

NOVEDADES DESDE LA VERSIÓN ANTERIOR

- Introducción de alteración genética como factor de riesgo.
- Criterios diagnósticos de neoplasia trofoblástica gestacional.
- Estadificación clínica de la FIGO de 2020.
- Tratamiento de la enfermedad de ultra alto riesgo.
- Explicación detallada del seguimiento.

ÍNDICE

1. Concepto
2. Epidemiología
3. Clasificación histológica
4. Diagnóstico
5. Estadificación
6. Tratamiento
7. Seguimiento
8. Indicadores de evaluación
9. Bibliografía

1. CONCEPTO

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo de trastornos que se caracterizan por el crecimiento y desarrollo anormal del trofoblasto después de una fertilización anormal, con potencial para invadir localmente el útero y metastatizar.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos la incidencia de embarazos molares es de aproximadamente 1 por cada 1.500 gestaciones. La prevalencia es mayor en Asia en comparación con Europa o América. Otros autores describen una incidencia de mola completa de 1-3 casos por cada 1.000 gestaciones en los países desarrollados, llegando hasta 3 de cada 1.000 embarazos en el caso de la mola parcial.

Por otro lado, respecto al coriocarcinoma, la incidencia en Estados Unidos y Europa es aproximadamente de 1 de cada 40.000 embarazos. Mientras que en Japón y el Sudeste Asiático se alcanzan cifras de 9'2 y 3'3 de cada 40.000, respectivamente.

En España no disponemos de datos epidemiológicos de esta entidad debido a que no se dispone de un registro nacional. Por ello, desde principios de 2021 se ha puesto en marcha un registro nacional de ETG y la SEGO recomienda incluir los diagnósticos en él.

Es más frecuente la mola hidatiforme parcial que la completa.

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ETG encontramos:

PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

- Edad materna: por debajo de 16 años o más de 40. El riesgo por encima de los 45 años se incrementa en 5-10 veces.
- Gestación molar previa: el riesgo de recurrencia es del 1-2% en una segunda gestación, siendo un 5% tras una mola parcial y un 15-20% tras la mola completa.
- Genético: cromosoma 19q es un trastorno autosómico recesivo conocido como gestación molar recurrente familiar.

Por otro lado, ante el diagnóstico de una gestación molar, los factores de riesgo de progresión neoplásica son:

- Edad materna >40 años.
- El número de partos e historia de embarazos molares previos.
- Cantidad de proliferación trofoblástica en el momento de la evacuación.
- Valores elevados de hCG >100.000 UI/L al diagnóstico.
- Tamaño uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional.
- Presencia de quistes ováricos bilaterales tecaluteínicos >8cm en el momento del diagnóstico.
- Presencia de lesiones hiperecoicas (nódulos) en el milimétrico con aumento de la vascularización.

3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Desde el punto de vista histológico, según la OMS, la ETG podemos clasificarla en:

- Gestación molar: se define como una placenta anómala con grados variables de hiperplasia trofoblástica y edema vellositario.
 1. Mola hidatiforme completa (MHC): compuesta por vellosidades coriónicas hidrópicas dando la imagen característica en "racimo de uva".
 2. Mola hidatiforme parcial (MHP): presenta vellosidades grandes, irregulares e hidrópicas y otras pequeñas, fibrosas e inmaduras. Puede haber desarrollo de estructuras o células fetales.
 3. Mola hidatiforme invasiva (MHI): casi siempre es completa e invade el miometrio y/o los vasos uterinos. El 10-17% de las molas hidatiformes evolucionará hacia una forma invasiva. Hasta el 15% presenta diseminación pulmonar, pudiendo metastatizar también a la vagina, la vulva o el ligamento ancho.
- Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG):
 1. Coriocarcinoma.
 2. Tumor trofoblástico del lecho placentario.
 3. Tumor trofoblástico epiteloide (TTE).
 4. Lesiones no neoplásicas:
 - a. Reacción exagerada del lecho placentario.
 - b. Nódulos y placas del lecho placentario.
 5. Lesiones vellositarias anormales no molares.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Característica	Mola completa	Mola parcial
Presentación clínica	Sangrado vaginal en segundo trimestre (media, 16 semanas). * Útero aumentado de tamaño	Sangrado vaginal, aborto subclínico o incompleto en el final del primer trimestre o inicio del 2º trimestre
hCG sérica pretratamiento	>100.000 mIU/ml (>90%)	<100.000 mIU/ml (>90%)
Edema vellositario	Generalizado	Focal
Proliferación de trofoblasto	Difusa, circunferencial	Focal
Contorno vellositario	Redondeado	Festoneado
Desarrollo fetal	Ausente	Ocasional
Atipia trofoblástica	Marcada	Ligera
Estroma vellositario	Muy edematoso, frecuentes cisternas e inclusiones trofoblásticas. Ausencia de desarrollo vascular y de hematíes nucleados	Ocasionales cisternas, pseudoinclusiones trofoblásticas. Desarrollo vascular y presencia de hematíes nucleados (no siempre evidentes)
Apoptosis en estroma vellositario	Prominente	Limitada
Expresión de p57	Ausencia de tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias	Tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias
hCG tisular	Intensa (3+)	Débil (1+)
Genotipado del ADN	Genoma diploide (exclusivamente paterno) 46, XX	Genoma triploide diándrico (69 XXY)
Riesgo de desarrollo de coriocarcinoma	2-3%	Muy bajo

*La mola completa temprana suele presentarse como aborto subclínico en las 6-12 primeras semanas de gestación.

De: Oncogúa SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020

4. DIAGNÓSTICO

La clínica más frecuente que presentan las pacientes consiste en sangrado vaginal e hiperemesis, así como un útero aumentado de tamaño. A la exploración ecográfica debemos valorar:

- Presencia de embrión.
- Tamaño uterino. La característica imagen en “tormenta de nieve” por las vesículas molares puede no ser visible en el primer trimestre. La placenta presentará un aspecto quístico.
- Vascularización placentaria.
- Quistes tecaluteínicos: pueden aparecer hasta en el 50%.
- Enfermedad extrauterina.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Ante la sospecha de ETG debemos realizar la determinación seriada de bHCG. Debemos sospechar una gestación molar ante cifras hormonales superiores a 100.000 mUI/mL.

Los criterios diagnósticos de neoplasia trofoblástica gestacional son:

- Meseta en los niveles de hCG al menos durante 4 medidas en un período de 3 semanas o superior.
- Aumento de hCG en 3 medidas semanales consecutivas en un período de al menos 2 semanas.
- Si hay un diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

El diagnóstico definitivo se alcanza por la histología.

5. ESTADIFICACIÓN

Tras el diagnóstico de ETG debemos llevar a cabo las siguientes pruebas complementarias para determinar su extensión:

- Examen ginecológico: permite valorar las metástasis vaginales y las masas pélvicas.
- Radiografía de tórax postero-anterior y lateral.
- Valorar mantenimiento o elevación de la hCG tras el tratamiento.
- Ecografía-Doppler: para valorar la persistencia intracavitaria, así como reevaluar los posibles quistes ováricos.

Para continuar la estadificación, una vez que se sospecha la neoplasia trofoblástica gestacional, debemos llevar a cabo una RMN pélvica y/o un TAC de tórax ante la sospecha clínica o radiológica de metástasis pulmonares.

Desde el año 2000, la FIGO recomienda la siguiente estadificación clínica para la enfermedad trofoblástica gestacional:

- Estadio I: enfermedad confinada al útero.
- Estadio II: afectación de anejos y/o vagina, pero limitada a estructuras genitales.
- Estadio III: metástasis pulmonares con o sin enfermedad en tracto genital.
- Estadio IV: metástasis en cualquier otro lugar.

Por otro lado, la FIGO junto a la OMS también han realizado una estadificación de riesgo para conocer qué casos presentan una mejor respuesta al tratamiento en monoterapia:

- 0 a 6 puntos: bajo riesgo.
 1. <4 puntos: buen pronóstico con tratamiento en monoterapia.
 2. 4 a 6 puntos: valorar otros factores de riesgo.
- 6 a 13 puntos: alto riesgo → el tratamiento debe llevarse a cabo con poliquimioterapia combinada.
- >13 puntos: ultra alto riesgo. Se debe considerar aparte

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

FIGO/OMS puntuación	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40	-	-
Gestación anterior	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde gestación anterior (meses)	< 4	4-6	7-12	>12
hCG pre-tratamiento	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Mayor diámetro tumoral (incluido el útero) en cm	-	3-4	≥ 5	-
Lugar de metástasis	Pulmón	Bazo, Riñón	Tracto gastrointestinal	Hígado, Cerebro
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	Monoterapia	2 o más fármacos

De: Oncoguía SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020

6. TRATAMIENTO

Tras la sospecha diagnóstica, en primer lugar, debemos llevar a cabo la evacuación uterina, para lo cual debemos considerar:

- No utilizar prostaglandinas ni uterotónicos: aumenta el riesgo de diseminación. Ante un sangrado excesivo antes o durante la evacuación uterina es preferible la administración de oxitocina.
- Legrado por aspiración bajo control ecográfico.
- Al finalizar, realizar un repaso con legra cortante grande.

Ante una paciente Rh negativo debemos administrar la gammaglobulina anti-D tras la evacuación.

Otro posible tratamiento es la histerectomía, que se podría plantear ante la necesidad de un tercer legrado o ante una paciente perimenopáusica con deseos genésicos cumplidos.

El tratamiento con quimioterapia se llevará a cabo ante las siguientes indicaciones:

- Mantenimiento o elevación de los niveles de hCG tras la evacuación.
- Evidencia histopatológica de neoplasia trofoblástica gestacional.
- Enfermedad metastásica.
- hCG ≥20.000 UI/L 4 semanas tras la evacuación.
- Presencia de sangrado vaginal intenso, sangrado intraperitoneal o sangrado gastrointestinal.

PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Quimioterápico	Dosis		
Metotrexate-Leucovorin	Metotrexate, 50 mg (o 1 mg/kg, máximo 70 mg) vía i.m. o i.v. cada 48 horas, 4 administraciones (días 1, 3, 5 y 7). Leucovorin: 0,1 mg/kg vía i.m o i.v. un día después de la administración de metotrexate (días 2, 4, 6 y 8). Los tratamientos se repiten después de una semana sin tratamiento, es decir, los días 1, 15, 29, etc.		
Actinomicina-D	10-12 microgramos/kg/día, i.v. 5 días, repetido a intervalos de 7 días.		
EMA-CO Ciclos cada 2 semanas.	1ª Parte (EMA)		
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Día 1. Etopósido 100 mg/m² iv, en infusión de 30 minutos. Metotrexate: 100 mg/m², iv bolus 200 mg/m², iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 350 microgramos/m² iv en bolus. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Día 2. Etopósido 100 mg/m² iv, en infusión de 30 minutos. Actinomicina-D 350 microgramos/m² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate). </td> </tr> </table>	Día 1. Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 30 minutos. Metotrexate: 100 mg/m ² , iv bolus 200 mg/m ² , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 350 microgramos/m ² iv en bolus.	Día 2. Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 30 minutos. Actinomicina-D 350 microgramos/m ² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate).
Día 1. Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 30 minutos. Metotrexate: 100 mg/m ² , iv bolus 200 mg/m ² , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 350 microgramos/m ² iv en bolus.	Día 2. Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 30 minutos. Actinomicina-D 350 microgramos/m ² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate).		
	2ª Parte (CO)		
	Día 8. Ciclofosfamida 600 mg/m ² iv. Vincristina 1,0 mg/m ² iv bolus.		
EP-EMA se alterna EP y EMA cada 7 días.	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> EP: Etopósido 150 mg/m² iv, en infusión de 1 hora Cisplatino 75 mg/m² iv </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> EMA: Etopósido 100 mg/m² iv, en infusión de 1 hora. Metotrexate 300 mg/m², iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 300 microgramos/m² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas del inicio de metotrexate). </td> </tr> </table>	EP: Etopósido 150 mg/m ² iv, en infusión de 1 hora Cisplatino 75 mg/m ² iv	EMA: Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 1 hora. Metotrexate 300 mg/m ² , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 300 microgramos/m ² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas del inicio de metotrexate).
EP: Etopósido 150 mg/m ² iv, en infusión de 1 hora Cisplatino 75 mg/m ² iv	EMA: Etopósido 100 mg/m ² iv, en infusión de 1 hora. Metotrexate 300 mg/m ² , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 300 microgramos/m ² iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas del inicio de metotrexate).		
Pembrolizumab	Dosis 2 mg/kg iv cada 3 semanas		

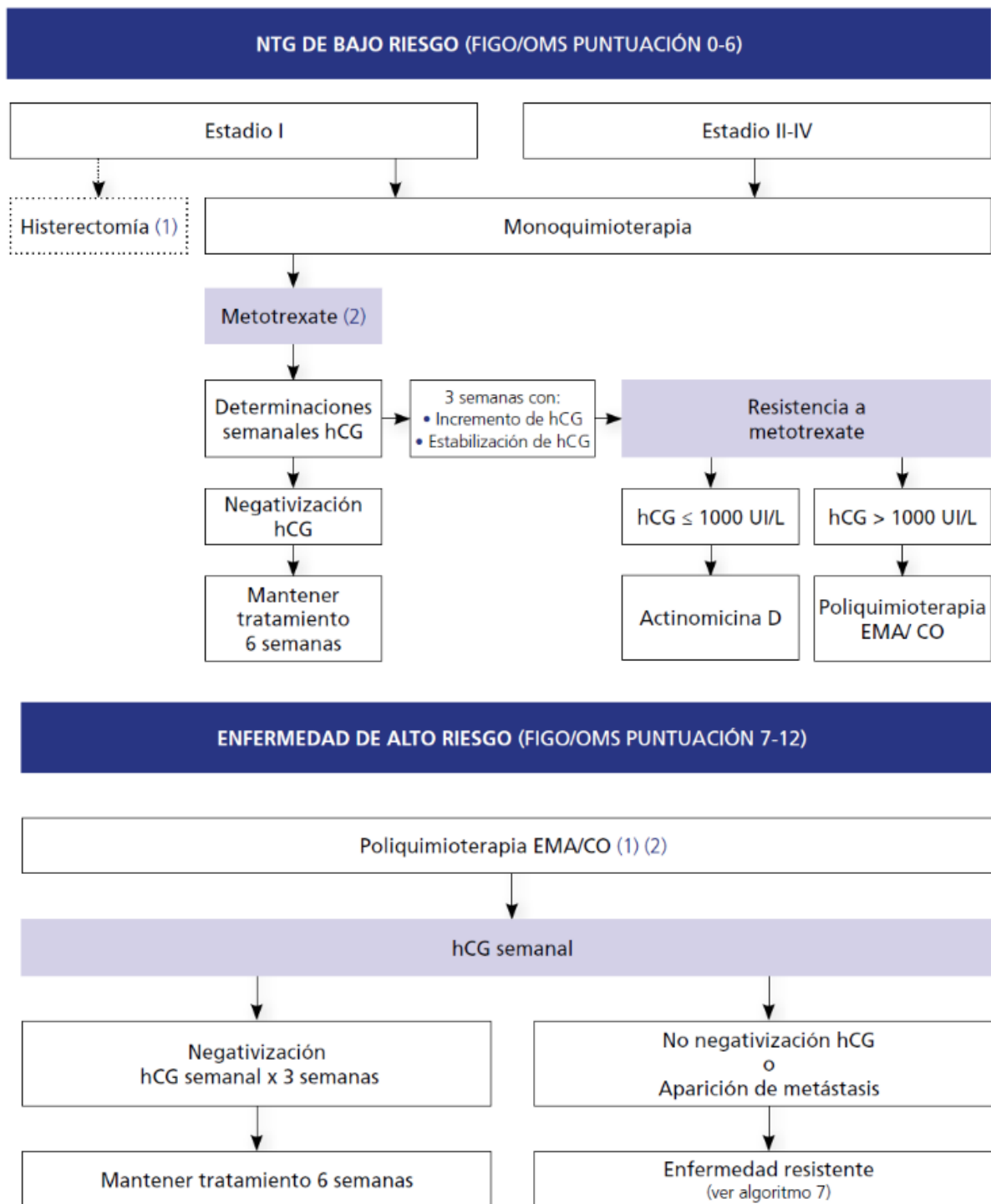
De: Oncoguía SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020

El 20-25% de las pacientes con NTG de alto riesgo van a presentar una persistencia de la enfermedad, que podremos reestadificar por ecografía, TAC, RMN y/o PET-TC. Si la enfermedad es resecable el primer escalón terapéutico es la cirugía, mientras que la quimioterapia es el arma terapéutica de elección ante la irreseabilidad o si no podemos observar la lesión.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

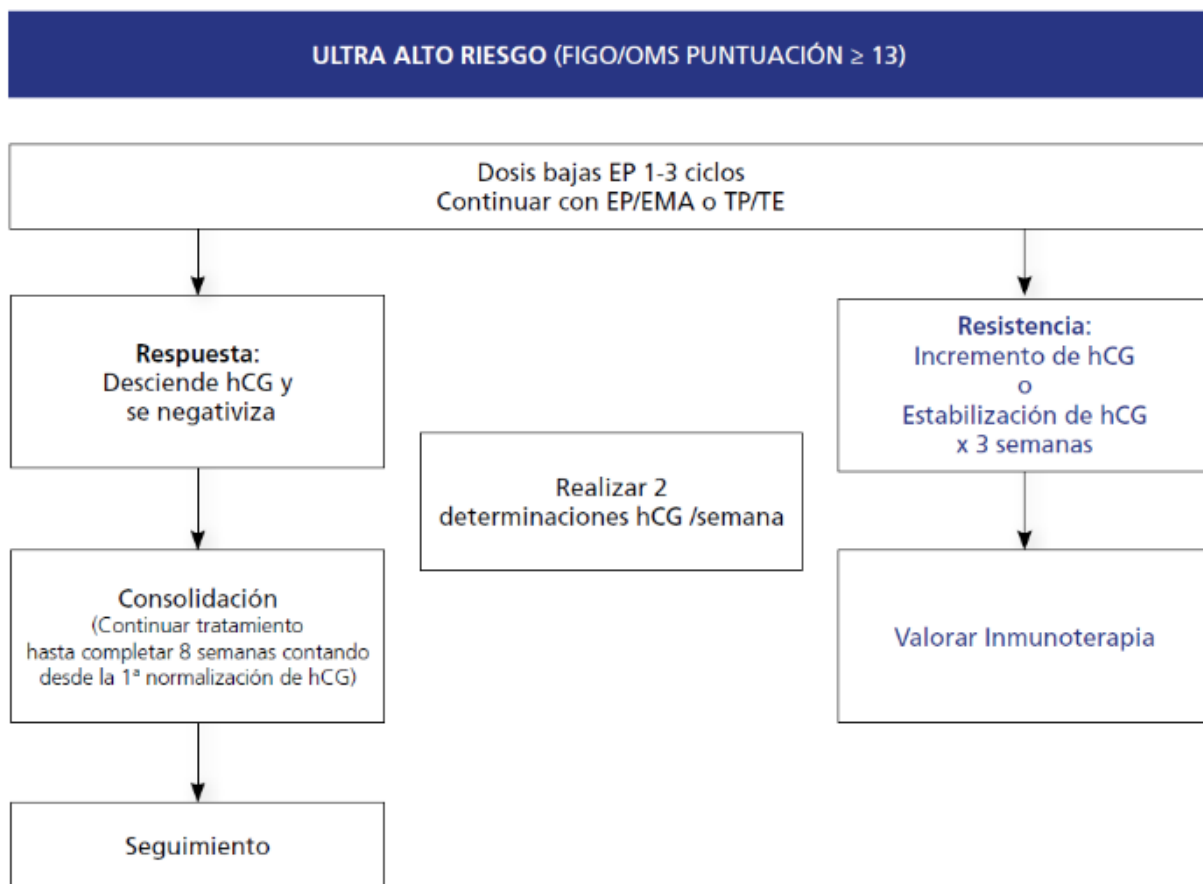
ENFERMEDAD TROFBLÁSTICA GESTACIONAL

El manejo terapéutico de la neoplasia trofoblástica gestacional depende de la clasificación de riesgo que hemos expuesto en el apartado previo.



PROCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL



De: Oncoguía SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020

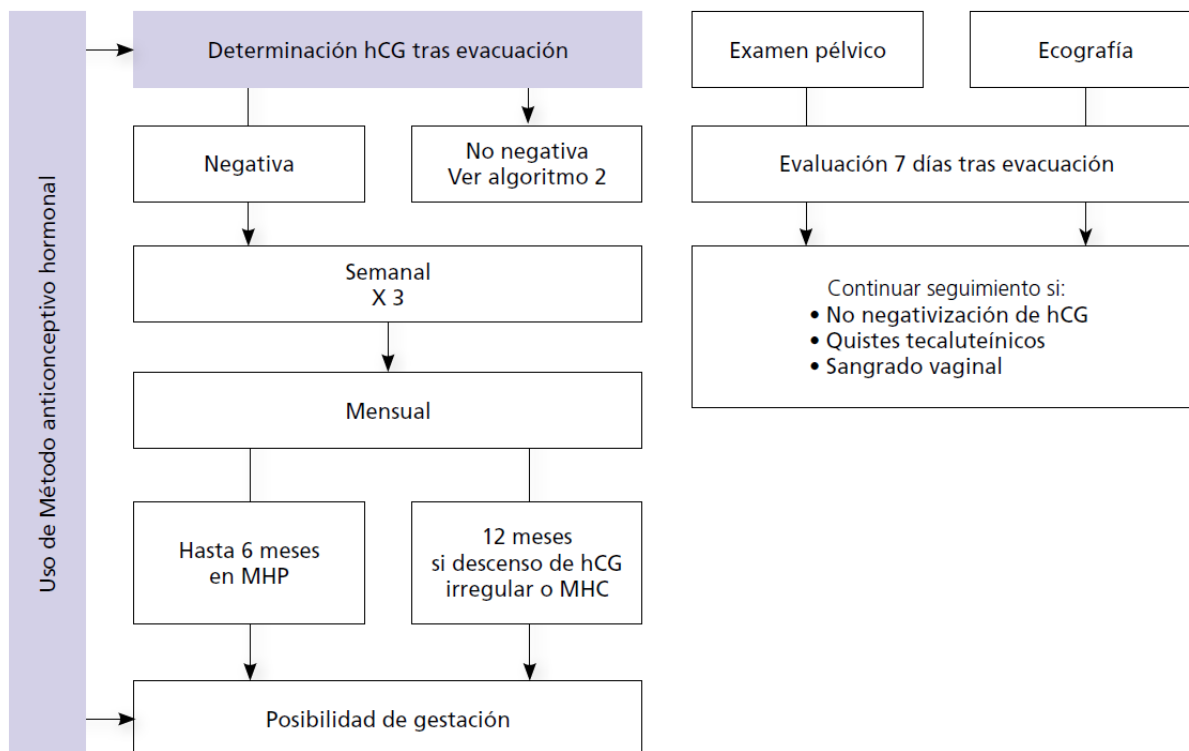
7. SEGUIMIENTO

Las pacientes diagnosticadas de ETG precisan de un seguimiento para comprobar que no se produce una progresión de la enfermedad. Además, durante este tiempo se les debe insistir de forma importante y expresa en el uso de métodos anticonceptivos de alta eficacia para evitar confundir el aumento de la hCG por una nueva gestación con una progresión tumoral o viceversa.

Dicho seguimiento se llevará a cabo en las consultas de Ginecología General.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL



De: Oncoguía SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020

8. INDICADORES DE EVALUACIÓN

Indicador	Fuente	Estándar
Diagnóstico correcto ETG de forma clínica y con pruebas de imagen	Hoja de anamnesis, informe anatomía patológica	>95%

9. BIBLIOGRAFÍA

- Oncoguía SEGO. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. 2020
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. FIGO Cancer Report. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:79-85.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

- Tidy J, Seckl M, Hancock BW, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Gestational Trophoblastic Disease. BJOG 2021;128:e1-e27

- Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease. Current Evaluation and Management. Obstet Gynecol. 2021 Feb 1; 137(2):355-370.

Autores	Dra Inmaculada Cardona Benavides		
Fecha elaboración	01/04/2024	Vigencia	01/04/2027