

Neoplasia trofoblástica gestacional en el Centro Hospitalario Pereira Rossell entre 2019 y 2023: serie de casos

Trophoblastic gestational neoplasia in the Center Hospital Pereira Rossell between 2019 and 2023: a series of cases

Neoplasia trofoblástica gestacional no Centro Hospitalar Pereira Rossell entre 2019 e 2023: uma série de casos

MARÍA EUGENIA FERNÁNDEZ⁽¹⁾, FLORENCIA FREGNI⁽¹⁾, MARÍA FERNANDA MOLL⁽¹⁾, JOSEFINA TARIGO⁽¹⁾

(1) Clínica ginecológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correos electrónicos:
maeugeniafv@gmail.com,
popifregni28@gmail.com,
fer.moll1429@gmail.com,
jtargo@gmail.com

ORCID: 0009-0006-7575-4335
ORCID: 0009-0008-2542-7613
ORCID: 0009-0004-8115-1317
ORCID: 0000-0003-0440-0581

RESUMEN

Introducción: La neoplasia trofoblástica gestacional se refiere a tumores malignos originados a partir de la hiperproliferación del tejido placentario tras una fertilización anómala. Si bien se presentan en una baja frecuencia en la práctica diaria, tiene un gran impacto en el pronóstico reproductivo de las pacientes. El objetivo de este estudio es describir el diagnóstico y tratamiento de esta patología en los casos ocurridos en el Hospital Pereira Rossell comparando con lo establecido en pautas internacionales.

Metodología: Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo serie de casos durante los años 2019-2023.

Discusión: se encontraron 7 casos de NTG, 5 del total corresponden a mola invasora y 2 a coriocarcinoma, la mayoría se estadificaron como estadio FIGO III (71,4%) y score pronóstico de bajo riesgo (57,1%). El tratamiento instaurado fue acorde a pautas internacionales en todos los casos de NTG.

Conclusiones: En seis de los siete casos se siguió un enfoque diagnóstico y terapéutico acorde con las recomendaciones internacionales, lo que permitió un adecuado tratamiento y seguimiento. Las pacientes que adhirieron de forma adecuada al tratamiento presentaron una evolución favorable tras el mismo, teniendo un pronóstico generalmente positivo, incluso en casos de mayor riesgo.

Palabras clave: enfermedad trofoblástica gestacional, neoplasia trofoblástica gestacional, tratamiento, seguimiento

ABSTRACT

Introduction: Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) refers to malignant tumors originating from the hyperproliferation of placental tissue following abnormal fertilization. Although it occurs infrequently in daily practice, it has a significant impact on patients' reproductive prognosis. The objective of this study is to describe the cases of GTN occurring at the center Hospital Pereira Rossell, the diagnosis and treatment of this pathology and compare them with established international guidelines standards.

Methodology: An observational, descriptive, cross-sectional case series study was conducted between the years 2019 and 2023 at said center.

Discussion: Seven cases of GTN were found; five were invasive molar pregnancy and two were choriocarcinoma. The majority were staged as FIGO stage III (71.4%) and mostly had a low-risk prognostic score (57.1%). Treatment was administered according to international guidelines in all the GTN cases.

Conclusions: In six of the seven cases, a diagnostic and therapeutic approach consistent with international recommendations was followed, allowing for appropriate treatment and follow-up. Patients who adhered well to treatment showed a favorable outcome, with a generally positive prognosis, even in higher-risk cases.

Key words: trophoblastic gestational disease, trophoblastic gestational neoplasia, treatment, follow-up

RESUMO

Introdução: A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) refere-se a tumores malignos originados da hiperproliferação do tecido placentário após fertilização anormal. Embora ocorra com pouca frequência na prática diária, tem um impacto significativo no prognóstico reprodutivo das pacientes. O objetivo deste estudo é descrever o diagnóstico e o tratamento dessa patologia em casos ocorridos no Hospital Pereira Rossell, comparando-os com as diretrizes internacionais estabelecidas.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal de uma série de casos entre 2019 e 2023.

Discussão: Foram encontrados sete casos de NTG; cinco eram gravidez molar invasiva e dois eram coriocarcinoma. A maioria foi classificada como estágio III da FIGO (71,4%) e apresentou baixo risco prognóstico (57,1%). O tratamento foi administrado de acordo com as diretrizes internacionais em todos os casos de NTG.

Conclusões: Em seis dos sete casos, seguiu-se uma abordagem diagnóstica e terapêutica consistente com as recomendações internacionais, permitindo o tratamento e o acompanhamento adequados. Os pacientes que aderiram bem ao tratamento apresentaram um resultado favorável, com um prognóstico geralmente positivo, mesmo em casos de maior risco.

