

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 14

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA

CORIOCARCINOMA ESTUDIO RETROSPECTIVO  
DE 10 AÑOS EN EL C. H. "20 DE NOVIEMBRE".

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el título de  
**GINECOBSTETRICIA**  
P R E S E N T A :

**DRA. MA. IRAIS ARZATE AGUILAR**

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE FRANCISCO CERVANTES CHAVEZ

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pag.
I.- INTRODUCCION	1
II.- OBJETIVOS	3
III.- GENERALIDADES	4
1.- Historia	4
2.- Epidemiología	7
3.- Anatomía patológica	8
4.- Diseminación del tumor	10
5.- Datos clínicos	11
6.- Diagnóstico	13
7.- Etapas	17
8.- Tratamiento	20
9.- Seguimiento de las pacientes	33
IV.- MATERIAL Y METODOS	34
V.- RESULTADOS	35
VI.- ANÁLISIS Y COMENTARIOS	52
VII.- CONCLUSIONES	58
VIII.- BIBLIOGRAFIA	60

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

Las neoplasias malignas de la gestación se forman en el trofoblasto del embarazo humano, como tales son injertos de tejido - coriónico fetal maligno en el huésped materno.

Actualmente la Unión Internacional contra el Cáncer recomienda que - las enfermedades trofoblásticas sean divididas en metastásicas y no- metastásicas, en el primer grupo se incluye la mola invasora y el - coriocarcinoma, en el segundo grupo las molas.

El coriocarcinoma está caracterizado por tejido trofo- blástico neoplásico compuesto por cito y sincitiotrofoblasto que ha perdido su capacidad para formar estructuras vellosas normales.

El coriocarcinoma gestacional puede ser secuela de cual- quier tipo de embarazo humano, pero el acontecimiento gestacional - previo más común es la mola hidatiforme que se diagnóstica alrededor de la mitad de las pacientes que después resultan tener coriocarcino- ma. El resto de los coriocarcinomas ocurren después de aborto, embara- zos de término o ectópicos.

La historia natural de tumor trofoblástico persistente- puede seguir tres vías: regresión espontánea, invasión local, y dise- minación a distancia (4).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

.....2

Desde la introducción de la quimioterapia sistémica - en 1956, las neoplasias trofoblásticas de la gestación se ha convertido en uno de los estados ginecológicos malignos más curables. Esto - sucedió en particular merced a la sensibilidad intrínseca de estos - tumores a ciertos agentes antineoplásicos, al eficaz empleo de ensa- yos sensibles para la Gonadotropina coriónica humana y la identifica- ción de factores de alto riesgo que permiten individualizar el trata- miento.

Ya que este tipo de tumores malignos afectan a muje- res jóvenes en edad reproductiva y que en todas las ocasiones existe un evento obstétrico previo está en manos del ginecobstetra la sospe- cha inicial del diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad trofo- blástica sin apariencia de malignidad, así como la remisión oportuna al servicio de Oncología de aquellas pacientes con evidencia de malignidad o bien que tengan factores de alto riesgo para malignización.

Se revisaron los expedientes de las pacientes con - diagnóstico de Coriocarcinoma en los últimos diez años en nuestro - Centro Hospitalario " 20 de Noviembre", asimismo se hizo una revisión bibliográfica sobre este tema, se comparan las estadísticas biblio- gráficas en cuanto a frecuencia, presentación y resultado de trata- miento con las presentadas en la Literatura Mundial.

OBJETIVOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Conocer la incidencia de coriocarcinoma en el Centro Hospitalario " 20 de Noviembre ".
- Conocer los antecedentes que en nuestro medio pueden ser de importancia para la presentación de esta patología.
- Conocer cuales son los métodos diagnósticos usados más frecuentemente.
- Conocer la incidencia de curación con los protocolos de tratamiento establecidos y como se han manejado los casos de pacientes que ha habido resistencia a los quimioterápicos habitualmente usados.

4

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

GENERALIDADES

1.- HISTORIA.-

Seguramente las enfermedades del trofoblasto son conocidas desde la más remota antigüedad.

Actius en el siglo VI usó al parecer por primera vez el término hidratide para clasificar a esta lesión placentaria, posteriormente diversos autores se ocuparon del tema, pudiendo considerarse que esta etapa de conocimiento preliminar termina con los estudios de Marchand en 1885 quien introdujo el término corioepitelioma y demostró que correspondía a un tumor maligno derivado del trofoblasto embrionario. Este mismo autor tres años después consideraba la proliferación trofoblástica como el punto de partida de la mola hidratiforme.

Aquí se inicia una segunda etapa que tiende a la precisión de los conceptos clínicos y anatómicos. Teacher en 1903 revisa 192 casos de tumores coriales y Ewing en 1910 publica un trabajo que tuvo gran influencia en el que hacia ver " que la relación entre las estructuras histológicas y el pronóstico es extremadamente insegura ". Ewing usó el término genérico de corioma y en él incluyó la mola hidratiforme, la endometritis sincitial el coriocadenoma destruens y el coriocarcinoma. La extensa revisión de Meyer en 1930 para la enciclo-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

...5

pedia de Henke y Lubarsh actualiza los conocimientos patológicos --  
hacia ese año pero no añade datos esenciales.

La tercera etapa del conocimiento de estos tumores de  
que llega hasta nuestros días se caarakteriza por la correlación --  
de los hechos anatómicos con los funcionales y en particular con --  
los fenómenos hormonales e inmunológicos (13).

En 1927 Asheim y Zondek demostraron la actividad gono  
dotrópica de la mujer embarazada pero su origen citotrofoblástico no  
se demostró en forma evidente hasta que se pudo obtener secreción --  
hormonal por placenta cultivada en el año de 1948 por Stewart y cols.  
En 1946 se estableció en Baltimore el registro de coriocarcinoma --  
dirigido por Novak. (33).

Antes del advenimiento de la quimioterapia, el único-  
tratamiento efectivo para las neoplasias trofoblásticas del embarazo  
era la cirugía y ocasionalmente sólo en forma paliativa la radioterapi  
a. Aún cuando el tumor estuviera únicamente confinado al útero, --  
aparentemente solamente el 40% podía ser curado mediante histerecto-  
mía. En la era prequimioterápica las pacientes con metastasis tenían-  
sobrevida de menos del 10% a un año. En 1936 Lee, Hertz y Spencer --  
reportaron regresiones completas de coriocarcinoma metastásico en tres  
mujeres tratadas con metrotexate. Cinco años después Hertz y cols --

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

mostraron un 47% de remisiones completas en 53 pacientes con neoplasias trofoblásticas de la gestación metastásicas tratadas con quimioterapia (4).

Actualmente el índice de curación según los diversos autores consultados se encuentra entre el 90 y 100%, dependiendo de los factores de riesgo incluidos en los antecedentes de la paciente y la oportunidad del tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

...7

2.- EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de enfermedades trofoblásticas del embarazo varían significativamente en todo el mundo, esto es 7 a 10 veces más frecuente en Asia que la incidencia reportada en Europa y Norteamérica. Se han mencionado factores nutricionales y socioeconómicos como posibles causas de la gran incidencia de ésta patología en el Oriente. Acosta Sison estudió la dieta de pacientes con embarazos molares encontrando que los filipinos pobres cuya dieta consistía básicamente en trigo y pescado, tenían una incidencia de mola de 1:200 embarazos (4), en 1980 Nakano reporta 5.3% de coriocarcinoma de una serie de 342 casos estudiados por enfermedad trofoblástica en Wayakama Japón (17). Para EEUU se acepta una incidencia de 1 para cada 40 000 embarazos (37).

En México no se cuenta con reportes de series grandes que permitan hacer una estadística adecuada. Los tumores trofoblásticos de la gestación se han visto más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años, así se sospecha que la causa sea un óvulo defectuoso y que las molas que se presentan en estas pacientes tengan un alto índice de malignidad por una mutación de cromosomas genéticamente homólogos (8) (35).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN
------------------------------

Hammond demostró que las pacientes con gestaciones - de término tienden más a adquirir la enfermedad metastásica esto - lo atribuyó a la depresión de la inmunidad celular y al aumento de - los factores bloqueantes de la inmunidad que se suele observar en el tercer trimestre del embarazo (15).

### 3.- ANATOMIA PATOLOGICA:

Este tumor en extremo maligno procede del trofoblasto. Puede considerarse un carcinoma del epitelio coriónico aunque por su crecimiento y sus metastasis se comporta a menudo como un sarcoma. En el coriocarcinoma es muy acentuada la tendencia del trofoblasto - normal al crecimiento y erosión de los vasos sanguíneos. El cuadro - macroscópico característico corresponde a la de una masa de crecimien - to y rápido que invade tanto el músculo uterino como los vasos sangui - neos con zonas de hemorragia y necrosis. El tumor es de color rojo - oscuro o purpúreo y de aspecto desagradable o friable. Si afecta al endometrio las hemorragias, las necrosis y la infección de la superfi - cie suelen ser precoces. Masas de tejido incluidas en el miometrio - pueden extenderse hacia el exterior y aparecer sobre el útero en forma de nódulos irregulares oscuros que finalmente penetran en el perito - neo.

