



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

ARACELI ISLAS AGUILAR

ASESORES

DRA DENISSE E. LEE CERVANTES

DR ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

CIUDAD DE MÉXICO 2018



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.

AUTORIZACIONES

DRA. MARIA DE LOURDES CONCEPCIÓN MARTÍNEZ ZUÑIGA
Directora del Hospital de la Mujer

M. en C. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES
Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Ginecología y Obstetricia

DRA DENISSE E. LEE CERVANTES
Asesora

DR ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO
Asesor

ÍNDICE

Resumen	
Introducción	6
1. Marco teórico. Neoplasia trofoblástica gestacional.	7
1.1 Definición	7
1.2 Clasificación	7
1.3 Antecedentes	8
1.4 Epidemiología	8
1.5 Factores de riesgo	9
1.6 Etiología	10
1.6.1 Aspectos genéticos	10
1.6.2 Aspectos inmunológicos	13
1.6.3 Histogénesis	14
1.7 Características de las neoplasias trofoblásticas gestacionales	15
1.7.1 Mola hidatiforme	15
1.7.2 Coriocarcinoma	17
1.7.3 Tumor trofoblástico del sitio placentario	18
1.7.4 Tumor trofoblástico epitelioides	19
1.7.5 Mola invasora	20
1.8 Diagnóstico de NTG	22
1.8.1 Presentación clínica	23
1.8.2 Evaluación diagnóstica	24
1.8.3 Pruebas de laboratorio. hGC	25
1.8.4 Pruebas sanguíneas complementarias	29
1.8.5 Estudios de imagen	29
1.8.6 Criterios diagnósticos	34
1.8.7 Diagnóstico diferencial	36
1.9 Estatificación y clasificación de riesgo	36
1.10 Tratamiento	38
1.10.1 Enfermedad de bajo riesgo	38
1.10.2 Enfermedad de alto riesgo	41

1.10.3	Metástasis	42
1.10.4	Vigilancia posevacucaciòn	45
2.	Planteamiento del problema	46
3.	Pregunta de investigación	46
4.	Justificación	47
5.	Objetivos	48
5.1	Objetivo general	48
5.2	Objetivos particulares	48
6.	Material y métodos	49
7.	Resultados	52
8.	Discusión	65
9.	Conclusiones	67
10.	Bibliografía	68

RESUMEN

Introducción: En la enfermedad trofoblástica gestacional, un grupo de lesiones que se originan de la proliferación anormal del trofoblasto, se distinguen dos grupos el primero de lesiones no neoplásicas, el segundo incluye: coriocarcinoma, tumor placentario del sitio trofoblástico, tumor trofoblástico epitelioide y mola invasora o persistente, consideradas en conjunto como neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). En este proyecto se realizó una revisión de los casos diagnosticados en el servicio del Hospital de la Mujer. **Materiales y Métodos:** se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, en pacientes con diagnóstico de NTG con tratamiento y seguimiento en la unidad de quimioterapia del servicio de Oncología Médica del Hospital de la Mujer en el período del 2011 a 2018, con el objetivo de conocer las características clínicas, forma de presentación, antecedentes obstétricos y respuesta al tratamiento con quimioterapia. **Resultados:** se encontraron 29 pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, edad media de 28.3 años; el 100% con antecedente de aborto. El embarazo índice fue en 89.6% un embarazo molar, 6.9% aborto y 3.4% de embarazo de término. El 68.9% se presentó con persistencia de fracción beta de hGC posterior a una mola, 24.1% por sangrado uterino anormal, 6.9% con síntomas secundarios a metástasis. Según la clasificación de la FIGO 82.7% en etapa clínica I, 13.8% en etapa III y 3.5% en etapa IV. Metástasis a pulmón 10.3% con metástasis pulmonares, 3.5% vaginal y 3.5% a hígado; 89.7% clasificadas como bajo riesgo. Tratamiento con quimioterapia EMA/CO, mediana de ciclos utilizados para la remisión de 2, con sobrevida global del 100%, únicamente con 96.6% de pacientes libres de enfermedad. **Conclusión:** La NTG comprende un grupo de enfermedades que se originan por la proliferación anormal del trofoblasto, susceptible de curación cuando se realiza diagnóstico y tratamiento de forma oportuna, por ello la importancia del conocimiento de las características clínicas, forma de presentación, protocolos de estudio, tratamiento y vigilancia para realizar intervenciones oportunas y disminuir el impacto en morbi-mortalidad que genera en la población.

Palabras clave: Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Tratamiento. Sobrevida.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo heterogéneo de lesiones que se originan de la proliferación anormal del trofoblasto placentario con potencial de progresar y generar invasión a nivel local o de metástasis. Se distinguen dos grandes grupos el primero de ellos comprende las lesiones no neoplásicas que incluyen mola hidatiforme (Parcial o completa), nódulo del sitio placentario, sitio de placentación exagerado; el segundo grupo consiste en las neoplasias trofoblásticas gestacionales: coriocarcinoma, tumor placentario del sitio trofoblástico (PSTT), tumor trofoblástico epitelioides (ETT), mola invasora o persistente.

En México la incidencia de enfermedad trofoblástica es de 2.4 por cada 1000 embarazos, sin embargo aún se considera que existen tanto a nivel global como nacional, pocos datos epidemiológicos respecto a este tipo de enfermedades, la incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional es aún más difícil de establecer debido a que los datos acerca de la incidencia y los eventos posteriores a relación estos diagnósticos no se encuentran disponibles en la mayoría de los países.

La mola invasora, parte del grupo de neoplasias trofoblásticas gestacionales, se origina de la invasión miometrial de una mola hidatiforme por extensión tisular directa, aproximadamente el 10 a 17% de las molas hidatiformes resultarán en mola invasora y el 15 % generarán metástasis locales o a distancia, esta neoplasia se diagnostica de forma clónica con mayor frecuencia debido a la elevación persistente de hCG posterior a la evacuación molar. La quimioterapia es altamente efectiva en muchos pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional con tasas de curación reportadas hasta del 100 % en grupos de bajo riesgo y de 80 a 90 % en grupos de alto riesgo.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico de 29 pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en el periodo de 2011 a 2018 en el Hospital de la Mujer, con seguimiento en el servicio de oncología médica y tratamiento con quimioterapia como primera línea. Los casos fueron estudiados con base en su edad, número de gestaciones, historia de aborto o embarazo molar previo, tratamiento recibido y respuesta al mismo, valores reportados de biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y renal, fracción beta de hCG seriada así como radiografías pulmonares y ultrasonografía de hígado y vías biliares. Las estadísticas obtenidas fueron calculadas con porcentajes, desviaciones estándar, chi cuadrada y t de student.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

DEFINICIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo heterogéneo de lesiones que se originan de la proliferación anormal del trofoblasto placentario, después de una fertilización normal o anormal, con potencial de progresar y generar invasión a nivel local o metástasis a distancia; se caracterizan por la hipersecreción de gonadotropina coriónica humana (hCG). En condiciones normales el trofoblasto sano invade el endometrio y desarrolla una importante vascularidad a nivel uterino, dando lugar a la formación de la placenta, sin embargo en la enfermedad trofoblástica gestacional, los mecanismos reguladores de estos procesos fallan, resultado en la formación de tumores.^{1,2}

1.2 CLASIFICACIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional incluye:

- Mola hidatiforme (Parcial o completa)
- Coricoarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP)
- Tumor trofoblástico epitelioide (TTE)
- Mola invasora

El término neoplasia gestacional trofoblástica (NTG) se aplica a las últimas cuatro enfermedades las cuales se caracterizan por mayor potencial de invasión y metástasis, y en ausencia de tratamiento adecuado pueden llevar a la muerte.^{1,3}

También se reconocen otras entidades descritas como benignas entre ellas el nódulo del sitio placentario o el sitio de placentación exagerado y recientemente la Organización mundial de la salud (World Health Organization, WHO) agregó a la clasificación la categoría de “lesiones vellosas anormales no molares” las cuales presentan características histológicas similares a la mola hidatiforme parcial, tales como vellosidades hidrópicas y proliferación trofoblástica, pero que se consideran insuficientes para realizar el diagnóstico de mola parcial.

Deben realizarse genotipos para distinguir estas entidades de las molas parciales y si esto no es posible el seguimiento debe realizarse igual que las molas parciales.^{1,3}

1.3 ANTECEDENTES

Se considera que la primera descripción de esta patología fue realizada por Hipócrates aproximadamente en el año 400 a C. que menciona en la teoría de los cuatro humores la hidropesía del útero o retención de líquidos intrauterina, atribuyéndola al consumo de agua insalubre. Pero fue hasta el año 1895 en que Marchand descubrió el origen a partir del trofoblasto y delimitó ambas enfermedades (mola hidatiforme - corioepitelioma) en forma perfecta, desencadenando controversias en la diferenciación de los caracteres histológicos entre sí. Hertin en 1945 observó que cuando hay un deficiente desarrollo del trofoblasto existen angioblastos en las vellosidades del corion, además postula que el edema de las vellosidades durante su desarrollo precoz puede ocasionar una persistencia del trofoblasto que puede desembocar en el cuadro de hiperplasia trofoblástica. ⁴

Otros autores hicieron descripciones acerca de las características clínicas e histológicas sin embargo es de relevancia que en 1959 Bardawil y Toy informan que la metástasis de los tumores trofoblásticos pueden remitir e incluso desaparecer. Koren y Col en 1969 y Douthwaite y Urbach 1971 señalan la presencia de una sialomucina que reviste en trofoblasto evitando la esperada reacción antígeno – anticuerpo. Adeock y Col en 1973 y Berhrman y Col. 1974 apoyando estas teorías especulan sobre las características inmunológicas de la proliferación anormal del trofoblasto que bloquea el rechazo los linfocitos maternos. ⁴

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos de la enfermedad trofoblástica gestacional son difíciles de obtener, los problemas para acumular información fiable pueden atribuirse a factores como dificultad para determinar la población en riesgo, bases de datos no centralizadas y la baja incidencia de estas enfermedades. ^{3,5}

La incidencia de mola hidatiforme varía en diferentes regiones del mundo, en Norte América y Europa se reportan tasas bajas o intermedias que van de 66 a 121 por 100 000 embarazos, mientras que en América Latina, Asia y Medio oriente reportan un rango más amplio hasta de 23 a 1299 por 100 000 embarazos. Estas diferencias demográficas parecen ser reflejo de la mejoría en el diagnóstico y reporte de casos en algunos países, ya que los estudios realizados no han sido capaces

de atribuir estas diferencias a factores genéticos o culturales. En México la incidencia de enfermedad trofoblástica es de 2.4 por cada 1000 embarazos. ^{5,3,6.}

La incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional es aún más difícil de establecer debido a que los datos acerca de la incidencia y los eventos posteriores a estos diagnósticos no se encuentran disponibles en la mayoría de los países, sin embargo se han establecido los siguientes datos:

La NTG representa menos del 1% de todas las neoplasias ginecológicas. El 20 % de las pacientes que tienen mola completa desarrollan en algún momento mola invasora o enfermedad metastásica, el riesgo de presentar neoplasia trofoblástica gestacional se incrementa en pacientes con embarazo molar previo. Aproximadamente el 50% de los casos de neoplasia trofoblástica gestacional se desarrollan a partir de un embarazo molar, 25% de abortos o de embarazos tubarios y 25 % de embarazos de término o pretérmino. ^{5,1.}

Cuando la NTG se desarrolla posterior a un embarazo molar puede tener la histología de tejido molar o coriocarcinoma y de forma muy rara de tumor trofoblástico del sitio placentario o de tumor trofoblástico epitelioides. Aproximadamente el 15% de pacientes después de presentar mola hidatiforme completa desarrollarán invasión local y el 5% enfermedad metastásica. En la mola parcial ocurre invasión no metastásica del 1 al 5% de pacientes. La neoplasia trofoblástica gestacional después de un embarazo no molar (usualmente coriocarcinoma y con menor frecuencia PSTT o ETT) ocurre aproximadamente del 2 al 7 por 100000 embarazos en Europa y Norteamérica, mientras que en el sudeste de Asia y Japón la incidencia es tan alta como de 5 a 200 por cada 100 000 embarazos respectivamente. Después de un aborto espontáneo ocurre 1 caso por cada 15 000 y de un embarazo normal a término 1 por cada 150000. ^{1,5,7,11.}

1.5 FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad trofoblástica son:

- Edad: pacientes menores de 16 años y mayores de 35 se asocian con un mayor riesgo de presentar embarazo molar. El coriocarcinoma suele presentarse en mujeres > 40 años.
- Antecedentes de mola hidatiforme: como ya se ha mencionado, el riesgo de padecer una enfermedad trofoblástica recurrente es mayor después de haber presentado una

enfermedad trofoblástica gestacional previa. Este antecedente representa un alto riesgo comparado con el de la población en general (1:1000 embarazos), es así que en las pacientes con molas a repetición se observa una incidencia de hasta tres veces más de desarrollar un tumor trofoblástico persistente.^{2,7,9}

- Antecedentes de aborto: aumenta la probabilidad de padecer un embarazo molar hasta el doble, siendo más común en el caso de abortos espontáneos.⁵
- Paridad: En relación al número de partos se puede determinar que la nuliparidad ha demostrado una relación consistente en el desarrollo de la enfermedad trofoblástica gestacional.^{6,8.}

1.6 ETIOLOGÍA

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) incluye entidades consideradas producto de una fertilización normal o anormal que presenta proliferación descontrolada del trofoblasto, se han descrito factores genéticos, histológicos e inmunológicos que intervienen en el desarrollo de estas entidades y sus características.^{5,3}

1.6.1 Aspectos Genéticos

El conocimiento de las características genéticas de la ETG es indispensable para la comprensión del desarrollo de estas entidades. Las diferencias biológicas entre las categorías de molas hidatiformes dependen del genoma nuclear.^{1.}

En la mola hidatiforme completa existe fallo en el desarrollo embrionario y proliferación anormal del trofoblasto debido a la presencia de dos juegos de cromosomas paternos. El 90% de los casos muestra un cariotipo 46XX, resultado de la fertilización de un ovocito con núcleo inactivo por un espermatozoide haploide que duplica su material genético (monospermia), sin participación de cromosomas maternos. En el 10% de los casos el ovocito con núcleo inactivo es fertilizado por 2 espermatozoides haploides, uno X y el otro Y generando cariotipo 46XY (dispermia) con todos los cromosomas de origen paterno.

En la mola hidatiforme parcial triploide la presencia de un juego de cromosomas maternos, además de dos juegos paternos, es compatible con el inicio del desarrollo fetal, pero también con mayor proliferación trofoblástica que en la placenta normal.^{1,5,11}

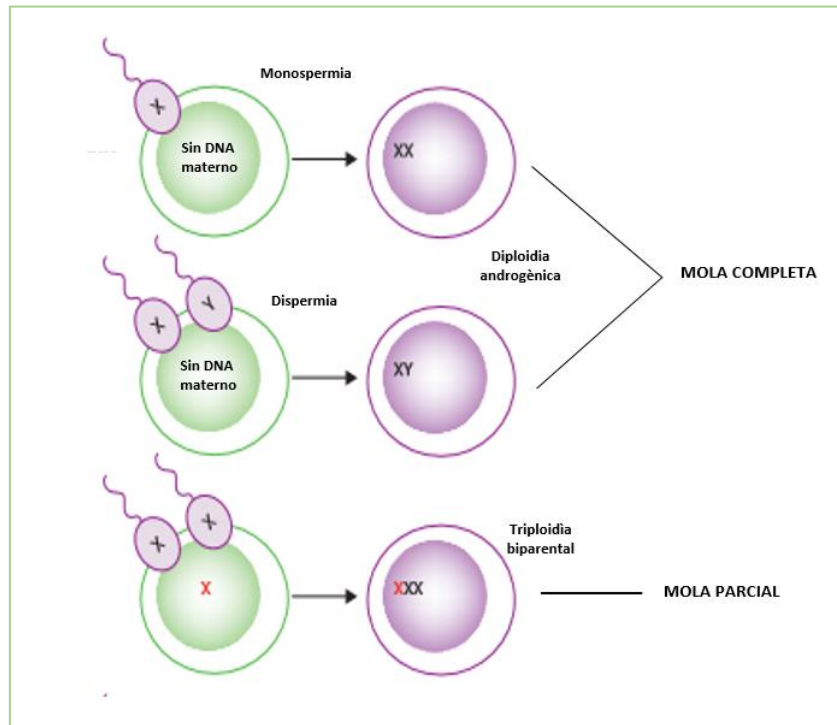


Figura 1. Cariotipo de mola hidatiforme completa y parcial. Modificado de: Seckl, M., Sebire, N., & Berkowitz, R. *Gestational Trophoblastic Disease*.2010.

Se ha postulado la diploidía androgénica como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia trofoblástica gestacional por la presencia de cromosomas exclusivamente paternos, en cambio la presencia de un juego de cromosomas maternos se ha sugerido como un factor contrario a la persistencia de la ETG, esto con base en la frecuencia relativamente elevada de la presencia de coriocarcinoma posterior a la mola hidatiforme completa, sin embargo los estudios realizados con referencia a este tema no se consideran concluyentes.^{1,10,12}

A pesar de esto algunos estudios muestran que las pacientes con enfermedad trofoblástica recurrente pueden tener componentes biparentales en el desarrollo de la enfermedad, y no sólo el

típico factor androgénico causante, esta variación puede presentarse de forma familiar o esporádica y se asocia con la mutación en el cromosoma 19q13.3-13.4 que codifica la proteína NLRP7 cuya función se ha asociado con el correcto desarrollo del trofoblasto.

