

Enfermedad Trofoblástica Gestacional

Protocolo publicado en 2005

1. MOLA COMPLETA Y PARCIAL

La mola completa y la mola parcial son procesos distintos dentro de una misma entidad con características citogenéticas, histológicas y clínicas diferentes, como puede observarse en la tabla 1, aunque su tratamiento es similar.

Tabla 1. Características de la mola parcial y completa		
Características	Mola parcial	Mola completa
Cariotipo	69, XXX o 69, XXY	46, XX o 46, XY
Patología		
Feto	A menudo presente	Ausente
Hematíes fetales	Usualmente presentes	Ausentes
Edema vellosidad	Variable, focal	Difuso
Proliferación trofoblasto	Focal, moderada	Difuso, severa
Presentación clínica		
Diagnóstico	Aborto	Gestación molar
Tamaño uterino	Menor por tiempo gestación	Mayor por tiempo gestación
Quistes teca-luteínicos	Raros	15-25%
Complicaciones médicas	Raras	Menos 25%
Secuelas malignas posmola	<5%	6-32%
Soper y cols., 1997		

El volumen y la cantidad de proliferación trofoblástica en la mola completa generalmente excede a la que se observa en la mola parcial. El promedio inicial de los niveles de gonadotrofina coriónica son usualmente más altos en pacientes con mola completa que con mola parcial. Sin embargo, se ha encontrado un incremento de molas cuando se efectúa el diagnóstico de aborto mediante el examen con ultrasonidos en ausencia de síntomas.

El aumento del tamaño uterino superior a la época de gestación aparece por encima del 50% en las pacientes con mola completa. Estas pacientes pueden presentar hemorragia vaginal o expulsión de vesículas molares. Pueden aparecer complicaciones médicas como hipertensión, hipertiroidismo, anemia e hiperemesis, que se observan con más frecuencia entre las pacientes con mola completa.

Aproximadamente el 15-25% de las pacientes con mola completa pueden tener quistes teca-luteínicos con ovarios agrandados por encima de 6 cms. Las secuelas malignas ocurren por debajo del 5% en las pacientes con mola parcial comparado con el 20% que aparece después de la evacuación de la mola completa (Soper y cols., 2004)

1.1. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mola completa o parcial usualmente se lleva a cabo después del legrado uterino cuando hay una sospecha de aborto incompleto espontáneo. En estos casos la paciente debe ser monitorizada con determinaciones seriadas de hcg. Después de la postevacuación se debe también practicar una radiografía de tórax.

Para las pacientes en las cuales la mola hidatidiforme es sospechada antes de la evacuación, se recomienda llevar a cabo las siguientes exploraciones (Soper y cols., 2004).

1.1.1. Historia clínica

1.1.2. Examen clínico

1.1.3. Ultrasonidos (Con preferencia Doppler Color). En caso de examen ecográfico inconcluyente se puede recurrir a la RNM o TAC.

1.1.4. Dosificación beta-hcg en suero (Antes y un día después de la evacuación)

1.1.5. Hemograma y bioquímica (Incluir pruebas tiroideas en caso de sospecha clínica de afectación del tiroides, función renal, hepática, grupo sanguíneo y pruebas de coagulación)

1.1.6. Radiografía de tórax (En caso de sospecha de afectación pulmonar como sospecha de embolia trofoblástica y metástasis hay que recurrir a la oximetría, estudio gases, TAC pulmonar, aunque la radiografía de tórax sea negativa.)

Las complicaciones médicas en la mola hidatidiforme se observan aproximadamente en el 25% de las pacientes que presentan un agrandamiento uterino superior a un tamaño de 14-16 semanas, siendo menos frecuentes cuando el tamaño uterino es menor. Las complicaciones médicas más frecuentes incluyen la anemia, infección, hipertiroidismo y coagulopatía. La mola debe ser evacuada tan pronto como sea posible después de la estabilización para cualquiera de las complicaciones antes mencionadas.

1.2. TRATAMIENTO

La aspiración previa dilatación es el método de elección para la evacuación de las molas gestacionales. En las pacientes que no desean fertilidad se puede practicar una histerectomía que se asocia con un marcado descenso de la proporción de secuelas malignas que son aproximadamente de 3,5% cuando se compara con la evacuación por succión. La inducción médica con oxitocina o prostaglandinas y la histerotomía no deben ser recomendadas para la evacuación porque puede dar lugar a un incremento de la pérdida sanguínea y puede aumentar también el riesgo de secuelas malignas comparado con la dilatación y succión. Además, muchas pacientes sometidas a inducción médica van a requerir dilatación y legrado para completar la evacuación de las molas.

La evacuación usualmente se puede llevar a cabo bajo anestesia general, pero también con anestesia locorregional. Después de llevar a cabo la dilatación del cuello uterino, la evacuación uterina se lleva a cabo con una cánula larga que se introduce a través del cuello uterino. En algunos casos la guía con ultrasonidos puede facilitar la completa evacuación del útero. La oxitocina endovenosa se administra después de que el cuello uterino esté dilatado y se continúa su administración durante varias horas del postoperatorio. Las pacientes Rh negativas deben ser tratadas con inmunoglobulina anti-D después de la evacuación incluso aunque no estén presentes los hematíes fetales como es el caso de las molas completas.

En las pacientes con mola gestacional, el método preferido para la evacuación es la dilatación y succión. Después de la evacuación de la mola todas las pacientes deben ser monitorizadas de forma seriada con la dosificación de la hcg, para el diagnóstico y tratamiento precoz de las secuelas malignas. (Nivel de evidencia A)

Las complicaciones pulmonares se observan con frecuencia en las pacientes que presentan un marcado aumento del tamaño uterino. El síndrome de embolización trofoblástica (deportación) puede ser causa de distress respiratorio después de la evacuación de la mola. El síndrome de distress respiratorio puede ser potenciado por otras causas como anemia, preeclampsia, hipertiroidismo o sobrecarga iatrogénica de fluidos, que deben ser tratados con soporte ventilatorio adecuado y el uso de diuréticos.

El hipertiroidismo se manifiesta clínicamente por taquicardia, temblores y alteración de los tests de la función tiroidea en menos del 10% de las pacientes con gestación molar. En las pacientes con clínica de hipertiroidismo se deben administrar beta-bloqueantes antes de la evacuación de la mola para prevenir la tormenta tiroidea que puede ser inducida por la anestesia y la cirugía.

Los quistes tecaluteínicos se asocian con la estimulación por la hcg de los ovarios, que desaparecen de forma espontánea incluso después de varios meses, con una media de 8 meses postevacuación y raramente deben ser extirpados. La cirugía se reserva para los casos de rotura o torsión, lo que es raro.

La histerectomía, con preservación de los anejos es una alternativa a la succión para la evacuación de la mola, en pacientes seleccionadas que no precisan conservar la fertilidad. La histerectomía reduce el riesgo de secuelas malignas postmola, comparado con la evacuación por dilatación y succión. Sin embargo, el riesgo de enfermedad gestacional trofoblástica después de la histerectomía permanece aproximadamente en el 3-5% y estas pacientes deben ser monitorizadas postoperatoriamente con determinaciones seriadas de hcg (Soper y cols.,2004).

1.3. SEGUIMIENTO POSTEVACUACIÓN DE LA MOLA HIDATIDIFORME

1.3.1. Examen físico

Mientras los valores de la hcg estén elevados se deben llevar a cabo exámenes físicos más frecuentes para la monitorización de la involución de las estructuras pelvianas y ello nos ayuda a diagnosticar posibles metástasis vaginales de forma precoz.

1.3.2. Control de la hcg

Las pacientes serán controladas semanalmente con la dosificación de la hcg hasta que se convierta indetectable, por tres veces consecutivas. Después el control será mensual, durante seis meses y luego cada dos meses otros seis meses más. Basándose en los datos disponibles, se recomienda un seguimiento de tres a seis meses en el caso de la mola parcial y de 12 meses en el caso de la mola completa.

