



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Centro Médico Nacional La Raza
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No.3
“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”**



**FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA EN LA NEOPLASIA
TROFOBLASTICA GESTACIONAL
ESTUDIO DE UNA COHORTE EN EL HGO NO. 3 IMSS**

TESIS

Para obtener título de Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dra. Andrea Guadalupe Ochoa Ayala

Asesor:

Dr. Ricardo Villalobos Valencia

No. de Registro: R-2014-3504-24

México, Distrito Federal

Febrero 2015



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.

Alumno: Dra. Andrea Guadalupe Ochoa Ayala

Domicilio: Calle 12 no. 159 Colonia Patrimonio Familiar

Delegación Azcapotzalco Distrito Federal C.P. 02990

Teléfono: (55) 66 11 79 79

Correo electrónico: andreaochoa337@hotmail.com

Investigador responsable: Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Lugar de la investigación:

Unidad de Oncología Médica de la UMAE. Hospital Ginecología y Obstetricia # 3 del CMN "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

Calzada Vallejo 266 y 270, Delegación Azcapotzalco, México D.F., C.P. 02990

Telefono 5724-5900 Ext 23667.

rviva@aol.com

Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Investigador Responsable de la Tesis

**Jefe del Departamento de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta
Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social**

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director en Educación e Investigación en Salud

UMAE, HGO 3 CMN La Raza, IMSS

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez

Jefe de la División en Investigación en Salud

UMAE HGO 3, CMN La Raza, IMSS

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE HGO 3, CMN La Raza, IMSS

DEDICATORIA:

A mis padres, Ma. de los Ángeles Ayala Mora y Manuel Salvador Ochoa Hernández, por ser mi inspiración, mi ejemplo a seguir y por su apoyo incondicional durante mis años de formación.

A mi hermano Manuel Ochoa Ayala por hacerme ver que puedo perseguir mis sueños y convertirlos en realidad. Por confiar en mí y guiarme hacia el camino del éxito.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Villalobos Valencia por su interés, tutoría y apoyo incondicional durante el protocolo.

Al Dr. Nicolás Ramírez Torres por contagiarme de su ímpetu e interés en la investigación.

A la Dra. María Guadalupe Veloz Martínez por su apoyo durante la creación y desarrollo del presente protocolo.

ÍNDICE

APARTADOS	PÁGINAS
Resumen	8
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	21
Pregunta de investigación	22
Justificación	23
Objetivo	24
Hipótesis	25
Material y Métodos	26
Criterios de selección	27
Tipo de estudio, diseño	28
Población, muestra y método de muestreo	29
Variables de estudio	30
Análisis estadístico	35
Aspectos éticos	36
Factibilidad	37
Soporte y servicios participantes	38
Recursos físicos y humanos	39
Apoyo financiero	40
Resultados	41
Discusión	55
Conclusiones	58
Referencias bibliográficas	61
Anexos	63

FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA EN LA NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL ESTUDIO DE UNA COHORTE EN LA UMAE HGO3

RESUMEN

Introducción:

La Neoplasia trofoblástica gestacional representa una variedad de afecciones clínicas que abarcan desde la mola parcial hasta el coriocarcinoma. La manifestación clínica común es la elevación de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana. En México la incidencia es de 2.4 casos por cada 1,000 embarazos.

Objetivo: Identificar factores pronósticos para la sobrevida de las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional.

Tipo de estudio: observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo y analítico.

Diseño: Cohorte Histórica.

Material y métodos: Población fija y cerrada, basada en el registro de las pacientes que se les diagnosticó Neoplasia Trofoblástica y que llevaron su seguimiento en la Unidad de Oncología Médica del Hospital de Ginecología Obstetricia del Centro Médico Nacional la Raza, de diciembre del año 2007 a Enero 2014, se revisaron sus expedientes para identificar los factores pronósticos de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, y analizar su sobrevida. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mola completa, parcial, tumor del sitio placentario, coriocarcinoma que fueron diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Oncología Médica.

Análisis estadístico: Cohorte expuesta a la enfermedad, donde se realizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). Medición de variables (factores pronósticos) y su asociación con la sobrevida, buscando diferencias estadísticas, tomando como significativo una $p \leq 0.05$. La supervivencia global se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Todas las pruebas estadísticas así como la estimación de los modelos fueron realizados con el paquete estadístico STATA.

Resultados: Durante 7 años (2007-2014) fueron observadas 56 pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. De las cuales, un total de 15 pacientes tuvieron coriocarcinoma, 21 pacientes mola parcial, 15 pacientes mola completa y 5 pacientes con tumor del sitio placentario. La tasa de supervivencia global fue de un 82.14 %. Se demostró un mayor riesgo de mortalidad para la estirpe histológica del coriocarcinoma y para el periodo intergenésico mayor o igual 48 meses, por consiguiente disminución de la sobrevida global con un valor de $P < 0.05$.

Conclusiones:

Los factores pronósticos de mayor impacto en la sobrevida en las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional son el periodo intergenésico mayor de 48 meses con un riesgo mayor de 3.3 veces de mortalidad, así como el estirpe histológica de coriocarcinoma. La etapa IV de la FIGO presentó un 100% de mortalidad para esta última entidad.

MARCO TEORICO

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) es un grupo heterogéneo de enfermedades con características clínicas específicas. El término se aplica a mola invasora, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario y tumor trofoblástico.

La incidencia de la neoplasia trofoblástica gestacional varía según las diferentes regiones del mundo y oscila de 0.6 a 2.0 por cada 1,000 embarazos. (1)

En México la incidencia es de 2.4 por cada 1,000 embarazos. (2-3) El coriocarcinoma se desarrolla en torno a uno de cada 50 000 partos para aproximadamente el 0.2% de los casos de enfermedad trofoblástica gestacional.

La OMS clasifica las enfermedades del trofoblasto en: Mola hidatidiforme: Completa y Parcial. Mola invasora, Coriocarcinoma, Tumor trofoblástico del sitio placentario, Tumor trofoblástico epitelioideo. Misceláneas: Sitio placentario exagerado. Nódulo del sitio placentario.

Hammond Clasifica la Neoplasia trofoblástica en

- Enfermedad metastásica de pronóstico favorable:
 - Ultimo embarazo hace menos de 4 meses.
 - HCG < 40 000 UI/L o < 100 000 UI en orina de 24 h antes del tratamiento.
 - Sin metástasis en cerebro o hígado.
 - Sin quimioterapia previa significativa.
- Enfermedad metastásica de pronóstico desfavorable:
 - Ultimo embarazo hace más de 4 meses.
 - HCG > 40 000 UI/L o > 100 000 UI en orina de 24 h antes del tratamiento.

- Metástasis en cerebro o hígado.
- Quimioterapia previa no satisfactoria.
- Neoplasia trofoblástica gestacional tras embarazo a término.

Clínica

Síntomas y signos:

- Sangrado Uterino Anormal
- Aumento del volumen uterino
- Hiperémesis
- Anemia
- Preeclampsia
- Hipertiroidismo
- Quistes tecaluteínicos

El hipertiroidismo se debe a la producción de un compuesto similar a la tirotrópica por el tejido molar. Además, cuando existen niveles aumentados de HCG en plasma, esta molécula se une al receptor de TSH, estimulando la función tiroidea.

Diagnóstico

Se utiliza la ecografía transvaginal y la medición de HCG. La imagen característica de la mola hidatidiforme corresponde a ecos múltiples, en panal de abejas. En casos raros, puede coexistir un feto con una mola. Cuando se combina la titulación de HCG (límite: 82350 UI/L) con la ultrasonografía, se llega a un 89 % de diagnósticos correctos. El diagnóstico definitivo es histológico.

HCG: La gonadotropina coriónica humana (HCG) es una hormona glicoproteína producida por el tejido trofoblástico. Se compone de una subunidad alfa (92 aminoácidos) y una beta (145 aminoácidos), unidas no covalentemente.

La subunidad alfa es común a FSH, LH y TSH, mientras que la beta es única. Además de la hormona intacta es posible encontrar en plasma y orina una serie de moléculas relacionadas no combinadas o degradadas, con poca o ninguna actividad biológica. Entre éstas se cuenta la HCG ("nicked HCG"), escindida entre distintos residuos en la subunidad beta; la subunidad beta libre, la subunidad alfa libre y el fragmento beta-core, una subunidad beta degradada de aproximadamente una cuarta parte de la original. La HCG presente en plasma y orina de pacientes con NTG es más heterogénea o degradada que la que se observa en el embarazo. Los medios habituales de detección inmunológica están diseñados primariamente para la gestación y no necesariamente detectan todas estas moléculas, pudiendo ocasionar distorsiones. Biopsia: Es el estándar de oro.

