



ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

Rodrigo Durón González¹ Pamela Bolaños Morera²

1. Médico General. Clínica Unimed
2. Médico General. Clínica Integral Cordero

Autor para correspondencia: Dra. Pamela Bolaños Morera

pamelabolanos@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional engloba un conjunto de patologías con potencial maligno y neoplásicas propiamente, las cuales pueden ser adquiridas tras la gestación. Aunque estos tumores abarcan menos del 1% de los tumores ginecológicos, representan una amenaza para la vida de las mujeres en edad reproductiva. Es importante que los médicos comprendan su etiología, evolución natural y manejo, debido a su alto potencial de curación con la posibilidad de preservar la función reproductiva si se diagnostica a tiempo y se trata adecuadamente según sus criterios de riesgo y pronóstico.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad trofoblástica gestacional, Neoplasia trofoblástica gestacional, Mola hidatidiforme, Tumores trofoblásticos.

ABSTRACT

The gestational trophoblastic disease englobes a set of neoplastic pathologies and pathologies with malignant potential, which can be acquired after gestation. Even though these tumors include less than 1% of gynecological tumors, they represent a threat to the life of women in reproductive age. It is important that physicians understand its etiology, natural evolution and control. If it is diagnosed on time and treated appropriately according to its risk and prognosis criteria, there's a high healing potential including the ability of preserving reproductive function.

KEY WORDS

Gestational Trophoblastic Disease, Gestational Trophoblastic Neoplasia, Hidatidiform mole, Trophoblastic Tumors.





ABREVIATURAS

Enfermedad trofoblástica gestacional (GTD), Neoplasia trofoblástica gestacional (GTN), Mola hidatidiforme completa (CHM), Mola hidatidiforme parcial (PHM), Mola Invasiva (IM), Coriocarcinoma (CCA), Tumores trofoblásticos de localización placentar (PSTT), Tumores trofoblásticos epitelioides (ETT), Gonadotropina coriónica humana (hCG), Trofoblasto intermedio (IT), Trofoblasto intermedio del sitio de implantación (ISIT), Trofoblasto intermedio de tipo coriónico (CTIT), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), Organización Mundial de la Salud (WHO), Tomografía computarizada (TC), Resonancia magnética (MRI), Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), Metrotexate (MTX), Actinomicina D (Act D), Acido folínico (FA).

INTRODUCCIÓN

Las células placentarias trofoblásticas poseen la habilidad de proliferar, invadir tejido huésped, evadir la respuesta inmune e incluso metastatizar. La enfermedad trofoblástica gestacional es definida como un grupo heterogéneo de lesiones interrelacionadas las cuales surgen a partir del epitelio trofoblástico de la placenta luego de una fertilización anormal.¹

En condiciones normales, el tejido trofoblástico sano invade agresivamente el endometrio y desarrolla una rica vasculatura uterina, lo que genera una íntima conexión entre el feto y la madre, conocida como la placenta. La invasión es una de las características distintivas de las enfermedades malignas; afortunadamente, el comportamiento maligno está estrictamente controlado en un tejido trofoblástico sano. Sin embargo, en la enfermedad trofoblástica gestacional los mecanismos de regulación fallan, lo que resulta en tumores altamente invasivos, metastásicos y muy vascularizados.²

La enfermedad trofoblástica gestacional (GTD) consta de seis entidades clinicopatológicas distintas: mola hidatidiforme completa (CHM), mola hidatidiforme parcial (PHM), mola invasiva (IM), coriocarcinoma (CCA), tumores trofoblásticos de localización placentar (PSTT), y tumores trofoblásticos epitelioides (ETT). Estos tumores abarcan menos del 1% de los tumores ginecológicos y todos producen gonadotropina coriónica humana, que se puede utilizar como marcador tumoral para el diagnóstico, el monitoreo de los efectos de la terapia y el seguimiento para la detección de la recaída.³ El término neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) se ha aplicado colectivamente para lo que es: mola invasiva, coriocarcinoma, PSTT y ETT.^{3,4}

ETIOLOGIA

Mola Hidatidiforme

La mola hidatidiforme es una enfermedad que resulta del crecimiento atípico de las células trofoblásticas que normalmente se desarrollan en la placenta; no es una desviación de lo que de otra manera hubiera sido un embarazo normal. Esta empieza al momento de la fertilización debido a una unión defectuosa entre el óvulo y el espermatozoide, lo que causa una proliferación aberrante del tejido trofoblástico que rápidamente llena la cavidad uterina. Las vellosidades placentarias se llenan de fluido y se vuelven edematosas, como estructuras





similares a uvas. El nombre de mola hidatidiforme es derivado de la combinación de la palabra griega *hydatisia* lo que significa gotas de agua y la palabra latina *mola* que significa falsa concepción.⁵

Tipos de Embarazo Molar

Un embarazo molar se clasifica como mola completa o mola parcial. La mola completa ocurre cuando un espermatozoide haploide fertiliza un óvulo vacío. Como resultado, el material genético del espermatozoide se replica a sí mismo, el tejido resultante es de origen completamente paternal, usualmente con un cariotipo 46XX. Las características de una CHM incluyen una hiperplasia generalizada e hinchazón del tejido trofoblástico, con una marcada atipia del tejido trofoblástico en el sitio de implantación. No hay tejido fetal identificable en la mola completa.⁵

La mola parcial es el resultado de la fertilización entre un óvulo normal y dos espermatozoides. El componente genético del tejido contiene material cromosómico tanto materno como paterno, pero la replicación de las células resulta en un cariotipo triploide, usualmente 69XXY. El tejido trofoblástico tiene únicamente áreas difusas de hiperplasia trofoblástica e hinchazón, con una atipia leve de las células trofoblásticas en el sitio de implantación. La PHM tiene tejido fetal identificable asociado; sin embargo, el feto que se desarrolla no es viable y exhibe anomalías congénitas asociadas con la triploidía.⁵

Entre las posibles etiologías de la mola hidatidiforme, la edad materna, la etnia y las bases genéticas son los factores más convincentes. A pesar de que la CHM se asocia significativamente con el desarrollo de CCA, la etiología de los tumores trofoblásticos gestacionales posteriores a un embarazo normal es esencialmente desconocida.⁶

Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Este tipo de neoplasia engloba un grupo de enfermedades relacionadas que se desarrollan de la proliferación anormal del tejido trofoblástico. Estas condiciones pueden ocurrir después de un embarazo molar o normal. La GTN es caracterizada por el tejido trofoblástico que invade el miometrio, y que tiene el potencial para entrar en los vasos sanguíneos uterinos y metastatizar a otras áreas del cuerpo.⁵

PATOLOGIA

Estos tumores se derivan del feto, no de la madre. Con la única excepción de la mola parcial, todas las lesiones que abarcan esta enfermedad van a ser compuestas en su totalidad o en una parte, por material genético paterno, en un proceso llamado androgénesis.⁷

Función y Diferenciación Trofoblástica

El trofoblasto humano es derivado del trofectodermo, la capa más externa del blastocisto. El citotrofoblasto (la capa de células más temprana del trofectodermo), alinea el blastocisto y sirve como célula madre para las otras capas de trofoblasto en desarrollo. Inmediatamente después de la implantación, el citotrofoblasto en su función de célula madre, se diferencia en una masa sincicial (trofoblasto prevelloso). El citotrofoblasto temprano, es la capa germinativa que prolifera y se diferencia en dos vías distintas. Primero, en la superficie vellosa





incipiente se fusiona en células de sincitiotrofoblasto, una línea de células diferenciadas que pierde su capacidad proliferativa pero secreta hormonas incluido el lactógeno placentario humano (hPL), la gonadotropina coriónica humana (hCG), y otras proteínas paracrinas. Estas proteínas regulan el microambiente de sitio de implantación y establecen la interface vellosa con la sangre materna, permitiendo así la transferencia feto-materna de oxígeno y dióxido de carbono, así como la nutrición y el intercambio de productos metabólicos.⁷

En segundo lugar, el trofoblasto extraveloso o citotrofoblasto, se diferencia en trofoblasto intermedio. Esta es una población de células heterogénea que puede ser subcategorizada según su localización anatómica (ya sea del sitio de implantación o del corion). En el mesénquima intraveloso, el citotrofoblasto evoluciona a trofoblasto intermedio del sitio de implantación (ISIT). Este ISIT pierde su habilidad proliferativa pero es capaz de invadir la decidua materna y el miometrio, mediante la disección a través de las fibras de músculo liso; y por tropismo migra e invade las arterias espirales maternas. El ISIT cubre la superficie del endotelio vascular con matriz extracelular, lo que genera una incompetencia de las válvulas arteriales, que a su vez resulta en un muy bajo entorno de resistencia lo que facilita la transferencia de oxígeno y residuos entre la madre y el feto. En un embarazo normal temprano, el ISIT invade la decidua materna pero es estrictamente controlado en tiempo y espacio, envolviendo solamente la decidua y a lo mucho el 30% interno del miometrio únicamente debajo del sitio de implantación. Más adelante, en un embarazo normal, este trofoblasto intermedio del sitio de implantación se fusiona en células multinucleadas con la consecuente pérdida de sus características migratorias e invasivas.⁷

Patología de la enfermedad trofoblástica gestacional

Las distintas formas de GTD están relacionadas con errores patológicos discretos que ocurren en las diferentes etapas de diferenciación del trofoblasto. Algunas de estas lesiones son neoplasmas (CCA, PSTT, ETT), mientras que sus contrapartes benignas (embarazo molar) son mejor descritas como placentas anormales con el potencial de desarrollar lesiones placentarias malignas.⁷

Mola Invasiva: la proliferación del tejido trofoblástico de la mola invasiva lleva a que las vellosidades coriónicas edematosas se extiendan directamente al miometrio. Las molas invasivas raramente hacen metástasis más allá del útero. Esta condición ocurre tras la evacuación de una mola hidatidiforme completa en aproximadamente 20% de las pacientes, aunque también puede ocurrir después de otros embarazos, lo que es menos común.⁵

Coriocarcinoma: es caracterizado por una mezcla de células trofoblásticas mononucleadas alternadas con láminas de sincitiotrofoblasto. Se desarrolla cuando el tejido trofoblástico anormal evoluciona en una malignidad epitelial, lo cual ocurre en aproximadamente 1 en 20000-40000 embarazos. Hay una alta incidencia de invasión vascular, lo que resulta en un alto riesgo de metástasis sistémicas tempranas. El sitio más común de metástasis del coriocarcinoma (80%) es en pulmón, el siguiente en riesgo es la vagina (30%) y el cerebro e hígado acumulan un 10% de riesgo.^{5,8}



Tumor trofoblástico de localización placentar: es una rara forma de neoplasia trofoblástica gestacional, este tumor surge del sitio de implantación placentaria y puede ocurrir después de cualquier embarazo, ya sea intrauterino o ectópico, o tras un aborto espontáneo o inducido. Este tipo de tumor no contiene vellosidades coriónicas.⁵ Es una forma rara y única de este tipo de neoplasias que representa sólo el 0.25% de todos los casos y se deriva de la transformación neoplásica de las células trofoblásticas intermedias que normalmente juegan un papel crítico en la implantación. Puede ocurrir después de cualquier evento gestacional, pero a diferencia del coriocarcinoma es más frecuente después de un embarazo a término o no molar.³

Tumor trofoblástico epitelioides: es una forma muy rara pero distintiva de GTN también derivado de las células intermedias. Microscópicamente el tumor se compone de una población relativamente uniforme de células trofoblásticas intermedias mononucleadas que forman nidos y masas sólidas. Las células se asemejan a las trofoblásticas en el corion, y por lo tanto se designan como “trofoblasto intermedio de tipo coriónico”. No es raro que se diagnostique mucho después de un antecedente de embarazo, aunque también se puede presentar un tumor trofoblástico epitelioides extrauterino sin evidencia de enfermedad trofoblástica gestacional previa en el útero.³

Los tumores trofoblásticos de localización placentar y los tumores trofoblásticos epitelioides son derivados de trofoblasto extraveloso y están compuestos casi exclusivamente de trofoblasto intermedio. Los de localización placentaria surgen del trofoblasto intermedio y tienen un patrón de crecimiento e invasión similar al del trofoblasto intermedio normal. Por su parte, los tumores epitelioides se desarrollan del trofoblasto intermedio de tipo coriónico presente en otras partes de la placenta (membranas fetales, placa coriónica, islas celulares).⁹

En contraste con el sitio normal de implantación donde la invasión del trofoblasto extraveloso (intermedio) está estrictamente regulada y confinada al tercio interior del miometrio, las células del PSTT y el ETT son altamente invasivas e infiltran profundamente en el miometrio.¹⁰

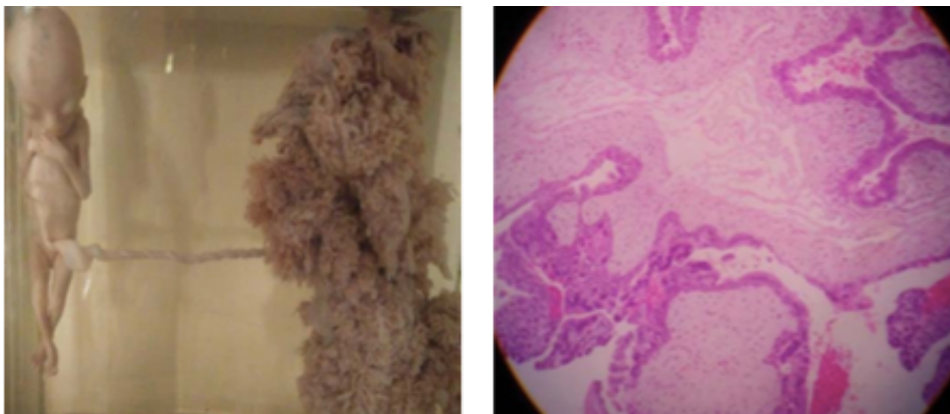


Figura I. Espécimen de mola parcial y muestra microscópica de las vellosidades con proliferación trofoblástica focal. Tomado de Vitthalrao, S., Aher, V., Gadhiya, S., & Sunil, S. (2017).

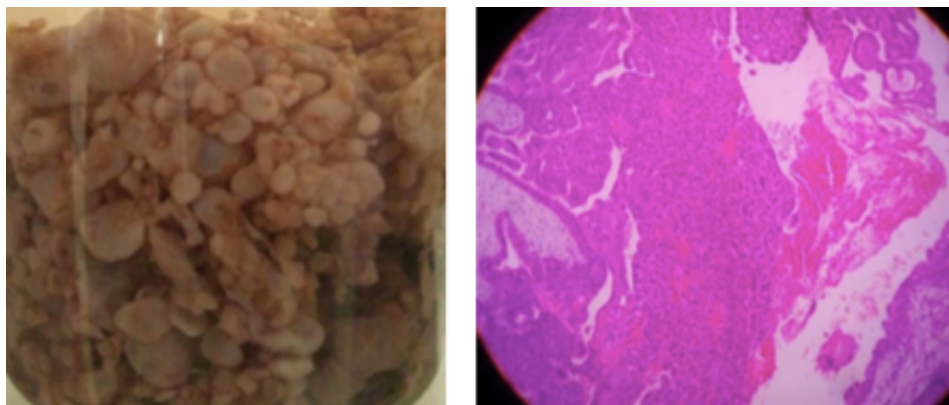


Figura 2. Espécimen de mola completa con vesículas que tienen apariencia de racimo de uvas y muestra patológica de las vellosidades con proliferación circunferencial del tejido trofoblástico. Tomado de Vitthalrao, S., Aher, V., Gadhiya, S., & Sunil, S. (2017).

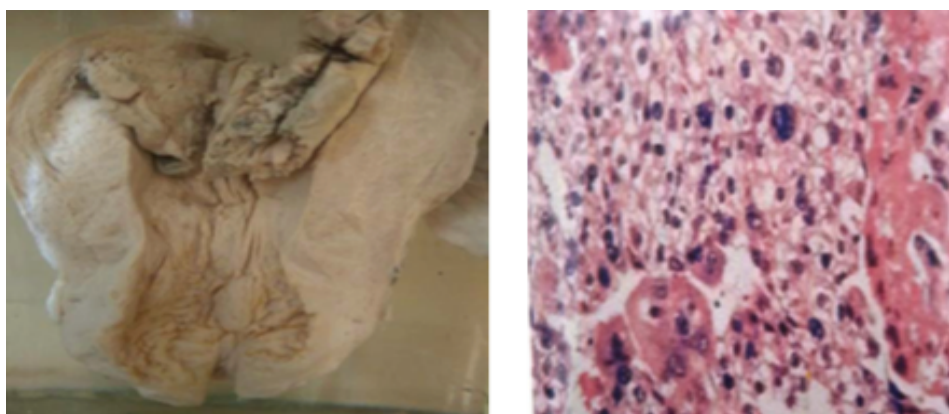


Figura 3. Espécimen de coriocarcinoma y muestra patológica con evidencia de las células tumorales. Tomado de Vitthalrao, S., Aher, V., Gadhiya, S., & Sunil, S. (2017).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia y los factores etiológicos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad trofoblástica gestacional han sido difíciles de caracterizar. Los estudios epidemiológicos han reportado una amplia variación regional en la incidencia de mola hidatidiforme. Siendo esta la enfermedad trofoblástica más prevalente, estimaciones de estudios demuestran que Norte América, Australia, Nueva Zelanda y Europa han mostrado una incidencia de mola hidatidiforme en un rango de 0.57-1.1 por cada 1000 embarazos, mientras que estudios en el sureste de Asia y Japón sugieren una incidencia tan alta como 2.0 por cada 1000 embarazos.^{4,6}

La información respecto a las tasas de incidencia del coriocarcinoma son incluso más limitadas debido a la rareza del mismo y la dificultad en la distinción clínica entre el coriocarcinoma y la mola invasiva. En Europa y Norteamérica, el coriocarcinoma afecta aproximadamente a 1 de cada 40000 embarazos y 1 de 40 molas hidatidiformes, mientras que en el Sureste de Asia y Japón las tasas de coriocarcinoma son mayores, de 9.2 y 3.3 por cada 40000 embarazos,



respectivamente. Las tasas de incidencia de la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma han disminuido en los últimos 30 años en todas las poblaciones.⁴

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la enfermedad trofoblástica gestacional son: extremos de edad reproductiva, multiparidad, antecedente patológico de aborto espontáneo, estrógenos endógenos, dieta alta en beta carotenos, dieta alta en grasa animal, etnia, grupo sanguíneo ABO, toxinas ambientales, fumado, consumo de alcohol, estatus socioeconómico y exposición a hierbicidas.¹

La edad materna parece ser el mayor riesgo para el desarrollo de mola hidatidiforme, especialmente para embarazos de mola completa. Las mujeres en ambos extremos del espectro de edad reproductiva son las más vulnerables. Aquellas con una edad menor a 16 años tienen seis veces más riesgo de mola hidatidiforme que aquellas con una edad entre 16 y 40 años, las mujeres mayores de 40 años tienen de 5-10 veces mayor riesgo, y aquellas mayores de 50 años tienen una posibilidad de 1 en 3 de tener un embarazo molar. Otro factor de riesgo identificado es la historia de un embarazo molar previo, lo cual confiere un 1.8% de aumento en el riesgo que es cerca de 20 veces más que el riesgo en la población general.⁵

Un estudio transversal de 255 embarazos molares y más de 105000 nacimientos vivos demostró que la etnia o raza es un factor de riesgo para el desarrollo de una mola completa o parcial. El efecto de la etnia fue más significativo para las mujeres asiáticas, las cuales tuvieron más del doble de probabilidad que las mujeres blancas de desarrollar una mola completa, y mucho menos probabilidad que las blancas de desarrollar una mola parcial. Al igual que las asiáticas, las mujeres hispanas y afroamericanas tienen menor probabilidad que las blancas de desarrollar mola parcial. Las mujeres hispánicas y las blancas tuvieron riesgo similar de mola completa; sin embargo, al hacer un ajuste de la edad las hispánicas tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar esta condición. Un patrón similar de riesgo para mola completa fue notado para las mujeres afroamericanas así como las hispanas; sin embargo el efecto protector de la raza negra no alcanzó una significancia estadística.¹¹

PRESENTACION CLINICA

Del embarazo molar

Debido al uso rutinario del ultrasonido y medición de hCG, las pacientes con CHM generalmente se diagnostican temprano en el embarazo y son usualmente asintomáticas al momento del diagnóstico. Los síntomas que se presentan normalmente incluyen: sangrado vaginal, usualmente entre las semanas 6-16 de gestación (46%), un tamaño uterino grande para la fecha (24%) e hiperémesis (14%). Las complicaciones posteriores tradicionalmente reportadas en el embarazo molar como la anemia, preeclampsia hipertiroidismo y distrés respiratorio son raras actualmente.¹²

Las pacientes con PHM tienen menos probabilidades de ser diagnosticadas antes de la evacuación uterina y el diagnóstico es usualmente hecho con el análisis histológico de las muestras del legrado luego de un aborto incompleto. Al igual





que con las molas completas, la mayoría de pacientes con molas parciales (75%) se presentan con sangrado vaginal pero más tardíamente que en el caso de las CHM.¹²

Las molas hidatidiformes completas se asocian comúnmente con niveles marcadamente elevados de gonadotropina coriónica humana. Aproximadamente 50% de las pacientes con mola completa tienen niveles de hCG pre evacuación mayores a 100 000 mIU/mL. Por otro lado, esos niveles elevados de hCG ocurren en menos del 10% de las pacientes con mola parcial.¹²

De la neoplasia trofoblástica gestacional

La GTN postmolar es usualmente diagnosticada con la vigilancia de hCG en pacientes asintomáticas, sin embargo, algunas pacientes se presentan con sangrado irregular después de la evacuación de un embarazo molar. Tras la evacuación de la mola, los niveles de hCG deberían disminuir y a estos niveles se les debe de dar seguimiento para confirmar así el tratamiento exitoso. Pacientes en las que los niveles de hCG fallan en la normalización deben ser evaluadas por neoplasia trofoblástica gestacional, particularmente porque es usual que sean asintomáticas.¹²

Las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional no molar pueden presentarse con sangrado uterino anormal meses o años después del parto. Los niveles de hCG están usualmente elevados en el coriocarcinoma y sólo modestamente elevados o incluso normales en los PSTT y ETT. Las pacientes también se pueden presentar con síntomas relacionados con metástasis distante: metástasis en cerebro pueden asociar cefalea, convulsiones y hemiplejía; metástasis pulmonares asocian disnea, tos y dolor de pecho.¹²

Tabla 1. Características clínicas de la enfermedad trofoblástica gestacional, adaptado de Shaaban, A., et al. (2017). Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features . *RadioGraphics: The journal of continuing medical education in radiology* , 37 (2), 681-700.

Características clínicas de la enfermedad trofoblástica gestacional					
	Embarazo molar		Neoplasia trofoblástica gestacional		
	CHM	PHM	IM	CCA	PSTT y ETT
Clínica	Sangrado vaginal, tamaño uterino grande para la fecha e hiperémesis	Sangrado vaginal	Sangrado vaginal en relación con niveles elevados de β -hCG	Sangrado vaginal en relación con niveles elevados de β -hCG	Sangrado vaginal
Progresión a NTG	15-20%	<5%	No aplica (NA)	NA	NA





Niveles de β-hCG	Muy alto, >100 000 mUI/ml en ~50% de pacientes	Alto >100 000 mUI/ml en <10% de pacientes	Alto	Alto	Elevación modesta, <1000 mIU/mL en el 70% de los casos
Relación con embarazo	NA	NA	Sigue un embarazo molar	50% sigue un embarazo molar, 25% sigue un aborto o embarazo tubárico, y 25% sigue un embarazo a término o pretérmino	~60% sigue la gestación a término; el resto después del embarazo molar o el aborto
Tiempo desde el embarazo previo	NA	NA	Inmediato	Meses o años	Meses o años
Principal ruta de metástasis	NA	NA	NA	Hematogena	Linfática
Tratamiento	Succión, dilatación y legrado	Succión, dilatación y legrado	Quimioterapia	Quimioterapia	Histerectomía

DIAGNOSTICO

Del embarazo molar

Un análisis en suero para hCG es una prueba diagnóstica que puede ser útil en la identificación de un embarazo molar. Sin embargo, el uso de los niveles de hCG como un indicador específico del embarazo molar es limitado ya que estos niveles en mujeres con PHM rara vez se elevan por encima de los valores normales del embarazo. La ecografía es un estándar de atención en la evaluación del sangrado precoz del embarazo y un método no invasivo de diagnóstico de un embarazo molar. Al inicio de la gestación, es probable que el ultrasonido muestre una masa endometrial ecogénica tanto para embarazos molares completos como parciales. Puede observarse tejido fetal identificable con una PHM. Sin embargo, una CHM demuestra características únicas cuando el ultrasonido se realiza en el segundo trimestre. En este momento, las vellosidades hinchadas y la hiperplasia trofoblástica aparecen como un clásico "patrón de tormenta de nieve".⁵

Las CHM precoces pueden ser sutiles en sus características morfológicas y pueden diagnosticarse erróneamente como una mola parcial o un aborto hidrópico no molar. Con una pérdida temprana del embarazo, los productos de la concepción deben enviarse a patología para una evaluación más exhaustiva, un examen histológico es crucial para determinar las características morfológicas específicas del tipo de mola. La evaluación genética también puede ser necesaria para distinguir entre una mola completa o parcial, ya que la completa se diagnosticará cuando no haya un componente genético materno.⁵

De la neoplasia trofoblástica gestacional

Una variedad de criterios de hCG se han utilizado para diagnosticar la GTN postmolar; los más aceptados son aquellos desarrollados por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) los cuales se presentan a continuación.¹²





Tabla 2. Criterios de FIGO para el diagnóstico de NTG postmolar, adaptado de Shaaban, A., et al. (2017). Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics: The journal of continuing medical education in radiology*, 37 (2), 681-700.

Criterios de FIGO para el diagnóstico de NTG postmolar
Meseta en los niveles de β -hCG que se mantiene por cuatro mediciones en un período de 3 semanas o más (días 1, 7, 14 y 21).
Aumento en el nivel de β -hCG por tres mediciones semanales consecutivas durante un período de 2 semanas o más (días 1, 7 y 14).
Nivel de β -hCG que permanece elevado durante ≥ 6 meses.
Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

El coriocarcinoma, el tipo histopatológico más común de NTG, puede presentarse con signos y síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico; esto con frecuencia explica una demora en el diagnóstico que a menudo afecta negativamente el pronóstico. Por lo tanto, debe considerarse la NTG y realizarse una prueba de hCG en cualquier mujer en el grupo de edad reproductiva que presente sangrado uterino anormal o enfermedad metastásica inexplicable.¹³

SEGUIMIENTO

Una vez que se sospecha o se establece el diagnóstico de NTG, se debe realizar un estudio para determinar el alcance de la enfermedad. La selección del tratamiento apropiado se basa tanto en el Sistema de Estadificación Anatómica adoptado por FIGO como en el Sistema de Puntuación Pronóstico adoptado por la Organización Mundial de la Salud (WHO). El seguimiento adecuado debe incluir:

- Historia clínica, examen físico, nivel basal de hCG cuantitativo en suero (pretratamiento), hemograma completo, pruebas de función hepática y renal.
- Revisión de todas las muestras patológicas disponibles.
- Ecografía pélvica para detectar el alcance y la naturaleza de la afectación uterina, para ayudar a identificar pacientes que se beneficiarían de una histerectomía.
- Radiografía de tórax para determinar la presencia de metástasis pulmonares. Si la radiografía de tórax es negativa, se puede obtener una tomografía computarizada (TC) del tórax ya que aproximadamente el 40% de los pacientes con radiografías de tórax negativas tienen lesiones metastásicas en la TC. Existe controversia en cuanto a la importancia de estas micrometástasis con respecto a la respuesta del paciente a la quimioterapia. En ausencia de metástasis torácicas, es posible que no se necesiten imágenes de otros órganos.
- Resonancia magnética (MRI) del cerebro y TC abdomino-pélvica, para identificar lesiones en cerebro, hígado y otros órganos abdominales. Si la radiografía o TC de tórax indican la presencia de metástasis pulmonares.
- Repetir el legrado después de la evacuación molar no está indicado a menos que exista un sangrado uterino excesivo asociado con tejido molar retenido. Existe controversia sobre si la dilatación repetitiva y el legrado reducen la incidencia de NTG.





- La proporción de hCG cerebroespinal/plasma a veces se usa para confirmar compromiso cerebral.
- Imágenes adicionales como la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) puede ser útil para identificar con precisión sitios de enfermedad metabólicamente activa o metástasis viables y para ayudar a determinar el potencial de reseccabilidad del tumor.¹³

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El sistema actual de estadificación fue desarrollado en el 2000 por la FIGO en conjunto con la WHO mediante la combinación de la estadificación anatómica con una modificación del puntaje del índice pronóstico de la WHO, lo que permitió un enfoque de evaluación y tratamiento recomendado de manera internacional (Tablas 3 y 4). Mientras que en el sistema de puntuación tradicional de la WHO, la NTG se dividió en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto); en el nuevo sistema se clasifica en dos grupos: grupo de bajo riesgo (puntuación ≤ 6) que es tratado con un agente de quimioterapia único, y grupo de alto riesgo (puntuación > 6) que exige quimioterapia con múltiples agentes.^{5,14,15}

Tabla 3. Sistema de estadificación de FIGO, adaptado de El-Helw, L., & Hancock, B. (2007). Treatment of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *The Lancet Oncology*, 8, 715-724.

Sistema de estadificación de FIGO
Etapa I: Enfermedad confinada al útero
Etapa II: NTG se extiende fuera del útero, pero se limita a las estructuras genitales (anexos, vagina, ligamento ancho)
Etapa III: NTG se extiende a los pulmones, con o sin afectación conocida del tracto genital
Etapa IV: Todos los otros sitios metastásicos

Tabla 4. Sistema de puntuación pronóstica de la WHO modificado según la adaptación de la FIGO, adaptado de Gueye, M., et al. (2016). Diagnosis, Treatment and Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *International Journal of MCH and AIDS*, 5 (2), 112-118.

Sistema de puntuación pronóstica de la WHO modificado según FIGO				
	0	1	2	4
Puntuación				
Edad (años)	<40	≥ 40	-	-
Tipo de embarazo	Molar	Aborto	De término	-
Período intergenésico	<4	4-6	7-12	≥ 13
Nivel de hCG (UI/mL) pretratamiento	$<10^3$	10^3 - $<10^4$	10^4 - $<10^5$	$\geq 10^5$
Tamaño del tumor, incluyendo útero (cm)	<3	3- <5	≥ 5	-
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	0	1-4	5-8	>8
Falla previa a quimioterapia	-	-	Monoterapia	2 o más drogas





TRATAMIENTO

Del embarazo molar

Se realiza un procedimiento de dilatación y evacuación para eliminar el embarazo molar del útero. El legrado por succión se usa para disminuir la posibilidad de perforación uterina. No se utilizan métodos como la maduración cervical o los agentes de inducción del parto debido a que las contracciones uterinas pueden llevar a una embolia trofoblástica. Esto puede causar dificultad respiratoria o diseminación sistémica de la enfermedad trofoblástica. Para las pacientes que han completado su procreación, una histerectomía con preservación de los anexos es otra opción de tratamiento. Comparado con la dilatación y la evacuación, este procedimiento reduce el riesgo de secuelas postmolares. Sin embargo, incluso después de una histerectomía, todavía hay un ligero riesgo para el desarrollo de NTG. Las mujeres que opten por este método de tratamiento deben someterse a un seguimiento postoperatorio cercano para descartar un GTD persistente.⁵

De la neoplasia trofoblástica gestacional

Todas las mujeres que están en riesgo de desarrollar NTG deben ser monitoreadas de cerca con la medición en serie de los niveles de hCG. Si esta patología no se diagnostica y se trata apropiadamente, hay mayor riesgo de metástasis sistémica. A medida que la enfermedad se vuelve más invasiva, existe un mayor riesgo de un mal resultado.⁵

De la NTG de bajo riesgo

Más de 14 tipos de regímenes quimioterapéuticos se han descrito para este tipo de neoplasia, pero no se ha alcanzado un consenso sobre la primera línea de tratamiento de preferencia. Existe evidencia para recomendar el uso de monoterapia con agentes como el metrotexate (MTX) o la actinomicina D (Act D) en pacientes con bajo riesgo. Este tipo de drogas tiene tasas de inducción de remisión de un 50-90%. La variabilidad de respuesta primaria resulta de diferencias en las dosis de los fármacos, el tiempo y la vía de administración, así como la selección de los pacientes. En general, una dosis intramuscular o una infusión intravenosa intermitente de metrotexate semanalmente o bisemanalmente de actinomicina D son menos efectivas que el uso de MTX y Act D por 5 días o MTX/FA (ácido fólinico) por 8 días. Sin embargo, casi todas las pacientes son curadas y se preserva su fertilidad a pesar de las diferencias en la remisión inicial tras la quimioterapia primaria.¹⁵

Los regímenes de tratamiento exactos dependen de los protocolos de la institución específica. La quimioterapia continúa hasta que los niveles de hCG se vuelven normales y haya una remisión de la enfermedad metastásica.⁵