En el examen microscópico se observan columnas y láminas de trofoblasto que penetran en el músculo y vasos sanguíneos a veces en forma de plexos y otras en completa desorganización entremezclados con sangre coagulada. El dato diagnóstico más importante del coriocarcinoma es la ausencia del patrón de vellosidades. (37).

La principal contribución del diagnóstico anatomopatológico es que documenta la presencia de un tumor que entra en la amplia clasificación de las neoplasias trofoblásticas de la gestación. Aunque el pronóstico de la paciente puede ser influido en cierta medida por la histología tumoral la actividad biológica del tumor se establece mejor monitoreando los niveles de HCG y siguiendo la evolución clínica sin depender de las connotaciones diagnósticas y pronósticas del material patológico (32).

Herting y Sheldon dividen la mola hidatiforme en seis grupos patológicos basados en la diferenciación celular, actividad mitótica, cantidad de trofoblasto, patrón de crecimiento e invasión vascular al estroma. Al correlacionar la apariencia histológica no fue absoluta ni constante. Algunos tumores anaplásicos tienen un curso indolente, mientras que algunos tumores bien diferenciados se-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

..10

comportan agresivamente. Recientemente Deling, Dish y cols correla-  
cionaron la patologia de las neoplasias trofoblásticas con gran —  
actividad mitótica, atipia nuclear y crecimiento citotrofoblástico  
compacto, con la respuesta terapéutica, y mostraro que estos tumo-  
res requerían quimioterapia más intensa para obtener una remisión—  
completa y sostenida. La ausencia de capa fibrinoide e infiltra —  
ción linfocítica se asocia con la resistencia a la quimioterapia (4).

#### 4.- DISEMINACION DEL TUMOR:

El tumor permanece localizado al útero pero algunas  
células tumorales viables pueden perforar el miometrio y serosa del  
útero, este subinvoluciona y persiste una hemorragia transvaginal —  
con elevaciones de gonadotropina coriónica, pueden ocurrir complica-  
ciones con hemorragia intraperitoneal o erosión de los vasos uteri-  
nos en los tumores trofoblásticos uterinos invasores.

La diseminación a distancia puede ocurrir en 5% de pacientes des—  
pués de la evacuación de un embarazo molar y en aproximadamente —  
1: 40,000 abortos o embarazos ectópicos, la diseminación se lleva a  
cabo por via hematógica.

Según el Centro de Enfermedades Trofoblásticas de—  
Nueva Inglaterra los sitios metastásicos más frecuentes son los —

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

...11

siguientes: Pulmón 80%, vagina 30%, pelvis 20%, cerebro 10%, hígado 10%, intestino, riñón y bazo menos del 5%, otros sitios menos del 5%. Williams describe 75% a pulmones y 50% a vagina.

5.- DATOS CLINICOS.

El coriocarcinoma suele aparecer a continuación de una mola hidatiforme, de un aborto o de un embarazo molar, excepto en los casos de mola no son frecuentes las manifestaciones de malignidad inmediatamente después del embarazo. El signo más común aunque no constante de la enfermedad es la hemorragia irregular después del puerperio inmediato, acompañado de subinvolución. La hemorragia puede ser continua o intermitente, con salida de sangre brusca y a veces masiva, la perforación uterina que causa la enfermedad puede ocasionar hemorragia intraperitoneal. La propagación al parametrio puede causar dolor y fijación que hagan pensar en una enfermedad inflamatoria, el proceso suele ir acompañado de una infección secundaria.

Se debe estar alerta hacia la posibilidad de enfermedad trofoblástica en una paciente en que se sospeche amenaza de aborto que se acompañe de toxemia temprana o cuyo tamaño uterino no concuerde con la edad gestacional.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

...12

Ocasionalmente es difícil reconocer el evento obstétrico previo a la enfermedad trofoblástica, en 1980 Dougherty (5) - describió el caso de una mujer postmenopáusica con coriocarcinoma - metastásico, Novak describe el caso de una paciente de 17 años sin antecedente de gestación reconocida, la cual presentó coriocarcinoma metastásico. Matsume reportó en 1961 un caso de coriocarcinoma que se presentó después de 9 años de una histerectomía subtotal con regresión espontánea posterior de las metastasis pulmonares. Parajonthy describe otro caso que se presentó 12 años después de una histerectomía (10).

En muchos casos la primera manifestación del proceso son las lesiones metastásicas, las cuales pueden encontrarse en vulva, o vagina, en otras ocasiones la paciente presenta hemoptisis como primera manifestación, lo que lleve a descubrir metastasis pulmonares. Ocasionalmente no es posible encontrar tumor a nivel de útero o en la pelvis sino únicamente las metastasis. En toda mujer en edad de procrear en que se encuentran metastasis inexplicables - sospeche enfermedad trofoblástica.

La asociación clínica de hipertiroidismo con tumores trofoblásticos es un hecho conocido. Curry y cols mencionaron

## TESIS CON FALLA DE ORIGEN

...13

un 3% de casos en la mola hidatiforme (32). En 1979 Norwood reportó el noveno caso de asociación de tirotoxicosis asociada con coriocarcinoma (21).

Las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo suelen ponerse de manifiesto en la fase inicial del proceso de enfermedad y se asocian con un título extremadamente alto de gonadotrofina coriónica. Los síntomas de hipertiroidismo suelen ceder tras la evacuación del útero, y en las enfermedades metastásicas los síntomas se resuelven a medida que el título de GCH disminuye. El síndrome hipermetabólico en pacientes con coriocarcinoma secundario a la tirotoxicosis se puede deber a la actividad de la gonadotrofina que simula la acción de la TSH o a la producción de tirotrófina molar por el tumor (21) (26) (30).

### 6.- DIAGNOSTICO.

El diagnóstico se basa en el estudio histopatológico el diagnóstico radiológico que incluye US, isotopos y determinación de HCG.

a) Estudio histopatológico: La interpretación del tejido trofoblástico después de un embarazo en otros sentidos normal, o junto con éste puede ser por demás difícil. También se presta a confusión-

diagnóstica la similitud histológica entre la imagen trofoblástica del embarazo humano muy inicial y la del coriocarcinoma. Por lo general si se realiza una búsqueda muy detenida se reconoce la trama de la vellosidad característica del tejido del embarazo normal inicial. En todas estas situaciones confusas la determinación de la HGC contribuyo mucho a esclarecer el diagnóstico y a documentar la necesidad de emprender tratamiento. (32).

b) Estudios radiológicos: La posibilidad de visualizar el tumor es útil, en el pasado ello se logró de forma principal por la arteriografía, sin embargo persisten dudas acerca de la hipervascularización y al teñido que caracteriza al coriocarcinoma, desde el punto de vista angiográfico parece probable que los hallazgos arteriográficos in vivo NO se deban a la vascularización tumoral y al teñido del mismo sino a una intensa reacción decidual del útero propiamente dicho. La mayor vascularización de todo el útero con tejido trofoblástico constituye una seria desventaja para el uso de la arteriografía ya que daría origen a que otros cuadros no malignos simulen coriocarcinoma.

c) Determinaciones de Gonadotropina coriónica humana. Todos los tumores trofoblásticos producen gonadotropina coriónica hu-

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

...15

mana, la cual es directamente proporcional al número de células tumorales viables, de allí que los títulos de GCH pueden ser utilizados como indicadores sensibles y específicos de la respuesta terapéutica y como indicadores de la presencia o ausencia de células tumorales.

La GCH es una glucoproteína producida por las células trofoblásticas aproximadamente 10 días después de la concepción (Wilde 1969). Recientemente se ha delucidado su estructura y la secuencia de aminoácidos, la GCH es un dímero de peso molecular aproximado de 28 000 compuesto de subunidades Alfa y Beta (Bahl y cols 1972), Morgan y Canfield 1971), las subunidades alfa no son específicas, siendo compartidas por la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona estimulante del tiroides. Las subunidades beta son únicas en la GCH. (33).

Los ensayos biológicos, inmunológicos y radioinmunológicos para GCH - revisten una importancia trascendental para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con enfermedad trofoblástica, los métodos de cuantificación son variables.

Los primitivos ensayos para determinar GCH en el suero o en la orina se realizaban con animales pequeños y dependían de la actividad biológica

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

gica del material. Tales ensayos comprendían la pesada del útero de la rata y la hiperemia de la prostata ventral y el ovario. La reacción de Klinefelter basada en el peso del útero de la ratona y de la rata con muestras de orina de 24 horas, concentradas con caolín permiten detectar GCH y también LH y FSH hipofisarias.

Estos estudios insumen mucho tiempo y son costosos pero son sensibles y confiables. Los inmunoensayos (pruebas de embarazo) se han adoptado en gran escala como empresa comercial. Las pruebas inmunológicas de embarazo sólo dan resultados positivos cuando hay más de 500 a 1 000 UI por litro de orina, pero no se extienden hacia abajo hacia la gama normal de la LH hipofisaria ni hasta los niveles de detectabilidad más bajos para GCH en pacientes con enfermedad trofoblástica. Por lo tanto las pruebas para embarazo pueden ser útiles si son positivas pero no si son negativas.