1.3.3. Radio de tórax pre y postevacuación

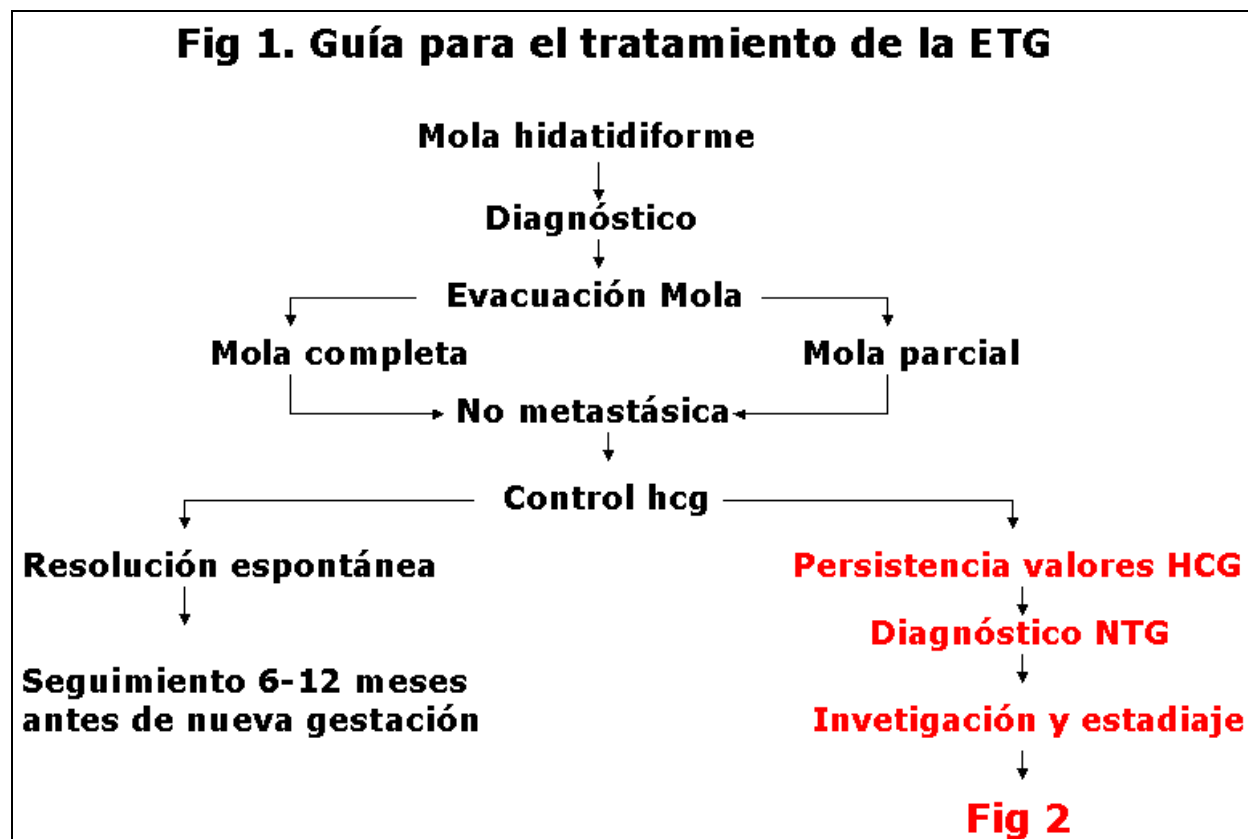
1.3.4. Contracepción

Preferiblemente con contraceptivos orales. Los contraceptivos orales no incrementan la incidencia de NTG postmolar, no alterando el modelo de regresión de los valores de la hcg.

Los contraceptivos hormonales orales han demostrado ser seguros y eficaces durante la monitorización postratamiento en base a ensayos controlados randomizados. (Nivel de evidencia A)

Cuando los valores de la hcg van disminuyendo después de la evacuación de la mola, no hay lugar para la quimioterapia. Sin embargo, si los niveles de hcg se incrementan o presentan una meseta durante varias semanas, debe practicarse una evaluación rápida y aplicar el protocolo de NTG.

Figura 1. Guía para el tratamiento de la ETG



Basados en el Consenso de las recomendaciones de los Comités de la Society of Gynecologic Oncology, the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, y del International Gynecologic Cancer Society, los criterios propuestos por la FIGO para el diagnóstico de ETG postmolar son:

- Un nivel de hcg en meseta con cuatro valores +/- 10% durante tres semanas. (Días 1, 7, 14 y 21)
- Un nivel de hcg que se incrementa más del 10% en tres valores durante dos semanas (Días 1, 7 y 14)
- Persistencia detectable de hcg durante más de seis meses después de la evacuación de la mola.

Ocasionalmente, la evolución en forma de meseta o incluso con incrementos de los valores de la hcg puede ser el resultado de un falso-positivo del laboratorio, causado por la presencia de anticuerpos heterofilicos que dan una reacción cruzada con el test de la hcg.

Cuando estamos frente a un posible falso positivo de la hcg se recomienda la titulación urinaria de la hcg, dado que los anticuerpos son demasiado grandes para ser filtrados a través del riñón, y entonces el hcg urinario es negativo.

Los tets falso positivos deben sospecharse si los valores de la hcg se presentan en meseta, con niveles relativamente bajos sin respuesta a las maniobras terapéuticas, como la administración de metrotexate. (Nivel de evidencia B)

Las determinaciones seriadas en suero de la hcg deben llevarse a cabo utilizando métodos comerciales que detecten hcg con valores basales < 5 mUI/ml. Lo ideal es obtener valores de los niveles de hcg entre 48 horas postevacuación y cada 1-2 semanas, mientras se encuentra elevada y después cada 1-2 meses de intervalo durante 6-12 meses. (Nivel de evidencia B) (Soper y cols., 2004)

Las pacientes con una mola parcial o completa tienen un riesgo incrementado en 10 veces para el padecimiento de una segunda mola subsiguiente.

2. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La neoplasia trofoblástica gestacional procede de la mola hidatiforme en el 60% de los casos; precedida del aborto en el 30% y siguiendo al embarazo o ectópico en el 10%. La neoplasia trofoblástica gestacional procede de la mola hidatidiforme cuando los títulos de hcg están elevados de forma persistente. También puede aparecer en forma de hemorragia persistente o de forma recurrente. La neoplasia trofoblástica gestacional metastásica se puede manifestar con frecuencia por síntomas procedentes del lugar de la metástasis, como una neoplasia intracraneal o una neumonía.

2.1. DIAGNÓSTICO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL POSTMOLAR

El diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional se constituye en base a los niveles elevados de hcg, pero es posible, pero no necesariamente por evidencia de la histología o de la radiología. Si después del tratamiento de la mola, los niveles de hcg permanecen elevados, descienden y vuelven a elevarse otra vez, la terapia se lleva a cabo.

2.2. ESTUDIOS PREVIOS AL TRATAMIENTO QUE DEBEN LLEVARSE A CABO

- **Examen clínico**, en especial estudio de la vagina.
- **Estudio semanal seriado de los niveles de hcg**
- **Hemograma y bioquímica**, en especial estudio coagulación, creatinina y función hepática.
- **Radiografía de tórax** o TAC torácico si hay sospecha de metástasis.
- **RNM o TAC cerebral**
- **TAC abdominal**
- **Si existe hemorragia uterina, estudio de la cavidad.** Cuidado con las biopsias en lugares accesibles porque existe un grave peligro de hemorragia.
- **Si hay indicación RNM**
- **T4**, estudio tiroideo cuando está indicada.
- **PET**, cuando los métodos antes mencionados no detectan enfermedad con hcg elevada.

2.3. ESTADIAJE

En el año 200 la FIGO recomendó el estadiaje clínico en los tumores trofoblásticos gestacionales. La clasificación por estadios:

- **Estadio I:** Tumor trofoblástico gestacional estrictamente limitado en el cuerpo uterino.
- **Estadio II:** Tumor trofoblástico gestacional que se extiende a los anejos o a la vagina, pero limitado a las estructuras genitales.
- **Estadio III:** Tumor trofoblástico gestacional que se extiende a los pulmones, con o sin afectación del tracto genital.
- **Estadio IV:** Todas las metástasis de otros lugares.

