

ENFERMEDAD TROFOBlastica Gestacional

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Elena Pérez López (*) Francisco Montero Venegas (**) María Peña Salas (**) Elga López González (**) UGC Obstetricia y Ginecología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. FEA (**), Residente (*).	Antonio de la Torre Juan J. Fernández Alba	1-5-2023
		Fecha revisión 16-10-23

DEFINICION y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) conforma un grupo de enfermedades heterogéneas que se derivan de una proliferación trofoblástica anormal de la placenta con potencial para invadir localmente el útero y metastatizar. Histológicamente, **las podemos clasificar en:**

- Mola hidatiforme:
 - o Completa
 - o Parcial
- Neoplasia Trofoblástica Gestacional:
 - o Mola invasiva
 - o Coriocarcinoma
 - o Tumor del lecho placentario
 - o Tumor trofoblástico epitelioides

Alrededor de un 80% de la enfermedad trofoblástica gestacional corresponde a mola hidatiforme, 15% a mola invasiva y 5% a coriocarcinoma. La incidencia para la mola completa y parcial es 1- 3:1000 embarazos y 3:1000 embarazos respectivamente.

MOLA HIDATIFORME

ETIOLOGÍA

El factor de riesgo mejor establecido para la mola hidatiforme es la edad materna avanzada (> 40 años) seguido del antecedente de gestación molar previa, sin verse modificado por cambio de pareja (1% si un antecedente y 15-20% si dos antecedentes). Hay menos evidencia en cuanto a los abortos de repetición y los grupos sanguíneos A y AB.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de confirmación de mola hidatiforme se realiza mediante el estudio anatomopatológico o genético. Actualmente en nuestro medio, la sospecha más frecuente de enfermedad molar hidatiforme previa a la evacuación uterina viene dada por la imagen ecográfica.

• **Clínica:**

Suele manifestarse en forma de:

- Metrorragia de primer trimestre, siendo el síntoma más frecuente.
- Abortos de primer trimestre.
- Dolor y presión pélvica, probablemente secundaria a aumento del tamaño uterino y/o a la presencia de quistes tecaluteínicos.
- Expulsión de vesículas hidrópicas a través de la vagina, es poco frecuente pero diagnóstica.

Otros síntomas clásicos como: anemia, preeclampsia de debut antes de las 20sg, hiperémesis, hipertiroidismo (si β -HCG>100.000mUI/ml persistente durante semanas, probablemente por homología entre TSH y β -HCG) y distrés respiratorio (en casos de afectación pulmonar), siendo todos ellos hallazgos menos frecuentes en la actualidad dada la práctica rutinaria de la ecografía precoz.

• **Ecografía:**

En la ecografía transvaginal de estas pacientes podemos encontrar:

- Masas anexiales compatibles con quistes tecaluteínicos, más frecuentes en molas completas.
- Imagen intrauterina en **“snowstorm” (nevada)** sin desarrollo fetal, en las molas completas (Figura A).
- Imagen heterogénea correspondiente a la masa trofoblástica con imagen de embriónconcomitante, en las molas parciales (Figura B)



Figura A



Figura B

Otras exploraciones complementarias:

- Analítica: Hemograma, grupo sanguíneo, coagulación, función hepatorenal y determinación de β -HCG.
- Radiografía de tórax basal preevacuación.
- Función tiroidea (TSH y T4) si existe sospecha clínica de afectación de esta (en forma de taquicardia, hipertensión, hiperreflexia, temblores... que se presentan en <10% pacientes).
- Gasometría y TAC pulmonar si hay sospecha clínica de embolia trofoblástica a nivel pulmonar.

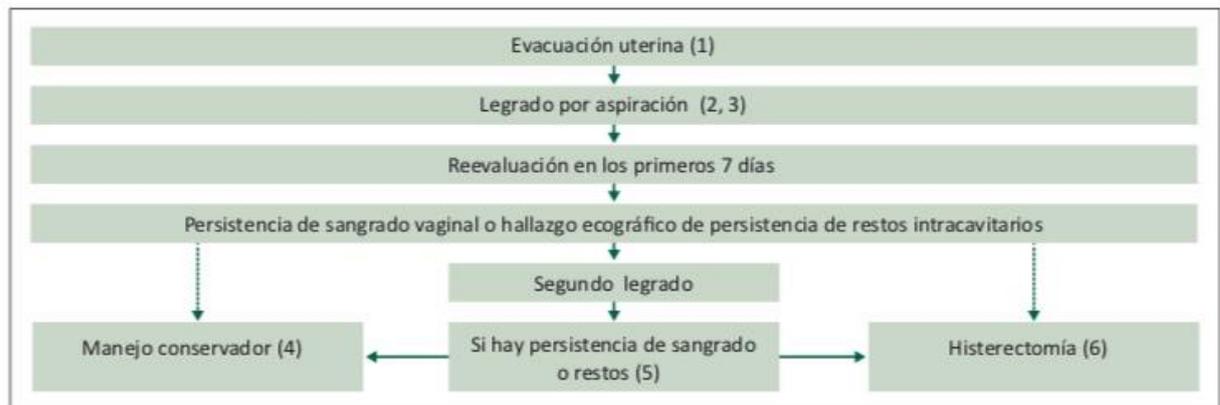
CARACTERÍSTICAS	MOLA COMPLETA	MOLA PARCIAL
Presentación clínica	Sangrado vaginal el 2º trimestre (media 16 sg)* Útero aumentado de tamaño	Sangrado vaginal, aborto subclínico o incompleto en el final del 1er trimestre o inicio del 2º
hCG sérica pretratamiento	> 100.000 mIU/ml (<90%)	< 100.000 mIU/ml (>90%)
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): 46XX	Genoma triploide diándrico: 69 XXY
Riesgo de desarrollo de Coriocarcinoma	2-3%	Muy bajo

Tabla 1: Tipos de Mola

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

TRATAMIENTO

- El legrado aspirativo previa dilatación cervical y bajo guía ecográfica es el método de elección. Si fuera necesario se puede utilizar legra roma tras la aspiración.
- La evacuación médica está totalmente contraindicada en los casos de molas completas. En las molas parciales se puede valorar la evacuación médica cuando el tamaño del componente fetal contraindica el legrado aspirativo, valorando el riesgo-beneficio de un potencial aumento del riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). La administración de uterotónicos sólo está recomendada ante una hemorragia post evacuación.
- Se administrará inmunoglobulina AntiD a todas las pacientes Rh negativas, después del procedimiento evacuador.
- La histerotomía está contraindicada por el riesgo de diseminación de la enfermedad.
- La histerectomía con preservación anexial puede ser una opción terapéutica en pacientes que presenten deseo genésico cumplido, dado que presenta un menor riesgo de secuelas malignas postmola en comparación con el legrado aspirativo.



ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Se realizará el estudio del material obtenido mediante legrado aspirativo (se remitirá una muestra a AP) o por biopsia corial (se remitirá una muestra a AP y otra al laboratorio de genética) en cualquiera de los siguientes casos:

- No hay evidencia previa de saco gestacional, vesícula o embrión.
- Existencia de sospecha clínica, analítica o ecográfica de mola hidatiforme (antecedente de mola, útero aumentado de tamaño, quistes tecaluteínicos, hiperémesis, hipertiroidismo clínico, expulsión de material vesicular, hipertensión de novo...)
- Hallazgo de β -HCG > 150.000UI / L (no es necesario realizar determinación rutinaria de β -HCG).

En el resto de los casos no es necesario enviar la muestra para estudio anatomopatológico. En estos casos y en los que no se disponga de muestra, se recomendará test de embarazo en orina a las 3 semanas de la evacuación/expulsión y consulta al ginecólogo de referencia en caso de resultado positivo.

SEGUIMIENTO

Se derivarán a la Unidad de Oncología Ginecológica todas las pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme, tanto si ha habido sospecha previa a la evacuación como si ha sido un hallazgo no sospechado previamente al estudio anatomopatológico.

En ambos casos se realizará:

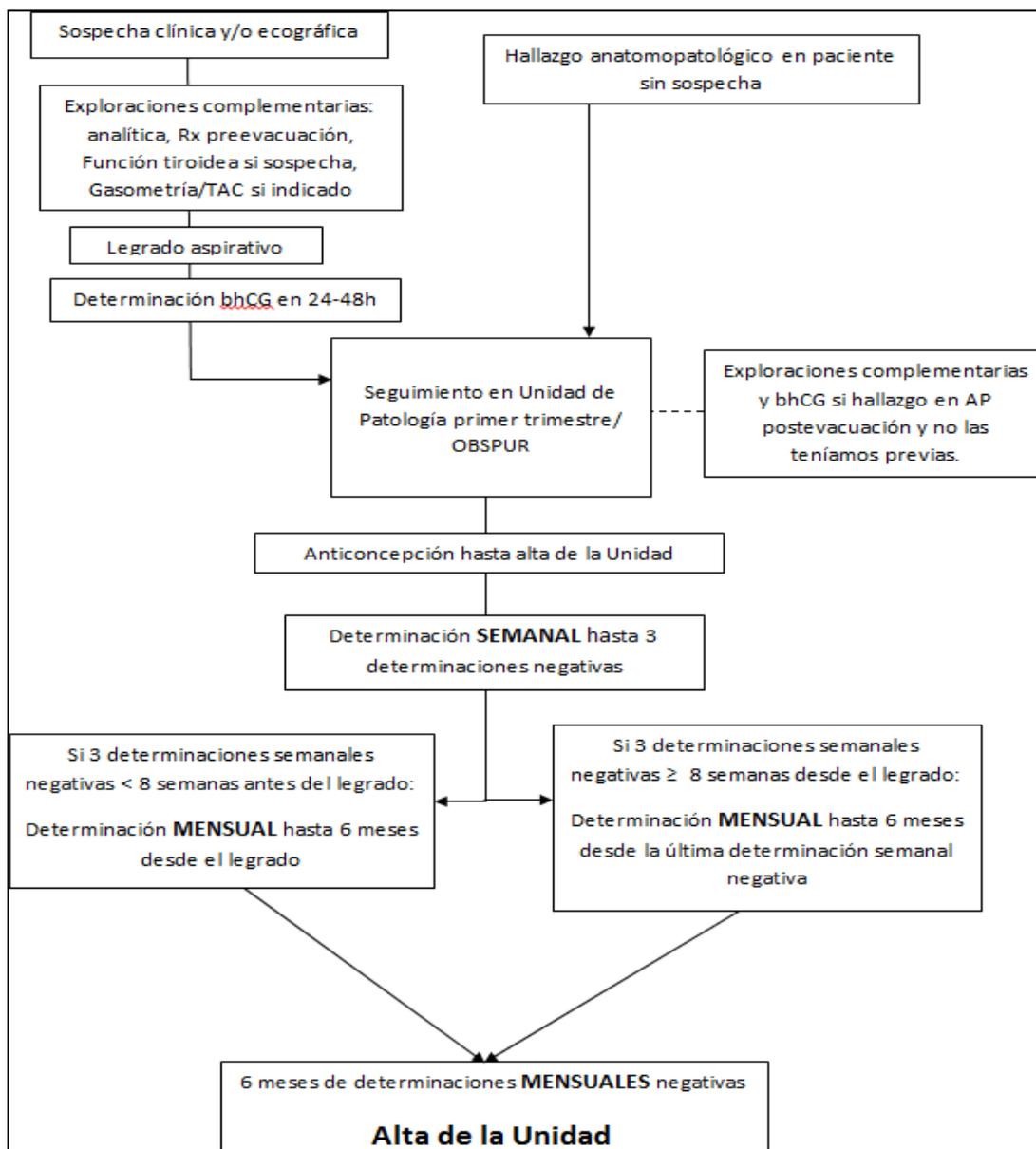
- **Monitorización seriada de β -HCG:**
 - Determinación a las 24-48 horas post evacuación (excepto si no ha habido sospecha de mola hidatiforme previa a la evacuación).
 - Determinación semanal hasta conseguir 3 determinaciones consecutivamente negativas (β -HCG < 5 mUI/l).
 - Posteriormente, se realizarán determinaciones mensuales.

Si se ha objetivado la negativización de los niveles de β -HCG a las 8 semanas post evacuación o antes, se continuará con determinación mensual de la β -HCG hasta cumplir 6 meses post evacuación.

Si la negativización es posterior a las 8 semanas post evacuación, el seguimiento mensual se realizará durante 6 meses a partir de la última determinación semanal negativa de β -HCG.

- **Ecografía transvaginal:**
Dentro de los primeros 7-10 días de seguimiento post evacuación. Posteriormente, se evaluará la necesidad de ecografía transvaginal según evolución de β -HCG.

- **Radiografía de tórax** si no se dispone de radiografía previa (cuando el diagnóstico de mola hidatiforme sea un hallazgo por anatomía patológica posterior a la evacuación uterina). Si tiene una previa a la evacuación, NO es necesario repetirla.
- En caso de persistencia de β -HCG sin imagen ecográfica que lo justifique, se realizará una exploración ginecológica dirigida para monitorizar la involución de estructuras pélvicas y descartar la presencia de metástasis vaginales.
- Se realizará también el seguimiento de β -HCG a las pacientes que han sido sometidas a histerectomía, dado el riesgo de secuelas malignas en el 3-5% de los casos



NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales incluyen tres entidades: Coriocarcinoma (CC), Tumor Trofoblástico del Lecho Placentario (TTLP) y Tumor Trofoblástico Epitelioide (TTE).

Características	CORIOCARCINOMA	TTLP	TTE
Edad	Periodo reproductivo (media 30 años)	20-63 años (media 31)	15-48 años (media 36)
Gestación previa	Gestación a término, MHC	Gestación a término	Gestación a término
Tiempo de latencia	Media de 2 años tras gestación término, 13 meses tras MHC	2 semanas a 17 años (media 12-18 meses)	1-25 años (media 6,2 años)
Aspecto macroscópico	Tumor circunscrito o infiltrativo hemorrágico	Tumor sólido expansivo o infiltrativo	Tumor sólido expansivo
Localización del tumor (útero)	Cuerpo	Cuerpo	Cérvix, SUI, cuerpo
Borde	Infiltrativo	Infiltrativo	Circunscrito, expansivo
Tipo celular	Citotrofoblasto, sincitotrofoblasto, trofoblasto intermedio vellositario	Trofoblasto intermedio del lecho de implantación placentario	Trofoblasto intermedio de tipo coriónico
Atipia citológica	Intensa	Moderada a intensa	Ligera a moderada
Necrosis	Extensa	Rara	Extensa
Inmunofenotipo	hCG, HSD B31 (Sincitiotrofoblasto), Mel-CAM, HLA-G, MUC-4 (trofoblasto intermedio), citoqueratina (difuso)	hPL, MUC-4, HSD B31, HLA-G, CD-10 y Mel-CAM (CD146). Citoqueratinas (AE1/AE3 y citoqueratina 18)	p63, h3D3B1, HLA-G, ciclina E, CD10, a-inhibina, EMA, citoqueratinas (AE1/AE3, CK18, CAM 5.2). Focal: Mel-CAM y hPL
Índice de proliferación (ki67)	> 90%	10-30%	< 10%
Citogenética	Cariotipo complejo (amplificación del 7p y delección de 8p). Dotación cromosómica XX	Presencia de cromosoma X paterno	Ausencia de cromosoma Y
Comportamiento clínico	Agresivo si no se trata, curable en la mayoría de las pacientes tras tratamiento	Autolimitado, persistente o agresivo	Autolimitado, persistente o agresivo
Diseminación	Citogenética	Variable	Variable

Tabla 2: Tipos de neoplasias trofoblásticas gestacionales.

*TTLP: tumor trofoblástico del lecho placentario; TTE: tumor trofoblástico epitelioide; MHC: mola hidatídica completa; SUI: segmento uterino inferior; hCG: gonadotropina coriónica humana; hPL: lactógeno placentario humano.

DIAGNÓSTICO

- Imagen intrauterina abigarrada, con abundante perfusión objetivable por Doppler color y que hace presumir un potencial riesgo quirúrgico.
- Sospecha de persistencia de enfermedad intrauterina después de una primera evacuación.
- Sospecha de NTG:
 - Niveles de β -HCG en meseta durante 4 determinaciones en un periodo de tres semanas o más (días 1, 7, 14 y 21).
 - Elevación >10% de los niveles de β -HCG en tres determinaciones semanales consecutivas durante un periodo de dos semanas o más (días 1, 7 y 14).
 - Niveles de β -HCG persisten elevados durante 6 meses o más.
 - Anatomía patológica informa del diagnóstico de coriocarcinoma.
 - Evidencia de enfermedad metastásica.

ESTADIFICACIÓN

En el estudio de extensión de la NTG debemos considerar que los coriocarcinomas tienen elevado de riesgo de metástasis hematógenas, ya que invaden vasos de forma extensa y precoz. Son frecuentes en el pulmón (además, puede provocar tromboembolismo pulmonar), la vagina y el cerebro, menos frecuentes en la vulva, los rincones, el hígado, los ovarios y el intestino. En el caso del tumor del lecho placentario, este suele estar confinado en el cuerpo del útero y puede invadir ganglios linfáticos.

- **Pruebas de imagen para el diagnóstico de extensión en la neoplasia trofoblástica gestacional**
 - Tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica con contraste.
 - Resonancia magnética (RM) cerebral en el caso de que existan metástasis pulmonares.
 - RM pélvica para valorar afectación pélvica y linfática.
 - Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) en caso de dudas (persistencia o elevación de hCG y que no se hayan detectado metástasis), confirmación de diseminación metastásica o recaída.



Está basada en factores de riesgo descritos en 1976 por Bagshawe e incluidos inicialmente en la estadificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aceptados en 2000 por la FIGO, con una última actualización en 2015. Mediante esta estadificación se determina si la paciente tiene bajo o alto riesgo de no respuesta al tratamiento con monoterapia.

Los factores de riesgo son 8 y pueden recibir una puntuación de 0, 1, 2 o 4.

Las NTG con puntuación entre 0 y 6 son de bajo riesgo.

Las NTG con puntuación < 4 responden bien a la quimioterapia con un único agente.

Las NTG con puntuación entre 4 y 6 precisan evaluación con otros factores de riesgo para elegir el tratamiento óptimo. En este sentido, el flujo de la arteria uterina puede predecir la respuesta al metotrexate.

La NTG con puntuación mayor a 6 (máximo 20) son de alto riesgo y tienen indicación de tratamiento con poliquimioterapia combinada. Las NTG con puntuación > 13 se consideran de ultra alto riesgo y, junto con las que presentan metástasis en el cerebro, el hígado o enfermedad metastásica diseminada, deben considerarse aparte.

Los TTLP no se pueden valorar por este sistema de puntuación de riesgo por su baja secreción de hCG y su diferente comportamiento y respuesta al tratamiento, pero pueden estadificarse según la FIGO.

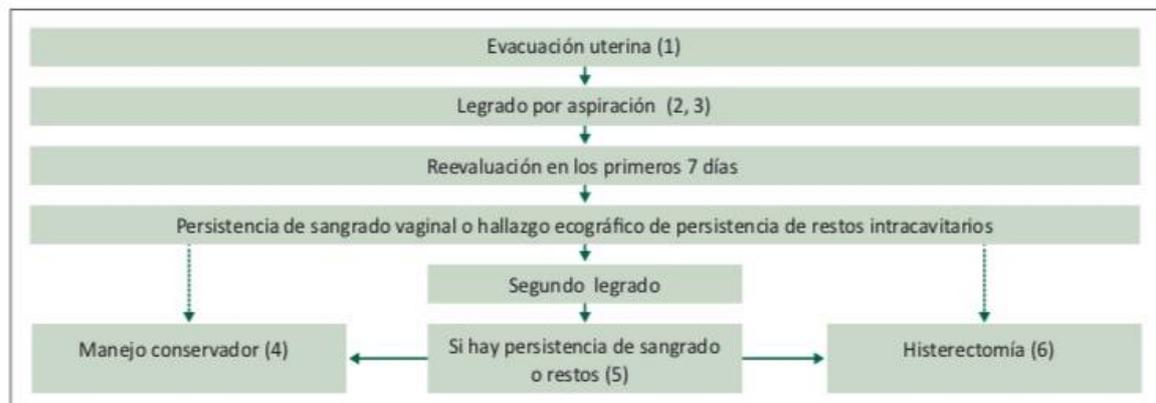
Estadio FIGO	Descripción
I	Enfermedad confinada al útero
II	Enfermedad que se extiende a anejos/vagina, pero limitada estructuras genitales
III	Metástasis en pulmón con o sin enfermedad en tracto genital
IV	Cualquier otro lugar de metástasis

Tabla 3: Estadio FIGO

Puntuación FIGO/OMS	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40	-	-
Gestación anterior	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde la gestación anterior (meses)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG pretratamiento	< 103	103-104	104-105	> 105
Mayor diámetro tumoral (incluido el útero) en cm	-	3-4	≥ 5	-
Lugar de la metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	Monoterapia	2 o más fármacos

Tabla 4: Puntuación de riesgo de la neoplasia trofoblástica gestacional.

TRATAMIENTO



- **Indicaciones de histerectomía**

Se puede considerar realizar histerectomía y salpinguectomía bilateral como tratamiento inicial de la ETG en mujeres perimenopausícas o que no desean preservación de la fertilidad. Es preceptiva la conservación ovárica, incluso en presencia de quistes tecaluteínicos. No está claro si la vía elegida (mínimamente invasiva o laparotomía) altera los resultados; por ello, la vía dependerá de la experiencia de cada centro. Los quistes tecaluteínicos desaparecen de forma espontánea incluso después de varios meses, con una media de 8 meses posevacuación o histerectomía, y raramente deben ser extirpados. La cirugía se reserva para los casos de rotura o torsión, situación muy poco frecuente. Si se detectara una lesión visible en alguna otra localización del tracto genital inferior, es muy importante recordar que no debería realizarse biopsia, debido al elevado riesgo de hemorragia.

- **Tratamiento con quimioterapia**

Se deberá iniciar un tratamiento con quimioterapia cuando:

- Los valores de hCG se mantengan o eleven tras la evacuación.
- Exista evidencia histopatológica de NTG.
- Exista enfermedad metastásica.
- Los valores de hCG ≥ 20.000 UI/l (4 semanas después de la evacuación).
- Presencia de sangrado vaginal intenso o evidencia de sangrado intraperitoneal o gastrointestinal.

Quimioterápico	Dosis	
Metrotexate-leucovorin	<ul style="list-style-type: none"> - Metrotexate: 50 mg (p 1 mg/kg, máx. 70 mg) via IM o IV cada 48h, 4 administraciones (días 1, 3, 5 y 7) - Leucovorin: 0,1mg/kg vía IM o IV, 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 IV, 5 días, repetido a intervalos de 7 días.	
EMA-CO Ciclos cada 2 semanas	1ª parte (EMA)	
	Día 1: <ul style="list-style-type: none"> - Etopósido 100 mg/m² IV, en infusión de 30m. - Metrotexate: <ul style="list-style-type: none"> • 100mg/m² IV bolus • 200mg/m² IV, en infusión de 12 horas. - Actinomicina D 350 microgramos/m² en bolus 	Día 2: <ul style="list-style-type: none"> - Etopósido 100 mg/m² IV, en infusión de 30m - Actinomicina D 350 microgramos/m² en bolus - Ácido folínico: 15mh VO o IM cada 12h, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate)
	2ª parte (CO)	
	Día 8:	
	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida 600mg/m² IV - Vincristina 1,0mg/m² IV bolus 	
EP- EMA Se alterna EP y EMA cada 7 días	EP: <ul style="list-style-type: none"> - Etopósido 150mg/m² IV, en infusión de 1 hora. - Cisplatino 75mg/m² IV 	EMA: <ul style="list-style-type: none"> - Etopósido 100mg/m² IV, en infusión de 1 hora - Metrotexate 300mg/m² IV, en infusión de 12 horas. - Actinomicina D 300 microgramos/m² en bolus - Ácido folínico: 15mh VO o IM cada 12h, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate)
Pembrolizumab	Dosis 2 mg/kg IV cada 3 semanas	

Bajo riesgo (FIGO/OMS puntuación 0-6)

- **Neoplasia trofoblástica gestacional en etapa I**

Se recomienda monoquimioterapia con metotrexate y considerar como posible alternativa la actinomicina D.

La histerectomía puede ser considerada como alternativa a quimioterapia, en casos seleccionados, si:

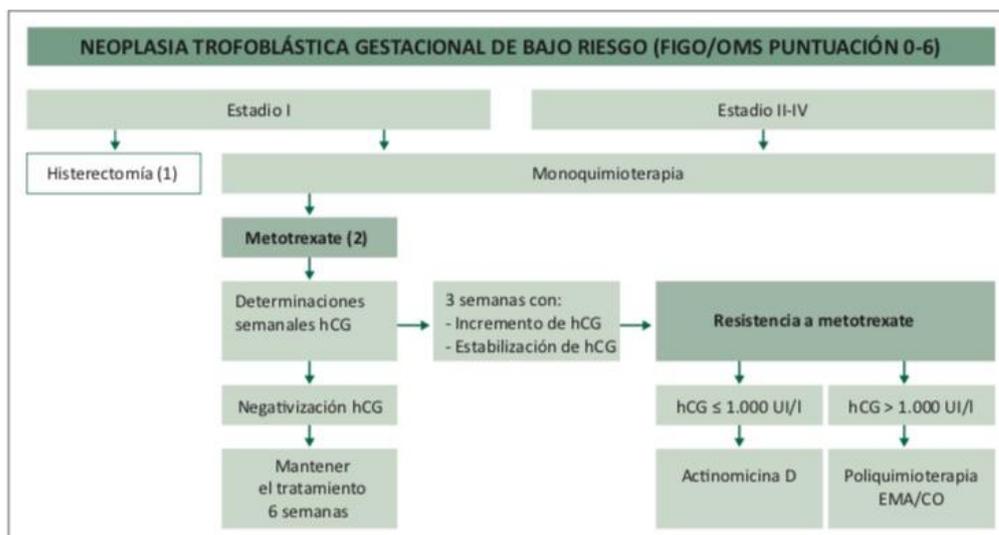
- Enfermedad localizada en el útero y no deseo de preservación de fertilidad.
- Buena respuesta inicial al descenso de los niveles de hCG, pero seguida de estabilización o bien elevación progresiva o rápida de nueva aparición.
- Pobre respuesta al descenso de los niveles de hCG.

● **Neoplasia trofoblástica gestacional en etapa II-IV**

Está indicada la quimioterapia. La presencia de enfermedad residual tras la quimioterapia no es predictiva de un mayor riesgo de recurrencia, por lo que la resección quirúrgica de la misma no está indicada.

Se recomienda la mono quimioterapia con metotrexate o actinomicina D como alternativa. En general, con un manejo adecuado, la mayoría de las NTG de bajo riesgo tienen una elevada supervivencia, independientemente de su respuesta inicial. Por esa razón y su perfil de toxicidad favorable, el régimen de primera línea preferido suele ser metotrexate con rescate de ácido folínico, por la disponibilidad y su perfil de toxicidad (no produce alopecia). La quimioterapia para la enfermedad de bajo riesgo debe continuarse durante 6 semanas después de la negativización de la hCG.

La resistencia primaria se define como un aumento o una meseta en dos valores de hCG consecutivos durante la quimioterapia de agente único y ocurre en 10 a 30% de los pacientes con NTG de bajo riesgo. Tras fallo a metotrexate, una segunda línea con actinomicina D puede ser efectiva. Para las pacientes que no respondan a la quimioterapia de combinación, se pueden ofrecer regímenes alternativos o cirugía.



Alto riesgo (FIGO/OMS puntuación 7-12)

Estas mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar quimio resistencia, por lo que debe usarse una quimioterapia múltiple con EMA/CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D más ciclofosfamida y vincristina).

El tratamiento debe seguirse hasta cumplir 6 semanas con valores negativos de hCG (8 semanas si se presentan características de mal pronóstico como metástasis hepáticas o cerebrales).

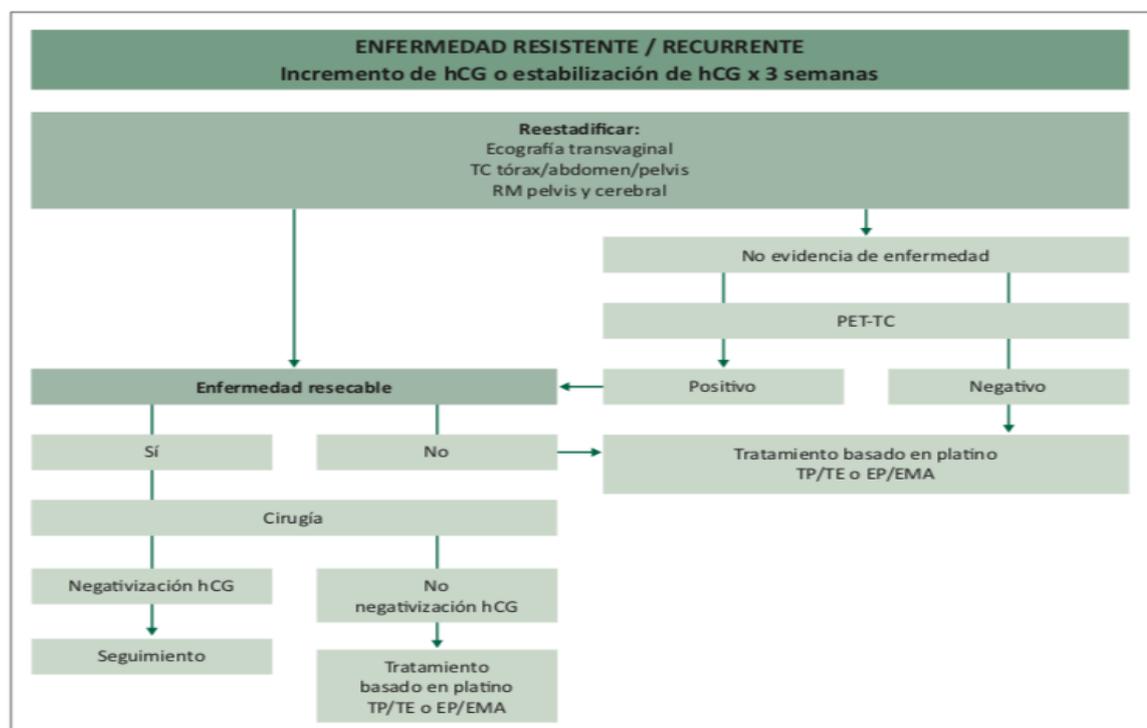
No es infrecuente que se requiera un tratamiento quirúrgico adicional locoregional o de metástasis. Además, la histerectomía podría ser considerada cuando el útero está extensamente invadido por el tumor, para prevenir hemorragias, perforación o infección. La embolización arterial selectiva podría ser una elección en casos seleccionados.



ENFERMEDAD RESISTENTE O RECURRENTE

Hasta el 20-25% de las mujeres con NTG de alto riesgo tiene persistencia de la enfermedad, progresión o recaída después de la quimioterapia primaria. Sin embargo, con las terapias de rescate actuales la curación es aún posible en más del 75% de los casos. La histerectomía secundaria y la resección de la metástasis podrían contemplarse en casos seleccionados de enfermedad resistente a la quimioterapia.

El tratamiento más utilizado es EP/EMA, con una tasa de respuesta de 75 a 80%. Algunas evidencias sugieren que TP/TE es tan efectivo y menos tóxico que el EP/EMA. En casos resistentes valorar la inmunoterapia.



SEGUIMIENTO DE LA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA

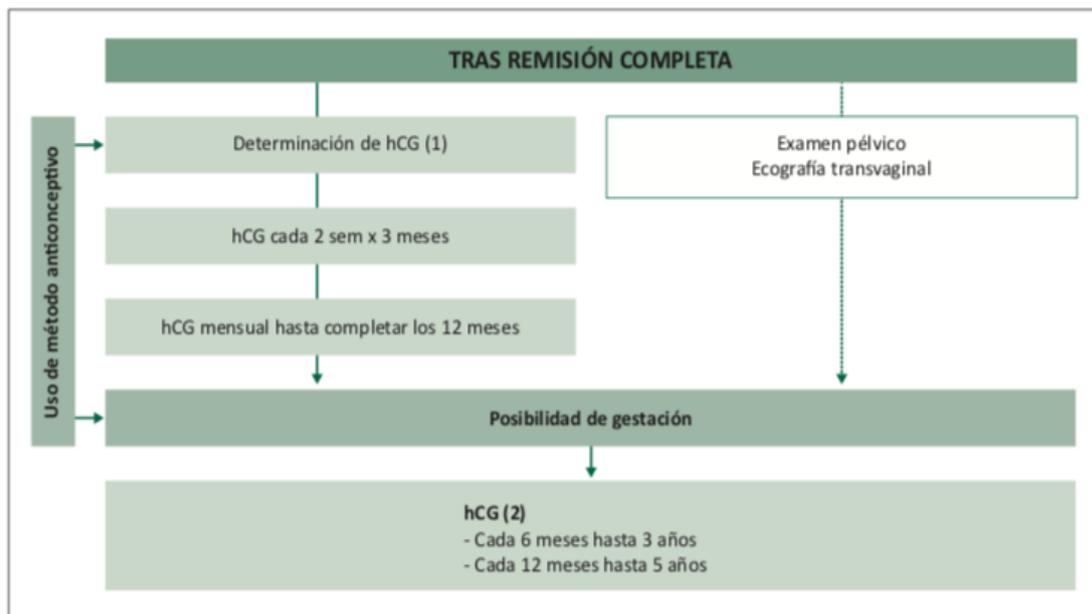
Seguimiento tras mola hidatiforme

El seguimiento de la paciente después de la evacuación de una MH es clave para diagnosticar a tiempo la posible NTG y poder iniciar tratamiento lo antes posible. El control se realiza determinando cuantitativamente los niveles de hCG sérica. Se deben vigilar los niveles de hCG sérica cada semana, hasta que se obtengan tres valores normales consecutivos, y después mensual o hasta que se cumplan criterios de NTG. Hay que indicar que el riesgo de NTG postmolar es muy bajo tras alcanzar esta normalización. En el caso de MHC por su mayor riesgo de desarrollar una NTG se debe hacer un seguimiento con niveles mensuales de HCG hasta 12 meses.

Cuando los valores de hCG se mantienen estables o se elevan de forma prolongada tras la evacuación de una mola, se plantea el diagnóstico de NTG (entre el 15-20% después de la evacuación de una MHC y solo en el 1-5% si se evacuó una MHP). Ante esta situación se debe realizar una exploración completa dirigida a identificar posibles metástasis y otros factores pronósticos con relevancia clínica, para priorizar e iniciar tratamiento lo antes posible. Es muy importante detectar la NTG en sus fases iniciales, ya que el retraso en el diagnóstico podría empeorar el pronóstico y reducir la respuesta al tratamiento.

Se deben establecer medidas anticonceptivas eficaces durante el seguimiento de los valores de hCG. Aunque los embarazos producidos poco después de una evacuación molar suelen evolucionar con normalidad, este tipo de embarazos dificulta la detección de una posible elevación de la hCG a causa de una NTG. Los anticonceptivos hormonales combinados (ACH) no incrementan la incidencia de NTG posmolar ni alteran el patrón de regresión de los valores de hCG. Se recomienda el uso de ACH como método anticonceptivo, ya que inhiben el pico de hormona luteinizante (LH) al impedir la ovulación (la LH comparte una subunidad alfa con la hCG, por lo que el pico de LH podría originar un valor falsamente positivo de hCG). Se ha demostrado que el uso de ACH no está asociado con el desarrollo de NTG posmolar o el retraso en la negativización de hCG, siendo recomendados para prevenir una nueva concepción después de una MH, independientemente del nivel de hCG.

Una vez completado el seguimiento, y tras haber mantenido la remisión un mínimo de 6 meses se puede recomendar, si la paciente lo desea, un nuevo embarazo. Las pacientes con antecedentes de gestación molar siguen teniendo un riesgo elevado de NTG en todos los embarazos posteriores. Por tanto, se recomienda la evaluación anatomopatológica de la placenta y los productos de la concepción de todos los embarazos posteriores. También se debe realizar una determinación sérica de hCG a las 6 semanas del parto o en su caso del aborto.



Seguimiento durante y después del tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional

Durante el tratamiento quimioterápico, se deben vigilar los valores cuantitativos de hCG sérica cada semana.

Se habla de "**Respuesta al tratamiento quimioterápico**" si tenemos una reducción de la hCG > 10% durante 1 ciclo; de "Estabilización" ante una variación de la hCG de \pm 10% durante 1 ciclo.

Se habla de "**Resistencia**" cuando se eleva la hCG > 10% durante 1 ciclo o se estabiliza durante 2 ciclos de quimioterapia. Ante una resistencia, se debe reevaluar a la paciente en busca de nuevas metástasis y valorar la quimioterapia alternativa, así como la extirpación de los focos de enfermedad resistentes al tratamiento.

Se considera que la paciente está en "**Remisión**" si tenemos tres valores semanales consecutivos de hCG normales, situación en la que se debe valorar quimioterapia de mantenimiento.

Para el seguimiento de la remisión se deben realizar valoraciones de hCG cada 2 semanas \times 3 meses, y después cada mes hasta completar el año. A partir del segundo año, se recomienda realizar cuantificación de hCG, exploración física y ecografía vaginal, cada 6 meses durante 3 años y después anual hasta 5 años (Evidencia baja/Recomendación fuerte). La realización de un examen pélvico y una ecografía trasvaginal complementa el estudio, pero no hay evidencia de que mejore la tasa de detección de recurrencias.

Tumor Trofoblástico de Lecho Placentario y Tumor Trofoblástico Epitelioide.

El tratamiento primario en mujeres con TTLP o TTE es quirúrgico.

La incidencia de metástasis en estos tumores se estima entre 5% y 15% para estadios clínicos, especialmente si el tamaño tumoral es considerable y la invasión miometrial es profunda. Debido a que se han evidenciado metástasis de estos tumores en ganglios linfáticos, la histerectomía con muestreo de ganglios linfáticos pélvicos es de elección en estadio I.

La cirugía es electiva también en las masas residuales. El TTE es más agresivo en su comportamiento tumoral, pero el tratamiento es el mismo que en el TTLP. Los pacientes con enfermedad metastásica requieren poliquimioterapia. Se recomienda continuar con el tratamiento durante 8 semanas de niveles negativos de BHCG.

El TTLP es difícil de predecir en su comportamiento, aunque la supervivencia a largo plazo (10 años) mejora a menor estadio (90% en estadios I frente a un 49% en los estadios III y IV). Un factor independiente predictor de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global es el tiempo desde el embarazo anterior, habiendo establecido un punto de corte en los 48 meses.

Para enfermas con enfermedad avanzada, además de la cirugía, se debe usar poliquimioterapia tipo EMA/CO o EMA/EP. Puede usarse Embrolizumab como alternativa en casos refractarios o ante una mala tolerancia a la poliquimioterapia (indicación no aprobada en España). Con estos regímenes puede conseguirse una alta tasa de remisiones a largo plazo.

La experiencia clínica con el TTE es limitada, aunque se considera de manejo similar al TTLP. Muchos casos reportados no han sido seguidos a largo plazo, pero se considera que las metástasis pueden ocurrir en un 25% de las pacientes y el fallecimiento en el 13%. El TTE parece parcialmente sensible a la quimioterapia, ya que estas lesiones pueden recidivar o metastatizar a pesar de los tratamientos de quimioterapia, si bien regímenes de poliquimioterapia como EMA/CO han sido administrados con éxito a enfermas con TTE.

Enfermedad trofoblástica gestacional en embarazo gemelar con gemelo vivo.

La presencia de una MH asociada a una gestación múltiple en la que hay un feto vivo es una entidad rara, pero que, debido a las técnicas de reproducción humana, será un evento cada vez más observado. Se estima en global una incidencia de 1 por cada 100.000 embarazos. En estos embarazos, lo que se encuentra suele ser una MHC y un feto potencialmente viable que posee una placenta normal. Las MHP suelen asociarse a un feto triploide no viable con una placenta anormal. Los casos de MH en gestación gemelar se asocian a abortos espontáneos, muerte intrauterina del feto sano, preeclampsia e hipertiroidismo. La conducta habitual ha sido siempre interrumpir el embarazo lo antes posible, para evitar complicaciones y la evolución a NTG. Sin embargo, no se ha demostrado que interrumpir el embarazo mejore las tasas de evolución a NTG, ni tampoco que esta esté relacionada con la edad gestacional. En un reciente estudio de cohortes retrospectivas, de un total de 12.455 casos de ETG 72 (5,7 por 1.000) fueron en gestaciones gemelares. De estos, 3 (4%) tuvieron una MH previa, 41 (63%) tuvieron complicaciones en la gestación y 1 (1,4%) falleció. De las 60 gestantes que progresaron en sus embarazos, 35 tuvieron recién nacidos vivos viables (60%), de los que 25 fueron pretérminos.

En este grupo, la tasa general de NTG fue del 46%; los casos que progresaron a NTG presentaron niveles más altos de hCG y mayor frecuencia de interrupción del embarazo debido a complicaciones médicas, en comparación con aquellos con remisión espontánea.

Cuando se compararon las diferencias entre los casos de MHC simple con los de MH y gestación gemelar con feto vivo, se observó que los casos gemelares presentaron niveles 3 veces más elevados de hCG, 14% más de hipertiroidismo, 31% más de preeclampsia, 28% más de progresión a NTG y 54% más de situaciones médicas severas.

Ante estas condiciones, la presencia de una gestación gemelar con MH y feto vivo viable, la recomendación es valorar la finalización o continuación de la gestación siempre en consenso con la pareja, con asesoramiento y conocimiento de los frecuentes efectos adversos para la madre y la alta tasa de prematuridad fetal (Evidencia baja/ Recomendación débil). Si se decide seguir la gestación, esta será considerada de alto riesgo y su evolución estará determinada por las condiciones obstétricas. El seguimiento tras la finalización de la gestación dependerá del estudio histológico final y será igual al indicado en esta guía para los diferentes tipos de ETG.

BIBLIOGRAFÍA

- Barber EL, Soper JT. Gestational trophoblastic disease. En: Disaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, Mc Meeking S, Mutch DG (eds) *Clínica Gynecological Oncology*. 9.a edición. Filadelfia: Elsevier; 2018; p. 163-89.
- Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017; 144:200-7.
- Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr* 2016; 10:226-35.
- Fallahi J, Razban V, Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Nama- var-Jahromi B, Anvar Z, Fardaei M. A novel mutation in NLRP7 related to recurrent hydatidiform mole and reproductive failure. *Int J Fertil Steril* 2019;13(2):135-8.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumors of Female Genital Reproductive Organs*. 4.a edición. Lyon: IARC; 2014.
- Ronnett BM. Hydatidiform moles: Ancillary techniques to refine diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142:1485-502.
- Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform moles: Genetic basis and precision diagnosis. *Annu Rev Pathol* 2017; 12:449-85. 9.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Supl):79-85.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22:1393-1403.
- Lelic M, Fatusic Z, Iljazovic E, Ramic S, Markovic S, Alicelebic S. Challenges in the routine praxis diagnosis of hidatidiform mole: A tertiary health center experience. *Med Arch* 2017; 71:256-60.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Supl. 2):79-85.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(Supl 2):79-85.
-
- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al. Workshop report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:84-8.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131: S123-6.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(supl. 6):vi39-50.
- Santaballa A, García Y, Herrero A, Láinez N, Fuentes J, De Juan A, et al. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology* 2018; 20:38-46
- Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: A predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2012; 106:1089-94.
- Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19:13.

- Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* 2006; 103:479-82.
- Lok C, Van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020; 130:228-40.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(supl. 6):vi39-50
- Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:2636-43.
- Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: Good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:280-6.
- Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: An update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015;137:73-6.