

## GINECOLOGÍA

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA  
GESTACIONAL

Priyanka Khanna Jiménez\*

## SUMMARY

Gestational trophoblastic disease comprises a group of benign lesions (complete and partial hydatidiform mole) and malignant lesions (placental site trophoblastic tumor, invasive mole and choriocarcinoma). Its early diagnosis is achieved with the use of ultrasonography, in addition to monitoring values of the human chorionic gonadotropin. In terms of treatment, in the case of gestational trophoblastic neoplasia different risk factors are taken to account to determine the extent of the disease. Neoplasia categorized as low risk a single agent therapy

is recommended, and in case of high risk a multi-agent therapy is used and it may need surgery.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se caracteriza por una proliferación anormal del tejido trofoblástico, con un espectro de severidad que va de lesiones benignas (mola hidatiforme) a malignas (coriocarcinoma, tumor trofoblástico sitio placentario (PSTT), tumor trofoblástico epitelioides (ETT) y mola invasora). La mola hidatiforme es una forma benigna de la ETG.

Se clasifica en dos subtipos: hidatiforme completa y parcial. La mola hidatiforme completa suelen ser diploides, de origen paterno, con un cariotipo de 46XX y con aproximadamente un 30% de riesgo un tumor persistente. La mola hidatiforme parcial es triploide, mayoría con un cariotipo de 69XXY, puede tener tejido fetal y con un 5% de riesgo de enfermedad persistente. En el caso de las lesiones malignas, la mola invasiva se caracteriza por una invasión del miometrio y de las estructuras adyacentes, que rara vez da metástasis a distancia. Aproximadamente, 10% de las pacientes con mola

\* Medico General. Correo: priyankak07@hotmail.com

hidatiforme presentarán este tipo en neoplasia. Se estima que el coriocarcinoma corresponde entre 2 a 5% de todos los casos de neoplasia trofoblástica gestacional. En alrededor de la mitad de los casos, el evento gestacional antecedente es una mola hidatiforme, 25% embarazo a término y el 25% restante después de un aborto. Dicho tumor consta de tejido epitelial, altamente vascular y anaplásico compuesto por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. El PSTT en una variante inusual del tumor trofoblástico gestacional que se limita al útero y en ciertas ocasiones puede haber una invasión local al miometrio, sistema linfático y vascular. Además, está compuesto por trofoblastos intermedios del lecho placentario con tejido sincitiotrofoblasto mínimo, por esto los bajos niveles de hCG. El tumor trofoblástico epitelial es una variante de este tumor.<sup>9</sup> En la actualidad, aparte de la medición de la hCG, el ultrasonido pélvico es el método de investigación de primera línea debido a que permite descartar embarazo normal, detectar embarazo molar y en ciertas ocasiones valorar la extensión de la enfermedad. La tasa de curación de dicha patología es de aproximadamente un 90% debido a la sensibilidad de la hCG y la alta quimiosensibilidad del tumor. Además de una adecuada

estataficación con imágenes como tomografías computarizadas de cerebro, tórax, abdomen y pelvis en caso de metástasis.

## EPIDEMIOLOGÍA

La mola hidatiforme es la forma mas común de la ETG y corresponde aproximadamente a un 80%. A diferencia de la rara incidencia del coriocarcinoma, con un estimado de 1 en 20,000 a 40,000 embarazos. Aproximadamente el 50% de los casos de coriocarcinomas surgen de un embarazo molar, el 25% de un aborto involuntario o embarazo ectópico, y el 25% del término o pretérmino embarazo.<sup>8</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ETG son el antecedente de embarazo molar, la edad materna (<20 años y > 40 años) y uso de anticonceptivos orales. Además se sugiere que la paridad, sangre materna grupo A o AB y sumado podrían también tener un efecto en el aumento de riesgo de dicha enfermedad.<sup>7</sup>