2.4. PUNTUACIÓN PRONÓSTICA FIGO 2000 (Ver Tabla 2)

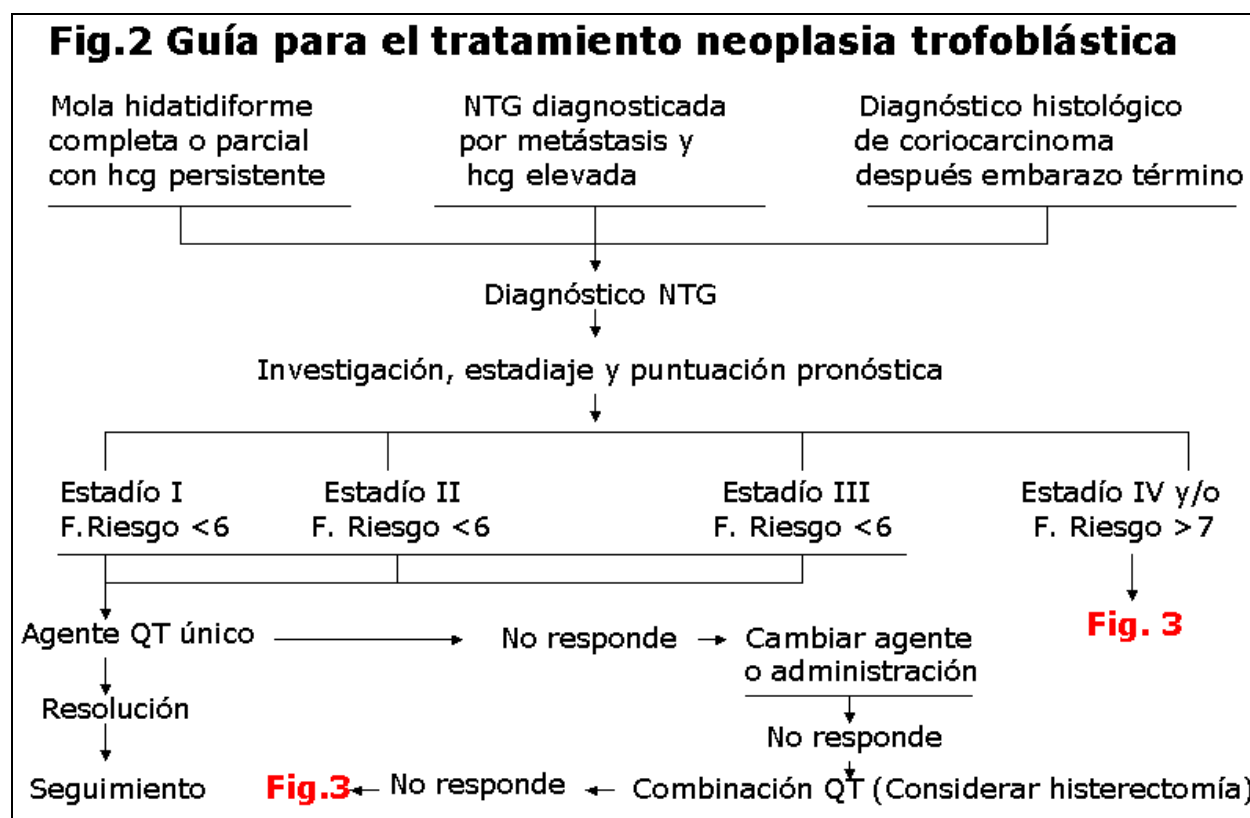
La FIGO en el año 2000 acepta la propuesta del sistema de puntuación de la World Health Organization basada en los factores pronósticos que ya fueron expuestos por Bagshawe. Este sistema de puntuación evalúa los factores de riesgo con 1, 2 y 4. La FIGO en el año 2002 estable una puntuación de 6 o menos como un riesgo de enfermedad que puede ser tratado con un solo agente quimioterápico. Una puntuación de 7 o más se considera una enfermedad de alto riesgo que requiere una combinación de quimioterapia. Con esta modificación desaparece el riesgo medio.

Tabla 2. Puntuación pronóstica FIGO 2000				
Puntuación	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40		
Antecedente Embarazo	Mola Hidatidiforme	Aborto	Término	
Intervalo meses desde el embarazo	< 4	4 - 6	7 - 12	> 12
HCG pre mUI/ml	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Tamaño T. más grande		3 - 4 cms	> 5 cms	
Lugar de metástasis		bazo riñón	tracto gastroint.	cerebro hígado
Número de metástasis		1 - 4	5 - 8	> 8
Fallo QT previa			Droga única	Dos o más

2.5. TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE BAJO RIESGO

Este tipo de tratamiento se aplica a pacientes con bajo riesgo que tienen la enfermedad hace menos de 4 meses y con valores de hcg menores de 40.000 mUI/ ml; puntuación pronóstica de 6 ó menos. Estadio I, II y III FIGO.

