



11217-21.9
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Hospital Juárez de México
Unidad Gineco-Obstetricia

Coriocarcinoma
Estudio de 6 casos y revisión
de la Literatura Mundial.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

GINECO-OBSTETRA

P R E S E N T A:

Dr. Jean Renaud / Dazulma



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


Dr. ZEFERINO GUERRA RAYA
MEDICO ADSCRITO DE GINECO-OBSTETRICIA
ASESOR DE TESIS


Dr. ROBERTO J. RISCO CORTES
PROF. TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
REVISOR DE TESIS


Dr. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA DEL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA SUPERIOR



Con mucho agradecimiento al **Dr. ZEFERINO GUERRA RAYA**, asesor de mi tesis, quien con disponibilidad, paciencia, esmero y conocimientos hizo posible este trabajo.

Agradezco infinitamente a todos mis maestros que en forma desinteresada, participaron en mi formación.

A todas las pacientes que recibieron atención en el Hospital Juárez de México, porque sin ellas no me hubiese forjado como médico especialista ni tampoco se hubiera concluido el presente estudio.

A mi **Madre y Hermanos:**

Por la orientación y el apoyo durante mis años de educación.

A los Sres. **Gabriel Pérez Maissón** y su esposa **Ma. del Carmen Gómez Ramírez**, por el tiempo dedicado a éste trabajo

**Al Dr. Cherubin Philogene y
a todos mis amigos por su
entusiasmo y apoyo que
siempre me han brindado**

**A mis compañeros de guardia
y mis compañeros de servicio.**

**A todos los que intervinieron en
la elaboración de éste trabajo**

**A la Sra. *Ma. Eugenia
Azpeitia Martínez* por el apoyo
que me ha brindado.**

INDICE

TEMA	PAGINA
Antecedentes	1
Generalidades	3
Definición y Concepto	5
Clasificación	7
Objetivo	18
Material y Métodos	19
Resultados y Comentarios	32
Conclusión	34
Bibliografía	36

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La mola hidatiforme se conoce desde la antigüedad. Hipócrates 4 siglos antes de Cristo describió la mola hidatiforme. A comienzos del siglo XIX, Velpeau y Bovin describieron la mola hidatiforme, como la degeneración quística de las vellosidades del corion (1).

Históricamente Sanger, en 1889 sugirió que había un tumor especial derivado de la decidua del embarazo y pensó que era de naturaleza sarcomatosa.(5).

En 1895, Marchand demostró que estos tumores eran invariablemente la secuela de un embarazo normal, aborto, embarazo ectópico, mola hidatiforme, los cuales eran derivados del epitelio celómico(5).

El riesgo de desarrollar la enfermedad trofoblástica maligna después de una mola hidatiforme es entre 11 y 22 % (7).

Neoplásia gestacional maligna, es el término que se aplica en forma habitual al coriocarcinoma y los tumores relacionados. Parece ser mas apropiada al abarcar la diversidad de los tumores trofoblásticos .

Antes de la mitad de los 50, el pronóstico de esta enfermedad, sobre todo en su fase final era desastrosa .

En las últimas dos décadas se han realizado avances significativos ,fundamentalmente en el desarrollo de la quimioterapia que ha mejorado el pronostico de las pacientes con tumores trofoblásticos.(5)

A pesar de tales avances, muchas mujeres murieron, debido a un diagnóstico tardío o falla en el tratamiento (5).

Al final de los años 40, Hertz había demostrado que los tejidos fetales precisaban grandes cantidades de ácido fólico y que los estrógenos inducían el crecimiento del aparato genital femenino en experiencia con animales, los cuales podían ser inhibidos por un compuesto antifólico denominado metrotexate. Se notó que un título elevado de hCG se revirtió a cifras normales en una paciente que había sido tratada por un melanoma con metrotexate.

En 1956, Li reportó que los agentes antifólicos fueron altamente efectivos en el tratamiento de una paciente con coriocarcinoma metastásico(4).

Hertz y Cols en 1961 reportaron una remisión del 47% de esta enfermedad. 5 años después Ross y Cols reportaron una remisión completa en 74%(4).

A partir de 1982 en el centro de enfermedad trofoblástica de Brewer (E.U:A:) se reportó una curación en un 90%(8). Mas tarde Ross y colaboradores reportaron una curación de la mola hidatiforme en un 95%(9).

Desde los trabajos de Li, mucho se ha documentado, que las pacientes con tumores trofoblásticos responden bien a un gran variabilidad de agentes quimioterapeuticos como:

Metotrexaté Actinomycin D Vinblastina y el Cisplatinum etc.

GENERALIDADES:

Desde finales de los años 60's los primeros métodos inmunológicos para detección y cuantificación de gonadotropinas coriónicas fueron apareciendo basándose sobre técnicas de inhibición de aglutinación y sobre técnicas radioinmunológicas. En 1975, se clasificó la neoplasia trofoblástica en tres grupos: mola hidatiforme, mola invasora, y coriocarcinoma. Posteriormente, se subdivide en neoplasia metastásica maligna y no metastásica.

Las neoplasias trofoblásticas muestran variaciones extremas en su curso natural; la mayoría están relacionadas al embarazo, teniendo la mola una ocurrencia de aproximadamente un caso por cada 1500 a 2000 embarazos en Estados Unidos que se acompaña de morbilidad variable, pero con relativamente baja mortalidad.

Aproximadamente el 85% de las pacientes con embarazo molar entrarán en remisión completa después de su evacuación. El restante 15% desarrollará enfermedad trofoblástica persistente ya sea local o metastásica.

Más del 95% de tales metástasis son coriocarcinoma. La mola invasiva causa una morbilidad significativamente mayor por perforación, hemorragia, sépsis, ocasionalmente metástasis.

El coriocarcinoma es probablemente la patología maligna más uniforme y rápidamente fatal en la mujer, menos de 40% de remisión aun si la enfermedad esta confinada al útero y esencialmente no hay supervivencia si existen metástasis.