Aunque los mecanismos de acción exactos aún son desconocidos, se sabe que las mutaciones en la región rica en leucina de esta proteína es causante de ETG, incluso se ha determinado que molas diploides completas y posiblemente molas parciales triploides cursan también con mutaciones en la proteína NLRP7.^{1,10}

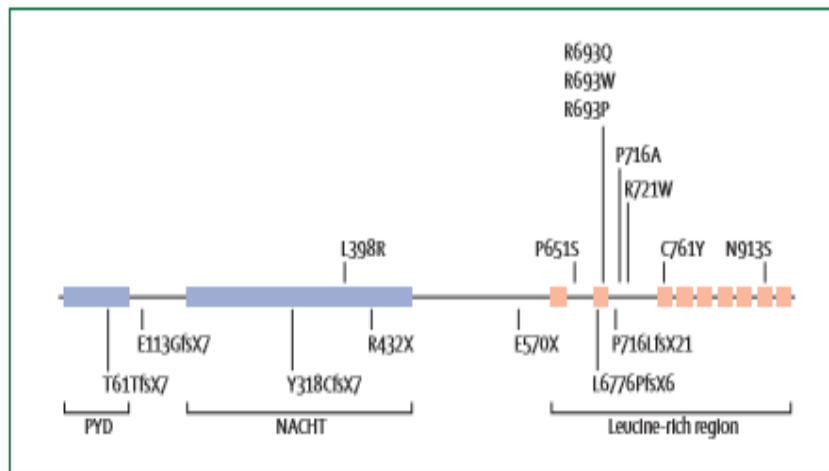


Figura 2. Estructura de la proteína NLRP7 relacionada con el correcto desarrollo trofoblástico. Se muestra la variedad de mutaciones que se han asociado con ETG. Modificado de: Seckl, M., Sebire, N., & Berkowitz, R. *Gestational Trophoblastic Disease*.2010.

Distintos oncogenes han sido estudiados para establecer una relación causal con los tumores trofoblásticos, pero hasta el momento no se han encontrado datos suficientes que lo apoyen, no existe ningún marcador genético para predecir la evolución y potencialidad de la ETG. Sin embargo se ha demostrado que en la mola completa existe un incremento en la expresión de *ras*, *c-myc*, *c-erbB2*, *BCL-2*, *p21*, *Rb*, *MdM2*. También se ha evidenciado mayor expresión de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto de la mola completa en relación con la mola parcial o con la placenta normal. Por otro lado se ha descrito que las metaloproteinasas de la matriz especialmente MMP-1 y 2 tienen aumentada la expresión en el sincitiotrofoblasto de la mola completa comparada con la mola parcial o la placenta normal, y disminución en el inhibidor de la MMP-1 lo que favorecería la proliferación e invasión anormal en tejidos en la ETG.^{13,10,14}

Se ha descrito que las alteraciones a nivel epigenético y en el entrecruzamiento de alelos maternos y paternos, en la metafase de la primera división meiótica del cigoto se asocian con molas completas y coriocarcinomas, jugando un importante papel en la patogénesis de los tumores trofoblásticos gestacionales.¹⁰

1.6.2 Aspectos Inmunológicos

La enfermedad trofoblástica gestacional se considera una situación única en la que el tumor se injerta de forma natural en la madre. Como aloinjerto el tejido trofoblástico tiene una constitución antigénica diferente a la madre, puede ser rechazado espontáneamente o adaptarse, y proliferar constituyendo un tumor invasivo.¹²

Las células inmunológicas activas promueven la regresión de los tumores trofoblásticos gestacionales a través de la liberación de citocinas. Está bien documentado que las citocinas inhiben la proliferación de células de coriocarcinoma, in vitro y del incremento de la expresión de HLA en las mismas células. Algunos estudios sugieren que el desarrollo y progresión de la ETG persistente podría estar favorecida por la histocompatibilidad de la paciente y su pareja. Si la paciente y su pareja son histocompatibles, el tumor trofoblástico que contiene antígenos paternos puede no ser inmunogénico para la madre portadora. La intensidad de la respuesta inmunológica en la portadora se relaciona con las características inmunológicas del tumor trofoblástico capaces de estimular dicha respuesta. Sin embargo la histocompatibilidad entre la paciente y su pareja no es un requisito previo para el desarrollo y progresión de la enfermedad trofoblástica gestacional persistente.^{12,15}

Por otra parte el sistema HLA influye en la evolución de los tumores trofoblásticos gestacionales. Se ha observado que la histocompatibilidad entre la paciente y su pareja va asociada a un grave riesgo de metástasis en tumores trofoblásticos. La mola completa tiene cromosomas sólo de origen paterno, induciendo una intensa respuesta inmunológica de la madre. Comparado con placentas normales, la mola completa tiene cinco veces más infiltración de células T. En los inmuno-complejos circulantes, en pacientes con mola completa, ha sido establecido el contenido de antígeno HLA paterno. La madre con mola completa está por tanto, sensibilizada a los antígenos paternos HLA A, B, C. La distribución de antígenos HLA en las vellosidades coriónicas de la mola ha sido determinada por inmunofluorescencia.^{11, 15}

1.6.3 Histogénesis

La placenta normal está formada por el citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio. El primero actúa como una capa de células madre, caracterizada por tener un alto índice mitótico, expresión de citoqueratinas y baja producción hormonal. La segunda capa, el sincitiotrofoblasto, se encarga de la secreción de hormonas, incluidas la gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario y la fosfatasa alcalina placentaria, entre otras. El trofoblasto intermedio es la capa que se convierte en el sitio de implantación en el miometrio. Las diferencias biológicas y funcionales de las tres capas están relacionadas con la invasión a los tejidos y la expresión de antígenos para la interacción con la respuesta inmune materna.^{11, 14}

Cada uno de los tipos de ETG se origina de diferentes sitios del trofoblasto (prevellositario, intermedio vellositario, citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto), por ello cuando proliferan presentan características citológicas diversas, así como inmunofenotipos y expresiones génicas propias.

Tipos de trofoblasto. Características histológicas.

- Trofoblasto prevellositario: Trofoblasto mononucleado, también denominado sincitiotrofoblasto primitivo. No forma parte del revestimiento vellositario.
- Citotrofoblasto: Células epiteliales pequeñas, poligonales u ovoides, uniformes, mononucleadas y con citoplasma claro y granular. Los bordes celulares aparecen bien delimitados. Nucléolos conspicuos y mitosis presentes. Coexisten con sincitiotrofoblasto.
- Sincitiotrofoblasto: Células grandes que forman masas con múltiples núcleos y citoplasma acidófilo denso y vacuolado. Núcleos oscuros y en ocasiones con picnosis. No hay mitosis. Patrón sincitial.
- Trofoblasto intermedio vellositario: Se distinguen dos variedades que dan origen a lesiones diferentes.^{13, 15,16}
 - Trofoblasto del sitio de implantación placentaria su apariencia varía dependiendo de su localización. En el endometrio: las células son poligonales o redondas con abundante citoplasma anfófilo similar a células del estroma con reacción decidual. En el miometrio (en decidua o alrededor de glándulas hipersecretoras): las células son fusiformes u ovoides con citoplasma abundante y eosinófilo. Pueden verse vacuolas y sus núcleos exhiben una cromatina granular y contornos irregulares. También pueden ser lobulados.

Los nucléolos son menos prominentes que los del citotrofoblasto. Invaden la pared de las arteriolas espirales, sustituyen las fibras musculares pero respetan las estructuras de soporte.

- Trofoblasto intermedio de tipo coriónico son células uniformes situadas por fuera del corion de las membranas fetales, bien cohesionadas con citoplasma eosinófilo o claro (glucógeno). Son más pequeñas que las células trofoblásticas del sitio de implantación placentaria aunque mayores que las citotrofoblásticas. Ocasionalmente forman islotes o cordones que se insinúan en la decidua adyacente.^{13, 15,16.}

1.7 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

1.7.1 Mola hidatiforme (Parcial o completa)

Es la variedad más frecuente de ETG, está constituida por una placenta anormal no invasora que se caracteriza macroscópicamente por cambios hidrópicos del estroma vellositario y proliferación trofoblástica. Se divide en parcial y completa según su cariotipo e histología.²

La mola hidatiforme completa: tiene 46 cromosomas, todos derivados del padre, el mayor porcentaje (90%) derivado de la duplicación del genoma haploide de un espermatozoide que fecundó un óvulo vacío (monospermia). El porcentaje restante corresponde a la fecundación de dos espermatozoides haploides en un ovocito sin cromosomas maternos (dispermia). Esto genera la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, proliferación del cito y sincitiotrofoblasto, sin desarrollo de vascularización y de elementos fetales.

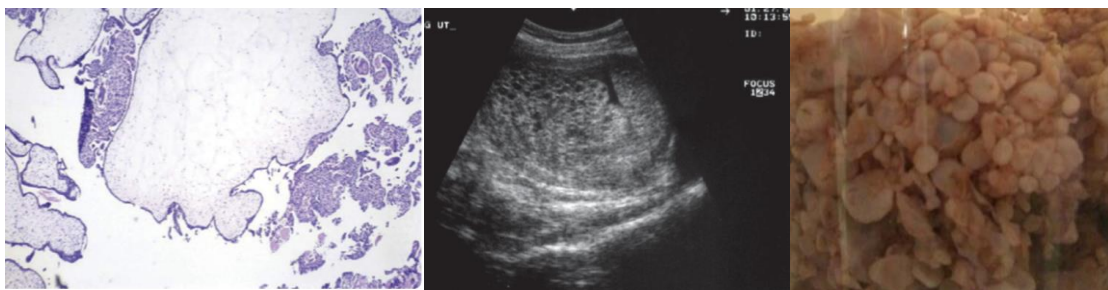


Figura 3. Mola hidatiforme completa. De izquierda a derecha: microfotografía de características histológicas con hiperplasia de cito y sincitiotrofoblasto, vellosidades hidrópicas; características ultrasonográficas patrón vesicular múltiple; espécimen patológico que muestra múltiples vesículas sin componentes fetales. Modificado de: Lurain, J. *Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.* American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2010

Macroscópicamente presenta una apariencia vesiculosa semejante a un racimo de uvas, durante las primeras semanas, pero cuando la gestación se presenta después de las 12 semanas la presencia de trombosis y de extensa necrosis hemorrágica puede cambiar su aspecto macro y microscópico, tomando apariencia de un hematoma de color rojo oscuro. El grado de atipia celular puede ser variable.^{2,17}

Se caracteriza también por secretar grandes cantidades de subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), por lo que se utiliza como marcador biológico para el control y seguimiento de la enfermedad. El tratamiento de elección se fundamenta en la evacuación del útero y el seguimiento de los niveles séricos de gonadotropina.

Debe tomarse siempre en cuenta el riesgo de desarrollar una neoplasia trofoblástica que está presente hasta en un 30% de molas completas.^{10,14,17}

Mola hidatiforme parcial: presenta cariotipo triploide, derivado de dos espermatozoides haploides paternos y un ovocito haploide, se observa 69XXY o 69XXX hasta en un 70 y 27% respectivamente. Se caracteriza por la presencia de vellosidades de desarrollo normal junto a otras con cambios hidrónicos o quísticos, e hiperplasia trofoblástica focal, particularmente del sincitiotrofoblasto, en la mola hidatiforme parcial están presentes componentes fetales o embrionarios. El feto casi siempre con desarrollo anormal, y aunque en la mayoría de los casos el feto no está presente, puede deducirse la existencia de desarrollo fetal por la demostración de hematíes nucleados en los vasos sanguíneos de las vellosidades. Menos del 5% de las molas parciales desarrollará neoplasia trofoblástica.^{5,11,14}

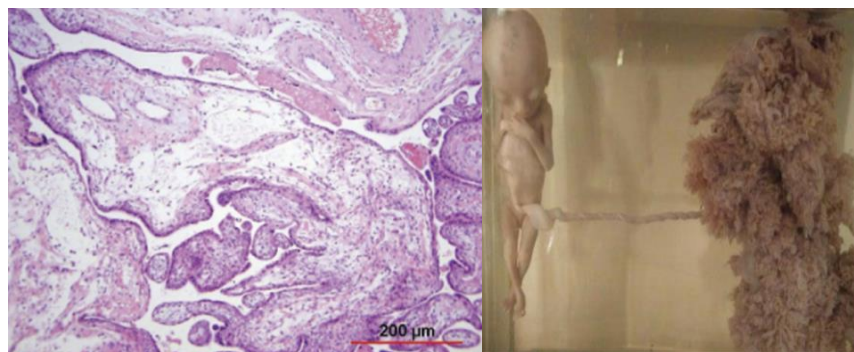


Figura 4. Mola hidatiforme parcial. De izquierda a derecha: microfotografía de características histológicas hiperplasia trofoblástica predominantemente de sincitiotrofoblasto y presencia de hematíes a nivel vascular que indican desarrollo de tejidos fetales; espécimen patológico de mola parcial. *Modificado de: Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2010*

Hallazgos inmunohistoquímicos: la localización inmunohistoquímica debida a la producción hormonal de hCG, hPL, y PIAP en molas parciales y completas se identifica únicamente en el sincitiotrofoblasto y varía de acuerdo a la edad gestacional. El trofoblasto intermedio en las molas completas frecuentemente contiene hPL, pero solamente en raras ocasiones contienen hCG. El citotrofoblasto es uniformemente negativo para todas estas proteínas. Las molas completas tienen tinciones difusas para hCG, moderadas para hPL y focal para PIAP. En contraste las molas parciales muestran tinción focal o moderadamente para hCG y difusa tinción para hPL y PIAP.^{5,9}

1.7.2 Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es la variedad más agresiva de la enfermedad trofoblástica gestacional, se ha descrito que aproximadamente el 50% se origina de una mola hidatiforme previa, 25% posterior a casos de aborto o embarazos ectópicos y 25% posterior a embarazos de término o pretérmino.

Está constituido de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto que se caracteriza por ausencia de vellosidades coriónicas, hiperplasia, anaplasia, hemorragia y necrosis, con alta capacidad invasiva directa al músculo uterino y los vasos sanguíneos por lo que se extiende con facilidad fuera del útero produciendo metástasis con mayor frecuencia en el hígado, pulmón, cerebro, riñón, tracto gastrointestinal, vagina y el sistema nervioso central.^{5,14}

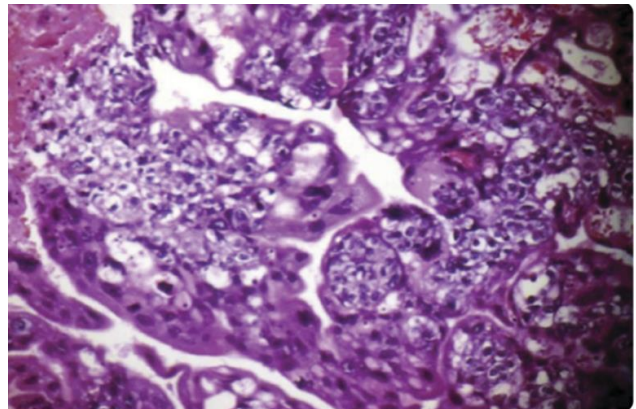


Figura 5. Coriocarcinoma. Microfotografía con cito y sincitiotrofoblasto anormales, muestra hiperplasia, anaplasia, ausencia de vellosidades coriales, necrosis y hemorragia. Modificado de: Lurain, J. *Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole*. American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2010

En el útero el coriocarcinoma se presenta como una masa única, blanda y hemorrágica o como múltiples nódulos con características similares. Los contornos de la lesión son irregulares de color gris pálido o blanquecino. Las porciones centrales suelen presentar necrosis hemorrágica masiva ya que se trata de una neoplasia que prolifera sin vascularización propia, dependiendo de los vasos del miometrio para nutrirse. En el coriocarcinoma típico las células del sincitiotrofoblasto se tiñen intensamente para beta hCG y variablemente pero menos extenso para hPL.^{5,14,15.}

Las células del trofoblasto intermedio también se tiñen para hCG y hPL pero de forma más discreta. Los aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento se revisarán más adelante.