Hace poco se aplicaron los radioinmunoensayos a la medición de la GCH en el suero y la orina. Los primeros radioinmunoensayos daban reacción cruzadamente GCH y LH hipofisaria. Vaitukaitas y cols describieron una técnica de radioinmunoensayo, la cual se utiliza en la actualidad en la mayoría de centros de estudios de enfermedades trofoblásticas, este método permite cuantifi-

car GCH aún en presencia de LH. La sensibilidad de este ensayo es - apropiada para detectar niveles muy bajos de GCH (menos de 5 Mu I/ml de modo que es el método indicado para hacer el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de pacientes sospechosas de enfermedad trofoblástica. (32).

Los títulos de GCH por lo general remiten de 8 a 10 -- semanas posterior a la evacuación de un tumor trofoblástico benigno, sin embargo aproximadamente 25% de los casos con embarazo molar -- los títulos de GCH requieren un período más largo de tiempo en el -- cual disminuyen progresivamente hasta niveles normales, este período de tiempo puede ir de 14 a 16 semanas.

#### 7.- ETAPAS:

Ya que es difícil correlacionar la patología con el pronóstico la Unión Internacional contra el Cáncer recomienda que las - pacientes deben ser clasificadas con respecto a a la evidencia de - compromiso metastásico o no metastásico.

Los investigadores en este campo clasifican a los pacientes en los de bajo y alto riesgo basados en la extensión y duración de la enfermedad y recomiendan terapéutica de acuerdo a esos factores de riesgo. Existen dos clasificaciones utilizadas ambas en la actualidad.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

CLASIFICACION DE HAMMOND.

(Centro Regional de Sudeste para Enfermedades Trofoblásticas, Universidad del Duke). (32).

PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTASICA DE PRONOSTICO MALO.

- 1.- Metastásis encefálicas
- 2.- Metastasis hepáticas
- 3.- Título de GCH beta sérica mayor de 40 000 UI/ml (en este momento de la enfermedad y no antes), o gonadotropina coriónica mayor de 100 000 UI por mililitro.
- 4.- Una quimioterapia importante e infructuosa realizada con anterioridad.
- 5.- Síntomas de malignidad de más de 4 meses
- 6.- Coriocarcinoma después de una gestación a término.

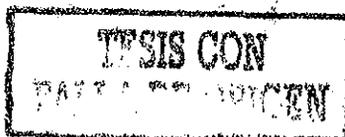
Se considera que todas las otras pacientes con enfermedad metastasica demostrada al evaluar la etapa entran en la categoría de enfermedades trofoblásticas de pronóstico BUENO.

Recientemente en el Centro de Enfermedades Trofoblásticas de Nueva Inglaterra adoptaron un nuevo sistema de estadios el cual se delinea en el siguiente cuadro: (4).

ESTADIO 0

EMBARAZO MOLAR

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- a) De bajo riesgo
- b) De alto riesgo

ESTADIO I	ENFERMEDAD TROFOBLASTICA CONFINADA AL CUERPO UTERINO.
ESTADIO II	METASTASIS A PELVIS O VAGINA
ESTADIO III	METASTASIS A PULMON
ESTADIO IV	METASTASIS A DISTANCIA

El estadio 0 se refiere a el embarazo molar y es dividido en un grupo de bajo y un grupo de alto riesgo. El embarazo molar de bajo riesgo está caracterizado por niveles séricos de GCH menores de 100000 - UI/ml, tamaño uterino igual o mas pequeño que la fecha de gestación, quiste ovárico menor de 6 cms, ausencia de otros factores epidemiológicos o metabólicos asociados. Las pacientes con embarazo molar de alto riesgo están caracterizados por niveles séricos de GCH por arriba de GCH por arriba de 100 000 UI útero más grande que la fecha de gestación y tamaño ovárico de 6 cms y factores metabólicos y epidemiológicos asociados.

De vista reporta un 75% de las pacientes con estadio I con mola invasora, y un 25% con coriocarcinoma invasor. El estadio II incluye pacientes con evidencia de enfermedad localizada fuera del útero ya



sea en vagina o en estructuras pélvicas incluyendo anexos y peritoneo 60% de estas pacientes tienen coriocarcinoma metastásico y 40% mola invasora de metastasis pulmonares con o sin lesiones uterinas - pélvicas o vaginales. El estadio IV las pacientes tienen compromiso - cerebral, de hígado, riñón, bazo o tracto gastrointestinal todas estas pacientes tienen coriocarcinoma.

#### 8.- TRATAMIENTO:

La última década ha sido testigo de una revolución — silenciosa en la quimioterapia del cáncer.

Los desarrollos principales se han producido en áreas como la biología molecular y celular que han brindado una mejor comprensión de los mecanismos de división celular, inmunología tumoral y factores fundamentales que intervienen en la carcinogénesis química y viral. Aunque la mayoría de las drogas antitumorales se descubrieron empíricamente se ha logrado una comprensión bastante importante del mecanismo por — el cual muchos de estos agentes citotóxicos afectan el crecimiento — celular. Esto ha permitido una aplicación terapéutica racional de los productos muchas veces en combinaciones sinérgicas así como la obtención de nuevos y eficaces productos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Un buen conocimiento de la cinética celular es esencial para utilizar adecuadamente los antineoplásicos de generación --- conocidos actualmente. Muchos de los agentes citotóxicos más poderosos actúan en fases específicas del ciclo celular por lo tanto sólo - tienen actividad contra las células que están en proceso de división.

De manera similar, los tejidos normales que proliferan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos, y epitelio intestinal) muchas veces son lesionados durante el proceso de división. Este puede caracterizarse como sigue:

- 1.- FASE PRESINTETICA ( $G_1$ )
- 2.- SINTESIS DE DNA (S)
- 3.- INTERVALO ENTRE LA TERMINACION DE LA SINTESIS DE DNA Y LA FASE POST SINTETICA ( $G_2$ )
- 4.- MITOSIS (M) = la célula que contiene un doble complemento de DNA se divide en dos células  $G_1$

Cada una de las células  $G_1$  puede entrar de nuevo en el ciclo celular a pesar de la etapa no proliferativa denominada  $G_0$ . Las células de algunos tejidos especializados pueden diferenciarse en - células funcionales que ya no son capaces de división. Por otra parte - muchas células especialmente pueden diferenciarse lentamente o permane-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

cer en fase  $G_0$  durante largo tiempo para entrar en ciclo de división mucho más tarde, esto ocurre especialmente en tumores de crecimiento lento.

La mayor parte de antineoplásicos actúan específicamente sobre proceso como síntesis de DNA, la transcripción o la función del huso mitótico y por tanto se consideran como específicos de fase del ciclo celular.

El primer agente quimioterapéutico utilizado en enfermedades del trofoblasto fue el metrotexate, el haber conseguido un significativo número de remisiones al parecer permanentes de esta mortal enfermedad ha justificado el empleo de la palabra curación y ha dado gran ímpetu a la investigación quimioterapéutica con el subsecuente desarrollo de nuevos agentes, los cuales se utilizan en la actualidad solos o en combinación (6).

El metrotexate es específico de fase y figura entre los quimioterápicos antimetabolitos. El metrotexate ejerce su efecto quimioterápico inhibiendo la enzima dehidrofolato reductasa, bloqueando la conversión del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico (ácido folítico), lo cual a su vez inhibe la síntesis de la purina y la timina. Su eficacia se relacionaría en parte con altos requerimien-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

tos de la enfermedad de folato.

El metrotexate se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, en las dosis ordinarias de la práctica médica (0.1 mg por Kg de peso) pero dosis mayores son incompletamente absorbidas. También se absorbe de los sitios parenterales de inyección. Existe una relación directa entre la dosis y el nivel del fármaco en la sangre. El tiempo de actividades media del metrotexate en el plasma es de una a dos horas. Aproximadamente el 50% del metrotexate se une a las proteínas plasmáticas. El metrotexate es muy mal transportado por la barrera hematoencefálica de ahí que las células neoplásicas que han entrado en el sistema nervioso central no sean probablemente afectadas por las concentraciones tolerables del medicamento.

El "rescate" con leucovorina cálcica (ácido folínico) ofrece varias ventajas porque se mantiene reducido a un mínimo la toxicidad hematopoyética y porque la toxicidad gastrointestinal y buscal se reduce de manera considerable. Al mismo tiempo esta técnica permite mantener una alta concentración sérica de metrotexate lo cual facilita el paso de droga a través de la barrera hematoencefálica.

Otras reacciones adversas del metrotexate son la estomatitis ulcerosa y la diarrea, que requieren la interrupción del tratamiento y pueden ocurrir enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal.

## TESIS CON FALLA DE ORIGEN

..24

Otros síntomas de toxicidad son Alopecia, dermatitis, nefrotoxicidad, oogenesis o espermatogénesis defectuosa, aborto, teratogénesis disfunción hepática generalmente reversible pero ocasionalmente — causa cirrosis.

La actinomicina D pertenece a la clase de — agentes quimioterapéuticos antibióticos y no es específico de fase. Surte un efecto excelente sobre la neoplasia trofoblástica de la — gestación y muchas pacientes que adquieren resistencia al metrotexate, responden a este agente solo. El medicamento inhibe con rapidez las células proliferantes de origen anormal y neoplásico y según el número de moléculas está entre los antitumorales más potentes. La actinomicina D es menos potente si se administra por vía oral que si se administra por vía parenteral.

