

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
DIRECCION GENERAL ADJUNTA MÉDICA
LICENCIA SANITARIA NO. 13 AM 09 005 015
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: ESTUDIO DE
CORRELACIÓN CLÍNICA, IMAGENOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA EN 78
CASOS**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Presenta:

Reyna Karina López Magallón

Profesor titular:

Marco Antonio Durán Padilla

Tutora:

Minerva Lazos Ochoa

Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Resumen estructurado.....	4
Antecedentes.....	5
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16
Metodología.....	17
Población.....	17
Tamaño de la muestra.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Criterios de eliminación.....	17
Variables clínicas.....	18
Variables histopatológicas.....	20
Procedimiento.....	33
Análisis estadístico.....	33
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	34
Relevancia y expectativas.....	34
Recursos disponibles.....	34
Recursos necesarios.....	35
Resultados.....	35
Análisis y discusión de resultados.....	43
Conclusiones.....	45
Limitaciones.....	47
Futuras directrices.....	48
Referencias.....	48
Anexos.....	50

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
DIRECCION GENERAL ADJUNTA MÉDICA
LICENCIA SANITARIA NO. 13 AM 09 005 015
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: CORRELACIÓN CLÍNICA,
IMAGENOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA EN 78 CASOS**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Tipo de investigación: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico

Estudio retrospectivo con expedientes, estudios de imagen e Informes
anatomopatológicos

Tipo de financiamiento: no se contó con financiamiento en este estudio

Tipo de apoyo: recursos existentes en el hospital (expedientes, informes de
estudios de imagen, informes anatomopatológicos y laminillas)

La enfermedad trofoblástica gestacional está constituida por un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común derivarse de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta.

La enfermedad trofoblástica gestacional se divide en tres grupos: las enfermedades molares, las neoplasias trofoblásticas y las lesiones trofoblásticas no molares. El primer grupo corresponde a la mola completa, parcial e invasiva; el segundo a el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor trofoblástico epitelioide y el tercero está representado por el nódulo o placa del sitio placentario y sitio placentario exagerado¹.

Una característica que tienen en común este tipo de enfermedades es que son altamente quimiosensibles, por lo que con un adecuado diagnóstico tienen altas tasas de curación lo que les confiere un buen pronóstico.

El objetivo de este estudio es analizar las características anatomopatológicas diagnosticadas con el espectro de enfermedad trofoblástica gestacional en las piezas de patología quirúrgica un período de cuatro años en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM). Así como correlacionar el diagnóstico clínico, imagenológico e histopatológico inicial.

Para ello se hará el análisis de datos obtenidos en expedientes, en estudios de imagen y en reportes de anatomía patológica del HGM en los años comprendidos de 2014 a 2018.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad trofoblástica gestacional, mola hidatiforme, tumor trofoblástico, lesiones trofoblásticas no neoplásicas

ANTECEDENTES

Historia

En 1564, en España, Cristobal de Vega hizo la primera descripción de la mola hidatiforme.

En 1839 Cruveihier describió la mola parcial.

En 1856 Hertig y cols. Describieron que la enfermedad molar era un continuo evolutivo que inicia con la mola parcial, continúa con la mola completa, a la invasiva y culmina con el coriocarcinoma.

En 1977 Jakii y cols. Determinaron el origen paterno de la mola completa.

En 1979 la Sociedad Internacional para el estudio de las Neoplasias Trofoblásticas realizó una clasificación por estadios clínicos aceptada por la OMS, la FIGO y la SEGO en: mola o embarazo molar con bajo o alto riesgo y enfermedad trofoblástica persistente en IV estadios con y sin metástasis y de alto o bajo riesgo.

En 1980 Surwit y Hammond realizaron una clasificación clínica, pronóstica y terapéutica de la enfermedad trofoblástica: de evolución benigna representada por la mola hidatídica y de evolución maligna que incluía la mola invasora o coriocarcinoma destruens y el coriocarcinoma no metastásico y metastásico de buen y mal pronóstico.

En 1985 Marchand hizo una clasificación no neoplásica en: mola vesicular o hidatiforme, mola destruens y corioepitelioma

En 1889 Saenger hizo la primera clasificación en tres tipos de neoplasias: sarcoma decidual o deciduocelular sin participación visible de los elementos coriales y formas intersticiales destructivas.

Clasificación actual

La Organización Mundial de la Salud¹ (OMS, 2003) clasificó la enfermedad trofoblástica gestacional en:

- Mola hidatiforme completa o parcial.
- Mola hidatiforme invasiva.

- Coriocarcinoma.
- Tumor trofoblástico del lecho placentario.
- Lesiones trofoblásticas diversas.
 - Reacción exagerada del lecho placentario.
 - Nódulos y placas del lecho placentario
- Lesiones trofoblásticas no clasificadas.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia² (FIGO, 2015) recomendó el Índice pronóstico para tumores trofoblásticos gestacionales y los clasificó en casos de bajo riesgo, que tienen una suma de 6 ó menos, y casos de alto riesgo con suma de 7 ó más.

Factores pronósticos	Escala pronóstica			
	0	1	2	4
Edad	<40	≥40	–	–
Antecedentes gravídicos	Mola	Aborto	Termino	–
Intervalo en meses desde el ultimo evento gravídico	<4	4 – 6	7 – 12	>12
Valor sérico pretratamiento HCG (IU/L)	<10 ³	10 ³ – <10 ⁴	10 ⁴ – <10 ⁵	≥10 ⁵
Tamaño del tumor (incluyendo útero)	<3 cm	3 – 5 cm	>5 cm	–
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	–	1 – 4	5 – 8	>8
Quimioterapia	–	–	Un fármaco	2 o más fármacos

Existen múltiples clasificaciones vigentes, que se basan en la histología y en otros parámetros como clínica, estudios de laboratorio, análisis citogenético que no se mencionarán en este trabajo.

La importancia de una clasificación adecuada de la enfermedad trofoblástica gestacional es que del diagnóstico dependen el tratamiento y el pronóstico de las pacientes³.

MARCO TEÓRICO

MOLA COMPLETA

Definición: degeneración hidrópica de vellosidades coriales, hiperplasia trofoblástica difusa con atipia difusa y marcada del trofoblasto en el sitio de implantación molar con ausencia de tejido embrionario o fetal³.

Morfología macroscópica: se observan cúmulos de vesículas con aspecto de “racimos de uvas” con ausencia partes fetales.

Morfología microscópica: hay ausencia de tejido embrionario, se observa edema de las vellosidades coriónicas difuso, hiperplasia trofoblástica difusa, puede haber inclusiones trofobásticas del estroma, así como atipia marcada en el sitio de implantación del trofoblasto.

Estudios de imagen: en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas “en tormenta de nieve”, sin presencia de feto; se pueden observar masas anexiales correspondientes con quistes tecaluteínicos bilaterales y multiloculares²⁰.

Estudios de laboratorio: hay presencia de altos niveles de Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) subunidad B posterior al pico fisiológico que ocurre entre la semana 9 y 14 de gestación¹⁰.

Clínica: aparece como sangrado genital, se asocian hiperémesis gravídica, preeclampsia de aparición precoz o hipertiroidismo. En la exploración física hay aumento del tamaño uterino¹².

Eventos gestacionales asociados: hay mayor riesgo si hubo un embarazo molar previo⁴

Tratamiento: con paridad no satisfecha se realiza evacuación aspiración manual endouterina (AMEO) o legrado uterino instrumental (LUI) y con paridad satisfecha se realiza histerectomía en bloque, en caso de persistencia se administra quimioterapia¹⁵.

Pronóstico: diez veces más riesgo de un embarazo molar subsecuente y riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente de hasta el 20%¹⁶.

Inmunohistoquímica: negatividad para p57¹⁰.

Estudios moleculares: cariotipo usual 46 XX y 46 XY. Es el resultado de la fecundación de un ovocito con un núcleo inactivo por un espermatozoide haploide, se realiza una reduplicación de los propios cromosomas o en un menor porcentaje un ovocito inactivo es fecundado por dos espermatozoides haploides⁵

MOLA PARCIAL

Definición: hiperplasia trofoblástica focal con variabilidad en el tamaño de las vellosidades con edema, con atipia focal y leve del trofoblasto en el sitio de implantación con presencia de tejido embrionario o fetal.

Morfología macroscópica: placenta con desarrollo normal con cúmulos de vesículas, puede haber embrión o feto casi siempre con anomalías morfológicas.

Morfología microscópica: Presencia de tejido fetal o embrionario, con glóbulos rojos nucleados en los capilares vellosos o saco gestacional, edema hidrópico de las vellosidades coriónicas de manera focal, hiperplasia trofoblástica de manera focal, presencia de festoneado de las vellosidades coriónicas, ausencia de inclusiones trofoblásticas del estroma, atipia moderada en el sitio de implantación del trofoblasto

Estudios de imagen: en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas con presencia de feto o partes fetales, se observan masas anexiales correspondientes con quistes tecaluteínicos bilaterales y multiloculares²¹.

Clínica: se manifiesta de forma más tardía a la mola completa a finales del primer trimestre y a lo largo del segundo, se presenta como amenaza de aborto, el útero suele corresponder o ser menor que el tiempo de amenorrea¹².

Eventos gestacionales asociados: mayor riesgo con antecedente de embarazo molar previo.

Tratamiento: evacuación mediante AMEO o LUI y con paridad satisfecha histerectomía en bloque conservando ovarios; histerectomía cuando en donde el tamaño fetal no permite AMEO, quimioterapia postevacuación^{6,7}.

Pronóstico: el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente es de hasta 5.65%¹⁶

Inunohistoquímica: p57 positivo en células estromales vellosas y del citotrofoblasto

Patología molecular: cariotipo triploide o aneuploide con trisomía cromosómica. Es el resultado de la fertilización de un ovocito activo por un espermatozoide duplicado o por dos espermatozoides^{8,9}

MOLA INVASIVA

Definición: lesión localmente invasora, que rara vez provoca metástasis, caracterizada por invasión local del miometrio sin involucrar al estroma endometrial.

Morfología macroscópica: se observan vesículas molares en la cavidad endometrial, miometrio o tejido extrauterino adyacentes; hay diseminación extrauterina a pulmones, vagina y ligamento ancho en el 20% de los casos.

Morfología microscópica: Vellosidades coriónicas dismórficas y proliferación de trofoblasto extraviloso atípico con penetración en la profundidad del miometrio, a los vasos sanguíneos o tejidos extrauterinos, ausencia de decidua interviniente.

Eventos gestacionales asociados: se diagnostica comúnmente después de la evacuación primaria de una mola completa o parcial de mola completa o parcial⁴.

Estudios de imagen: en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas con invasión al miometrio, en el ultrasonido doppler se observa incremento en la vascularización²⁰.

Estudios de laboratorio: presenta elevación persistente de HCG¹⁰.

Clínica: se presenta comúnmente como sangrado transvaginal¹².

Tratamiento: la quimioterapia es efectiva con tasas de curación del 80%⁶.

Pronóstico: 25% desarrollan coriocarcinoma o neoplasia del sitio placentario⁴.

Inmunohistoquímica: no es específica

Estudios moleculares: suelen corresponder a las mismas alteraciones de la mola completa¹¹.

CORIOCARCINOMA

Definición: tumor maligno del epitelio trofoblástico, compuesto por sincicio y citotrofoblasto anaplásico que puede provocar metástasis en sitios distantes.