Palavras-chave: doença trofoblástica gestacional, neoplasia trofoblástica gestacional, tratamento, seguimento

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se refiere a un grupo de tumores benignos y malignos que se desarrollan a partir de la hiperproliferación del tejido placentario, la más frecuente (80%) es la mola hidatiforme (MH) la cual es benigna⁽¹⁾. Esta ocurre como resultado de una fertilización anómala pudiendo clasificarse como completa o parcial según diferencias en morfología y potencial maligno. Las formas malignas se denominan neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e incluyen mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioide^(1, 2).

La incidencia de embarazo molar en Uruguay es aproximadamente 1 cada 1100 embarazos⁽³⁾. La mola invasiva y el coriocarcinoma que se desarrolla después de un embarazo molar, presentan una frecuencia de hasta un 29%, siendo más frecuente luego de una mola completa, pudiendo ocurrir luego de cualquier evento obstétrico⁽¹⁾. Los tumores trofoblásticos epitelioide y del sitio placentario, son subtipos raros de NTG con una incidencia de aproximadamente 1 en 100.000 embarazos⁽³⁾.

El principal factor de riesgo es el antecedente de mola, siendo este mayor en adolescentes y mayores de 35 años, siendo 7 veces mayor en las mayores de 40. Los antecedentes de ETG, la ascendencia asiática y la región geográfica (este y sudeste asiático) también han demostrado asociación estadísticamente significativa^(1, 2, 3, 4, 5).

Clínicamente la ETG se presenta en más del 90% de los casos como genitorragia del primer trimestre. Otros signos clínicos pueden ser: aumento del tamaño uterino para la edad gestacional, preeclampsia, hiperemesis, hipertiroidismo, anemia, quistes teca luteínicos y embolización trofoblástica^(2, 6). Con la valoración ecográfica precoz y la hormona gonadotropina coriónica humana (β -hCG) se logra hacer diagnóstico previamente a la aparición de muchos de estos signos adicionales^(1, 4).

Se consideran elementos de sospecha clínica de NTG luego de una enfermedad trofoblástica gestacional: los valores elevados de β -hCG (> 100.000 UI/l) al diagnóstico, tamaño uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional, presencia de quistes ováricos bilaterales tecaluteínicos > 8 cm en el momento del diagnóstico, presencia de lesiones hiperecoicas (nódulos) en el miometrio con aumento de la vascularización⁽²⁾. El diagnóstico es de sospecha clínica y confirmación paraclínica e histopatológica. El primer examen a solicitar es la cuantificación de la β -hCG que posteriormente tiene gran utilidad en el seguimiento⁽³⁾. La ecografía en manos de un técnico experimentado es el gold estándar en cuanto a métodos de imagen, evidenciando característicamente una histeromegalia a expensas de una imagen intrauterina heterogénea compatible con una masa trofoblástica (imagen en panal de abejas) en caso de mola completa, pudiendo

presentarse en concomitancia con estructuras embrionarias en caso de mola parcial^(3, 6).

Los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para diagnóstico de NTG postmolar son: meseta en los niveles de β -hCG que se mantiene por cuatro mediciones en un período de 3 semanas o más (días 1, 7, 14 y 21), aumento en el nivel de β -hCG por tres mediciones semanales consecutivas durante un período de 2 semanas o más (días 1, 7 y 14), diagnóstico histológico de coriocarcinoma⁽³⁾.

Las NTG se clasifican de acuerdo con el sistema actual de clasificación y puntuación de pronóstico de la FIGO. La estadificación de NTG se basa en la ubicación y extensión del tumor: la enfermedad en etapa I está confinada al útero, en la etapa II existe extensión directa o metástasis a otras estructuras genitales, la enfermedad en etapa III está determinada por metástasis pulmonares y la enfermedad en etapa IV incluye metástasis a distancia no pulmonar⁽⁴⁾.

Además la FIGO propone una puntuación pronóstica que se basa en factores de riesgo individuales⁽²⁾ lo que se muestra en la **Figura 1**. Estos han demostrado ser predictivos de NTG resistente a la monoquimioterapia: la edad, el tipo de embarazo previo, el período intergenésico, la β -hCG previa al tratamiento, el tamaño del tumor (incluido el útero), sitio y número de metástasis y regímenes de quimioterapia previos que no tuvieron éxito. La suma de las puntuaciones individuales denota la puntuación de pronóstico FIGO de NTG bajo riesgo (<7 puntos) o NTG de alto riesgo (≥ 7). Este sistema de puntuación de pronóstico no es válido para los subtipos menos frecuentes de NTG^(5, 7, 8).

Puntuación	0	1	2	3
Edad (años)	<40	≥ 40	-	-
Tipo de embarazo	Molar	Aborto	De término	-
Período intergenésico	<4	4-6	7-12	≥ 13
Nivel de hCG (UI/mL) pretratamiento	<1.000	1.000-10.000	10.000- 100.000	≥ 100.000
Tamaño del tumor, incluye útero (cm)	<3	3-4,9	≥ 5	-
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	0	1-4	5-8	>8
Falla previa a quimioterapia	-	-	Monoterapia	2 o más drogas

Figura 1. Sistema de score pronóstico de la Organización Mundial de la Salud modificada según FIGO, reproducción directa⁽²⁾.

La NTG de bajo riesgo incluye estadio FIGO I, o estadio FIGO II o III con un puntaje de riesgo de la OMS <7 ; siendo el grupo en donde se encuentran la mayoría de las pacientes al diagnóstico. El tratamiento estándar de primera línea es la monoquimioterapia con metotrexato o actinomicina. Se vio que esta última tiene mayor eficacia logrando una cura primaria, pero mayores efectos adversos por lo que se prefiere

el metotrexate de primera línea. Se realiza tratamiento hasta negativización de la β -hCG y remisión de la enfermedad metastásica^(5, 7, 9). Cuando la β -hCG se negativiza se continúa la terapia entre 2-3 ciclos más con el fin de disminuir riesgo de recidiva^(1, 7).

En la NTG de alto riesgo que incluye el estadio FIGO IV, o el estadio II y III con puntaje de riesgo ≥ 7 , el tratamiento se debe basar en poliquimioterapia para lograr tasas de curación similares. Se puede incluir cirugía adyuvante o radioterapia^(4, 5). El régimen más utilizado es el EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, intercalado con ciclofosfamida y vincristina). Según la evidencia existente, este es el régimen que proporciona la mejor eficacia con una toxicidad aceptable para el tratamiento de este tipo de NTG. Múltiples grupos han confirmado la eficacia de EMA-CO, informando tasas de respuesta completa del 62 % al 78% y tasas de supervivencia a largo plazo del 85% al 94%. El tratamiento se debe mantener hasta que se negativice la β -hCG, debiendo permanecer negativa por 3 semanas consecutivas, y realizar al menos 3 ciclos posteriores como terapia de consolidación para disminuir riesgo de recaída^(1, 5, 7).

En cuanto a la enfermedad metastásica en la NTG, lo más frecuente es a nivel pulmonar. En la mola invasora la prevalencia es de un 15% y en el coriocarcinoma es mucho más frecuente con una tasa aproximada de 60-95%^(1, 2, 7). Las tasas de metástasis en el SNC son bajas con NTG posmolar, pero aproximadamente el 20% de las pacientes con coriocarcinoma las presentan^(2, 10).

En cuanto al seguimiento tras la finalización del tratamiento se recomienda realizar medición de β -hCG de forma mensual durante el primer año. Existe un 3% de riesgo de presentar una recidiva durante este período⁽¹¹⁾. Se debe hacer hincapié en la anticoncepción post tratamiento y en caso de β -hCG positiva realizar ecografía transvaginal de forma precoz⁽⁵⁾. Ante un nuevo embarazo luego de culminar el tratamiento de la NTG y seguimiento adecuado, se sugiere realizar estudio anatomopatológico de la placenta al nacimiento y una determinación de β -hCG a los 6 meses a modo de vigilancia⁽¹¹⁾. La NTG si bien se presenta en una baja frecuencia en la práctica diaria, tiene un gran impacto en el pronóstico reproductivo de las pacientes por lo que este trabajo unifica los casos clínicos de los últimos cinco años en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) en vistas a revisar el protocolo de actuación y abordaje en nuestro medio.

El objetivo de este estudio es describir el diagnóstico y tratamiento de NTG en los casos del CHPR entre los años 2019 y 2023 comparando con lo establecido en pautas internacionales y como objetivos específicos caracterizar socio demográficamente a los casos en dicho centro hospitalario, definir estadio y score pronóstico de la enfermedad según pautas FIGO y valorar si el diagnóstico realizado y tratamiento instaurado se ajustan a lo estipulado en guías Internacionales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de esta investigación se presentó al Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell, el cual otorgó su aprobación tras evaluar la adecuación ética del estudio. Con el fin de preservar la confidencialidad y la privacidad de las pacientes, la información fue tratada de manera anónima, y los datos personales fueron codificados para evitar cualquier identificación directa. Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada una de las pacientes a través de contacto telefónico, explicándoles en detalle los objetivos del estudio, los beneficios y los posibles riesgos (**Anexo 1**). Se les brindó la oportunidad de realizar preguntas y de declinar su participación sin repercusiones en su atención médica. Toda la información se almacenó de manera segura y fue accesible exclusivamente para los investigadores autorizados, respetando la normativa vigente sobre protección de datos personales y los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo serie de casos. Como criterio de inclusión se tuvieron en cuenta todas las pacientes a las que se le realiza diagnóstico de NTG mediante histopatología y/o seguimiento paraclínico y tratamiento en el CHPR, en el período de tiempo de 2019-2023. Se excluyen los casos que no cumplen con los criterios de inclusión. Las variables del estudio se encuentran en la **Figura 2**.

Variables a analizar		
Variable	Unidad	Tipo
Edad	Años	Cuantitativa continua
Procedencia	Montevideo / No Montevideo	Cualitativa nominal
Paridad	Embarazo de término/aborto/ETG	Cualitativa nominal
Tipo de embarazo previo al diagnóstico	Mola / aborto / embarazo viable	Cualitativa nominal
β -hCG al diagnóstico > 100.000	Si / No	Cualitativa dicotómica
Tipo de NTG	Mola invasora/ coriocarcinoma/ tumor trofoblástico de sitio placentario/ epiteliode	Cualitativa nominal
Estadio al diagnóstico	1/2/3/4	Cualitativa ordinal
Riesgo FIGO	alto/bajo	Cualitativa nominal
El tratamiento recibido fue acorde a pautas internacionales (*)	Si / No	Cualitativa dicotómica
Seguimiento adecuado (**)	Si / No	Cualitativa dicotómica

Figura 2. Variables a analizar

(*) Se considera tratamiento acorde según la guía clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) cuando en las NTG clasificadas como de bajo riesgo reciben el tratamiento estándar de primera línea como es la quimioterapia con metotrexato o dactinomicina, y las clasificadas como alto riesgo reciben el régimen EMA-CO.

(**) Se considera seguimiento acorde cuando se realiza una vigilancia continua con β -hCG cada dos semanas por tres meses o hasta negativizar la β -hCG y luego mensual por 12 meses o hasta que se negativiza, una vez finalizado el tratamiento.

RESULTADOS

Se realizó la recolección de casos clínicos del CHPR en el período de tiempo establecido en vistas a valorar el diagnóstico y tratamiento instaurado, comparando con lo establecido en las pautas internacionales, se encontraron 7 casos de NTG, a continuación se presenta un resumen de cada uno de los casos analizados:

CASO 1.

21 años, procedente de Montevideo, consulta por genitorragia cursando puerperio tardío de un parto vaginal de término. Antecedentes obstétricos de dos partos vaginales. Al ingreso β -hCG de 62.000 mUI/ml y ecografía que evidencia histeromegalia y una cavidad ocupada por imagen irregular heterogénea, positiva al doppler. Se realiza legrado biopsico y evacuador con estudio anatomopatológico (AP) compatible con coriocarcinoma. En el seguimiento con β -hCG presenta un ascenso a 438.495 mUI/ml. Se realiza tomografía (TC) de tórax evidenciando múltiples nódulos pulmonares periféricos bilaterales, cráneo, abdomen y pelvis normal. Estadio FIGO III, con un score pronóstico de alto riesgo (10 puntos). Tratamiento: poliquimioterapia plan EMA-CO iniciado al mes del diagnóstico, realizándose 4 ciclos, con una duración de 4 meses con buena respuesta al mismo, negativización de la β -hCG y remisión de las metástasis pulmonares. Posteriormente dos embarazos de término sin complicaciones, estudio AP placentario sin elementos de ETG y β -hCG negativa al mes, postparto luego de ambos embarazos.

CASO 2.

23 años, procedente de Montevideo, consulta por genitorragia y retraso menstrual. Antecedente obstétrico un aborto espontáneo. Al ingreso β -hCG de 979.712 mUI/ml, ecografía transvaginal con histeromegalia y cavidad ocupada por imagen compatible con masa trofoblástica y embrión, ovarios con imágenes compatibles con quistes tecaluteínicos. Se realiza legrado endouterino evacuador y biopsico con resultado AP una mola hidatiforme parcial. Descenso de β -hCG hasta 24.218 mUI/ml con ascenso progresivo en siguientes 3 determinaciones. Con diagnóstico de NTG post molar se realizó una TC de tórax con compromiso pulmonar; cráneo, abdomen y pelvis normal. Estadio FIGO III, con score pronóstico de bajo riesgo (5 Puntos). Tratamiento: monoquimioterapia con metotrexate semanal iniciándose a los dos meses del diagnóstico durante un mes. Buena respuesta al mismo, negativización de β -hCG y remisión de metástasis pulmonares.

CASO 3.

13 años, procedente de Montevideo, consulta por dolor abdominal y retraso menstrual. Nuligesta. Al ingreso β -hCG de 416.943 mUI/ml y ecografía transvaginal con histeromegalia

y cavidad ocupada por imagen ecogénica. Se realiza legrado evacuador y biopsico con AP de mola hidatiforme completa. Descenso progresivo de β -hCG hasta 190 mUI/ml, con 4 determinaciones posteriores consecutivas en meseta. Con diagnóstico de NTG post molar, TC tórax sin imágenes patológicas, estadificación FIGO I, con score pronóstico de bajo riesgo (4 Puntos). Tratamiento: monoquimioterapia con metotrexate en días alternos con inicio al mes del diagnóstico durante 3 meses. Buena respuesta al mismo, negativización de β -hCG.

CASO 4.

15 años, procedente de Montevideo, consulta por retraso menstrual y genitorragia. Antecedente obstétrico una mola invasora hace 2 años (caso 3). Nuevo embarazo molar con β -hCG de 462.389 mUI/ml, legrado evacuador y biopsico con AP de nueva mola hidatiforme completa. Seguimiento con aumento de β -hCG, planteo de mola invasora estadio FIGO I con pronóstico de bajo riesgo iniciándose metotrexate al mes del diagnóstico, en días alternos con una duración de 2 meses. Paciente abandona tratamiento y seguimiento posterior.

CASO 5.

32 años, procedente de Treinta y Tres, consulta por genitorragia en contexto de una interrupción voluntaria del embarazo. Antecedentes obstétricos un parto vaginal y dos abortos espontáneos. Con diagnóstico de aborto incompleto se realiza legrado evacuador y biopsico con AP sin evidencias de ETG. β -hCG 225.000 mUI/ml, con sospecha de mola hidatiforme parcial seguimiento con β -hCG constatando ascenso de la misma, realizándose segundo legrado con AP compatible con coriocarcinoma. Seguimiento de β -hCG con ascenso progresivo realizándose tercer legrado evacuador complementario (LEC). Es derivada a CHPR, TC tórax con múltiples nódulos subpleurales bilaterales, cráneo, abdomen y pelvis sin alteraciones. Estadio FIGO III, con score pronóstico de alto riesgo (7 puntos). Tratamiento: poliquimioterapia plan EMA-CO que inicia a los dos meses, realizando 6 ciclos. Buena respuesta, negativización de β -hCG y remisión de metástasis pulmonares.

CASO 6.

42 años, procedente de Río Branco consulta por retraso menstrual, genitorragia y dolor abdominal. Antecedentes obstétricos de 8 partos vaginales, 1 aborto espontáneo y una interrupción voluntaria del embarazo. Ecografía informa histeromegalia e imagen compatible con ETG; β -hCG inicial de 14.900 mUI/ml. Se realiza legrado evacuador y biopsico con estudio AP confirmatorio de mola hidatiforme completa. Sin seguimiento posterior. Reconsulta a los dos meses por dolor, con nueva β -hCG 15.640 mUI/ml y ecografía compatible con ETG, se realiza nuevo LEC. Ascenso de β -hCG de hasta

436.778 mUI/ml. Se completa estudio con TC evidenciando múltiples nódulos pulmonares bilaterales, cráneo, abdomen y pelvis normal. Se cataloga como enfermedad de alto riesgo (9 puntos) y estadio FIGO III. Tratamiento: poliquimioterapia plan EMA-CO al mes del diagnóstico realizándose 3 ciclos, con descenso de la β -hCG último control con una β -hCG de 750 mUI/ml, abandona tratamiento previo al cuarto ciclo, sin controles posteriores.

CASO 7.

28 años, procedente de Ciudad del Plata, consulta por retraso menstrual y genitorragia. Antecedentes obstétricos de aborto espontáneo y una cesárea. Se realiza diagnóstico de aborto en curso. Reconsulta al mes por persistencia de genitorragia y dolor abdominal. La ecografía informa una imagen compatible con ETG y la β -hCG >200.000 mUI/ml. Se realiza legrado evacuador y biopsico con resultado AP: mola hidatiforme completa. Ascenso progresivo de β -hCG por lo que se diagnostica mola invasora. Se realiza TC que informa nódulo único a nivel de pulmón izquierdo compatible con metástasis; resto sin alteraciones. Estadio FIGO III con score pronóstico de bajo riesgo (6 puntos). Tratamiento: monoquimioterapia con metotrexate en días alternos que inicia al mes del diagnóstico con una duración total de 5 meses. Buena respuesta al mismo con negativización de la β -hCG y remisión de metástasis.

Tabla 1.

Variables	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad (años)	21	23	13	15	32	42	28
Procedencia	Montevideo	Montevideo	Montevideo	Montevideo	Interior	Interior	Interior
Paridad	2 embarazos de término	1 aborto	Nuligesta	NTG	1 embarazo de término 2 abortos	8 embarazos de término 2 abortos	1 aborto 1 embarazo de término
Tipo de embarazo previo	Embarazo de término	Aborto espontáneo	Nuligesta	NTG	Aborto espontáneo	Aborto espontáneo	Embarazo de término
β -hCG al diagnóstico	< 100.000	> 100.000	> 100.000	> 100.000	> 100.000	< 100.000	> 100.000
Tipo de NTG	Coriocarcinoma	Mola invasora	Mola invasora	Mola invasora	Coriocarcinoma	Mola invasora	Mola invasora
Estadio	3	3	1	1	3	3	3
Riesgo FIGO	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo
Tratamiento acorde	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Seguimiento adecuado	Si	Si	Si	No	Si	No	Si

En cuanto a la edad de las pacientes se obtuvo un rango etario entre los 13 y los 42 años, con una media de 25 años. La mitad de las pacientes procedían de Montevideo y el otro 50% provenían del interior del país (Treinta y Tres, Cerro Largo y San José).

Con respecto al tipo de embarazo previo a la NTG, solo una paciente presentaba una mola invasora previa, 3 pacientes prestaban un aborto espontáneo previo y dos pacientes un embarazo de término.

Respecto a la presentación clínica, todas fueron sintomáticas. Se presentaron con retraso menstrual y/o genitorragia,

dos de ellas asociadas a dolor abdominal. Todos los casos presentaron una imagen ecográfica compatible con ETG. El valor de β -hCG al ingreso fue mayor a 100.000 mUI/ml en 5 de los 7 casos. En todas las pacientes, ante la sospecha clínica de ETG se les realizó un legrado evacuador para el diagnóstico anatomopatológico.

En cuanto al tipo de NTG, 5 del total corresponden a mola invasora (71,4%) y 2 a coriocarcinoma (28,6%). La mayoría se estadificaron como estadio FIGO III mientras que la paciente con dos episodios de mola invasora fue catalogada como un estadio FIGO I en ambas ocasiones. En cuanto al score pronóstico FIGO, cuatro de las siete NTG se clasificaron como bajo riesgo (57,1%), teniendo en cuenta la paciente que presentó dos molas invasoras en ambas oportunidades presentó un score de riesgo incambiado.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de entre 1 y 2 meses en la totalidad de las pacientes. El tratamiento instaurado fue acorde a pautas internacionales en todos casos de NTG. Dos pacientes abandonaron el tratamiento y el seguimiento.

DISCUSIÓN

En cuanto a la edad de las pacientes, se evidencia gran variabilidad de edad que va desde los 13 a los 42 años, con una media de 25 años, pudiendo explicarse la misma dado que la mayoría de los embarazos ocurren a esta edad. Sin embargo, resulta relevante destacar que 3 de las 7 pacientes se encontraban en edades extremas de la vida reproductiva (13, 15 y 42 años), consideradas entre los principales factores de riesgo. Este hallazgo sugiere una elevada proporción de embarazos en grupos etarios de mayor vulnerabilidad dentro de la serie analizada.

Otro factor de riesgo de gran relevancia es el antecedente de ETG, sabiendo que el mismo aumenta hasta un 1-2% luego de un embarazo molar, y hasta 20% luego del segundo episodio⁽¹²⁾. En las pacientes analizadas, se destaca que solo una lo presentaba.

Con respecto a la presentación clínica, todos los casos fueron sintomáticos, el signo principal fue el retraso menstrual y la genitorragia, acorde a la mayoría de las bibliografías consultadas^(2, 3, 6, 12).

En relación a la ecografía, la totalidad de las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaron imágenes compatibles o sugestivas de ETG. A nivel anexial, puede verse la presencia de quistes tecaluteínicos, característicos de esta patología, como sucedió en el caso 2^(6, 7).

Uno de los primeros gestos diagnósticos y a su vez terapéuticos en la ETG es evacuar la cavidad uterina mediante legrado evacuador y biopsico, enviando el contenido a estudio AP para confirmar el diagnóstico⁽²⁾. En los 5 episodios que se sospechó enfermedad trofoblástica gestacional se realizó dicho procedimiento tal como es recomendado por pautas

internacionales y nacionales, como parte del tratamiento así como para confirmación diagnóstica^(1, 2, 3, 5, 7). En el primer caso donde se sospechaba restos placentarios posparto se realiza evacuación uterina mediante legrado cuyo estudio anatomopatológico confirma coriocarcinoma. Se destaca que la paciente del caso 5, se sometió a tres legrados, el primero en contexto de sospecha de aborto incompleto con resultado anatomopatológico normal, un segundo dado la sospecha de ETG en vistas a confirmar el diagnóstico AP y el tercero se realizó ya conociendo el diagnóstico de coriocarcinoma en vistas a evacuar la cavidad uterina. Según las pautas anteriormente mencionadas, un segundo LEC podría estar indicado en caso de persistencia del sangrado o en caso de restos intracavitarios sin diagnóstico anatomopatológico confirmado; por otro lado, un tercer legrado no estaría indicado dado el alto riesgo de sinequias uterinas que pueden comprometer el pronóstico reproductivo de la paciente^(2, 11, 13). En cuanto a la estadificación de la enfermedad, debe realizarse una evaluación de la extensión locorregional y a distancia mediante estudios complementarios. En caso de molas invasoras luego de la ecografía transvaginal se debe realizar radiografía de tórax que de ser normal no requiere otros métodos de imagen. De presentar afectación pulmonar se debe complementar con tomografía de cráneo, tórax, abdomen y pelvis^(1, 2). Todos los casos fueron correctamente estadificados. En aquellos con afectación pulmonar, no presentaron afectación de otros territorios (casos 2, 6 y 7).

En los casos 1 y 5 correspondientes a coriocarcinoma, presentaron afectación pulmonar sin compromiso encefálico en ambos casos, lo que es acorde a las tasas descritas.

Con lo que respecta al score de riesgo, las pacientes clasificadas como bajo riesgo, (casos 2, 3 y 7), recibieron monoquimioterapia con metotrexate acorde a las pautas internacionales, logrando una remisión completa de la enfermedad. A excepción del caso 4 donde la paciente abandona el tratamiento. Se describe en la bibliografía un porcentaje de curación ante este tratamiento cercana al 100%, lo que es acorde a la respuesta de los casos descritos^(5, 7).

Es importante remarcar que en el caso 4, la paciente presenta un segundo episodio de NTG y la misma se clasifica nuevamente como bajo riesgo. Dado que no se encontró bibliografía al respecto y según la opinión de expertos de nuestro centro, se vuelve a clasificar según la puntuación habitual.

Las pacientes catalogadas como alto riesgo, casos 1, 5 y 6, se trataron con poliquimioterapia, obteniéndose una tasa de remisión completa en dos de estos tres casos. Está descrita una tasa de curación en torno al 80-90% lo que coincide con la respuesta de nuestros casos⁽¹⁴⁾. El tratamiento con EMACO se cumplió según las pautas descritas. Se realizó cada 21 días requiriendo entre 3, 4 y 6 ciclos, teniendo en cuenta que la paciente que recibió solo 3 ciclos (caso 6), abandonó el tratamiento antes de negativizar la β -hCG. En

los casos presentados, sólo en el caso 5 se realizó terapia de consolidación.

Con lo que respecta al tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el inicio de tratamiento, no se encontró bibliografía específica para NTG. Un metanálisis evidencia la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno recomendando el inicio de tratamiento (tanto quirúrgico, quimioterapia o radioterapia) antes de las 4 semanas después del diagnóstico definitivo, ya que retrasos mayores pueden asociarse con un incremento en la mortalidad⁽¹⁵⁾. En nuestros casos, 5 de estos comienzan al mes del diagnóstico, mientras que los otros dos casos comienzan a los dos meses. Respecto a esta demora, no es posible establecer causas o factores relacionadas a la misma; de todas formas este hallazgo podría estar vinculado a factores organizativos del proceso asistencial como los tiempos de derivación a centros de referencia (caso 5), la coordinación interinstitucional, la disponibilidad de consultas con especialista y las dificultades propias de las pacientes al acceso al sistema de salud (procedentes del interior del país, medio socioeconómico deficitario, entre otras).

En lo que respecta al seguimiento una vez finalizado el tratamiento, en el caso 3, la paciente posterior a la finalización del tratamiento tuvo un fallo en el método anticonceptivo por lo que se produjo una nueva gestación a los dos años. En el caso 1 posteriormente al tratamiento de la NTG la paciente presenta dos embarazos normales posteriores, con estudio anatomopatológico de la placenta dentro de la normalidad, y consulta con oncología y realización de β -hCG negativa a los 6 meses. El abandono del tratamiento o del seguimiento se observó en dos de las siete pacientes (28,5%). Si bien no se logró determinar las causas específicas en cada caso, las características de las pacientes sugieren posibles barreras de adherencia descritas en la literatura. En la paciente adolescente, factores vinculados a la edad, la dependencia de referentes adultos para el acceso a la atención y las dificultades para comprender la relevancia de un seguimiento prolongado podrían haber influido en la continuidad asistencial. Por otra parte, en la paciente procedente del interior del país, las barreras geográficas y logísticas asociadas a la atención en un centro de referencia podrían haber contribuido al abandono, especialmente en el contexto de un esquema de poliquimioterapia que requiere controles frecuentes. Estos hallazgos resaltan la importancia de implementar estrategias destinadas a mejorar la adherencia de las pacientes, incluyendo sistemas de seguimiento activo ante inasistencias, coordinación con equipos de salud del lugar de residencia, apoyo para la continuidad asistencial y reforzamiento de la educación sobre la importancia del tratamiento y del monitoreo seriado de β -hCG hasta la confirmación de la remisión completa.

CONCLUSIONES

En la mayoría de los casos presentados, se siguió un enfoque diagnóstico y terapéutico acorde con las recomendaciones internacionales, lo que permitió un adecuado tratamiento y seguimiento. La clasificación del score de riesgo es fundamental para definir el tratamiento más apropiado, dado que permite administrar un manejo personalizado, maximizando las probabilidades de éxito según los factores de riesgo que se asocian con resistencia a la monoterapia. En todos los casos clínicos presentados se observó una buena respuesta al tratamiento, ya sea con monoterapia o poliquimioterapia, según correspondiera. Esto resalta la eficacia de las pautas terapéuticas actuales en el tratamiento de la NTG. Las pacientes que adhirieron de forma adecuada al tratamiento presentaron una evolución favorable tras el tratamiento, lo que sugiere que, con el diagnóstico oportuno y el manejo adecuado, la NTG tiene un pronóstico generalmente positivo, incluso en casos de mayor riesgo. Adecuar el tratamiento según las guías internacionales de NTG garantiza que las decisiones clínicas se basen en la evidencia más actualizada, lo que se traduce en un manejo eficaz y un pronóstico más favorable para las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, version 2.2019, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw (Internet). 2019;17(11):1374-91. Disponible en: [https://jncn.org/configurable/content/journals\\$002fjncn\\$002f17\\$002f11\\$002farticle-p1374](https://jncn.org/configurable/content/journals$002fjncn$002f17$002f11$002farticle-p1374).
2. Coronado PJ, Marquina G, Diestro M. Enfermedad trofoblástica gestacional (Internet). Prog Obstet Ginecol. 2020;63(3):165-184. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n3/05-GAP-enfermedad-trofoblastica-gestacional.pdf>
3. Sumba A, Godoy M, Silvera J, Alonso I. Enfermedad trofoblástica gestacional: Revisión diagnóstica y terapéutica. Revista De Oncología Médica. 2019;11(1):45-53. ISSN: 1688-6623. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Revista-de-Oncologia-Medica-uc240>
4. Benedet JL (ed). FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. 3d. FIGO Committee on Gynecologic Oncology; 2003.
5. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Cátedra de Oncología Clínica. Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Montevideo: FMED, 2023. Pág. 354-351.
6. Hospital Clinic. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. Protocolo Manejo de la Mola Hidatiforme. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2019. www.medicinafetalbarcelona.org.
7. Espinoza Artavia A, Fernández Vaglio R, Solar del Valle T. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. Rev. méd. sinerg. (Internet). 2019;4(5):44-59. (citado 24 de abril de 2024). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/193>
8. Banerjee D, Barsode SD, Basu P. Management of gestational trophoblastic diseases-an update. Rev Recent Clin Trials. 2015;10(4):255-62.
9. Lawrie TA1, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD007102. doi: 10.1002/14651858.CD007102.pub4.
10. Consejo editorial del PDQ sobre el tratamiento para adultos. Tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional: versión para profesionales de salud 2022. En: PDQ Cancer Information Summaries (Internet). Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer (EE. UU.); 2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65977>.
12. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol (Internet). 2011;204(1):11-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.072>
13. Bianconi M, Bayo J, Costa J, Vico C, Goldsman M. Consenso FASGO "enfermedad trofoblastica gestacional". FASGO; 2015. Disponible en: https://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/CONSENSO_FASGO_ETG.pdf
14. Mendes da Silva AL, do Nascimento Monteiro K, Yazaki Sun S, Urban Borbely A. Gestational trophoblastic neoplasia: Novelities and challenges. Science Direct; 2021. Vol. 116. Pág. 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.013>
15. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. BMJ (Internet). 2020;371:m4087. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4087>

Nota de contribución autoral:

María Eugenia Fernández: escritura y revisión.

Florencia Fregni: escritura y revisión.

María Fernanda Moll: escritura y revisión.

Josefina Tarigo: supervisión, validación.

Nota del editor: El editor a cargo de la publicación de este artículo es Stephanie Viroga.

Conflicto de interés: Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de interés.

Nota de disponibilidad de datos: El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio fueron conseguidos tras la aprobación del Comité de Ética institucional pero no se encuentran disponibles al público.