Entre las manifestaciones tóxicas se encuentran anorexia, náuseas y vómitos al inicio del tratamiento. Puede — ocurrir depresión hematopoyética con pancitopenia entre el primero y el séptimo día después de terminado el tratamiento.

Son comunes la proctitis, diarrea, glositis, queratitis, y ulceraciones a la mucosa bucal, entre las manifestaciones cutáneas están la — alopecia, eritema, descamación y aumento de la pigmentación (32-19).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

...25

Estos dos agentes son los más comunmente empleados. Se han descrito esquemas terapéuticos combinados. Todo protocolo quimioterápico combinado debe hacerse con agentes :

- 1.- De actividad comprobada contra el tumor.
- 2.- De mecanismos de acción distintos para reducir al mínimo la resistencia a las drogas.
- 3.- De distintos espectros de toxicidad clínica.

Otros agentes utilizados son la adriamicina que también pertenece a la clase de quimioterápicos antibióticos, es específica de fase y tiene toxicidad cardíaca. Se demostró que tiene un amplio espectro de actividad en muchas neoplasias malignas ginecológicas.

La vincristina es un quimioterápico específico de fase y un inhibidor de la mitosis que tiene una toxicidad neurológica - vinculada con la dosis. Hertz y cols, demostraron la efectividad de la vinblastina (que también es un antimitótico en caso de neoplasia trofoblástica gestacional resistentes al metrotexate).

El citoxan es un agente alquilante no específico de fase que posee algunas propiedades no alquilantes y puede causar cistitis hemorrágica.

La hidroxiurea no entra en ninguna de las clases quimioterápica generales, es un agente específico de fase que actúa sobre la fase S quizá -

inhiba la enzima nucleotido reductasa necesaria para la síntesis de la DNA. Ha desplegado una modesta actividad frente a la neoplasia trofoblástica de la gestación y tiene cierta toxicidad gastrg intestinal.

Bagshawe describe un protocolo de quimioterapia múltiple el cual - el utiliza en todas las pacientes de alto riesgo:

El esquema es el siguiente:

<u>DIA</u>	<u>HORA</u>	<u>POSOLOGIA</u>
1	7	Hidroxiurea 500 mgs PO
		Actinomicina D 0.2 mgs IV
2	7	Vincristina 1 Mg/m <sup>2</sup> IV
	19	Metrotxate 100 Mgs/m <sup>2</sup> IV goteo 12 hrs.
		Metrotxate 200 Mgs/m <sup>2</sup> IV
		Actinomicina D 0.2 mgs IV
3	10	Actinomicina D 0.2 mgs IV
		Citoxan 500 Mgs/m <sup>2</sup> IV
		Acido Folinico 14 Mgs IM
4	1	Acido Folinico 14 Mgs IM
	7	Acido Folinico 14 Mgs IM
	13	Acido Folinico 14 Mgs IM

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

<u>DIAS</u>	<u>HORA</u>	<u>POSOLOGIA</u>
	19	Acido Folinico 14 Mgs IM Actinomicina D 0.5 mgs IV
5	1	Acido Folinico 14 Mgs IM
	19	Actinomicina D 0.5 mgs
6		Sin tratamiento
7		Sin tratamiento
8		Citoxan 400 mgs/m <sup>2</sup> IV Adriamicina 30 mgs/m <sup>2</sup> IV.

Este protocolo se repite al noveno dia de completar se la serie anterior, si la toxicidad lo permite. En caso de que la paciente exhiba titulos estabilizados o crecientes despues de dos series completas con este regimen se le pasa a un regimen optativo en que se da melbalan, bleomicina y cisplatino.

El velbalan es un alcaloide la única que funciona como inhibidor de las mitosis y como mencionamos despliego eficacia en la neoplasia trofo blástica en las dosis utilizadas en este protocolo la toxicidad se manifiesta en particular en depresión de la médula ósea. La oleomicina es un complejo antibiótico que inhibe la síntesis de DNA mediante fijación de éste. La toxicidad más grave de la bleomicina es pulmonar que-

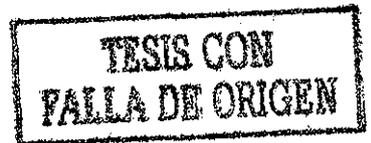
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

se manifiesta en neumonitis y en raros casos fibrosis pulmonar fatal. La fibrosis pulmonar según se cree depende de la dosis y por lo general se previene con una atenta observación clínica y midiendo la capacidad vital forzada antes de iniciar cada serie terapéutica.

Otras reacciones tóxicas son fiebre, náuseas, vómito, anorexia, estomatitis erupción cutánea. El cisplatino es un compuesto inorgánico que hace las veces de agente alquilante entablando enlaces cruzados con el DNA. La toxicidad comprende náuseas, vómito, nefrotoxicidad ototoxicidad hiperuricemia. La supresión de la médula ósea es moderada. La nefrotoxicidad se suele evitar haciendo una hidratación adecuada y dando manitol. El protocolo de Velban, bleomicina, cisplatino es como se muestra en el siguiente cuadro:

PROTOCOLO DE VELBAN + BLEOMICINA+ CISPLATINO.

VFCP No. 1	Velban 2 mgs/m <sup>2</sup> IV inyección
	Cisplatino 50 mgs/m <sup>2</sup> IV goteo
	Bleomicina 10 u IV goteo
VBCP No. 2	Velban 2 mgs/m <sup>2</sup> IV inyección
	Bleomicina 10 u IV goteo
VFCP No. 3	Bleomicina 10 u IV goteo
VBCP No. 4	Bleomicina u IV goteo.
VBCP No. 5	Bleomicina 10 u IV goteo.



Bagshave, Hammond, Tomoda y Sink recomiendan que cuando la paciente no responde al tratamiento tradicional se procede a la histerec

mía o a la resección de las metastasis como coadyuvante.

Si se documentan metastasis a nivel del sistema nervioso central al establecer la etapa al mismo tiempo en que se inicia el protocolo de quimioterapia múltiple la paciente debe recibir radiaciones a todo el encéfalo de 300 rads cada una hasta un total de 300 rads.

Del mismo modo si se detectan metastasis hepáticas también se trata a la paciente con radiaciones en un total de 2000.

Los protocolos de tratamiento utilizados en el centro de enfermedades trofoblásticas de nueva Inglaterra es el siguiente: (32).

#### TRATAMIENTO ESTADIO I

Todas las pacientes a pesar de los factores de riesgo son tratadas inicialmente con quimioterapia de un solo agente o histerectomía, dependiendo de sus deseos de fertilidad. El metrotexate con leucovorin es el agente quimioterápico de elección a menos de que las pruebas de funcionamiento hepático sean anormales en cuyo caso se utiliza actinomicina D en lugar del metrotexate 4 dosis de este último se administran en un período de 8 días, 1 mg por kilogramo IM, seguidos de días alternos de leucovorin, 0.1 mg por kilogramo de peso IM. Si se selecciona la histerectomía total

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

abdominal como primer tratamiento se utiliza un ciclo de metrotexate o actinomicina D para disminuir la posibilidad de diseminación de las células tumorales durante la cirugía. La actinomicina D se administra en un período de 5 días a dosis de 12 microgramos por Kg por día. Después del primer ciclo de quimioterapia los niveles de GCH son monitorizados tres veces por semana.

La paciente se vigila durante 12 meses manteniéndose con anticonceptivos. Con títulos normales de GCH después de 12 meses está permitido el embarazo.

## ESTADIO II

Los pacientes de bajo riesgo son tratados inicialmente de la misma forma que en el estadio I, lo que no responden a esta terapéutica y los de alto riesgo deben ser tratados con QT combinada. El tratamiento se continúa hasta que el paciente tenga tres semanas consecutivas de títulos normales de GCH.

En pacientes de alto riesgo se manejan inicialmente con un regimen combinado incluyendo metrotexate, actinomicina D — clorambucil y ciclofosfemida. Con este esquema se ha obtenido un 80% de remisión.

Newlands y Bagshawe han publicado recientemente su experiencia con —

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

altas dosis (120 mgs por m<sup>2</sup>) de D cisplatinum, vincristina y metrotexate en 17 pacientes refractarios a la quimioterapia previa.

#### ESTADIO III:

El tratamiento de elección para pacientes — con metastasis pulmonares y factores de bajo riesgo es Metrotexate — con leucovorin. Las pacientes de alto riesgo son tratadas en combinación de metrotexate, actinomicina D, ciclofosfamida y como en el estadio I raramente es necesaria la resección local de una lesión pulmonar que no responde si el título de GCH es persistentemente elevado sin otros sitios aparentes de metastasis o que el paciente haya desarrollado resistencia o toxicidad excesiva a los quimioterápicos disponibles.

#### ESTADIO IV:

Los pacientes con compromiso de órganos distantes por el coriocarcinoma son los de mayor riesgo. Los pacientes — con lesiones cerebrales comprobados o aumento de GCH en el líquido — cefaloraquídeo deben recibir radiación a todo el encéfalo a dosis de 3 000 rads, al mismo tiempo la cirugía está indicada en caso de hemorragia intracraneal aguda.

El protocolo quimioterápico que se utiliza para éstos casos es el mis-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

no de Bagshawe, ya mencionado previamente (4).

### CONSECUENCIAS TARDIAS DE LA QUIMIOTERAPIA

En la actualidad no hay evidencia de aumento de las - complicaciones maternas o alteraciones durante el embarazo o parto de mujeres que han sido tratadas y curadas de coriocarcinoma (4).

#### 9.- SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES.

Habiéndose completado con buen éxito el tratamiento de - pacientes con enfermedad trofoblástica maligna, se determinan títulos de GCH durante tres meses cada dos semanas, una vez por mes durante tres meses más, cada seis meses durante seis meses durante tiempo indefinido, se deben realizar en cada consulta exan físico completo, radiografías de tórax y determinaciones de gonadotropina coriónica. Si vuelve a subir la gonadotropina coriónica se interna a la paciente para establecer la etapa y considerar la reanudación de la quimioterapia. Este seguimiento prolongado reviste una importancia extraordinaria ya que se han reportado recidivas después de un año de remisión (4).

Al cabo de un año de seguimiento las pacientes que conservaron la capacidad de reproducirse pueden embarazarse de nuevo. Se considera que la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

probabilidad de un segundo embarazo molar en una mujer dada es de 4 a 5 veces mayor que en la población general, pero en las pacientes que estuvieron sometidas a quimioterapia no está aumentada (32).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de Cariocarcinoma en los últimos diez años en nuestro Centro Hospitalario "20 de Noviembre", asimismo se hizo una revisión bibliográfica sobre este tema, se comparan las estadísticas en cuanto a frecuencia, presentación y resultado de tratamiento con las presentadas en la Literatura Mundial.

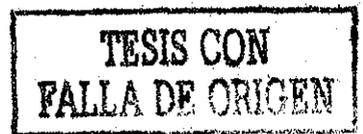
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### RESULTADOS

1.- FRECUENCIA : En el período estudiado que comprende de 1973 a 1982 se encontraron 25 casos de enfermedad trofoblástica, de los cuales 22 correspondieron a coriocarcinoma, uno a mola metastásica y dos a molas persistentes, se incluyen los casos de mola ya que en los tres casos se requirió la administración de quimioterapia para remisión de la enfermedad.

Estadísticamente se encontró la siguiente distribución entre las pacientes estudiadas:

CORIOCARCINOMA	88%
MOLA METASTASICA	4%
MOLAS PERSISTENTES	8%

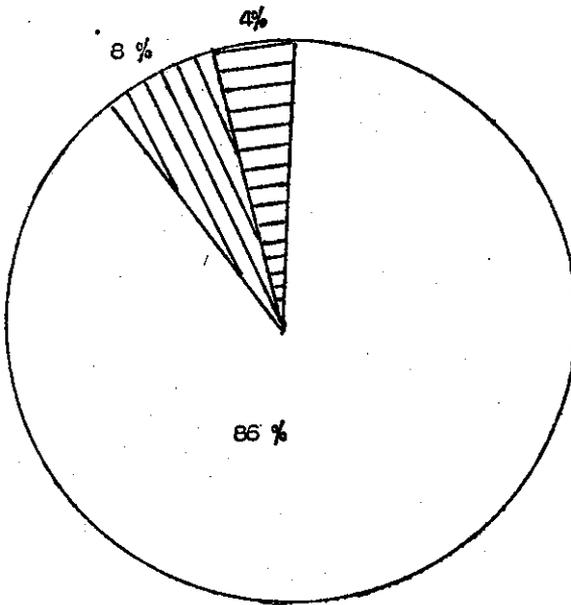


(figura 1 )

2.- EDAD. La edad de las pacientes estudiadas varió entre los 16 y 52 años, con un promedio de 33 años, 11 pacientes tenían menos de 30 años, (44%), la edad varió entre 30 y 40 años en 6 pacientes (25%), pacientes mayores de 30 años (32%).

La distribución por edades es la siguiente:

15 a 20 años	1 caso
20 a 24 años	2 casos



- CORIOCARCINOMA 86 %
- MOLA METASTASICA 4%
- MOLA PERSISTENTE 8%

Fig. 1

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

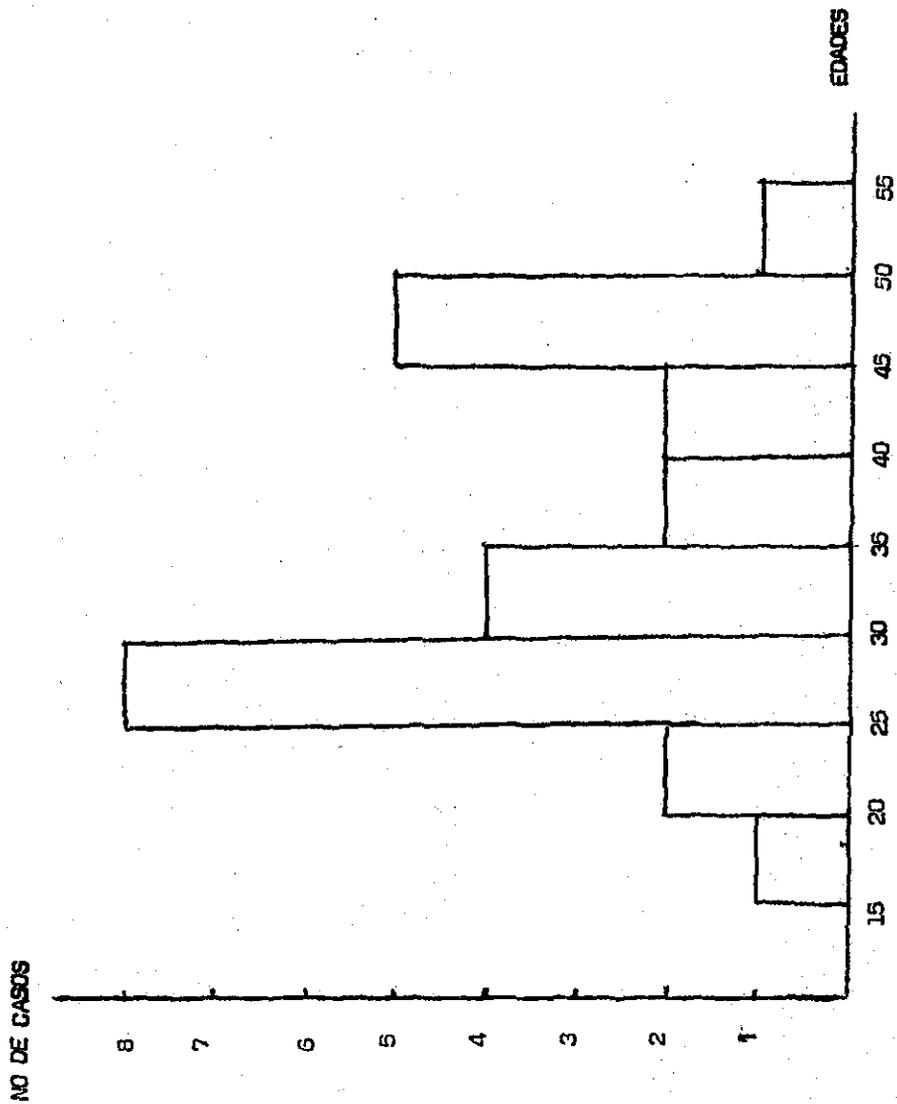


Fig. 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

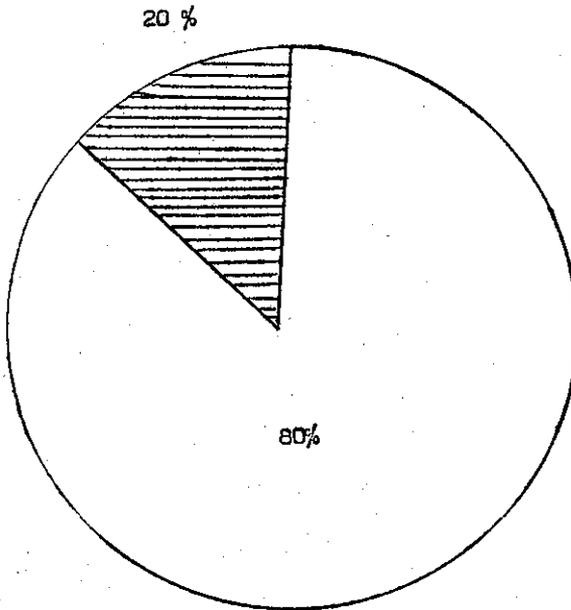


Fig. 3

- MULTIGESTAS 80%
- PRIMIGESTAS 20%

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

25 a 29 años	8 casos
30 a 34 años	4 casos
35 a 39 años	2 casos
40 a 44 años	2 casos
45 a 50 años	5 casos
50 a 55 años	1 caso.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**3.- PARIDAD.**

De las pacientes estudiadas se encontró una frecuencia más alta en las multigestas con un total de 20 pacientes que correspondieron al 80% y únicamente 5 pacientes correspondieron a primigestas dándonos un 20% (fig. 3).

