



Enfermedad trofoblástica gestacional

Germán García Soto

Ginecólogo Oncólogo Instituto Nacional de Cancerología
Docente Universidad de Antioquia

Definición

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), se define como una complicación poco común de la gestación con proliferación anormal del tejido trofoblástico; es una entidad maligna rara en la especie humana. Incluye un amplio espectro que va desde patologías benignas como la mola hidatidiforme, hasta patologías malignas como el coriocarcinoma o la mola invasora (1).

En general corresponde a la degeneración hidrópica del trofoblasto, con edema de las vellosidades y en las que puede haber proliferación y atipias (2).

Cualquier tipo de evento obstétrico puede terminar en la formación de ETG y no es exclusivo del embarazo que cursa con mola hidatidiforme (3).

Desde el punto de vista histológico se han definido de manera clásica las lesiones benignas como mola completa y mola parcial y las lesiones malignas o neoplasia trofoblástica gestacional como coriocarcinoma, mola invasora y tumor trofoblástico del lecho placentario aunque, como veremos posteriormente, esta clasificación simple se hace más compleja en la medida que se avanza en el conocimiento (4).

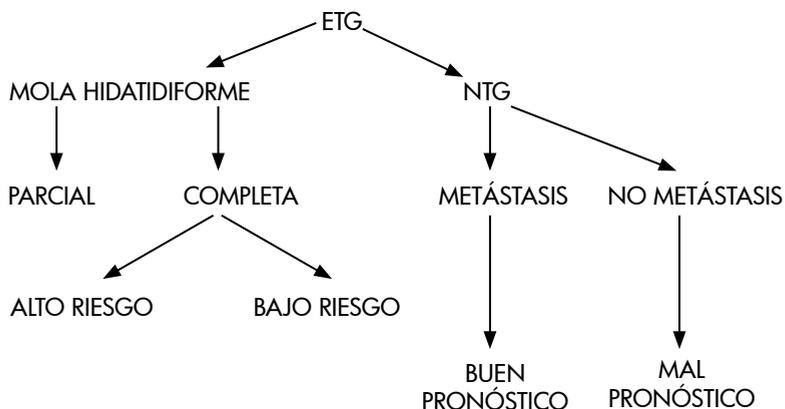
Es importante resaltar una diferencia básica entre la mola parcial y la mola completa y es la presencia de tejido fetal en la primera que puede cursar con un feto con malformaciones como sindactilia de manos y pies, explicadas por trisomías asociadas.

Las entidades malignas como el coriocarcinoma y la mola invasora, se caracterizan por su capacidad de invadir los tejidos y hacer metástasis, cuyos principales sitios de asiento son el pulmón, la vagina y el hígado (5).

Clasificación

Para facilitar la comprensión de este grupo de entidades clínicas, considero de gran utilidad el siguiente esquema (figura 1). Ubicados en el esquema sabemos a qué situación nos estamos enfrentando y cómo debemos tratarla.

Figura 1. Clasificación enfermedad trofoblástica gestacional



NTG incluye: coriocarcinoma, mola invasora, tumor trofoblástico del lecho placentario, sitio placentario exagerado, nódulo del sitio placentario.

Es importante definir desde el inicio si la mola es de bajo riesgo o alto riesgo a fin de considerar el uso de quimioterapia profiláctica en casos muy seleccionados (6 y 9) (tabla 1).

Tabla 1. Mola de alto riesgo

Niveles de bHCG mayores de 100.000 mIU/mL
Crecimiento uterino exagerado para la edad gestacional
Quistes tecaluteínicos > 6 cms
Enfermedades médicas asociadas (HIE, hipertiroidismo)
Edad en los extremos de la vida reproductiva

Para definir si la entidad es una mola hidatidiforme o una neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), lo cual implica enfoques completamente diferentes, se usan los criterios de la FIGO (7) (tabla 2).