Morfología macroscópica: masas oscuras, voluminosas, destructivas, simples o múltiples en el útero con hemorragia central extensa y una cantidad variable de necrosis; hay invasión vascular temprana con metástasis hacia el pulmón, vagina, cerebro, riñón, hígado y aparato gastrointestinal.

Morfología microscópica: proliferación trimórfica de sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio con ausencia de vellosidades coriónicas. Es característica un área central de tejido necrótico rodeada por un anillo periférico de tejido tumoral, que invade y metástasis hematógenas¹².

Estudios de imagen: se recomienda realizar tele de tórax para la búsqueda de metástasis, la tomografía computada o la resonancia magnética sirven para determinar el grado de afección uterina y detectar la presencia de metástasis.

Clínica: el síntoma más común es sangrado transvaginal; las metástasis a menudo pueden provocar hemorragia¹².

Eventos gestacionales asociados: el 50% se diagnostica después de un embarazo de término, el 25% después de un embarazo molar⁴.

Estudios de laboratorio: elevación de HCG más allá de las seis semanas posterior a la gestación¹⁰.

Tratamiento: quirúrgico, en enfermedad metastásica toracotomía, resección hepática y craniectomía indicados cuando hay metástasis solitarias o hemorragia⁶.

Pronóstico: el pronóstico es bueno con el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado y es peor en estadios avanzados con factores de mal pronóstico como presencia de metástasis.

Inmunohistoquímica: positividad para citoqueratinas AE1/AE3 y alto Ki67 (mayor al 90%), en sinciciotrofoblasto es positivo fuerte para HCG y en el citotrofoblasto la reactividad es variable, las células trofoblásticas intermedias son positivas para HLA-G y MUC 4. La neoplasia es negativa para PLAP⁸.

Estudios moleculares: cariotipos altamente complejos con amplificación recurrente de 7p y eliminación de 8p. La presencia exclusiva de alelos maternos sirve para diferenciar coriocarcinoma gestacional de coriocarcinoma no gestacional¹¹.

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO

Definición: tumor extremadamente raro (menos de 300 casos publicados en la literatura), originado en el sitio de implantación de la placenta que deriva de células del trofoblasto intermedio¹³.

Morfología macroscópica: tumor que puede ser polipoide que se extiende hacia la cavidad uterina o muestra un crecimiento miometrial endofítico, con áreas de hemorragia y necrosis, la invasión se extiende a la serosa uterina y en pocas ocasiones a los anexos¹⁷.

Morfología microscópica: se observan láminas de células del trofoblasto intermedio con atipia marcada, en la periferia las células tumorales dispersas infiltran las fibras musculares del miometrio con invasión a los vasos sanguíneos y reemplazo de las paredes vasculares del miometrio, se observa material extracelular fibrinoide, puede haber presencia de necrosis, no se identifican vellosidades coriales¹⁷.

Clínica: no hay una presentación clínica habitual, muestra signos como amenorrea o hemorragia transvaginal anormal, dolor abdominal o aumento del tamaño uterino¹³.

Eventos gestacionales asociados: ocurren tras cualquier suceso gestacional.

Exámenes de laboratorio: secreción de lactógeno placentario y pequeñas cantidades de fracción beta de gonodotropina coriónica humana, asociado a policitemia o eritrocitosis, síndrome nefrótico o virilización.

Inmunohistoquímica: gran cantidad de células productoras de HPL, HCG focal, MUC 4, GATA 3 y Ki67 del 10% al 30%. Es negativo para PLAP⁸.

Tratamiento: quirúrgico con histerectomía, ya que es quimiorresistente⁶.

Pronóstico: del 25% al 30% desarrollan recurrencia y el riesgo de mortalidad puede llegar hasta el 15%¹⁶.

Estudios moleculares: cariotipo complejo y falta de aberraciones moleculares recurrentes¹¹.

NÓDULO O PLACA DE SITIO PLACENTARIO

Definición: lesión no neoplásica de trofoblasto intermedio.

Morfología macroscópica: nódulo pequeño, bien circunscrito, de color amarillo o café, hemorrágico en el endometrio o miometrio superficial.

Morfología microscópica: nódulos de bordes lobulados compuestos de trofoblasto intermedio en nidos o células sueltas en una matriz extracelular, con baja actividad mitótica.

Inmunohistoquímica: p63, PLAP, inhibina, EMA y vk 18, Ki67 menor a 10%, HPL focal. HCG, ciclina E y MUC 4 negativas⁸.

Clínica: incidental, en algunos casos metrorragia.

Eventos gestacionales asociados: no hay asociación con recurrencia local o progresión a otros tipos

Estudios de laboratorio: no hay estudios de laboratorio específicos.

Tratamiento: LUI⁶.

Pronóstico: No se han reportado recurrencia o progresión.

Patología molecular: no es específica.

TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE

Definición: tumor raro (110 casos publicados) derivado de trofoblasto intermedio de tipo coriónico neoplásico¹⁷.

Morfología macroscópica: nódulos o masa hemorrágicas que infiltran las estructuras circundantes, se observa hemorragia y necrosis; se puede observar ulceración y formación de fístulas¹³.

Morfología microscópica: circunscrito, focalmente infiltrante en la periferia, nidos tumorales de células monomórficas asociadas a material fibrilar con necrosis geográfica, es común ver calcificación, se observan células de trofoblasto intermedio de tipo coriónico con células estromales descidualizadas¹⁷.

Estudios de imagen: es inespecífico de otras formas de enfermedad trofoblástica, está compuesto por nódulos que son infiltrantes a estructuras vecinas.

Estudios de laboratorio: elevación leve de la fracción beta de HCG en suero¹⁸.

Clínica: crecimiento lento con hemorragia transvaginal o amenorrea.

Eventos gestacionales asociados: La mayoría de los casos suele verse después de embarazo a término y en menor número después de tumor trofoblástico gestacional previo o aborto espontáneo¹⁴.

Tratamiento: histerectomía en estadios precoces y con quimioterapia en estadios avanzados.

Pronóstico: las metástasis ocurren en el 25% de los casos y la mortalidad es de 10%. La supervivencia varía si es limitado al útero y disminuye si hay metástasis¹⁴.

Inmunohistoquímica: expresión difusa de HLA-G, p63, inhibina, ciclina E y GATA, focalmente positivo a hPL y Ki 67 del 10%. Es negativo para HCG⁸.

Estudios moleculares: la mayoría no tienen complemento del cromosoma Y⁹.

SITIO PLACENTARIO EXAGERADO

Definición: forma benigna de lesión trofoblástica caracterizada por infiltración exuberante del miometrio por trofoblasto intermedio en el lugar de implantación.

Morfología macroscópica: se observa invasión extensa del endometrio y miometrio en el lugar de implantación³.

Morfología microscópica: infiltración de endometrio y miometrio por trofoblasto intermedio en el lugar de la implantación, las glándulas endometriales y las arteriolas espirales pueden mostrar engrosamiento, no se observan necrosis ni mitosis.

Estudios de imagen: ultrasonido obstétrico con cavidad uterina ocupada por restos ecográficos heterogéneos que pueden llegar hasta la serosa con vascularización Prominente^{20,21}.

Estudios de laboratorio: concentraciones inferiores de la fracción beta de HCG.

Clínica: puede ser un hallazgo, puede asociarse a hemorragia relacionada a traumatismo.

Evento gestacional asociado: observado en abortos y posterior a embarazo de término.

Tratamiento: LUI o ablación endometrial en casos de paridad no satisfecha o histerectomía en casos de paridad satisfecha¹⁵.

Pronóstico: resolución posterior a legrado, no es necesario seguimiento posterior.

Inmunohistoquímica: positividad para hPL, MUC 4, HLA-G y CK 18, débil para inhibina. Negativo para HCG, PLAP y Ki67⁸.

Estudios moleculares: no existen estudios específicos descritos hasta ahora²².

Para el adecuado diagnóstico el Colegio Americano de Patólogos (CAP, 2017)² recomienda el uso del siguiente panel de inmunohistoquímica para los casos donde exista duda diagnóstica:

	Nódulo de sitio placentario	Tumor trofoblástico de sitio placentario	Tumor trofoblástico epitelióide	Coriocarcinoma
Mel-Cam (CD146)	0%-2%	75%-100%	0%-2%	6%-75%
HPL	0%-2%	25%-75% ^{##}	0%-2%	Positivo
β-HCG	0%-25%	0%-25% ^{###}	0%-25%	Positivo
P63	>50%-75%	Negativo	<25% up to 75% [^]	<25%
Ki-67 (MIB-1)	3%-10%	>10%	>10%	69 ± 20%
Cyclin E	Focal		>50%	

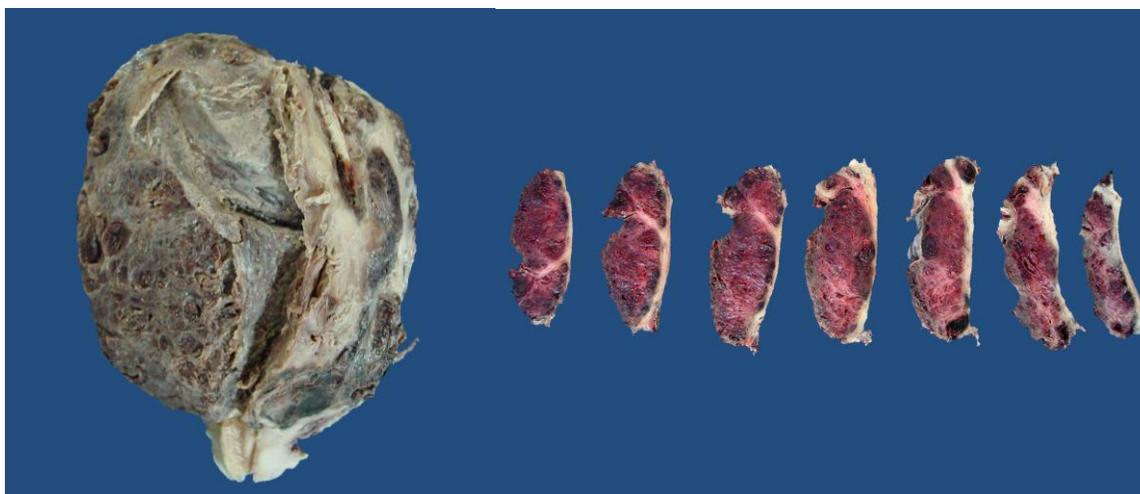


Imagen macroscópica. Superficie de corte coronal de útero y cérvix donde se observa infiltración extensa de la neoplasia que forma nódulos vascularizados y con necrosis. Superficies seriadas de cortes longitudinales de útero donde se observan los bordes infiltrantes de coriocarcinoma.



Útero aumentado de volumen con miometrio heterogéneo por presencia de ecos de alto y bajo nivel en su interior con evidencia de microvesículas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Algunas de las enfermedades del espectro de enfermedad trofoblástica gestacional son de baja incidencia y prevalencia, por lo que no son bien conocidas tanto por el clínico como por el patólogo⁵.

La presentación clínica suele ser heterogénea, lo que en ocasiones convierte en un reto distinguirlas de los diferentes tipos de neoplasias trofoblásticas, además existen similitudes imagenológicas por lo que es determinante para el médico tratante el estudio histopatológico para la confirmación del diagnóstico definitivo ya que de ello depende el tratamiento y el pronóstico de las pacientes.

El diagnóstico patológico ha tenido una gran variación en las clasificaciones para este conjunto de enfermedades, por lo que en algunos casos es difícil clasificarlas con las tinciones habituales y es necesaria la interpretación de estudios de inmunohistoquímica para un algoritmo diagnóstico correcto.

JUSTIFICACIÓN

Hay pocos estudios en los que exista una correlación del diagnóstico histopatológico basado en la morfología con el diagnóstico presuntivo basado en la clínica, así como con la impresión diagnóstica de los estudios de imagen. Debido a que el cuadro clínico y los datos imagenológicos de los diferentes tipos de enfermedad trofoblástica son similares entre sí, el diagnóstico clínico presuntivo en algunos casos generalmente difiere del diagnóstico histopatológico.

No existe uniformidad en la clasificación histopatológica de la enfermedad trofoblástica en el HGM.

HIPÓTESIS

El diagnóstico clínico y el imagenológico diferirá del diagnóstico histopatológico en algunos casos de esta serie.

HIPÓTESIS NULA

El diagnóstico histopatológico será el mismo diagnóstico dado por la clínica o por los estudios de imagen en todos los casos

$H_0 = \text{diagnóstico histopatológico} = \text{diagnóstico clínico} = \text{diagnóstico imagenológico}$

HIPÓTESIS ALTERNA

El diagnóstico histopatológico diferirá del diagnóstico dado por la clínica o por los estudios de imagen en algunos casos

$H_1 = \text{diagnóstico histopatológico} \neq \text{diagnóstico clínico} \neq \text{diagnóstico imagenológico}$

OBJETIVOS

Realizar una reclasificación histopatológica de la enfermedad trofoblástica gestacional en material de patología quirúrgica según los criterios de la OMS.

Aplicar un índice pronóstico con la escala de FIGO modificada por la OMS y correlacionarla con el seguimiento clínico.

Correlacionar los diagnósticos histopatológicos de enfermedad trofoblástica gestacional con el diagnóstico clínico e imagenológico en los casos estudiados en un periodo de 5 años en el Servicio de Patología del HGM.

Objetivos secundarios

Encontrar variables ya sea histológicas o clínicas no descritas en la literatura que modifiquen el comportamiento de la enfermedad.

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo

POBLACIÓN

Casos obtenidos del archivo de patología quirúrgica del HGM en el periodo de 2012 a 2018.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

118 casos que cuentan con expediente clínico, estudio de imagen, laminillas y/o bloques de parafina obtenidos de pacientes diagnosticadas con algún tipo de enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital General de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con el diagnóstico de: embarazo molar, mola hidatiforme completa, mola hidatiforme incompleta, mola hidatiforme persistente, mola invasora, coriocarcinoma gestacional, coriocarcinoma en cavidad endometrial, coriocarcinoma en endometrio, tumor trofoblástico de sitio placentario y enfermedad trofoblástica gestacional en el periodo comprendido entre los años 2012 a 2018 y que cuenten con expediente clínico y estudio de imagen.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos que aunque se tengan diagnóstico presuntivo de enfermedad trofoblástica gestacional, el diagnóstico final no se haya corroborado.

Casos que no cuenten con estudios de imagen o de laboratorio

Casos que no se cuenten con el expediente clínico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes tratadas en el hospital que no cuenten con número de expediente y por ende no se pueda obtener el acceso a su historial médico.

VARIABLES CLÍNICAS

- Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del envío de la muestra al Servicio de Patología Quirúrgica
- Antecedente gravídico: embarazo de término, aborto o embarazo ectópico
- Intervalo: tiempo transcurrido entre el último antecedente gravídico y el diagnóstico de la enfermedad
- Tumor mayor: Tamaño del tumor primario
- Metástasis: lesión que no tiene continuidad con la lesión principal o se encuentra en otros órganos a distancia del primario
- Efecto de tratamiento: remisión, mejoría, fallo
- Exámenes de Laboratorio: niveles séricos de la subunidad beta de HCG y lactógeno placentario
- Gabinete: ultrasonido, tomografía o resonancia magnética pélvicas
- Diagnóstico presuntivo: impresión diagnóstica emitida por el médico clínico
- Diagnóstico histopatológico: emitido por el servicio de Anatomía Patológica
- Inmunohistoquímica: reactivos evaluados HPL, HCG
- Sobrevida: tiempo de vida posterior al diagnóstico
- Evolución: Remisión, persistencia, progresión
- Clínica: signos y síntomas como sangrado transvaginal o aumento de volumen abdomino-pélvico

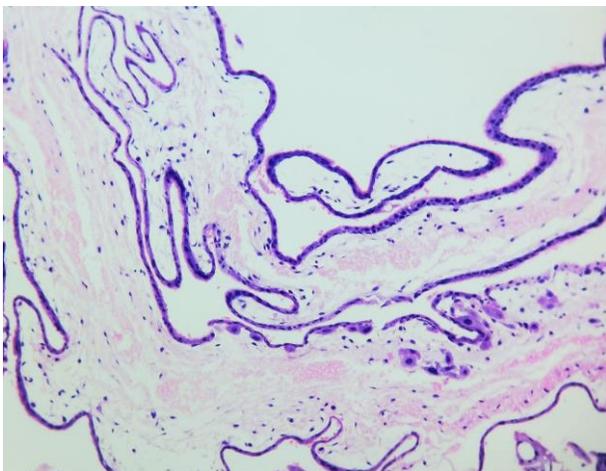
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del envío de la muestra al Servicio de Patología	Años	Cuantitativa
Antecedentes obstétricos	embarazo de término, aborto o embarazo ectópico	Número de eventos	Cuantitativa
Intervalo	Número de meses transcurridos entre el último antecedente gravídico y el diagnóstico de la enfermedad	Meses	Cuantitativa
Tumor mayor	Tamaño del tumor medido en centímetros	Centímetros	Cuantitativa
Metástasis	lesión que no tiene continuidad con la lesión principal o se encuentra en otros órganos a distancia del primario	Presencia o ausencia	Cualitativa
Efecto del tratamiento	remisión, mejoría, fallo	Remisión, mejoría o fallo	Cuantitativa
Laboratorio	Niveles séricos de hPL, hCG	Mg/dL	Cuantitativa
Gabinete	ultrasonido, tomografía o resonancia magnética pélvicas	Interpretación	Cuantitativa
Diagnóstico presuntivo	impresión diagnóstica emitida por el médico	Diagnóstico	Cualitativa

	clínico		
Diagnóstico histopatológico	reporte emitido por el Servicio de Patología Quirúrgica	Diagnóstico	Cualitativa
Inmunohistoquímica	hPL, hCG,	Positiva o Negativa	Cualitativa
Sobrevida	meses de vida posterior al diagnóstico	Meses	Cuantitativa
Evolución	Remisión, persistencia, progresión	Remisión, persistencia, progresión	Cualitativa
Clínica	sangrado transvaginal, aumento de volumen abdominopélvico	Signos o síntomas	Cualitativa

VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

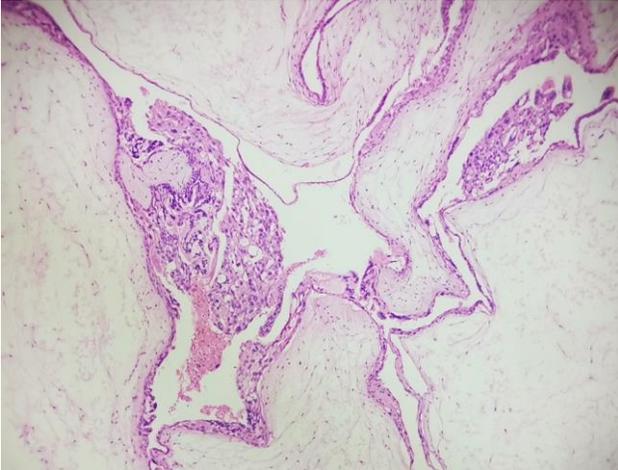
Vellosidades coriales

Estructuras con forma vellosa que forman parte de la barrera placentaria cuya función es el intercambio entre la sangre materna y la fetal, constituidos por epitelio simple que recubre una cisterna

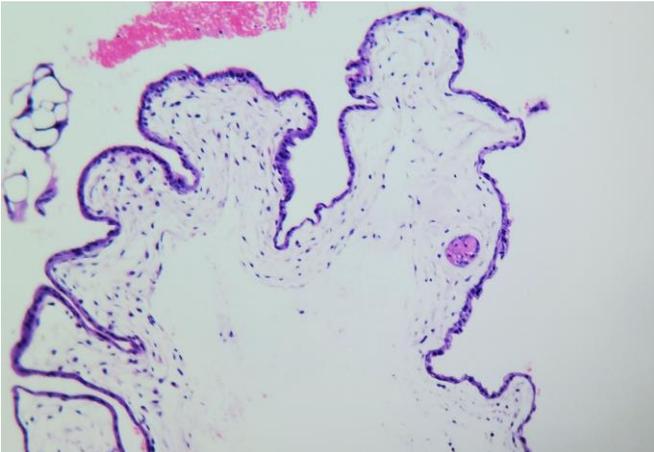


Degeneración hidrópica

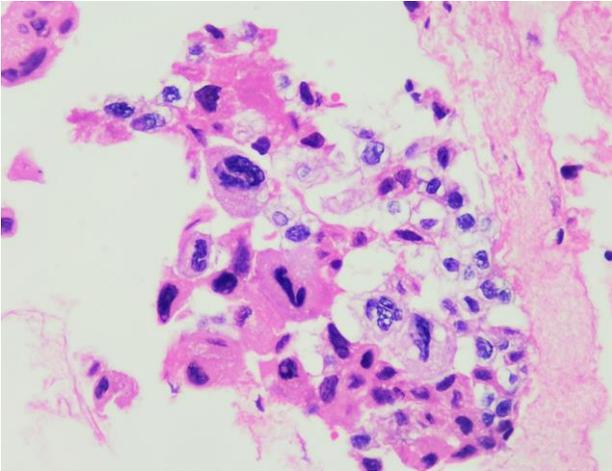
Alteración de las vellosidades coriales que incluye cambios celulares e intersticiales reversibles que incluyen tumefacción, edema, degeneración hialina y vacuolación

**Dismorfia de vellosidades**

Alteración en la forma de las vellosidades cuyos bordes se vuelven festoneados, con grandes invaginaciones. Se incluyeron cambios como vellosidades vascularizadas y con eritrocitos nucleados en las cisternas.