Un tema de controversia es la terapéutica profiláctica con metotrexate en la mola. Fue sugenda en 1962 y se volvió muy popular en 1967 y aún tiene defensores. En 1976 Lewis realizó quimioterapia profiláctica en pacientes con mola hidatiforme, utilizando como agente la actinomicina D sola, o asociada al metotrexate (11).

Como se mencionó en el artículo de Doo Sang Kim et al, la incidencia de mola en un país como Korea, es relativamente elevada, estos autores recomiendan según sus experiencias, que a un gran número de pacientes a las que no se puede dar seguimiento el empleo de la quimioterapia profiláctica después de la evacuación de la mola, del 10 al 15 % no desarrollaron enfermedad metastásica y 85 al 90% no requieren terapia (11).

Antes de un control importante, la cirugía (Histerectomía) era de primera elección. Hammond en su artículo de 1980, realizó histerectomía seguida de quimioterapia en las pacientes de alto riesgo, obteniendo una curación del 100% (11).

En los pasados 15 años el pronóstico para las pacientes con coriocarcinoma y neoplasia trofoblástica gestacional relacionadas, ha mejorado en forma marcada, el desarrollo de la quimioterapia sistémica ha proporcionado la mejor brecha en el tratamiento y se han obtenido altos índices de curación aun en pacientes con metástasis. Algunos autores van más lejos con las pacientes que desean conservar la fertilidad, utilizan nuevas técnicas de quimioterapia por infusión arterial previa arteriografía pélvica (15). La combinación de cirugía y quimioterapia parece ofrecer alternativas exitosas para pacientes seleccionados.

DEFINICIÓN Y CONCEPTO:

Es un conjunto de enfermedades que incluyen la mola hidatiforme benigna, la mola invasora, el coriocarcinoma y la metastásica.

El desarrollo de métodos precisos de cuantificación de gonadotropinas, el conocimiento de que existe correlación de las tasas de las mismas con la gravedad de la enfermedad (a tasas mayores, mayor gravedad y posible asociación a enfermedad metastásica) y la respuesta a la quimioterapia con reversión de los niveles de gonadotropinas; ha dado lugar a que la importancia que se daba a los datos histopatológicos haya perdido primacía, teniendo por consecuencia que las decisiones diagnósticas y terapéuticas se realicen sin necesidad de un diagnóstico histopatológico preciso.

Dentro de este grupo de enfermedades ocupa un lugar especial la mola hidatiforme, ya que es la más frecuente y además porque en el 15% de los casos se desarrolla una enfermedad trofoblástica gestacional de otro tipo, y porque su control post-vaciamiento constituye la base para tratar oportunamente otras formas más graves.

La enfermedad trofoblástica gestacional tiene características que la distinguen de otras neoplasias, como es la de producir una hormona específica que es la gonadotropina coriónica y además porque tiene una excelente respuesta a la quimioterapia y aspectos inmunológicos particulares.

EPIDEMIOLOGÍA:

El riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica maligna, después de la mola es entre 11 y 22%. La mayoría de las secuelas malignas aparecen dentro de los tres primeros años consecutivos a la mola. Pero se ha reportado intervalos hasta de 17 años.

La frecuencia de la mola hidatiforme es extremadamente variable según el país, por ejemplo en los Estados Unidos de América, la incidencia es de 1 por 2000 embarazos e Indonesia y Korea donde la incidencia es de 1 por 85. El rango es generalmente muy bajo en los países industrializados y muy elevado en las regiones rurales y subdesarrolladas. Se observó un aumento muy significativo de la incidencia de la mola en la edad materna en la edad de 15 años o menos, y en mujeres de 40 años o más.

Los anticonceptivos orales, el cigarro, exposición a tóxicos, y la radiación juegan un papel importante en la incidencia de la mola hidatiforme (2).

Es probable que los factores nutricionales tengan efecto sobre la incidencia de la mola. Berkowitz y Cols, han sugerido que las deficiencias de grasa animal y de vitamina liposoluble caroteno pueden promover esta enfermedad. El predominio de vitamina A corresponde a áreas geográficas en las que existe una elevada incidencia de la mola hidatiforme. Si bien en estos países existen abundancia de productos vegetales ricos en caroteno, hay carencia en la dieta de la grasa necesaria para la absorción del caroteno (1).

En México, su incidencia también varía dependiendo del tipo de población que se analice. En el Hospital Juárez de México, donde la atención se da a un sector de población con un nivel socioeconómico medio y bajo, encontramos una frecuencia

de 0.44% de coriocarcinoma considerando todos los eventos obstétricos (embarazos normales , abortos y molas) atendidos en ésta institución en el periodo estudiado.

Ningún embarazo de termino, ó aborto evolucionó a coriocarcinoma solamente los casos de embarazo molar resultaron 6 coriocarcinomas de 176, el porcentaje es de 3.40 % en este periodo

CLASIFICACIÓN:

Esta entidad ,se clasifica en dos grupos : De alto y bajo riesgo. Clasificación iniciada por Hammond en 1973 y posteriormente por Bagshawe en 1976 (ver cuadro 1). Ha sufrido varias modificaciones como la realizada por Goldstein (ver cuadro 2).

Lo anterior ha permitido, el reconocimiento de pacientes con alto riesgo, la cuales requieren una terapia combinada, precoz o una terapia con triple esquema no agresiva, para reducir dosis y así evitar la toxicidad de los medicamentos según Ross y Berkowitz (12), lo que permite valorar la necesidad de radioterapia adyacente o tratamiento quirúrgico.

Así nos permite reducir los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos, al utilizar esquema con monodroga en pacientes con bajo riesgo (13 - 14). Lo que acerca las tasas de curación a un 90% o mas en pacientes clasificados de bajo riesgo, y en 50 -60% en pacientes con mal pronóstico (15 -16-17).