1.7.3 Tumor trofoblástico del sitio placentario

Es una neoplasia extremadamente rara en la que existe proliferación del trofoblasto intermedio, también conocido como trofoblasto extravellositario. Generalmente está precedido por embarazos a término o abortos no molares. Cursa con evolución benigna aunque hasta un 10 a 20 % genera metástasis y causa la muerte. ^{2,14}

Se caracteriza por células trofoblásticas mononucleares que infiltran miometrio y vasos sanguíneos, a diferencia del coriocarcinoma se encuentra menor necrosis, invasión vascular y hemorragia. Macroscópicamente hay aumento del volumen uterino e invasión al miometrio en forma de masas con coloraciones amarillentas o rojizas. ¹⁴

Las células del trofoblasto intermedio tienen poca producción de hCG por lo que los niveles séricos se encuentran normales o ligeramente elevados, en estudios inmunohistoquímicos puede encontrarse lactógeno placentario humano, (hPL), CD 146 (MEL-CAM) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) que se consideran marcadores adicionales para el diagnóstico de PSTT con una especificidad del 60%. Adicionalmente existe alta actividad proliferativa (valorada por Ki67) que también confirma el diagnóstico. Los aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento se revisarán más adelante. ^{5,2,9}

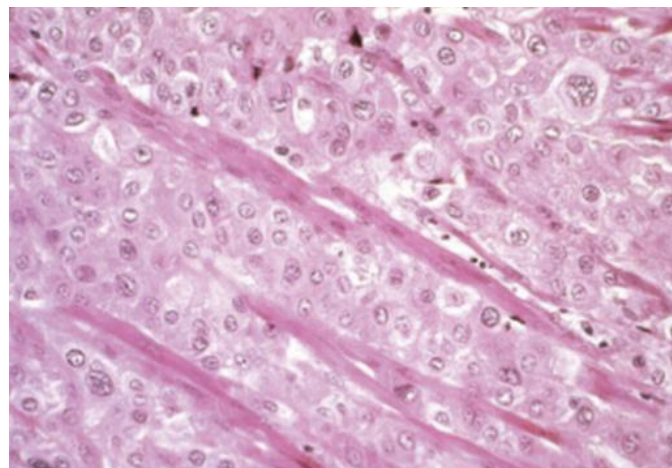


Figura 6. Tumor trofoblástico del sitio placentario. Microfotografía células mononucleares de trofoblasto intermedio, sin vellosidades coriónicas que infiltran fibras del miometrio. Modificado de: Lurain, J. *Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.* American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2010

1.7.4 Tumor trofoblástico epiteliolide:

El tumor trofoblástico epiteliolide se considera una variante rara del TTSP, se desarrolla a partir del trofoblasto extraveloso, extremadamente raro hasta el año 2008 se habían reportado aproximadamente 52 casos. Se presenta como una lesión hemorrágica, sólida o quística localizada en el fondo uterino, segmento o endocérvix, puede formar nódulos tumorales en el miometrio. Microscópicamente esta compuesto de células de trofoblasto intermedio mononucleadas que forman masas sólidas. El comportamiento clínico es similar al PSTT. El diagnóstico generalmente se realiza de forma tardía debido a su lento crecimiento, sintomatología intermitente y la baja o ausente producción de hCG, por este motivo aproximadamente el 50% de las pacientes se encuentran al momento del diagnóstico con enfermedad metastásica. ^{2,9}

Los marcadores moleculares del TTE incluyen pancitoqueratina, antígeno epitelial de membrana, citoqueratina 18, inhibina A, hCG, lactógeno placentario humano, fosfatasa alcalina placentaria, Mel- CAM (CD 146). P63 se expresa en TTE, nódulo del sitio placentario y coriocarcinoma, pero no se encuentra su expresión del PSTT. La fosfatasa alcalina placentaria tiene una expresión generalmente fuerte mientras que hPL, inhibida y Mel CAM se expresa de forma leve y focalizada. La producción de hCG generalmente no excede las 2500 mUI/mL. ^{5,11}

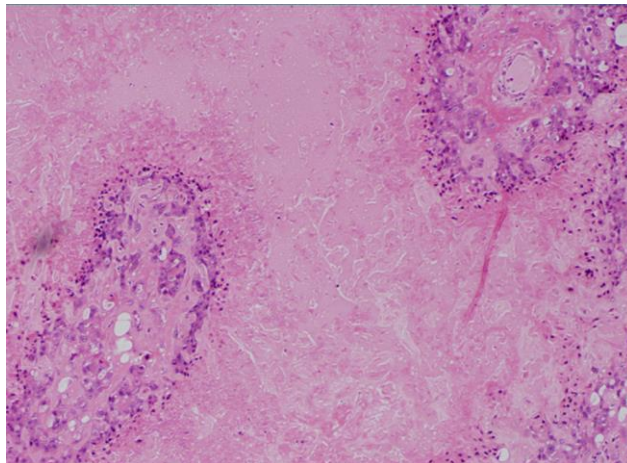


Figura 7. Tumor trofoblástico epiteliolide. Microfotografía células mononucleares de trofoblasto intermedio, sin vellosidades coriónicas que infiltran fibras del miometrio. Modificado de: Ross S Berkowitz, MD, Donald Peter Goldstein, MD, Neil S Horowitz, MD Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification..Up to date 2017

1.7.5 Mola Invasora

La mola invasora o corioadenoma destruens consiste en una mola caracterizada por la proliferación de tejido trofoblástico con presencia de vellosidades coriales hidrópicas que invaden el miometrio y los vasos sanguíneos, pueden llegar hasta serosa con riesgo de perforación uterina o invasión a otros tejidos, la presencia de vellosidades coriónicas es la principal diferencia histológica con el coriocarcinoma. Usualmente las metástasis de mola invasora se propagan por vía hematológica, los pulmones y la vagina son los sitios más frecuentes. Aproximadamente el 15% de las molas invasivas permanecen localizadas a nivel uterino y el 5% generan metástasis.

Se ha observado que esta neoplasia trofoblástica gestacional se desarrolla en aproximadamente 15 a 20 % de pacientes posterior a una mola completa y en 1 a 5 % de pacientes con mola parcial. En la mola completa, se presenta GTN se presenta con mayor frecuencia (40 a 50%) en pacientes que presentan tamaño uterino mucho mayor a la edad gestacional, niveles de hCG mayores de 100 000 mUI/ml o quistes tecluteínicos. El diagnóstico de esta entidad es clínico y se basa en la elevación persistente de la fracción beta de hCG. Características clínicas, diagnóstico y tratamiento se describen más adelante. ^{2.5.16}

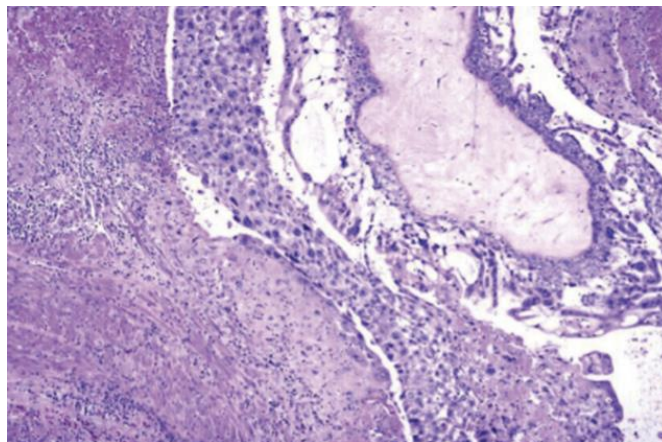


Figura 8. Mola invasora. Microfotografía proliferación trofoblástica con invasión del tejido molar, incluyendo vellosidades coriónicas, hacia el miometrio. *Modificado de: Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. American Journal of Obstetrics & Gynecology*4. 2010

Sitios de metástasis de NTG

El riesgo de metástasis varía dependiendo del tipo histológico y la duración de la enfermedad, en general los sitios de metástasis de la NTG son: pulmonares (80%), vaginal (30%), en sistema nervioso central (10%), hepáticas (10%), otros sitios: riñón, tracto gastrointestinal, bazo.⁵

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD TROFBLÁSTICA GESTACIONAL				
ETG	CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS	ORIGEN HISTOLÓGICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MARCADORES SÉRICOS O INMUNOHISTOQUÍMICOS
MOLA HIDATIFORME COMPLETA	Cariotipo 46 XX ò 46 XY Diploidia androgénica Tejido fetal o embrionario ausente Hiperplasia trofoblástica Edema de vellosidades coriales	Citotrofoblasto Sincitiotrofoblasto	Tamaño uterino mayor a la edad gestacional, efectos por elevación de hCG, sangrado vaginal 15 a 20% tendrá NTG	hCG >100 000 mUI /mL hPL ↓
MOLA HIDATIFORME PARCIAL	Cariotipo 69 XXY ò XYY Presencia de feto anormal o hematías fetales. Hiperplasia trofoblástica focal Edema de vellosidades focal	Predominantemente del sincitiotrofoblasto Citotrofoblasto	Sangrado vaginal 5% tendrá progresión a NTG	hCG < 100 000 mUI/ml (90% de los casos) hPL ↑
MOLA INVASORA	Hiperplasia del trofoblasto Edema de vellosidades coriales Invasión de miometrio	Citotrofoblasto Sincitiotrofoblasto	Diagnóstico clínico durante la vigilancia posterior a mola hidatiforme. Sangrado vaginal 15% da metástasis a vagina o pulmones	Niveles persistentemente elevados de hCG
CORIOCARCINOMA	Hiperplasia trofoblástica anormal y anaplasia Ausencia de vellosidades coriales Hemorragia y necrosis marcadas	Citotrofoblasto Sincitiotrofoblasto	50% posterior a mola hidatiforme, 25% a aborto o embarazos ectópicos y 25% posterior a embarazos de término o pre término. Sangrado vaginal Diseminación vascular a sitios distantes SNC, hígado, pulmones	Niveles elevados de hCG hPL mínimo
TUMOR TROFBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO	Células trofoblásticas mononucleares que infiltran el miometrio y los vasos Menor hemorragia y necrosis	Trofoblasto intermedio o extravelositario	Extremadamente raro, curso benigno, sólo 10 -20 % genera metástasis y muerte. Sangrado anormal meses o años posterior al embarazo índice	Niveles bajos de hCG hPL elevado PLAP
TUMOR TROFBLÁSTICO EPITELIOIDE	Células de trofoblasto intermedio mono nucleadas que forman masas sólidas	Trofoblasto intermedio o extravelositario	Sangrado anormal meses o años posterior al embarazo índice Comportamiento parecido a TTSP	Baja o nula hCG PLAP hPL ↓ PLAP ↑

Modificado de: Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2010

1.8 DIAGNÓSTICO

La presentación de las neoplasias trofoblásticas gestacionales varía dependiendo del antecedente obstétrico (aborto, embarazo molar, embarazo pretérmino o de término), la extensión de la enfermedad y la histopatología.⁵

Posterior a una mola hidatiforme completa la NTG se presenta con mayor frecuencia cuando la mola tuvo alguna de las siguientes características: el tamaño uterino previo a la evacuación es mayor al esperado para la edad gestacional y los valores de hCG son mayores de 100 000 mu/ml. O aumento de volumen ovárico por quistes tecaluteínicos secundario a la elevación marcada de la hCG. Los signos sugestivos de NTG posterior a una mola completa son útero aumentado de tamaño, sangrado uterino anormal, persistencia del volumen ovárico aumentado de forma bilateral. Puede observarse actividad de nódulo metastásico en vagina que presenta sangrado abundante particularmente si se trata de biopsiar.^{5,9}

En contraste los signos y síntomas de NTG posterior a una mola parcial incluyen sangrado uterino anormal o manchado, pero no presenta útero aumentado de tamaño ni hay evidencia de aumento de volumen en ovarios. La enfermedad metastásica es rara en estos casos. La NTG posterior a un embarazo de término o pretérmino, puede presentarse con amenorrea o más frecuentemente con sangrado uterino anormal causado por la invasión del tumor uterino o con sangrado de sitios metastásicos. El sangrado por perforación uterina o lesiones metastásicas puede resultar en dolor abdominal, melena en caso de invasión gastrointestinal. Las metástasis del sistema nervioso central se manifiestan por aumento de la presión intracraneal por hemorragia intracerebral con cefalea, mareo, convulsiones o hemiplejía. Pacientes que desarrollan metástasis pulmonares extensas pueden presentar disnea, tos con hemoptisis o dolor torácico.^{5,15}

El tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioides casi siempre producen sangrado irregular o amenorrea, es característico que estas lesiones aparezcan tras un periodo prolongado posterior al embarazo que puede ir de meses hasta años posteriores al embarazo índice. Existen casos reportados con síndrome nefrótico y virilización. Después de un embarazo no molar el coriocarcinoma es la neoplasia trofoblástica gestacional más frecuente, puede presentarse con signos y síntomas inespecíficos por lo que el diagnóstico y tratamiento se

realizan de forma tardía. Los pacientes que presentan elevación de la hCG posterior a un embarazo no molar se consideran con diagnóstico de coriocarcinoma hasta demostrar lo contrario, sin embargo este seguimiento posterior aun embarazo no molar no se realiza generalmente.^{5,2,11}

Cualquier mujer en edad reproductiva con elevación persistente de los niveles de hCG que no se explican por otro motivo debe considerarse con potencial neoplasia trofoblástica gestacional.

1.8.1 Presentación Clínica

Como ya se ha mencionado, la presentación clínica tiene variaciones dependiendo de los antecedentes, histología y extensión de la enfermedad, sin embargo pueden resumirse los siguientes signos y síntomas claves para la valoración:

- Elevación de gonadotropina coriónica humana (hCG) es lo que llama la atención para realizar la búsqueda de GTN después de un embarazo molar, generalmente fácil de identificar debido a que la monitorización posterior es parte de los protocolos de manejo de la enfermedad trofoblástica gestacional. En pacientes con historia de embarazo no molar la elevación de hCG es detectada como parte de protocolos de estudio iniciados por otra sintomatología. En la NTG, particularmente en mola invasiva o coriocarcinoma los niveles de hCG son altos. Los efectos estimulantes de la hCG se desarrollan con más de 100 000 mUI/mL y se presentan con sintomatología endócrina de hipertiroidismo, quistes tecaluteínicos en ovario y con menor frecuencia con hiperémesis o preeclampsia.^{5,7}
- Sangrado uterino anormal o la amenorrea puede ser parte de la presentación clínica inicial posterior a un embarazo molar o no molar. En ocasiones el sangrado uterino puede ser tan severo que requiera intervención quirúrgica que en caso de ser posible deberá ser apoyado con uso de angiografía y embolización.⁵
- Dolor pélvico se encuentra cuando hay aumento de volumen uterino o quistes tecaluteínicos por compresión, este puede ser el síntoma gatillo para la valoración médica.⁵
- Síntomas generados por metástasis:^{5,13}

- Pulmonares: disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis. La embolia trofoblástica puede causar oclusión arterial llevando a insuficiencia cardiaca derecha o hipertensión pulmonar en casos muy raros.
- Vaginales: generalmente se presentan con sangrado o descarga purulenta
- Sistema nervioso central: inicialmente es asintomático sin embargo conforme progresa la enfermedad pueden desarrollar aumento de presión intracraneal o hemorragia con cefalea, mareo, náusea, alteraciones visuales, hemiparesias.
- Hepáticas: ictericia, dolor epigastrio o en espalda, sin embargo generalmente son asintomáticas, existe riesgo de hemorragia por ruptura de lesiones a nivel hepático lo que representa una emergencia médica. Las lesiones hepáticas no deben ser sometidas a biopsia por riesgo de hemorragia.
- Otras: NTG puede asociarse a síndrome nefrótico o virilización secundario a hiperestimulación de la teca por los niveles elevados de hCG, generando elevación de testosterona.
-

1.8.2 Evaluación Diagnóstica De NTG

Los elementos claves para el diagnóstico consisten en confirmar la elevación de hCG y realizar evaluación de metástasis o efectos secundarios a la estimulación por hCG. El legrado uterino o las biopsias tienen un rol limitado debido al riesgo de hemorragia que presentan estas lesiones.

Debe realizarse una historia clínica detallada en busca de la sintomatología ya mencionada, la historia obstétrica debe incluir todos los pormenores de cada gestación en especial cuando se trate de un embarazo molar. El examen físico dirigido incluye un examen pélvico completo, a la especuloscopia pueden observarse implantes vasculares, generalmente localizados en el área suburetral o en los fondos de saco. En la evaluación bimanual puede encontrarse útero aumentado de tamaño o con signos por hiperestimulación de hCG, pueden encontrarse masas en anexos bilaterales correspondientes a quistes tecaluteínicos. Deben buscarse lesiones metastásicas de forma dirigida (vaginal, pulmones, hígado, SNC) o signos de virilización como hirsutismo, cambio en la voz, clitoromegalia, etc. ^{2,5}

1.8.3 Pruebas De Laboratorio Gonadotropina Coriónica Humana.

La gonadotropina coriónica humana es una hormona glucopeptídica, sintetizada en el trofoblasto normal (gestacional) o patológico (trofoblasto no gestacional), sin embargo existe también producción por la glándula hipófisis y tumores malignos no trofoblásticos (ca testicular y ovárico de tipo germinal). Se considera un marcador tumoral específico de la enfermedad trofoblástica gestacional, su medición es sencilla a nivel sérico de forma cuantitativa, existen diferentes isoformas a nivel sérico y el conocimiento del conjunto de estas moléculas es indispensable para el manejo de pacientes en las que se utiliza como marcador tumoral. ¹⁸

Forma parte de la familia de las glicoproteínas hipofisarias: LH, FSH y TSH que están constituidas por dos subunidades: alfa y beta. Presentan similitud estructural y en su mecanismo de acción que se lleva a cabo por unión a receptores específicos de la familia de receptores que se unen a adenilato-ciclasa AMPc por medio de una proteína G estimuladora. ¹⁹ La subunidad alfa, común a todas ellas, está codificada por un solo gen del cromosoma 6 (p21.1-23), contiene 92 aminoácidos, la subunidad beta es la que confiere la actividad biológica específica a cada una de las hormonas, está codificada por 6 genes (hCG β 1, 2, 3, 5, 7 y 8) agrupados en el cromosoma 19 (q13.3), está compuesta de 145 aminoácidos. Los oligosacáridos presentes en los sitios de unión son esenciales para el plegamiento de la proteína, de su unión al receptor y de su metabolismo. ^{18,19}

En la hCG, los oligosacáridos pueden llegar a constituir hasta el 35% de la composición o peso molecular de la hormona y le confieren una gran heterogeneidad estructural. La glicosilación contribuye a la funcionalidad, confiere elasticidad a la molécula y afecta la estabilidad química de sus subunidades. Durante el metabolismo de la hormona existen diferentes puntos de corte enzimático que dan origen a las isoformas que se encuentran a nivel sanguíneo, entre ellas identificamos la molécula intacta, "nicked" y clivada, las subunidades libres intactas, modificadas y los productos de degradación así como otras variantes con múltiples alteraciones en la composición de carbohidratos como las formas hiperglicosiladas. ¹⁹

Se identifican al menos seis variantes mayores que pueden detectarse a nivel sérico: hCG hiperglicosilada (hCG-H), mellada o nicked (hCGn), subunidad beta libre hCG β L), subunidad beta libre mellada o nicked (hCG β Ln), subunidad alfa libre (hCG α L), hCG con pérdida de subunidad beta carbono C terminal (hCG(- β CTP)).

Las formas moleculares de la hormona varían cualitativa y cuantitativamente en las distintas situaciones clínicas, por lo que es importante conocer estas variaciones y tenerlas en cuenta cuando se aplica la medición de estas como marcador oncológico en la NTG.^{18,7,5} La medición de la hormona gonodotropina coriónica humana tiene un grado de complejidad considerable secundario a la amplia variedad de isoformas que presenta tras su metabolismo en el organismo, así como los cambios cualitativos y cuantitativos que generan las patologías en dichas isoformas. Además debe agregarse que el diseño de los inmunoensayos utilizados para la detección puede variar y aún se encuentran dificultades en la estandarización de los mismos. Todos estos factores pueden generar discrepancias en los resultados de los análisis y deben tenerse en cuenta cuando se utiliza como marcador tumoral. En la enfermedad trofoblástica gestacional la hCG se encuentra en formas más heterogéneas y degradadas que las de la gestación normal, por lo que un ensayo que detecte todas las isoformas principales sería de mayor utilidad para su seguimiento^{18,2,11}

Falsos positivos de hCG o hCG Fantasma

Puesto que la sensibilidad de la hCG como marcador tumoral de NTG es muy elevada, una vez excluido embarazo, debe realizarse la búsqueda de neoplasia, sin embargo cuando no existe evidencia de neoplasia y los niveles de hCG se encuentran elevados debe descartarse la posibilidad de falsos positivos o la presencia de hCG fantasma, puesto que han sido reportados casos de pacientes con diagnósticos erróneos tratados con quimioterapia generando complicaciones innecesarias. Es importante saber cómo identificar dichos resultados. En la siguiente tabla se enlistan las causas de falsos positivos para hCG.^{18,19}

TABLA 2. POSIBLES CAUSAS DE FALSOS POSITIVOS O DE FALSA ELEVACIÓN DE HCG	
Resultados falsos causados por interferencia de sustancias	
Anticuerpos heterofilicos Anticuerpos específicos de especie Factores reumatoides Complemento Factores séricos no específicos Anticuerpos anti hCG	
Problemas con los ensayos inmunohistoquímicos	
Cambios inadvertidos en las muestras examinadas Manipulación errónea de muestra con la pipeta Contaminación de la muestra	
Causas de falsos positivos	
Elevación de hCG secretada por la hipófisis Peri menopausia Supresión de la función gonadal inducida por quimioterapia Inyecciones de hCG Enzimas proteolíticas que imitan la subunidad beta de hCG (toxina colérica, enzimas bacterianas o un tipo de proteasa símil tripsina)	

Modificado de: Saavedra, M.S.; Filgueira, E.; Pessacq, et.al. Human Chorionic Gonadotropin (hCG) molecular forms: impact on clinical measurements. RAEM 2004

hCG Como Marcador Tumoral En NTG

La elevación de hCG es generalmente el primer signo para búsqueda de NTG. Para mujeres con embarazo molar previo la toma seriada de hCG es parte del protocolo de manejo y una elevación, meseta o persistencia sugiere el desarrollo de NTG; en mujeres sin embarazo molar previo con elevación de hCG se presume inicialmente un embarazo normal, sin embargo debe sospecharse neoplasia trofoblástica si el ultrasonido pélvico no confirma un embarazo viable, ectópico o aborto espontáneo, o en algunos casos cuando la paciente tiene certeza de la nula posibilidad de embarazo en ese momento.^{2,11}

Las pacientes con elevación de hCG deben realizarse un ultrasonido. Para niveles de hCG aún bajos o que se encuentren por debajo de la zona discriminatoria (nivel sobre en cual debe visualizarse un saco gestacional en caso de gestación normal, es decir 1500 a 2000 mUI/mL) deberán realizarse tomas seriadas de la hormona en 48 a 72 h hasta que se determine la normalidad o anormalidad de la gestación.⁵

La enfermedad trofoblástica activa se caracteriza por presentar concentraciones de hCG mayores de 100 000 mUI/mL en aproximadamente el 50% de las molas completas previo a la evacuación. Aún en condiciones en las que se encuentren niveles bajos de hCG, el diagnóstico de enfermedad trofoblástica debe excluirse. Si la hCG contiene una alta proporción de hCG- H existe mayor probabilidad de presentar neoplasia.^{5,16}

El nivel sérico de hCG varía de acuerdo a los diferentes tipos de neoplasia trofoblástica gestacional:

La mola invasora y el coriocarcinoma se desarrollan de células del cito y sincitiotrofoblasto vellosos, por lo tanto producen grandes cantidades de hCG, en rangos de 100 hasta 100 000 mUI/mL dependiente de la extensión de la enfermedad. Estos niveles son particularmente altos en pacientes con antecedente de embarazo no molar debido al retraso en el diagnóstico, en tanto que tienden a detectarse con valores menores en pacientes con antecedente de embarazo molar ya que la detección se lleva a cabo en etapas más tempranas. Para estos tipos histológicos la hCG sirve como marcador tumoral para el diagnóstico incluso en ausencia de la confirmación histológica, así como para monitorización de respuesta al tratamiento.^{16,5}

En la mola invasora y el coriocarcinoma la hCG-H representa un gran porcentaje de la hCG total debido a que las células del citotrofoblasto constituyen la mayor porción de células en los tumores invasivos que en las molas benignas. La mola invasora presenta mayor proporción de citotrofoblasto veloso y el coriocarcinoma presenta mayor proporción de células de citotrofoblasto no veloso poco diferenciado. Más aún, se considera que una tasa elevada de hCG-H incrementa la capacidad de invasión de los tumores. En promedio la hCG-H representa el 4.2 más menos 2.1 % del total de la hCG en mola hidatiforme, 30 a 35 % en mola invasora, y aproximadamente 61% del total en el carcinoma. Un nivel elevado de hCG-H puede ayudar a distinguir una mola invasiva de una no invasiva, aunque algunos de los valores pueden sobreponerse con los valores normales. En algunos casos de coriocarcinoma, puesto que se encuentran conformados por capas de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto con células anaplásicas, debido a que el citotrofoblasto produce hCG- H puede haber variantes que en 100% produzcan esta variante de la hCG. ^{17,5,15}

El tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioides se originan de células intermedias del trofoblasto extraveloso, por lo tanto producen niveles más bajos de hCG, debido a la falta de proliferación del sincitiotrofoblasto, haciendo la hormona un marcador menos confiable para el manejo de estas patologías. Los niveles de hCG en estas pacientes son generalmente menores de 1000 mUI/mL. Algunos estudios sugieren que en pacientes con PSTT, la medición de la fracción libre de subunidad beta de hCG puede ser útil para establecer el diagnóstico ya que presentó mayor sensibilidad para este tipo histológico, esto ocurre porque las células tumorales a diferencia de las células normales no tienen la capacidad para combinar eficientemente las subunidades alfa y beta, sin embargo, es necesario realizar más estudios para demostrar su eficacia. ^{2,5}

La GNT quiescente es otra posibilidad diagnóstica en pacientes con niveles persistentes bajos (menores a 212 mUI / mL) por al menos 3 meses cuando no existe evidencia de malignidad primaria o metastásica. Esto típicamente ocurre posterior a la mola hidatiforme, pero ha sido reportado también posterior al coriocarcinoma, molas invasora y también mola parcial. Debido a que hay poco citotrofoblasto poca o nula cantidad de hCG-H será reportada en los ensayos. Como se sabe el desarrollo de neoplasia trofoblástica gestacional puede ocurrir en aproximadamente el 22% de estas pacientes, deben ser monitorizadas cuidadosamente con determinación sérica de hCG. Puesto que se considera que las células del trofoblasto son de crecimiento lento o inactivas, la ETG quiescente generalmente no responde a quimioterapia el tratamiento debe aplicarse cuando existe evidencia de la actividad de la enfermedad, es decir cuando exista duplicación del total de hCG o una elevación de hCG mayor del 20% del total. ^{15,2}

1.8.4 Pruebas Sanguíneas Complementarias

Pruebas de función tiroidea deber realizarse en estas pacientes en especial si los niveles de hCG son mayores de 100000 mUI/mL para determinar si existe hipertiroidismo, esto es de particular importancia cuando no se ha realizado la evacuación de un embarazo molar que precisa procedimientos anestésicos por el riesgo de tormenta tiroidea.

Deben tomarse también pruebas de función hepática en busca de metástasis (AST y ALT) y pruebas e función renal en casos raros de PSTT y ETT asociados con síndrome nefrótico, así como valorar función previa al inicio de quimioterapia. ^{1,17,3}

1.8.5 Estudios De Imagen

En toda mujer con sospecha de GNT debe realizarse un ultrasonido pélvico, así como radiografía torácica debido a que el principal sitio de metástasis es en pulmones. Otros estudios de imagen deben realizarse si el examen a nivel vaginal o la placa de tórax muestran evidencia de enfermedad metastásica o si existe sospecha de metástasis en otros órganos por la sintomatología o estudios de laboratorio. ⁵

Ultrasonido pélvico: de elección ante la sospecha de GNT, preferentemente el USG endovaginal, en el que la invasión a miometrio se aprecia mejor ya que permite demostrar la unión entre el tejido trofoblástico y el miometrio. La mola invasora, el coriocarcinoma y el PSTT se observan en escala de grises como masas focales inespecíficas, con epicentro en el miometrio y son sonográficamente indistinguibles una de la otra. Estas masas pueden ser ecogénicas, hipoecoicas, complejas o multiquísticas, pueden también mostrar espacios anecoicos que representan zonas de hemorragia, necrosis, quistes o espacios vasculares. Las neoplasias con mayor extensión pueden aparecer con útero elongado heterogéneo con bordes lobulados o como apariencia de masa pélvica que puede extenderse e involucrar o no otros órganos pélvicos. Los datos sonográficos de estas masas en NTG son potencialmente confundibles con fibrosis o adenomiosis sin embargo la correlación clínica y con niveles séricos de hCG, así como datos complementarios del Doppler permitirá diferenciación de estas patologías. Muchos casos de ETT muestran nódulos solitarios con márgenes definidos estos datos pueden ayudar a diferenciar entre ETT y PSTT que puede mostrar signos de infiltración hacia las fibras musculares del miometrio. ^{20,3,5}

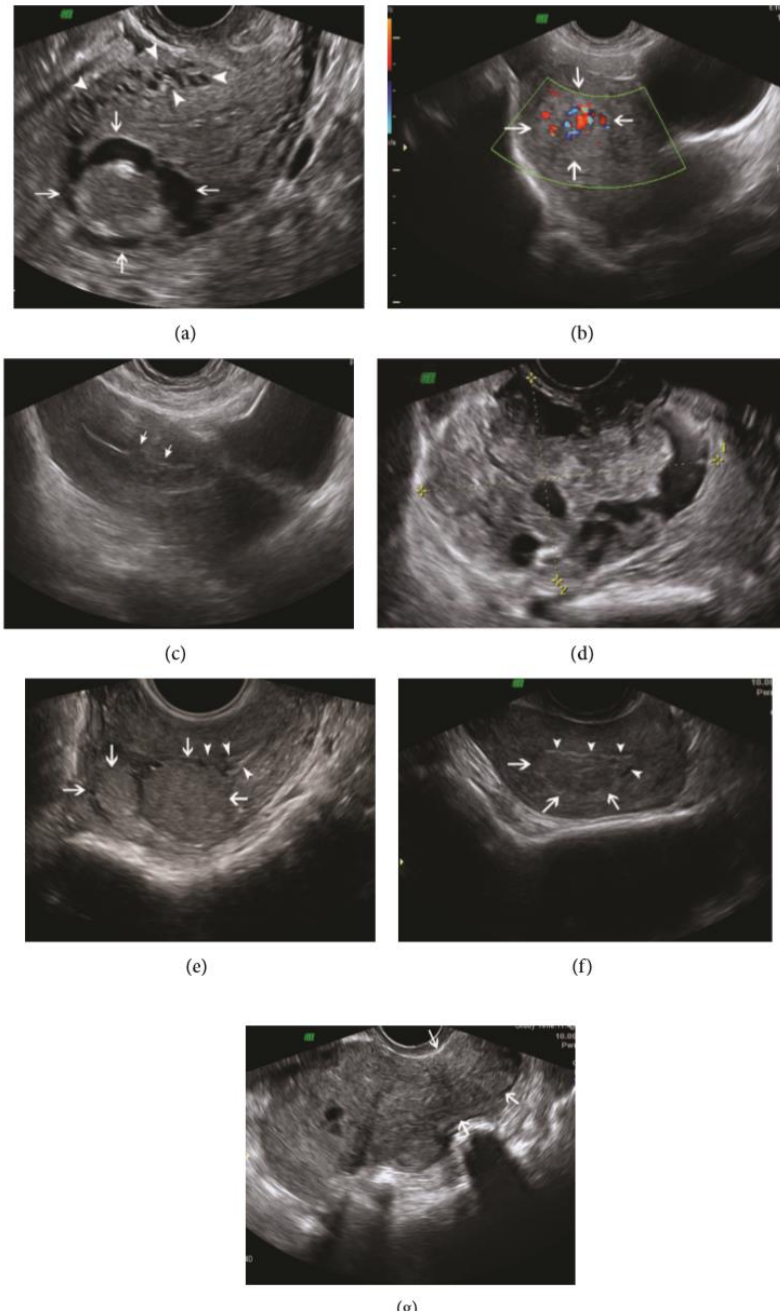


Figura 9. Características ultrasonográficas de la NTG. (a). Masa compleja componentes quísticos y sólidos en fondo uterino con epicentro en miometrio, las estructuras adyacentes al miometrio con apariencia tortuosa representan vascularidad incrementada. (b). Masa ecogénica en miometrio se evidencia con uso de Doppler alta vascularidad de la lesión. (c). Lesiones hipoeoicas pequeñas con márgenes irregulares en cuerpo uterino que deforman el endometrio e invaden miometrio. (d). masas en miometrio multiquisticas. (e). Dos lesiones redondeadas bien definidas submucosas infiltrando miometrio con ecotextura homogénea hiperecoica. (f). imagen irregular ovoidea isoecoica que simula un adenomioma, sin embargo corresponde a NTG. (g). útero elongado con bordes lobulados, ecotextura heterogénea. Modificado de: Dhanda, S., Ramani S., Thakur M. Gestational Trophoblastic Disease: A Multimodality Imagin Aproach with Impacto n Diagnosis and Management. Rad Reserch practice 2014

El USG Doppler puede realizarse durante el estudio de la enfermedad trofoblástica gestacional, en contraste con una gestación normal, el embarazo molar presenta a nivel vascular velocidades más elevadas y ondas con impedancia baja en el primer y segundo trimestre debido a que existe algo grado de invasión arterial por la proliferación de un trofoblasto anormal. Los shunts arteriovenosos asociados con la neovascularización que se observa en la masa invasiva hacia miometrio generan la apariencia de una vasculatura desorganizada en la imagen del Doppler. La impedancia vascular puede ser cuantificada con índices derivados de la pulsatilidad (IP) y resistencia (IR) de la arteria uterina. Flujos con alta resistencia producen IP e IR elevados y viceversa. A pesar de que no existe un consenso acerca de estos valores, un IR menor de 0-4 y un IP menor de 1.5 indicativos de baja resistencia en la arteria uterina han sido observados en la neoplasia trofoblástica gestacional.^{5,20}

El USG Doppler puede ayudar a valorar la extensión de la enfermedad demostrando la vascularidad anormal dentro del miometrio. Estas características sin embargo pueden deberse a cualquier otra causa que aumente el flujo sanguíneo a nivel pélvico tales como restos placentarios y ovulares, embarazo ectópico, inflamación pélvica, lesiones malignas no molares o malformaciones arteriovenosas a nivel uterino. Se han observado menores índices de resistencia RI, en mola invasora y coriocarcinoma, lo que indica un mayor grado de invasión vascular en los primeros dos. PSTT puede ser hipovascular o hipervascular.²⁰

Por otro lado estudios de Long, et al y Agarwal et al han sugerido el uso de IP como marcador potencial para predecir la respuesta de la GNT a la quimioterapia, pacientes con IP bajo han demostrado mayor probabilidad de generar quimio resistencia con el uso de monoterapia con metotrexato. Estudios realizados posterior a estos reportes remarcan la utilidad de este marcador de forma independiente a las escalas de riesgo ya descritas por la FIGO. El USG Doppler también ha mostrado ser útil en la valoración de la respuesta a quimioterapia en cuyo caso se observa regresión de los espacios vasculares quísticos en la masa que invade al miometrio.^{20,5}

Radiografía de tórax: todas las pacientes deben realizarse este estudio para valorar la presencia de metástasis pulmonares, incluso cuando se cuente con el recurso de tomografía computarizada, ya que la radiografía, no la tomografía, forma parte de la estadificación de la FIGO. Adicionalmente, a pesar de que se han detectado micrometástasis en aproximadamente el 40% de las TC torácicas en

pacientes con radiografías negativas para metástasis, no parece que esos hallazgos tengan significancia como factores de riesgo para la resistencia a quimioterapia o el pronóstico.

En la radiografía de tórax existen cuatro patrones principales identificados en pacientes con GTN: zonas discretas con densidad redondeada, patrón alveolar en “tormenta de nieve”, derrame pleural, embolia pulmonar causada por obstrucción arterial.^{16,5}

Otros estudios de imagen: para pacientes sin metástasis vaginal durante el examen físico, con radiografía de tórax negativa para metástasis y pruebas de función hepática normales no se considera necesaria la realización de otros estudios de imagen puesto que otras metástasis a distancia son poco probables. Sin embargo deben extenderse dichos estudios cuando exista evidencia de enfermedad metastásica durante la primera evaluación o por sintomatología sugestiva, así como en caso de contar con evidencia histológica de coriocarcinoma, debido a que a probabilidad de metástasis es mayor en este tipo de GTN.¹⁶

Tomografía computarizada: a nivel pélvico puede observarse útero alargado con lesiones focales irregulares con atenuación baja, quistes tecaluteínicos a nivel ovárico, extensión a parametrios sugerida por ensanchamiento de este tejido y malformaciones vasculares.

Sin embargo como ya se ha mencionado el uso de la TC en la neoplasia trofoblástica gestacional está dirigido a la búsqueda de metástasis. La tomografía torácica tiene mayor sensibilidad que la radiografía para la detección de metástasis, de especial utilidad en pacientes que presentan resistencia a la quimioterapia porque ayuda a identificar los sitios del tumor resistentes. En el parénquima pulmonar las metástasis suelen verse como lesiones múltiples redondeadas, densas, generalmente mayores a 3 cm, pueden observarse solitarias, en patrón miliar y excepcionalmente con cavitaciones. Una gran cantidad de tejido trofoblástico embolizado hacia la vasculatura pulmonar puede resultar en características compatibles con hipertensión pulmonar aguda, observándose entonces el trombo a nivel vascular y el infarto a nivel pulmonar. Las metástasis en parénquima o a nivel vascular pueden presentar hemorragia por su alta vascularidad, resultando en espacios sombríos o fondo de vidrio opaco. Con menor frecuencia se presentan tumores endobronquiales que generan obstrucción. El derrame pulmonar puede deberse a líquido acumulado por hemorragia o por la presencia de nódulos a nivel pleural. 20,3,

Pacientes con presencia de metástasis pulmonares o vaginales tienen probabilidad alta de presentar lesiones a nivel cerebral, por lo que deberá realizarse TC en donde pueden observarse lesiones múltiples localizadas en la unión de materia blanca –gris, asociadas con hemorragia o edema perilesional.¹⁴

Resonancia magnética: no se realiza de forma rutinaria durante la evaluación, sin embargo puede servir como herramienta para valoración de la invasión en miometrio o enfermedad extrauterina en casos raros de PSTT o GNT recurrente. Las características en la imagen son inespecíficas e indistinguibles respecto de otros productos de la concepción como embarazo ectópico o restos ovulo-placentarios. Como en el caso de la TC el uso de la RMI es principalmente para la detección de metástasis principalmente a nivel vaginal.^{5,20}

PET Scan: estudios preliminares sugieren el FDG PET tiene utilidad potencial para el mapeo exacto de lesiones metastásicas, extensión tumoral, vigilancia de la respuesta a tratamiento y detección temprana de enfermedad recurrente o residual posterior al uso de quimioterapia.^{20,3}

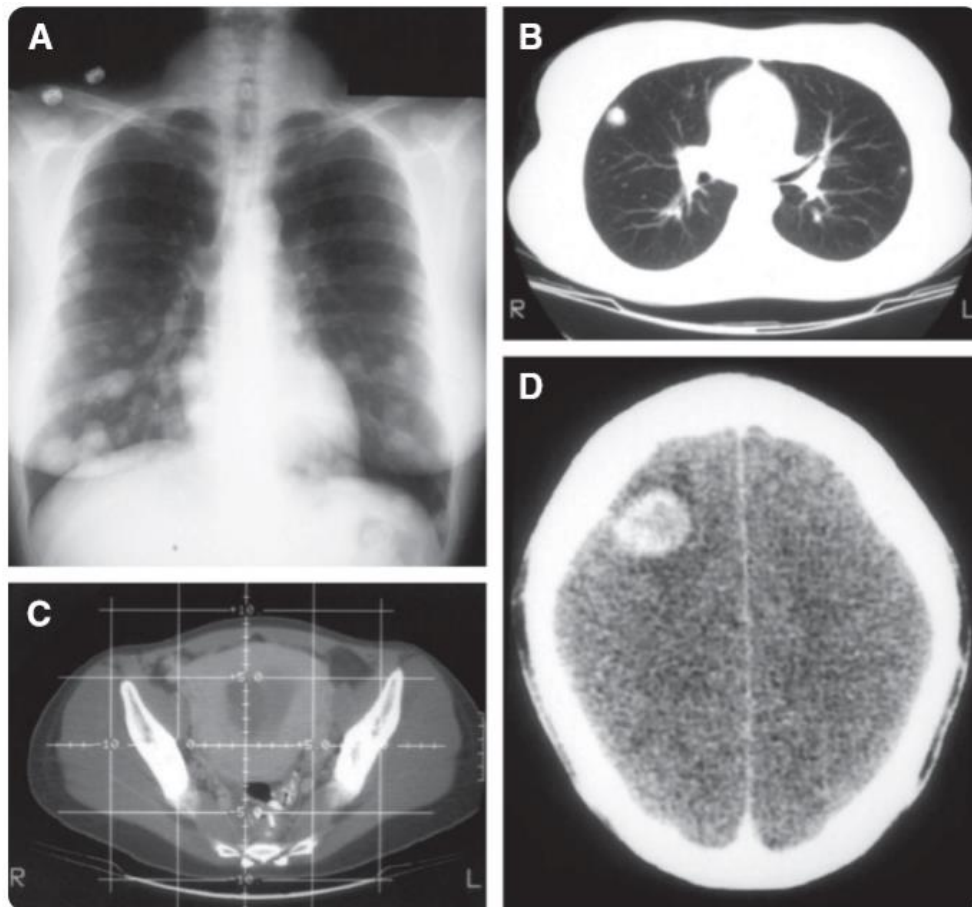


Figura 9. Radiografía de tórax, TAC torácica, pélvica y cefálica, todas con imágenes características de metástasis por NTG. Modificado de: Seckl, M., Sebire, N., & Berkowitz, R. *Gestational Trophoblastic Disease. The Lancet*., 2010. 3762., 717-729.

Otros estudios: si los estudios de imagen en sistema nervioso central son negativos pero la sintomatología es altamente sospechosa de metástasis a ese nivel puede realizarse punción lumbar y medición de hCG en líquido cefalorraquídeo para valoración de enfermedad meníngea oculta. La arteriografía selectiva como alternativa para la valoración de malformaciones vasculares en NTG puede utilizarse de manera concomitante como método diagnóstico y terapéutico para embolización de las mismas. 3,5

Lgrado uterino: tiene un rol limitado en la evaluación de la NTG, su uso se ha reservado para pacientes que presentan sangrado uterino posparto o puerperal y elevación de hCG para determinar si se trata de posible NTG o retención de productos de la concepción. 3

Histopatología: Como sea ha mencionado la confirmación histológica no es necesaria para el diagnóstico. Posterior a un embarazo no molar el tipo histológico más común es el coriocarcinoma, y este debe ser considerado como diagnóstico a menos que se pruebe lo contrario. En antecedentes de embarazos molares ante la sospecha de NTG debe considerarse la presencia de mola invasora. Sin embargo puesto que tanto la mola invasora como el coriocarcinoma se tratan con quimioterapia la diferenciación histológica. Sin embargo la diferenciación histológica de PSTT y coriocarcinoma / mola invasora puede ser importante porque el PSTT puede presentar quimio resistencia y debe ser tratado con histerectomía, esta diferenciación puede realizarse en casos de datos ultrasonográficos con niveles relativamente bajos de hCG. 3,16

1.8.6 Criterios Diagnósticos

El diagnóstico de la neoplasia trofoblástica gestacional está basado en la elevación sérica de la hCG, después de que una gestación no molar y otras etiologías que elevan la hCG han sido excluidas. Hallazgos en los estudios de imagen como el alargamiento uterino o datos consistentes con GNT, quistes tecaluteínicos bilaterales o presencia de enfermedad metastásica apoyan el diagnóstico. A diferencia de otros tumores sólidos, el diagnóstico histológico no es necesario previo al inicio del tratamiento. La interpretación de los niveles de hCG depende del tipo de embarazo que antecede a la patología: molar o no molar. 1,5

Posterior a un embarazo molar: durante el seguimiento tras la evacuación de un embarazo molar completo o parcial, debe realizarse una toma seriada de niveles de hCG, típicamente de forma semanal hasta que la hormona se vuelve indetectable. Si los niveles de hCG aumentan o se mantienen elevados, el diagnóstico de NTG se realiza basado en los criterios establecidos por la FIGO:

- Niveles de hCG permanezcan en meseta con fluctuaciones de $\pm 10\%$ durante 4 mediciones en los días 1, 7, 14, 21 post evacuación.
- Aumento de hCG mayor al 10% en 3 mediciones en los días 1, 7 y 14 post evacuación.
- Niveles de hCG persistan detectables en 6 meses después de la evacuación molar.

Los criterios descritos se utilizan en mujeres con embarazo molar previo sin embargo la FIGO también reconoce como criterio diagnóstico el reporte histopatológico de coriocarcinoma o mola invasora (por reporte de muestras obtenidos de curetaje uterino) o la identificación clínica o radiológica de metástasis.^{1,5,11}

Posterior a un embarazo no molar: los niveles séricos de hCG posterior a un embarazo no molar no se monitorizan de forma rutinaria, por esta razón las mujeres que desarrollan NTG en estos casos generalmente acuden a evaluación hasta que presentan sintomatología, esto puede ser posterior semanas o meses posterior al embarazo y en el caso del PSTT y ETT pueden ser meses e incluso años. El diagnóstico se realiza basado en la elevación de hCG, con exclusión de cualquier otra explicación que NTG, esto se considera suficiente para el diagnóstico aun cuando no exista alargamiento uterino o evidencia de enfermedad metastásica. Es de suma importancia la exclusión de un embarazo normal viable, embarazo ectópico, o aborto espontáneo o producción tumoral no molar de hCG. Si existe evidencia durante el examen físico o de imagen de enfermedad metastásica, esto soporta el diagnóstico. No deben realizarse biopsias en lesiones de GTN debido a que su alta vascularidad puede generar hemorragia.^{3,5}

1.8.7 Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de la GTN depende de la historia y la presentación clínica. La clave es determinar el antecedente obstétrico, embarazo molar o no molar, y la fecha de término de esa gestación. Debe excluirse la presencia de embarazo y otras fuentes de producción de hCG como aborto espontáneo o embarazo ectópico. La elevación de niveles de hCG en ausencia de embarazo pueden deberse a otras neoplasias que comparten también sitios de metástasis similares a la NTG tales como tumores ováricos de células germinales productoras de hCG. Producción no trofoblástica de hCG ha sido descrita en neoplasias de estómago, páncreas, mama, mieloma o melanoma. Otras patologías incluyen la producción en pituitaria de hCG o un test falso positivo por hCG fantasma. ^{2,11}

1.9 ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Las pacientes con diagnóstico de GNT deben recibir evaluación previa al tratamiento para estadificación de la enfermedad, descartar o confirmar presencia de metástasis y para valorar la capacidad de tolerancia a la quimioterapia, para muchos pacientes esta evaluación ya fue adelantada durante el protocolo diagnóstico ya descrito, e incluye historia clínica completa, exámenes de laboratorio, ultrasonido pélvico, radiografía de tórax, revisión de especímenes de patología disponibles y en caso necesario otros estudios de imagen.

A pesar de que la American Joint Committee on Cancer ha desarrollado un sistema para GNT, generalmente esta clasificación se realiza utilizando una combinación del sistema de etapificación de la International Federation of Gynecology (FIGO) con la escala pronóstica de la de World Health Organization (WHO). Este sistema toma en cuenta ocho factores de riesgo que han demostrado tener valor predictivo sobre el potencial desarrollo de resistencia al tratamiento de un solo agente de quimioterapia. ^{1,5,11}

TABLA 3. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN FIGO PARA NTG	
ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Enfermedad confinada al útero
II	Enfermedad que se extiende fuera del útero pero se encuentra limitada a estructuras genitales (vagina, anexos, ligamento ancho)
III	Enfermedad que se extiende al los pulmones con o sin afección conocida del tracto genital
IV	Enfermedad con metástasis a cualquier otro sitio

Tomado de: Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease II: classification and management of gestational thophoblastic neoplasia. American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2011, 203 (6), 511-529.

TABLA 5. SISTEMA DE PUNTUACIÓN PRONÓSTICA PARA NTG				
FACTOR DE REISGO	PUNTAJE			
	0	1	2	4
Edad (años)	≤39	≥39	-	-
Antecedente obstétrico (tipo de embarazo)	Embarazo Molar	Aborto	Embarazo de termino	-
Periodo intergenésico (meses)	<4	4-6	7-12	>12
hCG previa a tratamiento (mUI/mL)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Tamaño tumoral	<3	3-4	≥5	-
Sitio de metástasis	-	Bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado.
Número de metástasis	-	1-4	5-8	>8
Falla previa a quimioterapia	-	-	Monoterapia	≥2 drogas

Tomado de: Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease II: classification and management of gestational thophoblastic neoplasia. American Journal of Obstetrics & Gynecology4. 2011, 203 (6), 511-529.

Para el reporte de esta clasificación debe anotarse la etapa de la FIGO en número romano, seguido por la suma del puntaje de factores de riesgo de la WHO, separado por dos puntos, por ejemplo II:6.

De acuerdo a esto podemos encontrar:

Enfermedad de bajo riesgo.

Estadio FIGO I

Estadio FIGO II o III con un puntaje de riesgo de la OMS <7.

Enfermedad de alto riesgo

Estadio FIGO IV

Estadio FIGO II y III con puntaje de la OMS mayor a 6.

El puntaje de riesgo basado en las variables ya mencionadas ha resultado tener mayor valor predictivo de la respuesta clínica al tratamiento que el uso de factores de riesgo de forma individual. Un puntaje de 0 a 6 sugiere bajo riesgo de resistencia a tratamiento con un solo agente de quimioterapia. Un puntaje mayor o igual a 7 predice alto riesgo de resistencia a la monoterapia y requiere uso de quimioterapia combinada. El valor pronóstico de este sistema fue demostrado en un estudio que incluyó 21 pacientes con puntaje menor de 7 de acuerdo a la WHO, todos los pacientes tuvieron remisión con el uso de quimioterapia, el 67% (n=14) con uso de monoterapia. Pacientes con un puntaje de 5 y 6 se encontraron con riesgo alto de resistencia a monoterapia y alrededor del 70% de estos pacientes requirió uso de quimioterapia combinada para lograr la remisión.⁵

El beneficio del uso de este sistema aplica principalmente a las etapas FIGO II y III, dado que las pacientes con etapa I son generalmente clasificadas como de bajo riesgo y se logra remisión de más del 90% con el uso de monoterapia, del mismo modo la etapa IV coincide con un riesgo alto lo que indica que su resistencia a la monoterapia será alta y se utiliza de primera instancia la multiterapia. Desafortunadamente el puntaje pronóstico de la WHO no es particularmente de utilidad en el caso del tumor del sitio placentario ni del tumor trofoblástico epitelioide, por lo tanto el tratamiento de éstos está basado únicamente en la clasificación de la FIGO.^{1,3,5}

1.10 TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional persistente con los criterios clínicos ya descritos, se procede a evaluar el riesgo de progresión de enfermedad y/o resistencia a quimioterapia realizada con monoterapia, basados en los sistemas de clasificación de riesgo de FIGO (Federación internacional de ginecología y obstetricia) y OMS (organización mundial de la salud), clasificándose en dos grupos de bajo y alto riesgo respectivamente.^{6, 21,22.}

1.10.1 Enfermedad De Bajo Riesgo.

-Etapa FIGO I: Se caracteriza por un nivel persistentemente elevado de gonadotropina coriónica humana (hCG) y / o tumor confinado al útero.

-Estadio II o III GTN con un puntaje de riesgo de la OMS <7.

Pacientes sin metástasis (Estadio I) o con bajo riesgo de metástasis (Estadio II y III) con puntaje según factores pronósticos menor de 7, se plantea manejo inicial con quimioterapia con monoterapia, con tasas de curación reportadas entre 80 – 90%.^{21,23.}

Se ha planteado pacientes con enfermedad trofoblástica de bajo riesgo que tienen alta carga tumoral con gonadotropina coriónica humana de 100.000 mIU/mL y / o puntuaciones pronosticas de 5 a 6, se asocian a un aumento de riesgo de resistencia inicial a los fármacos y necesidad de un segundo fármaco hasta en el 70% de los casos, por lo cual se plantea iniciar con quimioterapia con multiagentes.^{6, 21,24.}

La monoterapia está basada en tratamiento con Metrotexate o Actinomicina D, hay muchos protocolos, dosis y vías de administración descritos, sin embargo los que reportan ser más efectivos son protocolos con administración de metrotexate o actinomicina D por 5 días y protocolos de 8 días con metrotexate/ ácido folínico. A diferencia de metrotexate, que se puede administrar intramuscular (IM) o intravenoso (IV), la actinomicina D debe administrarse a través de una vena adecuada para reducir el riesgo de lesión del tejido debido a la extravasación.^{6,25.}

Las pacientes con enfermedad de bajo riesgo tratadas con monodosis tienen muy buen pronóstico, sin embargo puede requerir la utilización de un segundo fármaco si desarrolla resistencia al primero, resistencia evidenciada con meseta o elevación en los valores de gonadotropina coriónica humana durante administración de tratamiento.²⁴ También se ha planteado en caso de resistencia al tratamiento un segundo curetaje uterino con resultados conflictivo, el único ensayo aleatorio incluyó sólo 64 mujeres, demostró curación quirúrgica en el 38 por ciento, pero la progresión en el 55 por ciento, incluidos dos pacientes que desarrollaron metástasis pulmonares.²⁶ Sin embargo particularmente el tumor de sitio placentario y tumor trofoblástico epiteloide son relativamente resistentes a la quimioterapia por lo cual en ellos si se realizara histerectomía con mejor pronóstico.^{21.}

Metrotexate

Medicamento de primera línea dado eficacia, buena tolerancia y costo – efectividad. Se administra asociado a ácido folínico para prevenir la toxicidad generada, se han descrito múltiples regímenes de los cuales con mejor aceptación el de administración de Metrotexate / Acido folínico por 8 días,

se administra 1 mg / kg intramuscular (IM) o intravenosa (IV) en los días 1, 3, 5 y 7 y el ácido fólico 24 horas después de cada dosis.

Se reportan tasas de remisión del 88% con monoterapia con metrotexato, recidiva tumoral de 1,2%. . La resistencia fue más común en pacientes con coriocarcinoma, metástasis y niveles de HCG previos al tratamiento de > 50.000 mIU / mL.^{21,23}

Los efectos adversos fueron más frecuentes en esquemas de dosis bajas, se reportan náuseas 15%, emesis 5%, 25% mucositis grado 1 o 2, 25% presento conjuntivitis ,pocos casos de neutropenia leve y trombocitopenia en menos del 1%, hepatotoxicidad 11%.²¹

Otros Regímenes

- 5 DIAS :Se administra MTX, 0,3 a 0,5 mg / kg, IM o IV, durante cinco días consecutivos cada dos semanas.²⁷
- SEMANAL: Semanal dosis de 30 a 50 mg/m² IM, se repite hasta tener nivel sérico de gonadotropina coriónica humana indetectable.^{21,28.}
- INFUSION CONTINUA: inicialmente 100mg /m² en bolo, continua Infusión continua para 12 horas con 200 mg/m², ácido fólico 15 mg se administra a las 14 horas de haber iniciado infusión .^{29.}

Actinomicina

Este fármaco se administra generalmente como terapia de segunda línea en pacientes con resistencia al MTX o cuando existen contraindicaciones para el uso de MTX debido al aumento de la toxicidad asociada con ActD.

Debido a la alta toxicidad se administra de manera intermitente ,1,25 mg / m² quincenalmente, aunque también puede administrarse como un empuje intravenoso 10 a 12 mcg / kg diariamente durante cinco días cada dos semanas .^{21.} Las tasas de remisión similares de 90% a 95% han sido reportados con ambos el regímenes.^{6,22.}

Los efectos secundarios, independientemente del régimen son náuseas y vómitos, la piel erupción cutánea, mucositis y alopecia.^{32.}

El tratamiento se mantiene hasta que la gonadotropina humana sea indetectable o si nivel de hCG disminuye en menos de 1 log, en el primer caso se pensaría en curación en el segundo se considera que el paciente es relativamente resistente a un fármaco, por lo cual se debe considerar aumentar la dosis si la toxicidad lo permite o considerar un agente alternativo^{21,30}.

Si existe resistencia a Metrotexate y actinomicina D lo cual ocurre en un 15% a 20% de los casos, se realiza quimioterapia de combinación con MAC (Mtx, actD y ciclofosfamida) o EMA / CO (etopósido, Mtx, actD, ciclofosfamida y vincristina).⁶

Factores relacionados a resistencia a la quimioterapia inicial de Mtx fueron altos niveles de HCG pre tratamiento, embarazos no molares, antecedentes de embarazo y diagnóstico clínico-patológico de Coriocarcinoma.³¹

1.10.2 Enfermedad De Alto Riesgo

En pacientes con alto riesgo de metástasis: Estadio IV o II y III con puntaje mayor a 6, requieren quimioterapia con esquema con múltiples fármacos y posiblemente adyuvancia con radiación y cirugía.²³

La neoplasia trofoblástica gestacional es singularmente sensible a la quimioterapia, que es la principal modalidad de tratamiento para los pacientes con enfermedad de alto riesgo. La excepción a esto son las mujeres con tumor trofoblástico del sitio placentario o tumor trofoblástico epitelioide, que son relativamente resistentes a la quimioterapia en comparación con el coriocarcinoma y el mola invasiva. Como tal, el tratamiento primario consiste en combinación de cirugía y quimioterapia. Sin embargo, en el tratamiento de pacientes de alto riesgo resistentes a quimioterapia se puede ofrecer otras modalidades como la cirugía y la radioterapia.^{6, 23}

Durante los años setenta y ochenta, el tratamiento consistía en metrotexate, actinomicina D y ciclofosfamida o clorambucil (MAC), que alcanzó tasas de curación en este grupo de pacientes del 50% al 71%. En los años ochenta se descubrió que el etopósido como agente altamente eficaz para la neoplasia trofoblástica gestacional cuando se usaba como un único agente en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y en combinación con metrotexate, actinomicina D, ciclofosfamida, y vincristina (EMA / CO).^{6,23,34}

EMA / CO es ahora el principal combinación de régimen de quimioterapia en alto riesgo metastásico neoplasia trofoblástica gestacional con tasas de respuesta completa entre 71 y 78%, tasas de supervivencia a largo plazo de 85 a 94%.^{33,35.}

Entre los efectos colaterales se encuentra neutropenia que requiere un retraso de tratamiento de 1 semana, anemia que requiere transfusiones de sangre y neutropenia de grados 3 a 4 sin trombocitopenia en sólo el 14%, 5,8% y 1,9% de los ciclos de tratamiento, respectivamente.

Los pacientes que desarrollan resistencia a EMA / CO pueden ser tratados con EMA / EP, un régimen que sustituye la ciclofosfamida y la vincristina al día 8 con cisplatino o carboplatino y etopósido.^{31,35.}

Se recomiendan pacientes de alto riesgo, es obligatorio continuar la quimioterapia por lo menos 2 a 3 ciclos después de la primera hCG normal en para reducir la probabilidad de recaída.^{6.}

1.10.3 Metástasis

Metástasis a Sistema Nervioso

En estos pacientes, se administra un esquema modificado de EMA-CO sistémico en el cual se utiliza una dosis mayor de MTX (1000 mg / m² en 24 horas), con 30 mg de ácido fólico cada 12 horas durante 3 días comenzando 32 horas después del inicio de la infusión, este manejo acompañado casi siempre en pacientes seleccionados de la irradiación cerebral completa (3000 cGy en fracciones de 200 cGy) o escisión quirúrgica con irradiación estereotáctica.^{6, 33,36.}

Una alternativa a la irradiación cerebral es la extirpación quirúrgica, particularmente en aquellos pacientes cuya lesión es solitario y está situado periféricamente.^{33,35.}

Metástasis Pulmonares

La cirugía en este caso la toracotomía también puede utilizarse concomitantemente con quimioterapia, la resección pulmonar también está indicada si la paciente persiste von nódulo pulmonar viable a pesar de quimioterapia intensiva, sin embargo antes de realizarla se debe realizar un estudio que excluya otros sitios de enfermedad metas asica.^{21, 37.}

Tomoda y colegas revisaron su experiencia con toracotomía adyuvante en 19 pacientes con enfermedad trofoblástica resistente a la quimioterapia y propuso los siguientes criterios para predecir la resección exitosa:³⁸.

- Buen candidato quirúrgico.
- Malignidad primaria está controlada.
- No hay evidencia de otros sitios metastásicos.
- Metástasis pulmonar localizada en un pulmón.
- Nivel de hCG por debajo de 1000 mIU / mL.

En esta serie la remisión completa se logró en 14 de 15 pacientes que cumplieron con los cinco criterios, pero en ninguno de los que tenían una o más características clínicas.^{21, 37, 38}.

Se informaron hallazgos similares por parte del Centro de Enfermedad Trofoblástica de Inglaterra (NETDC) por Fleming y colegas, que señaló que 10 de 11 pacientes con metástasis pulmonares resistentes a los fármacos (90,9%) seleccionados cuidadosamente alcanzaron la remisión después de la resección del tumor pulmonar solitario.^{38,39}.

Un nivel indetectable de hCG en 2 semanas de resección de un nódulo solitario es altamente predictivo de un resultado favorable.^{27,39}.

Aunque la resección pulmonar puede ser útil, hay que señalar que la toracotomía es raramente necesaria y debe realizarse en casos cuidadosamente seleccionados, ya que la mayoría de las lesiones pulmonares se tratan con éxito con quimioterapia.

Metástasis Hepáticas

Wong y colegas también señalaron que 9 de 10 pacientes con afectación hepática alcanzaron una remisión completa con quimioterapia intensiva con multiagente sin irradiación hepática.⁴⁰.

En otro estudio Bakri y colaboradores informaron de manera similar que 5 de 8 pacientes (63%) con metástasis hepáticas tratados únicamente con quimioterapia con multiagentes alcanzaron remisión.^{21, 41}.

La intervención quirúrgica se limita a pacientes con sangrado agudo, o para lesiones periféricas que son resistentes a fármacos. En casos de sangrado se utiliza también la embolización reportándose eficaz para controlar la hemorragia.³²

Enfermedad Trofoblástica Recidivante O Quimio resistente

Ocurre cuando la enfermedad se vuelve resistente a los fármacos o recidiva después de recibir quimioterapia primaria y secundaria, reflejada en meseta o elevación de los niveles de gonadotropina coriónica humana, en este caso lo primero es reevaluar estado del paciente y buscar metástasis ocultas las más frecuentes son pulmones, pelvis y vagina.^{21,38}

El NETDC reporta las tasas de recurrencia según etapa clínica o estadio clínico así:⁴²

Etapa I: 2,9%

Etapa II: 8,3% g

Estadio III: 4,2%

Estadio IV: 9,1%.

La media de tiempo de recurrencia desde el último nivel indetectable de hCG fue de 6 meses, y esta tasa no difirió entre las cuatro etapas de la FIGO.

Para estos casos existen en la literatura múltiples regímenes de multifármacos con altas tasas de remisión completa, entre los cuales se incluye: Paclitaxel- Etoposido – cisplatino^{43,44}, 5-fluorouracilo- Actinomicina D remisión de 82%²⁶, Cisplatino-Vinblastina y bleomicina remisión de 62%^{46,47, 48}.

Aproximadamente 20% de los pacientes de alto riesgo fracasarán en el tratamiento o presentaran recaída, la terapia de rescate con combinaciones de fármacos que contienen platino tales como EMA / EP, a menudo en conjunción con resección quirúrgica de sitios resistentes, resultará en la curación de la mayoría de los pacientes de alto riesgo con enfermedad resistente. Incluso los pacientes con metástasis a cerebro, hígado y sistema gastrointestinal con una tasa de supervivencia del 75%, 73% y 50% respectivamente.^{21,49,50}

1.10.4 Vigilancia Post evacuación

1. Determinación de niveles de hCG semanal hasta su negativización, posteriormente cada mes hasta cumplir 6 meses.^{51.}
2. Exploración ginecológica en cada consulta (tamaño uterino, sangrado transvaginal y datos sugestivos de metástasis).^{6,54.}
3. Tele de tórax.^{51.}
4. Posterior a evacuación de enfermedad trofoblástica gestacional se aconseja un método anticonceptivo durante los 6 meses posteriores al primer resultado hCG normal, para distinguir un aumento de hCG secundaria a la persistencia o recurrencia de enfermedad trofoblástica de una secundaria a una nueva gestación. El método de elección son las píldoras anticonceptivas orales porque tienen la ventaja de supresión de LH endógena, que puede interferir con la medición de hCG a niveles bajos y estudios han demostrado que no aumentan el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente.^{54,52.}
5. Las pacientes con antecedente de mola parcial o completa tienen 10 veces más riesgo de un embarazo molar subsecuente, por lo cual en ellas se debe realizar ultrasonido obstétrico en cuanto se sospeche embarazo subsecuente.^{21,51.}
6. En pacientes con quimioterapia se recomienda control anticonceptivo y vigilancia por 12 meses como mínimo posterior a terminar el tratamiento.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasia trofoblástica gestacional afecta a un sector poblacional en edad reproductiva y en etapa económicamente activa, en este contexto, puede comprenderse que la morbimortalidad producida por este grupo de enfermedades, representa un impacto social con repercusiones importantes cuando no se diagnostica y maneja de forma oportuna.

Tratándose de patología potencialmente curable con excelente pronóstico a largo plazo cuando se realiza una intervención terapéutica adecuada, se considera necesario ampliar la investigación en este campo ya que existen pocos reportes en la literatura acerca de las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de estas entidades, y es aún más escasa la información descrita en población mexicana.

El conocimiento acerca de protocolos establecidos en los centros oncológicos y sus resultados, puede optimizar el abordaje de población en riesgo disminuyendo la morbimortalidad. Por este motivo se realizará este estudio con el objetivo de describir la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con NTG en el Hospital de la Mujer considerando a éste como un centro importante de concentración poblacional.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las características clínicas y la forma de presentación de la neoplasia trofoblástica gestacional en pacientes tratadas en la unidad de quimioterapia del servicio de oncología del Hospital de la Mujer.

Cuáles son los resultados del tratamiento con quimioterapia, número de ciclos empleados y respuesta al tratamiento en pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional del Hospital de la mujer

4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo heterogéneo de lesiones que se originan de la proliferación anormal del trofoblasto placentario con potencial de progresar y generar invasión a nivel local o de generar metástasis generando así las neoplasias trofoblásticas gestacionales: coriocarcinoma, tumor placentario del sitio trofoblástico (PSTT), tumor trofoblástico epitelioide (ETT), mola invasora o persistente.

Dichas entidades y su morbimortalidad tienen repercusiones importantes en un sector poblacional joven, cuando no se realizan intervenciones diagnósticas y terapéuticas oportunas. Existen tanto a nivel global como nacional, pocos reportes del diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas patologías, por lo que se realizó este estudio con el objetivo de describir la experiencia del manejo de pacientes con mola invasora en el Hospital de la Mujer considerando a éste como un centro importante de concentración poblacional, esperando que el conocimiento y análisis de los resultados de protocolos de manejo en centros especializados pueda optimizar el manejo de estas pacientes disminuyendo la morbimortalidad que genera.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

Describir e identificar las características clínicas, forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución de las neoplasias trofoblásticas gestacionales en pacientes con este diagnóstico, manejadas en la unidad de quimioterapia del servicio de Oncología Médica en del Hospital de la Mujer en el periodo comprendido de 2011 a 2018.

5.2 Objetivos particulares:

- Conocer las características clínicas y forma de presentación de NTG
- Conocer los antecedentes obstétricos de las pacientes
- Describir las características sociodemográficas de las pacientes con diagnóstico de NTG
- Conocer la relación entre los niveles de hCG al momento del diagnóstico y el pronóstico.
- Conocer el porcentaje de curación de las pacientes que se diagnostican con NTG

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de 29 pacientes con diagnóstico, tratamiento y seguimiento de neoplasia trofoblástica gestacional en el periodo de 2011 a 2018 en el Hospital de la Mujer. Los casos serán estudiados con base en su edad, número de gestaciones, historia de aborto o embarazo molar previo, tratamiento recibido y respuesta al mismo, valores reportados de biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y renal, fracción beta de hCG seriada así como radiografías pulmonares y ultrasonografía de hígado y vías biliares.

Tipo de Estudio: Observacional, retrospectivo, descriptivo.

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional con tratamiento y seguimiento en la unidad de quimioterapia del servicio de Oncología Médica del Hospital de la Mujer en el período del 2011 a 2018.

En este estudio se tomará como unidad de análisis principal revisión del expediente clínico de las pacientes seleccionadas para el estudio.

Selección y tamaño de la muestra:

Criterios de selección:

- Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional valorada en consulta externa, hospitalización o unidad de quimioterapia, en el servicio de oncología médica en el hospital de la mujer en el periodo comprendido entre 2011 y 2018.

- Criterios de no inclusión:

Pacientes con diagnóstico que no continuaron seguimiento en el Hospital de la Mujer

Pacientes con diagnóstico erróneo

Pacientes que no recibieron tratamiento con quimioterapia en el Hospital de la Mujer

Pacientes con el diagnóstico cuyos expedientes se encuentran incompletos o extraviados.

Variables:

TABLA 6. VARIABLES DE ESTUDIO	
Edad	
Antecedentes obstétricos	Gestas Partos Embarazo ectópico Cesárea Aborto
Sitios de metástasis	Hepáticas Pulmonares Vaginales
Tratamiento empleado	Tipo de quimioterapia Número de ciclos recibidos Toxicidad
Valores de laboratorio	
Biometría hemática	Hb previa y posterior a tratamiento Plaquetas previa y posterior a tratamiento Neutrófilos previa y posterior a tratamiento
Pruebas de función hepático	TGP y TGO previa y posterior a tratamiento FA previa y posterior a tratamiento DHL previa y posterior a tratamiento
Pruebas de función renal	Creatinina previa y posterior a tratamiento
Categoría de riesgo	Alto riesgo Bajo riesgo
Sobrevida	
Respuesta al tratamiento	

Plan De Análisis

Se utilizará para la captura de base de datos el programa SPSS versión 24 de IBM y se realizará análisis estadístico. Las variables continuas se describirán como media y desviación estándar y se compararán con T de Student.

Las variables categóricas se describirán como valores y porcentajes y se compararan con chi cuadrada y o prueba exacta de Fisher. Considerando como valor significativo $p < 0.05$. Intervalo de confianza establecido al 95%.

Aspectos Bioéticos

Este estudio cumple con las consideraciones recomendadas a los médicos en la Investigación Biomédica en Seres humanos de la Declaración de Helsinki revisada en Tokio (1989). Con respecto a la legislación vigente en materia de salud, este proyecto se apega a los artículos 13, 14, 15 y 16 de la Ley General de Salud. En cuanto al artículo 17, se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo.

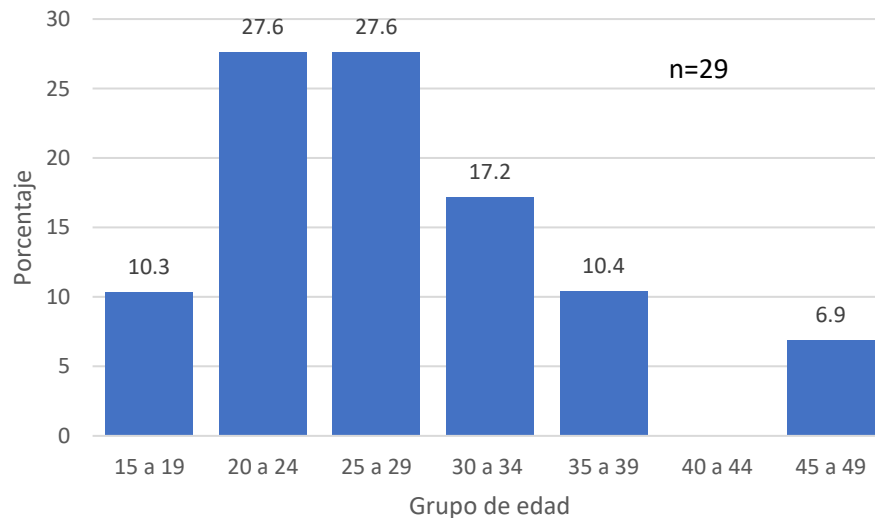
7. RESULTADOS

Descripción de características generales de la población al momento del diagnóstico

Se observaron 29 pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en la unidad de quimioterapia del servicio de Oncología Médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México en el periodo del 2011 al 2018. El diagnóstico del 20.7% (n=6) se realizó en el año del 2014, los años con menor número de diagnóstico fueron 2011 y 2012 con el 3.4%(n=1) y 6.9%(n=2) de los casos respectivamente.

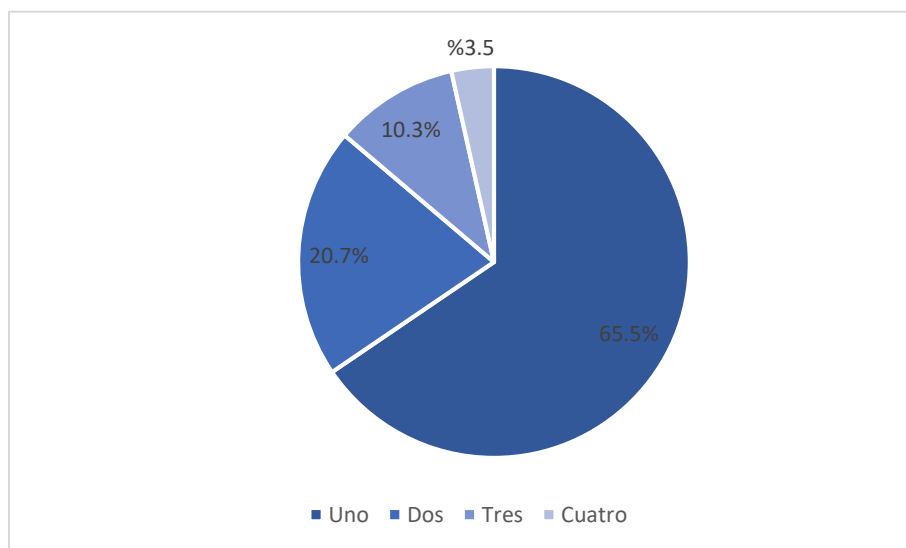
La media de edad fue de 28.03 ± 7.8 años, en la distribución por grupo de edad se puede observar que los grupos más frecuentes son de 20 a 24 años y de 25 a 29 años, con el 27.6% (n=8), los menos frecuentes se ubican en el grupo de 45 a 49 años con el 6.9% (n=2) (Gráfico 1) .

Gráfico 1. Grupos de edad en mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en el servicio de oncología médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México en el periodo de 2011 a 2018



En los antecedentes ginecobstétricos se encontró que la mediana de embarazo fue de 2, con un rango entre 1 y 5 embarazos. Es importante señalar que la mediana de abortos es de 1, con un rango entre 1 y 4 abortos. El 100% de las pacientes ha presentado algún aborto a lo largo de su historia obstétrica; el 65.5% (n=19) solo un aborto, el 20.7% (n=6) ha presentado dos abortos el 10.3% (n=3) tres abortos y solo el 3.5% (n=1) cuatro abortos (Gráfico 2).

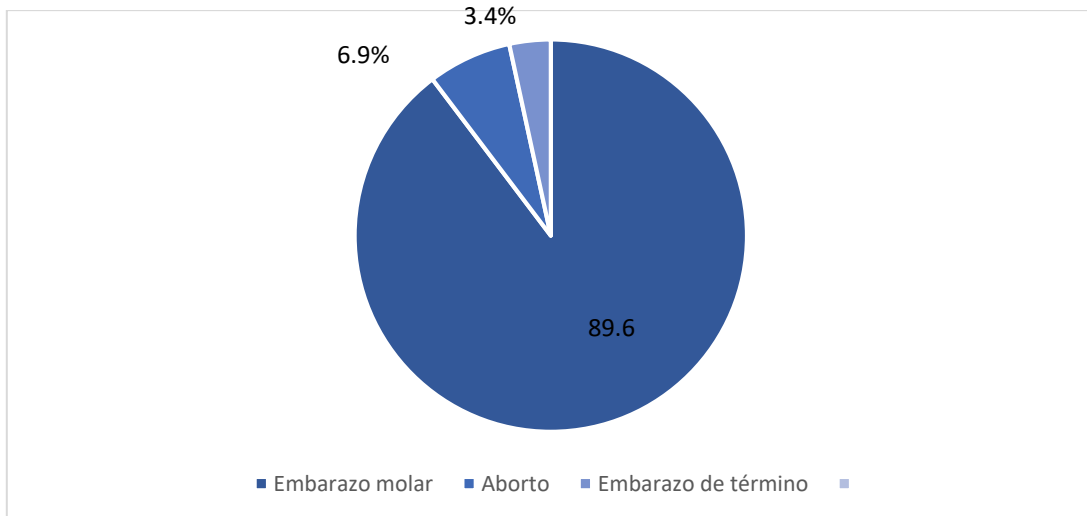
Gráfico 2. Número de abortos de mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en el servicio de oncología médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México en el periodo de 2011 a 2018.



En cuanto al tipo de embarazo previo al diagnóstico de NTG, considerado como embarazo índice, se encontró que 89.6% (n=26) presentó antecedente de embarazo molar, 6.9% (n=2) antecedente de aborto y 3.4% (n=1) antecedente de embarazo de término (Gráfico 3).

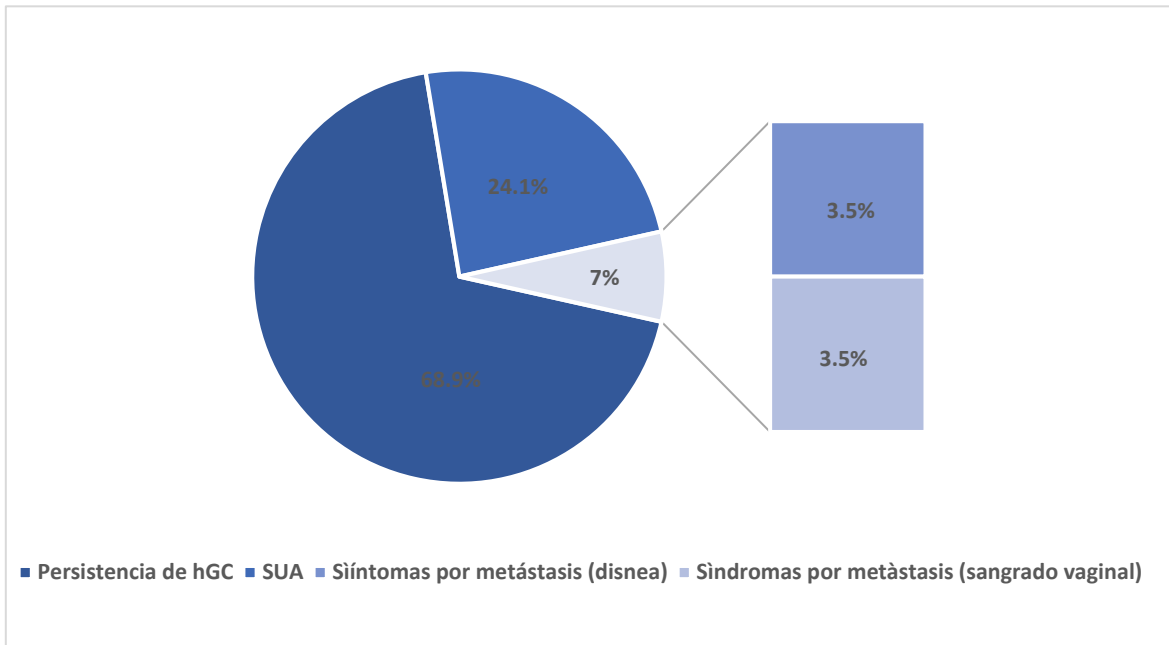
Respecto al intervalo que hubo entre el embarazo índice y el diagnóstico de la NTG, cuantificado en meses con subdivisiones basadas en los intervalos que toma la FIGO para la estadificación pronóstica, se encontró que el 75.9% (n=22) se presentó antes de los 4 meses, 17.2% (n=5) de 4 a 6 meses y el 6.9% (n=2) posterior a 12 meses.

Gráfico 3. Tipo de embarazo índice en mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en el servicio de oncología médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México en el periodo de 2011 a 2018.



La forma de presentación clínica fue: en 68.9% (n=20) detectada por persistencia de niveles de hGC durante la vigilancia postevacuación de un embarazo molar, el 24.1% (n=7) de las pacientes acudieron a valoración por sangrado uterino anormal y el 6.9% (n=2) se diagnosticó por presentar síntomas asociados con metástasis, en un caso por presentar sangrado vaginal secundario a metástasis vaginal y en el otro por disnea secundaria a metástasis pulmonares. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Forma de presentación clínica en mujeres con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional en el servicio de oncología médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México de 2011 a 2018.



Con relación a la etapa clínica se tiene que el 82.7% (n=24) se encuentra en categoría I, el 13.8% (n=4) en categoría III, y el 3.5% (n=1) en categoría IV. La descripción del tipo de metástasis que sitúan a las pacientes en dicha etapificación se especifica más adelante. Del total de pacientes el 17.2 % (n=5) presentó metástasis, se observó que el 10.3% (n=3) presentó metástasis exclusivamente pulmonares, el 3.5% (n=1) presentó metástasis a nivel vaginal y pulmonar de forma simultánea y el 3.5% (n=1) metástasis hepáticas; no existe la evidencia de presencia de metástasis en riñón, bazo y cerebro. La clasificación de riesgo en donde se encontró que el 89.7% (n=26) fue clasificado como de bajo riesgo y el 10.3.9 % (n=3) como de alto riesgo, utilizando criterios de la FIGO con la escala pronóstica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la revisión de expedientes se localizó reporte histopatológico de coriocarcinoma en el 13.8% de las pacientes con una n=4, el resto de pacientes 86.2%, n=25 se clasificó como mola invasora, puesto que el tratamiento no requiere confirmación histológica, no se cuenta con el reporte histopatológico de la mayoría de los casos.

Las características generales de la población al momento del diagnóstico se resumen en la Tabla 7, en donde también se encuentra la descripción separada por grupos de riesgo.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN						
Característica	General		Grupo de bajo riesgo		Grupo de alto riesgo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Edad (media+ DS)	28.03 ± 7.8		27.5 ± 6.9		34.5 ± 19.1	
Tipo de embarazo índice						
Embarazo molar	26	89.6	24	92.3	2	66.7
Embarazo de término	1	3.5	--	--	1	33.3
Aborto	2	6.9	2	7.7	--	--
Forma de presentación						
Sangrado uterino anormal	7	24.1	6	23.1	1	33.3
Persistencia de hGC	20	68.9	18	69.2	2	66.7
Sintomatología por metástasis	2	6.9	2	7.7	--	--
Sitios de metástasis						
Ninguna	24	82.8	23	88.5	1	33.3
Pulmón	3	10.4	2	7.7	1	33.3
Vagina/Pulmón	1	3.5	1	3.8	--	--
Hígado	1	3.5	--	--	1	33.3
Intervalo entre embarazo índice y diagnóstico NTG (meses)						
< 4	22	75.9	21	80.8	1	33.3
4 a 6	5	17.2	5	19.2	--	--
7 a 12	--	--	--	--	--	--
> 12	2	6.9	--	--	2	66.7
Etapas clínicas						
I	24	82.8	23	88.5	1	33.3
II	--	--	--	--	--	--
III	4	13.8	3	11.5	1	33.3
IV	1	3.4	--	--	1	33.3
Reporte histopatológico						
Coriocarcinoma	4	13.8	3	11.5	1	33.3
Mola invasora	25	86.2	23	88.5	2	66.7
Concentración hGC previa al tratamiento	6,548 (1,194 - 338,000)		5,897 (1,194 - 10,600)		6,548 (1,313 - 338,000)	

El perfil de laboratorio previo a la quimioterapia se resume en la Tabla 8, en donde tenemos que existe un promedio de Fracción β hGC de 6548mU/mL con un rango entre 1194 y 338000, cabe mencionar que las cifras más elevadas, corresponden a las pacientes clasificadas con el diagnóstico de coriocarcinoma. Se describen también los principales parámetros de la biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, de forma general y por grupos de riesgo.

TABLA 8. LABORATORIOS PREVIOS AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NTG DEL HOSPITAL DE LA MUJER 2011 A 2018						
Parámetro	General		Grupo de Riesgo			
	Media	DS	Bajo		Alto	
			Media	DS	Media	DS
Fracción β hGC* (mU/mL)	6,548 (1,194 - 338,000)		5,897 (1,194 - 10,600)		6,548 (1,313 - 338,000)	
Hemoglobina (g/dL)	11.9	1.95	12.01	1.9	9.95	2.2
Leucocitos (x10⁹/L)	5033.3	3989.9	7407	2424	9450	777
Neutrófilos (x10⁹/L)	4485.9	2744.9	5487.4	1581.8	7750	353.6
Plaquetas (x10⁹/L)	238.6	72.6	243.2	73.1	176	2.82
Glucosa mg/dL	91.6	11.9	92	11.1	85.5	27.6
Creatinina sérica* (mg/dL)	0.6 (0.4 - 0.6)		0.6 (0.4 - 0.6)		0.45 (0.4 - 0.5)	
TGP* (U/L)	19 (7 - 176)		20 (7 - 176)		15 (12 - 18)	
TGO (U/L)	28.9	16.2	29.7	16.6	19	1.4
Deshidrogenasa láctica (DHL) (U/L)	349.9	215.6	349.2	221.5	359.5	161.9
Fosfatasa alcalina (FA) (U/L)	60.3	25.4	60.7	26.1	55.5	16.3

Respuesta al tratamiento

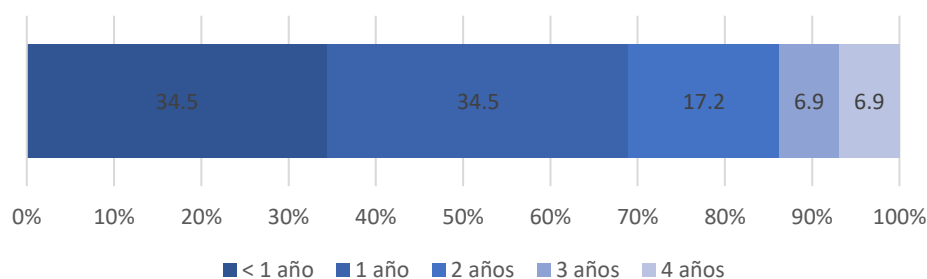
Al 100% de las pacientes se les aplicó quimioterapia con el esquema de EM/CO (metrotexate, actinomicina D, ciclofosfamida y vinciscrina). La mediana de ciclos utilizados para lograr la remisión fue de 2, con un rango entre 1 y 7 ciclos. La remisión total de la enfermedad se logró en mayor porcentaje, 48.4% (n= 14), tras la aplicación de 2 ciclos.

El patrón del nivel de β GCH mostró un descenso importante, a menos del 50% del inicial, durante el primer y segundo mes posteriores a la aplicación de quimioterapia, con 75.9% (n=22) y 24.1% (n=7) respectivamente. Respecto al número de ciclos requeridos para la disminución a menos del 50% se logró en el 79.3% (n=23) con administración de un ciclo, el 17.2% (n=5) con 2 ciclos y 3.5% (n=1) con tres ciclos. (Tabla 9)

TABLA 9. DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN NTG EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE LA MUJER PERIODO 2011 A 2018						
Característica	General		Grupo de riesgo			
			Bajo		Alto	
	n	%	n	%	n	%
Tiempo en que disminuyó la concentración de hGC al 50%						
1 mes	22	75.9	19	73.1	3	100
2 meses	7	24.1	7	26.9	--	--
Ciclos con que la hGC descendió a menos del 50%						
Uno	23	79.3	20	76.9	--	--
Dos	5	17.2	5	19.2	--	--
Tres	1	3.5	1	3.9	3	100
Total de ciclos con que se logró remisión total de la enfermedad						
Uno	1	3.5	1	3.9	--	--
Dos	14	48.4	12	46.1	2	66.7
Tres	4	13.7	3	11.4	1	33.3
Cuatro	4	13.7	4	15.4	--	--
Cinco	1	3.5	1	3.9	--	--
Seis	4	13.7	4	15.4	--	--
Siete	1	3.5	1	3.9	--	--

En cuanto al tiempo en que se logró la remisión completa de la enfermedad se encontró que el 34.5% (n=10) se resuelve en el año diagnóstico o máximo un año después del diagnóstico, el 17.2% (n=5) se resuelve a los dos años y el 6.9% (n=2) la última quimioterapia fue a los 3 y 4 años después del diagnóstico (Gráfico 5).

Gráfico 5: Tiempo en que se logró la remisión de neoplasia trofoblástica gestacional en el servicio de oncología médica del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México en el periodo de 2011 a 2018



La Tabla 10 nos resume el perfil de los parámetros de laboratorio posteriores a la quimioterapia en los que cabe destacar la fracción β hGC con una media de 1.43 ± 1.1 mU/mL.

TABLA 10. LABORATORIOS POSTEIORES AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NTG EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE 2001 A 21018						
Parámetro	General		Grupo de Riesgo			
	Media	DS	Bajo		Alto	
			Media	DS	Media	DS
Fracción β hGC (mU/mL)	1.43	1.1	1.42	1.13	1.6	0.98
Hemoglobina (g/dL)	11.9	1.4	11.9	1.5	12.5	0.77
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	4315.6	2471.1	4588.2	2330.8	797.6	636
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	269.3	88.5	259.4	83.4	403	11.3
Creatinina sérica* (mg/dL)	0.64	0.16	0.65	0.16	0.55	0.07
TGP (U/L)	28.8	14.8	29.4	15.2	21.5	0.7
TGO (U/L)	30.9	12.6	30	12.5	42.5	7.8

La mediana de seguimiento global fue de 12 meses con un rango entre 1 y 39 respectivamente, las variaciones en grupos del alto y bajo riesgo se muestran en la tabla N^o, sin embargo debe tomarse en cuenta que la diferencia en fechas de diagnóstico modifica la perspectiva de los meses de vigilancia. Se encontró sobrevida del 100% de las pacientes, con un 96.6% (n=28) de pacientes libres de enfermedad, el 3.4% (n=1) presentó nueva elevación de las concentraciones séricas y continúa en protocolo para búsqueda de sitios de metástasis.

TABLA 11. RESPUESTA AL TRTAMIENTO EN PACIENTES CON NTG TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE 2011 A 2018			
Característica	General (n y %)	Bajo Riesgo (n y %)	Alto Riesgo (n y %)
Mediana de seguimiento global (media)	12 (1 - 39)	13 (1 - 39)	4 (4 - 12)
Sobrevida	29 (100%)	26 (100%)	(100%)
Respuesta al tratamiento	29 (100%)	26 (100%)	3 (100%)
Pacientes libres de la enfermedad	28 (96.6%)	26 (100%)	2 (66.7%)
Pacientes con persistencia de enfermedad	1 (3.4%)	---	1 (3.4%)

Se realizó un análisis comparativo entre los principales parámetros de laboratorio previo y posterior al laboratorio, encontrándose lo siguiente:

Hay una diferencia estadísticamente significativa previo y posterior a las quimioterapias en la Fracción β hGC encontrándose un valor de t de student igual a 3.08 con un valor de p=0.003; para el conteo de neutrófilos totales con un valor de t de 2.84 y un valor de p=0.05, el resto de los parámetros como conteo total de plaquetas, la creatinina sérica, TGO y TGP no existen diferencias estadísticamente significativas.

8. DISCUSIÓN

Se analizaron los casos de 29 pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, donde se observó que la media de edad fue de 28.03 ± 7.8 años, los menos frecuentes se ubican en el grupo de 45 a 49 años con el 6.9%; esto contrasta con los reportes de la literatura que definen los extremos etarios como factor de riesgo para desarrollo de enfermedad trofoblástica gestacional, colocando la mayor incidencia en pacientes menores de 16 o mayores de 35 años³. Sin embargo cabe resaltar que en grupo de enfermedad de alto riesgo la mediana de edad fue de 34.5 años.

Como se sabe, el riesgo de presentar neoplasia trofoblástica gestacional aumenta con el antecedente de aborto, en los antecedentes gineco-obstétricos de la población estudiada se encontró que el 100% tuvo algún aborto, con mediana reportada de 1, con un rango entre 1 y 4 abortos, es interesante señalar el caso de una paciente con repetición de cuatro embarazos molares, que fue enviada para estudio genético en otra institución³. Respecto al embarazo índice aproximadamente el 50% de los casos se desarrollan a partir de un embarazo molar, 25% de abortos y 25% de embarazo de término^{3,5}, de las pacientes con NTG el 89.6.1% presentó antecedente de embarazo molar, 6.8% antecedente de aborto, 3.4% antecedente de embarazo de término. El subtipo molar se presentó similar a lo reportado por otros autores 86.2% mola invasora y 13.8% como coriocarcinoma, uno de ellos posterior a embarazo de término, esto es similar a otros datos reportados, donde la mola invasora representa el mayor porcentaje⁵⁵.

En forma general, la NTG se diagnostica cuando hay evidencia clínica, radiológica, patológica u hormonal de ETG persistente o recidivante según la definición internacional de la FIGO y de la clasificación de la OMS. Esto es cierto en centros en que, como el nuestro, la vigilancia posterior a evacuación de un embarazo molar, principal factor de riesgo, se lleva a cabo de forma sistemática, así tenemos que el mayor porcentaje de presentación y diagnóstico de la NTG fue por la persistencia de hGC durante la vigilancia (68.9%, n=20), sin embargo es importante hacer énfasis también en conocer otras formas de presentación clínica menos frecuentes, con porcentajes nada despreciables, para poder realizar diagnóstico y tratamiento oportuno, sobre todo cuando se trata

de poblaciones en que la vigilancia posterior a un embarazo molar no puede llevarse a cabo con forme a protocolos establecidos, o considerando la posibilidad diagnóstica en pacientes en que el antecedente de embarazo índice de término o aborto no justifican un seguimiento especial, en este estudio se encontró como forma de presentación el sangrado uterino anormal en el 24.1% (n=7), mientras que 6.9% (n=2) consultaron por síntomas secundarios a metástasis.^{5,7}

Estos datos también se encuentran relacionados con el intervalo que se presenta entre el embarazo índice y el diagnóstico de NTG, así como la clasificación de riesgo y la etapa clínica de las pacientes al momento del diagnóstico. Se encontró mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico en un intervalo menor de 4 meses 75.9% (n=22), lo que coincide aproximadamente con el porcentaje de presentación clínica por persistencia de hCG; de estas pacientes el 80.8% (n=21) se clasificó en el grupo de bajo riesgo; en contraste se pudo observar que el 6.9% (n=2) tuvo un intervalo diagnóstico mayor a los 12 meses, ambas pacientes, fueron clasificadas con enfermedad de alto riesgo.

Con relación a la etapa clínica de la Clasificación FIGO se encontró enfermedad localizada en 82.7% (categoría I), el 13.8% con metástasis pulmonares (categoría III) y el 3.5% con extensión a nivel vaginal (categoría IV). Como se ha mencionado derivado probablemente de que el diagnóstico en la población estudiada se realizó durante el protocolo de seguimiento de pacientes con antecedente de embarazo molar, donde se realiza búsqueda intencionada para la detección oportuna de metástasis; esto coincide con lo mencionado en artículos del New England Trophoblastic Disease Center (NETDC), en que se realiza también detección de las metástasis pulmonares previo al desarrollo de sintomatología, sin embargo en centros en los que no se realiza este seguimiento se han encontrado reportes hasta del 79% de pacientes con NTG y metástasis pulmonares (etapa clínica III).^{5,11,2}

En cuanto a la presencia de metástasis se puede observar que el 10.3%, presento metástasis pulmonares, el 3.5% metástasis hepáticas, el 3.5% metástasis vaginales, similar al compromiso orgánico reportado por Goldstein y Berkowitz²³ donde describe metástasis con los siguientes porcentajes de presentación para cada sitio: pulmón 80%, vagina 30%, hígado, sistema nervioso central 10%, como principales sitios.^{7,5,1} Después de aplicar la clasificación pronóstica de riesgo a la población en estudio, se encontró el 93.1% para enfermedad de bajo riesgo y 6.9% para enfermedad

de alto riesgo, similar a otras series en donde el 70 a 80%, lo constituye el grupo de bajo riesgo. ¹¹,
16., 55

Tras la aplicación del tratamiento con quimioterapia, se encontró que la mediana de ciclos para lograr la remisión, fue de 2 con un rango entre con mediana de seguimiento global 1 y 7 ciclos, la remisión se logró en el en el 70% de las pacientes en los primeros 2 años, la mediana de seguimiento global fue de 12 meses con un rango entre 1 y 39, con sobrevida del 100% de pacientes sin embargo se encontró solamente se encuentra libre de enfermedad el 96.6% de pacientes (n=28) y se reportó recurrencia de enfermedad en una paciente (3.4%).

9. CONCLUSIONES

La neoplasia trofoblástica gestacional, comprende un grupo de enfermedades que se originan por la proliferación anormal del trofoblasto, susceptible de curación cuando se realiza diagnóstico y tratamiento de forma oportuna, estos datos son recolectados de centros considerados de tercer nivel en donde existen protocolos completos de estudio y seguimiento cuando se diagnostica un embarazo molar, principal factor de riesgo para la NTG, sin embargo de acuerdo a la literatura, esto no sucede de la misma forma en centros de atención a la salud más pequeños o con menores recursos, por ello es importante conocer las características clínicas y patológicas de las enfermedades, así como los resultados del tratamiento principal que es la quimioterapia, es importante la recolección de datos en nuestra población de la que se tienen pocos datos estadísticos. En este estudio se encontró que el mayor número de pacientes se encontraba en edades de 28 años aproximadamente, en etapa reproductiva y social activa. La mayor parte de pacientes se diagnosticó durante el protocolo de vigilancia posterior a un embarazo molar, lo que resalta la importancia de este seguimiento para encontrar las NTG en etapas tempranas, sin embargo también se encontró un porcentaje posterior a un aborto y embarazo de término en que el diagnóstico se realiza de forma tardía por síntomas generalmente indicativos de enfermedad avanzada, esto debe llamar la atención para la búsqueda intencionada de NTG especialmente en centros en donde no se cuenta con reportes histopatológicos de las muestras obtenidas posterior a curetajes uterinos secundarios a abortos.

Durante el estudio se utilizó la clasificación pronóstica de riesgo, encontrando el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad de bajo riesgo, el esquema de quimioterapia utilizado fue EM CO logrando tasa de supervivencia global del 100% hasta el momento en que se realizó el estudio, con porcentaje de metástasis en el 17.3% de las pacientes, la mayoría a nivel pulmonar, la remisión de la enfermedad se logró en un periodo menor a 2 años en un 69% de las pacientes.

Los resultados de este estudio, deben orientar el diagnóstico temprano de la NTG, con el conocimiento de que el pronóstico y supervivencia son excelentes en este tipo de neoplasias con la aplicación de quimioterapia y que su tratamiento oportuno mejora la morbi – mortalidad en un sector de la población que se considera marcador de bienestar social.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Seckl, M., Sebire, N., & Berkowitz, R. Gestational Trophoblastic Disease. *The Lancet*2., 2010. 3762., 717-729.
2. Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*4. 2010, 203 (6), 531-539.
3. Baergen RN, Goff B, Dizon DS. Gestational trophoblastic disease: Pathology. Literature review Up to date, 2017.
4. Gómez J.P., Alvarado P., Cantillo J. G., Harlem de R. Enfermedad Trofoblástica Gestacional Rev. Col. Obst. y Ginec. Bogotá 1972
5. Berkowitz R. S., Goldstein D. P. Horowitz N.S. Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification Up to date 2017.
6. GPG para el diagnóstico y tratamiento de Enfermedad trofoblástica gestacional .Mexico Secretaria de salud .2009
7. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26:111.
8. Berkowitz R, Goldstein D. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. 2013;128(1):3-5.
9. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:486.
10. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:541.
11. Lurain, J. Gestational Trophoblastic Disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*4. 2011, 203 (6), 511-529.
12. Minh PN, Slim R. Genetics and Epigenetics of Recurrente Hydatiform MOels: Basic Science and Genetic Counselling. *Curr Obstet Gynecol Rep* (2014) 3:55-64
13. Ross S Berkowitz, MDDonald Peter Goldstein, MDNeil S Horowitz, MD Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification..Up to date 2017
14. Herrera GH. Granados GM. Manual de Oncolog5,16, Procedimientos médico quirúrgicos. Mc Graw Hill. Mex. 2013. 5ª. Ed. P.p. 729-739.

15. Vitthalrao JS., Gadhiya S., Gestational Trophoblastic Disease Clinicopathological Study at Tertiary Care Hospital J Clin Diagn Res. 2017 Aug; 11(8): EC27–EC30.
16. Osborne, R., & Dodge, J. (June 2012). Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 7. , 397. (2), 195-212.
17. Cabero, L 2007- Tratado de Ginecología y Medicina de La Reproducción. Barcelona-España, Editorial Panamericana Pág. 1548-1560
18. Goff B., Falk SJ. Human chorionic gonadotropin: Testing in pregnancy and gestational trophoblastic disease and causes of low persistent levels. Literature review current through: Up to date, 2016.
19. Saavedra, M.S.; Filgueira, E.; Pessacq, M.T.; Schweizer, J.R.; Calcagno, M.L.; Fenili, C. A. Human Chorionic Gonadotropin (hCG) molecular forms: impact on clinical measurements. RAEM 2004 41) P.p. 28-42
20. Dhanda, S., Ramani S., Thakur M. Gestational Trophoblastic Disease: A Multimodality Imaging Approach with Impact on Diagnosis and Management. Rad Reserch practice 2014.
21. Ross S Berkowitz, Peter Goldstein, Neil S Horowitz. Initial management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Up to Date Jul11 2017.
22. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD007102.
23. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2009;112:654–62.
24. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1–13
25. Yerandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, et al. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2008;103:33–7.
26. Osborne RJ, Fillaci VL, Mamel RS, et al. A phase II study to determine the response to second curettage as initial management of persistent “low-risk” non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Presented at the 2014 Annual Meeting on Women’s Cancer. LBA 2
27. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:574.

28. Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, et al. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39:305.
29. Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *J Reprod Med* 2002; 47:355.
30. Ross S Berkowitz, MDDonald Peter Goldstein, MDNeil S Horowitz, MD Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification..Up to date 2017.
31. Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, et al. Evaluating methotrexate therapy in patients with low-risk post-molar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009;112:353–7.
32. Donald Peter Goldstein and Ross Stuart Berkowitz. Gestational Trophoblastic Disease.Capitulo 90 1615 – 1627 .
33. Ross S Berkowitz,Donald Peter Goldstein,Neil S Horowitz. Initial management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.Abril 2017 , Up to date.
34. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease, an update. *Cancer* 1986;58:14–7. 56.
35. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979-1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:550–7
36. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, et al. Management of brain metastases in patients with high risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47:465–71.
37. Donald Peter Goldstein and Ross Stuart Berkowitz. Gestational Trophoblastic Disease.Chapter 90 , pag 1614 – 1635.
38. Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastases of choriocarcinoma. *Cancer* 1980;46:2723.
39. Fleming EL, Garrett LA, Growdon WB, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008;53:493–8.
40. Wong LC, Choo JC, Ma HK. Hepatic metastases in gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;67:107–11.

41. Bakri YN, Subhi J, Amer M, et al. Liver metastases of gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1993;48:110–3.
42. Goldstein DP, Zanten-Przybysz IV, Bernstein MR, et al. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors; recommendations regarding therapy. *J Reprod Med* 1998;43:37–43.
43. Osborne R, Covens A, Merchandani DE, et al. Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. *J Reprod Med* 2004;49:655–61.
44. Wang J, Short D, Sebire J, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008;19:1578–83.
45. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Salvage chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004;49:438–42.
46. Gordon AN, Kavanagh JJ, Gershenson DM, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in resistant gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1986;58:1407–10.
47. DuBeshter B, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Vinblastine, cisplatin and bleomycin as salvage therapy for refractory high-risk metastatic gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1989;34:189–92.
48. Azab M, Droz JP, Theodore C, et al. Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 1989;64:1829–32
49. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112:251–8.
50. Feltmate CM, Genest DR, Goldstein DP, et al. Advances in the understanding of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2012;47:337
51. Brinton LA, Bracken MB, Connelly RR. Choriocarcinoma incidence in the United States. *Am J Epidemiol* 1986;123:1094–100
52. Smith HO, Qualls CR, Prarie BA, et al. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstet Gynecol* 2003;102:978–87.

53. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100:511–20.
54. 36. Berkowitz RS, Goldstein DS. Clinical practice: molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1639-45
55. Villegas-Mejía CR, Chacón-Cardona JA, Villegas-Jaramillo M. Enfermedad trofoblástica gestacional en un centro oncológico de Caldas – Colombia durante el periodo 2001 – 2014. *MÉD.UIS*. 2017;