**4.- EVOLUCION DE LA ULTIMA GESTACION:**

Se logró determinar la evolución de la última gestación — previa a la presentación de enfermedad trofoblástica en 24 casos y solamente en un caso no se encontró el dato consignado en el expediente.

EMBARAZO DE TERMINO	4	16%
ABORTO	4	16%
EMBARAZO MOLAR	16	64%

**NO CONSIGNADO EN EL EXPEDIENTE:****5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Las 25 pacientes fueron divididas en 2 — grupos para facilitar el análisis de la sintomatología. En el primer grupo se incluyen la enfermedad trofoblástica no metastásica y en el segundo grupo la enfermedad trofoblástica metastásica.

En el primer grupo se incluyeron 13 pacientes que corresponden al 52%. Todas estas pacientes presentaron como síntoma principal persistencia de hemorragia uterina posterior a un evento obstétrico.

En el segundo grupo se incluyen 12 pacientes que corresponden al — 48%. De acuerdo al sitio de metástasis fué la sintomatología presentada. 8 pacientes dieron metástasis pulmonares de la cuales solamente 2 tuvieron tos o hemoptisis: 2 pacientes presentaron metástasis pélvicas, ambas tuvieron dolor pélvico: 2 pacientes tuvieron metástasis vulvares y vaginales las cuales fueron descubiertas a la ex—ploración física: en 2 pacientes se encontraron metástasis a SNC, — una de ellas a cerebro en la cual el síntoma fueron crisis convulsi vas y una paciente dió metástasis a columna con sintomatología de — compresión medular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6.- DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE.

En todas las pacientes se efectuaron de rutina - determinaciones de GCH, habiéndose encontrado en todas ellas al inicio del estudio titulaciones elevadas, sin encontrar variaciones significativas de acuerdo al evento obstétrico presentando antes de la enfermedad trofoblástica. Se mencionan a continuación las titulaciones de gonadotrofinas máximas y mínimas encontradas en las pacientes de acuerdo al evento obstétrico.

<u>ANTECEDENTE</u>	<u>MAXIMA</u>	<u>MINIMA</u>
Mola hidatiforme	256,000	1,100
Embarazo de término	250,000	2,000
Aborto	64,000	8,000

En todas las pacientes la determinación inicial de GCH y - monitoreo de tratamiento y seguimiento se hizo a base de pruebas inmunológicas. A todas las pacientes se les practicó al inicio del estudio - piaca simple de tórax diagnosticándose en 7 de ellas metastasis pulmonares. A todas se les practicó biometría hemática al inicio del estudio - y antes del tratamiento encontrándose en 10 (40%) anemia por abajo de - 10 g%.

En ninguna paciente se encontraron alteraciones en la fórmula blanca ni

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

en las pruebas de funcionamiento hepático.

7.- DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO : Se relaciona a continuación el diagnóstico histopatológico con la evolución clínica del padecimiento.

<u>DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO</u>	<u>EVOLUCION CLINICA</u>
CORIOCARCINOMA (21)	METASTASICO (10)
	NO METASTASICO (11)
MOLA HIDATIFORME (4)	C. METASTASICO (1)
	MOLA INVASORA (1)
	MOLA PERSISTENTE (2)

El material obtenido para el estudio histopatológico se obtuvo en 20 casos por legrado uterino instrumental en uno - por microcesárea ( para evacuación de mola), 2 por estudio de pieza quirúrgica (útero ) y en otro por metástasis a distancia.

8.- ETAPAS CLINICAS. Nuestro grupo de estudio puede ser incluido - en las dos clasificaciones más importantes que existen en la actualidad, lo cual mencionaremos a continuación, sin embargo estas clasificaciones tienen como principio el establecer los factores de riesgo - en las pacientes y de esta forma administrar el tratamiento quimioterápico adecuado. Según la clasificación de Hammond las pacientes se -

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

clasifican de la siguiente manera:

17 de buen pronóstico	68%
8 de pronóstico malo	32%

Según la clasificación del Centro de Enfermedades Trofoblásticas de Nueva Inglaterra nuestras pacientes podrían ser clasificadas de la siguiente manera:

Estadio 0	Ninguna
Estadio I	11
Estadio 2	4
Estadio 3	3
Estadio 4	2

Ninguna de estas clasificaciones fué utilizada en la totalidad de las pacientes cuyos expedientes fueron estudiados por nosotros por lo que se menciona estas clasificaciones solamente para hacer notar los factores de riesgo que existían en nuestras pacientes.

9.- TRATAMIENTO : 12 pacientes recibieron metrotexate como única droga (48%), 9 fueron manejadas con metrotexate en combinación de actinomicina D (32%) y un tercer grupo recibió quimioterapia combinada con otro tipo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de drogas (2 pacientes 8%) 2 pacientes no recibieron tratamiento -  
alguno (una por defunción y otra por remisión espontánea.

10.- CONTROL DE LA FERTILIDAD DURANTE Y POST TRATAMIENTO.

Anticonceptivos orales	13	52%
Salpingoclasia	2	8%
Histerectomía total abdominal	2	8%
No consignado en el expedien- te.	8	32%

11.- MORBIMORTALIDAD. Una paciente falleció por metástasis cerebral  
El resto sobrevive después de un año de haberse efectuado el diagnós-  
tico. Una paciente tiene sección medular posterior a extirpación de -  
metástasis a nivel de t12. 4 pacientes perdieron su capacidad de re-  
producirse (2 por histerectomía y 2 voluntariamente con salpingoclasia)  
4 tuvieron posterior al tratamiento un embarazo normal 10 han sido -  
dadas de alta de la consulta y 15 todavía permanecen en control.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

## 4 GRUPOS

1.- PACIENTES TRATADAS CON METROTEXATE		
a) CON ENFERMEDAD TROFOBLASTICA METASTASICA	5	20%
b) CON ENFERMEDAD TROFOBLASTICA NO METASTASICA	7	28%
2.- PACIENTES TRATADAS CON METROTEXATE-ACTINOMICINA D		
a) CON ENFERMEDAD TROFOBLASTICA METASTASICA	5	20%
b) CON ENFERMEDAD TROFOBLASTICA NO METASTASICA	3	12%
3.- PACIENTES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA COMBINADA	2	8%
4.- PACIENTES QUE NO RECIBIERON QUIMIOTERAPIA	2	8%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1a. PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFBLASTICAMETASTASICA TRATADAS CON METROTEXATE.5 pacientes 20%

ANTECEDENTE OBSTETRICO	No. DE CICLOS ADMINISTRADOS	DETERMINACION INICIAL GCH.	CICLO EN QUE DESAPARECIERON NIVELES DE GCH.	INTOLERANCIA Y REACCIONES SECUNDARIAS.
MOLA	6	10 000	3	ANEMIA
MOLA	5	65 000	2	
EMBARAZO A TERMINO	7	54 000	4	ESTOMATITIS
EMBARAZO A TERMINO 6		250 000	4	ANEMIA
MOLA	5	120 000	1	

PROMEDIO

2.6

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1b.- PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica

NO METASTASICA TRATADAS CON METROTEXATE

7 PACIENTES

28 %

ANTECEDENTE OBSTETRICO	DETERMINACION INICIAL DE GCH.	CICLO EN QUE DESAPARECIERON NIVELES DE GCH.	NO. DE CICLOS ADMINISTRADOS	INTOLERANCIA Y REACCIONES SECUNDARIAS
MOLA	120 000	5	7	
MOLA	60 000	4	7	
ABORTO	115 000	3	5	ANEMIA
MOLA	50 000	3	5	
MOLA	80 000	2	5	ANEMIA ESTOMATITIS
MOLA	75 000	3	6	ESTOMATITIS
MOLA	128 000	4	7	ESTOMATITIS

Promedio

2,6

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2a. PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFOBlastica METASTASICA.TRATADAS CON METROTEXATE Y ACTINOMICINA D.5 PACIENTES20%

ANTECEDENTE OBSTETRICO	No. DE CICLOS ADMINISTRADOS	NIVEL INICIAL DE GCH	CICLO EN QUE DESAPARECIE- RON NIVELES- DE GCH.	INTOLERANCIA Y REACCIONES SECUNDARIAS
EMBARAZO DE TERMINO	8	200 000	6	ESTOMATITIS
EMBARAZO DE TERMINO	5	2 000	No consigna- do.	
ABORTO	6	64 000	3	ESTOMATITIS
MOLA	6	2 600	4	ESTOMATITIS
MOLA	6	2 000	3	
Promedio			4	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2 b. PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFBLASTICA.NO METASTASICA TRATADAS CON METROTEXATE Y ACTINOMICINA D.3 PACIENTES12%

ANTECEDENTE OBSTETRICO	No. DE CICLOS ADMINISTRADOS	NIVEL INICIAL DE GCH	CICLO EN QUE DES APARECIERON NIVELES DE GCH.	INTOLERANCIA Y REACCIONES SECUNDARIAS.
ABORTO	2 METROTEXATE 5 METROTEXATE Y ACTINOMICINA.	8 000	5	
MOLA	5 CILOS	9 920	3	ESTOMATITIS
MOLA	10 CICLOS DE METROTEXATE ACTINOMICINA 4 METROTEXATE	3,000	No consignado	ANEMIA Y ESTOMATITIS
PROMEDIO			4	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

3 b. PACIENTES CON ENFERMEDAD TROFBLASTICA TRATADASCON QUIMIOTERAPIA COMBINADA2 PACIENTES QUE CORRESPONDEN AL 8%.

ANTECEDENTE OBSTETRICO	NIVEL INICIAL DE GCH.	EVOLUCION DEL PADECIMIENTO	INTOLERANCIA Y REACCIONES SECUNDARIAS.
MOLA	2 600	MTX 5 CICLOS NEGATIVIZACION GCH → 4 MESES DESPUES ELEVACION DE GCH MTX AMETOPTERINA 5 C. BUENA RESPUESTA. DESAPARICION DE NIVELES DE GCH.	ANEMIA
MOLA	1 800	MTX en el PRIMER CICLO NEGATIVIZACION GCH → 2o. CICLO GCH SUSPENDE QT → SE REINICIA CON ADRIAMICINA CEDLOFOSFAMIDA Y MTX BUENA RESPUESTA DESAPARICION DE NIVELES DE GCH.	ANEMIA ESTOMATITIS.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

4.- PACIENTES CON DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE  
CORIOCARCINOMA QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO  
QUIMIOTERAPICO.

2 PACIENTES

8%

ANTECEDENTE	NIVEL INICIAL DE GCH.	EVOLUCION
MOLA	64 000	PRESENTA SANGRADO UTERINO POSTERIOR A SU PRIMER LEGRADO POR MOLA, POR LO QUE SE LE PRACTICAN DOS LEGRADOS UTERINOS MAS → DIAGNOSTICO DE TROFOBlasto HIPERPLASICO. UN MES DESPUES LA PACIENTE PRESENTA CRISIS CONVULSIVAS Y MUERTE. EL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE LA AUTOPSIA - CORIOCARCINOMA METASTASICO.
MOLA	4 000	PRESENTA SANGRADO UTERINO ANORMAL POSTERIOR A LEGRADO POR MOLA → DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE CORIOCARCINOMA. LOS NIVELES DE GCH EN 4 000 U/lit. UN MES DESPUES NEGATIVIZACION DE GCH SIN HABERSE DADO TRATAMIENTO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ANALISIS Y COMENTARIOS

En los diez años estudiados se encontraron un total de 25 casos de enfermedad trofoblástica que requirió tratamiento quimioterápico. Nuestra estadística se acerca a las reportadas en Europa y Estados Unidos de 1: 40 000 embarazos.

En nuestro grupo de estudio la enfermedad trofoblástica se presentó principalmente en mujeres multiparas por arriba de los 30 años, lo que como mencionan Surwit, Hammond y Kyoyoshi aumenta la potencialidad de malignización de mola hidatiforme.

En cuanto al antecedente de la última gestación conocida encontramos incidencias semejantes a las reportadas por Williams Surwit, y Cralos Pérez, siendo más frecuente el embarazo molar el evento obstétrico previo (64%), el 32% restante fue ocupado por embarazos de término y abortos, no encontramos ningún caso posterior a un embarazo ectópico.

En cuando a la influencia en el coriocarcinoma del medio ambiente es difícil comentarlo en este trabajo por el número tan corto de pacientes.

La manifestación clínica encontrada más constantemente en nuestro grupo de estudio fué hemorragia y subinvolución uterina (86%) de los ca—



ses, coincidiendo esto también con lo reportado en la Literatura Mundial. Los casos de carcinoma que se presentaron posterior a -- embarazos de término tuvieron una incidencia de metastasis más alta y su evolución fué más tórpida.

El resto de la sintomatología no fue específica ni constante, y la base de la administración del tratamiento fue el diagnóstico histopatológico y las determinaciones de gonadotrofina coriónica humana.

Los sitios que la enfermedad trofoblástica dió metastasis en nuestras pacientes se acerca a la reportada en la Literatura Mundial. De Vitta y Hammond mencionan en sus estudios en un 80% de metastasis a pulmón siendo la metastasis más frecuentemente encontrada, nosotros encontramos un 70% de metastasis a este órgano, los -- autores mencionados reportan un 50% de metastasis a pelvis y vagina, nosotros encontramos un 40% y de metastasis a sistema nervioso central mencionan un 10%, la incidencia encontrada por nosotros fué de 20%.

El método de diagnóstico más empleado fue el resultado histopatológico de legrado uterino instrumental en dos casos se -- estudió el útero como pieza quirúrgica, y en dos más metastasis a sistema nervioso central, en un caso se estudió material extraído por -- microcesárea.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los resultados histopatológicos fueron de certeza en un 96%. En un caso se practicaron 3 legrados uterinos en el primero de los cuales el reporte histopatológico fue de mola hidatiforme habiéndose practicado dos legrados más por persistencia de hemorragia uterina sin que se haya reportado malignidad en el material extraído - en estos eventos quirúrgicos, sin embargo la paciente es admitida en el Servicio de Urgencias con crisis convulsivas presentando muerte y - el diagnóstico definitivo fue de coriocarcinoma metastásico, la paciente ya había sido aceptada para iniciar tratamiento quimioterápico. Los niveles de gonadotropina coriónica fueron persistentemente elevados.

Como se reporta en la Literatura el diagnóstico histopatológico no debe ser la guía pronóstica en cuanto al manejo de pacientes con sintomatología y determinaciones persistentemente elevadas de gonadotropinas coriónicas.

Si bien existe alta incidencia de certeza en cuanto al diagnóstico histopatológico, el tratamiento quimioterapéutico debe iniciarse ante la evidencia clínica y por laboratorio (elevación persistentemente elevada de gonadotropina coriónica) y no exponer la vida de la paciente.

En el segundo caso en que se encontraron metastasis a columna la paciente había tenido un embarazo molar cuatro meses antes de su sintomatología

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

gía neurológica sin haberse efectuado posterior a la evacuación de la mola monitoreo de niveles de GCH, cuando se extrajo la tumoración de columna el diagnóstico histopatológico fue de tumor indiferenciado, sin embargo la determinación de gonadotrofina coriónica fue de 60 000 U por lo cual se clasificó la metastasis como de enfermedad trofoblástica.

Antes dos casos en los cuales una paciente perdió la vida y otra tiene secuelas de sección medular, se demuestra que lo más importante en el seguimiento de pacientes con enfermedad trofoblástica es la determinación de gonadotrofina coriónica.

En los expedientes revisados no se encontraron datos referentes a solicitudes de determinación de gonadotrofina coriónica por radioinmunoanálisis, sin embargo en todas las pacientes los resultados de cuantificación de GCH obtenidos por métodos inmunológicos han sido efectivos para el monitoreo y control posterior.

En cuanto al tratamiento empleado 12 pacientes fueron tratadas con monoquimioterapia a base de metrotexate en dosis de 10 a 20 mgs por cinco días en diversos ciclos dependiendo del momento de la remisión de los niveles de GCH.

En siete pacientes se reportó depresión de médula ósea y en 4 estomati-

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

tis, solamente en un caso se tuvo que suspender la quimioterapia por intolerancia.

Otras nueve pacientes fueron tratadas con combinación de metrotexate, actinomicina D existiendo en este grupo pacientes practicamente con los mismos factores de riesgo que en el anterior y teniendo todos los pacientes buena evolución se presentaron - casos de intolerancia severa que requirió suspensión temporal de la administración de la quimioterapia.

Dos pacientes fueron tratadas con quimioterápicos - diferentes a los señalados. El primer caso se manejó durante 5 ciclos con metrotexate con remisión de niveles de gonadotropina coriónica, - con elevación de los niveles de gonadotropina coriónica, cuatro meses después por lo que se añade ametofterina y se administran 5 ciclos - mas de metrotexate, la paciente permanece asintomática 1 año después.

En el segundo caso se administraron dos ciclos de metrotexate existiendo remisión de niveles de gonadotropinas en el - primer ciclo, pero persistencia de sangrado transvaginal por lo que - se añade actinomicina D, se suspende la quimioterapia por intolerancia, con persistencia elevada de niveles de gonadotropina coriónica, - se reinicia posteriormente quimioterapia con adriamicina, metrotexate

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

y ciclos fosfamida existiendo buena respuesta.

De los casos que no recibieron quimioterapia - uno falleció por metastasis cerebrales Y en el segundo caso se habia evacuado una mola, con persistencia de sangrado uterino por lo cual le practicaron nuevamente a la paciente un legrado uterino con diagnóstico de coriocarcinoma reportado por histopatología, sin embargo cuando la paciente acude a tratamiento los niveles de gonadotropina corionica son negativos, y lo sigue siendo durante tres meses consecutivos. La paciente posteriormente se pierde de la consulta. Consideramos que este caso representa una remisión espontánea si bien no — sabemos si fue definitiva ya que el monitoreo de niveles de GCH — debió de haber sido durante más tiempo.

Se utilizó en un alto porcentaje de pacientes (52%) el método de control de la fertilidad indicado en esta patología. 4 pacientes perdieron su capacidad reproductora en forma definitiva, 2 en forma voluntaria y dos como parte del tratamiento.

Los resultados de tratamiento de esta revisión son similares a los reportados en casuísticas más grandes reportadas — por la Literatura Mundial, con una sobrevida de 96% y únicamente un — fallecimiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CONCLUSIONES

- 1.- En el Centro Hospitalario " 20 de Noviembre " es más frecuente la presentación de enfermedad trofoblástica en mujeres multigestas mayores de 30 años.
- 2.- La incidencia del antecedente obstétrico previo a la presentación de coriocarcinoma es igual al reportado en la Literatura Mundial.
- 3.- El único síntoma constante en la presentación de esta enfermedad fue la hemorragia uterina posterior a un evento obstétrico.
- 4.- Los casos de coriocarcinoma que se presentaron posterior a un embarazo de término tuvieron más frecuentemente metastasis a distancia que los que se presentaron posterior a un aborto o a una mola hidatiforme.
- 5.- El sitio a que dió metastasis la enfermedad trofoblástica más frecuentemente fue al pulmón, en segundo lugar a pelvis y vagina y en tercer lugar a sistema nervioso central.
- 6.- El diagnóstico histopatológico fue efectivo en un 92% con enfermedad trofoblástica.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

7.- El seguimiento y monitoreo de tratamiento de pacientes con enfermedad trofoblástica debe hacerse siempre con determinaciones seriadas de gonadotropina coriónica.

8.- La efectividad de los medicamentos utilizados en nuestro medio para tratamiento de enfermedad trofoblástica fue de curación en el 100% de los pacientes.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Basil Ho Yuen, Wendy Cannon. Plasma beta subunit chorionic — gonadotropin assay in molar pregnancy and choriocarcinoma. Am J. Obstet Gynecol. 127:711. 1977.
- 2.- Benveniste R. Conway Mc. Heterogeneity of the human chorionic — gonadotropin alfa subunit secreted by cultured choriocarcinoma- (Jeg) cells journal of clinical endocrinology and metabolism. 1979: 48 (1) 85-91.
- 3.- Boughton BJ. Anti-i cold agglutinins in choriocarcinomatosis to trofoblastic I antigen. Journal of clinical Pathology. 1979. 32: 523-527.
- 4.- De vita VT Jr, Hellman S. Rosenberg SA. Cancer principes and — practice of oncology. Pags 872-874. Edit. Jb lippincott Company 1982.
- 5.- Doughety cm, Cunningham C, Mickal A. Choriocarcinoma withmetas- tasis in a postmenopausal women. Am. J. Obstet Gynecol. November 15. 1978. 700-701.
- 6.- Goodman LS. Gilman A. Bases farmacológicas de la Terapéutica Me- dicamentosa. Imprenta Interamericana. Quinta edición. 1980.
- 7.- Hammond Ch, Weed Jc Currie J1. The role of operation in the cu- rrent therapy of gestational trophoblastic disease. Am. J. Obstet Gynecol. 136:844-855. 1980.
- 8.- Kiyoshi T. Yagy Sh. Increased Risk of malignant transformation of Hydatidiform moles in older gravidas: A cytogenetic study.
- 9.- Kuhn RJ. Long Ar; Fortune DW. Choriocarcinoma coexistent with — intrauterine pregnancy. Aust Nz obstet Gynaecol. 1980. May 20(2) 31-6.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 10.- Lathrop JC, Facog TJ. Uterine Choriocarcinoma Fourteen Years - Following. Bilateral Tubal Ligation. Obstetrics and Gynecology. Vol. 51 No. 4. April. 1978.
- 11.- Levin David C. Shiley Staiano. Morton Shneider. Rol Complementario de la Sonografía y la Arteriografía en el manejo del corio carcinoma uterino. Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med. 125 462-468. octubre 1975.
- 12.- Lyon Fa. Adcock LL. Choriocarcinoma Presenting as complication - of elective first trimester abortion. Minn Med. 1980. oct. 63. (10) 63 (10). 733; 5 oct. 1980.
- 13.- Martínez Cárdenas Salvador. Gerónimo González. Consideraciones sobre 12 casos de coriocarcinoma. XI Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia. 1967.
- 14.- Martínez Cárdenas Salvador. De la Garza Sergio. Tumores Coriales. IX Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia. 1965.
- 15.- Miller. JM, Surwit EA; Hammond. CB. Choriocarcinoma Following-Term Pregnancy. Obstetrics and Gynecology Vol. 53. No. 2 Feb. 1979.
- 16.- Morrow Cp. Kletzky OA. Disaia PJ. Clinical and Laboratory correlative of molar pregnancy and trophoblastic disease. Am. J. - Obstet Gynecol. 128: 424. 1977.
- 17.- Nakano R. Sasaki Yamoto M. Hatat. Trophoblastic disease: Analysis of 342 patients gynecol obstet invest 1980 11(4): 237;42.
- 18.- Newlands Es. Bagshawe Kd. The role of VP 16-213 (Etoposide; Nsc 141540) in gestational choriocarcinoma. Cancer chemoter pharmacol 7 (2-3):211-4. 1982.
- 19.- Newlands Es, bagshawe Kd. Activity of high dose cis platinum -- (NCI 119875) in combination with vincristine and metotrexate -- in drug resistant gestational choriocarcinoma. A report of 17-cases. Br J. Cáncer 40: 943-45. 1979.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 20.- Noguera Rimblas A. Fernández V. Benasco N. Metastatic Chorio carcinoma of pregnancy with clinical cure case report. Med Clin (Barg) 10: 76 (5) 233-8 marzo. 1981.
- 21.- Norwood anderson: Lokich JJ. Gestational choriocarcinoma and - thyrotoxicosis cancer 44:304-306. 1979.
- 22.- Nwafo Dc. Chukudebelu wo. esege N. Egbue Mo. Haemoptisis as an - initial presenting symptom in choriocarcinoma.
- 23.- Shachter A. Ovadia J. Choriocarcinoma alte complication of electi ve first trimestrer abortion. Minn Med 1980. 22(1) 31-5 Jan Mar 1980.
- 24.- Shreiber Jr, Frebar Aw. Limitación del radioinmunoensayo sérico-específico para la gonadotrofina coriónica humana en el manejo - de las neoplasias trofoblásticas.am. jm Obstet Gynecol. 125: 706 707 julio 1976.
- 25.- Seppala M. Rutanen Em. Ranta, Aho I. Choriocarcinoma: Expression of tumor and trophoblast nadotropin excretion. Cancer 38: 2066-2067 1976.
- 26.- Shygenobu N. Maasahiko M. Thyroid function in molar pregnancy. J. Clinic Endocrinol metab 44: 254 1977.
- 27.- Shlaerth Jb, Morrow CP, de Pethillo Ad. Sustained Remission of - choriocarcijnoma with cis platinum vinblastine, and bleomycin - after failure of conventional drug therapy. Am. J. obstet Gynecol 15 Apr. 1980. 136(8). 983-6.
- 28.- Sink Jd, Hammond, Young Wg Jr. Pulmonary Resection in the mana- gement of metastases pulmonary resection in the management cho- riocarcinoma. J. Thorec Cardiovasc surg. 81 (6) 830-4. jun. 1981.
- 29.- Soma H. Takayama M. Tokord, Kikuchit Sregusa H. Radioinmunoassey of HCG as an early diagnosis of cerebral metastases in choriocarcinoma patients. Acta Obstet Gynecol scand 59 (5) 455-8 1980.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 30.- Soutter Wp, norman R. Green Thompson Rv. The management of chorio carcinoma causing severe thyro toxicosis. Br j. Obstet Gynaecol. 1981 sep. 88 (9):983-43.
- 31.- Stone M. Bagshawe Kd. An analsis of the influences of maternal Age. Contraceptive methods, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequen chemotera-  
py.
- 32.- Surwit Ea. Hammond Chb. Neoplasias trofoblásticas de la gestación. Year Book 1980. Pags 303-323.
- 33.- Todd Sanford. Diagnostico clínico por el laboratorio. Editorial Sal-  
vat. 6a. Edic.
- 34.- Tomoda Y, Arai Y, Kaseki S, Asai y, Gotoh S, Suzuki T Surgical indi-  
cations for resection in pulmonary metastases of choriocarcinoma.
- 35.- Waken N. Tanaka K, Chapman V, Matsui S, Chromosome and surgical ori-  
gin of choriocarcinoma. Cancer res 1981. Nug 41 (8): 3137-43.
- 36.- Weed Jc, Hammond Ch. Cerebral Metastatic Choriocarcinoma: Intensive  
Therapy and prognosis.
- 37.- Williams, Hellman, Pritchard. Obstetricia. Salvat Editores 1978.
- 38.- Wolkow. Gervais. Kreiamm. Chroriocarcinoma presenting as hemotho-  
rex. Can Med Assoc J. L. Jun. 15 81:12 124 (12) 1599-600.
- 39.- Yasaki K, Yasaki C. Wakabayashi K, Igarashi M. Isoelectric heteroge-  
nety of human chorionic gonadotropin presence of choriocarcinoma.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN