

MALALTIA TROFOBLÀSTICA GESTACIONAL.

Autors: Dra. L. Piñeiro, Dra. M. Arqué, Dr J. Armengol (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia)

Data de revisió: novembre 2013

1. Introducció

“L'objectiu d'aquesta guia és descriure la forma de presentació, els mètodes diagnòstics, el tractament i seguiment de la MTG. Així com donar consell sobre futures gestacions”.

El terme malaltia trofoblàstica gestacional (MTG) engloba un grup heterogeni d'entitats que es caracteritzen per una proliferació anormal del trofoblast. Tenen en comú la capacitat de produir gonadotropina coriònica (HCG) i la sensibilitat als agents quimioteràpics; són diferents en el seu comportament tumoral, motiu pel qual es classifiquen en:

- MTG benigna:
 - Mola hidatidiforme parcial
 - Mola hidatidiforme completa
- MTG maligna:
 - Mola invasora
 - Coriocarcinoma
 - Tumor del llit placentari (PSTT)

2. Mola Hidatidiforme

2.1. Incidència

La mola hidatidiforme és la MTG més freqüent.

La seva incidència varia amb la situació geogràfica: a Europa és del 0,5-1 de cada 1000 gestacions, mentre que entre la població asiàtica és de 2 de cada 1000 gestacions.

2.2. Factors predisponents

- Edat materna extrema: 1'9 vegades més risc en dones de <21 i > 35 anys i 7'5 vegades més risc en dones de > 40 anys.
- Antecedent d'embaràs molar: 1-2 % més risc que la població general. Si es tenen dos antecedents de gestació molar el risc respecte la població general s'incrementa un 15-20%.
- Avortaments espontanis de repetició: el risc de gestació molar s'incrementa entre 2 i 3 vegades.

- Relació inversa entre la incidència de mola hidatidiforme i la ingesta de β -carotens i greix animal.
- Ètnia asiàtica
- Grup sanguini A

2.3. Fisiopatologia

És una anomalia histològica de les vellositats corials que es troba confinada a la cavitat uterina.

Es caracteritza per diferents graus de proliferació trofoblàstica, edema de l'estroma i vellositats avasculares, que donen lloc a la imatge macroscòpica de vesícules en "gotim de raïm".

La mola hidatidiforme parcial i completa es diferencia pel seu origen genètic, el grau d'afectació del trofoblast, la presència o absència de fetus i per la freqüència de les complicacions associades. A la següent taula es mostren aquestes diferències:

Característiques	Mola Parcial	Mola completa
cariotip	69XXX; 69XXY	46XX; 46XY
fetus	Present	Absent
Hematies fetals	Normalment presents	Absents
Edema vellositats	Variable, focal	Difús
Proliferació trofoblast	Focal, moderada	Difusa, severa
Diagnòstic	Avortament	Gestació molar
Tamany uterí	Igual per temps de gestació	Major per temps de gestació
Quists tecaluteïnics	Rars	15-25%
Complicacions mèdiques	Rares	Menors del 25%
Seqüeles malignes postmola	< 5%	6-32%

2.4. Clínica

El símptoma més freqüent és la metrorràgia del primer trimestre. El diagnòstic diferencial s'haurà de realitzar amb l'avortament i l'embaràs ectòpic.

Altres símptomes, que actualment són poc freqüents gràcies al diagnòstic més precoç, són:

- Hiperemesi gravídica
- Expulsió de vesícules: excepcional, però patognomònic
- Preeclàmpsia (< 24 setmanes)
- Hipertiroïdisme (elevació de T4) per la similitud de la subunitat α de la HCG amb la TSH.
- Insuficiència respiratòria aguda

2.5. Diagnòstic

- **Exploració física:** úter augmentat de tamany per les setmanes d'amenorrea +/- annexos augmentats de tamany
- **Ecografia:** La imatge ecogràfica variarà en funció de la quantitat de teixit molar.
 - Úter augmentat de tamany
 - Augment de la ecogenicitat amb zones quístiques irregulars ("tempesta de neu")
 - Zones anecoiques, secundàries a hemorràgies intrauterines.
 - Quists tecaluteïnics. Els trobem en el 5-25% dels casos de mola complerta, són produïts per estímul de la β HCG, regressen espontàniament, només es tracten si es compliquen.
 - En el cas de la mola parcial, presència d'embrió o estructures fetals.
- **β HCG** elevada. (> 50% de les moles completes tenen uns nivells de β HCG pre-evacuació superiors a 100.000 UI/L)

"La combinació de la ecografia i β HCG ens donarà el diagnòstic de sospita."
- **Anatomia patològica.** Proporciona el diagnòstic de certesa

- **Altres proves complementàries:**

- Immunohistologia: expressió p57 (imprinting patern, expressió genètica materna)
 - Mola completa: imprompta genètica negativa
 - Mola parcial: imprompta genètica positiva
- Citometria de flux/ Hibridació in situ: permet diferenciar una dotació genètica diploide (mola completa) d'una triploide (mola parcial).

2.6. Tractament

Evacuació quirúrgica uterina

- Avaluació pre-evacuació:
 - Exploració física i genital completa
 - Hemograma, proves de coagulació, bioquímica (funció renal, hepàtica i tiroïdal), grup i Rh.
 - Nivells de β HCG
 - Ecografia
 - Radiografia de tòrax
 - Proves creuades
- Tipus d'evacuació quirúrgica uterina: es tindrà en compte la intensitat de la hemorràgia i l'estat de la pacient, el tamany uterí i el desig genèsic.
 - Legrat per aspiració:
 - mètode d'elecció en pacients de <40 anys i desig genèsic futur.
 - anestèsia general, dilatació cervical i aspiració del contingut endocavitari sota guia ecogràfica.
 - No contraindicació per la maduració cervical amb PGE1 previ a la evacuació.
 - EVITAR ús de oxitocina i PGE1 com a inductors d'una evacuació mèdica, augment el risc d'embolització de material trofoblàstic.
 - estudi anatomopatològic del material obtingut
 - administració d'Ig anti-D si la dona és RH negativa

- Histerectomia (sense annexectomia)
 - Metrorràgia massiva o sospita de ruptura uterina
 - a considerar si > 40 anys i desig genèsic complert
 - requereix els mateixos controls que el legrat

Seguiment post-evacuació

El seguiment forma part del tractament i és tant important com aquest. L'objectiu del seguiment és la detecció precoç de qualsevol canvi que suggereixi persistència de malaltia o malignitat.

- Visita al dispensari d'Obstetrícia: on es realitzarà vigilància clínica de la pacient i s'informarà de la malaltia i del seguiment a realitzar.
- Monitorització del nivell sèric de β HCG:
 - Cada 1-2 setmanes fins a la negativització (< 5 mUI/mL) i fins a tres determinacions negatives consecutives.
 - Des d'aleshores mensual fins als 6 mesos i bimestral 6 mesos més (sempre que la β HCG sigui negativa)
- Radiografia de tòrax (si no s'havia fet prèviament)
- Anticoncepció mínim durant 1 any: amb l'objectiu de facilitar el seguiment i evitar confusions entre el diagnòstic d'un embaràs i una recidiva de la malaltia.
 - ACO de baixa dosis.
 - NO INICIAR fins que els nivells de β HCG siguin negatius. Fins aquest moment preferible mètode barrera.

La remissió post-evacuació d'una mola es produeix en el 80-85% dels casos. El risc de desenvolupar una MTG persistent és d'un 5% per la mola parcial i entre un 15-20% per la mola completa.

La negativitat de la β HCG a l'any permet suspendre el tractament anticonceptiu, els controls i permetre l'embaràs si la pacient ho desitja.

➤ Gestació posterior:

- Control precoç amb determinacions seriades de β HCG i ecografia.
- Control de β HCG 6 setmanes després de la finalització de la gestació i estudi AP de la placenta.

Una elevació o meseta (plateau) significa persistència o proliferació de la malaltia trofoblàstica obligant a iniciar les investigacions i els tractaments adients. → **IC ONCOLOGIA (Dr. Maroto)**.

3. MTG MALIGNA O TUMORS TROFOBLÀSTICS GESTACIONALS

És una proliferació trofoblàstica persistent, capaç d'envair i metastatitzar, desenvolupada després d'una mola hidatidiforme (50% casos), un avortament o gestació ectòpica (25% casos) o inclús, un part a terme (25% casos).

3.1. Classificació

- Mola invasora
- Coriocarcinoma
- Tumor del llit placentari (PSTT)

Mola invasora

És la invasió del miometri a partir d'una mola hidatidiforme per extensió directa sobre el teixit o per via venosa. Aproximadament entre un 10-15% de les moles hidatidiformes es convertiran en moles invasives.

Clínicament presenten sagnat vaginal, però poden produir hemorràgia intraperitoneal per ruptura de vasos miometrials.

Metàstasi poc freqüent (15%): vagina /pulmó

Coriocarcinoma

Afecta 1 de cada 50.000 gestacions.

Es caracteritza per hiperplàsia i anaplàsia del trofoblast amb absència de vellositats corials, hemorràgia i necrosi per proliferació ràpida. Produeix invasió profusa del miometri.

Disseminació vascular: pelvis (lligament ample, trompes i ovaris, vagina "nòduls blavosos"), pulmó, cervell, fetge i ronyons.

Tumor del llit placentari (PSTT)

1% MGT malignes.