Actualmente, se clasifica la Neoplásia Trofoblástica Gestacional Malignas de manera bastante distinta de la mayoría de las Neoplásias Ginecológicas; Tiene la ventaja de la simplicidad ya que estratifica a las pacientes por factores pronósticos

CLASIFICACIÓN DE BAGSHAWE

Menos de 55 puntos indican Bajo Riesgo ó Moderado, más de 120 Alto Riesgo

PUNTAJE	0	10	20	40
EDAD	(-) 39	(+) 39		
PARIDAD	1 2 6 4	3 6 4		
ANTECEDENTE DE EMBARAZO	MOLAR	ABORTO	TERMINO	
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	MOLA INVASORA	DESCONOCIDO	CORIOCARCINOMA	
INTERVALO EN MESES DE EVACUACIÓN DE EMBARAZO AL INICIO DE QT	- DE 4	4 - 7	7 - 12	+ DE 12
HCG SERICA	3 4 10 - 10	3 - DE 10	4 5 10 - 10	5 + 10
GPO SANGUINEO PACIENTE Y ESPOSO	A x A O x A x B O O A x A B	O x O A x O O x A B x B A B x B	B x O x A A B x O x A	
NUMERO DE METASTASIS	NINGUNA	1 - 4	4 - 8	+ DE 8
SITIO DE METASTASIS	NO DETECTADAS PULMON . VAGINA	BAZO RION	TRACTO DIGESTIVO HIGADO	CEREBRO
DIAMETRO MAXIMO	MENOS 3 cm	3 - 5 cm	MAS DE 5 cm	
INFILTRACIÓN LINFÁTICA DEL TUMOR	MARCADA	MODERADA ó DESCONOCIDA	INTENSA	
ESTADO INMUNE	REACTIVA	DESCONOCIDA	NO INTENSA	
FALLA DE QT PREVIA			SI	

CLASIFICACIÓN DE GOLDSTEIN

Más de 7 puntos indican Alto Riesgo.

PUNTAJE	0	1	2	3
ANTECEDENTES DE EMBARAZO	MOLAR	ABORTO EXTRA-UTERINO	TERMINO	
INTERVALO EN MESES	MENOS DE 3	3 A 6	7 A 12	MAS DE 12
hCG SERICA	3 MENOS 10	³ 10 - ⁴ 10	⁴ 10 - ⁵ 10	⁵ MENOS DE 10
GPO. SANGUINEO			B o AB	
DIÁMETRO MÁXIMO DE TUMORACION	MENOS DE 2		2 A 5	MAS DE 5
SITIO DE METÁSTASIS		PULMÓN	TUBO DIGESTIVO RIÑÓN o BAZO	CEREBRO HÍGADO
NUMERO DE METÁSTASIS		1 - 4	4 - 8	MAS DE 8
QUIMIO TERAPIA PREVIA			RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA PROFILACTICA	RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA

reconocidos. Las pacientes con Neoplásia Trofoblástica Gestacional Maligna no Metastásica y las pacientes, con Metástasis se consideran por separado. La Neoplásia Trofoblástica Gestacional Metastática de mal pronóstico se distingue de la de buen pronóstico por el hallazgo de uno ó más de los siguientes puntos.

- 1.) hCG en orina elevada a más de 100,000 UI / litro, ó hCG sérica mayor de 40,000 mUI / ml por radioinmunoensayo de Beta-hCG.
- 2.) Síntomas de malignidad de más de cuatro meses de duración.
- 3.) Presencia de Metástasis Cerebrales ó Hepáticas.
- 4.) Quimioterapia previa ineficaz.
- 5.) Antecedentes de Embarazo a término.

Aunque algunos de estos factores pueden afectar posiblemente el resultado del tratamiento para pacientes con Neoplásia Trofoblástica Gestacional no Metastásica, el pronóstico excelente de las pacientes con esta forma limitada de Neoplásia Trofoblástica Gestacional hace su uso menos crítico.

Otra clasificación aceptada: Enfermedad trofoblástica maligna.

- SIN METÁSTASIS

- Mola persistente
- Mola invasora
- Coriocarcinoma

- CON METÁSTASIS

- De buen pronostico (bajo riesgo)
- De mal pronostico (alto riesgo)

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO METASTÁSICA

En estos casos la patología confinada al útero es precedida generalmente por un embarazo molar e histológicamente corresponde a la mayoría de los casos de una mola invasora. Usualmente hay vellosidades coriales que penetran al miometrio y ocasionalmente la presencia de un conocarcinoma en la misma localización.

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL CON METÁSTASIS

La evidencia de metástasis se puede observar en cualquiera de los siguientes órganos: pulmón, vagina, cervix, cerebro, hígado. Su aparición ocurre generalmente dentro de los siguientes 12 meses al evento obstétrico y se consideran dos grupos de casos:

- Con riesgo bajo: Las metástasis están limitadas al pulmón o a la pelvis. La fracción beta de gonadotropina coriónica se encuentra en niveles bajos y las metástasis aparecen antes de cuatro meses de terminado el evento obstétrico.

El tratamiento se establece en la misma forma que para la enfermedad trofoblástica gestacional sin metástasis. Con la anterior conducta se obtiene una curación de casi el 100% de los casos.

- Con riesgo elevado: En estos casos la titulación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica se encuentra en niveles muy altos. Las metástasis se descubren más tempranamente o se localizan en cerebro e hígado. Es conveniente considerar en este grupo a todos aquellos casos sin respuesta a la quimioterapia. Aunque estos casos pueden ser tratados con esquemas de quimioterapia, es conveniente que su manejo se haga en centros especializados (Hospital de Oncología).

La enfermedad trofoblástica de alto riesgo es tributaria de esquemas con multiagentes, radiaciones, y cirugía según el caso.

CRITERIOS HISTOLOGICOS

Se ha pensado que la histopatología era de la mayor importancia en la evaluación del pronóstico de las pacientes con neoplasia trofoblástica.

Se ha demostrado aun cuando la gradación del tejido molar es de ayuda significativa en la determinación de la capacidad maligna para grupos de pacientes es de escasa utilidad para el enfoque individual.

Ciertamente, el diagnóstico de cualquier forma de neoplasia trofoblástica es importante para la categorización inicial; pero solamente con el coriocarcinoma, esto se vuelve determinante para la programación del inicio de la terapéutica. Ni la categorización específica histopatológica, ni la naturaleza fueron significativas para determinar el éxito de la terapéutica.

