

TEMA O-15: ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL.

INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIONES:

Los trastornos de la proliferación anormal del trofoblasto humano presentan un amplio margen de comportamientos biológicos, constituyendo las distintas formas de la llamada **enfermedad trofoblástica gestacional** (ETG) o **neoplasia trofoblástica gestacional** (NTG), y tienen en común una producción aumentada de β -HCG, presentar intensa angiogénesis con hemorragias y necrosis y responder bien a la quimioterapia.

La **OMS** la clasifica en:

Mola hidatiforme:

- Completa.
- Parcial.

Mola invasora (*Corioadenoma destruens*).

Coriocarcinoma.

Tumor trofoblástico del sitio placentario.

Lesiones trofoblásticas diversas:

- Lecho placentario exagerado.
- Nódulo del lecho placentario.

Lesiones trofoblásticas no clasificadas.

El término *corioepitelioma* ha sido usado también para designar conjuntamente a la mola invasora y coriocarcinoma. Éstos, junto a las formas más raras, son conocidos también como *tumor trofoblástico gestacional* (TTG).

Una serie de **consideraciones especiales** de la enfermedad trofoblástica serán:

- Se trata de un tumor "injerado", pues es un tejido de origen fetal.
- Sintetiza hormonas esteroides y proteicas de las que la HCG es un marcador de primer orden.
- Puede sufrir regresiones espontáneas, aunque raras en el caso del coriocarcinoma.
- Incluso las formas "benignas" son invasivas locales y pueden dar metástasis a distancia.
- El coriocarcinoma, por su tendencia a la diseminación hematológica, es un gran "imitador" de otras condiciones patológicas.
- El coriocarcinoma es prácticamente el único tumor sólido que puede curar exclusivamente con quimioterapia.

Precisamente por su extraordinaria respuesta a la quimioterapia la **UICC** propone para la enfermedad trofoblástica una clasificación más funcional y terapéuticamente orientada, que la histopatológica y así la subdivide en:

- A. Gestacional.
- B. No gestacional.

Y luego por:

I. Diagnóstico clínico:

1. No metastática.
2. Metastática:
 - a) Pélvica.
 - b) Extrapélvica.
3. Otra información:
 - a) Evidencia:
 - i) Morfológica.
 - ii) No morfológica.
 - b) Antecedente de embarazo (especificando duración):
 - i) Normal.
 - ii) Aborto.
 - iii) Molar.
 - c) Tratamiento previo:
 - i) No tratada.
 - ii) Tratada (especificar).

II. Diagnóstico morfológico:

1. Mola hidatiforme:
 - a) No invasiva.
 - b) Invasiva.
2. Coriocarcinoma.
3. Incierto.
4. Otra información:
 - a) Diagnóstico básico (especificado):
 - i) C: Legrado (Curetage).
 - ii) U: Extirpación del útero.
 - iii) N: Necropsia.
 - iv) O: Otros.
 - b) Fecha de diagnóstico en relación con inicio del tratamiento.
 - e) Cambio en el diagnóstico morfológico, especificando el diagnóstico básico como en II 4a.

CARACTERES DEL TROFOBlasto NORMAL:

Recordar algunas características del trofoblasto normal es interesante para comprender la biología e historia natural de la enfermedad trofoblástica.

Las primitivas células trofoblásticas son capaces de producir el sincitio y citotrofoblasto, así como vasos sanguíneos constituyendo la mayor porción del blastocisto en el momento de la implantación.

El trofoblasto tiene la capacidad de invadir el endometrio, incluso algunas células del sincitiotrofoblasto pueden alcanzar el miometrio y, aunque más raramente, también las vellosidades.

Siendo un aloinjerto no condiciona respuesta inmune de la madre, por estar protegido en la interfase materna-fetal por una membrana de sialomucina (*membrana de Nitabuch*), ayudado por otros factores como quizás la capacidad inmunosupresiva de la HCG.

El trofoblasto tiene gran capacidad de invadir los vasos, lo cual es de gran importancia en la formación de la placenta hemocorial. El contacto directo con sangre materna hace que al final del embarazo y en los primeros días postparto células trofoblásticas sean transportadas a otras partes del cuerpo, sobre todo pulmones, aún en condiciones normales.

La viabilidad del trofoblasto es autolimitada por mecanismos desconocidos, probablemente hormonales e inmunológicos. En condiciones óptimas el trofoblasto normal a penas dura un poco más que la gestación.

Alteraciones en su poder invasivo y supervivencia serán la base de la enfermedad trofoblástica.

MOLA HIDATIFORME:

TIPOS:

1) **Mola verdadera o mola total o completa o embarazo molar:** Abombamiento vesicular de las vellosidades placentarias, con ausencia de membranas, cordón y embrión. Microscópicamente se aprecia proliferación hiperplásica o neoplásica del trofoblasto con degeneración hidrópica y ausencia de eje vascular.

El estudio cromosómico muestra que casi siempre son 46, XX.

Se trata de una enfermedad localizada, que habitualmente se resuelve con su evacuación, pero un 10-15% da lugar a enfermedad persistente, y el 10% de éstas desarrollan una mola invasiva.

2) **Mola parcial o incompleta:** Presenta vellosidades coriales normales junto a otras hidrópicas en un huevo abortivo con saco amniótico y embrión o anembrionado (huevo huero), siendo escasa o nula la hiperplasia del trofoblasto. Sin duda es mucho más frecuente de lo estimado.

Puede llegar a observarse transformación molar de porciones de la placenta en el segundo o tercer trimestres, generalmente con feto muerto, pero, aún sobreviviendo, porta una carga cromosómica patológica, generalmente triploidías.

Su potencial de malignización es prácticamente nulo.

EPIDEMIOLOGÍA:

a) **Diferencias geográficas:** Más frecuente en países subdesarrollados. En Asia incide entre 1/120 a 1/400 gestaciones (1/125 en Taiwán), frente a 1/1.500 en USA ó 0.2/1000 gestaciones en España.

b) **Edad:** Más frecuente en gestantes de >40 años o de < 20 años.

c) **Riesgo ante mola anterior:** Se da una segunda mola en un 3% de casos (riesgo 40x).

d) **Factor paterno:** Los cromosomas de la mola verdadera parecen ser exclusivamente de origen paterno (androgénesis).

e) **Otros factores** (conjeturales):

+Déficit nutritivo, sobre todo de ácido fólico.

+Consanguinidad.

+Histocompatibilidad materno-fetal.

+Susceptibilidad racial: Raza amarilla.

+Agentes infecciosos.

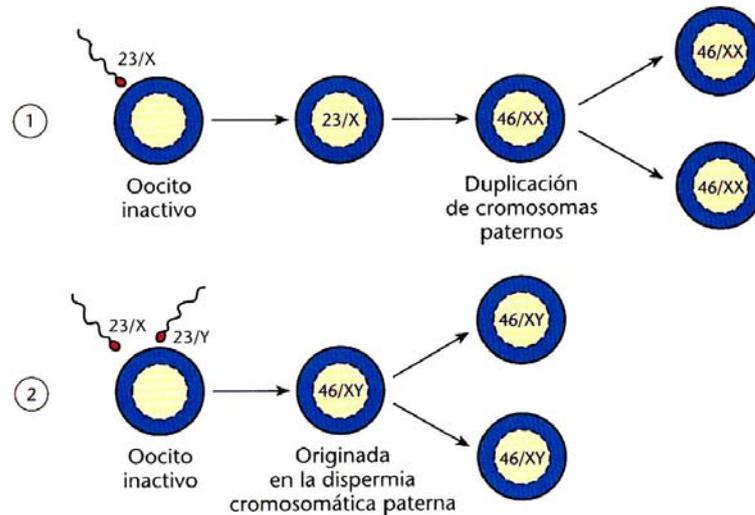
+Mujeres de grupo sanguíneo A, con varones de grupo O.