S'origina a la zona d'implantació de la placenta (a partir de cèl·lules del trofoblast intermedi) sense vellositats corials. Aquestes cèl·lules produeixen Lactogen Placentari humà (hPL). La β HCG es trobarà només lleugerament elevada.

Infiltren el miometri, causen menys necrosi i hemorràgia. La invasió vascular també és menor.

Tendència a la disseminació limfàtica, generant metàstasis més tardanes.

Aparició amb més freqüència després d'un part a terme.

És relativament resistent a la quimioteràpia, per tant, el seu tractament serà considerat per separat dels altres tumors trofoblàstics gestacionals.

3.2. Diagnòstic

La METRORRÀGIA és el símptoma més freqüent. Però ,el quadre clínic inicial dependrà de l'òrgan afectat (tumors genitals, manifestacions neurològiques, pulmonars, hepàtiques,etc.)

El diagnòstic serà relativament fàcil quan el seu origen és una mola i s'ha fet el seguiment adequat. Més difícil poc temps després d'un part o avortament, per això *s'ha d'investigar tota hemorràgia genital anormal.*

El problema sorgeix diversos mesos o fins i tot anys després d'un embaràs. *Pensar en determinació de β HCG davant de tumors d'origen desconegut a cervell, pulmó, fetge i ronyons, en què s'han descartat altres etiologies.*

➤ CRITERIS DIAGNÒSTICS:

- Corba de regressió de β HCG anormal:
 - Nivell de β HCG en meseta amb quatre valors +/- 10% durant tres setmanes (dies 1,7,14 i 21)
 - Nivell de β HCG que s'incrementa més del 10% en tres valors durant dues setmanes (dies 1,7,i 14)
 - Persistència detectable de β HCG durant més de sis mesos després de l'evacuació uterina (MTG persistent)
- Presència de metàstasis.
- Confirmació histològica de MTG (mola invasiva, coriocarcinoma, PSTT)

Un cop confirmat el diagnòstic de MTG persistent cal iniciar el protocol de detecció de lesions metastàtiques. Per tal de situar a la pacient a la categoria adequada de risc i iniciar el tractament adient.

Derivació de la pacient a ONCOLOGIA MÈDICA (Dr. Maroto).

➤ ESTUDI D'EXTENSIÓ:

- Anamnesi detallada
- Exploració física (incloure examen neurològic) i ginecològica (vulva, vagina i cèrvix)

- Analítica: hemograma, coagulació, bioquímica (funció renal i hepàtica)
- Estudi tiroïdal (si clínica suggestiva)
- Radiografia de tòrax i/o TAC toràcica
- Ecografia o TAC abdomino-pèlvica
- TAC cranial
- Estudi AP de la cavitat uterina (si sagnat)
- PET (si no es detecta la malaltia amb les proves anteriors)

ESTADIFICACIÓ

➤ CLASSIFICACIÓ FIGO 2000:

Estadi I: malaltia limitada a l'úter.

Estadi II: afectació extrauterina però limitada a estructures genitals (annexos o vagina).

Estadi III: afectació pulmonar (amb/sense afectació del tracte genital).

Estadi IV: metàstasi a altres localitzacions.

➤ PUNTUACIÓ PRONÒSTICA FIGO 2000:

Puntuació	0	1	2	4
Edat	<40 a	>40 a		
Antecedent d'embaràs	Mola hidatidiforme	avortament	Embaràs a terme	
Interval des de l'embaràs (mesos)	< 4	4-6	7-12	>12
βHCG pretractament (mU/ml)	<10.000	Entre 10.000 i 100.000	Entre 100.000 i 1.000.000	>1.000.000
Tumor major		3-4 cms	>5 cms	
Localització metàstasi	Pulmó	Melsa , ronyó	Gastrointestinal, fetge	Cervell
N. metàstasis		1-4	5-8	>8
QMT prèvia			MonoQMT	PoliQMT

3.3. Tractament

➤ Malaltia de baix risc (puntuació pronòstica FIGO < 6):

- Monoquimioteràpia:

METOTREXATE + AC. FOLÍNIC (fins passades 6 - 8 setmanes de la negativització de la βHCG).

Permet fer tractament en règim ambulatori, presenta una baixa toxicitat.

- Resistència a Metotrexate:
 - β HCG <100 UI/L : DACTINOMICINA
 - β HCG >100 UI/L: POLIQUIMIOTERÀPIA
- Quan el score és 5-6 només 30% es curaran amb MTX .
- Taxa de supervivència global \approx 100%
- Vigilància clínica i anticoncepció durant 1 any.
- No està indicada la realització d'un segon legrat, ja que augmenta el risc d'infecció, hemorràgia i perforació uterina, i no elimina la possible necessitat de quimioteràpia posterior; per contra tenim un tractament monoquimioteràpic amb MTX amb baixa toxicitat i taxes de curació elevades. Tampoc està indicada la realització d'una histerectomia, ja que tècnicament és difícil i no elimina la possible necessitat de quimioteràpia posterior.

➤ **Malaltia d'alt risc (puntuació pronòstica FIGO > 7) o diagnòstic AP de coriocarcinoma:**

- Poliquimioteràpia:

EMA-CO: Etopòsid, Metotrexate i Dactinomicina + ciclofosfamida i vincristina alterns setmanalment.
Requereix 1 dia d'hospitalització cada 2 setmanes.
Ef. Secundaris: alopecàcia, mielosupressió

Supervivència acumulada als 5 anys en pacients tractats amb EMA-CO: 86'2%

Pitjor pronòstic quant es presenta amb metàstasi hepàtiques o cerebrals. En aquests casos de malaltia avançada es pot donar un règim de QMT inicial (etopòsid + cisplatí) combinat amb dexametasona, per tal de reduir el edema tumoral i millorar la resposta al tractament habitual.

- Poliquimioteràpia:

Fins passades 6 setmanes de la normalització dels nivells de β HCG o 8 setmanes si hi ha factors de mal pronòstic (metàstasi hepàtiques o cerebrals)

➤ **Malaltia resistent a la quimioteràpia:**

- La monitorització de β HCG permet la detecció precoç de les resistències.
- El PET pot ser útil per localitzar la malaltia residual i procedir a la resecció quirúrgica de rescat.

- Règims de QMT alternatius:
 - Etopòsid + cisplatí (EP) alterns setmanalment amb EMA (Supervivència del 80%, però substancials efectes tòxics.)
 - Gemcitabina-paclitaxel
 - Paclitaxel-cisplatí + Paclitaxel-etopòsid alterns cada dues setmanes.
- **Seqüeles post-quimioteràpia**
 - Alopècia reversible.
 - Fertilitat:
 - EMA-CO avança la menopausa 3 anys
 - EMA-CO / MTX no afecten la fertilitat. La taxa d'embaràs és del 83%, sense augmentar la incidència de malformacions congènites.
 - Risc de neoplàsies secundàries post-QT: la poliquimioteràpia (etopòsid) augmenta el risc x 16 de neoplàsies, sobretot de tipus hematològic. El MTX no n'augmenta la incidència.
- **Tumor del llit placentari (PSTT)**
 - Relativament resistent a quimioteràpia, el tractament inicial serà, sempre que es pugui, quirúrgic.
 - Estadi I:
 - Histerectomia + limfadenectomia pèlvica
 - QMT adjuvant: Carbitaxol o EP-EMA o TE-TP
 - Malaltia metastàtica:
 - Carbitaxol o EP-EMA (Fins 8 setmanes després de negativització de β HCG).
 - Cirurgia de les masses residuals.

3.4. Seguiment

Durant el tractament:

- Hemograma complet, amb recompte de plaquetes i bioquímica, abans i després de cada cicle.
- β HCG setmanal
- Rx tòrax i ecografia abdominal periòdiques
- Altres proves complementàries en funció de estadi inicial.

Post-tractament:

- Hemograma i bioquímica cada 2-3 mesos.
- Controls de β HCG seriats. Inicialment quinzenals i posteriorment es van espaiant: mensuals, trimestrals i anuals.
- Tractament anticonceptiu post-tractament durant 1 any: per facilitar la detecció de recidives i per reduir el potencial teratogènic de la quimioteràpia.
- Gestacions ulteriors: control de β HCG a les 6 i a les 10 setmanes postpart per descartar recurrència de la malaltia.

4. Bibliografia

- *Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.* Lurain, J. AJOG, December 2010.
- *The management of gestational trophoblastic disease.* RCOG guideline nº 38. February 2010.
- *Gestational trophoblastic disease.* Seckl M, Sebire N, Berkowitz R. The Lancet, August 2010. Vol 376 (9742): 717-729
- *Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional.* Moreira J. Rev Bras Ginecol Obstet 2009. vol 31 (2): 94-101
- *The accuracy of first trimestre ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole.* Kirk E. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 70-75
- *The diagnosis of gestational trophoblastic disease in early pregnancy: implications for screening, counseling and management.* Sebire N. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 421-424
- *Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia- a systematic review.* Costa H, Doyle P. Gynecol Oncol, Mar 2006. Vol 100 (3): 579-585
- *The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor.* Deicas R, Scott D, Rademaker A, Lurain J. Obstetrics and Gynecology, August 1991. Vol 78 (2): 221-226
- *Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors.* Palmer J. Journal of the national cancer institute, April 1999. Vol 91 (7): 635-640
- *Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy.* Wee L, Jauniaux E. Prenat Diagn, 2005. Vol 25: 772-776