

11217  
111  
30



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD

CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO

"BIOLOGIA DE LA NEOPLASIA TROFOBlastica  
GESTACIONAL EN EL HOSPITAL GENERAL  
DE TICOMAN"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

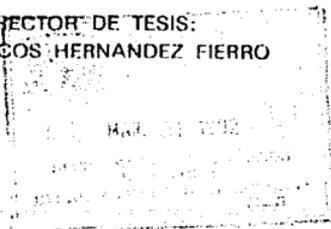
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA  
Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :  
DRA. LUZ MARIA ROMO VAZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. MARCOS HERNANDEZ FIERRO

MEXICO, D. F.

1992





## **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 está 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.

## INDICE

ANTECEDENTES HISTORICOS . . . . .	1
HIPOTESIS. . . . .	22
OBJETIVOS. . . . .	25
MATERIAL Y METODOS. . . . .	26
RESULTADOS. . . . .	28
ANALISIS. . . . .	39
CONCLUSIONES. . . . .	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. . . . .	42

## RESUMEN

La neoplasia trofoblástica gestacional se caracteriza por ser un padecimiento frecuente en Obstetricia con potencial de malignidad, y cuya actividad puede identificarse cuantificando la hormona gonadotropina coriónica, que esta secreta. Tiene variabilidad biológica determinada por el área geográfica de que se trate. Se hizo un estudio retrospectivo en el Hospital General de Ticomán de 74 pacientes con el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional durante marzo de 1986 a febrero de 1991, para conocer los índices epidemiológicos de las pacientes que acuden a este hospital. Hubo una frecuencia de 1 por 544 nacimientos (n=74). La edad predominante fue de 26 años (40%); el 39% fueron multigestas (n=52). El 13% (n=10) tenían antecedente de embarazo molar. El signo clínico más frecuente fue el sangrado uterino anormal (78%). No hubo alteración en el cariotipo de los padres. El 70% (n=69) de las pacientes eran residentes del D.F.. En el 16% de las pacientes (n=12) se diagnóstico neoplasia trofoblástica no metastásica y se trataron con quimioterapia en 7 de ellas con remisión mientras que el resto (n=5) requirió histerectomía. En el 2.7% se encontró neoplasia trofoblástica metastásica por lo se trasladaron al Instituto Nacional de Cancerología para su tratamiento.

#### ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease is a frequent pathology in Obstetrics, and may be malignant potentially. This disease can be identified with human chorionic gonadotropin, that is released for it. This pathology has biological variability to assign for the place of study. We made a retrospective study in the General Hospital's Ticomán of seventy-four female patients with diagnosis of gestational trophoblastic disease, from March 1986 to February 1991. The purpose of the study was to determine the epidemiology feature. The frequency was 1 x 544 births (n=74). Mother's age was 26 years old (40%). 39% patients were multiparous (n=52). In 13% of women had subsequent mole pregnancy. The more frequent clinical sign was abnormal uterine bleeding (78%). The parent's karyotype was normal. The 70% of patients were residents of Distrito Federal, México. There were gestational trophoblastic disease non-metastatic in 16% (n=12) and administered chemotherapy in seven women with remission, and the rest (n=5) needed added hysterectomy. We met gestational trophoblastic disease metastatic in 2.7%, and they were treated in the Cancerology National Institute.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Hertig se ha referido a las neoplasias trofoblásticas gestacionales como el "primer cáncer de Dios y la primera curación - del hombre" (1). Hertz recopiló algunas de las leyendas tradicionales que rodean al primer reconocimiento que hizo el hombre de las neoplasias trofoblásticas gestacionales; por ejemplo, Aecio observó en el año 160 d.c., el parecido de las vesículas de la mola hidatiforme con las grandes gotas de agua y creó el término "hidatide", que se deriva de la palabra griega hydatis, que significa "gota". Le sigue la historia de la Condesa de Hennbertan maldecida que dió a la luz a 365 "niños muertos" (cada uno, una vesícula molar) el viernes santo de 1276 (2). Después aparecieron muchas otras anécdotas igualmente interesantes.

La época de la comprensión realista de la enfermedad trofoblástica se inició cuando pudo llegarse a la verdad tanto sobre la naturaleza epitelial del trofoblasto como sobre las relaciones de éste con las neoplasias gestacionales. Las primeras descripciones de la etiología de las neoplasias trofoblásticas sugieren que esos tumores eran de origen decidual y, por lo tanto de tipo sarcomatoso. Sin embargo, en 1894 Marchand (3) ofreció datos que refutaban las diversas teorías sarcomatosas con base a su propia interpretación de los casos de dos pacientes con coriocarcinoma. Prosiguieron los debates sobre la etiología hasta 1903, año en que John H. Teacher, de Glasgow, amplió el trabajo de Marchand y a continuación, no ha ocurrido un desacuerdo grave sobre la etiología epitelial de las neoplasias trofoblásticas gestacionales.

## DEFINICION

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales están constituidas por un espectro de trastornos de las células trofoblásticas de la placenta humana y que, en sí mismos, son tumores o alteraciones que predisponen a los tumores. Son alteraciones únicas - en virtud del desarrollo de un aloinjerto, el producto anormal de la concepción, u su secreción de un marcador, la gonadotropina coriónica humana (hCG), que ofrece un medio sensible y específico para identificar y vigilar la evolución de estos trastornos potencialmente mortales (4).

## CLASIFICACION

En el año de 1974, Hilges propuso la clasificación de la neoplasia trofoblástica gestacional (5) pero según el Scientific Group on Gestational Trophoblastic Diseases, de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), deben emplearse los términos que siguen cuando se clasifican y determinen las etapas de las neoplasias trofoblásticas gestacionales (6).

**ENFERMEDADES TROFOBLASTICAS GESTACIONALES:** Se refiere a las alteraciones tanto benignas como malignas de estos aloinjertos trofoblásticos proliferativos: mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario.

**MOLA HIDATIFORME:** Es un término general que incluye dos entidades definidas, la mola hidatiforme completa y la mola hidatiforme parcial; no representan en realidad una neoplasia biológica.

**MOLA HIDATIFORME COMPLETA:** Es un producto de la concepción anormal, sin embrión o feto, que se caracteriza por pérdida de la vascularidad de las vellosidades que produce tumefacción hidrópica manifiesta y formación central de cisternas e hiperplasia citotrofoblástica y sinciciotrofoblástica pronunciada. (Triada morfológica diagnóstica anatómopatológica: hiperplasia generalizada tanto en citotrofoblasto como del sinciciotrofoblasto; edema vellosos que progresa con rapidez que dan la impresión de "racimo de uvas" y ausencia de embrión). Al aplicar técnicas de coloración de creación reciente se demostró que existe una relación sostenida de la mola completa con un genoma diploide derivado totalmente del padre (diploidia diándrica) (7,8).

**MOLA HIDATIFORME PARCIAL:** Es un producto de la concepción anormal con persistencia de elementos embrionarios o fetales y placenta con un mosaico de vellosidades de aspecto normal, alternadas con áreas de tumefacción vellosa focal e hiperplasia trofoblástica que culmina en formación lenta de cisternas e hiperplasia trofoblástica local, por lo general de grado ligero y confinada al sincicio. Embrión y feto sobreviven mucho más que en el caso de la mola completa y la muerte embrionaria suele ocurrir entre las ocho y nueve semanas de edad gestacional. Sólo rara vez el feto sobrevive hasta el segundo trimestre, son excepcionales los partos a término y no es posible la supervivencia extrauterina salvo en los productos de la concepción mosaicos con cromosomas 69/46. El análisis de sus orígenes genéticos revela que se trata de un producto de la concepción ordinariamente triploide cuya morfología se correlaciona bien con los datos cromosómicos (7,9,10).

El diagnóstico anatomopatológico diferencial de la mola parcial - es mucho más complejo que el de la mola completa puesto que depende de muchos aspectos morfológicos variables en cierto grado, ninguno de los cuales es único de la mola.

La presentación clínica más común de la mola parcial sigue siendo el "aborto espontáneo o inevitable" que ocurre más a menudo durante el segundo trimestre, pero en estos casos el diagnóstico se hará mediante el estudio anatomopatológico de todos los materiales obtenidos de los abortos que se presenten, con lo cual se podrán obtener cifras que demostrarán que esta mola parcial es más común que la completa. Aunque no se ha encontrado coriocarcinoma junto con esta clase de mola, se han descrito casos ocasionales de enfermedad trofoblástica gestacional residual. Se trata de alteraciones no metastásicas causadas todas probablemente por invasión miometrial y cura mediante histerectomía o quimioterapia.

