

Enfermedad Trofoblástica Gestacional Evaluación y Tratamiento

INFORME PRELIMINAR

Dres.: Franco Barros Pabón*, Juan Guillermo Londoño Cardona**,
Elizabeth Sánchez Montoya** y Alvaro Otero**

INTRODUCCION

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) se presenta en el Hospital Universitario San Vicente de Paul, con una frecuencia entre los tumores gineco-obstétricos, que sólo es superada por el de cuello y el de endometrio.

En la literatura colombiana hay muy pocos estudios con seguimiento sistematizado con HCG (RIA). Los resultados serán mejores en las pacientes a las cuales se les diagnóstica la enfermedad precozmente, siendo esta una de las razones más importantes para el adecuado seguimiento; no sólo clínico, sino por laboratorio con el estudio de la HCG.

Desde la iniciación de este estudio, se ha notado un aumento en el número de casos de ETG en el Hospital Universitario San Vicente de Paul, lo cual se podría explicar por el conocimiento por parte de los médicos de la realización de ésta investigación.

En este estudio se intenta realizar un seguimiento sistematizado y se unifican criterios diagnósticos y terapéuticos para la ETG.

Este trabajo se realizó gracias a la financiación de la Fundación Pedro Nel Cardona.

1. MATERIALES Y METODOS

Para el presente estudio el universo está constituido por todas las pacientes que consultaron por primera vez al Hospital Universitario San Vicente de Paul con Enfermedad Trofoblástica Gestacional desde el 1-VII-85 al 31-I-86, un total de 27 pacientes.

* Profesor Titular. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Antioquia.

** Gineco Obstetras. Universidad de Antioquia.

A todas las pacientes se les hizo el diagnóstico basado en los siguientes parámetros:

1. Embarazo Molar detectado clínicamente y/o por ecografía, en los cuales el informe de patología confirmó la entidad.
2. Pacientes a quienes no se les detectó clínicamente la enfermedad, pero en el espécimen quirúrgico de la histerectomía, curetaje biopsia, o las biopsias de lesiones pélvicas o vaginales, se hizo el diagnóstico por estudio anatomopatológico.
3. Pacientes aparentemente sin compromiso ginecológico, pero con lesiones metastásicas en pulmón, hígado, cerebro, tubo digestivo, etc., que por medio de estudios radiológicos y de medición de HCG por RIA confirmaron su origen en un foco primario de ETG.

A todas las pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completo, además los siguientes exámenes paraclínicos.

Hemoleucograma, Recuento de Plaquetas, Citoquímico de Orina, Grupo Sanguíneo y Rh, Coprológico, Pruebas de Función Hepática y Renal, Perfil Tiroideo, Ecografía Pélvica, Titulación de BHCG (RIA) y Laparoscopia en la mayoría de las pacientes.

También, Curetaje cuando éste no se hubiera realizado y a quienes no tenían resultado anatomopatológico. La Urografía Excretora, la Tomografía de tórax, el TAC y la Gamagrafía hepática, se solicitaron de manera selectiva, de acuerdo con los hallazgos clínicos y paraclínicos.

Basados en lo anterior, cada paciente se clasificó clínicamente, según el esquema presentado en el Acuerdo Internacional de Hong Kong, octubre de 1979:

ESTADIO 0: Embarazo Molar

- A. Bajo Riesgo.
- B. Alto Riesgo.

Criterios de alto riesgo:

- a. Utero de tamaño mayor que el apropiado para la amenorrea.
- b. Título de HCG (RIA) mayor de 100.000 mU/ml.
- c. Quistes tecaluteínicos mayores de seis centímetros de diámetro.
- d. Factores médicos asociados: Edad mayor de 40 años, Toxemia, Coagulopatía, Tumor Trofoblástico previo, Hipertiroidismo, Embolismo Pulmonar.

ESTADIO I: Confinado al cuerpo uterino.

ESTADIO II: Metástasis a pelvis y/o vagina.

ESTADIO III: Metástasis a pulmones.

ESTADIO IV: Metástasis a cerebro, hígado, tracto gastrointestinal, vías urinarias y bazo.

Para los Estadios I en adelante, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de riesgo para la aplicación del tratamiento:

- a. HCG (RIA) mayor de 100.000 mU/ml.
- b. Intervalo mayor de cuatro meses entre la terminación del embarazo antecedente y la terapia inicial.