Figura 2. Guía para el tratamiento neoplasia trofoblástica



2.5.1. Aplicación de un solo agente quimioterápico

- Metotrexate 0.4 mg/ Kg IM durante 5 días, repetido cada dos semanas*
- Metotrexate con Leucovorin de rescate. MTX 1.0 mg / Kg. por día 1,3,5 y 7; Leucovorin 0.1 mg / kg. días 2,4,6 y 8 cada 14 días.**
- Metotrexate 50 mg / m2 im administrado semanalmente***
- Actinomicina D. 1.25 mg/ m2 cada dos semanas.****
- Actinomicina D, 12 microgramos por Kg diario durante 5 días, repetir cada dos semanas*****. (Ver Tabla 3)

* Este es uno de los protocolos utilizados en ETG en Yale. Es el protocolo standard en el Brewer Trophoblastic Center en Chicago. Está asociado con un 10% de fallos primarios.

** Este es un protocolo utilizado tanto en EEUU como en Gran Bretaña, pero puede tener un 20-25% de fallo primario.

*** Este régimen puede estar asociado con un 30% de fallo primario. Si esto ocurre el régimen puede ser cambiado por MTX 0.4 mg/kg durante 5 días o por Actinomicina D 12 mcg / Kg. durante 5 días.

**** Este protocolo está asociado con 20% de fallo primario. Este tratamiento es una alternativa al (c).

***** Este protocolo es una alternativa al de 5 días del MTX . Puede ser utilizado en pacientes que tienen una disfunción hepática, con un 8% de fallos primarios.

Tabla 3. Protocolo quimioterapia con un solo agente en NTG de bajo riesgo. WHO puntuación 6 o menos.

1. Metotrexate 0.4 mg/kg día durante 5 días im, cada 2 semanas	
2. Metotrexate-Citrovorum factor, protocolo de rescate, cada 14 días	
Día	Terapia
1	MTX 1mg/kg, im
2	FC 0.1 mg/kg, im
3	MTX 1mg/kg, im
4	FC 0.1 mg/kg, im
5	MTX 1mg/kg, im
6	FC 0.1 mg/kg, im
7	MTX 1mg/kg, im
8	FC 0.1 mg/kg, im
3. Metotrexate 50 mg/m ² im semanal	
4. Actinomicina D, 12 mcg/kg iv diario durante 5 días, cada 2 semanas	
5. Actinomicina D, 1.25 mg/m ² iv cada 2 semanas	

Las mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica debe ser tratada con un solo agente quimioterápico. (Nivel de evidencia A)

Para las mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica la dosis semanal de 50 mg/ m² im de MTX se ha encontrado que es el tratamiento más eficaz coste-beneficio cuando se valora la eficacia, toxicidad y el coste. (Nivel de evidencia A)

Homsley, 1994, en su estudio encuentra que el 82% de sus pacientes alcanzan la remisión primaria con una media de 7 ciclos. La proporción de fallos de los regímenes en “bolus” es significativamente más grande que cuando se administra un solo agente durante 5 días porque es insuficiente la exposición de las células en la fase S de la replicación. Por ejemplo, la proporción de fallo primario cuando se administra la Actinomicina D durante 5 días es del 8% comparado cuando se administra en forma de “bolus” que es del 20% a dosis 1.25 mg/ m².

No obstante, los estudios GOG 69 y GOG 79, han confirmado la efectividad y la tolerancia de la administración semanal del MTX y el bolus de actinomicina D. Estos dos regímenes ofrecen una repuesta primaria del 70%. Todas ellas van a curar cuando se les administra un segundo o tercer tratamiento.