Una vez realizado el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional se debe de realizar:

- Anamnesis y examen físico.
- Radiografía de tórax.
- Título de HCG previo al tratamiento.
- Pruebas hematológicas.
- Pruebas bioquímicas.
- Ecografía pélvica
- Ecografía Abdominal

Tratamiento quirúrgico

La aspiración y legrado es el método de elección para vaciar un embarazo molar. Se puede practicar incluso si la amenorrea es mayor de 20 semanas. Una vez que se ha extraído una cantidad moderada de tejido, se procede a la infusión IV oxitócica. Cuando se completa la aspiración y ha comenzado la involución, se realiza un legrado y el tejido obtenido se envía a biopsia por separado. En pacientes con hipertiroidismo se administran betabloqueadores para prevenir una tormenta tiroidea. Las mujeres Rh (-) deben recibir inmunoglobulina Rh ya que las células de la mola hidatidiforme expresan el factor Rh D. La dificultad respiratoria puede aparecer en un porcentaje bajo de los casos, y se debe no sólo a la embolia de tejido trofoblástico sino también al compromiso cardíaco derivado de la hipertensión, la sobrecarga de líquidos y la tormenta tiroidea. Si la paciente no desea embarazos futuros, puede realizarse una histerectomía como método de expulsión. Si se encuentran quistes teratomatósicos no es necesario sacar los

ovarios, ya que éstos se volverán a su tamaño habitual una vez que los niveles de HCG hayan vuelto a la normalidad.

En pacientes con NTG la histerectomía está indicada en:

- Situaciones de emergencia como hemorragia o sepsis.
- Para eliminar enfermedad residual resistente a quimioterapia
- Pacientes con paridad satisfecha con NTG confinada al útero
- Antes o después de la quimioterapia en aquellas pacientes consideradas de alto riesgo

El tumor trofoblástico del sitio placentario es poco quimio sensible el tratamiento de elección es la cirugía

El tratamiento quirúrgico en la enfermedad metastásica tiene las siguientes indicaciones:

- Toracotomía cuando persiste tumor viable posterior a quimioterapia intensiva o cuando existen nódulos fibróticos sospechosos en tórax posterior a una remisión completa de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica
- Resección hepática indicada en el control de metástasis hemorrágicas
- Craneotomía para el control de hemorragia o resección de una metástasis solitaria.

Criterios de inicio de quimioterapia

- Cuatro mediciones de Fracción beta de hGC en los días 1,7,14 y 21 pos evacuación que se mantenga en meseta en valores con fluctuaciones mayores del 10 %.
- Fracción beta de hGC persista detectable después de los 6 meses pos evacuación.
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.
- Metástasis en hígado, cerebro y tracto gastrointestinal o pulmones mayores de 2 cm en tórax.
- Pacientes con 7 o más puntos de acuerdo a la clasificación de la OMS.

FACTORES PRONOSTICOS

En 2002, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) definió los criterios para el diagnóstico de Neoplasia trofoblástica Gestacional y adoptó una puntuación modificada por World Health Organization (WHO) para factores de riesgo para Neoplasia Trofoblástica Gestacional. (4)

(Tabla 1 y 2)

El tratamiento se basa en la clasificación en grupos de riesgo definidos por la etapa. (5)

Los pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional no metastásico (fase I) y metastásicos de bajo riesgo (estadios II y III + la puntuación menor de 7) pueden ser tratados con quimioterapia de un solo agente, con tasas de supervivencia resultantes se aproxima 100 % .Los pacientes clasificados como con enfermedad metastásica de alto riesgo (estadio IV y estadios II -III + la puntuación mayor de 7) deben ser tratados de una manera más agresiva con poliquimioterapia adyuvante + radiación o cirugía para lograr tasas de curación del 80-90%.

El uso de la Sistema de estadificación FIGO es esencial para determinar la terapia inicial para pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional para asegurar los mejores resultados posibles con la menor morbilidad.

Tratamiento Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Bajo Riesgo

Los pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional no metastásica (estadio I) y metastásica de bajo riesgo (estadios II y III, puntuación menor 7) deben tratarse con quimioterapia con metotrexato como agente único o actinomicina D.

Los pacientes con edad mayor, los niveles de hCG más elevados, antecedente de embarazo molar, el diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, la presencia de enfermedad metastásica, y la puntuación superior de la FIGO son cada uno asociado con un mayor riesgo de resistencia a la quimioterapia inicial. El metotrexato 0,4 mg / kg (máximo 25 mg) IM o IV al día durante 5 días cada dos semanas parece ser el tratamiento más eficaz. (6)

Un régimen alternativo de metotrexato consta de dosis ligeramente más altas de metotrexato (1,0-1,5 mg/kg) por vía intramuscular alternado con ácido fólico (0,1-0,15 mg / kg) IM durante 8 días. (8-11)

El metotrexato en dosis altas infusión (100 mg/m² IV de dosis inicial seguido con 200 mg/m² en infusión IV de 12 horas de ácido fólico) Este tratamiento frecuentemente requiere de terapia de segunda línea y es caro. (12)

El metotrexato administrado en dosis únicas semanales de 30-50 mg/m², a pesar de tener las ventajas menor toxicidad, tiene la más baja tasa de respuesta completa de cualquier régimen y no es terapia apropiada para la enfermedad metastásica o coriocarcinoma.

Actinomicina D 10 a 12 mg / kg IV / día durante 5 días cada dos semanas o una dosis de 1.25 mg/m² IV dosis cada 2 semanas) es una alternativa aceptable al metotrexato. (13)

Los pacientes clasificados como de bajo riesgo metastásico GTN (FIGO etapas II y III puntuación menor de 7) por lo general puede tratarse con éxito con quimioterapia de un solo agente inicial usando una dosis cada 24 hrs por 5 días. El metotrexato semanal o actinomicina D quincenal en dosis única que se utilizan actualmente para neoplasia trofoblástica no metastásica no debe ser utilizado para el tratamiento de la enfermedad metastásica. (14) Ver tabla 1

Neoplasia trofoblástica metastásica de alto riesgo:

En este caso se recomienda la quimioterapia con varios agentes. Las pacientes requieren hospitalización por tiempo prolongado en centros especializados ya que sufren problemas tóxicos con compromiso vital derivados del tratamiento y, en algunos casos, requieren cuidados especiales tales como nutrición parenteral y otras medidas de apoyo vital durante períodos de resistencia mínima. Se pueden utilizar los esquemas MAC, CHAMOMA y EMA-CO (Etopósido + Metotrexato + Actinomicina + Vincristina + Ciclofosfamida)

Ciclo 1 (EMA) Día 1: Etopósido + Metotrexato Día 2: Etopósido + Actinomicina-D + ácido folínico.

Ciclo 2 (CO) Día 8: Vincristina + Ciclofosfamida. Este esquema se repite luego de 7 días de finalizado el segundo ciclo.

La metástasis hepática tiene peor pronóstico que la cerebral porque se asocia con metástasis generalizadas. El 38% de las pacientes con metástasis hepática logra

remisión, comparado con el 58% de las que tienen metástasis cerebral. De estas últimas, tienen mejor pronóstico aquéllas en que la metástasis cerebral se encontraba presente al inicio del tratamiento comparadas con las que la presentaron durante el mismo. En estas enfermas la puntuación pronostica de la OMS tampoco predice cuáles tendrán un desenlace adverso, pero las que tienen un puntaje de 7 o inferior lograrán remisión de la enfermedad. El índice de remisión para las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional de pronóstico adverso es de un 66%. Las pacientes tratadas con quimioterapia y radioterapia concomitante tienen el mejor pronóstico: 87% de remisión. Si se requiere cirugía primaria o secundaria, el pronóstico empeora. Hammond trató a 63 pacientes, de las cuales 16 murieron a causa de la enfermedad y 5 debido a la toxicidad. Con EMA-CO se han reportado índices de supervivencia a largo plazo de 84%.

Las causas de fracaso del tratamiento son:

- Enfermedad en fase avanzada al momento del diagnóstico.
- Tratamiento inicial inadecuado.
- Fracaso de los protocolos actuales de quimioterapia. Las pacientes con diagnóstico primario de mola invasora tienen un índice de remisión de 100% en comparación con un 59% para el diagnóstico de coriocarcinoma. Cuanto más alto es el número de factores de mal pronóstico, peor es el índice de remisión. Tabla 2, 3,4

Persistencia de bajos niveles de HCG (NTG persistente)

Hay un subgrupo de pacientes con antecedentes de NTG o embarazo molar, en las que los niveles de hCG permanecen en meseta, a niveles muy bajos durante varias semanas o varios meses. Normalmente en este grupo de pacientes no se encuentran metástasis. La hCG está presente, pero predominantemente presentan la forma de hCG no hiperglicosilada. Esta situación se denomina “NTG quiescente”, y el mantenimiento de la hCG se debe a la presencia de tejido trofoblástico resistente a la quimioterapia. En la mayoría de estas pacientes, el nivel de hCG acaba haciéndose indetectable de forma espontánea. No obstante se requiere un seguimiento estrecho puesto que hasta un 6-19% de las pacientes con NTG quiescente, con el tiempo desarrollarán enfermedad activa, lo cual se determina por el aumento de los niveles de hCG (ahora con un alto porcentaje de la forma hiperglicosilada de la hormona).

Sobrevida

La sobrevida varía de acuerdo al estadio de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional. En un estudio publicado en el 2009 en donde se estudiaron 62 pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional de las cuales se investigó la supervivencia global. Las pacientes con enfermedad en estadio I tenían una probabilidad a 10 años de supervivencia global del 90% y para los pacientes con estadio II que requirieron tratamiento combinado con cirugía y quimioterapia; la probabilidad de supervivencia global a 10 años fue de 52 % y el 49% para la enfermedad en estadio III o IV .