## SIGNOS Y SINTOMAS

Las manifestaciones clínicas dependen de la invasión local al momento del diagnóstico, además

de la presencia de metástasis y su localización. El síntoma inicial más común es el sangrado uterino anormal, casi siempre durante el primer trimestre. Además, un 50% de estas pacientes al examen físico se le encontrará un tamaño uterino mayor al esperado para la edad gestacional. Y un 30% presentarán un aumento en uno o ambos ovarios causado por los quistes tecaluteínicos.<sup>8</sup> Otras patologías asociadas son: la hiperémesis gravídica, de baja frecuencia por el diagnóstico precoz de la enfermedad, la preeclampsia, que se debe sospechar cuando es de aparición muy precoz en las molas parciales. El hipertiroidismo asociado es poco frecuente, pero si se sospecha debe ser tratado previamente a la evacuación de la gestación molar, ya que se puede desencadenar una crisis tiroidea. La insuficiencia respiratoria aguda es de aparición esporádica pero grave, consecuente con la embolización trofoblástica de los vasos pulmonares. Las metástasis son características de las neoplasias trofoblásticas gestacionales. Las localizaciones predilectas son los pulmones (80%) y la vagina (30% a 40%), seguidas en orden de frecuencia descendente son el cerebro, el hígado y los riñones.<sup>4</sup>

## DATOS DE LABORATORIO

La hCG es detectada en casi todas las pacientes con una mola hidatiforme o con una neoplasia trofoblástica gestacional, y sus concentraciones se correlacionan de manera directa con la presencia de células tumorales. Por ende, el monitoreo de dicha hormona se convierte en una necesidad para el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la patología.<sup>2</sup> En la mayoría de los casos, los valores de hCG exhiben una disminución progresiva a concentraciones indetectables dentro de las 14 semanas siguientes a la evacuación del embarazo molar. Además, los niveles de hCG en suero varían según los tipos histológicos de neoplasia gestacional trofoblástica. La mola invasora y coriocarcinoma producen abundantes cantidades de hCG, que varían de 100 a más de 100 000 mUI/ml dependiendo de la extensión de la enfermedad. Los niveles de hCG son particularmente altos en los pacientes con un embarazo anterior no molar debido a retrasos en el diagnóstico. En el caso del tumor trofoblástico del sitio placentario los niveles encontrados de hCG son más bajos (<1.000 mUI/ml y en ciertas ocasiones, indetectable), haciendo que su uso como marcador tumoral sea menos

fiable.

## DATOS ECOGRAFICOS

El ultrasonido pélvico se realiza en todas las mujeres con sospecha de embarazo molar. La sencillez, seguridad y confiabilidad de la ecografía la definen como el método diagnóstico de elección. En el caso de un embarazo molar completo, el patrón ecográfico característico consiste en múltiples áreas hipocóicas que corresponden a las vellosidades hidrópicas, con un patrón en tormenta de nieve. No hay un saco gestacional normal o de un feto. En la mola hidatiforme parcial se observa áreas focales de cambios trofoblásticos y tejido fetal. Por otro lado, el coriocarcinoma aparece como una masa en útero hipervasculada, con un aspecto heterogéneo que se correlaciona con áreas de necrosis y hemorragia.<sup>7</sup> En cualquier paciente que presente un sangrado uterino en el primer trimestre, con un útero de tamaño mayor al esperado para la edad gestacional se deberá realizar una ecografía.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial la ETG incluye el embarazo normal, aborto espontáneo, embarazo

ectópico e inclusive, otras neoplasias por una elevación de hCG (tumor de células germinales del ovario productoras de hCG, cáncer gástrico, hígado, páncreas, mama, entre otros). El análisis del tejido obtenido por dilatación y legrado para histología resulta invaluable.

## TRATAMIENTO

### MOLA HIDATIFORME

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe obtener pruebas de grupo sanguíneo, hematocrito, pruebas de función tiroidea, hepática y renal. Además, una radiografía de tórax para descartar alguna metástasis a nivel pulmonar, siendo este el lugar más frecuente. La dilatación y curetaje es el método de elección una vez que se haya determinado el diagnóstico. Y posterior a esto, toda paciente Rh negativa deberá recibir inmunoglobulina antiD. En pacientes que hayan cumplido sus deseos reproductivos la histerectomía es una buena opción. Y pese a una baja incidencia en metástasis en estos casos, el monitoreo postquirúrgico con valoración de la hCG sigue siendo estrictamente necesario. Actualmente, el uso de quimioterapia profiláctica para disminuir la incidencia de neoplasia gestacional trofoblástica posmolar es debatida por la baja

morbilidad y mortalidad lograda con el monitoreo seriado de hCG. Los esquemas mas utilizados son terapias de un agente ya sea metotrexato o dactinomicina. Después de la evacuación de un embarazo molar, se deben hacer mediciones seriadas de los niveles de hCG en suero, empezando 48 horas posterior a la evacuación y después a intervalos semanales, hasta que se alcance un nivel indetectable (<5mUI/ml) en tres pruebas sucesivas. Después, las mediciones de hCG serán mensuales por un periodo no menor a 6 meses. Además, se recomendará el uso de anticonceptivos orales o métodos de barrera en el siguiente año para así evitar un embarazo y con ello el incremento de hCG los cuales podrían confundir la interpretación de los resultados, llevando a un diagnóstico falso de neoplasia trofoblástica gestacional.<sup>9</sup> La tasa general de curación para los embarazos molares es excelente, con tasas de recurrencia <0.5% posterior a la evacuación y normalización de las concentraciones hCG. El diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional posmolar se hará, basándose en los siguientes criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>9</sup>:

- Meseta en los niveles de hCG semanal (permanecen

dentro de  $\pm 10\%$  del resultado anterior) durante un período de tres semanas o cuatro mediciones de hCG (días 1,7,14 y 21)

- Aumento en el nivel de hCG > 10% a través de tres valores registrados sobre una duración de dos semanas (días 1,7 y 14)
- Persistencia de la hCG sérica detectable durante más de seis meses después de la evacuación molar
- Diagnóstico tisular de coriocarcinoma

### NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL

En el momento en que se diagnostique es necesario buscar sitios de metástasis dependiendo del cuadro clínico del paciente y asistiéndose con métodos radiográficos como lo son radiografía de tórax y tomografía computarizada de abdomen, pelvis y cerebro. Se clasifica a los pacientes con el sistema de puntuación FIGO (Tabla 1) para valorar el pronóstico, predecir la respuesta a la terapia y así establecer un adecuado manejo del paciente. Se toman en cuenta factores como la edad, antecedentes de embarazos, intervalo de meses desde el embarazo índice, valor de hCG sérico previo al tratamiento, magnitud tumoral

máxima, sitios de metástasis, numero de metástasis y eficacia de quimioterapia previa.

Cuando se determina que se encuentra limitada al útero o es de bajo riesgo (puntaje de 0-6) el tratamiento incluye uso de quimioterapia con un solo agente o quimioterapia combinada con histerectomía. Según los estudios se observa una clara superioridad con la quimioterapia de un solo agente, ya sea metotrexato 30-60mg/m<sup>2</sup> una vez por semana o actinomicina D 1.25mg/m<sup>2</sup> cada 14 días. El número de ciclos de tratamiento necesarios para inducir remisión es proporcional a la magnitud de las concentraciones de hCG al inicio de la terapia.<sup>7,9</sup> En caso de que se encuentre una enfermedad metastásica o de alto riesgo (puntaje  $\geq 7$ ) se utiliza el esquema de quimioterapia combinada. También, otras modalidades, como la cirugía y la radioterapia, pueden estar indicadas además de la quimioterapia. Por ejemplo, las mujeres con tumor trofoblástico del sitio placentario el tratamiento de primera línea es quimioterapia combinada y cirugía.<sup>9</sup> El régimen preferido para estos pacientes de alto riesgo es etopósido, metotrexato y actinomicina D alternando con ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO) cada dos a tres semanas, con tasas de respuesta completa de aproximadamente 75% y a largo

Parámetro	Puntaje FIGO			
	0	1	2	4
Edad	<40	=40	-	-
Antecedente de embarazo	MH	Aborto	Embarazo de término	-
Periodo intergenésico (meses)	<4	4 a 6	7 a 12	>12
BhCG pretratamiento (mIU/ml)	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>	=10 <sup>5</sup>
Tamaño tumoral mayor (cm) incluyendo el útero	<3	3 a 4	=5	-
Sitios de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Nº de metástasis identificadas	0	1 a 4	5 a 8	>8
Quimioterapia fallica previa	-	-	1 droga	2 o más drogas
<b>Etapa FIGO</b>	<b>Descripción</b>			
I	Confinado al cuerpo uterino			
II	NTG que se extiende por fuera del útero pero que esta limitado a las estructuras genitales (anexos, vagina, ligamentos)			
III	Metástasis pulmonar, con o sin conocer el compromiso del tracto genital			
IV	Metástasis en cualquier otra localización			

Tabla 1: Clasificación de neoplasia trofoblástica gestacional, FIGO 2000 Oróstegui, S., Rueda, Y. A., & Navas, L. M. (2008, July). Enfermedad trofoblástica gestacional. MedUNAB, 11(2), 146

plazo las tasas de supervivencia de 85 a 94%. Los componentes de este régimen son: etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV durante 30 minutos en los días 1 y 2, metotrexato 100 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo seguido de 200 mg/m<sup>2</sup> IV durante 12 horas el día 1 y actinomicina D 0,5 mg IV en bolo en los días 1 y 2. Además de ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV y vincristina 1,0 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 8. Se agrega una terapia de rescate con leucovorina con cuatro dosis de 15 mg por vía oral cada 12 horas, a partir de las 24 horas después de inicio de metotrexato.<sup>9</sup> La cirugía se puede considerar como tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo, e incluye procedimientos como histerectomía, resección pulmonar, resección del intestino delgado y la embolización de la arteria uterina selectiva. La cirugía se realiza con el fin de reseca focos de la enfermedad

resistente a la quimioterapia o para controlar complicaciones tales como hemorragia o infección. Al igual que con las mujeres que reciben tratamiento para mola hidatiforme, todas las mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional deben ser monitoreadas con mediciones seriadas de hCG séricas al inicio del tratamiento y luego a intervalos de una semana durante la terapia. Y la remisión se logra cuando el nivel de hCG se convierte en indetectable durante tres semanas consecutivas. Posteriormente, se administra de uno a tres cursos del esquema que recibía, ya sea quimioterapia de un agente o combinada, como tratamiento de consolidación para reducir el riesgo de recaída. En caso de que se detecte un aumento o una meseta en dos valores de hCG consecutivos en un intervalo de dos semanas, o nuevas metástasis,

se dirá que hay una resistencia a la quimioterapia.<sup>5</sup> La supervivencia a largo plazo parece estar asociada a la extensión de la enfermedad. En presencia de metástasis hepáticas, la supervivencia varía de 0-60%. Si las metástasis cerebrales estaban presentes, la tasa de supervivencia fue del 50-80%.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional representa un grupo de entidades que van desde benignas como la mola hidatiforme, a malignas como el coriocarcinoma. Actualmente, con ayuda de estudios ecográficos, serológicos e histológicos se puede identificar rápidamente a las pacientes que requerirán tratamiento. Es importante individualizar el tratamiento de cada mujer con una neoplasia trofoblástica gestacional basándose en los factores de riesgo y toxicidad de los medicamentos para así tener una mayor tasa de curación.

## RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un grupo de lesiones benignas (mola hidatiforme completa y parcial) y de lesiones malignas (tumor trofoblástico del sitio placentario, mola invasora y coriocarcinoma). Su diagnóstico temprano se logra a

través de la ecografía, además del seguimiento con la unidad sub  $\beta$  gonadotropina coriónica humana (hCG). En cuanto al tratamiento, en el caso de las neoplasias trofoblásticas gestacionales se han establecido diferentes factores de riesgo para determinar el esquema quimioterapéutico ideal. En neoplasias de bajo riesgo se recomienda un esquema con un agente, y en caso de ser alto riesgo se usará un esquema combinado y se valorará la opción de cirugía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berkowitz, R.S., (2013). Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*, 128 (2), 3-5.
2. Hoffner, L., & Surti, U. (2012, January). The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genetics*, 205, 63-77.
3. Lurain, J. R. (2010, December). Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 531-539.
4. Monchek, R., & Wiedseck, S. (2012). Gestational Trophoblastic Disease: An Overview. *Journal of Midwifery & Womens Health*, 57(3), 255-259.
5. Oróstegui, S., Rueda, Y. A., & Navas, L. M. (2008, July). Enfermedad trofoblástica gestacional. *MedUNAB*, 11(2), 140-148.
6. Seckl, M. J., Sebire, N. J., & Berkowitz, R. S. (2010, August). Gestational Trophoblastic Disease. *Lancet*, 376, 717-729.
7. Seckl, M. J., Sebire, N. J., Fisher, R. A., Golfier, F., Massuger, L., & Sessa, C. (2013, October). Gestational Trophoblastic Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24(6), 39-50.
8. Shanbhogue, A. K., Lalwani, N., & Menias, C. O. (2013). Gestational Trophoblastic Disease. *Radiologic Clinics*, 51(6), 1023-1034.
9. Soper, J. T., Mutch, D. G., & Schink, J. C. (2004). Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *ACOG Practice Bulletin No 53*, 93, 575-585.
10. Wells, M. (2007, February). The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology*, 39(1), 88-96.