MONITORIZACION DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA

El desarrollo de un sistema de monitorización para pacientes con enfermedad trofoblástica ha sido sin duda una contribución importantísima al manejo de esta enfermedad, que en el curso de 20 años se ha hecho el sistema modelico para el cuidado y el tratamiento del cáncer. El marcador que dio la clave para este sistema de manejo fue la molécula de Gonadotropina Coriónica humana. El interés para la molécula de hCG se desarrollo rápidamente después de que se descubrió que era el agente más importante en la orina de las mujeres

embarazadas. Durante los años iniciales de estudio la molécula se detectaba en la orina y suero de mujeres embarazadas con sistemas de análisis biológicos, el primero de los cuales fue descrito por Asheim y Zondek en 1927, utilizando la aparición de cuerpos lúteos en los ovarios de ratonas inmaduras. Durante los 20 años siguientes se describieron series de análisis biológicos que proporcionaban más sensibilidad, períodos de pruebas más cortas, o sistemas de análisis más manejables que incluían el análisis del peso uterino en la rata o ratón, el peso de los ovarios en la rata, sistema prostático ventral en la rata, y espermiación en sapo y rana.

El marcador que dió la clave para este sistema de manejo, fue la molécula de hormona gonadotropina coriónica. La cual esta constituida por dos cadenas, la alfa que es muy similar a las cadenas alfa, de las hormonas hipofisarias FSH ó folículo estimulante, TSH ó estimulante del tiroideo y principalmente LH u hormona luteinizante, lo que nos explica su reacción cruzada, la cuál se considera normal en títulos de 4 UI/ml, en pacientes con función ovárica normal y 20 UI/ml, en pacientes con insuficiencia ovárica (quirúrgicas o postmenopausicas).

La dificultad de respuesta cruzada de esta fracción común en esta familia, fue salvada, disociando la molécula de hCG en sus componentes alfa y beta antes de la inmunización para el análisis de radioinmunoensayo con 125 hCG radioactiva, con lo cuál se desarrollaron anticuerpos para la fracción beta haciendo más específico el estudio, y con este estudio se lograron cuantificar hasta una mU de la fracción beta comparado con la sensibilidad de las pruebas de aglutinación sensibles solo a 500 mU/ml.

EMBARAZOS TRAS TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES PERSISTENTES

Los datos del Charing Cross Hospital (Londres), del Instituto Nacional de Cáncer, indican que las pacientes con tumores trofoblásticos gestacionales que son tratadas eficazmente con quimioterapia pueden esperar una función reproductiva normal en el futuro. Walden y Bagshawe revisaron el resultado de los embarazos ulteriores de 36 mujeres tratadas con quimioterapia por tumores trofoblásticos gestacionales en el Charing Cross Hospital. Estas 36 pacientes tuvieron 64 embarazos posteriores que fueron: 45 (70.3 %) partos a término, 5 (7.8 %) partos prematuros, 4 (6.3 %) nacidos muertos y 10 (15.6 %) abortos espontáneos. 3 (4.7 %) tuvieron malformaciones congénitas, consistentes en hernia umbilical, talones equinovaros bilaterales e hidrocefalia con espina bífida. La paciente que tuvo al niño con hidrocefalia y espina bífida tiene una historia familiar de defectos del tubo neural. La dosis acumulada de quimioterapia utilizada en el tratamiento de estas pacientes no tenía relación con la fertilidad ulterior o con la pérdida fetal. El uso de quimioterapia en pacientes con tumores trofoblásticos gestacionales no parece afectar, por lo tanto, a la fertilidad subsiguiente o al futuro resultado reproductivo.

Evaluación y seguimiento tras gestación molar: Mientras los análisis seriados de los títulos de hCG son la raíz de la atención médica subsiguiente al embarazo molar, la recolección de los datos de valoración de la paciente debe comenzar durante la hospitalización inicial, sobre todo antes de la interrupción del embarazo.

La radiografía de tórax se obtiene normalmente preoperatoriamente; haciéndolo así, no necesita repetición después de la evacuación. Aunque sólo alguna paciente ocasional tendrá Metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico del embarazo molar, la radiografía de tórax es no obstante parte integral de la evaluación inicial. Debe tenerse cierta precaución en la interpretación

de la radiografía de tórax preevacuación, porque anomalías debidas al edema pulmonar pueden mal interpretarse como metástasis pulmonares miliares.

El título de hCG preevacuación es útil como guía general del grado de riesgo de enfermedad trofoblástica post-molar. En nuestra experiencia, un radioinmunoensayo sérico preevacuación de la subunidad Beta de la hCG refleja tajantemente el riesgo de enfermedad trofoblástica postmolar. Un título de menos de 50,000 mIU / ml. Es indicativo de bajo riesgo de enfermedad trofoblástica portmolar. Estos casos, a menudo no implican Hiperplasia trofoblástica y suponen frecuentemente un útero pequeño para la edad gestacional.

La probabilidad del desarrollo de enfermedad trofoblástica postmolar entre pacientes de embarazo molar con alto riesgo es de algún modo mayor al 35 %, un aumento 10 veces mayor comparado con el grupo de bajo riesgo.

Con el diagnostico de embarazo molar de sospecha o de certeza, se instruye a la paciente antes de darla de alta hospitalaria sobre las posibles complicaciones Neoplásicas y la importancia de una evaluación y observación médica continuada que consistirá principalmente en determinaciones semanales de hCG sérica, comenzando una semana después de la evacuación y que continuaran semanalmente hasta que el título sea normal. Además antes de darle el alta, se advierte a la paciente sobre la importancia de evitar el embarazo. El medio más común de conseguir esta meta es con el uso de contraceptivos hormonales. Aunque se ha sospechado que pueden aumentar el riesgo de enfermedad trofoblástica posmolar, los anticonceptivos orales parecen ser bastante seguros en este aspecto. Además, las alternativas son generalmente poco fiables. El problema de un embarazo intermedio es naturalmente, la dificultad de distinguir un incremento en el título de hCG debido a trofoblasto neoplásico al embarazo.