El análisis multivariado mostró que el único predictor independiente de supervivencia global y libre de recidiva, era el periodo intergenésico (intervalo entre embarazos) con un punto de corte de 48 meses. (15)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neoplasia Trofoblastica Gestacional es un grupo de enfermedades con baja incidencia en países desarrollados, los factores asociados a esta entidad son de tipo económico y social. La literatura es escasa en países como México en este tópico por lo cual es primordial generar información de nuestra población. Los factores pronósticos de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional interfieren directamente en la supervivencia de las pacientes y es importante tenerlos en cuenta para otorgar un mejor tratamiento y diagnóstico oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de las pacientes con Neoplasia trofoblástica gestacional?

JUSTIFICACIÓN

La neoplasia trofoblástica gestacional es poco frecuente. En México hay una incidencia de embarazo molar de un caso por cada 200 embarazos y se reporta un caso de coriocarcinoma gestacional por cada 10,000 embarazos.

La neoplasia trofoblástica gestacional es una neoplasia “curable”, pero si no es tratada es mortal; tiene un 10% de mortalidad, pero gracias al advenimiento de la quimioterapia este porcentaje está en descenso. Debido a que es un padecimiento raro, el diagnóstico clínico se dificulta.

Para lograr abatir la mortalidad se debe hacer un diagnóstico oportuno, teniendo en cuenta los antecedentes ginecoobstétricos y los síntomas asociados.

Aunque esta neoplasia es rara, es importante tomarla en cuenta en pacientes con antecedentes ginecoobstétricos de alto riesgo, ya que las manifestaciones clínicas pueden tener grandes variaciones. Cuando el diagnóstico se hace oportunamente, el pronóstico de las enfermas es excelente; sin embargo, debido a la presencia de metástasis tempranas, cuando no se trata a tiempo provoca supervivencia muy corta y mortalidad alta.

Por lo cual es importante identificar adecuadamente los factores pronósticos de la neoplasia trofoblástica gestacional; el presente trabajo pretende analizar los factores pronósticos y la supervivencia que hay en nuestra población, en las pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional y derivado de los resultados obtenidos proporcionaremos sugerencias en el abordaje y manejo de estas pacientes, en caso de detectar fallas en los procesos de diagnóstico y tratamiento podremos sugerir modificaciones en las guías de manejo actuales de Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

Pocos son los datos disponibles de neoplasia trofoblástica gestacional en nuestra población la intención del presente estudio es buscar los factores que están afectando la el pronóstico de estas pacientes y generar estrategias en el manejo integral.

OBJETIVO

Objetivo Primario:

- Identificar los factores pronósticos que influyen en la sobrevida de las pacientes con Neoplasia trofoblástica gestacional

Objetivos secundario:

- Medir sobrevida global por subgrupo de pacientes

HIPÓTESIS

Debido al tipo de estudio, no utilizamos hipótesis (cohorte histórica).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión de los casos de pacientes con diagnóstico de Neoplasia Gestacional Trofoblástica y que llevaron su seguimiento en la Unidad de Oncología Médica del Hospital de Gineco Obstetricia del Centro Médico Nacional la Raza, de diciembre 2007 a enero 2014; se identificaron los factores de pronósticos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional y se realizó un análisis de sobrevida.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mola completa, mola parcial, tumor del sitio placentario, coriocarcinoma que recibieron tratamiento o seguimiento en la Unidad de Oncología Médica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.-

- 1.- Mujeres mayores de 18 años
- 2.- Con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional
- 3.- Pacientes que recibieron tratamiento dentro de la Unidad de Oncología Médica

Criterios de exclusión.-

- 1.- Pacientes que recibieron tratamiento fuera de la Unidad de Oncología Médica
- 2.- Con expediente incompleto.

Criterios de eliminación.-

- 1.- Paciente que no concluyeron el tratamiento pero se consignaran en el número total de pacientes analizados.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico.

DISEÑO

Cohorte histórica

POBLACION, MUESTRA Y MÉTODO DE MUESTREO

Población:

Mujeres atendidas en la Unidad de Oncología Médica de la UMAE HGO No. 3 del CMN "La Raza" IMSS en el periodo comprendido 2007 - 2014.

Población muestreada:

Casos consecutivos expuestos a la enfermedad, en un periodo comprendido de siete años.

Tamaño de la muestra:

Queda integrada por la totalidad de pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional que cumplan los criterios de selección.

Método de muestreo:

Muestreo no probabilístico.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	FORMA DE CODIFICACION
Edad	Mayor de 39 años Menor de 39 años
Embarazo anterior	Mola hidatiforme Aborto Embarazo a termino
Intervalo entre el embarazo y el tratamiento (meses)	4 4 a 6 meses 7 a 12 meses Mayor de 12 meses
Intervalo de Tiempo de Diagnóstico	Menor de 6 meses Mayor de 6 meses
hGC U/L	1-4 4-100 100-1000 1 000 1000- 10 000 10 000 – 100 000 Mayor de 100 000
Tamaño tumoral	Menor de 3 cm 3-4 cm Mayor de 5 cm
Sitio de Metástasis	Pulmón Bazo, Riñón Tracto Gastrointestinal Cerebro hígado
Número de metástasis	0 1-4 5-8 mayor de 8
Quimioterapia previa	Agente único 2 o más medicamentos
Periodo Intergenésico	Menos de 12 meses 13 -47 meses Mayor de 48 meses
Estadio Clínico de la FIGO	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Sobrevida	Meses

EDAD

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento dado.
- **DEFINICION OPERACIONAL:** Se considerará la que informe el paciente, en años cumplidos. Escala de razón con indicadores en años.
- **Tipo de Variable:** cualitativa
- **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1= <39
 - 2= >39

EMBARAZO ANTERIOR

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** es el embarazo previo al actual
- **DEFINICION OPERACIONAL:** se considerará el tipo de embarazo anterior al actual que informe el paciente, según sea aborto, embarazo a término o embarazo molar
- **TIPO DE VARIABLE:** cualitativa
- **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1 = aborto
 - 2 = embarazo a término
 - 3 = embarazo molar

INTERVALO ENTRE EL EMBARAZO Y EL TRATAMIENTO

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** Es el tiempo transcurrido entre el embarazo y el inicio del tratamiento en meses
- **DEFINICION OPERACIONAL:** Es la medición del tiempo que ocurre desde el embarazo molar y termina con el inicio del tratamiento con quimioterapia en meses
- **Tipo de variable:** cuantitativa
 - **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1= 4
 - 2 = 4 a 6 meses
 - 3 = 7 a 12 meses
 - 4 = Mayor de 12 meses

INTERVALO DE TIEMPO DE DIAGNOSTICO

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de la Neoplasia Trofoblastica Gestacional y el diagnóstico de la enfermedad
- **DEFINICION OPERACIONAL:** tiempo en mayor de 6 meses y menor de 6 meses desde el inicio de la sospecha diagnóstica hasta el diagnóstico definitivo por patología
- **TIPO DE VARIABLE:** cualitativa dicotómica
- **ESCALA DE MEDICIÓN**

- 1 = Menor de 6 meses
- 2 = Mayor de 6 meses

HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** es una hormona glicoproteica producida durante el embarazo por el embrión en desarrollo después de la concepción y posteriormente por el sincitiotrofoblasto (parte de la placenta).
- **DEFINICION OPERACIONAL:** es el nivel sérico de hormona gonadotropina coriónica humana que se presenta en las pacientes cuando se les diagnostica la Neoplasia Trofoblastica Gestacional que mide en mIU/ml y se agrupará de la siguiente manera: 1-4, 4-100, 100-1000, 1-4, 100-1000, 1000-10 000, 10 000 -100 000, Mayor de 100 000
- **Tipo de Variable:** cuantitativa Ordinal
- **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1 = Menor de 1000
 - 2 = 1000-10 000
 - 3 = 10 000 -100 000
 - 4 = Mayor de 100 000

TAMAÑO TUMORAL

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** es el tamaño de la masa de tejido de una parte del organismo cuyas células sufren un crecimiento anormal.
- **DEFINICION OPERACIONAL:** Es la medición del tamaño del tumor la cual se realiza directamente sobre las piezas quirúrgicas, que se mide en centímetros.
- **Tipo de Variable:** cualitativa ordinal
- **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1 = Menor de 3 cm
 - 2 = 3-4 cm
 - 3 = Mayor de 5 cm

SITIO DE METASTASIS

- **DEFINICION CONCEPTUAL:** La metástasis es el proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.
- **DEFINICION OPERACIONAL:** es el lugar donde se diseminó la neoplasia trofoblástica gestacional se indicara si hubo o no metástasis y los sitios pueden ser pulmón, bazo, riñón, tracto gastrointestinal, cerebro, hígado
- **TIPO DE VARIABLE:** cualitativa
- **ESCALA DE MEDICION:**
 - 1 = Pulmón
 - 2 = Bazo, Riñón
 - 3 = Tracto Gastrointestinal
 - 4 = Cerebro hígado

NUMERO DE METASTASIS

- DEFINICION CONCEPTUAL: Es el número de sitios de diseminación de focos cancerosos fuera del lugar donde se originó el cáncer
- DEFINICION OPERACIONAL: : es el registro de los sitios en donde se propago la enfermedad neoplásica
- TIPO DE VARIABLE: cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION:
 - 1 = 0
 - 2 = 1-4
 - 3 = 5-8
 - 4 = mayor de 8

QUIMIOTERAPIA PREVIA

- DEFINICION CONCEPTUAL: Es el agente quimioterapéutico que se indicó al momento del diagnóstico y que no se logró una remisión primaria de la enfermedad
- DEFINICION OPERACIONAL: antecedente de la administración de un quimioterapéutico al momento de realizar el diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional el cual no logró una remisión primaria de la enfermedad se considerará como agente único, 2 o más medicamentos.
- TIPO DE VARIABLE: cualitativa
- ESCALA DE MEDICION:
 - Agente único
 - 2 o más medicamentos

PERIODO INTERGÉNESICO

- DEFINICION CONCEPTUAL: Es el periodo que se define como el espacio del tiempo que existe entre la culminación de un embarazo y la concepción del siguiente embarazo
- DEFINICION OPERACIONAL: es la medición del tiempo que existe entre un embarazo y otro
- Tipo de variable: Cualitativa Ordinal
- Escala de Medición
 - 1 = Menos de 12 meses
 - 2 = 13-47 meses
 - 3 = Mayor de 48 meses

ESTADIO CLINICO DE LA FIGO

- DEFINICION CONCEPTUAL: Etapa de la invasión de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional en el cuerpo
- DEFINICION OPERACIONAL: Estadio I, II, III, IV
- Tipo de variable: cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION:
 - 1 = Estadio I
 - 2 = Estadio II
 - 3 = Estadio III
 - 4 = Estadio IV

SOBREVIDA

- DEFINICION CONCEPTUAL: Es el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la recaída o muerte.
- DEFINICION OPERACIONAL: Porcentaje de pacientes que viven un periodo de tiempo después de que se les diagnosticó neoplasia trofoblástica Gestacional la cual se medirá en meses
- Tipo de variable: cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION
 - Meses

ANALISIS ESTADISTICO

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, con rango de edad (17 a 49 años), con diferentes estadios de la enfermedad (I, II, III y IV), diferentes tipos de histología, así como invasión vascular e invasión miometrial.

Se realizó un análisis de sobrevida, en donde fueron censurados los pacientes que no hubieran muerto al final del periodo analizado.

Se obtuvo una estadística descriptiva: medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). Medición de variables (factores de riesgo) y su asociación con la sobrevida, se buscó intencionadamente diferencias estadísticas, tomando como significativo una $p \leq 0.05$.

El análisis se llevó a cabo dependiendo de la histología así como el periodo intergenésico. Las curvas de supervivencia de la supervivencia global fueron construidas con el estimador Kaplan-Meier, asimismo, se realizó la prueba Log Rank para ver si había diferencia significativa entre las distribuciones de supervivencia por histología y periodo intergenésico. Todas las pruebas estadísticas así como la estimación de los modelos fueron realizados con el paquete estadístico STATA.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación se apega a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52ª asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica).

De acuerdo a la base legal con fundamento en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y considerando el título primero, capítulo único, artículos 3º y 5º. título segundo, capítulo primero, artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), artículo 17, fracción 1: que al pie dice: Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22 y 23. Capítulo tercero, artículo 72. Título sexto, capítulo único, artículos 113, 114, 115, 116 y 119.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible ya que las pacientes, expedientes, los recursos humanos y materiales se encuentran disponibles dentro de la Unidad de Oncología Médica de la UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS.

No representa costos adicionales para la institución ya que no se requiere de estudios especiales.

SOPORTE Y SERVICIOS PARTICIPANTES

Unidad de Oncología Médica de la UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS.

México, DF.

RECURSOS FISICOS Y HUMANOS

El personal que participó en el estudio pertenece a la UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS. México, DF.

APOYO FINANCIERO

Ninguno. No representa gastos adicionales a la institución.

Los recursos económicos que resulten necesarios para realizar la investigación serán proporcionados por el alumno de tesis y el investigador responsable.

RESULTADOS

Durante 7 años (2007-2014) fueron observadas 56 pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. Se presenta un análisis descriptivo de las variables analizadas:

Características iniciales de las pacientes (n=56)	
Edad (años)	30 (26-36.5)
Embarazo previo	
Primer embarazo	8 (14.28%)
Mola hidatiforme	12 (21.43%)
Aborto	14 (25%)
Embarazo a término	22 (39.29%)
Periodo intergenésico	
≤12 meses	14 (25%)
13-47 meses	8 (14.29%)
≥48 meses	26 (46.43%)
Estadio FIGO	
I	42 (75%)
II	1 (1.79%)
III	7 (12.5%)
IV	6 (10.71%)
Concentración sérica inicial de HCG-β (UI/L)	
1 a 4 (saludable)	4 (7.14%)
>4-≤100	1 (1.79%)
>100-≤1000	7 (12.50%)
>1000-≤10000	11 (19.64%)
>10000	33 (58.92%)
Invasión miometrial	
Sin invasión miometrial	34 (60.71%)
Invasión de la mitad del recubrimiento interno	15 (26.79%)
Invasión de la mitad del recubrimiento externo	6 (10.71%)
Desconocido	1 (1.79%)
Invasión vascular	
Presente	15 (26.79%)
Ausente	40 (71.43%)
Desconocida	1 (1.79%)
Tratamiento	
Cirugía	35 (62.50%)
Cirugía más quimioterapia	20 (35.71%)
Quimioterapia	1 (1.79%)
Metástasis	
Ausente	43 (76.79%)
Presente	13 (23.21%)

CORIOCARCINOMA

15 PACIENTES	
EDAD	Menor de 39 : 14 Mayor de 39: 1
Embarazo anterior	Embarazo a término: 4 Molar: 7 Aborto: 2 Primigesta: 2
Intervalo entre el embarazo y tratamiento en meses:	Mayor de 6 meses: 12 Mayor de 12 meses: 3
Fracción Beta de hormona gonadotropina	Mayor de 100 000: 11 10 000 a 100 000: 3 4 a 100: 1
Tamaño del tumor	Mayor de 5 cm : 7 Menor de 3 cm: 5 De 3 a 4 cm: 3
Sitio de metástasis 11 pacientes	Pulmón: 5 Cerebro + Hígado 5 Bazo: 1
Quimioterapia Previa	2 o más medicamentos: 11 Agente único: 3 Sin quimioterapia: 1
Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico:	3 meses: 7 pacientes
Invasión miometrial	Invasión en la mitad interior del miometrio 7 Invasión en la mitad exterior del miometrio 6
Invasión vascular	Presente: 12 Ninguno: 3
Periodo intergenésico	Mayor de 48 meses: 12 De 13 A 48 meses: 1 Nuligesta 0
Estado actual	Muerta con enfermedad: 9 Viva con enfermedad: 5 Viva sin enfermedad 1

CORIOCARCINOMA

Fueron un total de quince pacientes con coriocarcinoma, el rango de edad más frecuente fue menor de 39 años (14 pacientes). Siete pacientes presentaron antecedente de embarazo molar, dos tenían el antecedente de aborto en el embarazo previo y otras dos eran primigestas.

El periodo de tiempo entre el embarazo y el tratamiento fue de 6 meses en doce pacientes y en tres fue mayor a 12 meses.

La cuantificación de Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana se fue mayor de 100 000 UI en 11 pacientes. Tres de las pacientes presentaron fracción HGch de 10 000 a 100 000 UI y solo en una paciente presentó una fracción beta menor de 100 UI.

El tamaño del tumor del coriocarcinoma fue mayor de 5 cm en siete pacientes. Cinco presentaron tumor menor de 3 cm y en tres fue de 4 cm,

Once pacientes presentaron metástasis a distancia, los sitios de metástasis fueron el pulmón en cinco pacientes así como en cerebro e hígado. Una presentó metástasis a bazo.

Once pacientes se les indicaron 2 o más medicamentos para su quimioterapia y en 3 necesitaron un sólo agente quimioterapéutico. En una no se le indicó quimioterapia.

El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de coriocarcinoma fue de 3 meses en siete pacientes. Con un promedio de 5 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Y un máximo de 15 meses.

Siete pacientes tenían invasión en la mitad exterior del miometrio sin infiltración a la serosa, seis tenían invasión a la mitad interior del miometrio y sólo dos no tenían invasión miometrial.

Doce pacientes presentaron invasión vascular.

La mayoría presentaron un periodo intergenésico largo mayor de 48 meses.

Nueve de las pacientes con coriocarcinoma murieron y cinco permanecen vivas sin embargo con enfermedad activa. Solo una paciente vive sin evidencia de coriocarcinoma.

MOLA PARCIAL

21 PACIENTES	
Edad	Menor de 39 : 16 Mayor de 39: 5
Embarazo anterior	Embarazo a término: 10 Molar: 3 Aborto: 6 Primigesta 2
Intervalo entre el embarazo y tratamiento	1 mes: 5 4 meses: 8 4 a 6 meses: 5 7 a 12 meses: 4
Fracción Beta de hormona gonadotropina	Mayor de 100 000: 3 10 000 a 100 000: 7 1000 A 10 000: 5 100 A 1000: 5 1 A 4 :1
Tamaño del tumor	Mayor de 5 cm : 0 Menor de 3 cm: 21 De 3 a 4 cm: 0
Sitio de metástasis	Pulmón: Cerebro + Hígado 1
Quimioterapia Previa	2 o más medicamentos: 1 Agente único: 3 Sin quimioterapia: 17
Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico:	3 meses: 1 1mes: 10 Periodo máximo 6 meses
Invasión miometrial	No hay invasión 19 Invasión en la mitad interior del miometrio 2 Invasión en la mitad exterior del miometrio 0
Invasión vascular	Presente: 0 Ninguno: 21
Periodo intergenésico	Menor de 12 meses: 7 13 a 47 meses: 4 Mayor 48 meses 8
Estado de Salud actual	Muerta con enfermedad: 0 Viva con enfermedad: 2 Viva sin enfermedad: 19

MOLA PARCIAL

Se diagnosticaron 21 pacientes con mola parcial, el rango de edad más frecuente fue menor de 39 años en 16 pacientes.

La mayoría de las pacientes tenían antecedente de embarazo a término.

El periodo entre el embarazo y el tratamiento fue de 4 meses en ocho pacientes.

La cuantificación de Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana fue menor de 100 000 UI en 18 pacientes. Sólo en tres presentaron fracción beta mayor de 100 000 UI.

El tamaño del tumor en todas las pacientes con mola parcial fue menor de 3 cm.

Solo una paciente presentó metástasis a distancia en cerebro e hígado.

Una de las 21 pacientes se le indicó 2 o más medicamentos para su quimioterapia y en 3 necesitaron un único agente quimioterapéutico. El resto de no se le indicó quimioterapia.

El periodo mínimo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de mola parcial fue de 1 mes y el periodo máximo fue 6 meses.

Sólo dos presentaron invasión en la mitad interior del miometrio, el resto de las pacientes no presentó invasión.

En cuanto a la invasión vascular ninguna presentó invasión.

La mayoría de las pacientes presentaron un periodo intergenésico mayor de 48 meses. Ninguna paciente falleció.

TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO

5 PACIENTES	
Edad	Menor de 39: 5 Mayor de 39: 0
Embarazo anterior	Embarazo a término: 2 Molar: 1 Aborto: 1 Primigesta 1
Intervalo entre el embarazo y tratamiento en meses	4 meses: 5
Fracción Beta de hormona gonadotropina	Mayor de 100 000: 0 Menor de 100 000: 5
Tamaño del tumor	Mayor de 5 cm : 0 Menor de 3 cm: 5
Sitio de metástasis	Ninguno: 4 Pulmón: 1
Quimioterapia Previa	2 o más medicamentos: 1 Sin quimioterapia: 4
Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Mayor de 1 mes 5 pacientes
Invasión miometrial	No hay invasión 2 Invasión en la mitad interior del miometrio 3 Invasión en la mitad exterior del miometrio 0
Invasión vascular	Presente: 3 Ninguno: 2
Periodo intergenésico	Menor de 12 meses: 3 Mayor 48 meses 1 Primigesta 1
Estado de Salud	Viva con enfermedad: 2 Viva sin enfermedad 3

TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO

Fueron un total de pacientes cinco pacientes con tumor del sitio placentario, el rango de edad más frecuente fue menor de 39 años. El promedio de edad 26 años.

Dos pacientes tenían antecedente de embarazo molar, el resto tenía antecedente de aborto, embarazo de término y una paciente era primigesta.

El periodo entre el embarazo y el tratamiento en el total de las pacientes fue de 4 meses. La cuantificación de Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana fue menor de 100 000 UI todas la pacientes.

El tamaño tumoral fue menor de 3 cm.

Sólo una paciente presentó metástasis a pulmón.

Una paciente recibió quimioterapia el resto no se le administró.

El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue mayor de un mes en el total de las pacientes. Con un promedio de tres meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y un máximo de 9 meses.

Tres tenían invasión en la mitad interior del miometrio y dos no tenían invasión miometrial.

La mayoría de las pacientes presentó invasión vascular. El periodo intergenésico fue mayor de 48 en una paciente y menor 12 meses en tres pacientes.

Todas las pacientes permanecen vivas, dos con enfermedad y el resto se encuentran vivas sin enfermedad.

MOLA COMPLETA

15 PACIENTES	
Edad	Menor de 39 : 14 Mayor de 39: 1 Edad promedio 27
Embarazo anterior	Embarazo a término: 6 Molar: 1 Aborto: 5 Primigesta: 3
Intervalo entre el embarazo y tratamiento en meses:	Menos de 4 meses: 11 Mayor de 4 meses: 4
Fracción Beta de hormona gonadotropina	Mayor de 100 000: 7 10 000 a 100 000: 2 1 000 a 10 000: 3 100 a 1000: 1 4 a 100: 2
Tamaño del tumor	Menor de 3 cm: 15
Sitio de metástasis	Pulmón: 1
Quimioterapia Previa	2 o más medicamentos: 1 Agente único: 2 Sin quimioterapia: 12
Intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico:	Menos de 3 meses: 13 pacientes Más de 3 meses: 2 pacientes
Invasión miometrial	No hay invasión miometrial: 13 Invasión en la mitad interior del miometrio 1 Invasión en la mitad exterior del miometrio 1
Invasión vascular	Presente: 0 Ninguno: 15
Periodo intergenésico	Menor de 12 meses: 4 13-47 meses: 4 Mayor de 48 meses: 4 Primigesta: 3
Estado de Salud	Viva con enfermedad: 3 Viva sin enfermedad 11 Muerta con enfermedad 1

MOLA COMPLETA

MOLA COMPLETA

Fueron un total de pacientes 15 con mola completa, el periodo de edad más frecuente fue menor de 39 años en 13 pacientes, con un promedio de edad de 27 años.

Seis pacientes tenían el antecedente de embarazo a término y cinco pacientes tenían antecedente de aborto.

El periodo entre el embarazo y el tratamiento en la mayoría de las pacientes fue menos de 4 meses.

En 7 pacientes la cuantificación de Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana presentaron un valor mayor de 100 000 UI. Dos presentaron de 10 000 a 100 000 UI de HGCH y tres presentaron nivel menor de 100 UI de fracción beta.

La totalidad de las pacientes presentó un tumor menor de 3 centímetros.

Solo una presentó metástasis a distancia en pulmón.

Doce pacientes no necesitaron quimioterapia previa y tres se les otorgaron quimioterapia previa, una paciente con un solo agente y dos con 2 o más medicamentos.

El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de mola completa fue menos de 3 meses en trece pacientes.

De las quince pacientes con mola trece no tenían invasión miometrial. Una presentó invasión a la mitad interior del miometrio y otra presentó invasión a la mitad exterior del miometrio.

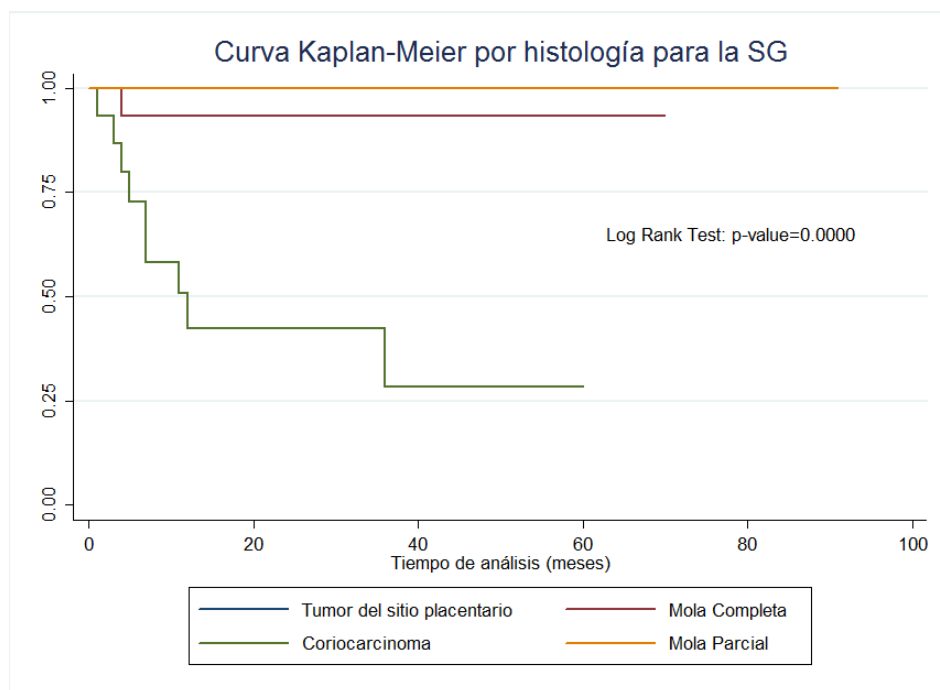
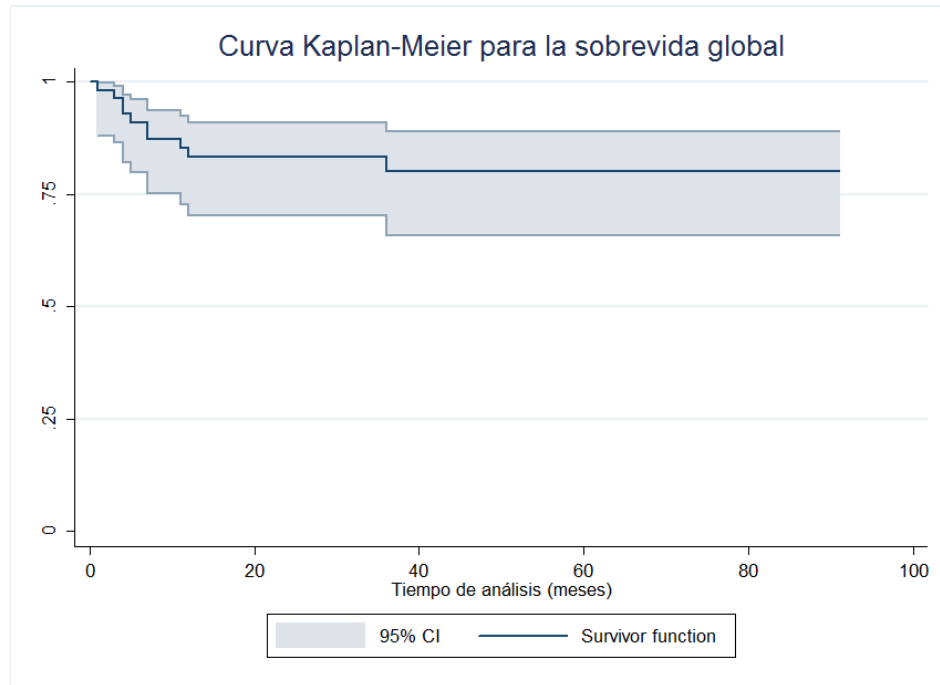
En cuanto a la invasión vascular ninguna de las pacientes presentó invasión vascular.

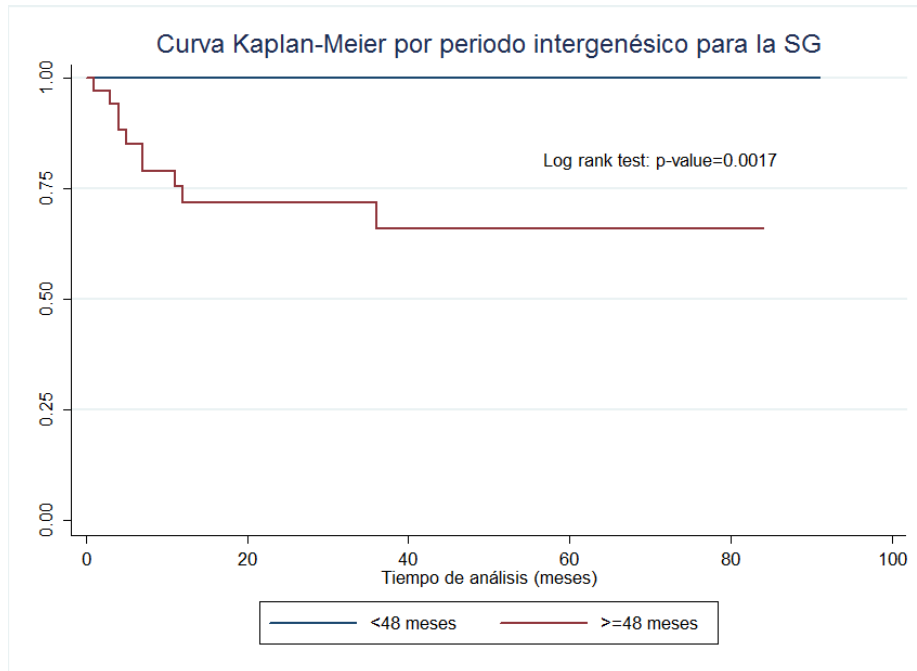
Una cuarta parte de las pacientes presentaron un periodo intergenésico corto menor de 12 meses.

Once se han mantenido vivas sin enfermedad, tres vivas con enfermedad y una muerta con enfermedad.

SOBREVIVENCIA GLOBAL DE NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

A continuación se presentan las curvas de supervivencia utilizando las probabilidades encontradas con el estimador Kaplan-Meier para SG:





Podemos observar que existe un mayor riesgo de mortalidad para la estirpe histológica del coriocarcinoma y para el periodo mayor o igual 48 meses, por consiguiente disminución de la supervivencia global.

Con la fórmula de Kaplan-Meier, se calcularon las tasas de incidencia de supervivencia con un 82.14 % de intervalo de confianza por histología. Éstas se muestran a continuación.

Histología	n	Tasa de incidencia (muerte)	IC 95%
Tumor del sitio placentario	5	0.00	-
Mola Completa	15	0.0017	(0.000251-0.012654)
Coriocarcinoma	15	0.0360	(0.019035-0.070313)
Mola Parcial	21	0.00	-

Para la tasa de muerte, coriocarcinoma fue la histología con mayor incidencia; se observó que tanto en el tumor del sitio placentario como en la mola parcial, la mortalidad fue 0%.

Para analizar si las distribuciones de supervivencia por tratamiento y periodo intergenésico son estadísticamente diferentes, se realizó la prueba estadística Log Rank que contrasta las distribuciones de supervivencia:

Sobrevivencia General

	Eventos observados	Eventos esperados
<i>Histología</i>		
Tumor del sitio placentario	0	1
Mola Completa	1	2.85
Coriocarcinoma	9	2.06
Mola Parcial	0	4.09
Total	10	10
	chi2(6) =	30.36
	Pr>chi2 =	0.0000

Para la supervivencia global por tipo de histología, se observa un valor de $P < 0.05$, concluyendo que al menos una de las curvas de supervivencia es diferente estadísticamente.

Otro factor pronóstico importante es el periodo intergenésico, observamos en la siguiente tabla que también las curvas de supervivencia son estadísticamente diferentes:

	Eventos observados	Eventos esperados
<i>Periodo intergenésico</i>		
<48 meses	0	4.65
>= 48 meses	9	4.35
Total	9	9
	chi2(6) =	9.83
	Pr>chi2 =	0.0017

Concluyendo que el periodo intergenésico mayor de 48 meses tiene menor tasa de supervivencia global.

Por último, se realizó un análisis de la supervivencia global y los factores pronósticos en general:

Modelo de Cox para la SG

Regresión de Cox - método de Breslow

No. de pacientes = 56

No. de muertes = 10

Logaritmo de probabilidad = -735.70293

LR chi2(3) = 11.85

Prob > chi2 = 0.0079

	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalo de confianza]	
Periodo inter.	3.3038	1.6934	2.33	0.020	1.2098	9.0222
Coriocarcinoma	2.0319	0.7845	1.84	0.066	.95335	4.3309

Se puede observar que la única variable estadísticamente significativa en el modelo es el periodo intergenésico, concluyendo que hay 3.30 más riesgo de morir si el tiempo de embarazo es mayor o igual a 48 meses.

Se calculó la tasa de muerte según de la etapa de la FIGO de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, observando un incremento significativo de mortalidad para estadios III y IV

ETAPA DE LA FIGO	NO. DE PACIENTES	MUERTES	TASA DE MUERTE
I	41	0	0
II	1	0	0
III	8	4	50%
IV	6	6	100%

Se realizó un análisis según el clase de riesgo de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, encontrando una tasa de mortalidad alta del 29% para pacientes con riesgo alto, puntaje mayor de 7.

CLASE DE RIESGO	VIVA SIN ENFERMEDAD	VIVA CON ENFERMEDAD	MUERTA CON ENFERMEDAD	TASA DE MORTALIDAD
ALTO	13	11	10	29 %
BAJO	20	2	0	0

Discusión

Nuestros resultados muestran, que existe una amplia gama de factores pronósticos que repercuten en la supervivencia de pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional.

Similar a los reportes en la literatura internacional (16) la supervivencia a 7 años fue de 82.14% para pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional.

CORIOCARCINOMA

El coriocarcinoma gestacional es una patología muy rara tiene una incidencia de 0.133 por 100,000 mujeres. (17) En nuestra población las pacientes que presentaron coriocarcinoma, la mayoría tenía una edad menor de 39 años. Otro factor pronóstico de relevancia fue la Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en su fracción beta la cual se presentó por arriba de 100 000 UI en la mayoría de los casos. Cabe resaltar que la mayor parte de las pacientes con coriocarcinoma presentaron metástasis a distancia, en pulmón, cerebro e hígado, similar al informe reportado por Peter Schmid en el 2009, en donde el 37% pacientes tenían metástasis a distancia en pulmón (n = 21 pacientes), en nuestro estudio fue el 45 % de las pacientes con metástasis.

La invasión a miometrio se presentó en el 86% de los casos y la invasión vascular en un 80%. La sobrevida a 5 años fue de 40%. Un factor pronóstico de importancia fue el periodo intergenésico mayor de 48 meses, el cual se encontró en 80% de los pacientes. En este estudio se demostró que el coriocarcinoma tiene mal pronóstico con una sobrevida baja y con múltiples factores pronósticos alterados, sobre todo la elevación de la fracción beta HGCh, la invasión miometrial, invasión vascular y el periodo intergenésico mayor de 48 meses.

La mayoría de los pacientes requirió quimioterapia adyuvante. Once pacientes recibieron esquema EMACO y en 3 pacientes se les indicó metotrexate

MOLA PARCIAL

A diferencia del coriocarcinoma en la mayoría de las pacientes con mola parcial la cuantificación de Fracción Beta de HGCh fue menor de 100 000 UI. Un porcentaje bajo de 9.5%, presentó invasión miometrial. La sobrevida global en éstas pacientes fue del 100%, es decir que la mola parcial tiene buen pronóstico por sí sola, similar a lo reportado en el Instituto Nacional de Cancerología, en una revisión que se realizó en el 2005, con 71 pacientes donde la supervivencia global fue el 100%.

Once pacientes presentaron una puntuación mayor de 7, según la clasificación de la FIGO, fueron asignadas como Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo, con criterio para iniciar quimioterapia según la Guía de Práctica Clínica de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, sin embargo sólo a cuatro de las once pacientes se les indicó quimioterapia, tres con Metotrexate y una paciente recibió EMACO. Esto nos aporta que es necesario tomar medidas en el personal de salud para mayor apego a la Guía de Práctica Clínica y así ofrecer mejores medidas terapéuticas a las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Se debe de realizar a las pacientes un adecuado seguimiento con exploración ginecológica en cada consulta (determinación del tamaño uterino y búsqueda de metástasis vaginales) y determinación de niveles de Fracción Beta de hGC sérica semanal hasta su negativización y posteriormente mensual hasta los 6 meses pos evacuación.

MOLA COMPLETA

En pacientes con mola completa, la mayoría se encontró dentro del rango de edad menor a 39 años. La sobrevida en este rubro fue del 93 % sólo una paciente presentó metástasis a distancia en pulmón. No se demostraron factores pronósticos como invasión vascular, periodo intergenésico mayor de 48 meses. Siete pacientes fueron clasificadas como Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo y solo a dos se les otorgó esquema de quimioterapia con EMACO, por lo cual es un indicador de falta de apego a la Guía de Práctica Clínica, se deben

de tomar medidas académicas con el personal de salud para reforzar el protocolo de manejo de NTG.

TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO

De acuerdo a lo descrito en la literatura el tumor del sitio placentario tiene una frecuencia relativamente baja en nuestro país, fueron cinco pacientes en total, los factores pronósticos fueron muy similares. La Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana fue menor de 100 000 UI. La incidencia de metástasis fue baja en este grupo de pacientes sólo una presentó metástasis a pulmón. La supervivencia global fue del 100 %. Sin embargo por la muestra obtenida durante el presente estudio no es posible concluir adecuadamente cuáles son los factores pronósticos que impacten en supervivencia.

CONCLUSIONES

La Neoplasia Trofoblástica describe un grupo de afecciones cuyo padecimiento común es el antecedente de embarazo. Se considera una entidad relativamente rara en nuestra población, en nuestro estudio se realizó un análisis durante 7 años se encontraron similitudes en la literatura internacional, algunas series mencionan hasta un 10% de mortalidad.

Se ha descrito que la NTG es más común en mujeres menores de 20 años o mayores de 40, y que la edad materna mayor de 39 años incrementa el riesgo 7.5 veces más para la manifestación de la enfermedad (17), sin embargo, en este estudio no se encontró que la edad materna tuviera diferencia con la forma de manifestación o con el pronóstico de la enfermedad, ya que la mayoría de las pacientes tenían una edad menor de 39 años.

A pesar de la amplia gama de factores pronósticos que se encuentran involucrados en la NTG, en el análisis el periodo intergenésico mayor de 48 meses, demostró que tiene 3.3 veces mayor riesgo de muerte.

También se encontró que histológicamente el coriocarcinoma tiene mayor tasa de muerte y por consecuencia menor supervivencia. Otro factor relevante fue la invasión miometrial como factor de mal pronóstico, encontrado en la mayoría de las pacientes con coriocarcinoma, similar al estudio realizado por Yutaka Nagai, Roshan Agarwal, Barry Hancock en el 2009, en donde el 70% de las pacientes con coriocarcinoma presentaban invasión miometrial.

Por otra parte, el puntaje de la OMS por encima de 7 era también importante en la predicción de mal pronóstico, con una tasa de mortalidad de 29 % en pacientes clasificados como Neoplasia trofoblástica de alto grado, es decir con puntuación mayor de 7, en cambio pacientes clasificados como de bajo riesgo, con puntaje menor de 7, ninguna falleció. Esto es de gran relevancia ya que todos los pacientes deben de tener análisis de factores pronósticos, con clasificación adecuada según la OMS, para poder otorgarles el tratamiento adecuado, a base

de tratamiento quirúrgico con quimioterapia adyuvante y así mejorar su pronóstico y calidad de vida.

Por otro lado la etapa de la FIGO también demostró un impacto en la supervivencia, en pacientes con etapa I y II la tasa de mortalidad fue nula, en cambio en las pacientes con etapas III y IV la tasa de mortalidad fue de 50 % y 100% respectivamente. El papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con NTG en estadio I o II es controversial, sin embargo debido a la probabilidad de recurrencia (1% - 28%) las Guías Internacionales recomiendan su uso.

El tratamiento actual de la enfermedad trofoblástica, en conjunto con la elevada sensibilidad de los métodos diagnósticos que permiten que una mayor proporción de enfermas estén vivas a largo plazo, se asocia con la preservación de la función reproductiva en la mayoría de ellas. Con función ovárica conservada, en estudios recientes no se ha visto un aumento de óbitos, abortos, anomalías congénitas, prematuridad o complicaciones. Sin embargo con riesgo de desarrollar un segundo episodio de Neoplasia Trofoblástica gestacional es del 1-16%.

Es conveniente centralizar las pacientes con NTG en un consultorio especializado nos permita un seguimiento más estricto y de estas pacientes, con detección oportuna del padecimiento y su tratamiento posterior, así como indicar métodos de anticoncepción eficaces.

Durante el presente estudio se encontraron en los expedientes una inadecuada clasificación de factores pronósticos en las pacientes con NTG, por lo que sugerimos enfatizar y establecer medidas de apoyo académico en el personal médico con la finalidad de realizar un análisis integral de los factores pronósticos y de esta forma otorgar riesgo a todas las pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional.

Por otro lado es importante recordar que parte del estudio de la paciente, posterior a un legrado uterino instrumental, conlleva en enviar la muestra al servicio de

patología, para así establecer un diagnóstico oportuno de NTG y disminuir el riesgo de persistencia de la misma. El seguimiento debe de ser asignado por ginecólogo oncólogo especialista en el tema, con exploración ginecológica en cada consulta, determinación de fracción beta de hGC, radiografía de tórax.

Aunque el número de pacientes en nuestro estudio fue pequeño es importante recalcar que se trata de una patología poco común y la incidencia de la misma en este hospital es similar en la literatura reportada a nivel internacional.

Se requieren de estudios prospectivos con mayor número de pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional para evaluar una puntuación pronóstica enfocado a los cuatro factores pronósticos más importantes obtenidos en el presente trabajo, es decir, el periodo intergenésico mayor de 48 meses, reporte histológico de coriocarcinoma, invasión miometrial y la etapa de la FIGO III o IV.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Seper DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease. *Epidemiology. Semin Oncol* 1995;22:109-13.
- 2 Lira PJ, Tenorio GF, Gomez PR. Gestational trophoblastic disease a 6 year experience at the Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:478-82.
- 3 García M, Romaguera RL, Gómez-Fernández C. A hydatiform mole in a postmenopausal woman. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1039-42
- 4 Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 2003;83:175-7.
- 5 Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:611-6.
- 6 Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:574-9.
- 8 Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, et al. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:355-62.
- 9 Berkowitz RS, Goldstein DS, Bernstein MR. Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986;23:111-8.
- 10 Wong LC, Choo YC, Ma HK. Methotrexate with citrovorum factor rescue in gestational trophoblastic disease. *1985;152:59-62.*
- 11 McNeish IA, Strickland S, Holden L. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome following initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid *J Clin Oncol* 2002;20:1838-44
- 12 John R. Lurain, MD. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204:11–18

13 Kohorn EI. Is lack of response to singleagent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? . *Gynecol Oncol* 2002;85:36-9.

14 First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia (Review) 2
Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

15 Peter S, Yutaka N, Roshan A, Barry H, Philip MS, Neil JS et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48–55

16 Fernando LM, Alberto AM, Myrna C, Claudia AS. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:308-14

17 Suárez AE, Santana RM, Pantoja CO, Pérez CE, Vázquez MH. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(2):81-87

ANEXOS

TABLAS

CLASIFICACION DE LA FIGO 2002	
ESTADIO I	Enfermedad limitada al útero
ESTADIO II	Enfermedad extrauterina limitada a órganos genitales (anexos, vagina y ligamento ancho)
ESTADIO III	Enfermedad pulmonar con o sin daño a órganos genitales
ESTADIO IV	Enfermedad a otros sitios metastásicos (cerebro, hígado, riñón, tracto gastrointestinal)

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA PACIENTE CON NTG CON BASE EN EL RIESGO DE MAL PRONOSTICO				
Características	0	1	2	4
Edad	Menor de 39	Mayor de 39	-	-
Antecedente de Embarazo	Mola	Aborto	Embarazo de término	-
Periodo Intergenésico	Menor de 4	4 a 6	7-12	Mayor de 12

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA NTG DE BAJO RIESGO MENOR DE 7 PUNTOS

Nivel de hGC basal	Menor 103	103 a 104	104 a 105	Mayor de 105
Tamaño del tumor incluyendo útero	Menor de 3	3 a 4	Mayor de 5	
Sitio de Metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	-	1 a 4	5 a 8	Mayor de 8
Falla previa a quimioterapia	-	-	Monoterapia	Dos o más quimioterápicos

FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIVENCIA EN LA NEOPLASIA TROFOBlastica GESTACIONAL

PRIMERA LINEA	
<i>Actinomicina 1.25 mg/m² SC IV</i>	Pulsos cada 2 semanas
<i>Metotrexate 0.4 mg/kg/día IM</i>	Metotrexate día uno cinco, repetir cada 2 semanas y 2 ciclos posteriores a su remisión
SEGUNDA LINEA	
<i>Actinomicina-etoposido (AE)</i>	Actinomicina 0.5 mg/día IV x 3
	Etoposido 100 mg/m ² / día x 3 con intervalos de 7 días entre los ciclos

PACIENTES CON NTG DE ALTO RIESGO

PRIMERA LINEA EMACO

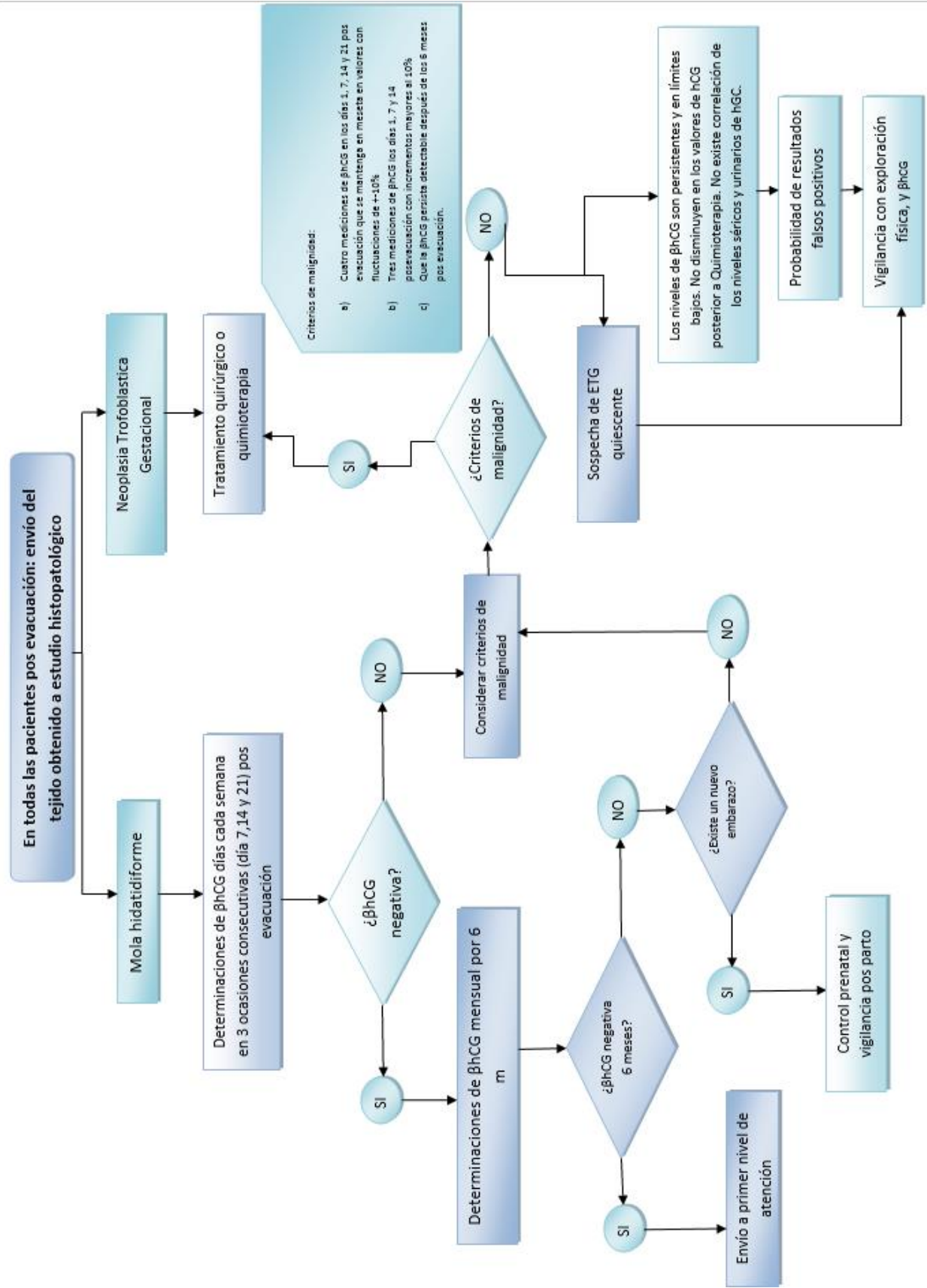
DIA 1	ETOPOSIDO	100 mg/m ² IV, infusión/ 30 min (en 200 ml de solución salina)
	METOTREXATO	100 mg/m ² IV, bolo seguido por 200 mg/m ² IV, infusión 12 hrs
DIA 2	ACTINOMICINA	350mcg/m ² IV bolo
	ETOPOSIDO	100 mg/m ² IV infusión /30 min
	ACTINOMICINA	350mcg/m ² IV bolo
	ACIDO FOLINICO	15 mg IM o VO/12 hrs por 4 dosis Iniciando 24 hrs después del metotrexato
DIA 7	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ² IV infusión (en solución salina)
	VINCRISTINA	1 mg/m ² IV bolo
DIA 15	Iniciar el siguiente ciclo	

SEGUNDA LINEA MAC

1-5 DIAS	METOTREXATE	15mg IV o IM
	ACTINOMICINA	0.5 mg IV
	CICLOFOSFAMIDA	3mg/kg IV

TERCERA LINEA CHAMOMA

DIA 1	Hidroxiurea 500 mg Actinomicina 0.2 mg (día 1-5) Vincristina 1 mg / m2 Metotrexato 100 mg/m2 IV bolo
DIA 2	Actinomicina 350 mcg/m2 IV en bolo Metotrexato 200 mg/m2 IV infusión por 12 hrs
DIA 3	Ciclofosfamida 600 mg/m2 IV en infusión Actinomicina 350 mcg/m2 IV en bolo
DIA 4	Acido folinico 15 mg Actinomicina 350 mcg/m2 IV en bolo
DIA 5	Actinomicina 350 mcg/m2 IV en bolo
DIA 6 Y 7	Reposo
DIA 8	Doxorrubicina 30 mg/m2 dia 8 Melfalan 6 mg /m2 vía oral



Anexo. - Carta de consentimiento informado.

No resulta necesaria por tratarse de un estudio observacional descriptivo en el que los datos serán tomados de los expedientes.

Anexo .- Instrumento de recolección de datos.

Nombre	NSS
Edad	Mayor de 39 años () Menor de 39 años ()
Embarazo anterior	Mola hidatiforme () Aborto () Embarazo a termino ()
Intervalo entre el embarazo y el tratamiento (meses)	4 () 4 a 6 meses () 7 a 12 meses () Mayor de 12 meses ()
hGC U/L	1-4 4-100 100-1000 () 1000- 10 000 () 10 000 – 100 000 () Mayor de 100 000 ()
Tamaño tumoral	Menor de 3 cm () 3-4 cm () Mayor de 5 cm ()
Sitio de Metástasis	Pulmón () Bazo, Riñón () Tracto Gastrointestinal () Cerebro hígado ()
Número de metástasis	0 () 1-4 () 5-8 () mayor de 8 ()
Quimioterapia previa	Agente único () 2 o más medicamentos ()
Intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Meses ()
Invasión miometrial	No hay invasión miometrial Invasión en la mitad interior del miometrio Invasión en la mitad exterior del miometrio sin infiltración de la serosa Desconocido
Invasión Vascular	Presente Ninguno Desconocido

FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA EN LA NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL

Periodo intergenesico	Menos de 12 meses 13-47 meses Mayor de 48 meses
Fecha de diagnostico	Fecha de recaída
Esquema de quimioterapia	Número de líneas
Números de ciclos	
Estatus: <ul style="list-style-type: none"> • Viva sin enfermedad • Viva con enfermedad • Muerta con enfermedad • Muerta con otra causa 	Tipo de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (histología)
Tratamiento Cirugía Cirugía + quimioterapia	
Sobrevida	

Anexo.- Cronograma de actividades.**Año 2013-2014**

Actividad	Dic	Ene	Feb	Mar	Abri I	May	Jun	Jul	
Investigación bibliográfica	xxx								
Elaboración del marco teórico		xxx							
Elaboración del proyecto de investigación		xxx							
Presentación al comité local			xxx						
Recolección de resultados			xxx	Xxx	xxx	xxx			
Análisis de los resultados						xxx			
Elaboración del reporte escrito							xxx	xxx	
Presentación de la tesis								xxx	
Envío para su publicación									xxx