

revisiones en

CÁNCER

Enfermedad trofoblástica gestacional

.Gestational trophoblastic disease

10.20960/revcancer.00083

11/20/2024

Enfermedad trofoblástica gestacional

Gestational trophoblastic disease

Gloria Marquina¹, María José Gimeno², Daniele Palazzin³, Antonio Casado¹

¹Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Cáncer de Tiroides y Tumores de Origen Desconocido. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC). Centro de referencia EURACAN. Madrid. ²Departamento de Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ³Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Correspondencia: Gloria Marquina. Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Cáncer de Tiroides y Tumores de Origen Desconocido. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid

e-mail: gloria.marquina@salud.madrid.org

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) engloba diferentes lesiones premalignas y malignas raras que surgen fruto de una gestación anormal. Las formas malignas se conocen como *neoplasia trofoblástica gestacional* (NTG), que, aunque se diagnostiquen con

enfermedad metastásica, tienen un pronóstico excelente si se tratan adecuadamente por equipos expertos.

En este artículo realizaremos un repaso de la patogenia, factores de riesgo, incidencia, diagnóstico y tratamiento de la ETG y de la NTG.

Palabras clave: Mola. Gestación molar. Enfermedad trofoblástica gestacional. Neoplasia trofoblástica gestacional. Coriocarcinoma. Neoplasia posmolar. Tumor trofoblástico del sitio placentario. Tumor trofoblástico epitelióide.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTO) encompasses different rare premalignant and malignant lesions that arise as a result of an abnormal pregnancy. The malignant forms are known as Gestational Trophoblastic Neoplasia (GNT) which, even when diagnosed with metastatic disease, have an excellent prognosis if adequately treated by expert teams.

In this article we will review the pathogenesis, risk factors, incidence, diagnosis and treatment of ETG and NTG.

Keywords: Mole. Molar pregnancy. Gestational trophoblastic disease. Gestational trophoblastic neoplasia. Choriocarcinoma. Post-molar neoplasia. Placental site trophoblastic tumour (PSTT). Epithelioid trophoblastic tumour (ETT).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), o como se conoce coloquialmente, *embarazo molar* o *mola*, es una entidad rara ginecológica cuyo término engloba diferentes lesiones premalignas y malignas que surgen fruto de una gestación anormal. Las formas premalignas incluyen las molas hidatidiformes (MH): mola hidatidiforme completa (MHC), mola hidatidiforme parcial (MHP) y el

nódulo de asiento placentario (APSN, por sus siglas en inglés: *Atypical Placental Site Trophoblastic Tumour*).

Las formas malignas ocurren en un pequeño porcentaje de casos y se denominan *neoplasias trofoblásticas gestacionales* (NTG). Este término incluye: mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico epitelioide (ETT, por sus siglas en inglés: *Epithelial Trophoblastic Tumour*) y tumor trofoblástico de asiento placentario (PSTT, por sus siglas en inglés: *Placental Site Trophoblastic Tumour*).

Las pacientes con ETG o NTG suelen ser mujeres en edad fértil y el objetivo del tratamiento debe incluir no solo la curación, sino también la preservación de la fertilidad. La histerectomía no es, por tanto, un tratamiento requerido en la ETG ni en la NTG salvo en casos seleccionados.

En este artículo realizaremos un repaso de la patogenia, factores de riesgo, incidencia, diagnóstico y tratamiento de la ETG y de la NTG.

PATOGENIA

Las MH son tumores placentarios benignos, resultado de la fecundación anormal de un óvulo. Se producen por un exceso de proliferación del trofoblasto y, por ello, un desarrollo anormal placentario.

Pueden diferenciarse dos tipos de MH: MHC y MHP. Estas difieren en cuanto al contenido cromosómico, el aspecto ecográfico e histopatológico, el riesgo de malignización y el comportamiento clínico (1) (Tabla I).

Las MHC casi siempre presentan un cariotipo diploide (85-90 % de los casos), 46XX en el 85-90 % de los casos: el espermatozoide haploide fecunda un óvulo enucleado y posteriormente se duplica, lo que da lugar a una mola de dotación cromosómica diploide. En el restante 10-15 % de los casos, el cariotipo de la mola completa es 46XY, resultado de la fecundación simultánea de un óvulo enucleado por dos espermatozoides (1).

Genéticamente se diferencian 2 tipos de MHC: monoespérmica y diespérmica (Fig. 1). La MHC monoespérmica sucede en un 85 % de los casos, es homocigota, fruto de la duplicación del cromosoma paterno. El cariotipo siempre es 46XX, ya que la combinación 46YY es letal.

La MHC diespérmica ocurre en el 15 % de los casos, es heterocigota, resultado de un óvulo sin contenido genético fecundado por dos espermatozoides, por lo que el cariotipo sería tanto 46XX como 46XY. En una MHC, por lo tanto, la totalidad del contenido cromosómico es de origen paterno. Puesto que los genes paternos son los que mayoritariamente controlan el desarrollo placentario (a diferencia de los genes maternos que controlan preferentemente el desarrollo embrionario), el exceso de estos genes y la ausencia de los maternos conlleva un crecimiento exagerado de la placenta y del trofoblasto, con ausencia de tejido fetal.

Las MHP, en cambio, presentan un cariotipo triploide (69XXX, 69XXY o 69XYY), resultado de la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides o por un espermatozoide diploide (Fig. 2). Puede, entonces, haber presencia de un feto concomitante, pero este no resulta viable y casi siempre presenta múltiples malformaciones.

El coriocarcinoma gestacional tiene su origen en el epitelio coriónico y se asocia con MHC previa (50 %), abortos espontáneos previos (25 %), gestaciones normales (22 %) y embarazos ectópicos.

Tabla I. Principales diferencias entre mola hidatidiforme completa y mola hidatidiforme parcial

Características	Mola hidatiforme completa	Mola hidatiforme parcial
Cariotipo	46 (XX, XY) Origen paterno	69 (XXX, XXY, XYY). Origen paterno y materno
Tejido fetal	No	Sí

Vellosidades coriónicas	Hidrópicas, semitransparentes Edema laxo	Afectadas focalmente Edema local
Hiperplasia trofoblástica	General Atípica	Focal, ligera
Patología asociada	Mola invasiva	

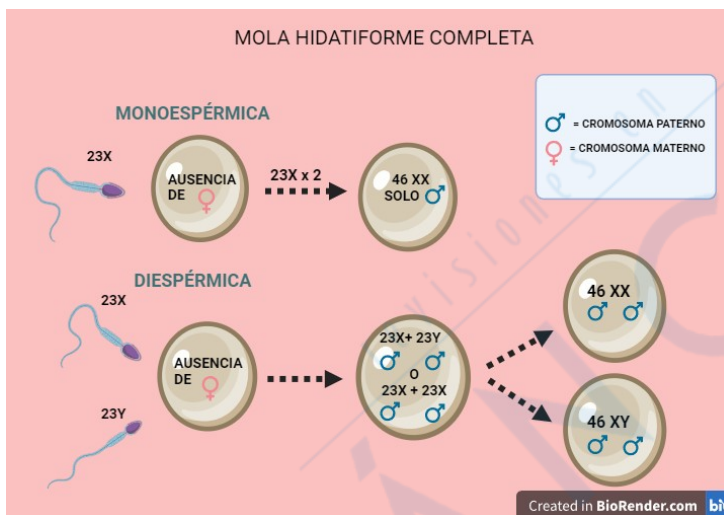


Figura 1. Patogenia de la Mola Hidatidiforme Completa

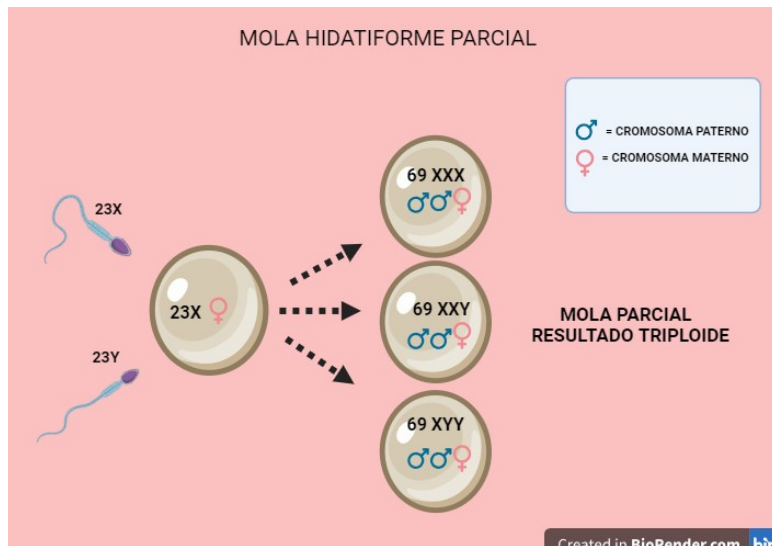


Figura 2. Patogenia de la mola hidatidiforme parcial.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de ETG es la edad materna. Numerosos estudios coinciden en que el riesgo de MHC se aproxima al doble en mujeres menores de 21 años y mayores de 35 años, y puede llegar a ser 7,5 veces mayor cuando la edad supera los 40 años (2-5). Estos datos sugieren que el riesgo de gametogénesis y fecundaciones anormales es mayor en los extremos de la edad fértil de las mujeres.

La historia personal de abortos previos o de embarazos molares también es un factor de riesgo, que se ve incrementado con embarazos molares posteriores. Tras un primer embarazo molar, el riesgo de incidencia de una siguiente gestación molar es de un 1,5 % y aumenta hasta el 25 % tras dos embarazos molares. Sin embargo, las gestaciones molares previas no impiden tener gestaciones viables posteriores.

En familias con embarazos molares recurrentes, la aparición de estas molas se ha asociado con mutaciones recesivas en los genes *NLRP7* y *KHDC3L* (6,7), que codifican componentes del complejo materno subcortical del ovocito, responsable de la transición ovocito-embrión (8). Un 75 % de MHC se han asociado a mutaciones en ambos genes.

Existen otros factores conocidos cuya asociación con el riesgo de desarrollar una ETG es, sin embargo, incierta: la etnia, el uso de anticonceptivos orales combinados, el déficit de caroteno y vitamina A, menarquia tardía, tabaquismo, alcoholismo y ciclos menstruales irregulares.

INCIDENCIA

La incidencia de la ETG es muy variable en la literatura. Es difícil conocer el dato real, dada la baja incidencia de la patología, la falta de registros oficiales y que, en ocasiones, un aborto espontáneo puede deberse a un embarazo molar que, al no haberse realizado un estudio anatomopatológico, no queda diagnosticado.

La estimación de la ETG se sitúa entre 0,6 y 8 casos por cada 1000 gestaciones; un 85 % corresponde con la presencia de MHC o MHP. Estos datos dependen mucho de la fuente consultada. Los valores más bajos pertenecen a Europa y Estados Unidos, y los datos más altos, con los países asiáticos (2,9,10). Hay que tener en cuenta que estos valores de incidencia varían con el tiempo y la población estudiada y que ya existen registros que describen incidencias menores (1-2 por cada 1000 gestaciones), en ocasiones relacionadas con la mejora en las condiciones de vida y la mejor recogida de datos (11,12).

En uno de los mayores estudios sobre la presencia de embarazos molares, de un total de 22 000 concepciones, se identificaron un 3 % mediante matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (*array* SNP). De todos los identificados como molas, más del 65 % no se detectaron ni por ultrasonidos ni por análisis histopatológico estándar (13). Este análisis de los productos de la concepción no es una práctica estandarizada, por lo que la verdadera incidencia del embarazo molar está infraestimada.

En cuanto a la NTG, su incidencia también varía entre continentes. Concretamente, la incidencia de coriocarcinoma es de 1, 9,2 y 3,3 por cada 40 000 gestaciones en Norteamérica y Europa, el sudeste

asiático y Japón, respectivamente (2,14). Para otras NTG más raras, como el PSTT o el ETT, se estima una incidencia aún menor: 1 por cada 100 000 gestaciones (15,16).

GENÉTICA Y PATOLOGÍA

Los hallazgos anatomopatológicos varían según el tipo de MH, ya sea MHP o MHC, la mola invasiva o el coriocarcinoma gestacional (Tabla I).

MHC

Histológicamente no hay tejido fetal. Existe una tumefacción hidrópica de las vellosidades coriónicas, que suelen estar mal vascularizadas y presentar edema laxo, además de una hiperplasia trofoblástica atípica, con un epitelio proliferativo que afecta al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto (17).

MHP

Histológicamente puede encontrarse tejido fetal, desde solo unas células hasta tejidos fetales. No todas las vellosidades están afectadas de tumefacción hidrópica. Encontramos algunas normales y otras edematosas, aunque también hay hiperplasia trofoblástica, si bien esta es focal y ligera (17).

Mola invasiva

Las vellosidades hidrópicas pueden invadir el miometrio y llegar a perforar la cavidad uterina, lo que produce hemorragias. Histológicamente hay proliferación de componentes del trofoblasto (17).

Coriocarcinoma gestacional

Histológicamente se describen como masas hemorrágicas y necróticas sin vellosidades coriónicas. El tumor está formado por un citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de epitelio cúbico y anaplásico, con mitosis abundantes y anómalas. El tumor infiltra el miometrio,

llega hasta los vasos sanguíneos y, en algunos casos, sale de la serosa y se extiende hasta estructuras adyacentes (18).

Hoy en día, una herramienta muy útil para la confirmación diagnóstica de un embarazo molar es el estudio genético de la mola. Pueden realizarse determinaciones cariotípicas, técnicas de hibridación *in situ* (FISH) o inmunohistoquímica del gen *p57*. Este gen es responsable de la síntesis de la proteína p57KIP2, de sellado paterno y expresión materna, lo que implica su expresión exclusiva en la MHP, donde hay presencia del alelo materno. Una inmunohistoquímica positiva del gen *p57* confirma la sospecha de una MHP y excluye el diagnóstico de MHC (19).

DIAGNÓSTICO

La ETG se manifiesta como una gestación normal, es decir, con amenorrea y síntomas acompañantes clásicos, como las náuseas. Sin embargo, puede cursar con otros síntomas, como: metrorragia en el primer trimestre de gestación, hiperémesis gravídica, dolor abdominal, preeclampsia precoz, síntomas relacionados con hipertiroidismo, aumento del tamaño uterino mayor de lo esperable por la edad gestacional, presencia de quistes ováricos generalmente bilaterales, etc. (20).

Más infrecuentemente, puede aparecer la expulsión vaginal de vesículas parecidas a “un racimo de uvas”.

Estos síntomas, por lo general, no suelen verse en “países desarrollados”, dado el control obstétrico que se realiza desde el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en países con menos recursos sanitarios (incluso con menos acceso a pruebas de embarazo) la posibilidad de que las pacientes desarrollen síntomas relacionados con la ETG es mayor.

El sangrado vaginal puede verse también en la amenaza de aborto espontáneo, de ahí que, en algunas ocasiones, el diagnóstico de ETG

no se realice hasta disponer del estudio histopatológico de la muestra de tejido uterino.

El diagnóstico de sospecha de la ETG se realiza con un análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) o de su subunidad beta (B-hCG) y con una ecografía transvaginal.

El análisis cuantitativo de hCG se hace en un análisis de sangre; esta hCG habitualmente es muy elevada en la ETG, incluso en cifras que superan 1 000 000 mU/mlU. Debe tenerse en cuenta que en el primer trimestre de gestación es posible que el trofoblasto no haya proliferado lo suficiente como para dar niveles muy aumentados de hCG.

La ecografía transvaginal suele presentar un patrón muy característico en la MHC denominado *tormenta de nieve*. Se detecta una masa intrauterina multivacuolada de aspecto quístico con contenido heterogéneo e hiperecogénico, en la que hay vellosidades coriales grandes, irregulares, dismórficas y cavitadas e hiperplasia o atipia del sincitiotrofoblasto. En la imagen ecográfica de una MHC no se aprecia ni tejido fetal ni líquido amniótico, pero sí la presencia de una placenta gruesa que ocupa el útero casi en su totalidad, así como quistes ováricos. En cambio, en una MHP puede haber presencia de líquido amniótico, aunque en bajas cantidades, y de un feto, más pequeño de lo esperado en una gestación normal o bien de partes fetales. Además, en una MHP la proliferación trofoblástica y el edema de las vellosidades coriales son menores respecto a una MHC.

La sospecha diagnóstica ecográfica se confirma con el estudio histopatológico de una muestra de tejido.

TRATAMIENTO DE LA ETG PREMALIGNA: MH Y APSN

El tratamiento de la MH consiste en realizar un legrado evacuador, preferiblemente ecoguiado; es decir, realizar la resección de la capa endometrial del útero junto con las lesiones visibles en la cavidad uterina o restos trofoblásticos por raspado o aspiración. El hecho de

ser guiado por ecografía ayuda a la eliminación de toda la ETG y minimiza el riesgo de perforación uterina (21).

La evacuación uterina farmacológica está contraindicada, ya que tiene peores resultados, más morbilidad materna y más riesgo de hemorragia y de desarrollo de NTG.

Una vez concluido el legrado evacuador, se requiere la realización de un seguimiento de la paciente con B-hCG en sangre como mínimo cada 2 semanas hasta su normalización. Tras esta normalización, la paciente debe continuar con seguimiento de B-hCG en sangre mensualmente durante 6 meses más. Es fundamental asesorar a la paciente en el uso de anticonceptivos (preservativo o anticoncepción hormonal) durante 1 año tras el legrado evacuador para minimizar que la siguiente gestación no sea molar. Posteriormente, después de un año del legrado, la paciente podrá intentar una nueva gestación (21).

Estará indicada la realización de un segundo legrado evacuador en caso de enfermedad persistente tras el primer legrado con persistencia de hemorragia, evidencia ecográfica de tejido molar intrauterino o estabilización (*plateau*) de la B-hCG (22). No está indicada la realización de un tercer legrado evacuador, ya que aumenta el riesgo de sinequias uterinas o del síndrome de Asherman. La histerectomía no es el tratamiento estándar en la MH. Siempre debe considerarse como última opción en mujeres mayores de 40 años o perimenopáusicas con deseos genésicos cumplidos. Esta maniobra disminuye el riesgo de enfermedad persistente, pero no elimina por completo el riesgo de NTG (el riesgo de NTG tras el legrado evacuador es del 15-20 % frente al 3-5 % tras una histerectomía) ni la necesidad de quimioterapia (23,24).

El APSN se describió por primera vez en 2015 (25). Se considera que es un precursor de las NTG malignas: ETT y PSTT en un 14 % de los casos (26). Para su diagnóstico deben realizarse una ecografía pélvica, una RM pélvica y una histeroscopia; esta última puede

mostrar la extensión multifocal y permite la obtención de muestra histológica para el diagnóstico.

Dada su asociación a ETT y PSTT, el tratamiento debe ser más enérgico que en el caso de la MH y dependerá de si la paciente tiene su deseo genésico cumplido. Aquellas que no tengan el deseo genésico cumplido, deberá realizarse un seguimiento con histeroscopia, B-hCG y pruebas de imagen, pero no hay un consenso sobre la frecuencia ni la duración de este seguimiento. Una vez que la paciente tenga su deseo genésico cumplido, el tratamiento es la histerectomía, dado que el APSN puede estar en el miometrio de forma asintomática y es difícil establecer hoy por hoy su potencial de malignización. La paciente podrá ser dada de alta si en la muestra de la histerectomía no se detecta ETT o PSTT; si se detectasen una de estas dos entidades, pasaría a considerarse una paciente con NTG y debería ser tratada de acuerdo con ello.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La NTG posmolar se diagnostica tras una MH (MHC o MHP): mola invasiva o coriocarcinoma. Hay NTG que no derivan de una MH previa, como ETT y PSTT.

El diagnóstico de una NTG posmolar se realiza en función de la evolución de las determinaciones de B-hCG (Tabla II) y no debe realizarse biopsia diagnóstica ante el alto riesgo de sangrado al tratarse de lesiones muy vascularizadas. Las entidades ETT y PSTT requieren biopsia para su diagnóstico (20).

Tabla II. Diagnóstico de la NTG posmolar

Aumento de B-hCG en 2 valores consecutivos realizados cada 2 semanas
<i>Plateau</i> (elevación < 10 % o disminución < 10 %) de B-hCG en 3 valores consecutivos realizados cada 2 semanas

ESTADIFICACIÓN DE LA NTG POSMOLAR

La estadificación se realiza con el valor de la B-hCG y pruebas de imagen, como ecografía transvaginal y radiografía de tórax. Si se detectan metástasis pulmonares en la radiografía de tórax, se requerirá la realización de una tomografía axial Computarizada (TAC) para una estadificación completa. Las metástasis pulmonares de < 1 cm visibles con TAC pueden no ser visibles en una radiografía de tórax, pero esto no parece que afecte al pronóstico de la paciente (27), por lo que tan solo ha de realizarse un TAC de tórax en caso de que en la radiografía de tórax se detecten lesiones pulmonares sospechosas.

En caso de que haya metástasis pulmonares, debe completarse el estudio con una resonancia magnética (RM) cerebral.

Una vez realizadas todas las pruebas de imagen, debe estadificarse en función del riesgo de la NTG de la paciente. El riesgo se calcula mediante una tabla en la que diferentes aspectos, como la edad materna, la gestación que ha dado lugar a la NTG, etc., (Tabla III) tienen diferente puntuación. La suma de esa puntuación dará lugar a un valor, que será el riesgo de la NTG. Esta puntuación ha de calcularse en el momento del inicio de tratamiento (28).

Tabla III. Tabla de puntuación para el cálculo del riesgo FIGO en neoplasia trofoblástica gestacional

	0	1	2	4
Edad materna	< 40	> 40	-	-
Gestación	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde la gestación (en meses)	<4	4-6	7-12	12

hCG mIU/mL pretratamiento	< 1000 (10^3)	1000-10 000 0 ($10^3 - 10^4$)	10 000-100 000 ($10^4 - 10^5$)	>100 000 ($> 10^5$)
Tumor visible de mayor tamaño (incluyendo útero) en cm	-	3-4	≥ 5	
Lugar de la metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	1 fármaco	≥ 2 fármacos

Según la puntuación, la NTG de la paciente se dividirá en bajo riesgo (0-6 puntos), alto riesgo (7-12 puntos) y ultra alto riesgo (≥ 13 puntos), lo que determinará el tratamiento que deba recibir.

TRATAMIENTO DE LA NTG

Bajo riesgo

En NTG con puntuaciones de entre 0 y 6 puntos, se considera que tienen bajo riesgo de desarrollar resistencia a la monoquimioterapia, por lo que en estas entidades la monoterapia es el tratamiento estándar: metotrexate (MTX) o actinomicina-D (Act-D) (29) (Tabla IV). MTX es el esquema más utilizado en Europa.

No hay ensayos clínicos que comparen ambos regímenes, aunque hay estudios que han comparado MTX y Act-D con esquemas diferentes a los esquemas utilizados en la actualidad.

Tanto con MTX como con Ac-D debe monitorizarse la hCG cada dos semanas. El objetivo del tratamiento es normalizar la hCG. El

tratamiento se administra hasta la normalización de la hCG, a partir de lo que se administrarán de 2 a 4 ciclos más de tratamiento (“consolidación”) (30,31).

Alto riesgo

En NTG con puntuaciones de entre 7 y 12 puntos, se considera que tienen alto riesgo de desarrollar resistencia a la monoquimioterapia, por lo que deben tratarse con poliquimioterapia. Estas pacientes deben ser derivadas a centros expertos. El esquema más utilizado en NTG de alto riesgo es EMA-CO (32) (Tabla IV). Sin embargo, en el caso de que la paciente tenga metástasis hepáticas para reducir la mielotoxicidad y reducir las resistencias tardías, es preferible utilizar EP-EMA; en el caso de metástasis cerebrales, hepáticas, pulmonares u otra causa que aumente el riesgo de sangrado de la paciente o de complicaciones metabólicas, debe iniciarse con EP a dosis bajas para minimizar el riesgo de sangrado o de complicaciones metabólicas.

El tratamiento de quimioterapia del coriocarcinoma gestacional debe realizarse como si se tratase de una NTG de alto riesgo. Hay publicaciones que sugieren que el tratamiento con monoterapia no es adecuado en esta neoplasia (33).

El control de tratamiento en NTG de alto riesgo se realiza de manera idéntica a NTG de bajo riesgo. La B-hCG debe monitorizarse al menos cada dos semanas. El objetivo del tratamiento es normalizar la hCG. El tratamiento se administra hasta la normalización de la B-hCG, a partir de lo cual se administrarán de 2 a 4 ciclos más de tratamiento (“consolidación”).

Ultraalto riesgo

En estas pacientes con ≥ 13 puntos en la clasificación del riesgo o con mucha carga tumoral, debe tenerse especial precaución al iniciar un tratamiento, porque las pacientes pueden morir si se administra un tratamiento de poliquimioterapia al inicio. Deben ser derivadas a centros expertos. Por este motivo es fundamental iniciar un

tratamiento semanal de “bajas dosis” para después, al cabo de 1-3 semanas, pasar a poliquimioterapia (34). En la poliquimioterapia puede administrarse EMA-CO si la paciente presenta metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea. Este esquema se modifica mínimamente elevando la dosis de MTX a 1 g/m² para mayor penetrancia en el sistema nervioso central (35). Hay centros en los que, además, se administra MTX intratecal, pero esto no es un estándar internacional. Otra opción será administrar EP-EMA, que se preferirá en pacientes con metástasis hepáticas, independientemente de la existencia de enfermedad cerebral, en cuyo caso se elevará la dosis de MTX a 1 g/m² (35).

Tabla IV. Esquemas más utilizados en neoplasia trofoblástica gestacional

Fármaco	Esquema de tratamiento
Bajo riesgo	
MTX	50 mg i. m. o 1 mg/kg días 1, 3, 5 y 7 con rescates de ácido folínico 15 mg oral a las 30 h tras MTX los días 2, 4, 6 y 8 Se repite cada 2 semanas
Act-D	1,25 mg/m ² i. v. Se repite cada 2 semanas
Alto riesgo	
EMA-CO	Día 1: Act-D 0,5 mg/m ² i. v. bolo Etopósido 100 mg/m ² i. v. en 30 minutos MTX 300 mg/m ² infusión continua durante 12 horas Act-D 0,5 mg/m ² i. v. bolo Etopósido 100 mg/m ² i. v. en 250 cm ³ 1 hora Ácido folínico 15 mg oral cada 12 horas, 4 dosis en total. Iniciar 24 horas tras el inicio de MTX

	<p>Día 8</p> <p>Vincristina 1 mg/m² i. v. bolo (máximo 2 mg)</p> <p>Ciclofosfamida 600 mg/m² i. v. en 30 minutos</p> <p>Se repite cada semana</p>
EP-EMA	<p>Día 1, 2 y 3</p> <p>Etopósido 150 mg/m² i. v.</p> <p>Cisplatino 150 mg/m² i. v.</p> <p>Día 8</p> <p>Etopósido 100 mg/m² i. v. en 30 minutos</p> <p>MTX 300 mg/m² infusión continua en 12 horas</p> <p>Act-D 0,5 mg/m² i. v.</p> <p>Se repite cada semana</p>
EP dosis bajas	<p>Día 1</p> <p>Etopósido 100 mg/m² i.v.</p> <p>Cisplatino 20 mg/m² i.v.</p> <p>Día 2</p> <p>Etoposido 100 mg/m² i.v.</p> <p>Cisplatino 20 mg/m² i.v.</p> <p>Se repite cada semana</p>
Otros esquemas	
TP-TE	<p>Día 1</p> <p>Paclitaxel 135 mg/m² i. v.</p> <p>Cisplatino 60 mg/m² i. v.</p> <p>Día 8</p> <p>Paclitaxel 135 mg/m² i. v. en 3 horas</p> <p>Etopósido 150 mg/m² i. v. en 1 hora</p> <p>Se repite cada semana</p>
Pembrolizu mab	200 mg i. v. cada 3 semanas

Avelumab	10 mg/kg i. v. cada 2 semanas
----------	-------------------------------

TRATAMIENTO DE ETT, PSTT

Tanto ETT como PSTT deben sospecharse ante niveles de B-hCG normales o levemente elevados. A diferencia de la NTG posmolar, requieren diagnóstico histológico mediante resección de la lesión uterina, histerectomía o resección de lesión metastásica. Son diagnósticos ultrarraros, por lo que las pacientes con estos diagnósticos deben derivarse a centros de referencia o con experiencia en ETG y, además, deben registrarse en: <http://stdc.group.shef.ac.uk/ps-uhr/> (16).

Ante un diagnóstico de ETT o PSTT, el estudio de estadificación debe incluir TAC de tórax, abdomen y una RM cerebral (20).

El tratamiento de estas entidades se determina en función de dos factores pronósticos: estadificación FIGO (36) (Tabla V) e intervalo desde la gestación y el desarrollo de ETT o PSTT (37-39) (Tabla VI).

Tabla V. Estadificación FIGO

Esta dio	Descripción
I	Tumor confinado en el útero
II	El tumor se extiende al tracto genital (anejos, vagina)
III	Metástasis pulmonares con o sin afectación del tracto genital
IV	Otros lugares de metástasis

La histerectomía es necesaria en ETT y PSTT dado que pueden quedar focos microscópicos de estas NTG que solo pueden detectarse en la pieza de histerectomía. La preservación de fertilidad es experimental y no se recomienda (40).

El tratamiento con quimioterapia en ETT o PSTT incluye platino y el esquema que se recomienda es EP-EMA. Este esquema se administrará entre 12 y 16 semanas, seguidas de un tratamiento de consolidación. El tratamiento de consolidación se ha realizado históricamente con altas dosis de quimioterapia (41). Dada la experiencia que se ha publicado del uso de pembrolizumab en pacientes con NTG, sobre todo ETT y PSTT, con el que se ha conseguido en torno a un 85 % de respuestas en NTG resistentes a los tratamientos (42), su fácil administración y su favorable perfil de toxicidad, hoy en día se recomienda el uso de pembrolizumab (Tabla IV) durante EP-EMA y como tratamiento de consolidación durante 6 meses.

Tabla VI. Tratamiento ETT y PSTT

Estado	Gestación previa	Tratamiento
I	< 48 meses	Histerectomía
	> 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto)
II y III	< 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Valorar resección de tumor residual
	> 48 meses	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto) Valorar resección de tumor residual
IV	Cualquiera	Histerectomía, quimioterapia adyuvante (EP-EMA) y seguimiento. Considerar pembrolizumab (consultar a centro experto)

		Valorar resección de tumor residual
--	--	-------------------------------------

SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO

Las pacientes deben continuar seguimiento mensual de B-hCG durante, al menos, un año tras la primera normalización de B-hCG. En este periodo de tiempo existe mayor riesgo de recurrencia de la NTG (43).

En pacientes con NTG de alto o ultraalto riesgo, además, debe realizarse una prueba de imagen tras el final del tratamiento de consolidación para detectar si hay lesiones visibles. No es necesario realizar exéresis de esas lesiones si la B-hCG es normal (44).

La fertilidad de la paciente no va a verse afectada con monoterapia, por lo general, ni siquiera con el tratamiento con EMA-CO (45), aunque se recomienda a la paciente que evite una siguiente gestación en el primer año tras el tratamiento con quimioterapia, puesto que es el momento de más riesgo de recurrencia. No hay consenso hoy en día sobre el estudio de la placenta en el caso de una gestación a término tras una NTG. Es recomendable realizar un análisis de B-hCG 6 semanas después del parto para confirmar que no hay recurrencia de NTG (46).

No hay un consenso hoy en día acerca del tipo de seguimiento y su duración en ETT o PSTT. Se recomienda realizar B-hCG, sobre todo si estaba elevada al diagnóstico, y prueba de imagen, preferiblemente TAC (20).

RESISTENCIA A TRATAMIENTO

A pesar de que el tratamiento de quimioterapia en NTG es altamente efectivo, hay pacientes que desarrollan resistencias a los tratamientos con monoquimioterapia o poliquimioterapia. Los criterios de resistencia al tratamiento se exponen en la tabla VII.

Tabla VII. Diagnóstico de la resistencia

Aumento de B-hCG en 3 valores consecutivos realizados cada 2 semanas
<i>Plateau</i> (elevación < 10 % o disminución < 10 %) de B-hCG en 4 valores consecutivos realizados cada 2 semanas

Aproximadamente un 23-43 % de las pacientes tratadas con MTX pueden desarrollar resistencias o toxicidad que requieran cambio de tratamiento. Este cambio de tratamiento se realiza en función del valor de B-hCG: si es < 1000 mUI/mL, se recomienda paso a Act-D, y si es > 1000 mIU/mL, se recomienda paso EMA-CO (20,46,47).

Carboplatino se ha testado como un fármaco alternativo en NTG de bajo riesgo con resistencia a monoquimioterapia, sin una eficacia que apoye su uso (48,49). Avelumab tiene datos de un estudio de fase II no aleatorizados de remisión en el 53 % de los casos sin afectar a la fertilidad que sugieren que puede ser una opción en algunas pacientes (50) (Tabla IV).

En el caso de que se desarrolle resistencia a EMA-CO, debe pasarse a tratamiento con otro esquema de poliquimioterapia que contenga platino; generalmente se recomienda TP-TE (Tabla IV). Hay datos de la efectividad de inmunoterapia, mayoritariamente pembrolizumab, en pacientes con NTG resistentes (42,51). Se recomienda la participación de la paciente en ensayos clínicos.

La radioterapia y la cirugía pueden ser de utilidad en caso de respuesta mixta tumoral con quimioterapia (21,52).

CENTROS DE REFERENCIA EN NTG

Es fundamental derivar a la paciente a centros de referencia o con experiencia en el tratamiento de las NTG para su adecuado manejo. Las NTG son tumores raros ginecológicos y no todos los profesionales sanitarios están expuestos a este tipo de pacientes, altamente curables si son diagnosticadas y tratadas adecuadamente. Pueden encontrarse los centros de referencia en: EOTTD:

CONCLUSIONES

La ETG es una entidad ginecológica rara que engloba lesiones premalignas y malignas que surgen fruto de una gestación anormal. Las formas premalignas son las más frecuentes y requieren, en su mayoría, un tratamiento con legrado evacuador. En ocasiones, pueden derivar a las formas malignas, mucho más infrecuentes: NTG, cuyo tratamiento es la quimioterapia.

Estas NTG tienen altas tasas de curación, incluso cuando se diagnostican con metástasis, si son bien diagnosticadas y tratadas. Dado que se diagnostican, en su mayoría, en mujeres en edad fértil, el objetivo del tratamiento debe incluir no solo la curación, sino también la preservación de la fertilidad. La histerectomía no es, por tanto, un tratamiento requerido en la ETG ni en la NTG, salvo en casos seleccionados.

Hoy en día existen centros de referencia o con dilatada experiencia en el manejo de estas pacientes a los que deberían derivarse para un correcto diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, et al. (editors). Enfermedad trofoblástica gestacional. In: Williams Ginecología, 4.ª edición. McGraw-Hill Education; 2020.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 2010;203(6):531-9.
3. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age

- on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):470-3.
4. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(4):406-11.
 5. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2002;109(1):99-102.
 6. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfer F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Of J Eur Soc Med Oncol* 2013;24(6):vi39-50.
 7. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;74:29-41.
 8. Lu X, Gao Z, Qin D, Li L. A Maternal Functional Module in the Mammalian Oocyte-To-Embryo Transition. *Trends Mol Med* 2017;23(11):1014-23.
 9. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):654-62.
 10. Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsunashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:7-10.
 11. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CMG, Ten Kate-Booij MJ, Van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic Oncology* 2016;140:70-5.
 12. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. *PeerJ* 2019;20(7):e6490. DOI: 10.7717/peerj.6490

13. Maisenbacher MK, Merrion K, Kutteh WH. Single-nucleotide polymorphism microarray detects molar pregnancies in 3 % of miscarriages. *Fertil Steril* 2019;112(4):700-6.
14. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-428. DOI: 10.12688/f1000research.14953.1
15. Yang J, Zong L, Wang J, Wan X, Feng F, Xiang Y. Epithelioid Trophoblastic Tumors: Treatments, Outcomes, and Potential Therapeutic Targets. *J Cancer* 2019;10(1):11-9. DOI: 10.7150/jca.28134
16. Marquina G, Szewczyk G, Goffin F. The Rare of the Rarest: Placental Site Trophoblastic Tumor, Epithelioid Trophoblastic Tumor, Atypical Placental Site Nodule. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):239-46. DOI: 10.1159/000536494
17. Coronado P, Marquina G, Diestro M, Alonso S, Sánchez-del-Río A, Hardisson D, et al. Guía de Asistencia Práctica Enfermedad trofoblástica gestacional. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63(3):165-84.
18. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl.1):86-93.
19. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Hematol Oncol Clin North Am* 2024;38(6):1191-217. DOI: 10.1016/j.hoc.2024.08.017
20. Lok C, Frijstein M, Van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;74:42-52.
21. Coopmans L, Larsson A, Joneborg U, Lok C, Van Trommel N. Surgical Management of Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):214-29.

22. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128(3):535-42.
23. Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008;53(7):519-24.
24. Eysbouts YK, Massuger L, IntHout J, Lok CAR, Sweep F, Ottevanger PB. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncol* 2017;145(3):536-42.
25. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(2):152-8.
26. Jeremie G, Allias F, Trecourt A, Gaillot-Durand L, Bolze PA, Descotes F, et al. Molecular Analyses of Chorionic-Type Intermediate Trophoblastic Lesions: Atypical Placental Site Nodules are Closer to Placental Site Nodules Than Epithelioid Trophoblastic Tumors. *Mod Pathol* 2023;36(1):100046.
27. Price JM, Lo C, Abdi S, Winter MC, Coleman RE, Tidy J, et al. The Role of Computed Tomography Scanning of the Thorax in the Initial Assessment of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(9):1731-6.
28. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285-7.
29. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6):CD007102.
30. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation

- courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):576-9.
31. Couder F, Massardier J, You B, Abbas F, Hajri T, Lotz JP, et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):80.e1-7.
 32. 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(7):2636-43.
 33. Savage P, Winter M, Parker V, Harding V, Sita-Lumsden A, Fisher RA, et al. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study. *BJOG* 2020;127(9):1102-7.
 34. 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(2):280-6.
 35. 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(1):73-6.
 36. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983;692:7-81.
 37. Frijstein MM, Lok CAR, Van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger L, Van Werkhoven E, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecol Oncol* 2019;152(2):361-7.
 38. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of

- placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374(9683):48-55.
39. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2019;120(6):587-94.
 40. Joneborg U, Coopmans L, Van Trommel N, Seckl M, Lok CAR. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Can* 2021;31(3):399-411.
 41. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Can* 2019;109:162-71.
 42. Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, Rabaiotti E, Candotti G, Pella F, et al. Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2782.
 43. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol* 2019;155(1):8-12.
 44. Bouchard-Fortier G, Ghorani E, Short D, Aguiar X, Harvey R, Unsworth N, et al. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? *Gynecol Oncol* 2020;158(3):698-701.
 45. Lok CA, Van der Houwen C, Ten Kate-Booij MJ, Van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG* 2003;110(6):560-6.
 46. Cortes-Charry R, Hennah L, Froeling FEM, Short D, Aguiar X, Tin T, et al. Increasing the human chorionic gonadotrophin

- cut-off to ≤ 1000 IU/l for starting actinomycin D in post-molar gestational trophoblastic neoplasia developing resistance to methotrexate spares more women multi-agent chemotherapy. *ESMO Open* 2021;6(3):100110.
47. Jareemit N, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS, Elias KM. Outcomes for relapsed versus resistant low risk gestational trophoblastic neoplasia following single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):751-7.
 48. Winter MC, Tidy JA, Singh K, Sarwar N, Aguiar X, Seckl MJ. Efficacy analysis of single-agent carboplatin AUC4 2-weekly as second-line therapy for methotrexate-resistant (MTX-R) low risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Gynecol Oncol* 2023;175:66-71.
 49. Mora PAR, Sun SY, Velarde GC, Filho JR, Uberti EH, Dos Santos Esteves APV, et al. Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2019;153(2):277-85.
 50. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Avelumab in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors with Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3129-37.
 51. Baas IO, Westermann AM, You B, Bolze PA, Seckl M, Ghorani E. Immunotherapy for GTN: a new paradigm. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(3):230-8. DOI: 10.1159/000533972
 52. Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *The Oncologist* 2010;15(6):593-600.