La radiografía de tórax, las titulaciones semanales de hCG y la contracepción son por lo tanto esenciales para la vigilancia del estado postmolar. Es recomendable añadir a este régimen una exploración física de 2 a 4 semanas después de la evacuación de la mola, durante la cual el medico debe determinar si

la involución del útero es normal el estado de los anexos. En este intervalo observamos frecuentemente la presencia de un crecimiento ovárico debido a quistes tecaluteinicos, que no era aparente inicialmente. Por regla general, los quistes tecaluteinicos evolucionan lentamente. Por lo tanto, la evaluación mensual con una exploración pélvica es adecuada a no ser que se desarrollen síntomas. Los quistes tecaluteinicos deben desaparecer 6 u 8 semanas después de la remisión de los títulos de hCG. Si no lo hacen debe sospecharse una neoplásia ovárica. Después de que los títulos de hCG vuelven espontáneamente a los niveles normales, las mediciones se hacen mensualmente durante los 6 meses siguientes. Entonces se advierte a la paciente que no habrá problema en un nuevo embarazo si lo desea.

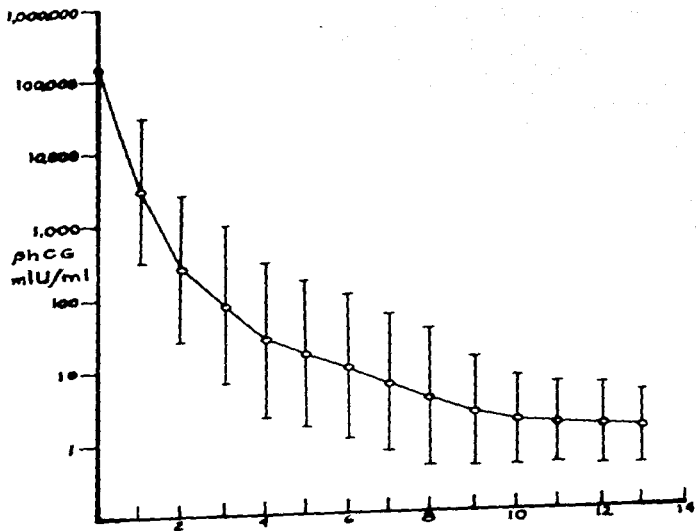
Curva de regresión de la fracción Beta: Calculamos la tasa normal de valores de hCG para cada semana después de la interrupción del embarazo molar. Cuando se representa en un papel semilogaritmico, éstos valores describen una curva de regresión normal, que sirve de referencia (figura 1). Utilizamos esta curva registrando sobre ella los valores semanales de cada paciente después de la interrupción del embarazo molar.

AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS MAS UTILIZADOS:

Desde la demostración de Li y colaboradores en 1956, sobre la sensibilidad de los agentes quimioterapeuticos de la enfermedad trofoblástica gestacional, muchos reportes han documentado la respuesta de pacientes con tumores trofoblásticos a una gran variedad de agentes quimioterapeuticos:

- **Metotrexáte**, fue la primera droga capaz de causar remisiones más duraderas del coriocarcinóma.

Su mecanismo de acción: El ácido fólico es un factor esencial de la dieta, del cuál deriva una coenzima, el ácido tetrahidrofolínico (FH4), y un grupo de derivados



estructurales relacionados que intervienen en la transferencia metabólica de unidades monocarbonicas indispensable para el desarrollo celular.

Los inhibidores con gran afinidad para la dehidrofolato-reductasa como el metotrexate, inhiben la formación del FH4.

Absorción, excreción y metabolismo: Se absorbe por vía oral y paraentel. La dosis habitual es de 0.1 mg / kg.día aproximadamente, el 50% se fija a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios por la orina en 48 horas, principalmente en las primeras 8 horas el mecanismo es por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Toxicidad: Produce marcada granulocitopenia y moderada linfopenia, e interviene seriamente en la embriogenesis.

- Actinomicina D: Es un antibiótico con capacidad para unirse al DNA de doble hélice y por ende altera la transcripción de la molécula de DNA, inhibiendo las células de proliferación rápida de origen normal y neoplásico.

Absorción, destino y excreción: Su absorción es menos potente por vía oral, que cuando se administra por vía parenteral. Se excreta aproximadamente el 50% por bilis y 10% por la orina, sin cambios en su composición.

Dosis: habitualmente es de 15 mcg / kg / día.

Toxicidad: Incluyen anorexia, nauseas y vómito. Pancitopenia a los 7 días de iniciado el tratamiento. Proctitis, diarrea, glositis y queilitis.

- Vinblastina:

Mecanismo de acción: Bloquea la mitosis con paro de la metafase, por unirse específicamente a la tubulina.

Absorción, destino y excreción: Su absorción oral es imprevisible, con absorción principal por vía parenteral.

Su principal excreción es por la bilis y menos del 5% por la orina.

Dosis: 0.1 a 0.15 mg / kg. La dosis puede incrementarse a 0.5 mg de acuerdo al conteo de leucocitos.

Toxicidad: Sus efectos colaterales son principalmente neurológicos, como parestesias, pérdida de los reflejos profundos, dolor neurítico, y debilidad muscular. Puede producir alopecia en el 20% de las pacientes, anemia, leucopenia, poliuria, disuria, fiebre y síntomas gastrointestinales.

- **Cisplatinum:** Los complejos de coordinación del platino son una nueva clase de agentes citotóxicos identificados por primera vez por Rosemberg y colaboradores en 1965. El *sis*-diaminadichloroplatino o cisplatinum, resultó la más activa de estas sustancias.

Mecanismo de acción: Parece entrar en las células por difusión, los iones cloruros se pierden luego por hidrólisis, con conformación de dos tipos ligados activos. La unión de complejos de platino al DNA provoca al parecer ruptura y enderezamiento de la doble hélice. Aunque no está completamente explicada su actividad antitumoral.

Absorción, destino y excreción: No es efectivo cuando se administra por vía oral. Después de la administración intravenosa rápida, la droga tiene una vida media plasmática inicial de 25 a 50 minutos, luego las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas. Más del 90% del platino sanguíneo está ligado a proteínas plasmáticas. Altas concentraciones se encuentran en riñón, hígado, intestino y testículos, con penetración reducida en el SNC. Solamente una porción de la droga se excreta por el riñón, el grado de excreción biliar ó intestinal es desconocido.

Dosis: Cuando se usa solo, la dosis intravenosa habitual, es de 100 mg / m² una vez cada 4 semanas. El cisplastino se usa frecuentemente con otras drogas en quimioterapia y las dosis se reducen en estas situaciones.

Toxicidad: La mayor toxicidad causada por el cisplastino es el deterioro acumulativo, relacionado con la dosis y de la función tubular renal, la cual se produce generalmente a la segunda semana de tratamiento. Cuando se administran dosis mayores o tratamientos repetidos de la droga, puede haber daños irreversibles a nivel renal por lo cual algunos investigadores han aconsejado la administración simultánea de 40 mg de furosemide. La ototoxicidad causada por cisplastino se manifiesta por tinitus y pérdida auditiva de las frecuencias altas.

Puede ser uni o bilateral y tiende a ser más frecuente con dosis repetidas.

Reacción de tipo anafiláctico caracterizadas por edema facial, broncoconstrucción, taquicardia e hipotensión pueden producirse minutos después de su administración.

OBJETIVO:

El presente estudio tiene como finalidad, evaluar en forma retrospectiva los resultados de quimioterapia en pacientes con coriocarcinoma en el HJM de 1994-1996 . Hacemos una revisión de la literatura mundial y encuadrar cada uno de nuestros casos en las clasificaciones actuales.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el tratamiento de las pacientes con coriocarcinoma en el Hospital Juárez de México en el periodo de 1994 a 1996.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar la edad, el número de gestas, el grupo sanguíneo en que se presenta con mayor frecuencia el coriocarcinoma, porque son más propensas a presentar embarazo molar.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Criterios de inclusión: Pacientes que fueron diagnosticadas histológicamente de coriocarcinoma y pacientes que persistían con elevación de la hormona gonadotropina coriónica.

Criterios de exclusión: Pacientes diagnosticadas de embarazo molar con niveles de gonadotropina coriónica negativa a las dos semanas post la evacuación del útero.

Se revisaron 6 expedientes con diagnóstico de Coriocarcinoma, posterior al reporte Histopatológico en el Hospital Juárez de México de 1994-1996. Los cuáles deberían ser evaluados según los criterios de la Literatura Mundial:

Edad, paridad, diagnóstico Histopatológico, Nivel Plasmático de fracción Beta, Nivel Gonadotropina en orina de 24 horas, con ó sin Metastásis, Grupo Sanguíneo, Tele Rx de Tórax, Usg Pélvico, Estado Inmunoológico y posteriormente instalar el tratamiento adecuado; previo a cada ciclo de Quimioterapia se valorará BH completa, Química Sanguínea para valorar efectos colaterales de los medicamentos que serán utilizados:

(1) PACIENTE DE 24 AÑOS:

GI : A : 1

Gpo: A +

Síntomas de ingreso:

Posterior a dos legrados intrauterinos en otra unidad por embarazo molar. La paciente persistió con hemorragia transvaginal tres meses al segundo evento obstétrico.

Reporte histológico: Coriocarcinoma.

Fracción beta: 88 U / ml, posterior al evento obstétrico.

Tratamiento obstétrico: LUI

Tele Rx de tórax: Dentro de la normalidad.

Quimioterapia: Previa fallida.

Inicio de QT: 8 días después de la confirmación del diagnóstico.

Tratada a base de la combinación ACT-D y Etopósido (VP-16).

Esquema : ACT-D 0.5 mg.

Etopósido 300 mg. Cada 2 semanas por 15 a 18 días

Dosis ACT-D 0.5 mg. y Etopósido 200 mg.

Ciclos administrados : 5

Fracción Beta: Negativo al tercer ciclo.

Inicio con monodroga a dosis de 25 mg. Posterior a 4 ciclos, sus controles de fracción beta han sido elevados, y fue instalado la combinación de ACT-D y Etopósido.

Posterior a 10 controles de fracción beta negativa, la paciente continúa bajo observación con títulos de Gonadotropinas corónicas negativas.

(2) PACIENTE DE 40 AÑOS DE EDAD

G : V , P : IV , A : 1

Grupo : O +.

Síntomas de ingreso:

Posterior a LUI por embarazo molar la paciente persiste con hemorragia transvaginal 6 meses al evento obstétrico. Motivo por el cuál acude al servicio de Gineco-obstetricia de ésta unidad.

Reporte histologico : Sin reporte.

Fracción beta : 491 U / ml. Posterior al evento obstétrico.

Tratamiento obstétrico : LUI .

Tele Rx de tórax dentro de la normalidad.

USG pélvico: dentro de la normalidad.

Inicio de QT: Dos días posterior al evento obstétrico.

Tratada a base de monodroga Metotrexaté .

Esquema : 20 mg / m² quincenal por cinco días .

Dosis : 30 mg.

Ciclos administrados: 5.

Fracción Beta Negativa al segundo ciclo.

Posterior a 11 controles de fracción beta negativa, continua bajo control con títulos de Gonadotropina Coriónica Negativa.

(3) PACIENTE DE 17 AÑOS DE EDAD:

G : 1 , A : 1

Grupo : O +.

Síntomas de ingreso :

Posterior a LUI por embarazo molar, la paciente persiste con hemorragia transvaginal cuatro meses después del evento obstétrico, además síntomas neurovegetativos, siendo el motivo de su ingreso a la unidad de gineco-obstetricia.

Reporte histológico Mola completa.

Fracción beta : 88.350 U / ml. Posterior al evento obstétrico

Tratamiento obstétrico : LUI .

Tele Rx de tórax : Dentro de la normalidad.

Inicio de QT: 4 meses posterior al evento obstétrico.

Tratada a base de monodroga metotrexate .

Esquema : 20 mg / m² quincenal por 5 días.

Dosis : 40 mg.

Ciclos administrados: 5.