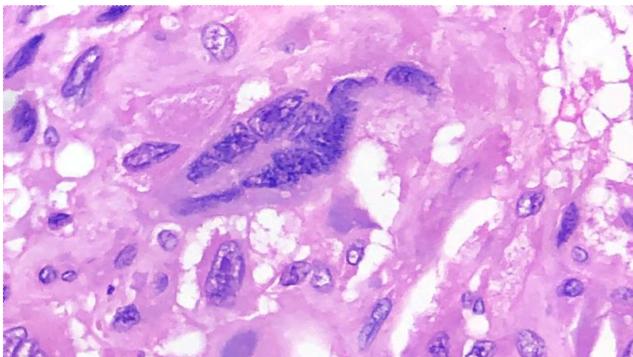
**Hiperplasia del citotrofoblasto**

Aumento en el número de las células del citotrofoblasto constituido por células de bordes bien definidos con citoplasma eosinófilo abundante con núcleo único y nucléolos evidentes



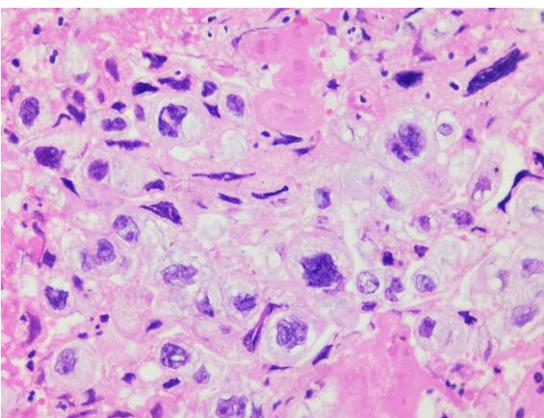
Hiperplasia del sinciciotrofoblasto

Aumento en el número de las células del sinciciotrofoblasto constituido por células de bordes celulares poco definidos, núcleos hiper cromáticos únicos o múltiples



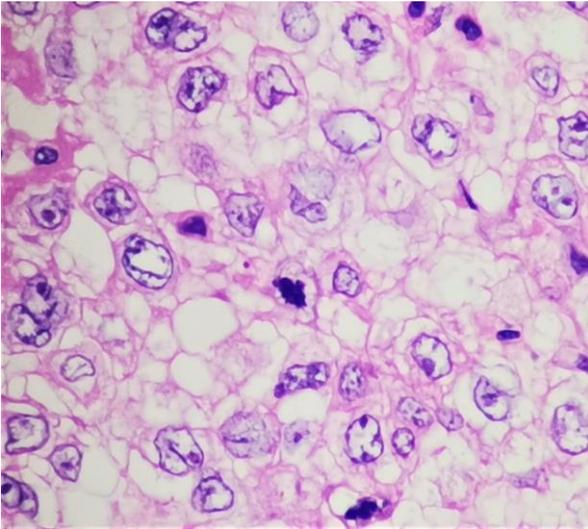
Atipia

Cambios en la forma y tamaño de la célula y de los núcleos, con contornos irregulares amorfos

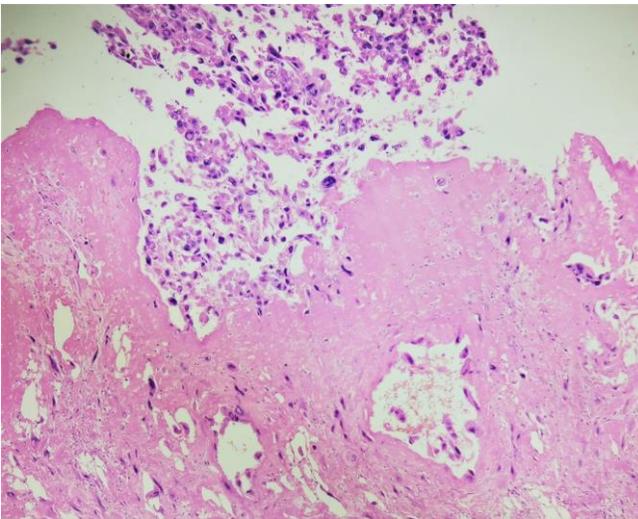


Mitosis

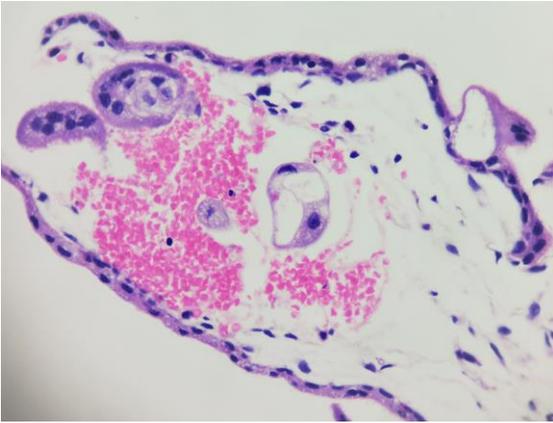
Núcleos hipercromáticos en cualquiera de las fases de división celular

**Necrosis**

Patrón morfológico de muerte celular, se incluye la necrosis coagulativa identificada por la conformación eosinófila del tejido

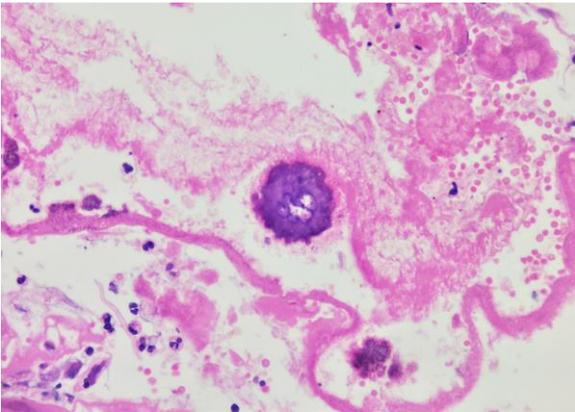
**Seudoinclusiones**

Plegamiento de la membrana de las vellosidades coriales en la cisterna, no es una inclusión verdadera



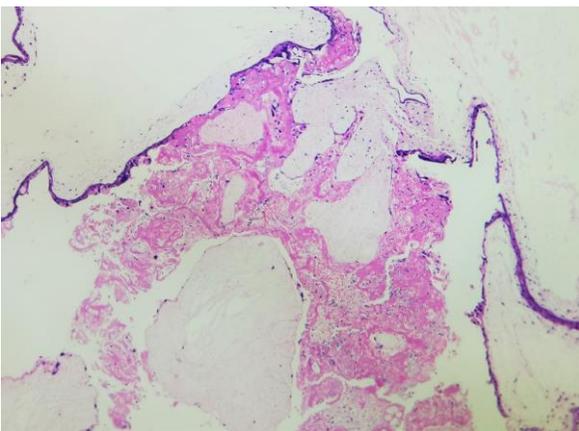
Calcificaciones

Material compuesto por calcio identificado por material basófilo acelular que puede estar o no laminado



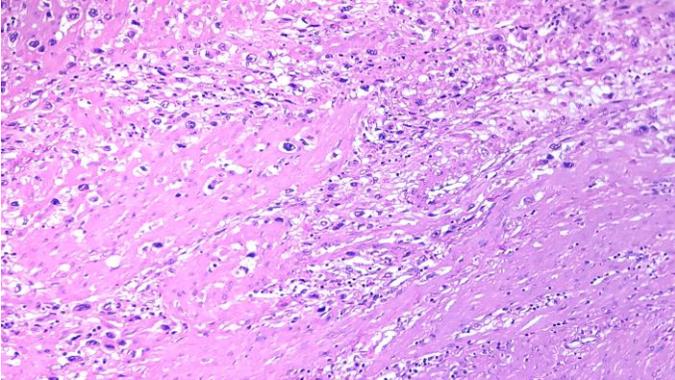
Material extracelular fibrinoide

Material acelular eosinófilo de apariencia fibrilar

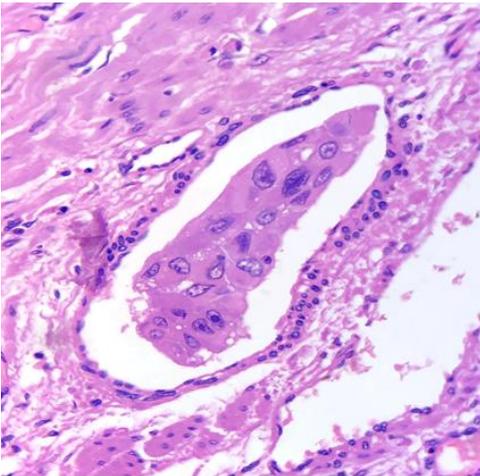


Bordes

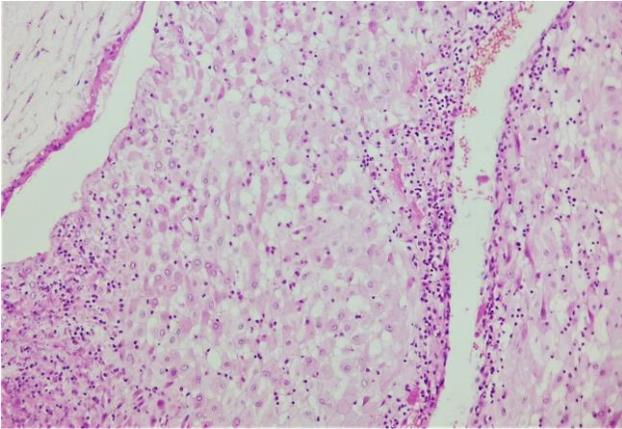
Forma de unión de la lesión con el tejido aledaño, puede ser definido, empujante o infiltrante

**Permeación**

Células cohesivas incluidas dentro la luz de los vasos linfáticos, venosos o arteriales

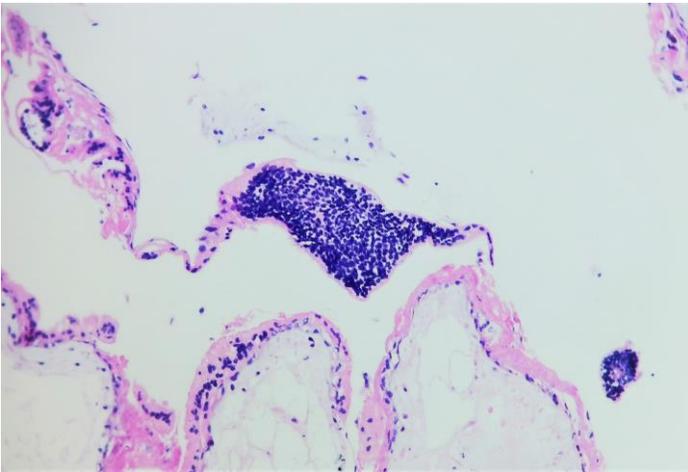
**Decidua**

Cambio del tejido endometrial que da lugar a células grandes con abundante citoplasma eosinófilo de apariencia balonoide



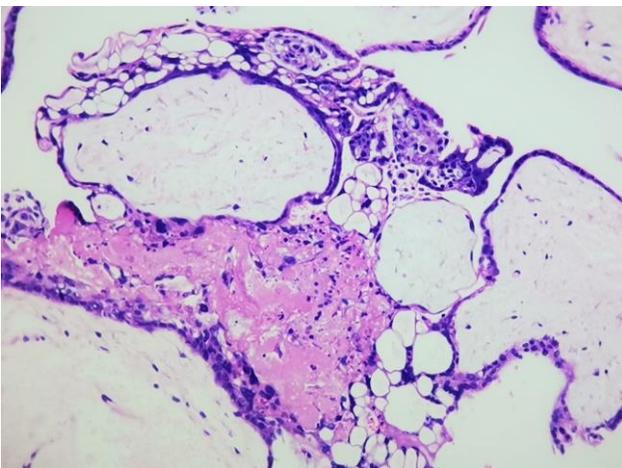
Tejido fetal

Tejido maduro de cualquier capa embrionaria o células blastemales



Tejido placentario

Tejido de membranas placentarias que se observan con apariencia vacuolada



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Vellosidades coriales	Estructuras con forma vellosa contituidos por epitelio simple que recubre una cisterna	Presencia /Ausencia	Nominal
Degeneración hidrópica	Alteración de las vellosidades coriales que incluye cambios celulares e intersticiales reversibles que incluyen tumefacción, edema y vacuolación	Difusa o focal	Ordinal
Dismorfia de vellosidades	Alteración en la forma de las vellosidades cuyos bordes se vuelven festoneados, con grandes invaginaciones. Se incluyeron cambios como las vellosidades vascularizadas y con eritrocitos	Difusa o focal	Ordinal

	nucleados en las cisternas		
Hiperplasia del citotrofoblasto	Aumento en el número de las células del citotrofoblasto constituido por células de bordes bien definidos con citoplasma eosinófilo abundante con núcleo único y nucléolos evidentes	Presente o ausente	Nominal
Hiperplasia del sincitiotrofoblasto	Aumento en el número de las células del sincitiotrofoblasto constituido por células de bordes poco definidos, núcleos hipercromáticos únicos o múltiples	Presente o ausente	Nominal
Atipia celular	Cambios en la forma y tamaño de la forma celular y de los núcleos, con contornos irregulares amorfos	Leve, moderada o severa	Ordinal