**MOLA INVASORA:** Es una mola hidatiforme que ha invadido el miometrio, ha dado metástasis, o ambas cosas. Progresa a menudo, pero suele experimentar regresión espontánea. Al invadir miometrio, por analogía con la placenta acreta y precreta la invasión puede originar ruptura del útero, hemorragia y sepsis, en tanto que si invade las venas uterinas puede producir embolización de la región vulvovaginal, los anexos y el ligamento ancho, lo mismo que los pulmones. Con mayor frecuencia ocurren grados menores de invasión miometrial que obstaculizan la involución uterina después de haberse evacuado éste, lo que culmina con hemorragia uterina persistente. Aunque la identificación de vellosidades en los depósitos trofoblásticos primarios y secundarios sugieren benignidad, -

en la actualidad se confía finalmente desde el punto de vista clínico en la conducta de las concentraciones sanguíneas de hCG. Así, en la actualidad se hace rara vez el diagnóstico diferencial real entre mola invasora y coriocarcinoma y la mayoría de los pacientes se tratan como casos de "enfermedad trofoblástica residual" o "tumor trofoblástico".

Aunque la mola invasora y embolizante pueden producir alteraciones clínicas durante el embarazo o después de él, no debe considerarse como una etapa del coriocarcinoma a medio camino puesto que su conducta se explica por los poderes naturales invasores embolizantes del trofoblasto, además que recientemente se ilustró el carácter biológico benigno de la mola invasora, sin embargo sobrevienen coriocarcinoma en 2 a 5% de los casos y no se puede distinguir desde el punto de vista clínico de la mola invasora a menos que haya ocurrido diseminación metastásica diagnósticable hacia otros órganos además del pulmón. En resumen la mola completa invasora es una alteración potencialmente peligrosa, aunque no de tipo neoplásico, que suele diagnosticarse con la ayuda de curvas de retroceso de la hCG (11, 12, 13).

**CORIOCARCINOMA GESTACIONAL:** Es una neoplasia maligna de elementos citotrofoblásticos sin formación de vellosidades. Suele progresar y dar metastásis y es mortal sin tratamiento. Se caracteriza por hemorragia y necrosis, es un tumor epitelial puro, comprendido sólo por elementos pobremente diferenciados (4,14). Durante los decenios de 1940 y 1950, diversos investigadores aconsejaron un criterio de "espera observante" para las pacientes de molas metastásicas, porque a veces las metastásis se resolvían de manera espontánea, aunque persistieron la elevación

la gonadotropina coriónica humana. Como reacción a ese criterio Acosta Sison de Filipinas, puso de relieve la naturaleza maligna del coriocarcinoma destructor, que tenía una mortalidad de 20%. Prawirohardjo y cols., en Indonesia y Tow en Singapur, sugirieron que el término coriocarcinoma abarca todos los casos de enfermedad trofoblástica maligna y se divide en:

- 1) Coriocarcinoma vellos (sinónimo de la mola maligna y del coriocarcinoma destructor).
- 2) Coriocarcinoma avelloso (sinónimo de corioepitelioma).
- 3) Coriocarcinoma clínico (casos en los que está comprobada la actividad trofoblástica maligna, pero no se dispone de material histológico).

Esta terminología ponía de relieve la malignidad del coriocarcinoma destructor, su potencial letal y su progreso desde mola hidatiforme hasta coriocarcinoma destructor y finalmente coriocarcinoma, pero esta clasificación se topó con la oposición inmediata de los patólogos tradicionales y de los quimioterapeutas, cuyo grupo masivo de casos estaba constituido por coriocarcinoma avelloso.

**TUMOR TROFOBLASTICO DEL SITIO PLACENTARIO:** Está compuesto principalmente por células intermedias citotrofoblásticas que se originan en el sitio de implantación de la placenta. Este tumor raro es más frecuente después de embarazos no molares, pero en ocasiones ocurre después de mola. La inmunquímica pone de manifiesto pocas células teñidas para la hCG y una expresión bastante más grande de lactógeno placentario humano. Los valores de hCG son desproporcionadamente bajos en suero al compararlos con los de coriocarcinoma de volumen tumoral semejante y es una característica importante que puede llamar la

atención del clínico sobre la posibilidad de este tumor (4,15).

Desde 1988 se habla de coriocarcinoma OCULTO cuando no se encuentra elevación importante de hCG, pero el lactógeno placentario no está elevado tampoco.

Lo que plantea un problema ante la ausencia de un marcador sensible y por lo tanto la identificación de los focos de coriocarcinoma, y se ha informado de este tipo de casos clínicos mediante la radioinmunovaloración de coriocarcinoma gestacional oculto por medio de anticuerpos monoclonales marcados con I131, por una técnica en la que se desarrolló anticuerpo contra coriocarcinoma embrionario testicular que era reactivo con un gran número de líneas celulares de coriocarcinoma pero no reactivo con la hCG (16).

#### CLASIFICACION DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

Los tumores trofoblásticos gestacionales (entendiendo a estos como mola invasora, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario, los cuales progresan, invaden y dan metástasis y pueden matar a la paciente si no se tratan) se dividen en tres grupos:

- A) No metastásicos
- B) Metastásicos de bajo riesgo
- C) Metastásicos de alto riesgo

Clínicamente las de bajo riesgo son las que cumplen los siguientes criterios:

- 1) hCH en orina,  $<100,000$  IU/24 hr o  $<40,000$  mIU/ml de suero

- 2) Síntomas presentes durante menos de cuatro meses
- 3) No hay metástasis cerebrales ni hepáticas
- 4) No se ha efectuado quimioterapia previa
- 5) El embarazo no culmina en parto a término (es decir mola, ectópico o aborto espontáneo).

Se habla de grupo de alto riesgo a las pacientes con:

- 1) hCG en orina,  $>100,000$  IU/24 hr o  $>40,000$  mlu/ml de suero
- 2) Síntomas presentes durante más de cuatro meses
- 3) Metástasis cerebrales o hepáticas
- 4) Fracaso previo de la quimioterapia
- 5) Embarazo previo a término

El término alto riesgo se refiere a las mujeres que tienen tumores trofoblásticos gestacionales metastásicos que no es probable curar mediante quimioterapia de un solo agente; esta clasificación fué para determinar la terapéutica y en la actualidad la mayor parte de los centros estadounidenses de enfermedades trofoblásticas informan sus resultados en base a esto.

#### SISTEMA PRONOSTICO DE PUNTUACION

Bagshawe propuso un sistema pronóstico de puntuación que se basaba en edad (0 si es menor de 39 y 1 si es mayor de 39); paridad; tipo de embarazo previo (0 para mola hidatiforme, 1 para aborto y 2 para embarazos a término); intervalo entre el embarazo previo y la aparición del tumor trofoblástico (menor de 4 meses 0 puntos; de 4 a 6 meses 1; de 7 a 12 meses 2 y más de 12 meses 4 puntos); concentración de hCG (menos de  $10^3$  IU/L son 0, -

de  $10^3$ - $10^4$  un punto, de  $10^4$ - $10^5$  dos puntos y más de  $10^5$  4 puntos tipo sanguíneo paterno y materno (O/A un punto y B ó AB dos puntos), número de sitio de metástasis (1-4 un punto; de 4-8 dos puntos y más de 8 con 4 puntos), masa tumoral de mayor tamaño (de 3-5 cm un punto y mayor de 5 cm dos puntos), infiltración de tumor linfocítico, estado inmunitario y quimioterapia previa de la paciente (uso de un fármaco dos puntos y 2 o más fármacos 4 puntos).

Las enfermas con puntuación de 4 o menor se consideraban de bajo riesgo; las que tenían 5-7 eran de riesgo medio, y las que tenían 8 o mayores eran casos de alto riesgo. Este sistema se modificó por Goldstein y Berkowitz en el New England Trophoblastic Disease Center sin considerar el grupo sanguíneo por que en general la población no conoce este dato. (17,18,19).