Posterior a 6 controles de fracción beta negativas. La paciente presentaba títulos de Gonadotropina coriónica negativa, al momento del estudio cursaba un embarazo al parecer normoevolutivo:

(4) PACIENTE DE 29 AÑOS DE EDAD :

G : II , A : II .

Grupo : O +.

Síntomas de ingreso :

Posterior a LUI por embarazo molar, la paciente persiste con hemorragia transvaginal 6 mese posterior al evento obstétrico, además presenta dolor en hipogastrio, acompañado de síntomas neurovegetativo.

Reporte histologico: Coriocarcinoma.

Fracción beta: 2 900 U / ml. Posterior al evento obstétrico.

Tratamiento obstétrico: LUI.

Tele Rx de tórax : Dentro de la normalidad.

USG pélvico : Tumorción intrauterina, probable coriocarcinoma.

USG hepático : Negativo a metástasis.

Inicio de QT : Al mes del evento obstétrico.

QT previamente aplicada empíricamente con metotrexate.

Tratada a base de la combinación de ACT-D y Etopósido (VP-16).

Esquema: 0.5 mg de ACT-D

300 mg / m² de Etopósido cada 2 semanas por 15 a 18 días.

Dosis: 0.5 de ACT-D y Etopósido 20 mg.

Ciclos administrados: 5.

Fracción Beta Negativa al tercer ciclo.

La paciente cuenta con 10 controles de fracción beta negativa, continua bajo control con títulos de gonadotropina coriónica negativas.

(5) PACIENTE DE 38 AÑOS DE EDAD :

G : V , P IV , A : 1

Grupo O +.

Síntomas de ingreso:

Posterior a LUI por embarazo molar, la paciente persiste un mes posterior al evento obstétrico con; hemorragia transvaginal, dolor tipo cólico en hipogastrio, síntomas neurovegetativos. Motivo por el cuál acude al servicio de urgencias de Gineco-obstetricia de ésta unidad.

Reporte histológico: Coriocarcinoma.

Fracción beta : 108 U / ml. Posterior al evento obstétrico.

Tratamiento obstétrico : LUI y posteriormente histerectomía simple por hemorragia transvaginal persistente.

Tele Rx de tórax : Metástasis pulmonar.

USG hepático : Negativo a Metástasis.

Inicio de QT: A la semana de la cirugía.

Tratada a base de la combinación de ACT-D y Etopósido (VP-16).

Esquema : Etopósido 300 mg / m²

ACT-D : 0.5 mg cada 2 semanas por 15 a 18 días.

Dosis: ACT-D: 0.5 mg y Etopósido 200 mg.

Ciclos administrados: 5.

Fracción Beta Negativa al tercer ciclo.

Posterior a 10 controles de fracción beta negativa. La paciente continua bajo control con títulos de gonadotropina coriónica negativa.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

(6) PACIENTE DE 31 AÑOS DE EDAD:

G : IV , P : III , A . 1.

Grupo O +.

Síntomas de ingreso :

4 meses posterior a LUI por embarazo molar, la paciente persiste con hemorragia transvaginal motivo por el cual acudió a esta unidad.

Reporte histológico : Mola hidatiforme.

Fracción beta : 78 U / ml. Posterior al evento obstétrico.

Tratamiento obstétrico : LUI .

Tele Rx de tórax : Dentro de la normalidad.

Inicio de QT : 15 días a la evacuación del útero.

Tratada a base de monodroga Metotrexaté .

Esquema: 20 mg / m² quincenal por 5 días.

Dosis: 30 mg.

Ciclos administrados: 5.

Fracción beta negativa al segundo ciclo.

Paciente la cuál fue diagnosticada por su titulo elevado de fracción beta posterior a la evacuación del útero, cuenta con 7 controles de fracción beta negativa, sigue en control con títulos de hGC negativa.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

- a) Los rangos de edad de las pacientes fue de 17 años la mínima y una máxima de 40 años y la literatura mundial sugiere que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad molar.
- b) La paridad, en nuestro grupo de pacientes fue la mínima de 2, gesta I y una máxima de gesta V, según la literatura mundial, la paridad es probablemente una consecuencia indirecta del efecto de la edad materna sobre la incidencia.
- c) En relación al grupo sanguíneo, la literatura mundial menciona que el sistema sanguíneo ABO tiene relación con esta entidad siendo los grupos A(+), B(+) los más propensos a la enfermedad, el grupo O(+) no frecuentemente relacionado a patología trofoblástica grave, pero encontramos en nuestro grupo 5 pacientes con el grupo O(+) y solamente observamos 1 paciente con grupo A (+) la cuál pertenece al grupo de alto riesgo.
- d) De las 6 pacientes, la clasificación histopatológica fue diversa en su frecuencia, encontramos 5 reportes histopatológicos, 3 de coriocarcinoma, 2 con mola hidatiforme y una se desconoce el diagnóstico histopatológico, por no tener reporte.
- e) En este estudio, la quimioterapia fue iniciada en las pacientes cuando los títulos de gonadotropina coriónica se encontraban elevados sin estandarización, o el reporte histopatológico fue de coriocarcinoma. Una paciente que no contaba con reporte histopatológico, pero persistía con hemorragia transvaginal y elevación de títulos de gonadotropina coriónica (491 U / ml), dos con el reporte histopatológico de mola hidatiforme pero con títulos de gonadotropina

elevada y hemorragia transvaginal 15 días después de la evacuación del útero (78 U/ml y 88.350 U/ml), también recibieron ciclos de quimioterapia.

- f) De las 6 pacientes clasificadas, 5 fueron por su reporte histológico y una por la elevación de los títulos de la hormona gonadotropina coriónica, las 6 pacientes fueron clasificadas 4 de bajo riesgo y 2 de riesgo moderado, según Bagshawe y Goldstein, lo anterior demuestra una sensibilidad mayor para establecer un manejo adecuado.
- g) Los estudios realizados fueron: Tele Rx de tórax el cuál resulta normal en 5 pacientes y 1 con metástasis pulmonar, no se delimitó el diámetro de la lesión, ni cuantificar su número. USG pélvico 5 dentro de la normalidad y 1 con tumoración intrauterina. Los USG hepático que se realizaron fueron negativos a metástasis.
En ninguna de las pacientes se realizó como indica la literatura mundial gammagrama renal, cerebral y hepatoesplénico.
- h) La negativización de los títulos de gonadotropina coriónica fue en promedio de 2 meses después del inicio de la quimioterapia.
Las pacientes que se trataron con monodroga tuvieron ciclos más cortos que los tratados con la combinación de ACT-D y VP-16. No hubo necesidad de emplear el triple esquema.
- i) Como la mayoría de las pacientes fueron clasificadas de riesgo bajo y de riesgo moderado, obtuvimos una tasa de curación del 90 al 100% de acuerdo a la tasa de curación de la literatura mundial.
- j) De los efectos colaterales que menciona la literatura mundial, por la toxicidad de las drogas, ninguna de las pacientes presentó efectos indeseables.

- k) Todas las pacientes antes de la aplicación de un ciclo de quimioterapia fueron valoradas por BH completa, el estado inmunológico reflejado en el recuento de glóbulos blancos, se encontraron normales en todas las pacientes.

CONCLUSIÓN

Los resultados del tratamiento obtenidos en este estudio, fueron similares a los reportados por diferentes autores de la literatura mundial, que oscilan entre 90 y 100% para pacientes de bajo riesgo y de riesgo moderado. En este estudio encontramos 2 pacientes con el reporte histológico de mola hidatiforme y una paciente sin reporte histopatológico, sin embargo recibieron sus ciclos de quimioterapia a base de monodrogas, la pregunta es: ¿estas pacientes fueron tratadas profilácticamente, o con la seguridad diagnóstica?. Fueron tratadas terapéuticamente, porque tuvieron los títulos de la hormona gonadotropina coriónica elevada. Lo bueno para estas pacientes, es que actualmente sus títulos de la hormona gonadotropina coriónica se encuentran en niveles negativos, aún todavía 5 se encuentran bajo control y 1 cursa con un embarazo normoevolutivo.

Las dosis utilizadas en este estudio, se encuentran siempre en niveles normalmente aceptados, con los cuales se logró una tasa de curación aceptable, y las pacientes no presentaron efectos colaterales de los agentes utilizados, sin necesidad de utilizar agentes como el ácido fólico y el factor citrovorum según Berkowitz (9 , 10).

Es importante mencionar, que el uso de la fracción beta nos da un rango de seguridad mayor para el control de estas pacientes, por el hecho de estar más acorde a la actividad tumoral persistente, cuando los análisis de aglutinación se negativizan, pero que es posible detectar esa actividad por medio del

radioinmunoensayo de la fracción beta, lo que nos proporciona de instaurar una terapia precoz y un control más adecuado.

En México no contamos con un centro especializado de enfermedades trofoblásticas gestacionales como encontramos en muchos de los países desarrollados, así pudiéramos conocer mejor los datos de este padecimiento, sería que las autoridades competentes en salud tomaran cartas en el asunto.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.) ONCOLOGÍA : Disaia.
- 2.) SEMINARS IN ONCOLOGY : 1995.
- 3.) ENCICLOPEDIA MEDICA DE PARÍS: 1970
- 4.) WALTER B. JONES: Treatment of gestational trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1974. Pags. 14 - 20.
- 5.) HAMMOND: Diagnosis and Treatment of Trophoblastic Disease. Obstetrics and Gynecology 1970 Pags. 132 - 142.
- 6.) GORDON: High-Risk Metastatic Gestational Trophoblastic Disease Obstetrics and Gynecology 1985 Pags 550 - 555
- 7.) RATNAM: Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma Am. J. Obstet Gynecol. 1971. Pags 1021 - 1027.
- 8.) LURAIN: Gestational Trophoblastic Disease Obstetrics and Gynecology 1982 Pags. 354 - 360.
- 9.) ROSS :Ten Years' Experience with Methotrexate and Folinic Acid Gynecologic Oncology 1986. Pags. 111 - 118.
- 10.) ROSS: Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue as Primary Therapy for Gestational Trophoblastic Disease. Cancer 1982 Pags. 2024 - 2027.
- 11.) DOO SANG KIM: Effects of Prophylactic Chemotherapy for Persistent Trophoblastic Disease: Obstetrics and Gynecology 1986 Pag. 690.
- 12.) ROSS: Modified Triple Chemotherapy in the Management of High- Risk. Gynecologic Oncology 1984 Pags. 173- 181.
- 13.) Dijkema, H:E., et. Al., Risk factors in gestational trophoblastic disease and consequences for primary treatment. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 22. 145-152. (1986).
- 14.) Gordon, A.N., High-Risk Metastatic Gestational Trophoblastic Disease. Obstet Gynecol. 65:4, 550-555. (1985).
- 15.) Kim, D:S., et. Al., Late Recurrence of Gestational Trophoblastic Disease in Patients with Complete Hidatiforme Mole. Obstet Gynecol. 67:5, 690 - 694. (1986).

16.) Berkowitz, R:S., et.al. Modified Triple Chemotherapy in the Management of High-Risk. Metastatic Gestational Trophoblastic Tumors Gynecol. Oncol. 19, 173-181. (1984).

17.) Surwit E.A., et.al. Treatment of Metastatic Trophoblastic Disease with Poor Prognosis. Obstet Gynecol. 53:5, 565-570. (1980).

18) Morrow C:P. Enfermedad Trofoblástica Postmolar; diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Clin. Obstet. Gynecol. 1: 297-311 (1984).

19) Goldstein, D:P., et. Al. Reproducción tras Embarazo Molar y Tumores Trofoblasticos Gestacionales. Clin. Obstet. Gynecol. 1: 287-295. (1984).

20) Hammond, C.B., Neoplasias Trofoblasticas Gestacional Metastásica de mal pronóstico. Clin. Obstet. Gynecol. 1: 297-311 (1984).

21) O'brien T:J., Monitorización de la Enfermedad Trofoblastica Gestacional. Clin. Obstet. Ginecol. 1: 313-322 (1984).

22.) Enfermedad del Trofoblasto y su manejo actual (Autor: Dr. A. Maza Castañon M. A. del HJM.)