Tabla 2. Neoplasia trofoblástica gestacional

Incremento en bHCG mas de 20% en tres titulaciones semanales consecutivas
Comportamiento "meseta" o aplanamiento, descenso de menos del 10% en tres titulaciones semanales consecutivas
bHCG mayor de 20.000 a la cuarta semana posevacuación
Niveles persistentes de bHCG a los seis meses posevacuación
Diagnóstico histológico de coriocarcinoma

Una vez que se define que se trata de una NTG, se debe clasificar si es de buen o de mal pronóstico, a fin de definir el tipo de quimioterapia que debe recibir; para esto usamos los criterios de Hammond (tabla 3) o los de la OMS (tabla 4) y en último lugar se define el estadio de la enfermedad usando el sistema de clasificación de la FIGO (tabla 5) (8).

Tabla 3. Clasificación de Hammond

NTG no metastásica
NTG metastásica de buen pronóstico: corta duración (menos de 4 meses del embarazo), bajos niveles de bHCG pretratamiento (menos de 100.000 mIU/mL o menos de 40.000mIU/mL), no metástasis a cerebro o hígado, no quimioterapia previa.
NTG metastásica de mal pronóstico: larga duración (más de 4 meses del embarazo), altos títulos de bHCG pretratamiento, metástasis a cerebro o hígado, quimioterapia previa, embarazo de término.

Tabla 4. Clasificación de la OMS

Parámetro	Puntaje			
	0	1	2	4
Edad	- 39	más de 39	-	-
Antecedente obstétrico	mola	aborto	término	-
(Embarazo anterior) Intervalo desde el embarazo	-4	4-6	7-12	más de 12
bHCG pretratamiento	-1000	1000-10000	100000	más
Tamaño del tumor	3-4	5		
Sitio de las metástasis	pulmón	bazo	TGI	hígado-pulmón
Número de metástasis	0	1-4	4-8	más de 8
Quimioterapia previa	-	-	mono	2 ó + drogas

Puntaje total 0-6: buen pronóstico; 7 o más: mal pronóstico.

Utilizando de manera adecuada estos sistemas de clasificación podemos saber claramente que tipo de paciente estamos enfrentando y cual debe ser la mejor manera de tratarla.

Tabla 5. Clasificación de la FIGO

ESTADOS
Estado I: enfermedad confinada al útero.
Estado II: enfermedad fuera del útero pero en estructuras genitales: anexos, vagina, ligamento ancho.
Estado III: enfermedad que se extiende a los pulmones.
Estado IV: metástasis a otros sitios.
SUBESTADOS
A. Sin factores de riesgo.
B. Un factor de riesgo.
C. Dos factores de riesgo.
FACTORES DE RIESGO
1. bHCG mayor de 100000mIU/mL
2. Duración de la terminación del embarazo al diagnóstico más de 6 meses.

Epidemiología

La ETG es una entidad rara con grandes variaciones geográficas en su incidencia. Se describen tasas de incidencia que oscilan entre 0,2/1000 embarazos en Paraguay hasta 9,9/1000 embarazos en Indonesia. Es de resaltar que las incidencias más altas las presentan países asiáticos como Indonesia, Malasia, Filipinas y Japón. En Estados Unidos la incidencia es de 1,1/1000 embarazos y en Europa de 0,7/1000 (9) y (10).

En relación con los factores de riesgo asociados a esta enfermedad se destacan: edad materna, RR 1,5 y 5,2 para menores de 20 años y mayores de 40 respectivamente; uso de anovulatorios RR 1,1-2,6; embarazo molar previo RR 16; nivel educativo RR 2,6 para más de 12 años de educación; tabaquismo RR 2,2; alta ingesta de vitamina A RR 0,6 (9).

Presentación clínica

Mola parcial: esta entidad pasa inadvertida en la mayoría de los casos ya que cursa como un aborto incompleto, asociado especialmente a sangrado vaginal y anemia. Debido a su composición cromosómica triploide (69 cromosomas) con un set extra de cromosomas provenien-

tes del padre, puede presentar restos fetales o un feto con estigmas de triploidía como sindactilia y otras malformaciones.

Esta entidad tiene un comportamiento benigno en la mayoría de los casos y el riesgo de transformación maligna está alrededor del 4% (11).

Mola completa: su composición cromosómica es 46XX en el 90% de los casos y 46XY en el 10%. Todos los cromosomas son de origen paterno ya que el óvulo estaba vacío y el espermatozoide duplicó su material genético (4). El cuadro clínico clásico incluye sangrado vaginal (97%), anemia, crecimiento uterino exagerado (51%), toxemia (27%), hiperémesis, hipertiroidismo, quistes tecaluteínicos (50%) y niveles altos de bHCG (12).

Con el advenimiento de ayudas tecnológicas como el ultrasonido y las pruebas ultrasensibles para determinar niveles de bHCG, cada vez los diagnósticos son más tempranos y se aprecian menos aquellos signos y síntomas clásicos.

El riesgo de transformación maligna es significativo y está alrededor del 15% al 20% si no cursa con factores de riesgo, pero asciende al 30% si presenta alguno de éstos, situación en la cual debe considerarse el uso de quimioterapia profiláctica en casos muy seleccionados según las características sociales y culturales de la paciente (13).

Características patológicas y citogenéticas de la mola hidatidiforme parcial y completa

Característica	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46XX (90%)	Triploide (90%)
Tejido fetal	Ausente	Presente
Edema vellosidades	Extenso	Limitado
Hiperplasia	Extensa	Limitada

Diagnóstico

El diagnóstico de la ETG no es difícil si sumamos elementos del interrogatorio, el examen físico y las ayudas como el ultrasonido y los niveles de bHCG. En el sangrado vaginal puede verse material vesicular y en la ecografía se describe un patrón en tormenta de nieve. Esto, sumado a la presencia del crecimiento uterino exagerado y niveles especialmente altos de bHCG, configuran el diagnóstico del embarazo molar (5).

No se insiste demasiado en la importancia de un buen seguimiento postratamiento de la enfermedad molar que permita hacer oportunamente el diagnóstico de la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), lo cual implica un verdadero riesgo de metástasis y muerte y por lo tanto exige un tratamiento con quimioterapia agresivo (ver tabla 2). No sobra recordar que no se requiere el estudio histopatológico para definir que tipo de NTG estamos enfrentando y por lo tanto debemos **evitar las biopsias de lesiones que apreciemos externamente** por el alto riesgo de sangrado severo que implican con lo cual podríamos agravar la situación.

Tratamiento

Para el tratamiento inicial del embarazo molar se requiere una serie de estudios que permitan descartar la presencia de metástasis: rayos X de tórax, ecografía abdomino-pélvica, pruebas de función hepática y renal y hemoleucograma. Posteriormente se procede a la evacuación uterina con dispositivos de aspiración manual endouterina o dilatación y curetaje o previa inducción con oxitocina en edades gestacionales más avanzadas, usualmente después de la semana 12.

Es importante subrayar que en mujeres de más de 40 años se recomienda la histerectomía con mola *in situ*, a fin de disminuir el riesgo de secuelas malignas.

En relación con el tratamiento de la NTG, este dependerá de si se trata de una enfermedad metastásica o no y si es de buen pronóstico o mal pronóstico (ver tablas 3 y 4), así como de su estadio según la clasificación de la FIGO (ver tabla 5) (15).

Para definir la magnitud del compromiso es necesario realizar algunos exámenes: rayos X de tórax, TAC de tórax, TAC de cráneo, ultrasonido abdomino-pélvico, pruebas de función hepática, renal, hemoleucograma.

Es importante mencionar que para el tratamiento de la NTG no se requiere la documentación histológica y éste no varía por tipo histológico, es decir, coriocarcinoma, mola invasora, etc.

Las pacientes con NTG no metastásica son adecuadamente tratadas con monoquimioterapia con metotexate, con índices de curación del 70-80%. La histerectomía no es parte esencial del tratamiento aunque puede disminuir el número de ciclos de quimioterapia (14).