ETIOLOGÍA:

Mola completa: Puede tener un doble origen:

① En el 95% de los casos muestra un cariotipo 46,XX resultado de la fecundación de un ovocito con núcleo inactivo por un espermatozoide haploide, que reduplica sus propios cromosomas, sin participación de los cromosomas maternos.

② En un 5% de los casos el ovocito inactivo es fecundado por dos espermatozoides haploides, uno con cromosoma X y el otro Y (la fecundación con dos Y provocaría un aborto precoz).

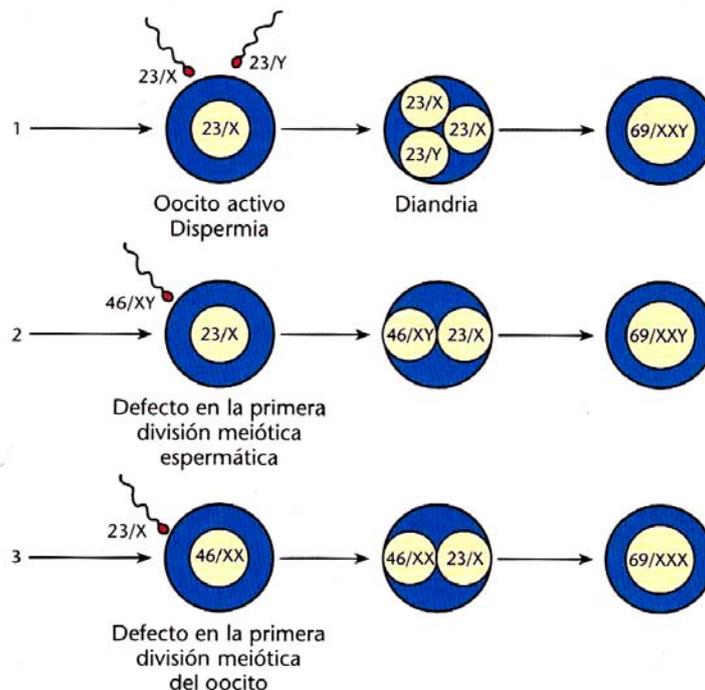


Mola incompleta embrionada: Generalmente triploide (69,XXY > 69,XYY; no pudiendo nunca ser 69,YYY, por participar el ovocito). Puede producirse por 3 mecanismos:

1.- Polispermia: Es el mecanismo más frecuente, en que un ovocito es fertilizado por dos o más espermatozoides.

2.- Ovocito fertilizado por un espermatozoide diploide, por un defecto en la primera división meiótica del mismo. Muy infrecuente.

3.- Fertilización de un ovocito diploide, por defecto en su primera división meiótica. Muy infrecuente.



ANATOMÍA PATOLÓGICA:

1.- **Mola parcial:** Cursa como aborto, llegando a nacer el feto solo excepcionalmente (1/50.000).

El estudio de las vellosidades muestra una degeneración micromolar en áreas aisladas, con degeneración hidrópica e hiperplasia focal solo del sincitiotrofoblasto, sin atipias. Asocia tejido embrionario y/o amnios.

El cariotipo es triploide.

2.- **Mola total:** Presenta vesículas redondeadas en "granos de uva", unidas entre sí por pequeños tallos, siendo miles y de tamaños variables. El tamaño global varía desde una mandarina a un melón.

La histología de estas vellosidades (vesículas) muestra cinco lesiones fundamentales:

- Hipertrofia de cito y sincitiotrofoblasto, a veces con atipias.
- Degeneración hidrópica del estroma.
- Escasez o ausencia de vasos.
- Conservación de la estructura vellositaria diferenciada.
- Excepcional tejido embrionario o amnios.

3.- **Útero:** En la mola parcial, como en cualquier huevo abortivo, su tamaño es igual o inferior al correspondiente a la edad gestacional.

En la mola total es blando y aumentado de tamaño.

4.- **Ovarios:** Son normales en la mola parcial.