- c. Metástasis cerebrales, hepáticas, gastro-intestinales o de vías urinarias.
- d. Quimioterapia previa ineficaz.
- e. Embarazo a término precedente.

EDAD DE LAS PACIENTES:

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION PORCENTUAL POR EDADES EN 27 PACIENTES CON ETG

Edad (años)	No. casos	Porcentaje
< 20	5	18,518
21 - 25	10	37,037
26 - 30	6	22,222
31 - 35	2	7,407
36 - 40	2	7,407
> 41	2	7,407
TOTAL	27	99,998

Se utilizó un formato de historia clínica, de tal forma que se pudieran analizar los datos por computador.

2. RESULTADOS

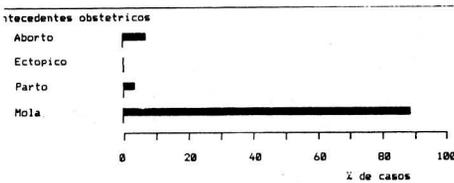
ANTECEDENTES OBSTETRICOS:

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS ANTECEDENTES OBSTETRICOS EN 27 PACIENTES CON ETG

Embarazo antecedente	No. casos	Porcentaje
Aborto	2	7,41
Ectópico	0	0,00
Emb. a término	1	3,70
Mola	24	88,88
TOTAL	27	100,00

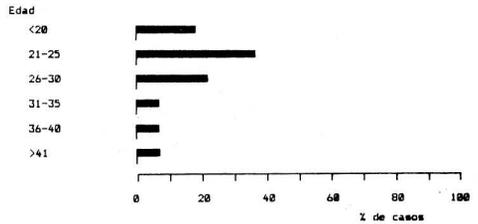
GRAFICA No. 1



En el cuadro y gráfica correspondiente se observa que el 88.88% de las pacientes tuvieron como antecedente obstétrico un Embarazo Molar. Ninguna paciente tuvo antecedente de Embarazo Ectópico.

El 3.7% de las pacientes tenían como antecedente un Parto a Término y el 7.41% un Aborto.

GRAFICA No. 2



Se observa que el grupo de edad más frecuente fue el de 21 a 25 años (37.037%), seguido en frecuencia por el grupo de 26 a 30 años (22.22%), por lo tanto, en el presente estudio el 60% de las pacientes está en el grupo de edad comprendido entre los 21 y 30 años.

DISTRIBUCION POR GRUPO SANGUINEO Y RH:

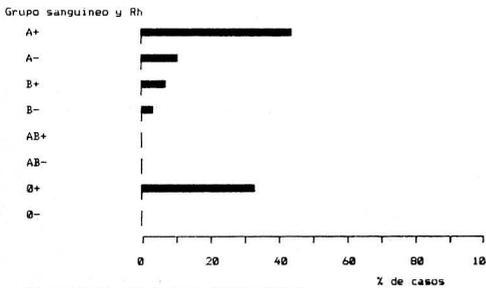
En el presente estudio se observa que las pacientes con grupo sanguíneo A Positivo corresponden al 44.44% y el Grupo O Positivo al 33.33%, seguido en frecuencia el A Negativo. No se presentaron casos en pacientes con grupos AB Positivo, AB Negativo y O Negativo.

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION PORCENTUAL POR GRUPOS SANGUINEOS Y RH DE 27 PACIENTES CON ETG

Grupo y Rh	No. casos	Porcentaje
A +	12	44.44
A -	3	11.11
B +	2	7.40
B -	1	3.70
AB +	0	0
AB -	0	0
O +	9	33.33
O -	0	0
TOTAL	27	100.00

GRAFICA No. 3



PRESENCIA DE QUISTE TECALUTEINICOS EN PACIENTES CON ETG ESTADIO 0:

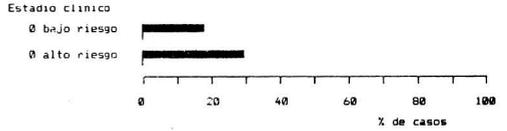
CUADRO No. 4

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA PRESENCIA DE QUISTES TECA LUTEINICOS EN 22 PACIENTES CON ETG ESTADIO 0

Quistes, Teca Luteínicos	No. casos	Porcentaje
Presencia	5	48.2
Ausencia	17	51.8
TOTAL	22	100.0

En el presente estudio 48.2% de 22 pacientes con Mola tenían quistes teca-luteínicos, de los cuales el 30% eran quistes de más de seis centímetros de diámetro.

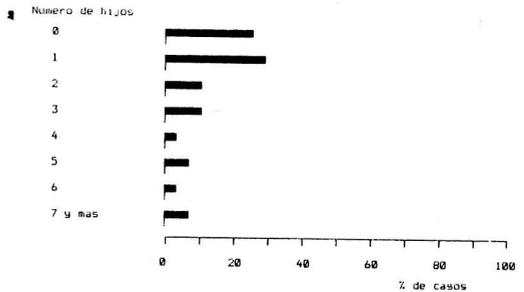
GRAFICA No. 4



En la gráfica 5 se observa una correlación similar de acuerdo a la paridad.

GRAFICA No. 5

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE ACUERDO A LA PARIDAD EN 27 PACIENTES CON ETG



GRAVIDEZ:

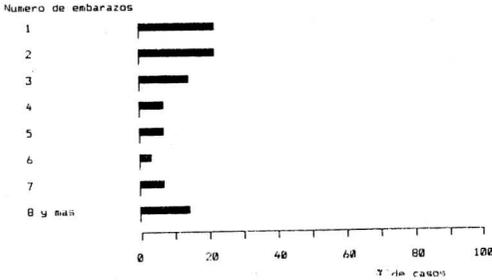
CUADRO No. 6

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE ACUERDO A LA GRAVIDEZ EN 27 PACIENTES CON ETG

Gravidez	No. casos	Porcentaje
1	6	22.22
2	6	22.22
3	4	14.81
4	2	7.41
5	2	7.41
6	1	3.70
7	2	7.41
8 y más	4	14.81
TOTAL	27	100.00

De las 27 pacientes con ETG estudiadas, el 44.44% tenían entre uno y dos embarazos y el 14.81% entre 8 y más embarazos.

GRAFICA No. 6



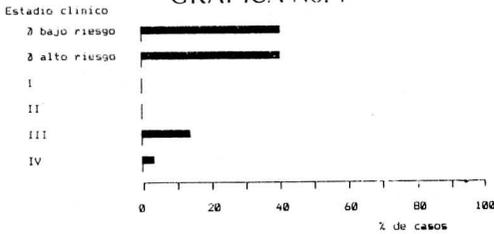
DISTRIBUCION POR ESTADIO CLINICO:

CUADRO No. 7

DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL ESTADIO CLINICO EN 27 PACIENTES CON ETG.

Estadio clínico	No. casos	Porcentaje
0 bajo riesgo	11	40,74
0 alto riesgo	11	40,74
I	0	0
II	0	0
III	4	14,81
IV	1	3,70
TOTAL	27	100,00

GRAFICA No. 7



Como se observa, el 81.5% de las pacientes se encontraban en Estado 0 de la enfermedad, distribuidos equitativamente en Alto y Bajo Riesgo. En Estadíos I y II no se encontraron casos. En Estadío III 14.8% y en Estadío IV sólo un caso que corresponde al 3.7%

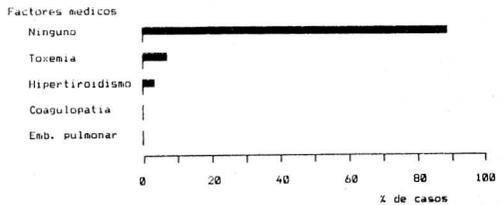
DISTRIBUCION POR FACTORES MEDICOS ASOCIADOS:

CUADRO No. 8

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE FACTORES MEDICOS ASOCIADOS A 27 PACIENTES CON ETG.

Factores Médicos	No. casos	Porcentaje
Ninguno	24	88,9
Toxemia	2	7,40
Coagulopatía	0	0
Hipertiroidismo	1	3,70
Embol. pulmonar	0	0
TOTAL	27	100,00

GRAFICA No. 8



De las 27 pacientes estudiadas el 88.9% no presentó ningún factor médico asociado. Dos pacientes con Mola Hidatidiforme (7.40%) presentaron Toxemia asociada, la cual mejoró con la evacuación de la mola; y una paciente (3.7%), con ETG metastásica Estadío III presentó Hipertiroidismo clínico y por laboratorio, el cual mejoró con el tratamiento de su enfermedad Trofoblástica.

ALTURA UTERINA EN RELACION CON LA AMENORREA:

De 21 pacientes con Estadío 0 estudiadas, la altura uterina era mayor que la correspondiente para la amenorrea en el 19.47% de los casos. Había corresponden-

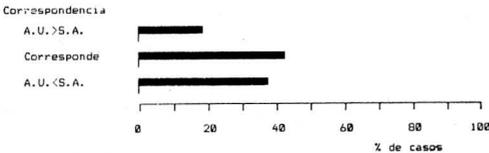
cia entre ambos en el 42.9% y la altura uterina era inferior a la correspondiente para la amenorrea en el 38%

CUADRO No.9

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA RELACION ENTRE ALTURA UTERINA Y SEMANAS DE AMENORREA EN 21 PACIENTES CON ETG ESTADIO 0.

Correspondencia	No. casos	Porcentaje
AU Sem. Am	4	19,047
Corresponde	9	42,9
AU Sem. Am	8	38,0
TOTAL	21	100,0

GRAFICA No. 9



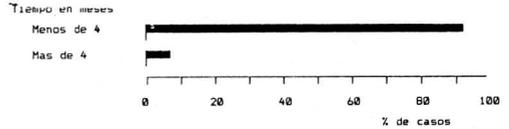
RELACION ENTRE EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA TERMINACION DEL EMBARAZO PRECEDENTE Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO:

CUADRO No. 10

RELACION PORCENTUAL ENTRE EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA TERMINACION DEL EMBARAZO PRECEDENTE AL INICIO DEL TRATAMIENTO EN 27 PACIENTES CON ETG.

Tiempo en meses	No. casos	Porcentaje
Menos de 4	25	92,6
Más de 4	2	7,4
TOTAL	27	100,0

GRAFICA No. 10



Sobre 27 pacientes estudiadas en el 92.6% el tratamiento se inició antes de cuatro meses de la terminación del embarazo precedente y en el 7.4% restante las pacientes consultaron después de cuatro meses de la terminación de dicho embarazo. Es de anotar que estos dos últimos casos (7.4%) presentaban ETG metastásica Estadio III.

En la Gráfica y Cuadro 11, se observa la distribución porcentual por estadios clínicos de las pacientes que consultaron antes de cuatro meses de la terminación del embarazo precedente.

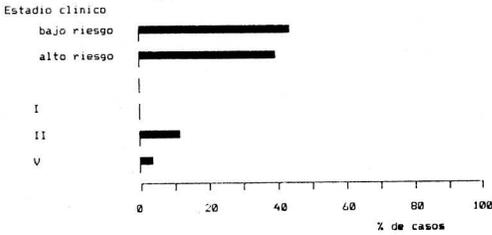
CUADRO No. 11

DISTRIBUCION PORCENTUAL POR ESTADIO CLINICO DE 25 PACIENTES CON ETG Y UN LAPSO MENOR DE CUATRO MESES ENTRE LA TERMINACION DEL EMBARAZO PRECEDENTE Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Estadio clínico	No. casos	Porcentaje
0 bajo riesgo	11	44
0 alto riesgo	10	40
I	0	0
II	0	0
III	3	12
IV	1	4
TOTAL	25	100%

El anterior es uno de los parámetros desarrollados por Bagshawe (1) para predecir la respuesta a la quimioterapia de los tumores trofoblásticos a partir del Estadio I de la enfermedad.

GRAFICA No. 11



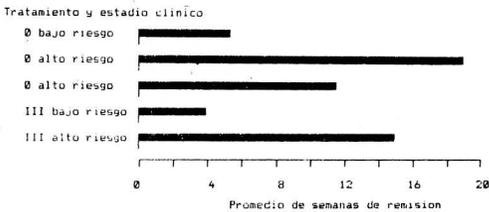
RELACION ENTRE EL PROMEDIO DE SEMANAS EN EL CUAL SE OBTUVO REMISION, EL TRATAMIENTO Y EL ESTADIO CLINICO:

CUADRO No. 12

RELACION ENTRE EL PROMEDIO DE SEMANAS DE REMISION Y EL TRATAMIENTO DE ACUERDO AL ESTADIO CLINICO EN 17 PACIENTES CON ETG

Tratamiento, y estadio clínico	No. casos	Promedio semanas de remisión.
0 bajo riesgo sin medicación	7	5,428
0 alto riesgo con MTX	2	19
0 alto riesgo con cosmegen	5	11,6
III bajo riesgo MTX	1	4
III alto riesgo MAC	2	15

GRAFICA No. 12



En el presente análisis hay que tener en cuenta que de las 27 pacientes estudiadas, 10 tenían un seguimiento menor de tres meses, por lo que sólo se tienen en cuenta para el análisis de remisión de

la enfermedad las 17 restantes. De estas 17 pacientes, siete con Mola, de bajo riesgo, tuvieron remisión de la enfermedad a las 5.42 semanas. Dos pacientes con Mola de alto riesgo que recibieron MTX profilácticamente (un ciclo), presentaron remisión a las 19 semanas en promedio. Cinco pacientes con Mola de alto riesgo que recibieron un ciclo de Actinomicina D presentaron remisión en un promedio de 11.6 semanas. Una paciente con enfermedad metastásica Estadio III bajo riesgo tratada con MTX, presentó remisión en un promedio de cuatro semanas. Dos pacientes con enfermedad metastásica Estadio III alto

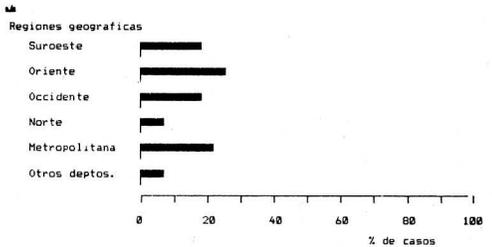
PROCEDENCIA POR REGIONES GEOGRAFICAS

CUADRO No.13

PROCEDENCIA POR REGIONES GEOGRAFICAS DE 27 PACIENTES CON ETG

Regiones geográficas	No. casos	Porcentaje
Suroeste	5	18,51
Oriente	7	25,92
Occidente	5	18,51
Norte	2	7,40
Metropolitana	6	22,22
Otros departamentos	2	7,40
TOTAL	27	100,00

GRAFICA No. 13



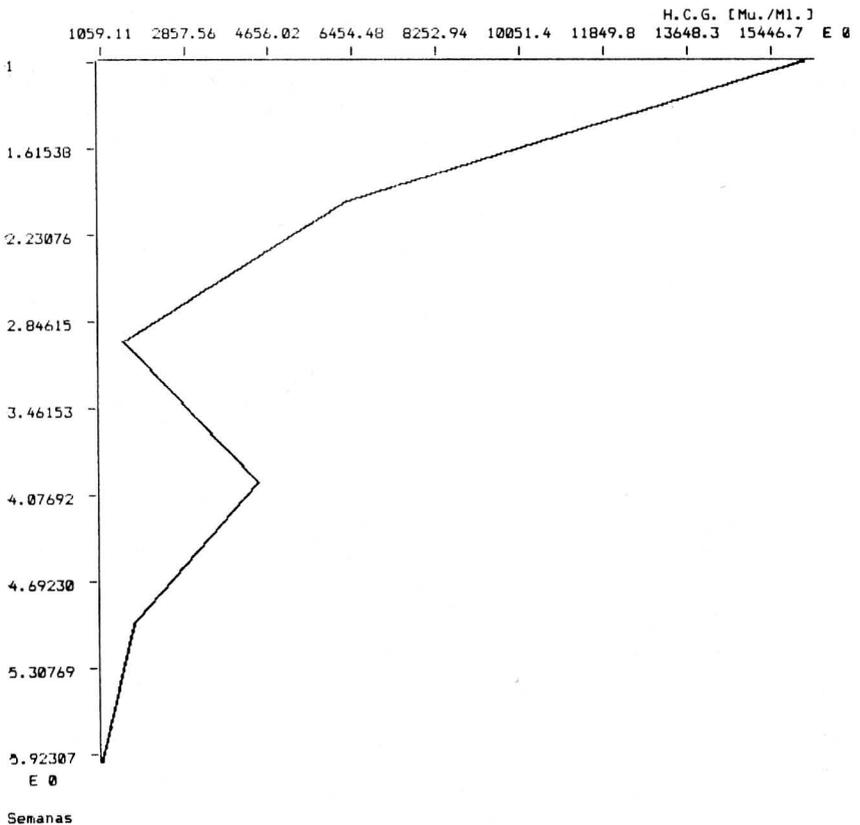
riesgo que recibieron tratamiento con quimioterapia múltiple (MAC), presentaron remisión en un promedio de 15 semanas.

Como se aprecia en el cuadro y gráfica correspondiente, el 25.92% de las 27 pa-

cientes procede del oriente antioqueño, le sigue en frecuencia el área metropolitana de Medellín con el 22.22%. El suroeste y el occidente de Antioquia tienen igual cifra de frecuencia (18.51%). De la zona norte del departamento procede el menor porcentaje con 7.40%.

CONCENTRACION MEDIA DE HCG PLASMATICA EN ONCE PACIENTES CON ETG ESTADIO 0-BAJO RIESGO - VS - SEMANAS POSTEVACUACION:

GRAFICA No. 14



En el análisis de este gráfico se debe tener en cuenta que están incluidas todas

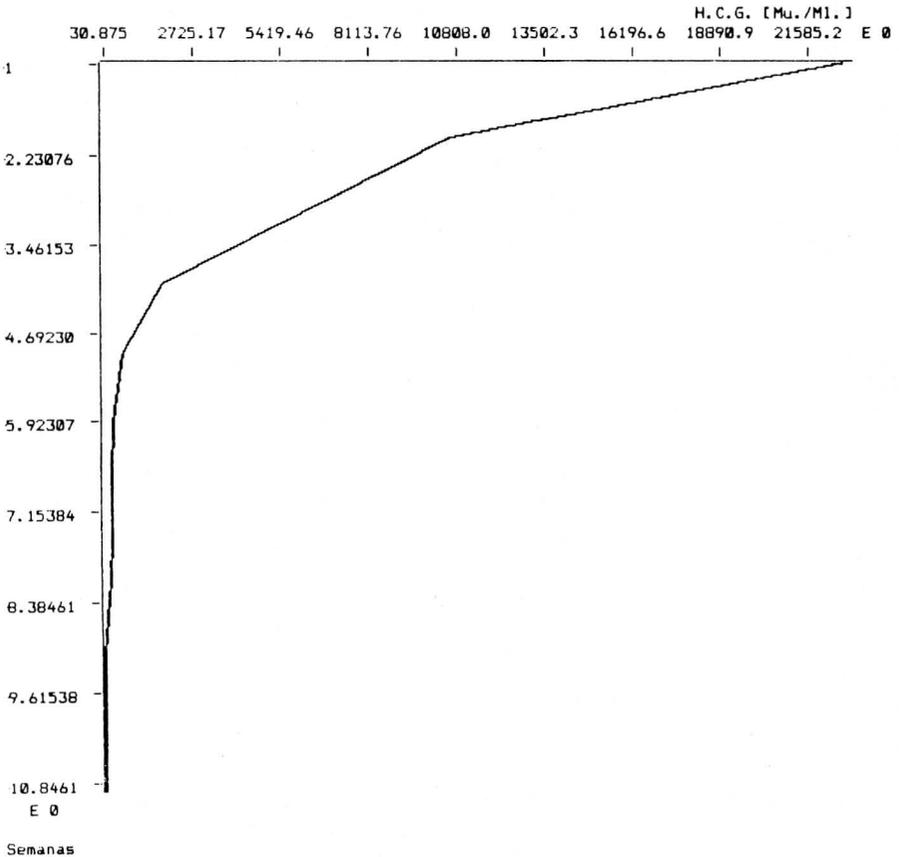
las pacientes en Estadio 0 Bajo Riesgo y que algunas tienen un seguimiento muy

corto, por lo cual el gráfico no llega hasta el valor negativo de HCG, ya que se trata de un informe preliminar, pero en general, se aprecia la tendencia descendente

del marcador tumoral. Como se observa en el gráfico el título de HCG inicial promedio en las pacientes en este Estado es 15.446 mU/ml.

CONCENTRACION MEDIA DE HCG PLASMATICA EN DIEZ PACIENTES CON ETG ESTADIO 0-ALTO RIESGO - VS - SEMANAS POSTEVACUACION

GRAFICA No. 15

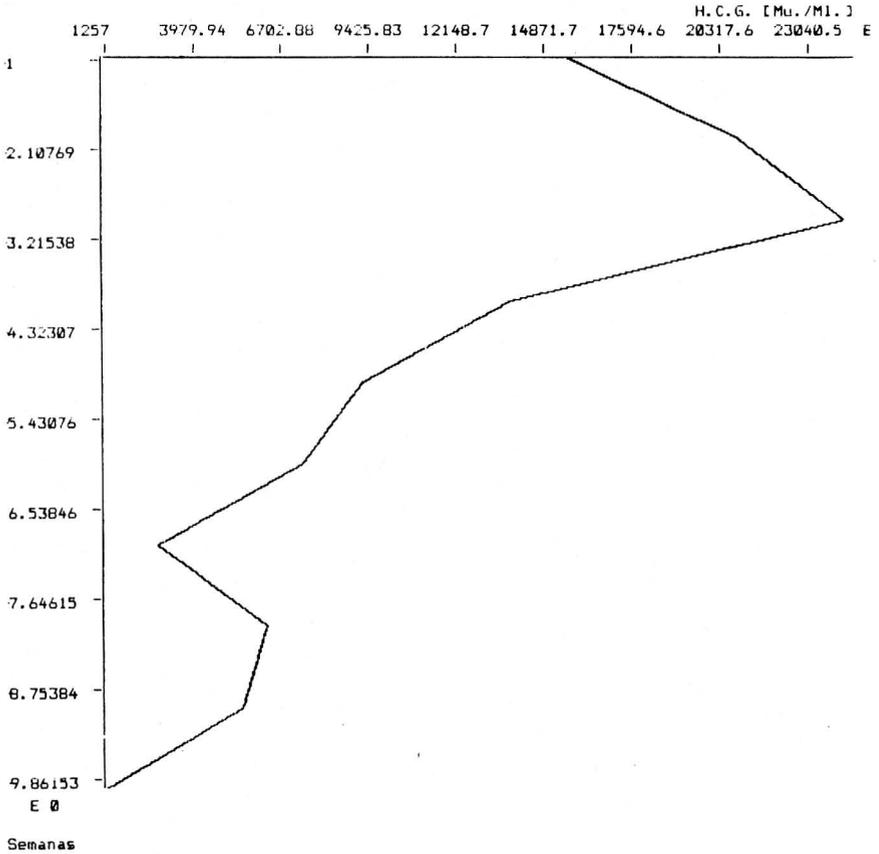


Se debe tener en cuenta las observaciones hechas para el análisis del Gráfico 14. Se aprecia también un descenso progresivo de los títulos de HCG hasta las

10.8 semanas en promedio. La titulación inicial de HCG en promedio fue de 21.585 mU/ml.

CONCENTRACION MEDIA DE HCG PLASMATICA EN CUATRO
 PACIENTES CON ETG ESTADIO III - VS - SEMANAS POSTEVACUACION:

GRAFICA No. 16



Siguen siendo válidas las anotaciones previas en cuanto al número de pacientes y el seguimiento. Se observa un título inicial promedio de HCG de 14.871 mU/ml. Con un ascenso en los títulos a 23.040 mU/ml posterior a la evacuación y luego tendencia descendente en los niveles de HCG hasta las 9.86 semanas, en promedio de observación.

No se analiza la tendencia de regresión de la HCG en relación a las semanas postevacuación en el Estadio IV, por cuanto sólo se presentó un caso de una paciente con metástasis vaginales, pulmonares y cerebrales, que recibió quimioterapia múltiple (MAC) y radioterapia cerebral y que falleció a la cuarta semana de tratamiento.

3. COMENTARIOS

Con la realización de este trabajo se ha notado un incremento en la frecuencia de casos de ETG en el Hospital Universitario San Vicente de Paul ya que pensamos que el conocimiento de su realización por parte de los médicos que trabajan en otras instituciones, los motiva para que remitan las pacientes.

En la literatura mundial se analizan los antecedentes obstétricos con el riesgo de aparición de coriocarcinoma solamente. Los resultados de nueve estudios (un total de 588 casos), dan un promedio de 17% de casos de coriocarcinoma que aparecen después de abortos, 57% después de mola, y 26% tras un embarazo normal (6, 7, 10).

El riesgo de coriocarcinoma después de aparición de mola es de 2 a 3%, lo que es mil veces mayor que tras un embarazo normal.

El grupo etéreo más frecuente, 21 a 30 años (60%), corresponde a lo informado por otros investigadores nacionales (3-5). La mayoría de los autores (4) coincide en que el riesgo de embarazo molar aumenta por encima de los 40 años de edad. Otros (9) sostienen que las mujeres jóvenes tienen sustancialmente mayor riesgo.

Con respecto a la presencia de quistes tecaluteínicos, Gómez Palacino (3) encuentra una frecuencia de 42.8% de esta patología ovárica acompañando a la mola hidatidiforme. Novak (8) informa que esta asociación se presenta en más del 50% de los casos si se realizan ecografías, pues los quistes tecaluteínicos pequeños pueden no ser palpables.

En nuestra casuística se nota que no hubo ninguna complicación que requiriera intervención quirúrgica, a pesar del tamaño considerable alcanzado por algunos quistes.

Con relación al Estadio clínico de la enfermedad se encontró que el Estadio 0 (Mola), fue el más frecuente. Le siguió el Estadio III. Datos que concuerdan con lo informado en la literatura mundial (2).

En dos pacientes con Mola encontramos la Toxemia como factor médico asociado y en otra paciente con ETG metastásica Estado III, Hipertiroidismo clínico y por laboratorio. En estos casos la patología médica asociada mejoró con el tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica.

Goldstein (2) informa la asociación de ETG y Toxemia en el 27% de las pacientes y la asociación con Hipertiroidismo en el 7%.

Llama la atención la discordancia de nuestros resultados, en la relación entre altura uterina y amenorrea, en comparación con los obtenidos por otros autores. En este trabajo se encontró que la altura uterina fue mayor que la correspondiente a la amenorrea, en sólo el 19.4% de nuestras pacientes, mientras que otros autores encontraron que la altura uterina era mayor en el 82.8% (3), 46.7% (5) y 51% (2). Este aumento uterino exagerado está generalmente asociado a una marcada elevación de la gonadotropina coriónica, proliferación exuberante del trofoblasto y retención de coágulos (2).

La remisión de los títulos de HCG fue más temprana en las pacientes con enfermedad metastásica de bajo riesgo y si se comparan los métodos de terminación del embarazo según Goldstein (2)

se obtiene remisión más temprana después de practicar histerectomía que después de curetaje. Es de anotar que el tiempo de regresión de la HCG es independiente de la morfología del tumor, pero depende de otros factores como la depuración renal, peso de la paciente, de qué tan completa sea la evacuación inicial y del título de la HCG pre-evacuación.

Se confirma en el presente estudio la mayor frecuencia de ETG en el oriente antioqueño, hecho tradicionalmente conocido en nuestro departamento, pero no encontramos estudios que lo certifiquen.

BIBLIOGRAFIA

1. BAGSHAW, K.D. Risk and prognostic factors, in trophoblastic neoplasia. *Cancer*, 38: 1373, 1976.
2. GOLDSTEIN, D. y BERKOWITZ, R. Gestational Trophoblastic Neoplasia (Mayor problem in obstetrics and gynecology, V. 14). W.B. Saunders Company, 1982.
3. GOMEZ, PALACINO, J. y Col. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Rev. Col. Obst. y Ginecología*, 23: 531, 1972.
4. JONATHAN D. BUCKLEY. Epidemiología del embarazo molar y del Coriocarcinoma. *Clínicas Obst. y ginecol. Ed. Interamericana*. 1: 209, 235, 1984.
5. JUBIZ, A., DIAZ, C., MALABET, C. Estudio Clínico patológico de las enfermedades trofoblásticas gestacionales. *Rev. Col. Obst. y Ginecología*. 23: 469, 1972.
6. KILSTAD, P., HOGNESTAD, J. Trophoblastic Tumours in Norway, *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 44: 80, 1965.
7. LLIYA, F.A., WILLIAMSON, S. etc. Choriocarcinoma in the near east: Consanguinity as a possible etiologic factor. *Cáncer*, 20: 144, 1967.
8. MATALON, M., MODAN, B. Epidemiologic aspects of Hydatidiform mole in Israel. *Am. J. Obst. Gynecol.* 112: 107, 1972.
9. SLOCUMB, J.C., LUND C.J. Incidence of Trophoblastic disease: increased rate in youngest age group. *Am. J. Obst. Gynecol.* 104: 421, 1969.
10. TEOH, E.S., DAWOOD MY, etc. Observations on choriocarcinoma in Singapore. *Obst. Gynecol.* 40: 519, 1972.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Por ser este un informe preliminar, con un volumen pequeño de casos y un seguimiento muy corto, no estaba dentro de los objetivos analizar resultados en forma definitiva ni dar pautas de manejo, hasta tanto no se termine la investigación. Sin embargo, en este trabajo se recalca la importancia de esta patología en nuestro medio y la necesidad de un estudio sistematizado con los métodos actuales tanto de diagnóstico como de seguimiento y tratamiento con miras a obtener mejores resultados.