#### **ETAPA CLINICA DE LA FEDERACION INTERNACIONAL DE GINECOOBSTETRAS**

Sung y cols. propusieron originalmente en 1962 un sistema anatómico de puntuación. Sin embargo, no fue hasta 1979 cuando se adoptó un sistema anatómico de puntuación presentado en un simposio de la International Society for the Study of Trophoblast efectuado en Hong Kong, y que se basa en los datos presentados por Sung de su estudio clinicopatológico de 870 casos. Este sistema fué adoptado por el comité de cáncer de la F.I.G.O. en 1982 y se ajusta al sistema de determinación de la etapa utilizando para otros cánceres ginecologicos (20). Dichas etapas son:

**ETAPA I.** Tumor contenido estrictamente en el cuerpo uterino.

**ETAPA II.** El tumor se extiende hacia los anexos, fuera del utero, pero se limita a los organos genitales.

ETAPA III. El tumor se extiende hacia los pulmones con afección de las vías genitales o sin ella.

ETAPA IV. El tumor da metástasis hacia cualesquiera otro sitio.

Existen otras clasificaciones como la de Lewis y la del grupo de trabajo de Tumores Trofoblásticos de Holanda que emplean diversos factores (21,22,23) para determinar grupos de alto y bajo riesgo, sin embargo se realizaron comparaciones de tales clasificaciones encontrando que todas tienen validez, y el sistema de pronóstico de puntuación parece brindar información útil para predecir las pacientes con enfermedad metastásica de alto riesgo definida de manera tradicional que se encuentran en mayor peligro de fracaso terapéutico, y por lo tanto requieren un tratamiento más intensivo.

#### FRECUENCIA

Ninguna teoría ha sido justificada para explicar la etiopatogenia de la neoplasia trofoblástica gestacional, sin embargo, existen algunos indicadores de tipo estadístico (frecuencia) que los ligam a aspectos socioeconómicos. Entre estos indicadores se encuentra como importantes los siguientes:

**VARIABILIDAD GEOGRAFICA:** En promedio en los países asiáticos la frecuencia es de 1 embarazo molar por cada 82 embarazos normales o hasta de 1 por 530 (24) en Indonesia es de 11-5 por 1000 nacimientos y de 1/1000 nacimientos en Estados Unidos siendo este país y Australia donde se reportan los índices más bajos (25). En Japón se reporta una tasa de 2-5/1000 nacimientos (26,27,28 y

29). En China se reporta de 0-29 (30) y de 1-39 (31) por 1000 nacimientos. En Africa el rango es de 1-03/1000 nacimientos en Uganda (32) a 4-88/1000 nacimientos en Nigeria (33). En América Latina se reporta en Paraguay de 0-23/1000 nacimientos (34) y Venezuela de 0-92/1000 nacimientos (35). En Inglaterra se incremento la tasa a 1-54/1000 nacimientos en 1986 (36). En nuestro país, las cifras varían dependiendo de la población hospitalaria que se trate, por ejemplo el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" ISSSTE en 1970 reportó 1:552, el Hospital General de Nezahualcōyotl SSA en 1967 fué de 1:188 y el Hospital Universitarios de Puebla en 1984 reporta 1/144 (24).

**VARIABILIDAD RACIAL:** Se han reportado algunos estudios donde se estudió la frecuencia de la neoplasia trofoblástica gestacional en poblaciones donde existen diferencia entre las razas (comunidades poliraciales). En Hawaii el 54% eran japoneses y el 14% caucásicos. En los Estados Unidos (37) hay mayor incidencia entre las mujeres negras que entre las blancas, y los estados donde se reporta la mayor incidencia de molas hidatiforme coincide con descendientes de poblaciones de India (38). En Holanda se ha reportado que las mujeres que son originarias de Asia son las que presentan mayor riesgo para embarazos molares (39). La raza del padre no fué considerado como factor, sólo la de la madre (40).

**EDAD MATERNA:** Es el factor que es más consistentemente asociado a embarazos molares en todos los grupos étnicos en las diversas regiones geográficas (25,41,42). Todos los reportes coinciden en que el riesgo se incrementa cinco veces a partir de los 35 años,

y es mayor a partir de los 40. La edad madura se acompaña de -  
peor pronóstico de muchas de las lesiones malignas a causa de la  
reacción inmunitaria alterada y el menor rendimiento orgánico, -  
que disminuye la tolerancia al tratamiento energético.

**EDAD PATERNA:** Este factor es el menos estudiado, sin embargo es-  
tudios en Estados Unidos (20,43,44) no encontraron relación con  
esta. Un estudio realizado en Italia (45) reportó un aumento en  
el riesgo de presentación cuando la edad del padre es igual o ma-  
yor a 45 años, después de ajustar la edad materna, sin embargo -  
este estudio incluyó algunas pacientes con coriocarcinoma en las  
series de mola hidatiforme. En un estudio de Japón (46) no se en-  
contró diferencia significativa entre la edad materna y la pater-  
na.

**HISTORIA GINECOLOGICA:** En los antecedentes ginecoobstétricos se  
ha encontrado que la Edad de la menarca no tiene relación con la  
presentación de las neoplasias trofoblásticas gestacionales (25)  
La incidencia de embarazo previo es un factor que no ha sido -  
concluyente ya que pocos estudios han relacionados la edad mater-  
na, edad del primer embarazo, abortos previos, espacio intergené-  
sico e historia de infertilidad, así en Italia (45) paridad no  
se asoció con mola hidatiforme después de ajustar la edad mater-  
na. En Baltimore la edad del primer embarazo no fué relacionado  
con mola hidatiforme pero si fué el aborto (44). Pero el efecto  
del embarazo previo sobre el pronóstico refleja dos procesos; en  
primer lugar, el tumor trofoblástico gestacional que se origina  
después de gestación no molar es, casi siempre, coriocarcinoma,  
en tanto que el que aparece después de mola hidatiforme suele -

ser mola invasora. En segundo, las enfermas con tumor trofoblástico gestacional después de embarazo no molar experimentan de manera típica retrasos en el diagnóstico hasta que los síntomas inician la investigación y el descubrimiento de concentraciones de hCG elevadas. Este retraso del diagnóstico y el coriocarcinoma metastásico diseminado resultante que se manifiesta generalmente durante el embarazo a término, reduce la supervivencia (1) En resumen la mola hidatiforme y la mola invasora o metastásica únicamente provienen de un embarazo molar. El coriocarcinoma gestacional puede ser secuela de cualquier tipo de embarazo en el humano, pero el acontecimiento gestacional previo más común en México es la mola hidatiforme (24). La frecuencia de la mola hidatiforme de repetición se ha reportado con rareza. Sand y cols (47) calcularon en Chicago una frecuencia de 1-3% de una segunda mola hidatiforme, y el riesgo para una tercera neoplasia trofoblástica fué de 28%. En Inglaterra (17) se reportó de 1-3% de riesgo para una segunda mola hidatiforme y de 13-4% para una tercera. En Holanda se encontró que 3 de 283 pacientes (48) tenían historia de mola hidatiforme que es 18 veces más que en una población normal. En México se han reportado (11,12) casos de mola de repetición con una frecuencia de 5 casos en ocho años.

**FACTORES DE RIESGO:** Además de los factores ya mencionados y de los cuales la edad materna es el más identificado así como el antecedente de un episodio de neoplasia trofoblástica gestacional, se han identificado factores nutricionales, en México se ha identificado que la paciente que presenta esta entidad tiene el antecedente de una ingesta calórica baja (24) así como una dieta deficiente de proteínas (24,25,41), y un incremento de la ingesta

de carotenos y de grasa animal (25).

También se ha observado que las mujeres que fuman tienen un riesgo de 1-3 veces más que las mujeres que no lo hacen (25). No se ha encontrado relación en la presentación de neoplasia trofoblástica gestacional y el uso de anticonceptivos orales, pero hay discordancia entre ésta y el uso de dispositivos intrauterinos (25).

Se han reportado casos de pacientes con antecedentes de exposición al dietiestilbestrol en útero, así como la exposición a diferentes herbicidas sin poder establecer una relación definitiva dado el escaso número de casos clínicos (25).

Cabe mencionar que se han reportado casos de presentación - en forma familiar (25,49) entre hermanas y madres por lo cual se tendrá en cuenta como factor de riesgo para la presentación - de una neoplasia trofoblástica gestacional.

#### DIAGNOSTICO.

Los principios actuales para el diagnóstico de la neoplasia trofoblástica gestacional se basan en tres piedras angulares y son:

- Cuadro clínico
- Ultrasonografía
- Cuantificación de la hormona gonadotrófica humana

CUADRO CLINICO: En el embarazo molar completo podemos encontrar como clínica a la HEMORRAGIA VAGINAL, siendo este signo el más común (97%) y esta suele ser prolongada por lo que cerca del 50% de las pacientes manifiestan anemia.

**EL UTERO** ha sido de **MAYOR TAMAÑO** que lo esperado para la edad gestacional en el 50% de las pacientes, habiendo correlación entre el tamaño del útero y las concentraciones séricas notablemente elevadas de la hCG.

Los autores han encontrado que cerca del 50% de las mujeres con mola completa desarrollan **QUISTES OVÁRICOS PROMINENTES DE TIPO CA LUTEINICA** de más de 6 cm. de diámetro, contienen líquido de color ambar o serosanguinolento y suelen ser bilaterales y multilobulares. Ocurre aumento de tamaño en el ovario casi exclusivamente en las pacientes con concentraciones séricas muy elevadas de hCG (más de 100,000 mIU/ml) y pueden también estar relacionados con aumento en las concentraciones séricas de prolactina. Normalmente sufren regresión después de la evacuación en un promedio de dos a tres meses.

Se han encontrado en un 27% **PREECLAMPSIA** en el momento de presentación de la mola completa, y rara vez se acompaña de convulsiones y se presenta en mujeres con valores muy elevados de hCG y tamaño uterino excesivo y se presenta en el principio de la gestación.

En el 26% de las pacientes se encuentra **HIPEREMESIS GRAVIDICA** pero pocas veces sufren alteraciones electrolíticas graves.

Los autores han observado en el 7% **HIPERTIROIDISMO**, manifiesto por taquicardia, piel caliente y temblor; este se establece al identificar concentraciones séricas elevadas de tiroxina y triyodotironina, pero no se ha identificado aún la identidad del factor tirotrópico en el embarazo molar (50).

En el 2% de las pacientes con mola completa desarrollan insuficiencia respiratoria aguda al parecer secundaria a --

**EMBOLIZACION TROFOBlastica DE LOS VASOS PULMONARES**, pueden experimentar taquipnea y taquicardia después de la evacuación molar (51,52).

En embarazos molares que llegan al segundo trimestre la **AUSENCIA DE RUIDOS CARDIACOS FETALES** también será un dato de sospecha y obligará a descartar el diagnóstico de mola por otros medios de diagnóstico.

Las molas parciales no suelen manifestar los datos clínicos característicos del embarazo molar. Más bien tienen en general los signos y síntomas de **ABORTO INCOMPLETO O FALLIDO**, y se puede considerar el diagnóstico de mola parcial sólo después de revisión histológica de las muestras de legrado (53).

**ULTRASONOGRAFIA:** Es la técnica más digna de confianza para distinguir entre gestación normal y embarazo molar, ya que en estudios comparativos se estableció las ventajas de este estudio sobre otros como la placa simple de abdomen o histerograma (54,55). A causa de la tumefacción de las vellosidades coriónicas del embarazo molar completo puede producir un modelo vesicular característico en las imágenes sonográficas que da un respaldo a tal diagnóstico cuando la hCG sérica pasa de 80,000 mIU/ml en ausencia de latidos cardíacos fetales.

La ultrasonografía puede apoyar el diagnóstico de mola parcial en el 26.6% por la presencia de espacios quísticos múltiples en la placenta (56).

**CUANTIFICACION DE hCG** Un valor de hCG en orina que excede de las 100,000 IU/24 hr o un valor por Radioinmunoanálisis (RIA) de subunidades beta de hCG sérica de más de 40,000 mIU/ml incrementa --

la sospecha de presentación de una mola hidatiforme, ya que ocasionalmente tales valores están presentes en embarazos normales (14) tal determinación confirma la presencia de embarazos normales pero ofrece menor importancia en el diagnóstico temprano de embarazo molar. Ya que debemos recordar que el diagnóstico definitivo será el estudio histopatológico de los productos obtenidos en la evacuación.

Sin embargo el diagnóstico de tumor trofoblástico (mola invasora, coriocarcinoma y tumor trofoblástico del sitio placentario) se efectúa cuando hay elevación o establecimiento en meseta de las concentraciones séricas de hCG después de evacuar la mola hidatiforme. La OMS ha reconocido criterios diagnósticos de tumor trofoblástico gestacional los siguientes (6):

1) Concentraciones elevadas de hCG durante más de 4 semanas después de la evacuación de mola hidatiforme (mayor de 20,000 mIU/ml o en la orina mayor de 30,000 IU/L).

2) Valores progresivamente crecientes de hCG en cualquier momento después de la evacuación (tres valores en un mes como mínimo).

3) Pruebas histológicas de coriocarcinoma sobre el sitio de la placenta o de tumor trofoblástico en cualquier sitio.

4) Pruebas de metástasis en sistema nervioso central, riñón hígado o tubo digestivo, o metástasis pulmonares mayores de 2 cm de diámetro o un número que pasa de tres.

Por lo anterior, la determinación de hCG será definitiva en el seguimiento de control de todas las pacientes con diagnóstico confirmado de Neoplasia trofoblástica gestacional, que además marcara pautas de tratamiento.

## TRATAMIENTO.

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de embarazo molar, se hospitaliza y se valora a la paciente en busca de complicaciones médicas como preeclampsia, y desequilibrio hidroelectrolítico, hipertiroidismo y anemia para estabilizar a la paciente y entonces decidir el primer y más apropiado método de evacuación.

El primer método preferido de evacuación es el LEGRADO POR ASPIRACION, independientemente del tamaño del utero en las mujeres que desean conservar la fecundidad. Esta indicada el uso de oxitocina después de iniciar la evacuación y durante 24 hr postoperatorias (14,56).

En las mujeres con paridad satisfecha la histerectomía abdominal es una alternativa, se puede conservar los ovarios aunque contengan quistes de teca luteínica. Cabe recordar que la histerectomía elimina los riesgos de invasión local pero no previene las metástasis por lo tanto se necesita vigilancia con la determinación de hCG, recordando que existe un 3-5% de recurrencia - (14,50).

LA QUIMIOTERAPIA PROFILACTICA es motivo de controversia, pero se ha demostrado que esta reduce la incidencia de enfermedad trofoblástica postmolar desde 9 a 3%, y de tumor persistente desde 18% hasta 7%. Se utiliza en el momento de la evacuación administrando Actinomicina D o Metotrexate y ácido folínico. Esta será de particular utilidad para el tratamiento de pacientes con embarazo molar de alto riesgo, en especial cuando no se dispone de vigilancia hormonal o ésta no es de digna confianza. (57,58).

## VIGILANCIA.

Tras la evacuación molar, es indispensable vigilar a todas las pacientes con determinaciones seriadas de hCG para facilitar la identificación temprana de tejido trofoblástico persistente. Se deben hacer determinaciones SEMANALES hasta que la hCG sea negativa durante tres semanas consecutivas y a continuación cada mes hasta que la hCG sea negativa durante 6 meses, al cabo de este tiempo se puede permitir el embarazo y descontinuar la monitorización de hCG.

No se deberán olvidar los exámenes físicos a intervalos así como las radiografías de tórax para seguir la involución de las estructuras pélvicas y detectar metástasis temprana (14,59,60,61, 62).

Es importante informar a la paciente del seguimiento por el tiempo ya especificado y aconsejar una contracepción durante dicho tiempo con el empleo de anticonceptivos orales o métodos de barrera. No se recomienda el uso de dispositivos intrauterinos - hasta la negativización de la hCG (14,24,62).

Es de importancia hacer saber a la paciente que sus embarazos ulteriores tendrán el mismo riesgo de productos muertos, prematuridad, aborto espontáneo y malformaciones congénitas que para el de la población general; la quimioterapia profiláctica aumenta la incidencia de aborto espontáneo pero ésta no supera al esperado en la población normal (58,63). Sin embargo, el único dato importante de los embarazos posteriores consiste en un mayor riesgo de presentar un EMBARAZO MOLAR SUBSECUENTE (1.3%) (11,12, 50).

Cuando se hace el diagnóstico de enfermedad trofoblástica - gestacional metastásica se deberá hospitalizar e instituir el tratamiento para esta. La histerectomía ofrece a estas pacientes cuando se realizará durante el primer ciclo la reducción de manera importante el número de ciclos de tratamiento para producir la remisión y acortará los días de hospitalización, sin embargo está se hará a pacientes seleccionadas (que tengan paridad satisfecha o a las que no han reaccionado a la quimioterapia inicial. ( 14, 24,52,64). Los protocolos de quimioterapia para la neoplasia trofoblástica gestacional metastásica incluye un solo agente como el metotrexate 15-25 mg. diariamente por 5 días; Actinomycina D 10-13 microgramos/kg i.v. por 5 días; o dosis altas de metotrexate más ácido folínico que es el rescate del bloqueo de la reductasa del dihidrofolato inducido por el metotrexate por lo tanto tiene menor toxicidad y actualmente es el tratamiento de elección para la enfermedad metastásica (14,24,62,65). Actualmente se manejan el 5 fluoracilo a dosis de 28 a 30 mg por kg por día en venoclisis lenta durante 10 días, así como el Etoposido (VP-16) a dosis de 200 mg por m2 durante cinco días con repetición de 12 a 14 días pero se requiere mayor experiencia para confirmar su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (14, 24,62,66).

Para el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional de "bajo riesgo" y buen pronóstico se usa un agente quimioterapéutico eligiendo entre Metotrexate y Actinomycina D como tratamiento inicial repitiendo cada tercer semana según lo permita su toxicidad a las mismas dosis descritas previamente. El fracaso de inducir remisión con un sólo agente llevando el seguimiento de hormonas, clínica y gabinete es una indicación de -

quimioterapia combinada o resección quirúrgica, recordando que - al ya existir metástasis la histerectomía no será curativa sino apoyará a una quimioterapia más agresiva (14,24,62,66).

Las pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica - gestacional metastásica de "alto riesgo" tendrá un mal pronóstico y requerirá de un apoyo médico sofisticado según el estado general de la paciente que reflejará el sitio, tamaño y número de las metástasis, así se requerirá apoyo ventilatorio cuando las metástasis son a nivel pulmonar y ocasionen insuficiencia respiratoria, o se requerirán intervenciones quirúrgicas ante compresiones por afecciones de compresión a nivel intestinal o ante la presencia de fístulas o hemorragia intrabdominal grave secundaria a metástasis hepática, pero la base primaria en el tratamiento de estas pacientes es la **QUIMIOTERAPIA CON MULTIAGENTES** con dos o tres agentes, llegando a utilizarse hasta protocolos de 8 agentes. Sin embargo el protocolo de tratamiento actual es una modificación del propuesto por Bagshawe conocido como EMA/CO en donde se manejan la Dactinomicina, el etopósido, el metotrexato el ácido folínico, la Vincristina y la ciclofosfamida en ciclos de 2 y un día con 5 días sin fármaco hasta el siguiente ciclo. Durante el uso de quimioterapia deberá realizarse determinaciones de hCG, biometrías hemáticas con cuenta de leucocitos, plaquetas pruebas de funcionamiento hepático así como química sanguínea con determinación de BUN.

Cuando hay metástasis a sistema nervioso central se puede utilizar la radioterapia ya que hay informes de que estas responden a dicha terapéutica, pero deberá realizarse al interrumpir la quimioterapia para evitar la lesión epidérmica excesiva. y

deberá tenerse cuidado para evitar la pérdida de la médula ósea si se encuentran partes importantes del esqueleto dentro del campo de radiación, porque esto perjudicaría gravemente la quimioterapia posterior (14,24,62,65,67).

Resumiendo, hecho el diagnóstico se deberá iniciar el tratamiento de acuerdo a la clasificación de riesgo, siendo de su ma importancia el seguimiento clínico de la paciente mediante la cuantificación seriada de las concentraciones de hCG y de la búsqueda de metástasis, cuya evolución esta establecida y serán el factor pronóstico de esta enfermedad.

#### **HIPOTESIS**

"La Enfermedad Trofoblástica Gestacional tiene una distribución geográfica determinada, que influye en su frecuencia y tendencia a la malignidad".

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Neoplasia Trofoblástica gestacional (NGT) engloba un grupo de tumores derivados del tejido trofoblástico del embarazo - dentro de los cuales hay un porcentaje con malignidad alta. Ninguna teoría ha explicado su etiopatogenia. Sin embargo existen - algunos indicadores de tipo estadístico que la ligan a aspectos socioeconómicos que han sido estudiados y determinados en todo el mundo.

La NGT en México, exhibe particularidades de comportamiento biológico distintas a las conocidas en otras latitudes. Así por ejemplo, se considera que el coriocarcinoma es más frecuente en países del primer mundo que en los de tercero, lo que dejaría entrever que algunos países la frecuencia de malignidad puede ser mayor. En México el embarazo molar es más frecuente que el coriocarcinoma desconociéndose la causa. Paradójicamente aunque se ha reconocido su frecuencia, se desconoce aún el carácter biológico así como su prevalencia por zonas en la República. Por otra parte, los tratamientos suministrados son diversos según se cuenta con evidencia del tipo observado. Algo semejante ocurre con el comportamiento biológico del coriocarcinoma, en que a pesar de existir esquemas terapéuticos bien definidos da la impresión que su impacto o dosificación para la población mexicana es, sino especial, quizá distinta.

Los seguimientos establecidos mediante la determinación de hCG no se efectúan rutinariamente, lo que preve una oportunidad para observar a través de limitaciones técnicas, la biología natural de la enfermedad, reconociendo casos que pasan de mola a

coriocarcinoma tras 6 años de aparente inactividad clínica.

Existen varias incógnitas por despejar en la biología de la NGT, lo que se debe a:

- 1.- Inadecuado seguimiento de la hCG.
- 2.- Falta de diagnóstico histopatológico.
- 3.- Evolución y seguimiento clínico adecuado.

Ante lo anteriormente expuesto y dado que nuestra República está conformada por una población heterogénea que acuden a nuestro centro hospitalario, cuyas características epidemiológicas y geográficas serán factores importantes en la presentación clínica de la NGT, se hace necesario determinar las características generales de dicha población a través de un estudio retrospectivo.

#### JUSTIFICACION.

Es necesario identificar los indicadores que conforman y caracterizan a la neoplasia gestacional trofoblástica en nuestra población con el fin de conocer la epidemiología y patología de esta entidad patológica de presentación no rara en nuestro medio para tener bases de tratamiento y seguimiento con mejores resultados, evitando llegar a etapas tardías avanzadas que empeoran el pronóstico de la paciente y elevan la mortalidad materna.

## OBJETIVOS.

- 1.- Tener una conformación más clara de nuestra población que -  
presenta una neoplasia trofoblástica gestacional en el Hospi-  
tal General de Ticomán.
- 2.- Identificar los índices clínicos de la neoplasia trofoblásti-  
ca gestacional en el H. General de Ticomán.
- 3.- Identificar las características bioquímicas elementales de -  
la neoplasia trofoblástica gestacional en el H. General de -  
Ticomán.
- 4.- Establecer alguna relación con el lugar de origen a fin de  
conocer alguna zona de prevalencia en la República Mexicana.
- 5.- Establecer la frecuencia de neoplasia trofoblástica gestacio-  
nal en relación a partos, nacimientos, abortos y embarazos -  
ectópicos durante un lapso de cinco años, en el H. General -  
de Ticomán.
- 6.- Corelacionar el manejo y evolución de las pacientes con neo-  
plasia trofoblástica gestacional.

## **MATERIAL Y METODOS.**

El análisis se llevó a cabo mediante un estudio observacional retrospectivo de los expedientes de 74 pacientes vistas con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional durante cinco años (Marzo 1986 a Febrero 1991) vistas en el Hospital General de Ticomán.

De los expedientes clínicos se evaluaron los siguientes índices clínicos: sintomatología prevalente, antecedentes gineco-obstétricos, edad, peso, talla, alcoholismo, tabaquismo, antecedente de enfermedad trofoblástica, métodos anticonceptivos, fondo uterino, rayos X, laboratorio (glucemia, hematocrito, hemoglobina, grupo sanguíneo, cariotipo, pruebas de función tiroidea, -quistes tekaluteínicos, gonadotropina coriónica y ultrasonografía), tratamiento y evolución; se intentó establecer alguna relación con el lugar de origen a fin de reconocer alguna zona de prevalencia en la República Mexicana.

Los exámenes de laboratorio practicados se efectuaron de acuerdo a técnicas distinguidas por su eficacia. El análisis estadístico de los resultados se hizo de acuerdo a Snedecor y Cochran.

## **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Se incluirán todas las pacientes con diagnóstico clínico histopatológico de neoplasia trofoblástica gestacional.

2.- Se excluirán las pacientes en las cuales no se confirme diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional con estudio histopatológico, que no hayan recibido tratamiento y no hayan acudido a su control postevacuación por consulta externa.

## RESULTADOS.

Frecuencia en relación a todos los embarazos: Durante el lapso de estudio se registraron un total de 43 848 embarazos de los cuales 74 correspondieron a neoplasias trofoblásticas gestacionales, haciendo un total de 1.68%. Se registraron 3 321 abortos (3.95%), lo cual hace una neoplasia trofoblástica gestacional x 44 abortos. El 0.22% correspondió a embarazos ectópicos (190 casos). Hubó un total de 40 263 nacimientos, lo que hace una tasa de una neoplasia trofoblástica gestacional por 544 nacimientos (Cuadro 1).

Edad: La distribución por edades por décadas se da en el Cuadro II. El pico de incidencia fué en la segunda década de la vida en la cual el 40% tenía 26,97 años  $\pm$  8.

Antecedentes gestacionales: En relación a la paridad, 22 fueron primigestas (30.98%), 24 eran segundigestas y 28 multigestas (39.43%). Solo 35 tenían antecedentes de embarazos molares (39.13%); de estas 10 tenían antecedentes de embarazo molar anterior (tres habían tenido un embarazo molar, tres habían tenido dos embarazos, tres habían tenido tres embarazos molares previos y una tenía nueve embarazos molares previos) y 12 de ellas presentaron embarazos molares subsecuentes (16,21%).

Duración de la gestación: El promedio de las semanas de gestación fué de 15.44  $\pm$  4 semanas de edad gestacional.

Datos clínicos: 34 pacientes presentaron náuseas y vómito (45.94%) 5 tuvieron expulsión de vesículas (6.75%), 56 tuvieron sangrado uterino anormal (78.37%); 54 tuvieron cifras tensio-nales dentro de límites normales (74.7%); 19 presentaron preclam-  
psia leve (25.3%); y sólo dos pacientes presentaron preclampsia  
severa (2.8%). La frecuencia de quistes tecaluteínicos fué de -  
22.97% (17 casos). No se encontraron pacientes con datos clíni-  
cos de hipertiroidismo.

Determinación de h.C.G.: En el 48% (36 casos) el diagnósti-  
co de neoplasia trofoblástica gestacional se hizo por el cuadro  
clínico, en el 56% (42 pacientes) se confirmó por estudio de ul-  
trasonido pélvico y en 34 pacieñtes (45%) éste se confirmó por  
estudio de determinación de hCG.

Realización de Cariotipo: Se realizó evaluación genética  
sólo en el 14.8% de las mujeres, en el 12.1% de los hombres, y  
en todos los cariotipos realizados no se encontraron alteracio-  
nes del mismo.

Lugar de origen: El mayor porcentaje de las pacientes fue-  
ron originarias del D.F. y correspondió al 69.05%. El segundo -  
lugar lo ocuparon las pacientes originarias de Oaxaca (8.1%) si-  
guiendole el Estado de México y Veracruz (6.7%), el estado de -  
menor frecuencia fué Querétaro (0.6%), el resto de los lugares  
de procedencia y su frecuencia se muestra en el cuadro III.

Manejo y evolución: Las 74 pacientes fueron evacuadas me-  
diante legrado uterino instrumental. En el 81.8% (60 pacientes)

se presento remisión. De las 14 restantes, 12 (16.21%) tuvieron neoplasia trofoblástica gestacional no metastásicas y 2 pacientes (2.7%) presentaron neoplasia trofoblástica gestacional metastásicas. A las pacientes de enfermedad no metastásica se dió tratamiento con quimioterapia únicamente en 7 de ellas (9.45%) con remisión en todas. En 4 se realizó histerectomía total abdominal más quimioterapia (5.40%) pero sólo en dos de ellas hubo remisión. Una de las pacientes no recibió tratamiento. De las pacientes con enfermedad metastásica una paciente tuvo metástasis a vagina (1.36%) y otra a vagina y miometrio (1.36%) pero ambas pacientes fueron trasladadas al Instituto Nacional de Cancerología para su tratamiento.

El agente utilizado en la quimioterapia fué metotrexate administrado por vía oral en el esquema establecido internacionalmente.

**NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL**

**CUADRO I**

Distribución de tipo de embarazo y parto en el Hospital General de Ticomán de 1986 a 1991.			
CASOS		%	FRECUENCIA N.T.G.+
PARTOS EUTCICOS	20.032	47.8	1x270 partos eutocicos
PARTOS DISTOCICOS	5.113	23.8	1x69 partos distócicos
CESAREA	15.118	6.0	1x204 cesáreas
TOTAL NACIMIENTOS	40.263		1x544 nacimientos
EMBARAZOS ECTOPICOS	190	0.22	1x2.5 embarazos
ABORTOS	3.321	3.9	1x44 abortos
NEOPLASIA TROFOBLAS- TICA GESTACIONAL	74	0.08	
TOTAL EMBARAZOS	43.848	100,0	1x1135 embarazos

+ N.T.G.: Neoplasia trofoblástica gestacional.

NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL

CUADRO III

Lugar de origen de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional y pacientes residentes del D.F. de acuerdo al lugar de origen.		
LUGAR DE ORIGEN	% POBLACION D.F.	% PACIENTES CON N.T.G.
AGUASCALIENTES	0.20	-----
BAJA CALIFORNIA	0.08	-----
BAJA CALIFORNIA SUR	0.01	-----
CAMPECHE	0.08	-----
COAHUILA	0.27	-----
COLIMA	0.06	-----
CHIAPAS	0.60	-----
CHIHUAHUA	0.10	1.3
DURANGO	2.56	-----
GUANAJUATO	0.23	-----
GUERRERO	1.53	-----
HIDALGO	2.64	5.4
JALISCO	1.36	-----
ESTADO DE MEXICO	4.31	6.7
MICHOACAN	2.29	5.4
MORELOS	1.55	-----
NAYARIT	0.09	-----
NUEVO LEON	0.19	-----
OAXACA	2.37	2.1
PUEBLA	2.80	5.4
QUERETARO	1.3	0.6
QUINTANA ROO	0-01	-----
SAN LUIS POTOSI	0.64	-----
SINALOA	0.21	-----
SONORA	0.14	-----
TABASCO	0.18	-----
TAMAULIPAS	0.37	1.3
TLAXCALA	0.70	-----
VERACRUZ	2.28	6.7
YUCATAN	0.27	-----
ZACATECAS	0.46	-----
DISTRITO FEDERAL	69.05	55.4

**NEOPLASIA TROFBLASTICA GESTACIONAL**

**ANTECEDENTES GESTACIONALES**

<b>ANTECEDENTES</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>PRIMIGESTAS</b>	22	30.9
<b>SEGUNDIGESTAS</b>	24	29.7
<b>MULTIGESTAS</b>	28	39.4
<b>SOLO ABORTOS</b>	35	49.2
<b>SOLO EMBARAZOS MOLARES</b>	26	39.1
<b>EMBARAZO MOLAR ANTERIOR</b>	10	13.5
<b>UNO</b>	3	4.5
<b>DOS</b>	3	4.5
<b>TRES</b>	3	4.5
<b>NUEVE</b>	1	1.3
<b>EMBARAZO MOLAR SIGUIENTE</b>	12	16.2

## NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL

### Antecedentes Varios

DATO	PROMEDIO
EDAD	26 años $\pm$ 8
SEMANAS DE GESTACION	15 $\pm$ 4
FONDO UTERINO	15 $\pm$ cm $\pm$ 2
MENARCA	13 años $\pm$ 1
I.V.S.A.*	19 años $\pm$ 2

\*: Inicio de vida sexual activa

**NEOPLASIA TROPBLASTICA GESTACIONAL****Datos Clínicos**

<b>DATO CLINICO</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>NAUSEAS, VOMITO</b>	<b>34</b>	<b>45.9</b>
<b>EXPULSION DE VESICULAS</b>	<b>5</b>	<b>6.7</b>
<b>SANGRADO UTERINO</b>	<b>58</b>	<b>78.3</b>
<b>QUISTES TECALUTEINICOS</b>	<b>17</b>	
<b>HIPERTIROIDISMO</b>	<b>0</b>	
<b>PRECLAMPSIA LEVE</b>	<b>18</b>	<b>25.3</b>
<b>PRECLAMPSIA SEVERA</b>	<b>2</b>	<b>2.8</b>
<b>TITULOS ALTOS DE H.G.C. (más de 500 000 mU/ml).</b>	<b>34</b>	<b>45.9</b>

### NEOPLASIA TROFOBLASTICA

#### Método diagnóstico utilizado

METODO	No. PACIENTES	%
CLINICO	36	48
ULTRASONOGRAFIA	42	56
H.G.C.	34	45

## NEOPLASIA TROFBLASTICA GESTACIONAL

### Evaluación genética en parejas por cariotipo

<u>MUJERES</u>	14.8%
	SIN ALTERACION
85.2% (no se realizó)	
<u>HOMBRES</u>	12.1%
	SIN ALTERACION
87.9% (no se realizó)	

NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

	n=	%	%	%
NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL	74	100		
LEGRADO UTERINO INSTRUMENTAL	74	100	60	81.8
NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL NO METASTASICA	12	16.2		
QUIMIOGRAFIA+	7	9.4	7	9.4
QUIMIOGRAFIA+H.T.A.++	4	5.4	2	2.7
SIN TRATAMIENTO	1	1.3		
NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL METASTASICA	2	2.7		
VAGINA	1	1.35		
VAGINA MIOMETRIO	1	1.35		

+ Recibieron Metotrexate via oral a dosis de esquema ya conocido  
 ++ Histerectomia total abdominal.

n=74

## ANALISIS.

En la presente revisión realizada en nuestro hospital de marzo de 1986 a febrero de 1991, encontramos que la frecuencia con que se presenta la neoplasia trofoblástica gestacional es similar a otros reportes (7,9,10,11,12) realizada en nuestro medio con características similares de población avalando la importancia que juegan los aspectos geográficos, raciales y de nivel socioeconómico en la prevalencia de la enfermedad. El parámetro de la edad de la paciente no es similar a lo reportado en la literatura mundial (8,24,25) llamando la atención que cerca del 50% de nuestras pacientes cursaban su tercer o más embarazo.

Dentro de los aspectos clínicos de mayor importancia encontramos que un alto porcentaje de los casos se presentó la hemorragia como piedra angular del inicio del cuadro, siendo el motivo principal por lo que acudieron a la consulta. Por tal razón el diagnóstico clínico fué realizado en cerca de la mitad de las pacientes sometiendo en forma inmediata la resolución del cuadro mediante la práctica de legrado uterino instrumental. Solamente se encontró estudio ultrasonográfico en el 50% de las pacientes debido seguramente a que la mayoría no llevó control prenatal en forma adecuada.

Por otra parte, la titulación de gonadotropina coriónica se consiguió en el 45% de las pacientes ya que en el resto de ellas la urgencia del cuadro hemorrágico ameritó la atención inmediata.

En el 81.8% de las pacientes estudiadas se encontró que el cuadro de la NTG remitió al manejo quirúrgico (L.U.I.) siendo en un porcentaje bajo la prevalencia del cuadro manifestada por niveles de hCG altos que ameritaron manejo quimioterapéutico y en una sola paciente se realizó histerectomía.

La prevalencia del coriocarcinoma fué de 2.70% ignorándose el manejo de estas pacientes por haber sido remitidas a los servicios de Oncología correspondientes.

En todos los casos se confirmó el diagnóstico mediante estudio histopatológico y solamente se tuvo una paciente con enfermedad trofoblástica gestacional que no se logró su seguimiento por aspectos de tipo administrativo.

#### CONCLUSIONES.

- 1.- La frecuencia de la NTG es de 1x544 nacidos vivos, 1x44 abortos y 1x2.5 embarazos ectópicos.
- 2.- Solamente se encontró correlación de antecedentes de NTG en 10 pacientes. En el resto no se encontraron factores de riesgo de importancia significativos.
- 3.- La distribución geográfica se encontró más en relación a la residencia de la paciente por la cercanía del hospital.
- 4.- El diagnóstico clínico sigue prevaleciendo en el manejo y pronóstico de las pacientes.

- 5.- El tratamiento con L.U.I. exclusivamente resuelve la mayoría de los casos teniendo en mente el seguimiento posterior obligado.
- 6.- La titulación seriada de las pacientes con NTG de la hCG es el único parámetro de curación.
- 7.- En pacientes con títulos elevados persistentes de hCG deberá descartarse la presencia de coriocarcinoma invariablemente.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Hertig A.T.: Human Trophoblast. Springfield, Cn. 1968.
- 2.- Hertz R.T.: Choriocarcinoma and Related Gestational Trophoblastic tumors in Women. New York, Reven Press, 1978; p.1.
- 3.- Marchand F.: Uber das maligne Chorionepithelium nebst Mitteil<sup>ing</sup> von 2 neuen fallen. Z. Geburtsh Gynaekol 39: 173,1898.
- 4.- Scott M.D.; Lurain J.R.: Clasificación e identificación de la etapa de los tumores trofoblásticos gestacionales; Ginecología y Obstetricia. Temas selectos: Vol. 3;1988 Edit. - Interamericana. 473-487.
- 5.- Fernández J.A.: Enfermedad trofoblástica gestacional. Revist<sup>a</sup> de perinatología. No. 2 Marzo-Abril 1986; 19-22.
- 6.- World Health Organization Scientific Group on Gestational - Trophoblastic Disease: Gestational Trophoblastic Disease, Technical Report Series No. Geneva, World Health Organization, 1983.
- 7.- Szulman A.E. Syndromes of hidatidiform mole. II Morphologic evolution of the complete and partial mole. Am J. Obst Gynecol 132: 20,1978.
- 8.- Kajii T., Ohama K.: Androgenetic origin of hidatidiform mole. Nature 268: 633,1977.
- 9.- Lawler S.D., Fisher R.A., Pickthall V.J.: Genetic studies on Hydatidiform moles. I The origin of partial mole. Cancer Genetics and Cytogenetics 5:309-320; 1982.
- 10.- Jacobs P.A., Szulman A.E., Funkhauser J. y cols.: Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. Ann Hum Genet 46;223; 1982.

- 11.- Vargas L.E., Contreras G.R., Cano V.C.: Mola de repetición. Ginec Obstet Mex. 47;284:1980;457-463.
- 12.- Ayala A.R., Aezpuro E., Tovar J.M.: Embarazo molar ( ex novo aut resurrection). Ginec Obst Mex. 1989, 57;226-228.
- 13.- Szulman A.E.: Enfermedad trofoblástica: Patología clínica - de las molas hidatidiformes. Ginecología obstetricia. Temas actuales; Vol. 3, 1988; 439. Edit. Interamericana.
- 14.- A.C.G.O. Techinal bolletin: Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia; No. 59, 1980.
- 15.- Bagshawe K.D.: Enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo. Ginecol y Obstet. Vol. 3;1988;529.
- 16.- Patillo R.A.: Neoplasias Trofoblásticas: Enfermedad oculta. Ginecología y Obstetricia. Vol. 3, 1988;575. Edit Interamericana.
- 17.- Bagshawe K.D.: Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 38:1373;1976.
- 18.- Dubeshter B., Berkowitz R.S., Goldstein D.P. y cols.: Metastatic gestational thophoblastic diseases: experiencie at. The New England Thophoblastic Disease Center, 1965 to 1985. Obstet Gynecol 69:930;1987.
- 19.- Goldstein D.P., Berkowitz R.S.: Stating system for gestatio nal trophoblastic tumors. J. Reprod. Med. 29:792,1984.
- 20.- Patterson F., Kolstad P., Ludwing H. y cols: Annual Report on the Results on Treatment in Gynecologic Cancer, Vol.19. Stockolm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1985.