Las pacientes con NTG metastásica de buen pronóstico son exitosamente tratadas con metotexate o actinomicina, de manera similar a la no metastásica.

Para las pacientes con NTG metastásica de mal pronóstico se requiere tratamiento con poli-quimioterapia con esquemas que combinan etopósido, metotexate, ciclofosfamida, actinomicina y vincristina; el esquema estándar combina los medicamentos del régimen EMA-CO con lo cual se logran remisiones completas hasta en el 75% de los casos. En general se administran dos ciclos más después de la normalización de los niveles de bHCG.

En relación con las metástasis cerebrales y hepáticas, las cuales tienen alto riesgo de sangrado, se recomienda administrar radioterapia concurrente con quimioterapia, a fin de evitar hemorragias agudas que puedan dar al traste con la vida o dejar secuelas lamentables (14).

Seguimiento

Tan importante como el tratamiento adecuado es un seguimiento estrecho de estas pacientes, lo cual permite detectar rápidamente el comportamiento desfavorable de la enfermedad y poder hacer intervenciones oportunamente. Esto incluye:

- Consejo sobre anticoncepción por un año.
- Niveles de bHCG cada semana hasta tener 3 negativos.
- Niveles de bHCG mensual hasta completar un año de seguimiento.
- Rayos X de tórax al finalizar el seguimiento
- Ultrasonido temprano en un nuevo embarazo.
- Estudio anatomopatológico de la placenta en un embarazo subsecuente.
- bHCG 6 semanas después de finalizado el embarazo posterior.

Embarazos posteriores

El riesgo de repetir la ETG en un nuevo embarazo es del 1%, es decir, 10 veces mayor que el de la población general en Estados Unidos. Se reporta 76% de nacidos vivos, 10% de partos pretérmino y 10% de pérdidas.

En embarazos posteriores es recomendable realizar una ecografía del primer trimestre, enviar la placenta a estudio histológico y deter-

minar los niveles de bHCG 6 semanas después del parto, todo ello para verificar que no se produjo nuevamente la ETG (16).

Referencias bibliográficas

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Neoplasia. In: Practical Gynecologic Oncology. 615-638. Berek JS, Hacker NS. 3 Ed. Lippincott Williams y Wilkins. Philadelphia. 2000.
2. Bentley R. Pathology of the gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 46(3): 513-22. 2003.
3. Ngan S, Seckl M J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. Curr opin oncol 19: 486-491. 2007
4. Smith H O. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. Clinical obstetrics and gynecology, 46 (3): 541-556. 2003.
5. Disaia PJ, Creasman WT. Gestational Trofoblástico neoplasia. In: Clinical Gynecologic Oncology. 185-210. Disaia PJ, Creasman WT. 6 Ed. Mosby, inc. St. Louis Missouri. 2002.
6. Soper J T. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. Clinical obstetrics and gynecology, 46 (3): 570-578. 2003.
7. Carney M E. Treatment of low risk gestational trophoblastic disease. Clinical obstetrics and gynecology, 46 (3): 579-592. 2003.
8. Hancock B W. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. Best practice and research clinical obstetrics and gynecology, 17 (6): 869-883. 2003.
9. Steigrad S J. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. Best practice and research clinical obstetrics and gynecology, 17 (6): 837-847. 2003.
10. Smith HO. Gestacional trophoblastic disease epidemiology and trends. Clin Obstet Gynecol. 46(3): 541-56. 2003.

11. Cheung A N. Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best practice and research clinical obstetrics and gynecology, 17 (6): 849-868. 2003
12. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. Best practice and research Clinical Obstetrics and Gynecology. 17(6): 885-892.2003.
13. Hurteau JA. Gestacional trophoblastic disease: Management of hydatidiform mole. Clin Obstet Gynecol. 46(3): 557-69.2003
14. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. 103(6): 1365-77.2004.
15. Goldstein DP. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors. Jour reprod med. 43(1): 38-43.1998.
16. Garner E. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. Best practice and research clinical obstetrics and gynecology, 17 (6): 959-968. 2003.