



## Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG): Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1980-2005

**Mivael Olivera**(1); **Luis Mas**(1); **Henry Gómez**(1); **Jorge León**(1);  
**Manuel Alvarez**(2); **Luis Taxa**(3).

### RESUMEN

**Objetivo.-** Evaluar el comportamiento clínico y los resultados del tratamiento de la ETG en el INEN en el periodo comprendido entre los años 1980 y 2005.

**Material y métodos.-** Estudio retrospectivo realizado en el INEN entre ene-1980 y dic-2005. Se revisaron 595 historias clínicas, recopilando información clínica, tratamientos administrados, toxicidades reportadas, tasa de respuestas y sobrevida global, para los cálculos estadísticos se utilizaron las pruebas de Kaplan-Meier.

**Resultados.-** Entre ene-1980 a dic-2005, fueron admitidas en el INEN 595 pacientes con diagnóstico de ETG: Mola Hidatiforme 254 casos (42.7%), Coriocarcinoma 201 casos (33.8%) y Mola invasiva 41 casos (6.8%) no se reportaron casos de Tumor del sitio de inserción placentaria. Las localizaciones más frecuentes de metástasis fueron: pulmón: 67.3%, vagina: 17.9%, sistema nervioso central: 8.7%, e hígado: 5.1%.

(1) Departamento de Medicina - INEN.

(2) Departamento de Ginecología- INEN.

(3) Departamento de Patología- INEN.

• Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Avenida Angamos 2520, Surquillo, Lima-Perú

Se catalogó las pacientes de acuerdo al Sistema Score de FIGO: Bajo riesgo (score 1-6) 348 pacientes (58.5%) y Alto riesgo (score >6) 247 pacientes (41.5%). El tratamiento fue con monodroga 50.4% y con poliquimioterapia 49.6%.

Pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con Metotrexate VO obtuvieron respuesta completa en 66.1% de los casos y 97% de sobrevida global a 20 años.

Las pacientes de alto riesgo lograron respuesta completa con MAC: 32.5 %, MEC 36.8 %, EMA-CO 50 %, BEP 25%.

La población de alto riesgo se dividió en dos sub-grupos de acuerdo al score mayor de 12 y menor de 12, hallándose diferencias en la sobrevida global a 20 años de 80% para la población con score menor de 12 y 48% para el grupo con score mayor de 12 quienes presentaron metástasis en hígado y cerebro en 26.5%.

**Conclusiones.-** ETG es una neoplasia altamente curable. Las pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con Metotrexate VO, lograron sobrevida global a 20 años de 97%. Existe diferencia en la sobrevida global entre pacientes de alto riesgo con score menor de 12 (80%) y mayor de 12 (48%).

## ABSTRACT

**Objective.-**To evaluate the clinical behavior and results of treatment of gestational trophoblastic disease at the INEN between 1980 to 2005.

**Material and methods.-** This is a retrospective analysis from January 1980 to December 2005. Evaluation included patient clinical characteristics, treatment, toxicity, response to therapies and survival. Descriptive statistics and Kaplan-Meier for survival analysis was also determined.

**Results.-** 595 patients with GTD were evaluated from January 1980 to December 2005. Hydatidiform mole 254 (42.7%) choriocarcinoma 201 (33.8%) invasive mole 41 (6.8%), no cases with placental insertion trophoblastic tumor (PSTT) were seen. Sites of metastasis were: lung 67.3%, vagina 17.9%, brain 8.7%, liver 5.1%.

Among these patients, 247 (41.5%) were categorized by FIGO scoring System as high risk (score >6) and 348 (58.5%) as low risk (score 1-6).

The low risk patients whose received treatment with Metotrexate achieved complete remission in 66.1% of cases and the overall survival rate at 20 years was 97%.

Patients with high risk who received treatment with: MAC, MEC, EMACO and BEP achieved complete remission in 32.5%, 36.8%, 50% and 25% respectively.

High risk populations were divided in two groups according to score > 12 and < 12. 98 patients were identified with a score >12, who developed liver and brain metastasis in 26.5%. The overall survival rate at 20 years, for those with score <12 was 80% and for those with a score >12, 48%.

**Conclusions.-**Gestational trophoblastic disease is a highly curable neoplasia. Patients with low risk, who received Metotrexate, achieved 97% overall survival rate at 20 years. There are differences in overall survival rate between patients of high risk those with score <12 (80%) and those with score >12 (48%) the latter presented brain and liver metastasis. It is important to define the best treatment for this group of patients.

## I.- INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) comprende un espectro de desordenes en el cual el mecanismo normal regulador que controla la respuesta al estímulo del tejido trofoblástico formado durante la gestación se pierde. Abarca desde lesiones pre malignas como mola hidatiforme completa y parcial (CHM y PHM) hasta la mola invasiva, coriocarcinoma y tumor del sitio de inserción placentaria (PSTT) (1) los cuales tienen propensión variada para la invasión y diseminación y conforman la neoplasia gestacional trofoblástica. (GTN). El Tumor trofoblástico gestacional es una de las neoplasias humanas raras, altamente curable igualmente con metástasis difusa. (2,3, 4)

La incidencia de GTD varía sustancialmente en las diferentes regiones del mundo. La frecuencia de embarazo molar en países asiáticos es 3 a 10 veces más que los reportados en países de Norte América o Europa. (5)

La alta incidencia de embarazo molar en algunas poblaciones se atribuye a factores socioeconómicos y nutricionales. Estudios casos-control observaron que el riesgo para embarazo molar completo se incrementa progresivamente con niveles bajos de consumo de dieta de carotenos (precursor de Vitamina A) y grasa animal. (6,7)

El riesgo de tener embarazo molar completo también se incrementa con la edad materna avanzada. Parazzini y col. observaron que el riesgo para mola completa se incrementó dos veces más para mujeres mayores de 35 años de edad y 7.5 para mujeres mayores de 40 años de edad. (8)

La ETG comprende un espectro de alteraciones del trofoblasto que desde el punto de vista histológico se clasifica en: mola hidatiforme (MH), mola invasora (MI), coriocarcinoma y tumor de sitio de implantación del trofoblasto (TSIT) (1,9).

### **Objetivo**

Determinar el comportamiento clínico y resultados del tratamiento de la ETG en el INEN en el periodo comprendido entre los años 1980 y 2005.

## II.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo. Se revisaron las historias clínicas de 595 pacientes con diagnóstico de ETG durante el periodo de enero 1980 a diciembre 2005, recopilando información clínica, tratamientos administrados y tasa de respuestas.

Se realizó estadística descriptiva y la supervivencia global se estimó por el método de Kaplan-Meier.

## III.- RESULTADOS

### **Características de la población.**

En el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre del 2005 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) fueron admitidas 595 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG). La distribución según grupo etáreo muestra predominancia en el grupo de 20 a 29 años de edad con 43.7% (260), el rango en general fue entre 14 y 54 años de edad.

Según la clasificación histológica se reportó como: Mola Hidatiforme 254 casos (42.7%), Coriocarcinoma 201 casos (33.8%), y Mola invasiva 42 casos (7.1%) no se reportaron casos de Tumor del sitio de inserción placentaria...

De acuerdo al sistema Score de FIGO las pacientes fueron catalogadas como bajo riesgo (score 1-6) 348 pacientes (58.5%) y alto riesgo (score 7-12) 247 pacientes (41.5%).

**Tabla 1: Características de la población**

Características	N°	%
<b>Edad</b>		
10 a 19 años	44	7.4
20 a 29 años	260	43.7
30 a 39 años	173	29.1
40 a 49 años	99	16.6
mayor 50 años	19	3.2
<b>Tipo Histológico</b>		
Mola Hidatiforme	254	42.7
Mola invasiva	42	7.1
Coriocarcinoma	201	33.8
<b>TIST</b>		
Sin patología	98	16.4
<b>Riesgo Score FIGO</b>		
0 a 6	348	59.8
7 a más	247	40.2

• Al diagnóstico: 87.8% presentó enfermedad metastásica, la localización más común fue pulmón (67.3%), vagina (17.9%), sistema nervioso central (8.7%), hígado (5.1%).

**Población de bajo riesgo.**

La población de bajo riesgo (0-6) fue 348 pacientes y recibieron tratamiento con quimioterapia 144 con las siguientes drogas: Metotrexate VO 131 pacientes, Metotrexate-Actinomicina-D-Ciclofosfamida (MAC) 7 pacientes, Metotrexate-Etopósido-Ciclofosfamida (MEC) 4 pacientes, Actinomicina-D una paciente, Metotrexate-Actinomicina-D una paciente. Las pacientes que recibieron tratamiento con Metotrexate VO lograron control de la enfermedad con una media de 6 cursos, (rango 1 a 14), se obtuvo respuesta completa en 66.1% de los casos y 97% de sobrevida global a 20 años.