- 21.- Dijkema H.E., Aders J.G., De Bruijn H.A., et al: Risk factors in gestational trophoblastic disease, and consequences for -- primary treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1986;22: 145.
- 22.- Jones W.B.: Current management of low risk metastatic gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 1987;32:653.
- 23.- Lewis J.L. Jr.: Treatment of metastatic trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol: 1979;136:163.
- 24.- Zarain G.A., Gamboa I., González E., Ayala R.A.: Frecuencia y control terapéutico de la enfermedad trofoblástica gestacional. Gin Obst Mex. 1986;54:8.
- 25.- Bracken M.: Incidence and etiology of hydatiform mole: an - epidemiologic review. B J Obst and Gynecol. 1987: 94:1123.
- 26.- Nakano R., SASAKI K., Yamato M.: Trophoblastic disease analysis of 147 patients. Gynecol Obstet Invest. 1980;11:237-242.
- 27.- Kawwashima Y., Hoto H., Kobayashi T.: Prognosis of hydatiform mole: follow up study of 2918 cases with special reference to age. Nipon Sauka Gujinke Gakai Zashi. 1979;31:2229.
- 28.- Shina Y., Ichinoe K.: The age incidence of hydatiform mole - and the secondary occurrence rate of invasive mole and chorionic carcinoma. Acta Obstet Gynecol Jap. 1979;31:82-86.
- 29.- Honda J., Yonogida L., Soto E., Sugawara M.: Incidence of hydatiform mole and age of mothers. Nipon Sauka Gujinke Gakai Zashi. 1982;34:915-919.
- 30.- Song H., Wong B., Tang M., Wang Y.: Trophoblastic tumor. Diagnosis and treatment. Capital Hospital Beijing, China. 1981.

- 31.- National Coordination Research Group of Choriocarcinoma -  
 incidencia of hydatidiform mole (a retrograde study of -  
 2023621 women in 23 provinces). Zihongua Yixue Zazhi 1980.  
 60:641-644.
- 32.- Leighton P.C.: Trophoblastic disease in Uganda. Am J. Obs--  
 tet Gynecol 1973;117:141-144.
- 33.- Ogunbode O.: Bening hydatidiform mole in Ibandan Nigeria.  
 Int J. Gynecol Obstet 1978;15:386-390.
- 34.- Rolon P.A., López B.H.: Epidemiological aspect of hydatidi  
 form mole in the Republic of Paraguay, Sout America.  
 Br. J. Obstet Gynecol 1977;84:862-864.
- 35.- Aguero C.W.: Hidatidiform moles: Epidemiological and clini-  
 cal observations in Venezuela, Caracas. Am J Obstet Gynecol  
 1973, 113:101-106.
- 36.- Bagshawe T. Trophoblastic Diseases: Epidemiological aspects  
 clinicals observations, managment. B.J. Obstet Gynecol 1986  
 63:1034-1042.
- 37.- Yen S., MacMahon B.: Epidemiologic features of trophoblas--  
 tic disease Am J Obstet Gynecol; 101:126-132;1968.
- 38.- Hayashi K., Bracken M.B., Freeman D.H.: Hydatidiform mole -  
 in United States: a statical and theoretical analysis. Am J  
 Epidemiol. 115:67; 1970-77, 1977.
- 39.- Kenemans P., Eyck N.J., Stolk J.G.: Analysis of risk fac--  
 tors in the Dutch central registry of hydatidiform mole -  
 (Abstrac). Second World Congress on Trophoblastic Neoplasms  
 Singapore, p. 7;1984.
- 40.- Mc Corriston C.: Racial incidence of hydatidiform mole. Am  
 J. Obstet Gynecol; 101:3:377-382. 1968.

- 41.- Grimes D.A.: Epidemiology of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol; 1984;150:309-318.
- 42.- Márquez M.H., Alfaro V.G., Robles M.: Epidemiology and pathology of hydatidiform mole in the General Hospital Of México. Am J Obstet Gynecol; 1963;85:856-864.
- 43.- Matsuura J., Chiu D., Jacobs P.A., Szulman A.E.: Complete - hydatidiform mole in Hawaii: an epidemiological study. Genet Epidemiol, 171-184:1984.
- 44.- Messerli M.L., Lilienfeld A.M., Parmley T.: Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 153;294:1985.
- 45.- La Vecchia C.L., Parazzini F., Decarli. Age of parents and risk of gestational trophoblastic disease. JNCI 73;639-642: 1984.
- 46.- Sasali K., Yamoto M., Hata H., Nankano R.: The relationship between maternal age and the incidence of hydatidiform mole and malignant changes. Acta Obstet Gynecol Jap 31.292-296:1979.
- 47.- Sand P.K., Lurain J.R., Brewer J.L.: Repeat gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 63,140-144.1984.
- 48.- Franke H.R., Risse E.K., Kenemans P.: Epidemiologic features of hydatidiform mole in the Netherlands. Obstet Gynecol 62,613-616:1983.
- 49.- Parazzini F., La Vecchia C., Franceshi S., Mangili G.: Familial trophoblastic disease: Case report. Am J Obstet Gynecol. 149:382,1984.
- 50.- Berkwitz R., Goldstein D.P.: Diagnóstico y tratamiento de la mola hidatidiforme primaria. Ginecología y Obstetricia. Temas actuales: 1988 Vol. 3, pag. 489. Edit. Interamericana

- 51.- Kohorn E.I., McGinn R.C., Bernard J.: Pulmonary embolization of trophoblastic tissue in molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 51:16:20, 1978.
- 52.- Curry S.L., Hammond C., Tyrey L., Creasman W. Hydatidiform Mole. Diagnosis, Management, and Long-term Followup. *Am J Obstet Gynecol.* 45:1-8; 1975.
- 53.- Berkwitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein MR.: Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 66:681;1986.
- 54.- Vargaz L.E., Esiquio V.C., Santini V.A. y cols.: Ecosonografía e histerograma en el diagnóstico del embarazo molar. Estudio comparativo. *Ginec. Obstet. Méx.* 47:282, 253-260. 1980.
- 55.- Iñiguez Ch. A., Orozco M.L.: Utilidad de la ecosonografía en el diagnóstico del embarazo molar. *Ginec. Obstet Méx.* 47 249-252; 1980.
- 56.- Goldstein D.P., Berkowitz R.S., Bernstein M.R.: Management of molar pregnancy. *J. Reprod Med* 26:208-212, 1981.
- 57.- Kashimura Y., Kashimura S., Sugimori H. et al.: Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole: five to 15 years followup. *Cancer* 58:624-629, 1986.
- 58.- Kim D.S., Moon H., Kim K.T. et al: Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 67:609-694, 1986.
- 59.- Takayama M., Soma H., Isaka K., et al.: Diagnostic Reliability of Simultaneous Measurement of Beta Human Chorionic - Gonadotropin and Pregnancy-Specific Beta-1-Glycoprotein in Serum of Patients with Trophoblastic Disease. *Gynecol Obstet Invest* 23:151-157. 1987.

- 60.- Ayala A.R.: Significado clínico de la gonadotropina coriónica humana Gaceta Medica de México Vol. 124 No.3-4 1988: 111-118.
- 61.- Khezaeli M.B., Hedayat M., Hatch D., To W. et al: Radioimmunoassay of free subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic test for persistent trophoblastic disease in molar pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1986:155:320-4.
- 62.- Vargaz L.E., Contreras G.R., Cano V.C., Flores A.M., Santini V.A.: Enfermedad trofoblástica maligna: manejo y evolución. Ginec Obstet Méx. 47;1980: 329.337.
- 63.- Berkowitz R.S., Goldstein D.P., Bernstein MR. et al: Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. J. Reprod Med 32:680-684, 1987.
- 64.- Hammond C.B., Wed J.C. Jr Currie J.L.: The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 136:844, 1980.
- 65.- Stone M. Baqshawe K.D.: An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. B.J. Obstet Gynecol 86:782-792:1979.
- 66.- Wong M.A., Choo Y.C., Ma HC: Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease: an update. Cancer 58: 14,1986.
- 67.- Begshawe K.D.: Enfermedad trofoblástica metastásica de alto riesgo. Gynecología y Obstetricia. Temas Actuales Vo. 3, - 1988: 529-Edit. Interamericana.