En la mola total o formas malignas se forman quistes teca-luteínicos uni o bilateralmente entre un 30-60% de los casos, a modo de una hiperestimulación por el exceso de HCG, disminuyendo al ritmo de ésta tras la evacuación de la mola.

CLÍNICA:

1) La **mola parcial** cursa como cualquier huevo abortivo.

2) La **mola completa**, tiene una sintomatología más característica:

a) Metrorragia en la primera mitad de embarazo (97%). Inicialmente escasa e irregular, luego más tardíamente abundante y roja, pudiendo llegar a ser anemizante.

b) Dolorimiento ligero en hipogastrio o indolora.

c) Hiperemesis gravídica (30%) muy precoz y severa.

d) HIE antes de la 24 semana (25%) e hipertiroidismo (7%).

e) Expulsión de vesículas: Signo patognomónico, pero raro (11%)

f) Tamaño uterino mayor que el correspondiente a la edad gestacional (50% de casos). Generalmente se trata de úteros con tamaño ≥ 12 semanas.

g) Ausencia de tonos cardíacos y partes fetales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DIFERENCIALES		
	MOLA COMPLETA	MOLA PARCIAL
INCIDENCIA	0,3-1%	MUY FRECUENTE
CARIOTIPO	DIPLOIDE 46XX (95%), 46XY (5%)	TRIPLOIDE (90%) 69 XXX (30%), 69 XXY (70%) DIPLOIDE (9%)
ORIGEN	PATERNO	MIXTO
HEMORRAGIA VAGINAL	80-90% ABUNDANTE, ROJA	60% ESCASA, ROJA-OSCURA
ÚTERO AGRANDADO	SÍ	RARO
TOXEMIA	FRECUENTE	NO
HIPERMESIS	SÍ	RARO
VELLOSIDADES CORIALES AFECTAS	100%	≤50%
HIPERPLASIA TROFOBLÁSTICA	DIFUSA	FOCAL
GONADOTROFINEMIA	ELEVADÍSIMA	NORMAL O BAJA
TEJIDOS EMBRIONARIOS	AUSENTE	SIEMPRE
MALIGNIZACIÓN	15-20%	EXCEPCIONAL
DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO	95-98%	ABORTO (80%) MOLA PARCIAL (20%)

DIAGNÓSTICO:

a) Por la **anamnesis y exploración clínica** (útero blando y aumentado, con rápido crecimiento en la mola completa)

b) **Valoración de la β -HCG**, muy elevada en la mola completa, no así en la parcial, si bien hay molas con valores no tan elevados y embarazos múltiples con valoraciones semejantes.

c) **Ecografía**: Es el método de elección cuando está disponible.

En la mola completa imagen de "copos de nieve" o "interferencias de TV"; a veces se aprecian los quistes teca-luteínicos ováricos.

La mola parcial muestra pequeñas vesículas, de distribución focal en zonas de corion más refringente. El saco gestacional tiene un límite interno poco definido en algunas zonas.

d) **Rx simple de tórax**. Para descartar metastatización.

e) **Otros procedimientos radiológicos**: Generalmente innecesarios: TAC RMN.

e) **Amniocentesis**, con eventual amniografía si no se obtiene líquido amniótico (imagen en "panal de abejas"). Se emplea si no se dispone de ecografía.

f) **Otras determinaciones** (con relativo valor) : HPL, estrógenos totales, estradiol, estriol, estetrol, progesterona, pregnandiol, fosfatasa alcalina neutrófila, LAP, oxitocinasa, AFP, α -HCG, CEA, SP-1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Por el agrandamiento uterino y ausencia de tonos fetales:

a) Gestación intrauterina normal con:

-Error en la edad gestacional.

- Mioma uterino.
- Tumor ovárico.
- b) Gestación múltiple.
- c) Polihidramnios.
- d) Muerte fetal intrauterina.

COMPLICACIONES:

a) **Complicaciones médicas:**

- Anemia por pérdidas crónicas.
- Toxemia.
- Fallo cardíaco.
- Hipertiroidismo.
- Sepsis.

b) **Embolia de tejido trofoblástico:** Cursa con insuficiencia respiratoria aguda con disnea y cianosis. Se da en las primeras 24 horas tras la evacuación de un útero de tamaño >16 semanas. Coadyuvante en su patogenia es el edema pulmonar secundario al fallo cardíaco y a la excesiva administración de líquidos. Se agrava por la anemia e hipertiroidismo.

c) **Quistes teca-luteínicos:** Pueden condicionar su rotura, hemorragia o infección que requerirían urgente solución quirúrgica.

d) **Persistencia de enfermedad trofoblástica no invasora:** 10% de los casos.

e) **Evolución a coriocarcinoma:** 3-5% de los casos.

TRATAMIENTO:

a) **Evacuación uterina:**

-En la mola parcial el tratamiento, que a veces conduce a su diagnóstico es la evacuación mediante legrado obstétrico, facilitado o no con prostaglandinas.

-La mola total requiere legrado instrumental en el primer trimestre, o, preferentemente, legrado aspirativo, con perfusión de oxitocina (30 UI) y eventualmente misoprostol; con ulterior control ecográfico y seguimiento con titulaciones de β -HCG.

b) **Histerectomía:** En pacientes de edad avanzada, con hijos o con deseo de esterilización.

SEGUIMIENTO:

- 1) Rx de tórax en el momento de la evacuación.
- 2) Examen pélvico a la semana y a las 4 semanas.
- 3) Contracepción durante 12 meses: Sobre todo con ovulistáticos, que además previenen el pico ovulatorio de LH, que pudiera enmascarar las determinaciones de β -HCG.

4) Determinación cuantitativa de β -HCG.:

- Inicialmente en orina hasta su negativización.
- Luego semanalmente en suero hasta que alcance valores normales (<1 mUI/ml), lo que se alcanza en unas 14 semanas postevacuación.
- Luego mensualmente durante 6 meses si la regresión es normal o durante 12 meses si la regresión es irregular.

En caso de no negativizarse la β -HCG (>500 mU/ml) a los 21 días o volver ésta a ascender tras alcanzar un "plateau", se planteará el tratamiento con **methotrexate** (50 mg/m², i.m.) asociando ác. fólico (0.1 mg/Kg) o **D-actinomicina** (12 μ g/Kg, i.v.). Repetido semanalmente hasta la negativización.

No se ha demostrado la efectividad de este tratamiento, antes de la evacuación incluso, ante valores iniciales altos de β -HCG. Tampoco debe utilizarse de forma profiláctica.

En los casos comentados (edad avanzada, no deseo gestacional, etc) es preferible la histerectomía a la quimioterapia, salvo que existan metástasis.

MOLA INVASORA (Corioadenoma destruens):

Representa el 5-10% de todas las gestaciones molares.

En este caso las vellosidades hidrópicas con hiperplasia trofoblástica invaden el miometrio y/o vasos, asociándose hemorragia y necrosis tisular. Puede atravesar toda la pared uterina y romperse en el ligamento ancho o cavidad pélvica.

Puede provocar graves hemorragias vaginales o intraabdominales, así como metastatizar sobre todo en vagina o pulmones, pero también en cerebro y médula espinal. A diferencia de los tumores malignos su viabilidad está autolimitada e involuciona espontáneamente junto a sus metástasis.

Se diagnostica en piezas de histerectomías y hay que tener presente que:

-Pese a estar comprobado que se trata de una mola invasora, la metástasis pueden representar un coriocarcinoma.

-No evoluciona a coriocarcinoma con más frecuencia que la mola no invasora.

CORIOCARCINOMA:

GENERALIDADES:

Tumor altamente maligno, que en un 50% de los casos sigue a un embarazo molar (riesgo 1.000x) y en el resto de los casos a aborto (25%), embarazos ectópicos o embarazos normales (1/40.000 tras estos últimos). La enfermedad trofoblástica tras gestación normal es siempre un coriocarcinoma, nunca una mola.

Acontece entre el 0,17-0,05 % de las gestaciones.

Macroscópicamente se aprecia una masa rojo oscuro, friable y muy sangrante, que crece rápidamente, invadiendo el músculo uterino y vasos, provocando hemorragia, necrosis e infección.

Tiene una gran tendencia a la diseminación hematógena, dando metástasis con el siguiente orden de frecuencia: Pulmón (90%), tracto genital bajo (50% en cuello, vagina, vulva), cerebro, hígado, riñón y tracto gastrointestinal.

Aunque raramente, se han observado regresiones espontáneas.

CLÍNICA: Clínicamente, por su tendencia a la diseminación hematógena, es un gran "imitador" simulando diversos estados patológicos:

-La producción de HCG conduce a la amenorrea y, de entrada, se piensa en un embarazo precoz. La imagen ecográfica recuerda a la de un aborto incompleto pero enormemente vascularizada.

- A veces se manifiesta como hemorragia intraperitoneal por rotura hepática, rotura de quiste teca-luteínico o sangramiento de una metástasis ovárica.

-La diseminación pulmonar puede cursar con tos, hemoptisis, disnea, dolor pleural, "asma" o insuficiencia respiratoria. La radiología evidenciará distintas imágenes más o menos grandes, únicas o múltiples.

-La afectación gastrointestinal puede dar melenas o hemorragias masivas.

-La afectación cerebral o medular simula un tumor cerebral o accidente vascular.

-Rara vez, por afectación renal, puede dar hematuria.

-En caso de metástasis hepáticas puede dar ictericia y dolor en cuadrante abdominal supero-derecho.

-Un caso especial lo representa el coriocarcinoma postparto, que cursa con metrorragia puerperal, siendo raro pensar en esta eventualidad, más aún cuando a veces no aparece ni en el tejido obtenido por legrado. Generalmente se diagnosticará a través de sus metástasis. Para una detección precoz ante hemorragias anormales postparto, habrá que hacer controles con determinaciones de HCG.

DETECCIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE UN EMBARAZO MOLAR:

Serán indicaciones para tratar un coriocarcinoma como tal, tras el seguimiento de una gestación molar:

-Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma.

-Elevación de las determinaciones de β -HCG durante 2 semanas o estabilización durante 3 semanas.

- β -HCG alta a los 15 días postevacuación.

-Elevación de la β -HCG tras su normalización.

-Hemorragia postevacuación.

VALORACIÓN PRETERAPÉUTICA DEL RIESGO DE UN CORIOCARCINOMA:

Se considera de mal pronóstico o de alto riesgo el coriocarcinoma metastático que curse con:

-HCG urinaria previa al tratamiento > 100.000 mUI/24 horas.

-Enfermedad metastática con una duración de ≥ 4 meses desde el embarazo precedente.

-Metástasis cerebrales o hepáticas.

-Fracaso previo de la quimioterapia.

-Antecedente de embarazo previo.

-Edad > 40 años.

-Útero significativamente mayor que amenorrea.

-Quistes teca-luteínicos de > 5 cm.

-Antecedentes de ETG.

-Manifestaciones clínicas graves.

Puntuación pronóstica FIGO 2000

Puntuación	0	1	2	4
Edad	<40	>40		
Antecedente Embarazo	Mola hidatidiforme	Aborto	Término	
Intervalo meses desde el embarazo	<4	4-6	7-12	>12
β -HCG pre mUI/ml	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	>10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Tamaño T más grande		3-4 cm	>5 cm	
Lugar de metástasis		Bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de metástasis		1-4	5-8	>8
Fallo QT previa			Droga única	Dos o más

Existe también una clasificación (estadiaje) pronóstica de los tumores gestacionales:

ESTADIO	LOCALIZACIÓN
ESTADIO I	ENFERMEDAD LIMITADA AL ÚTERO
ESTADIO II	TUMOR TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL EXTENDIDO FUERA DEL ÚTERO, PERO LIMITA ESTRUCTURAS GENITALES
ESTADIO III	TUMOR TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL QUE SE EXTIENDE A PULMONES, CON O SIN AFECTACIÓN CONOCIDA DE VÍAS GENITALES
ESTADIO IV	TODOS LOS OTROS LUGARES METASTÁTICOS

TRATAMIENTO:1) **Coriocarcinoma no metastático:**

- Quimioterapia con agente único (methotrexate → D-actinomicina).
- Histerectomía en enfermedad resistente a quimioterapia.
- Seguimiento con determinaciones de β -HCG durante 12 meses, con anticoncepción.

2) **Coriocarcinoma metastático "de bajo-riesgo"** (estadios I a III y puntuación riesgo ≤ 6):

- Idéntico esquema que el anterior.
- Seguimiento durante dos años.

3) **Coriocarcinoma metastático de "alto-riesgo"** (estadio IV y/o puntuación riesgo ≥ 7):

- Poliquimioterapia: La experiencia demuestra que la administración de un solo agente conduce a peores resultados. Estas pacientes deben ser sometidas como terapia primaria a EMA-CO (etopósido, methotrexate con ác. fólico de rescate y D-actinomicina, administrados los días 1 y 2, y ciclofosfamida y vincristina el día 8; con intervalo de 14 días para iniciar un

nuevo ciclo. La remisión completa de la enfermedad trofoblástica conseguida con el EMA-CO como tratamiento inicial varía entre 67% y 91%.

Otros esquemas en caso de resistencia al anterior serían el EMA-EP (protocolo que alterna el EMA con etopósido y platino) o esquemas de taxol con cisplatino, alternando con taxol con etopósido o taxol con 5-FU o ICE (ifosfamida, cisplatino, etopósido) o BEP (vinblastina, etopósido y cisplatino).

- b) Radioterapia urgente si hay metástasis cerebrales.
- c) Las metástasis en pulmón, hígado, cerebro y en otros lugares que no regresan con la quimioterapia pueden ser extirpadas.
- d) Seguimiento durante dos años.

EMBARAZO TRAS TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA:

La quimioterapia permite la conservación del aparato genital femenino y ulteriores embarazos. Las pacientes que desean una nueva gestación deben esperar doce meses después del cese de la quimioterapia. Las gestaciones subsiguientes suelen ser normales; sólo si se consideran globalmente parecen tener un peor pronóstico, pero no influenciado por la quimioterapia.

TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO (TTSP):

También conocido como “tumor trofoblástico del lecho placentario”, “pseudotumor trofoblástico”, “coriocarcinoma atípico”, “sincitioma” o “corioepiteliosis”, es una condición patológica muy rara (0,2-0,4 % de todos los casos de enfermedad trofoblástica gestacional).

Son tumores que infiltran endometrio, miometrio y vasos con unas células de aspecto trofoblástico. El útero, aparece aumentado de tamaño y puede producirse su rotura intraperitoneal.

Su comportamiento biológico tiene un rango amplio desde formas benignas confinadas al útero, las más frecuentes, hasta las altamente agresivas con metástasis sistémicas.

Puede presentarse después de un embarazo molar o una gestación normal. Su forma de presentación clínica más constante es el sangrado vaginal, no abundante, apareciendo tras un período de amenorrea y la presencia de niveles elevados de β -HCG en sangre, aunque en concentraciones considerablemente más bajas que las esperadas en una gestación normal o incluso ectópica; siendo a veces negativa.

Pueden identificarse metástasis en un 30 % de los casos al momento del diagnóstico, principalmente en pulmones, cerebro, hígado y hasta vagina. Se considera como de valor pronóstico lo reciente de la aparición de metástasis en relación con el momento del diagnóstico.

Su rareza provoca que esta entidad sea manejada con criterios no protocolizados. Se tratan mediante legrado o histerectomía, dado que no responde satisfactoriamente a quimioterapia y se mantiene entonces la resección quirúrgica como forma principal de tratamiento, no requiriendo tratamiento adicional salvo metástasis. Tienen en general buen pronóstico.