Mitosis	Núcleos hiper Cromáticos en cualquiera de las fases de división celular	Números	Discontinua
Necrosis	Patrón morfológico de muerte celular, se incluye la necrosis coagulativa identificada por la conformación eosinófila del tejido	Porcentaje	Discontinua
Inclusiones	Plegamiento de la membrana de las vellosidades coriales en la cisterna, no es una inclusión verdadera	Presente o ausente	Nominal
Calcificaciones	Material compuesto por calcio identificado por material basófilo acelular que puede estar o no laminado	Presente o ausente	Nominal

Material extracelular fibrinoide	Material acelular eosinófilo de apariencia fibrilar	Presente o ausente	Nominal
Bordes	Forma de unión de la lesión con el tejido aledaño	Definido, empujante o infiltrante	Ordinal
Permeación	Células cohesivas incluídas dentro la luz de los vasos linfáticos, venosos o arteriales	Presente o ausente	Nominal
Decidua	Cambio del tejido endometrial que da lugar a células grandes con abundante citoplasma eosinófilo de apariencia balonoide	Presente o ausente	Nominal
Tejido fetal	Tejido maduro de cualquier capa embrionaria o células blastemales	Presente o ausente	Nominal
Tejido placentario	Tejido de membranas placentarias que se observan con apariencia vacuolada	Presente o ausente	Nominal

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DESCRITAS POR TIPO DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

Mola completa

- Ausencia de tejido embrionario
- Degeneración hidrópica de vellosidades coriales (edema) de forma difusa
- Hiperplasia trofoblástica difusa
- Inclusiones trofoblásticas del estroma
- Atipia en el sitio de implantación del trofoblástico

Mola parcial

- Presencia de tejido fetal o embrionario
- Eritrocitos nucleados en los capilares vellosos o saco gestacional
- Edema hidrópico de vellosidades coriónicas de manera focal
- Hiperplasia trofoblástica focal
- Festoneado de vellosidades coriónicas
- Ausencia de inclusiones trofoblásticas del estroma
- Atipia marcada en el sitio de implantación del trofoblasto

Mola invasiva

- Vellosidades coriónicas dismórficas
- Proliferación de trofoblasto extravelloso atípico
- Penetración de vellosidades atípicas en el miometrio o tejido extrauterino
- Penetración de vellosidades atípicas en los vasos sanguíneos
- Ausencia de decidua en el sitio de penetración miometrial

Coriocarcinoma

- Ausencia de vellosidades coriónicas
- Proliferación trimórfica: sinciotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio
- Necrosis central
- Invasión a miometrio o tejidos extrauterinos

- Infiltración vascular
- Metástasis

Tumor trofoblástico del sitio placentario

- Trofoblasto intermedio con atipia marcada
- Infiltración a miometrio
- Invasión vascular
- Material extracelular fibrinoide
- Necrosis
- Ausencia de vellosidades coriales

Nódulo o placa del sitio placentario

- Nódulo de bordes definidos
- Trofoblasto intermedio en nidos o células sueltas
- Matriz extracelular
- Baja actividad mitótica

Tumor trofoblástico epitelioides

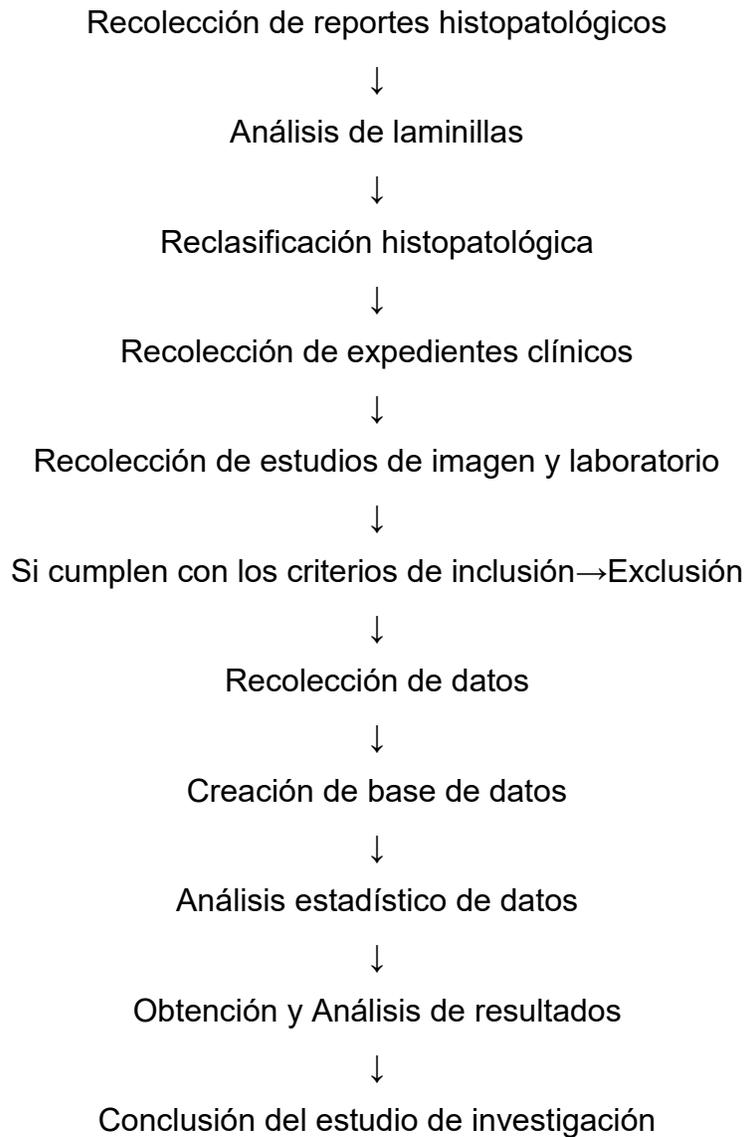
- Lesión circunscrita
- Periferia con infiltración focal
- Células monomórficas
- Material fibrilar
- Necrosis geográfica
- Calcificaciones
- Trofoblasto intermedio
- Células estromales decidualizadas

Sitio exagerado placentario

- Trofoblasto intermedio
- Infiltrado endometrial y miometrial
- Engrosamiento de arteriolas espirales
- Sin necrosis
- Sin mitosis

PROCEDIMIENTOS

Revisión de expediente, revisión de reportes imagenológicos en sistema Pax, revisión de reporte histopatológico y revisión microscópica de laminillas H-E e inmunohistoquímica.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará mediante los programas Excel y SPSS.

Se hará la distribución de diagnósticos histopatológicos, imagenológicos y clínicos mediante porcentajes.

Se llevarán a cabo las comparaciones entre diagnóstico patológico y cada una de las variables histológicas mediante Comparación de Medios.

Se realizará la comparación de las variables clínicas e histológicas con el comportamiento clínico a través de Chi Cuadrada.

Se realizará la comparación entre el comportamiento clínico con los criterios de la FIGO, inicialmente entre bajo y alto riesgo, y posteriormente entre la sumatoria, la comparación se realizará mediante la prueba de Chi cuadrada.

Se compararán los diagnósticos histopatológicos con los clínicos y los imagenológicos mediante ambas técnicas estadísticas.

Se corroborará la significancia estadística con el valor p de cada resultado.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Al manejar información retrospectiva (expedientes clínicos y reportes) se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad.

La información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación

RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS

La aplicación de resultados es de importancia para los ginecólogos, imagenólogos y anatomopatólogos, así como para los médicos de primer contacto.

Mediante este estudio se pretende realizar la tesis para la obtención de grado académico (Especialidad en Anatomía Patológica) así como su publicación en revista de divulgación.

RECURSOS DISPONIBLES

En el Servicio de Anatomía Patológica se tiene acceso a los informes histopatológicos, a los estudios de imagen y al archivo de bloques y laminillas para su recolección y evaluación en salas de revisión microscópica. En el Servicio de

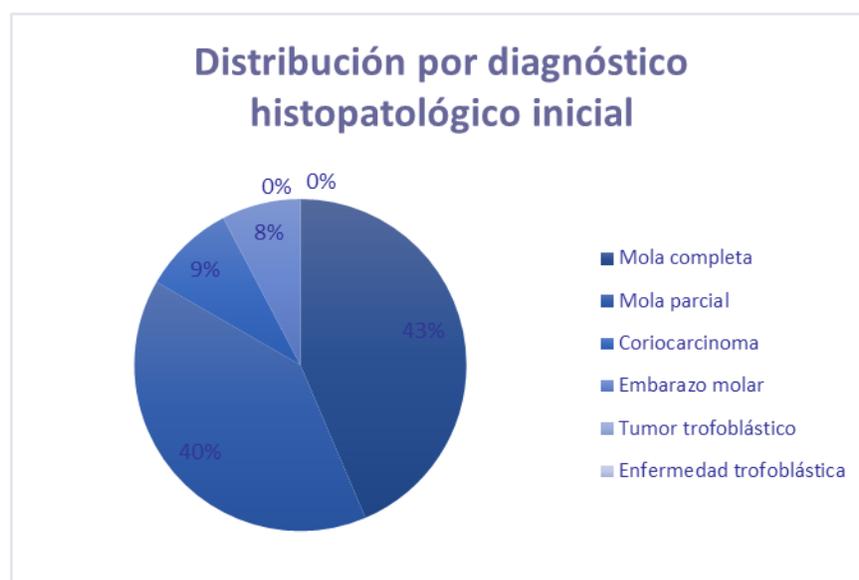
Ginecología y Obstetricia se tendrá acceso a los expedientes clínicos y exámenes de laboratorio.

RECURSOS NECESARIOS

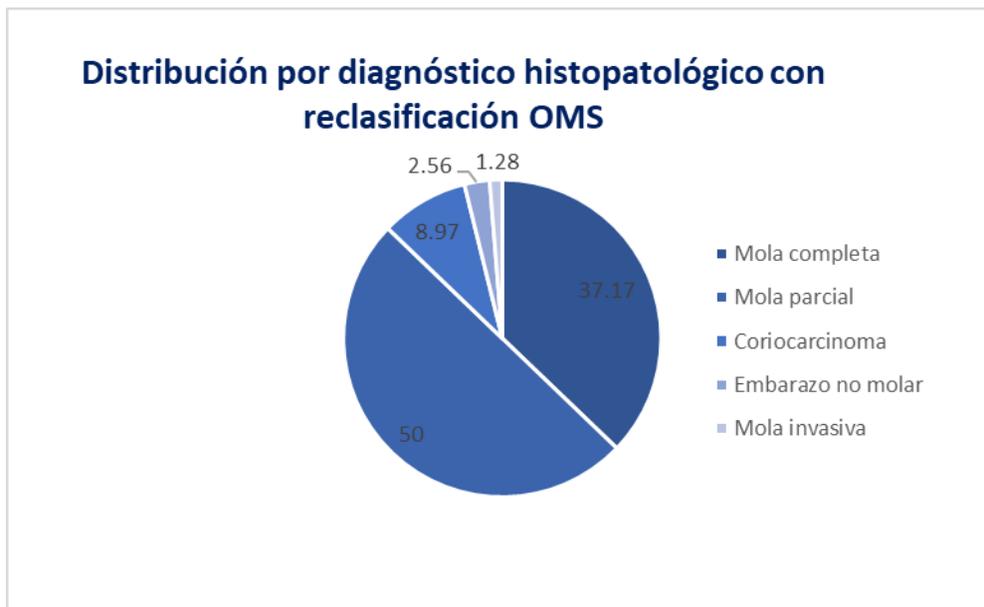
Se cuentan con reportes previos, expedientes, laminillas y microscopios para el estudio, así como los programas Excel y SPSS para la realización del análisis estadístico.