De la NTG de alto riesgo

Pacientes con NTG de alto riesgo (Estadios de FIGO II y III, puntuación >7) deben ser tratados con quimioterapia multiagente con o sin cirugía adyuvante y radioterapia. La terapia multiagente de elección ha cambiado con el paso de los años. En 1980, se encontró que el etopósido era un agente muy efectivo, los regímenes que usaron esta droga en combinación con dosis altas de MTX, FA, Act D, ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO) resultaron en altas tasas de remisión y supervivencia. El régimen EMACO se convirtió en la primera opción





de tratamiento para NTG de alto riesgo debido a su baja toxicidad y alta respuesta completa.¹⁵

Los pacientes diagnosticados con NTG de alto riesgo deben ser manejados por un oncólogo que tenga experiencia en el tratamiento de esta enfermedad. Estas mujeres requerirán una terapia agresiva con agentes quimioterapéuticos y pueden necesitar radioterapia. La tasa de supervivencia a 5 años es del 86%.⁵

CONCLUSIONES

La enfermedad trofoblástica gestacional consta de seis entidades clinicopatológicas las cuales surgen a partir del epitelio trofoblástico de la placenta debido a errores en las diferentes etapas de diferenciación del trofoblasto.

La edad materna en extremos de la vida reproductiva y la historia de un embarazo molar previo son los dos factores de riesgo más importantes para el desarrollo de este padecimiento.

La presentación clínica de la enfermedad trofoblástica gestacional suele estar acompañada de sangrado vaginal anormal y aumento en los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana.

Una vez que se sospecha o se establece el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional se debe realizar un seguimiento de la paciente, con la realización de estudios complementarios para determinar la extensión de la enfermedad.

Actualmente se utilizan el Sistema de Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y la Escala Pronóstica modificada de la Organización Mundial de la Salud para establecer el pronóstico de la enfermedad.

La NTG de bajo riesgo debe ser tratada con quimioterapéuticos en monoterapia, ya sea con metrotexate o actinomicina D, y el grupo de alto riesgo se debe manejar con regímenes de quimioterapia multiagente.

Pese a que estos tumores abarcan menos del 1% de los tumores ginecológicos, representan una patología de potencial maligno que puede afectar a mujeres en edad reproductiva. Es importante tener los conocimientos básicos acerca de su etiología, fisiopatología, clínica, factores pronósticos y tratamiento, ya que si se diagnostica a tiempo y se le da un manejo adecuado se puede llegar a curar.

1. Vitthalrao, S., Aher, V., Gadhiya, S., & Sunil, S. (August 2017). Gestational Trophoblastic Disease - Clinicopathological Study at Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11 (8), 27-30.
2. Seckl, M., Sebire, N., & Berkowitz, R. (August 2010). Gestational Trophoblastic Disease. *The Lancet*, 376, 717-729.
3. Devita, V., Lawrence, T., & Rosenberg, S. (2015). *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (10th Edition). Wolters Kluwer Health. 1069.
4. Lurain, J. (December 2010). Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease,





- and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , 203 (6), 531-539.
5. Monchek, R., & Wiedaseck, S. (May 2012). Gestational Trophoblastic Disease: An Overview. *Journal of Midwifery & Women's Health* , 57 (3), 255-259.
 6. Hui, P., Buza, N., Murphy, K., & Ronnette, B. (January 2017). Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis . *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease* , 12, 449-485.
 7. Osborne, R., & Dodge, J. (June 2012). Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* , 39 (2), 195-212.
 8. Mao, T., Kurman, R., Huang, C., Lin, M., & Shih, I. (November 2007). Immunohistochemistry of Choriocarcinoma, An Aid in Differential Diagnosis and in Elucidating Pathogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology* , 31 (11), 1726-1732.
 9. Horowitz, N., Goldstein, D., & Berkowitz, R. (January 2017). Placental Site Trophoblastic Tumors and Epithelioid Trophoblastic Tumors: biology, natural history and treatment modalities. *Gynecologic Oncology* , 144 (1), 208-214.
 10. Ming, I. (July 2007). Gestational Trophoblastic Neoplasia-Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets. *The Lancet Oncology* , 8, 642-650.
 11. Melamed, A., et al. (October 2016). Effect of Race/Ethnicity on Risk of Complete and Partial Molar Pregnancy after Adjustment for Age. *Gynecologic Oncology* , 143 (1), 73-76.
 12. Shaaban, A., et al. (March-April 2017). Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features . *RadioGraphics: The journal of continuing medical education in radiology* , 37 (2), 681-700.
 13. Goldstein, D., & Berkowitz, R. (February 2012). Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia . *Hematology Oncology Clinics of North America* , 26 (1), 111-131.
 14. El-Helw, L., & Hancock, B. (August 2007). Treatment of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *The Lancet Oncology* , 8, 715-724.
 15. Gueye, M., et al. (2016). Diagnosis, Treatment and Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *International Journal of MCH and AIDS* , 5 (2), 112-118.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