**Población de alto riesgo**

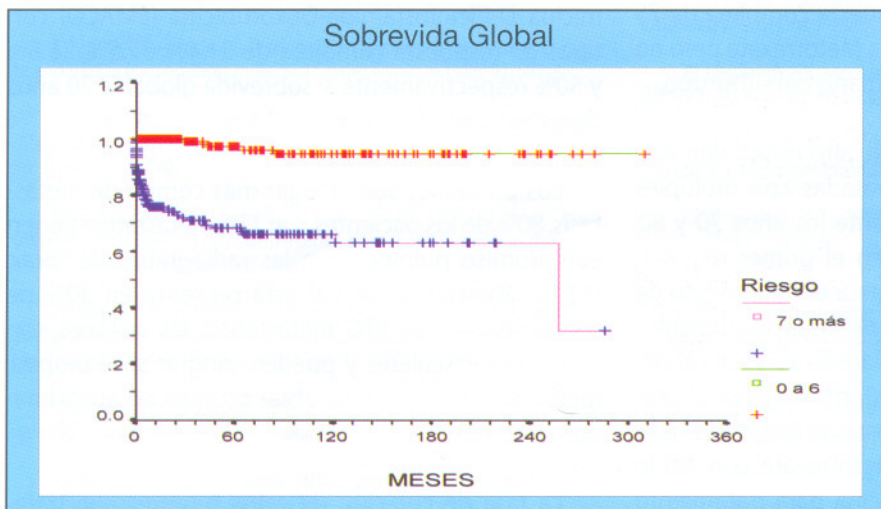
La población de alto riesgo (score 7 o más) fue 247 pacientes, recibiendo tratamiento 217 pacientes con los siguientes regimenes: Metotrexate VO 41 pacientes, Metotrexate-Actinomicina-D-Ciclofosfamida (MAC) 77 pacientes, Metotrexate-Etopósido-Ciclofos-

famida (MEC) 19 pacientes, Etopósido-Metotrexate-Actinomicina-D-Ciclofosfamida-Vincristina (EMACO) 48 pacientes y Bleomicina-Etopósido-Platino (BEP) 14 pacientes. 30 pacientes no recibieron tratamiento por compromiso del estado general al momento de su diagnóstico.

La repuesta completa fue: 34.1% para monoterapia con MTX VO, 32.5% con MAC, 36.8% con MEC, 50% con EMACO y 21.4% con BEP. El número promedio de cursos de quimioterapia fue de 6. La sobrevida global a 20 años fue de 64%.

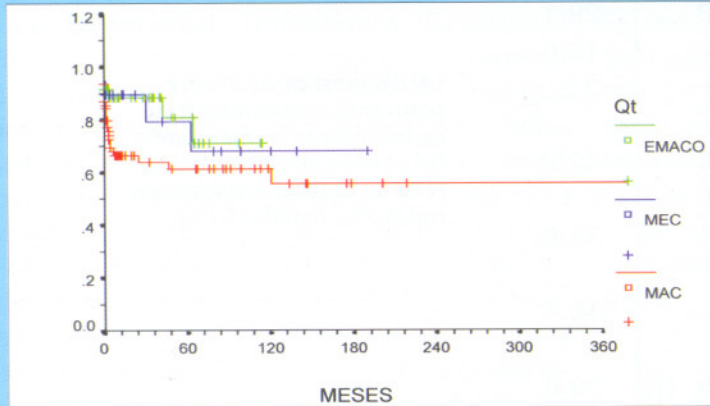
**IV.- DISCUSIÓN**

Se ha descrito que la ETG es más frecuente en mujeres de 20 o mayores de 40 años, y la edad materna mayor de 35 años incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad 7.5 veces. Más del 60% de la población



• Fig. 1 Sobrevida Global de las pacientes con ETG de acuerdo a riesgo según clasificación de FIGO: Bajo riesgo (0-6), Alto riesgo (7 o más) seguimiento a 25 años.

## Sobrevida Global Alto Riesgo



• **Fig.2** Sobrevida Global de las pacientes con ETG de alto riesgo y tratamiento recibido con regímenes de quimioterapia: EMACO (Etopósido-Metotrexate-Actinomicina-D-Ciclofosfamida-Vincristina), MEC (Metotrexate-Etopósido-Ciclofosfamida), MAC (Metotrexate-Actinomicina-D-Ciclofosfamida).

se encontró entre 21 a 38 años de edad según lo informado por Ranf (24) esta característica se corroboró y encontró en nuestro estudio donde el 72.8% de la población se encuentra entre los 20 y 39 años de edad.

En pacientes con bajo riesgo, definido por criterio FIGO, el tratamiento de elección es Metotrexate y Acido Folínico, con respuestas globales de 90% aunque 15% puede fallar al tratamiento (15,16, 21). La quimioterapia con agente único como Metotrexate o Actinomicina D tienden a alcanzar excelentes y comparables tasas de remisión en ETG no metastático y score de bajo riesgo (14). Los pacientes de bajo riesgo del estudio en su mayoría recibieron Metotrexate vía oral con una media de 6 cursos presentando respuesta completa en 66.1% y supervivida global a 20 años de 97%. Subgrupos más pequeños recibieron otros regímenes de tratamiento, Actinomicina-D como monoterapia, otros Metotrexate-Actinomicina D sin respuestas. Regímenes como Metotrexate-Etopósido-Ciclofosfamida (MEC), Metotrexate-Actinomicina D-Ciclofosfamida (MAC) produjeron tasas de respuesta completa de 75 y 85.7%, porcentajes superiores a Metotrexate pero no comparables por el pequeño tamaño del subgrupo.

Pacientes con enfermedad de alto riesgo definido por criterio FIGO, deben ser tratadas con múltiples agentes de quimioterapia. Durante los años 70 y 80, el régimen MAC se convirtió en el primer régimen de múltiple droga de elección para el tratamiento de ETG de alto riesgo, con reportes de tasas de cura entre 63 a 80%. Después de los 70, Bagshawe y col (3) del Charing Cross Hospital (Londres), introdujeron el protocolo de 7 drogas CHAMOCA usando Ciclofosfamida, Hidroxiurea, Actinomicina D, Metotrexate con Acido Folínico, Vincristina y Doxorubicina para tratamiento

de pacientes alto riesgo y reportaron una remisión de 82% (3) sin embargo en un estudio clínico randomizado comparando MAC y CHAMOCA para tratamiento primario de pacientes de alto riesgo, el Grupo Ginecología Oncológica encontró que el régimen MAC fue más efectivo que el régimen CHAMOCA (tasa de 95% versus 70% respectivamente) y menos tóxico.

Luego de los años 70 con el descubrimiento de Etopósido como un agente quimioterapéutico efectivo para ETG, Newlands y cols formularon el régimen EMACO, con el que inicialmente se reportaron 80% de respuesta clínica completa y 82% de supervivida con menos toxicidad, en pacientes de alto riesgo y quienes no habían recibido tratamiento previo.

En nuestra serie, la población de alto riesgo durante los 25 años de observación, recibieron los siguientes regímenes más representativos: Bleomicina-Etopósido-Platino (BEP), Metotrexate-Actinomicina D-Ciclofosfamida (MAC), Metotrexate-Etopósido-Ciclofosfamida (MEC), Etopósido-Metotrexate-Actinomicina D-Ciclofosfamida-Doxorubicina (EMACO) con tasas de respuesta completa de 21.4%, 32.5%, 36.8% y 50% respectivamente, y supervivida global a 20 años de 64%.

Los pulmones son el lugar más común de metástasis. 80% de los pacientes con TEG metastático tienen compromiso pulmonar en las radiografías de tórax. (12,13) Metástasis vaginal está presente en 30% de las pacientes con ETG metastático, las lesiones son altamente vasculares y pueden sangrar si se biopsia. Metástasis hepática y cerebral ocurren en aproximadamente 10%.

La tasa de curación de estos tumores con trata-

miento es ahora mayor de 90% y este resultado es por la sensibilidad inherente del tumor de trofoblasto a la quimioterapia, el uso efectivo de la sensibilidad determinada de HCG para el diagnóstico y monitorización de terapia, la referencia de las pacientes a centro especializados, la identificación de factores de pronóstico que acrecientan la terapia individual y el desarrollo de la combinación de agentes quimioterapéuticos activos usados en conjunto con la irradiación y cirugía en el tratamiento de pacientes con enfermedad más avanzada.

En nuestra serie se tiene el hallazgo de metástasis pulmonar en 67.3%, vagina 17.9%, sistema nervioso

central 8.7% e hígado 5.1%.

## V.- CONCLUSIONES

La ETG, es una neoplasia altamente curable.

Pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con Metotrexate VO lograron una sobrevida global a 20 años de 97%.

Pacientes de alto riesgo que recibieron tratamiento con EMACO, lograron respuesta completa en 50%.

## VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization: Gestational Trophoblastic Diseases, technical Report series 692. Geneva, Switzerland:WHO; 1983:7-81.
2. Goldstein, DP. And Berkowitz, RS (1982) Gestational Trophoblastic Neoplasms: Clinical Principles of Diagnosis and Management, Saunders, Philadelphia, 1-301.
3. Bagshawe, KD. And Begent, R.H.J. (1981) Trophoblastic tumors: Clinical features and management. In Gynecological Oncology (ed. M. Copples-ton), Chapman and Hall, London. Pp 757-72.
4. Xia, Z. and Wang, Y. (1983) 5-Fluorouracil in malignant trophoblastic tumors: report of 350 cases. Chin Med. J., 96, 121-30.
5. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiologic review. Br J Obstet Gynecol 1987; 94: 1123-35.
6. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. Am J Gynecol 1985; 152:1016-20.
7. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:93-100.
8. Parazzi F, La Vecchia C, Pamplona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. Br J Obstet Gynecol 1986; 93: 582-5.
9. Burger Ra, Creasman WT: Gestational trophoblastic neoplasia. En: diSaia PJ, Creasman WT (eds). Clinical Gynecologic Oncology. Louis: Mosby, Inc St 2002; 185-210.
10. Fulop V, Mok Sc, Genest Dr, et al. p53, p21, Rb and mdm2 oncoproteins: expression in normal placenta, partial and complete mole and choriocarcinoma. J Reprod med 1998; 43: 119-27.
11. Fulop V, Mok Sc, Genest DR, et al. c-myc, c-erbB-2, c-fms, and bcl-2 oncoproteins: expression in normal placenta, partial and complete mole and choriocarcinoma. J Reprod Med 1998; 43: 101-10.
12. Berkowitz, R.S. and Goldstein, D.P. (1981) Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Ann., 11, 391-411.
13. Bagshawe, K.D. and Noble, MIM. (1966) Cardio-respiratory aspects of trophoblastic tumors. Q.J. Med., 137, 39-54.
14. Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1998; 43: 69-74.
15. Wong LC, Ngan HY, Cheng DK, Ng TY: Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 2000, 183: 1579-1582.
16. Kwon JS, Elit L, Mazurka J, Moens F, Schmuck ML: weekly intravenous Methotrexate with folinic acid for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol 2001, 82:367-370.
17. McNeish IA, Strickland s, Holden L, et al.: Low risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome following initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid, 1992-2000. J Clin Oncol 2002, 20:1838-1844.
18. DuBeshter B, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Metastatic gestational trophoblastic disease: experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1985. Obstet Gynecol 1987; 69:390-5.
19. Gordon AN, Gershenson DM, Copeland LJ, et al. High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: further stratification into clinical entities. Gynecol Oncol 1989; 34: 54-6.
20. Newlands, E.S. and Bagshawe, K.D. (1977) Epipodophyllin derivative (VP16-213) in malignant teratomas and choriocarcinomas. Lancet, ii, 87.
21. Womg, L.C., Choo, Y.C. and Ma, H.K. (1986) primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease, an update. Cancer, 58, 14-17.
22. Bagshawe, K.D. (1984) Treatment of high-risk choriocarcinoma. J. Reprod. Med., 29, 813-20.
23. Newlands, ES., Bagshawe, KD., R.H.J. et al (1991) Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin d, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumors, 1979-1989. Br. J. Obstet. Gynecol., 98, 550-7.
24. Ranf B, Hasan L, Abmed S. Management of gestational trophoblastic tumors: a five year clinical experience. J. Cell Physicians Surg Pat 2004; 14: 540-4.