RESULTADOS

En los archivos de Patología Quirúrgica se encontraron 118 casos que contaban con diagnóstico histopatológico de enfermedad trofoblástica gestacional incluidas las claves diagnósticas de: enfermedad trofoblástica, embarazo molar, mola completa, mola parcial, coriocarcinoma y tumor trofoblástico. De ellos, 78 casos contaban con laminillas evaluables microscópicamente, de ellas se encontraron los diagnósticos histopatológicos iniciales reportados de: 0 casos de enfermedad trofoblástica (0%), 6 casos de embarazo molar (7.69%), 34 casos de mola completa (43.58%), 31 casos de mola parcial (39.74%), 7 casos de coriocarcinoma (8.97%) y 0 casos de tumor trofoblástico (0%). Los 40 casos restantes se excluyeron ya que no contaban con laminillas o bloques de parafina.



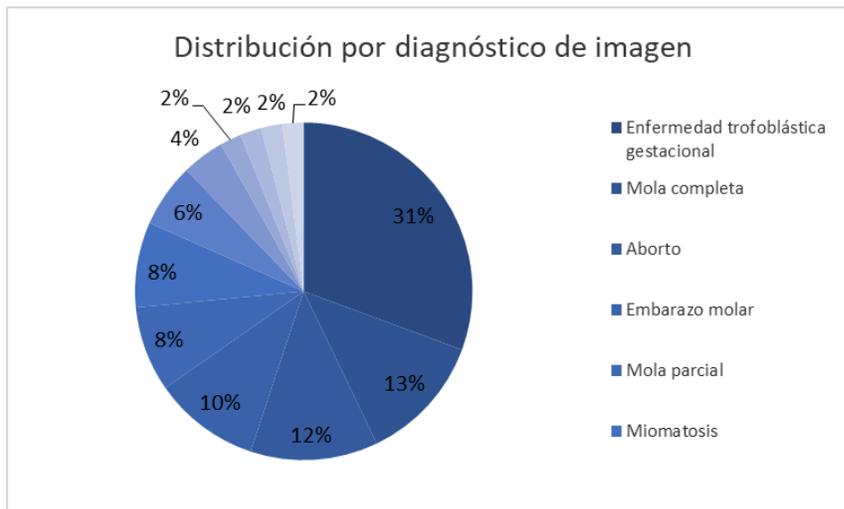
Posterior a su reevaluación y reclasificación con las variables histopatológicas descritas se obtuvieron 29 casos de mola completa (37.17%), 39 casos de mola parcial (50%), 7 casos de coriocarcinoma (8.97%), 1 caso de mola hidatiforme invasiva (1.28%). No se encontraron casos de tumor trofoblástico del lecho placentario, reacción exagerada del lecho placentario ni de nódulos y placas del lecho placentario, además se encontraron dos casos de embarazo no molar (2.56%).



La concordancia mayor fue en los casos de coriocarcinoma en los que 7 de los 7 casos (100%) fueron diagnosticados igual, siguió la mola incompleta con 19 de 31 concordantes (61.29%), embarazo molar con 13 de 34 (38.23%) y en los embarazos no molares no se pudo realizar índice de concordancia.

De los 78 casos con laminillas 54 contaban con estudio de imagen y de ellos 49 tenían interpretación; de éstos se encontró el diagnóstico imagenológico de enfermedad trofoblástica gestacional en 15 casos (30.61%), mola completa en 6 casos (12.24%), mola parcial en 4 casos (8.16%), embarazo molar en 5 casos (10.20%), coriocarcinoma en 0 casos (0%), aborto en 6 casos (12.34%), embarazo normoevolutivo en 1 caso (2.04%), miomatosis en 4 casos (8.16%), quistes en 1 caso (2.04%), restos placentarios en 1 caso (2.04%), displasia mesenquimatosa

placentaria en 1 caso (2.04%), embarazo ectópico en 1 caso (2.04%) y sin alteraciones en 3 casos (6.12%).



e para la obtención de

datos clínicos. Los diagnósticos clínicos fueron: enfermedad trofoblástica gestacional en 12 casos (32.43%), mola completa en 5 casos (13.51%), mola parcial en 0 casos (0%), mola persistente en 6 casos (16.21%), mola recurrente en 3 casos (8.10%), coriocarcinoma en 3 casos (8.10%), embarazo molar en 1 caso (8.10%), embarazo normoevolutivo en 1 caso (8.10%) y embarazo ectópico en 1 caso (8.10%).



De los 37 casos con laminillas y expediente 33 tenían estudios de imagen con sus respectivos informes.

Los 33 casos con laminillas de revisión, datos clínicos obtenidos de expediente y con estudios de imagen fueron evaluados para su análisis.

El comportamiento clínico de la enfermedad, sólo se pudo obtener en 33 casos, los resultados fueron: curación en 15 casos (45.45%), persistencia en 12 casos (36.36%) y recurrencia en 6 (18.18%).

En cuanto a riesgos derivados del índice pronóstico FIGO se pudo obtener en los 37 casos con expediente y se estratificaron en bajo riesgo 6 pacientes (16%) y alto riesgo 31 pacientes (83.78%).

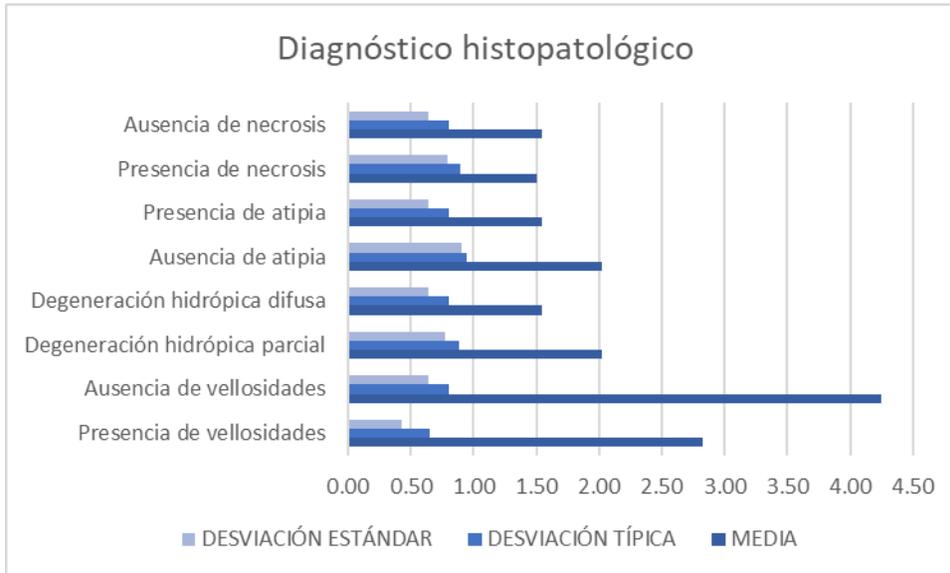


La mayoría eran pacientes menores de 40 años, el antecedente gravídico previo al evento más frecuente fue el embarazo a término, cuyo intervalo posterior hasta el evento fue de más de 12 meses, la cantidad más frecuente de HCG al momento del diagnóstico fue de 10^4 - $<10^5$ IU/L, el tamaño del tumor en todos los casos fue mayor a 12cm (lineales incluyendo el útero), sólo se encontró un caso con metástasis en riñón y en los casos donde se utilizó terapia además de la evacuación uterina fue con el uso de un agente quimioterápico.

ESCALA PRONÓSTICA				
Factores pronósticos	0	1	2	4
EDAD	<40	≥40	-	-
Número de casos	31	6	-	-
ANTECEDENTES GRAVÍDICOS	Mola	Aborto	Término	-
Número de casos	6	9	19	-
INTERVALO EN MESES DESDE EL ÚLTIMO EVENTO GRAVÍDICO	<4	4 – 6	7 – 12	>12
Número de casos	2	3	7	22
VALOR SÉRICO PRETRATAMIENTO HCG (IU/L)	<10 ³	10 ³ – <10 ⁴	10 ⁴ – <10 ⁵	≥10 ⁵
Número de casos	3	6	12	10
TAMAÑO DEL TUMOR (INCLUYENDO ÚTERO)	<3 cm	3 – 5 cm	>5 cm	-
Número de casos	0	0	36	-
SITIO DE METASTASIS	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de casos	0	1	0	0
NÚMERO DE METÁSTASIS	-	1 – 4	5 – 8	>8
Número de casos	1	0	0	0
QUIMIOTERAPIA	-	-	Un fármaco	2 o más fármacos
Número de casos	0	0	9	0

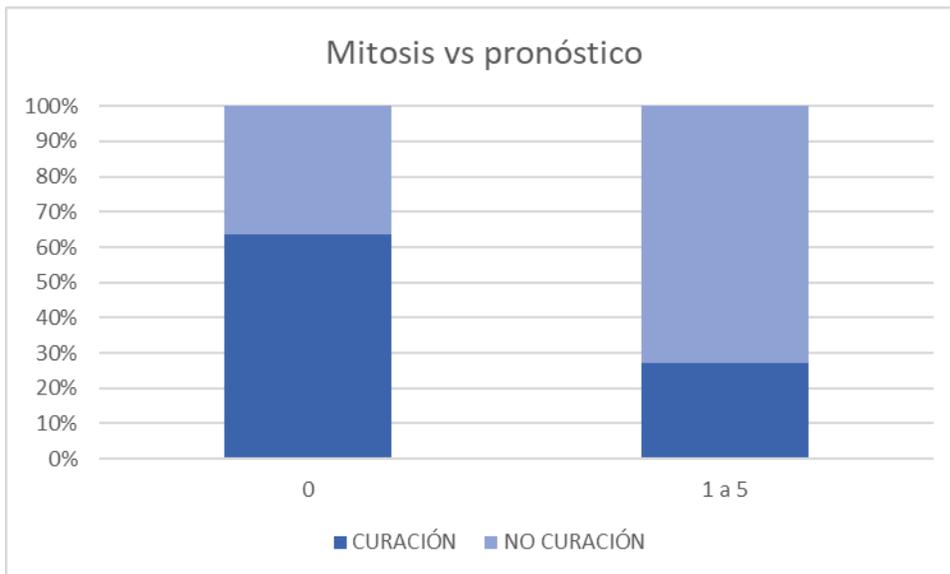
La primera comparación se realizó entre el diagnóstico histopatológico inicial reportado con el diagnóstico posterior a la revisión a las laminillas y su reclasificación mediante la comparación con cada variable histológica. Mediante la comparación de medios, se observa que hay diferencias entre los diagnósticos

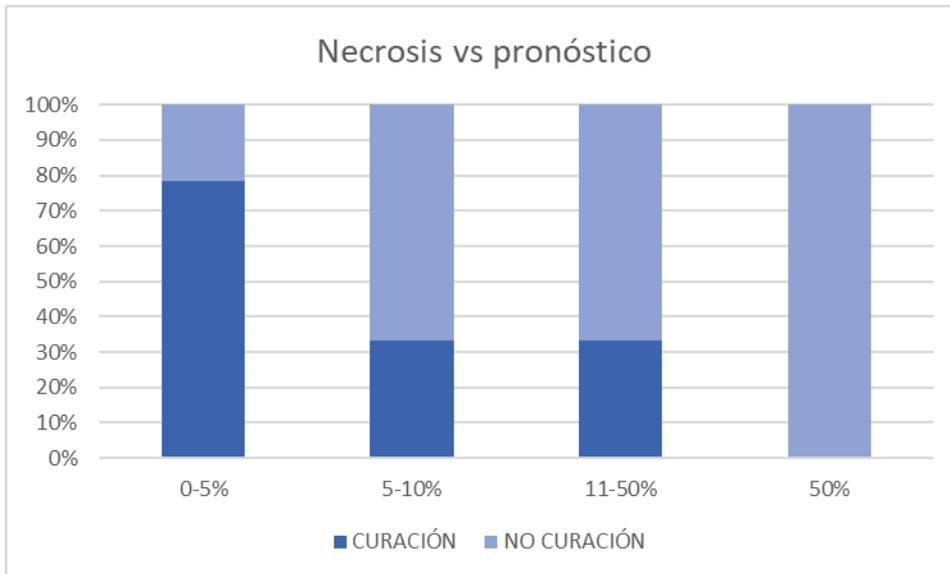
histológicos iniciales y finales pero no hay evidencia suficiente para concluir que esta diferencia sea estadísticamente significativa.