Un estudio reciente japonés en una revisión retrospectiva de 247 pacientes comparando los regimenes más utilizados en la enfermedad trofoblástica no metastásica de bajo riesgo como 5-días im de MTX, 5-días IV etoposido, 5-días IV actinomicina D y 8-días de alternancia im de MTX y ácido folínico evaluaron la respuesta y la toxicidad, y encontraron que el régimen de etoposido es el que consigue la más alta remisión primaria del 90%. Sin embargo, el etoposido debe reservarse como terapia de segunda o tercera línea en las pacientes con bajo riesgo. Se utiliza el etoposido a dosis de 200 mg/m² por vía oral con un máximo de dosis de 400 mg oral por 5 días y repetición cada 15 días.

En el primer día de cada ciclo de tratamiento hay que disponer de un recuento sanguíneo completo, plaquetas, creatinina y transaminasas. Por lo menos un curso, pero usualmente dos a tres se deben administrar después del primer valor negativo de la hcg, en particular cuando este descenso ha sido lento o existía una enfermedad extensa.

En las pacientes con enfermedad neoplásica trofoblástica no metastásica, la histerectomía precoz puede acortar la duración y la cantidad de quimioterapia requerida para la remisión.

No obstante, la administración de la quimioterapia debe continuar después de la histerectomía hasta dos ciclos después de la negativización de la hcg. También la histerectomía se debe contemplar para el tratamiento de la enfermedad no metastásica cuando es refractaria a la quimioterapia y permanece confinada en el útero.

La curación global de las pacientes con enfermedad no metastásica es cercana al 100%. Cuando la quimioterapia se da como forma adicional en 1-2 ciclos después de la normalización de la hcg, la proporción de recidivas es menor del 5%.

2.6. TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DE ALTO RIESGO

Estadios de la FIGO I, II, III con puntuación pronóstica de 7 ó más y estadio IV.

2.6.1. La experiencia demuestra que la administración de un solo agente conduce a peores resultados. Estas pacientes deben ser sometidas como terapia primaria a EMA-CO (Etoposido, Metotrexate con Leucovorin de rescate y actinomicina D, administrados día 1 y 2, y ciclofosfamida y vincristina el día 8, con intervalo de 14 días (Ver Tabla 4). La remisión completa de la enfermedad trofoblástica conseguida con el EMA-CO como tratamiento inicial varía entre 67% y 91%.

Tabla 4. EMA-CO	
Día 1	Actinomicina D 500 mcg bolus iv
	Etoposido 100 mg/m ² en 30-50 minutos
	Metotrexate 100 mg/m ² infusión iv en una hora
	Metotrexate 200 mg/m ² infusión iv en bomba 12 horas
Día 2	Actinomicina D 500 mcg iv bolus iv
	Etoposido 100 mg/m ² en 30-50 minutos
	Ácido folínico 15 mg iv en bolus cada 6 horas con total de 8 dosis, comenzando después de 24 horas después del bolus de MTX. Algunos administran el ácido folínico cada 12 horas, cuatro dosis orales de 15 mg comenzando 24 horas después de comenzar el MTX.
Día 7	Vincristina 1 mg/m ² iv
	Ciclofosfamida 600 mg/m ² iv
Día 15	Comienza un nuevo ciclo

En las pacientes resistentes al EMA-CO se puede recurrir al EMA-EP, protocolo que alterna el EMA con etoposido y platino. Se puede emplear el cisplatino a dosis de 20mg/m² endovenoso y etoposido 100 mg/m² iv diarios durante 5 días, en intervalos de 14 a 21 días, como tratamiento único.

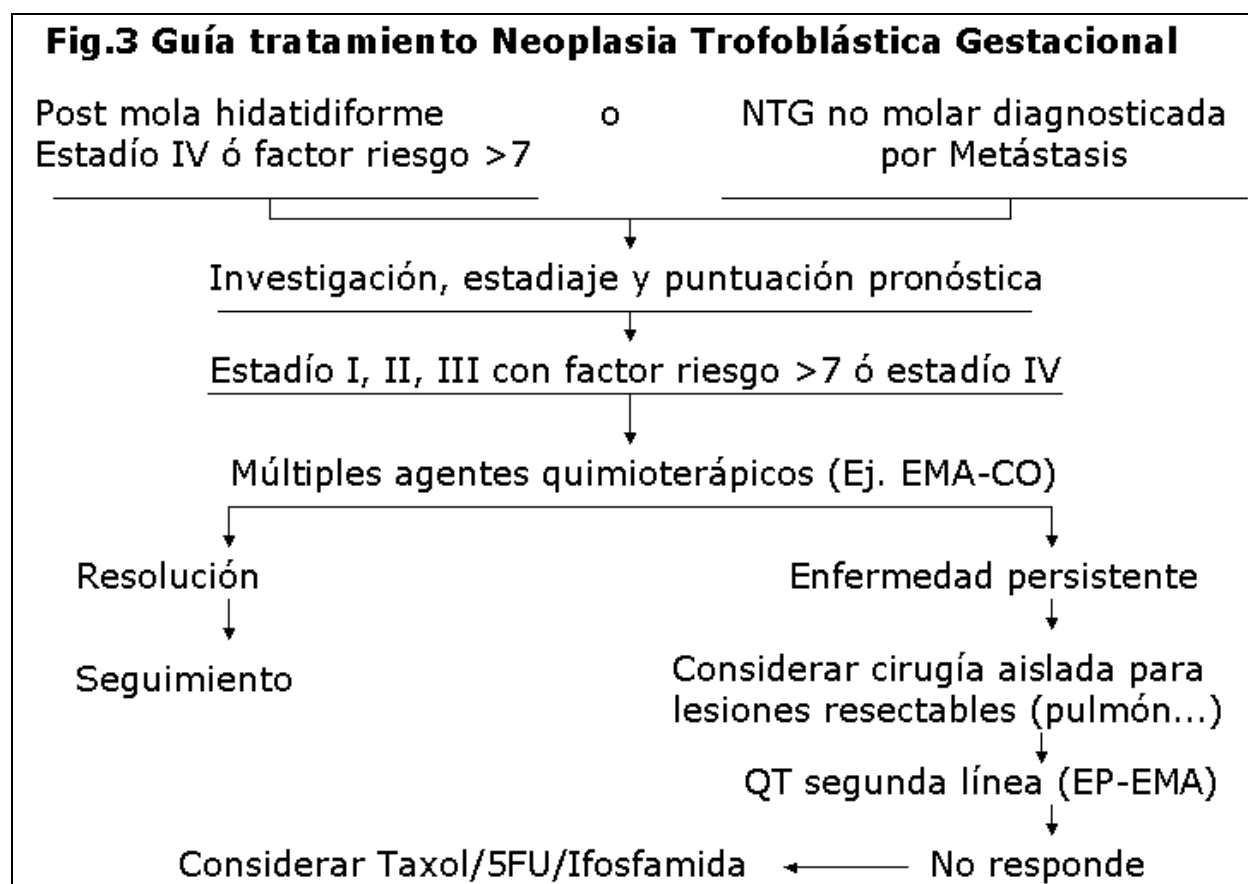
Cuando aparece resistencia al grupo anterior se pueden utilizar esquemas de taxol con cisplatino alternando con taxol-etoposido ó taxol-5FU o ifosfamida, cisplatino, etoposido (ICE) ó BEP, vinblastina, etoposido y cisplatino.

2.6.2. Cirugía cuando hay resistencia a la quimioterapia y persistencia de las metástasis. Las metástasis en pulmón, hígado, cerebro y en otros lugares que no regresan con la quimioterapia pueden ser extirpadas.

2.6.3. Las pacientes que desean una nueva gestación deben esperar doce meses después del cese de la quimioterapia.

2.6.4. El PSTT debe ser tratado fuera del contexto general de la ETG que incluye la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma. La evolución del tumor no suele reflejarse en la hcg y mientras que hPL se manifiesta inmunohistológicamente es raro que se detecte en el suero. En el tratamiento de esta entidad la histerectomía tiene un papel preponderante cuando el tumor está localizado en el útero; en caso de enfermedad metastásica se aplicará quimioterapia tipo EMA-CO ó EMA-EP.

Figura 3. Guía tratamiento Neoplasia Trofoblástica Gestacional



3. BIBLIOGRAFÍA

1. Benedet JL y Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. FIGO Committe on Gynecologic Oncology,2000. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000; 70, 119-139.
2. Soper JT, Mutch DG y Schink JC. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No.53. Gynecologic Oncology 2004; 93: 575-584

«Los Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios».