de esta neoplasia.

Por lo que se refiere a la preservación de la fertilidad, en la revisión de la bibliografía, en 6 pacientes se recurrió a la preservación del útero, de ellas 3 permanecían libres de enfermedad al último seguimiento,^{41,42,45} de las que 2 pacientes recibieron tratamiento sistémico.^{43,44,46}

Ante la limitada evidencia, la preservación del útero debe ser una decisión individualizada por parte de un equipo multidisciplinario teniendo en cuenta la edad, la afectación sistémica, el riesgo de insuficiencia ovárica, y el deseo de la paciente. La paciente del caso no tenía deseo de embarazo, por ello se procedió al tratamiento quirúrgico definitivo.

Como parte de la patogénesis de esta enfermedad hay que recordar que proviene del trofoblasto epitelial tipo coriónico, existente en el corión leve, hallazgos que permiten diferenciarlo del tumor trofoblástico del sitio placentario,^{2,13,52} además, a nivel genómico se ha reportado información con el cromosoma X paterno, exclusivamente.⁵⁰

Desde el punto de vista histológico, el tumor trofoblástico epitelioides tiene células tumorales dispuestas en nidos y cordones, con citoplasmas granulares eosinofílicos a claros, con atipia nuclear moderada. Como parte del diagnóstico diferencial se incluye el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el carcinoma de células escamosas del cuello uterino.^{50,51}

Por lo que se refiere al tratamiento, a diferencia de las otras neoplasias trofoblásticas, el tumor trofoblástico epitelioides es quimiorresistente; por ello se recomienda, como tratamiento de elección, al quirúrgico, a fin de citorreducir por completo la enfermedad, incluida la resección de enfermedad a distancia o metastasectomía, de ser posible en el mismo tiempo quirúrgico.^{9,3} Entre las intervenciones practicadas con más frecuencia está la histerectomía, con salpingooforectomía bilateral, lo mismo que el estudio ganglionar por medio de la linfadenectomía pélvica porque en el espécimen de patología puede encontrarse afectación linfovascular hasta en el 49% de las pacientes con tumor trofoblástico epitelioides, así como daño ganglionar pélvico hasta en el 5 al 15% de todas las pacientes con tumor trofoblástico epitelioides en estadio I.^{51,52}

El tratamiento conservador de la fertilidad no es el patrón de referencia. Si es el que se decide se recomienda la evaluación del útero o la resección local del tumor en torno del útero, según sea el caso, seguido de quimioterapia coadyuvante.⁵² Si bien como tratamiento de elección se recomiendan los agentes quimioterapéuticos de adyuvancia, este último no mejora los desenlaces de supervivencia global, ni libre de enfermedad. Los esquemas más utilizados son:

EMA-EP (etopósido, cisplatino-etopósido, metotrexato y actinomicina-D) y TP-TE (paclitaxel, cisplatino-paclitaxel etopósido). La radioterapia solo queda para el tratamiento de enfermedad oligometastásica irreseccable, o como paliativo para el control de los síntomas.^{32,48}

La indicación de tratamientos dirigidos, como la inmunoterapia, en virtud de la alta expresión de PDL-1 en este tipo de tumores, se propone como un tratamiento plausible en enfermedad resistente al tratamiento de primera línea, o incluso como terapia adyuvante.⁵³ Esto a pesar de mostrar buenos desenlaces con tasas de respuesta completa y parcial en las diferentes series de casos, y reportes de casos.^{16,54,55} No se encontró algún estudio prospectivo que avale la indicación de la inmunoterapia, específicamente en TTE; sin embargo, ante el auge del estudio y aplicabilidad de la inmunoterapia en diferentes cánceres ginecológicos, se esperan resultados promisorios a mediano y largo plazo.

CONCLUSIONES

El tumor trofoblástico epitelióide, poco frecuente, es parte de las neoplasias trofoblásticas gestacionales que aparecen en las etapas iniciales de la premenopausia. Por sus particulares características puede diagnosticarse erróneamente como carcinoma escamocelular; de ahí la relevancia de los antecedentes obstétricos, el juicio clínico y los hallazgos en inmunohistoquímica para su diagnóstico. El tratamiento con mayores descripciones y reportes en la bibliografía es el quirúrgico. Puesto que no es una afirmación que pueda generalizarse hacen falta más datos prospectivos referentes al pronóstico y tratamiento.

REFERENCIAS

1. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *IJGO* 2021; 155: 86-93. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13877>
2. Angiolo G, Silvestro C, Guerrieri ME, et al. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2019; 153 (3). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.011>
3. Soper JT. Gestational trophoblastic disease: current evaluation and management. *Obstet Gynecol* 2021; 137 (2). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004240>
4. Kaur B, Short D, Fisher RA, et al. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34 (2). <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000128>
5. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *AJOG* 2010; 203 (6). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.073>
6. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole incidence and outcome. *J Reprod Med* 2006; 51 (10): 764-6.
7. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Clinical practice guidelines gestational trophoblastic disease: ESMO: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical Practice Guidelines* 2013; 24. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt345>
8. Nie JC, Chen GH, Yan AQ, et al. Postoperative chemotherapy on placental site trophoblastic tumor in early stage: Analy-

9. Yang J, Zong L, Wang J, et al. Epithelioid trophoblastic tumors: Treatments, outcomes, and potential therapeutic targets. *J Cancer* 2019; 10 (1). <https://doi.org/10.7150/jca.28134>
10. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecol Oncol* 2016; 140 (1). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.014>
11. Jones WB, Romain K, Erlandson RA, et al. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993; 72 (7). [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2175::AID-CNCR2820720718>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2175::AID-CNCR2820720718>3.0.CO;2-K)
12. Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer* 1989; 63 (7). [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890401\)63:7<1370::AID-CNCR2820630723>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890401)63:7<1370::AID-CNCR2820630723>3.0.CO;2-G)
13. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *AJSP* 1998; 22 (11). <https://doi.org/10.1097/00000478-199811000-00010>
14. Mazur M, Kurman R. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ. ed *Blaustein's Pathol Female Genit Tract* New York Springer-Verlag; 1994:1049-1093. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3943-5_4
15. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol* 2019; 152(2). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.015>
16. Bell SG, Uppal S, Sakala MD, et al. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab. *Gynecol Oncol Reports* 2021; 37: 100819. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100819>
17. Rodríguez-Trujillo A, Martínez-Serrano MJ, Saco A, et al. Two cases of epithelioid trophoblastic tumors in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24 (11): 1-5. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000908>
18. Park SY, Park MH, Ko HS, et al. Case Report Epithelioid Trophoblastic Tumor Presenting as an Ovarian Mass in a Postmenopausal Woman. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33 (1): 35-39. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000074>
19. McGregor SM, Furtado LV, Montag AG, et al. Epithelioid Trophoblastic Tumor: Expanding the Clinicopathologic Spectrum of a Rare Malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39 (1). <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000563>
20. Lei W, Zhang F, Zheng C, et al. Metastatic epithelioid trophoblastic tumor of the lung: A case report. *Med (United States)* 2018; 97 (16). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010306>
21. Zhu Y, Zhang GN, Zhang RB, et al. Sonographic image of cervix epithelioid trophoblastic tumor coexisting with mucinous adenocarcinoma in a postmenopausal woman: A case report. *Med (United States)* 2017; 96 (38). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007731>
22. 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 (11). <https://doi.org/10.1097/00000478-200011000-00014>
23. Ohya A, Higuchi K, Shimojo H, et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: A case report with radiologic-pathologic correlation. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (8): 1360-65. <https://doi.org/10.1111/jog.13353>
24. Aura C, Landolfi S, Lejárcegui Fort JA, et al. Tumor trofoblástico epitelióide de presentación en la posmenopausia. *Progresos en Obstet y Ginecol* 2007; 50 (2). [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(07\)73159-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(07)73159-X)
25. Park J-W, Bae JW. Epithelioid Trophoblastic Tumor in a Postmenopausal Woman: A Case Report. *J Menopausal Med* 2016; 22 (1): 50. <https://doi.org/10.6118/jmm.2016.22.1.50>
26. Liu Q, Shi QL, Zhang JM, et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: A report of three cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120 (8). <https://doi.org/10.1097/00029330-200704020-00024>

27. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2015; 137 (3): 456-461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.006>
28. Almarzooqi S, Ahmad Al-Safi R, Fahad Al-Jassar W, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: Report of two cases in postmenopausal women with literature review and emphasis on cytological findings. *Acta Cytol* 2014; 58 (2). <https://doi.org/10.1159/000357966>
29. Keser SH, Kokten SC, Cakir C, et al. Epithelioid trophoblastic tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (5): 621- 624. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.08.020>
30. Yigit S, Gun E, Yilmaz B, et al. Epithelioid trophoblastic tumor in a postmenopausal woman: A case report and review of the literature in the postmenopausal group. *Indian J Pathol Microbiol* 2020; 63. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_656_18
31. Narita F, Takeuchi K, Hamana S, et al. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (4). <https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200307000-00025>
32. Nakamura B, Cowan M, Griffin BB, et al. Successful management of stage IV epithelioid trophoblastic tumor using multimodality treatment: A case report. *Gynecol Oncol Rep* 2021; 37: 100802. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100802>.
33. Patel T, Oldan J. Imaging of Metastatic Epithelioid Trophoblastic Tumor with 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2018; 43 (6). <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002083>
34. Jordan S, Randall LM, Karamurzin Y, et al. Differentiating squamous cell carcinoma of the cervix and epithelioid trophoblastic tumor. *IJGC* 2011; 21 (5). <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31821a278d>
35. Phippen NT, Lowery WJ, Leath CA 3rd, et al. Epithelioid trophoblastic tumor masquerading as invasive squamous cell carcinoma of the cervix after an ectopic pregnancy. *Gynecol Oncol* 2010; 117 (2): 387-88. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.02.013>
36. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, et al. Ovarian involvement of epithelioid trophoblastic tumor: a case report. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol* 2011; 30 (2): 167-72. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181f7124e>
37. Lewin SN, Aghajanian C, Moreira AL, et al. Extrauterine epithelioid trophoblastic tumors presenting as primary lung carcinomas: Morphologic and immunohistochemical features to resolve a diagnostic dilemma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (12): 1809-14. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181b9cd67>
38. Fadare O, Parkash V, Carcangiu ML, et al. Epithelioid trophoblastic tumor : clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement. *Mod Pathol* 2006; 19 (1): 75-82. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800485>
39. Abrão FC, Sabbion RO, Canzian M, et al. Isolated epithelioid trophoblastic tumor mimicking non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (5). <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318215a214>
40. Mahmood H, Faheem M, Tahir M, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: an unusual malignancy of ovary. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24 Suppl 3: S201-3.
41. Qian X Qian, Shen Y ming, Wan X Yun, et al. Epithelioid trophoblastic tumor that requires fertility preservation: A case report and review of literature. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59 (5). <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.019>
42. Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol* 2011; 28(1): 294-99. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9419-1>
43. Zhou F, Lin K, Shi H, et al. Atypical postcesarean epithelioid trophoblastic lesion with cyst formation: a case report and literature review. *Hum Pathol* 2015; 46 (7): 1036-39. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.10.031>
44. Zhou F, Huang L. A typical postcesarean epithelioid trophoblastic lesion with placenta increta: Case report and literature review. *Pathol Res Pract* 2018; 214 (12): 2099-102. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.08.004>
45. Tse KY, Chiu KWH, Chan KKL, et al. A case series of five patients with pure or mixed gestational epithelioid trophoblastic tumors and a literature review on mixed tumors. *Am J Clin Pathol* 2018; 150 (4): 318-32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy039>
46. Fang FY, Lai CR, Yang MJ, et al. Diagnostic challenges in cornual epithelioid trophoblastic tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53 (2). <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.002>
47. Madhu B, Gerbi R, Nabila R. Epithelioid trophoblastic tumor and its diagnostic dilemmas: A rare case report. *Gynecol Oncol Reports* 2012; 2 (2): 42-43. <https://doi.org/10.1016/j.gynor.2011.12.003>
48. Zhang X, Lu W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor : An outcome-based literature review of 78 reported cases. *IJGC* 2013; 23 (7). <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829ea023>
49. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142 (1): 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.006>
50. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81 (10). <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>
51. Oldt RJ, Kurman RJ, Shih IeM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002; 161 (3):1033-7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64264-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64264-2)
52. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019; 120 (6): 587-594. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0402-0>
53. National comprehensive Cancer Network: NCCN. Gestational trophoblastic neoplasia. Version 1 2024; 27: 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf.
54. Pisani D, Calleja-Agius J, Di Fiore R, et al. Epithelioid trophoblastic tumour: a case with genetic linkage to a child born over seventeen years prior, successfully treated with surgery and pembrolizumab. *Curr Oncol* 2021; 28: 5346-55. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060446>
55. Mangili G, Sabetta G, Cioffi R. et al. A current evidence on immunotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Cancers* 2022; 14: 2782. <https://doi.org/10.3390/cancers14112782>