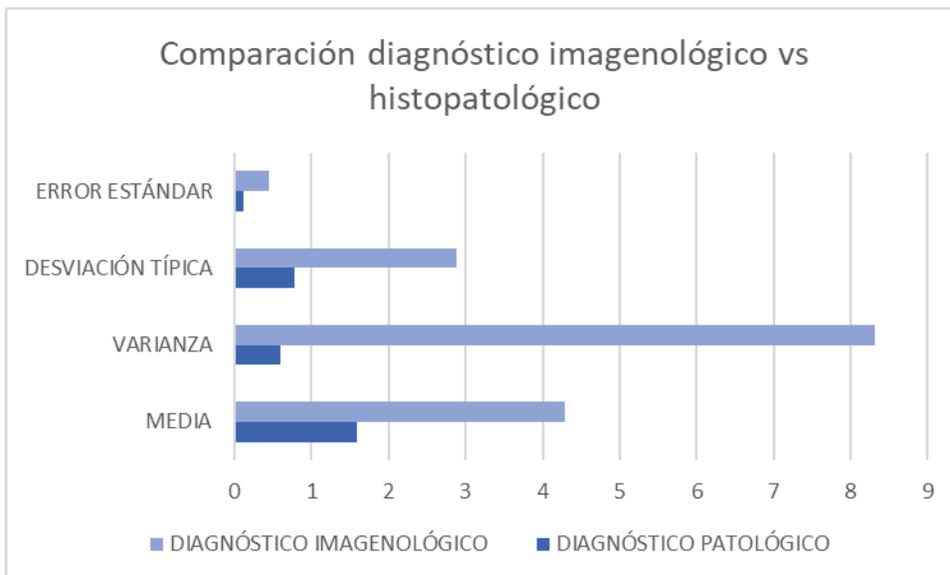
parámetro para el

comportamiento clínico; se realizó la comparación por cada variante histológica y el comportamiento clínico mediante Chi cuadrada; se encontró significancia estadística entre el número de mitosis y el porcentaje de necrosis $p=3.88$ y $p=7.54$ respectivamente, el resto de las variables no tuvo significancia estadística.

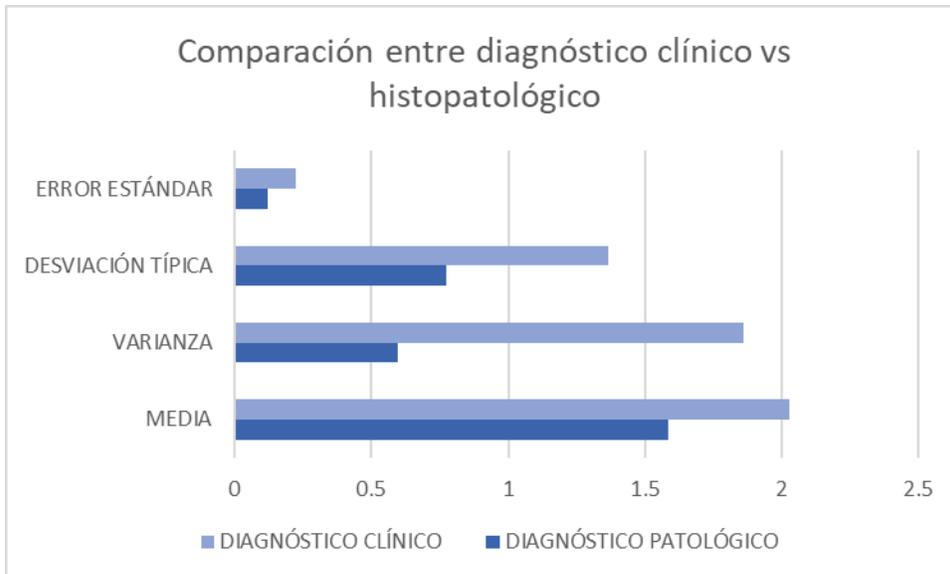




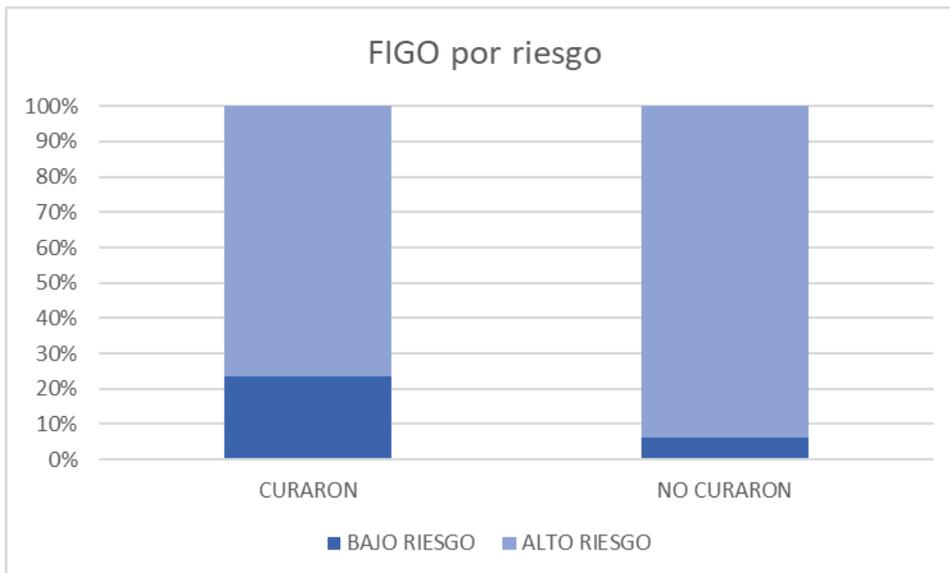
Se realizó la comparación de diagnóstico histopatológico y el diagnóstico imagenológico mediante la prueba F de Fisher para dos varianzas con la que se obtuvo un valor F de 0.0720, lo que indica que no hay correspondencia estadísticamente significativa entre ambos diagnósticos.

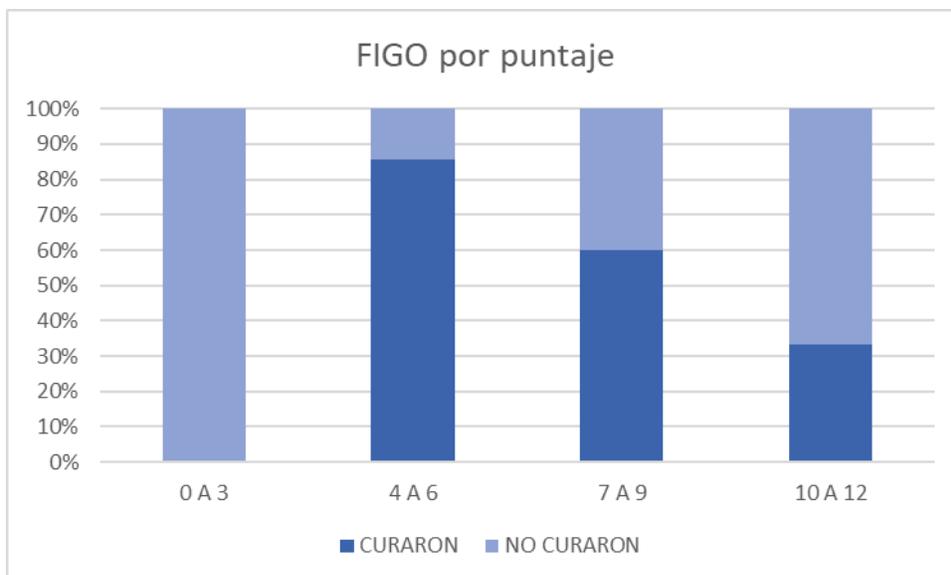


Se comparó el diagnóstico histopatológico y el diagnóstico clínico mediante la prueba F de Fisher para dos varianzas con la que se obtuvo un valor F de 0.32186, con lo que tampoco hay correspondencia estadísticamente significativa entre estos diagnósticos, aunque la correspondencia es mayor que con el diagnóstico imagenológico.



Se realizó la comparación entre el comportamiento clínico con los criterios de la FIGO, inicialmente entre bajo y alto riesgo, y posteriormente entre la sumatoria. La comparación se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada, se observaron diferencias entre riesgos y comportamiento clínico, sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa al reportar sólo bajo y alto grado, pero sí es significativa al desglosar la suma de puntos FIGO.





ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica de esta institución, dos de las claves diagnósticas para identificar los casos de enfermedad trofoblástica gestacional son: embarazo molar y enfermedad trofoblástica gestacional; sin embargo, estos diagnósticos son inespecíficos, ya que no otorgan un valor predictivo del comportamiento biológico de la enfermedad. La OMS en su clasificación de 2003 recomienda que estos diagnósticos se eliminen; sería adecuado que se actualice la base de datos a la que se hizo referencia.

La AJCC señala que para hacer el diagnóstico diferencial entre mola completa y mola parcial, se deben utilizar reacciones de inmunohistoquímica. El diagnóstico preciso es importante porque se debe dar seguimiento especial a los casos de mola completa ya que tienen mayor riesgo de recidivar o de progresar a otro tumor trofoblástico de mayor grado. En el Hospital General de México se trata de igual manera a las pacientes con mola completa o con mola parcial; esto explica que la

falta de concordancia en el diagnóstico histopatológico no resultó de impacto para el tratamiento y evolución .

En este estudio se observaron diferencias entre el diagnóstico histopatológico inicial y el posterior a la reclasificación de la OMS, la mayor falta de concordancia se obtuvo en los casos diagnosticados inicialmente como mola completa en los que después de analizar el conjunto de variables histológicas se diagnosticaron como mola incompleta. Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis de la disparidad que se puede explicar por la trasposición de criterios como la presencia de vellosidades, hiperplasia de citotrofoblasto y sinciciotrofoblasto a pesar de que en la primera es parcial y en la segunda total; los cambios pueden ser sutiles y ser interpretados de forma diferente por cada observador. Las diferencias enfatizan que el diagnóstico histopatológico se debe confirmar con técnicas de inmunohistoquímica. En este estudio no se utilizaron técnicas de inmunohistoquímica ya que el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México no cuenta con los reactivos necesarios a pesar de ser un centro de referencia nacional.

En la actualidad, se conoce que la biología molecular es útil para diferenciar entre mola completa, mola parcial y embarazos no molares. Fisiopatológicamente las molas completas son de origen androgénico, ya sea diploide o tetraploide (material genético únicamente paterno); en cambio las molas parciales son diándricas y tetraploides (material genético materno y paterno) y los embarazos no molares tienen una diploidía biparental en la mayoría de los casos diploide. Para determinar la carga genética en cada caso se utiliza cariotipo. Estas pruebas moleculares sirven como complemento a la histopatología e inmunohistoquímica con lo que se obtiene una mayor reproducibilidad diagnóstica interobservador e intraobservador.

Tras la reclasificación histopatológica de los casos se observaron dos de embarazo no molar cuyo diagnóstico previo era mola completa, desafortunadamente en ellos, no se tuvo acceso a los expedientes clínicos. Una

teoría que pudiera explicar estos errores en el diagnóstico es que en algunos embarazos con cromosomopatías existe degeneración hidrópica de las vellosidades coriales que pueden confundirse con embarazo molar si se no se toman en cuenta todos los criterios para el diagnóstico histológico. Es importante recalcar la importancia de obtener información clínica e imagenológica para poder integrar el diagnóstico histopatológico correcto.

La baja incidencia de casos de tumor trofoblástico del lecho placentario, reacción exagerada del lecho placentario, nódulos y placas del lecho placentario se reflejó en nuestra serie, donde no se hallaron casos con de estas enfermedades. Cabe señalar que para algunos de estos casos y el de mola invasiva es de vital importancia obtener la pieza quirúrgica completa y no solo parte de la lesión, ya que la infiltración al miometrio o los bordes son los puntos clave para el diagnóstico. La mayor parte del material que se revisó en este estudio fue obtenido mediante legrado manual endouterino y aspiración manual endouterina, lo que explica la baja incidencia de mola invasora.

En cuanto a las variables histopatológicas, hay características microscópicas como la atipia, la necrosis y las mitosis atípicas que en general, pueden ser indicar comportamiento biológico maligno o de mal pronóstico; sin embargo, debido a que el tejido placentario normalmente está en desarrollo también se pueden encontrar estas características tanto en el tejido trofoblástico normal como en las neoplasias derivadas de él, por lo que no se les consideraban criterios importantes, sin embargo con los resultados derivados de este estudio se observó que sí es de relevancia reportar el número de mitosis y el porcentaje de necrosis, ya que son características de significancia pronóstica; entre mayor número de mitosis y mayor porcentaje de mitosis, habrá mayor riesgo de persistencia o recurrencia.

En esta investigación también se demostró que la mayoría de las variables histopatológicas no correlacionan de forma total con los diagnósticos exactos, por lo que para que los diagnósticos histopatológicos tengan mayor sensibilidad y

especificidad se requiere de pruebas inmunohistoquímicas con anticuerpos como p57, HPL, PLAP entre otros.

Los estudios por imagen son poco sensibles y específicos, llamaron la atención diagnósticos como miomatosis uterina, tumor anexial o estudio sin alteraciones. Estas fallas en los diagnósticos radiológicos indican que es indispensable la correlación clínica en todos los casos.

Los diagnósticos clínicos fueron sensibles, pero poco específicos, es decir diagnósticos como enfermedad trofoblástica gestacional sin especificar, no ayudan para indicar terapéutica ni para predecir el pronóstico de la enfermedad. Al revisar los expedientes clínicos se observó que en la mayoría de ellos no se siguió la recomendación de la FIGO de hacer una escala pronóstica para el seguimiento de los casos. Según esta clasificación los casos se deben dividir en pacientes de bajo y alto riesgo, cuyo tratamiento debería variar; sin embargo, en este estudio se observó que tiene mayor significancia estadística puntualizar la suma total, para dar un mejor pronóstico, dar tratamiento propicio cuando se requiera y evitar efectos adversos en las pacientes que no lo requieran. El médico tratante es quien cuenta con la información clínica, de exámenes de laboratorio, imagenológica e histopatológica, elementos indispensables para dar seguimiento adecuado a estas pacientes.

Llama la atención que al momento del diagnóstico la mayoría de las pacientes tuvieron un periodo largo (moda de tiempo >12 meses) entre el evento obstétrico previo y la enfermedad molar, que en todos los casos la lesión fue de gran tamaño (más de 5cm en todos los casos) y que muchas de ellas tenían altos índices de HCG (moda de 10^4 - 10^5), que refleja un diagnóstico tardío que repercute en el pronóstico de los casos y se ve reflejado en la mayor cantidad de pacientes con alto riesgo de recidiva y progresión.

CONCLUSIONES

Las enfermedades trofoblásticas gestacionales son un grupo de enfermedades heterogéneas que tienen características histológicas, clínicas e imagenológicas que se traslapan entre sí; dado que el tratamiento, seguimiento y pronóstico es diferente en cada una de ellas, es indispensable emitir un diagnóstico certero en cada caso.

Los datos clínicos son fundamentales para sospechar cualquier enfermedad trofoblástica, el estudio de imagen puede confirmar o descartar el diagnóstico sin que este sea específico, las características histopatológicas deben diferenciar cada variedad de enfermedad.

El número de mitosis y el porcentaje de necrosis son criterios pronósticos histopatológicos.

En algunos casos, es necesario el uso de técnicas de inmunohistoquímica o biología molecular para establecer el diagnóstico histopatológico certero.

Se debe integrar la información clínica, de laboratorio, de imagen e histopatológica para dar un tratamiento y pronóstico según los criterios de la FIGO.

Se recomienda utilizar la suma total de factores de riesgo además de clasificar a los casos como de bajo o alto riesgo según la FIGO para dar mayor certeza pronóstica a cada paciente.

LIMITACIONES

No se logró realizar estudio de inmunohistoquímica confirmatoria, para tener diagnósticos de certeza, que serían de gran importancia para estratificar grupos con altos índices de persistencia, recurrencia y progresión de la enfermedad.

Debido a la vigencia de los expedientes, sólo se pudo obtener la información clínica de los casos de los últimos 5 años y no anteriores. De los expedientes vigentes faltantes no se tiene certeza del comportamiento de la enfermedad, pudo haber habido un sesgo por probable muerte secundaria a la enfermedad o simplemente pérdida administrativa de dichos casos.

FUTURAS DIRECTRICES

En una segunda fase del estudio se tratarán de corroborar los diagnósticos histopatológicos con reacciones de inmunohistoquímica y técnicas moleculares de acuerdo a los estándares actuales y , en su caso, establecer las diferencias con los resultados actuales.

REFERENCIAS

1. Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational Trophoblastic Disease. WHO. Lyon 2003; 1211. 250-254.
2. Krishnamurti U, MD, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, Birdsong GG, Biscotti CV, Chapman C. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Gestational Trophoblastic Malignancy. AJCC. 2017; 4.0.0.0. 1-10.
3. Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, Winter MC, Hancock BW. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia- Sentiment or evidenced based? Cancer Treatment Reviews. 2017; 56. 47-57.
4. Lozoya C, Silami VG, Rodrigues F, Lara J, Padrón L, Yazaki S, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia after Ectopic Molar Pregnancy: Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40. 294–299.
5. Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. APMIS. 2018; 126. 647–654.
6. Ngan H, Seckl M, Berkowitz R, Xiang Y, Golfier F, Sekharan P, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Obstet. 2018; 143. 79–85.
7. Braga A, Mora P, Cristina de Melo A, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, Seckl MJ. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. World J Clin Oncol. 2019; 10(2). 28-37.
8. Khashaba M, Arafa M, Elsalkh E, Hemida R, Kandil W. Morphological Features and Immunohistochemical Expression of p57Kip2 in Early Molar

- Pregnancies and Their Relations to the Progression to Persistent Trophoblastic Disease. *J Pathol T M.* 2017; 51. 381-387.
9. Kubelka-Sabit K, Jasar D, Filipovski V, Bozinovski G, Plaseska-Karanfilska D. Molecular and histological characteristics of early triploid and partial molar pregnancies. *Pol J Pathol.* 2017; 68 (2). 138-143.
 10. Mohamed SA, Al-Hendy A, Ghamande S, Chaffin J, Browne P. Atypical Presentations of Molar Pregnancy: Diagnostic Roles of Imaging, β -Human Chorionic Gonadotropin Measurement, and p57 Immunostaining. *J Ultrasound Med.* 2016; 35. 643–649.
 11. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Tayebivaljozi R, Mohammadi-Zia F, Farhadi M. Flow Cytometric DNA Analysis and Histopathologic Re-Evaluation of Paraffin Embedded Samples from Hydatidiform Moles and Hydropic Abortions. *Int J Fertil Steril.* 2015. 9(3). 322-328.
 12. Jagtap SV, Aher V, Gadhiya S, Sunil S. Gestational Trophoblastic Disease – Clinicopathological Study at Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017; 11(8). EC27-EC30.
 13. Gadducci A, Carinelli S, Guerrier MA, Aletti GD. Placental site trophoblastic tumor and epithelial trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, pronostic variables and treatment strategy. *Gynecologic Oncology.* 2019; 153. 684-693.
 14. Pradjatmo H, Dasuki D, Dwianingsih EK, Triningsih E. Malignancy Risk Scoring of Hydatidiform Moles. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015. 16 (6), 2441-2445.
 15. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000 Faculty Rev.* 2019; 428. 1-8.
 16. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Rep.* 2015. 30(9). 2055 –2063.
 17. Dubruc E, Allias F, Morel AP, Golfier F, Puisieux A, Mojgan DS. Gestational trophoblastic neoplasms do not display epithelial-to-mesenchymal transition features. *Virchows Archiv.* 2019: 475. 121–125.

18. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (390). E1-E8.
19. Nisrine M, Siham B, Sanae E, Meriem B, Chahrazed B, Abdelaziz B. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles: aspects cliniques et radiologiques. *Pan African Medical Journal.* 2017; 28 (228). 1-8.
20. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics.* 2017; 37. 681–700.
21. Aguiar LL, Medeiros RC, Maestá I, Amim J, Fonte de Rezende J, Barbosa CA. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras.* 2016; 49(4). 241–250.
22. Brigitte M, Ronnett MD. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142. 1485-1502.

ANEXOS

Hojas de recolección de datos

NO. DE BIOPSIA	PRESENCIA DE VELLOSIDADES	DEGENERACION HIRÓPICA DE VELLOSIDADES	DISMORFIA DE VELLOSIDADES	HIPERPLASIA TROFOBLASTICA	INCLUSIONES TROFOBLÁSTICAS	ATIPIA DE TROFOBLASTO INTERMEDIO

NECROSIS	MATERIAL EXTRACELULAR	BORDES DEFINIDOS	CALCIFICACIONES	MITOSIS	DECIDUA	TEJIDO FETAL O PLACENTARIO

BIOPSIA	EXPEDIENTE	EDAD	ANTECEDENTES OBTRÉTRICOS	INTERVALO	TUMOR PRIMARIO	METÁSTASIS

EFFECTO DEL TRATAMIENTO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO	DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO	DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO