

CONSENSO FASGO “ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL”

COORDINADOR: Dr. Martín Riegé (AAGO)
SECRETARIOS: Dra. Paula López (ASOGIR)
MESA DE EXPERTOS: Dra. María Inés Bianconi (AAOC ISSTD SOGIBA)
Dra. Juana Bayo (AAGO)
Dr. Jerónimo Costa (AAGO-ASOGIR)
Dra. Clelia Vico (AAGO)
Dr. Marcos Goldsman (AAGO)

INTRODUCCION

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se define como una complicación poco común de la gestación caracterizada por la proliferación anormal del tejido trofoblástico. Incluye un amplio espectro de entidades clínico-patológicas que va desde la ETG benigna (Mola Hidatiforme Completa y Mola Hidatiforme Parcial) hasta patologías malignas (Mola Hidatiforme Invasora, Coriocarcinoma, Tumor del Sitio Placentario y Tumor Trofoblástico Epitelial) también conocidas como Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).

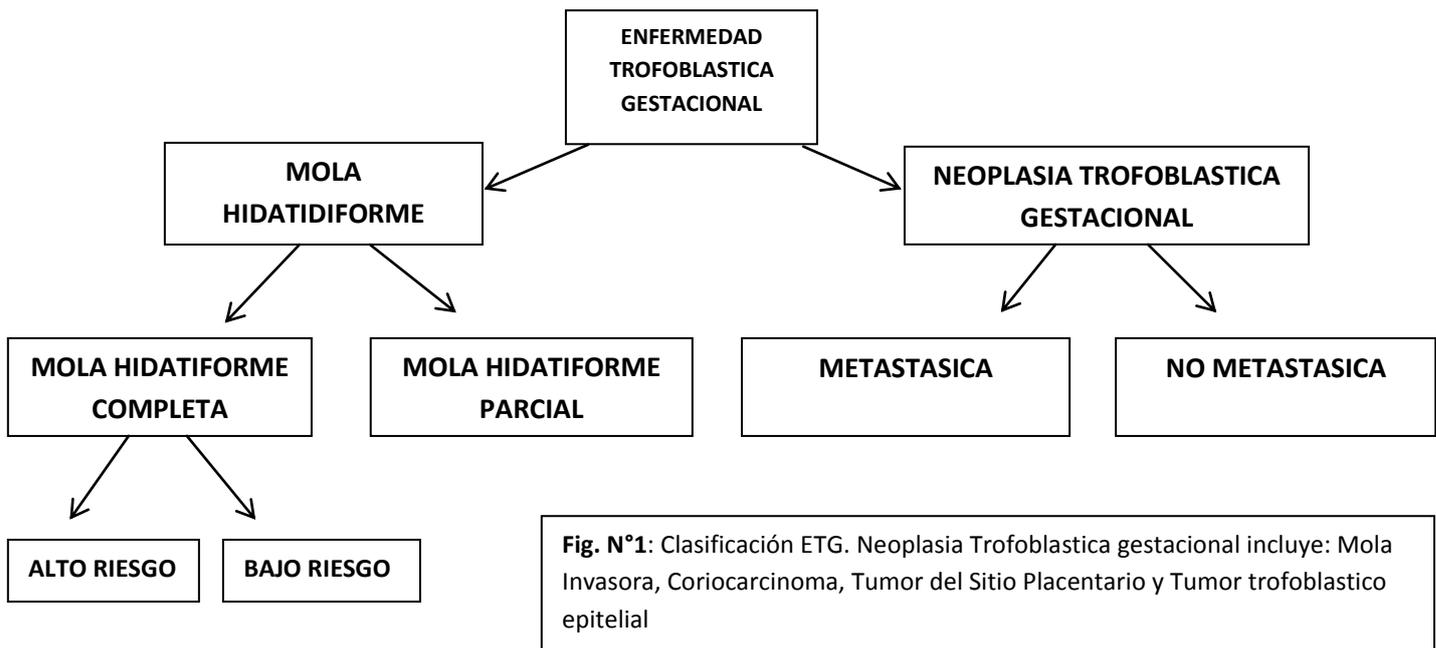
La NTG a menudo se presenta luego de embarazos molares pero también pueden ocurrir luego de cualquier evento obstétrico (abortos espontáneos, embarazos a término y embarazo ectópico).

Las entidades malignas como el Coriocarcinoma y la Mola Invasora se caracterizan por su potencial invasivo o metastásico. Esto hace que el tratamiento sea habitualmente quimioterápico y eventualmente quirúrgico. En la actualidad, las NTG constituyen un grupo de neoplasias con alta tasa de curación y tasas de supervivencia cercanas al 100%. Por lo tanto la indicación del tratamiento debe estar basada en el deseo de la paciente de futuros embarazos.

La incidencia de Mola Hidatiforme es entre 0.5 – 1 por 1000 embarazos en América del Norte y Europa; del 1.5 – 6 por 1000 embarazos en América del Sur y más de 12 por 1000 embarazos en Asia.

En algunas áreas de nuestro país (Tucumán, Salta, Jujuy, alrededores de Rosario) hay informes que indican una incidencia de 4 -7 cada 1000 embarazos.

CLASIFICACION:



MOLA HIDATIFORME (MH):

La MH se clasifica como parcial o completa. Es importante remarcar que la diferencia básica entre mola parcial y mola completa es la presencia de tejido fetal en la primera que puede cursar con un feto con malformaciones, como producto de las anomalías cromosómicas asociadas.

MOLA HIDATIFORME COMPLETA (MHC):

ETIOLOGIA: puede tener doble origen:

1. En el 90% de los casos muestra un cariotipo 46XX, resultado de la fertilización de un ovocito con núcleo inactivo por un espermatozoide haploide que duplica su material genético, sin participación de cromosomas maternos.
2. En el 10% de los casos el ovocito con núcleo inactivo es fertilizado por 2 espermatozoides haploides, uno X y el otro Y (46XY).

PATOLOGIA: se caracteriza por la ausencia de tejido fetal, degeneración hidrópica de las vellosidades coriales e hiperplasia extensa del tejido trofoblástico (Citotrofoblasto y Sinsitiotrofoblasto).

PRESENTACION CINICA:

- **Sangrado vaginal:** es el síntoma más común, ocurre en el 97% de los casos. Los tejidos molares podrían separarse de la decidua e irrumpir los vasos maternos, por lo tanto grandes volúmenes de sangre retenida podrían dilatar la cavidad.
- **Altura uterina mayor a la esperada** por edad gestacional.
- **Hiperémesis gravídica:** Ocurre en una de cuatro pacientes con tamaño uterino excesivamente aumentado y altos niveles de hCG.
- **Toxemia:** El 27% de las pacientes desarrollan Preeclampsia. El diagnóstico de mola hidatiforme debe ser considerado en toda paciente que desarrolla Preeclampsia a una edad gestacional temprana.
- **Hipertiroidismo:** Se observa en el 7% de las pacientes. Ante la sospecha, es importante el dosaje de hormonas tiroideas. Si se sospecha hipertiroidismo debe administrarse bloqueantes β -adrenérgicos antes de realizar la evacuación uterina para disminuir el riesgo de Crisis Tirotóxica.
- **Quistes teco-luteínicos:** Están presentes en el 50% de las MC. Se originan como producto de altas concentraciones de hCG sub β .
- La **embolización trofoblástica** se demuestra en el 2% de los casos. Se manifiesta con dolor torácico, disnea, taquipnea y taquicardia.

El riesgo de progresar a Neoplasia Trofoblástica Gestacional es significativo y está alrededor del 15% al 20% si no cursa con factores de riesgo, pero asciende al 30% si presenta alguno de los siguientes factores de riesgo:

MHC de alto riesgo:

- Niveles de hCG sub β mayores de 100.000 IU/Lt.
- Crecimiento uterino exagerado para la edad gestacional.
- Quistes teco-luteínicos > 6 cms.
- Edad mayor a 40 años.

Es importante definir desde el inicio si la mola es de bajo riesgo o alto riesgo a fin de considerar el uso de quimioterapia profiláctica en casos muy seleccionados.

MOLA HIDATIFORME PARCIAL (MHP):

ETIOLOGIA: el cariotipo es generalmente triploide (69XYY o 69XXY), el cual puede producirse por 3 mecanismos:

1. Polispermia: es el más frecuente, el ovocito es fertilizado por 2 espermatozoides

2. Ovocito fertilizado por un espermatozoide diploide, por un defecto en la primera división meiotica. Muy infrecuente.
3. Fertilización de un ovocito diploide, por defecto en la primera división meiotica. Muy Infrecuente.

PATOLOGIA: presenta al mismo tiempo características de una placenta de desarrollo normal y de una Mola Hidatiforme Completa, con una gama de vellosidades desde normales a quísticas, mientras que la hiperplasia del trofoblasto es solo focal o “en parches” y por lo general afecta el sincitiotrofoblasto. En algunos casos de MHP está presente el feto, pero su desarrollo es casi siempre anormal, debido a las alteraciones cromosómicas (triploidia) asociadas.

PRESENTACION CLINICA:

- Es habitual que el cuadro clínico sean las manifestaciones de un aborto en curso o incompleto.
- Ginecorragia está presente en el 72% de las pacientes.
- Altura uterina mayor a la esperada por la edad gestacional (3,7%).
- Preeclampsia (2,5%).
- Baja asociación con hipertiroidismo, hiperémesis gravídica y quistes teco-luteinicos.

Esta entidad tiene un comportamiento benigno en la mayoría de los casos y el riesgo de transformación maligna está alrededor del 4%.

DIAGNOSTICO DE EMBARAZO MOLAR (EM):

GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA:

La gonadotropina coriónica humana es una hormona glicoproteica compuesta por una subunidad α compartida con otras hormonas y una subunidad β única correspondiente al tejido trofoblástico. En cánceres incluyendo NTG, hCG puede existir en una variedad de formas y fragmentos que incluye subunidad b libre, péptido terminal-c, así como formas hiperglicoseladas.

Los diferentes ensayos que se utilizan para la determinación de HCB sub β varían según sensibilidad y especificidad. Para disminuir los falsos positivos es conveniente medirla también en orina, ya que nos informa acerca de las moléculas de hCG que están circulando en los tumores son de distinto tipo, como subunidades β libres o fragmentos de hCG. Algunos falsos positivos se dan por la presencia de una reacción cruzada de anticuerpos heterófilos, que como son de gran tamaño y no pasan por el glomérulo renal. Por lo que un resultado positivo en orina excluye un falso positivo en suero.

Qué ensayo es mejor para el diagnóstico de NTG? Si bien hay algunas pruebas que funcionan muy bien aún no están disponibles.

Tanto para el diagnóstico como para el seguimiento es importante que se realicen con los mismos kits en el mismo laboratorio para evitar las fluctuaciones de los resultados a causa de la utilización de distintas metodologías.

ULTRASONIDO:

El ultrasonido ha contribuido al diagnóstico precoz del embarazo molar. Este método es más sensible para diagnosticar embarazo molar completo, ya que presenta una característica ecográfica que se deriva del edema de las vellosidades coriónicas y se conoce con el “signo de la tormenta de nieve”. Esto, sumado a la presencia del crecimiento uterino exagerado y niveles especialmente altos de hCG sub β , configuran el diagnóstico del embarazo molar.

NEOPLASIA TROFOBlastICA GESTACIONAL (NTG):

En el año 2002 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció nuevos criterios para el diagnóstico de neoplasia persistente después de un embarazo molar: cuatro o más mediciones de hCG sub β que muestran una meseta ($\leq 10\%$) en los valores a lo largo de un período de al menos 21 días, un aumento en el nivel de hCG sub β del 10% o mayor en tres o más mediciones durante un período de al menos 14 días, la presencia de coriocarcinoma en el diagnóstico histopatológico, la persistencia de niveles detectables de hCG sub β seis meses después de la evacuación de una mola aun cuando este en descenso.

Los factores demostrados como predictores para desarrollar NTG en mola completa son: niveles de hCG sub β mayores de 100.000, la presencia de grandes quistes teco-luteínicos (mayores de 6 cm) y una altura uterina mayor de la esperada para la edad gestacional (4 cm por encima de la altura uterina esperada para la edad gestacional por amenorrea) y edad mayor a 40 años. En mola parcial no se han identificado factores predictores para desarrollar NTG.

A pacientes con diagnóstico de NTG, además de los estudios ya practicados para evaluar función renal, hepática y tiroidea, se deben realizar estudios de extensión como radiografía de tórax, ecografía hepática, TAC de cráneo y punción lumbar en caso se signos neurológicos de metástasis en SNC (relación hCG sub β LCR: suero > 1:60 es sugestivo de compromiso de SNC), con el fin de evaluar la extensión del tumor a órganos distantes, estadificarlos y brindar el tratamiento adecuado.

MOLA HIDATIFORME INVASORA (MI)

ETIOLOGIA: esta entidad que proviene de la mola hidatidiforme, la definen el crecimiento trofoblástico excesivo y su capacidad invasora local, con una invasión extensa por los elementos trofoblásticos, que incluyen vellosidades completas, en el miometrio e incluso hasta el peritoneo, parametrios y cúpula vaginal adyacente. Las metástasis a distancia son excepcionales.

PATOLOGIA: Se caracteriza por la invasión del miometrio de vasos y células del cito y sincitiotrofoblasto.

PRESENTACION CLINICA: suele presentarse con hemorragia severa y en ocasiones se diagnostica en la pieza de histerectomía. Constituyen el 15% de los embarazos molares.

CORIOCARCINOMA (CC)

Es el carcinoma del epitelio coriónico, una forma extremadamente maligna de tumor trofoblástico. Es un tumor anaplásico epitelial puro, que por su crecimiento y metástasis se comporta como un sarcoma.

ETIOLOGIA: El 50% de los coriocarcinomas provienen de un mola hidatiforme; el restante 50%, de cualquier otro tipo de embarazo.

PATOLOGIA: Macroscópicamente es una masa de color rojo o violeta, friable, de crecimiento rápido, que invade el miometrio y los vasos sanguíneos, con producción de hemorragia y necrosis. Puede afectar el endometrio, ocasionando metrorragia; si lesiona el miometrio puede afectar hasta la serosa, haciéndose evidente como nódulos oscuros e irregulares. De manera característica el coriocarcinoma presenta ausencia del patrón vellositario, a diferencia de la mola hidatiforme o la mola invasora. Las metástasis se desarrollan de manera temprana, con mayor frecuencia por vía hematogena. Los sitios más frecuentes son el pulmón (75%) y la vagina (50%); le siguen la vulva, los riñones, el hígado, los ovarios, cerebro y el intestino.

TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO (TTSP)

ETIOLOGIA: Es una variante rara del coriocarcinoma, que consiste en trofoblasto intermedio. Rara vez el tumor trofoblástico se desarrolla en el sitio de implantación de la placenta, luego de un embarazo normal o de un aborto.

PATOLOGIA: Macroscópicamente puede verse como un nódulo polipoide hacia la cavidad endometrial que infiltra miometrio y serosa. Es característico de este tumor el predominio de células citotrofoblásticas, y en inmunohistoquímica se encuentran muchas células productoras de prolactina y pocas de gonadotropinas, por lo cual la producción de hCG sub β es variable o ausente. Tiende a quedarse confinado al útero, las metástasis aparecen de manera tardía en su evolución. En contraste con los otros tumores trofoblásticos, es relativamente insensible a la quimioterapia.

TUMOR TROFOBLASTICO EPITELIAL (TTE)

ETIOLOGIA: El TTE es una variante del TTSP que se desarrolla a partir de la transformación neoplásica del trofoblasto extraveloso. Al igual que los TTSP, los TTE pueden detectarse varios años después de un parto a término.

PATOLOGIA: Su diagnóstico se realiza por la aparición de infiltrados nodulares a nivel miometrial. Se ubica en el útero (30%), en el segmento (20%) o en el endocérnix (20%). Puede estar en el intestino delgado y/o pulmón.

MATERIAL Y METODOS:

A través del comité de consensos de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (F.A.S.G.O.) se designó como coordinador al Dr. Martin Riegé como coordinador del consenso de Tocoginecología FASGO 2015 “Enfermedad Trofoblástica Gestacional”.

Posterior a la aceptación de su cargo, las autoridades de FASGO designaron un panel de expertos constituido por un grupo de profesionales de destacada trayectoria en el tema pertenecientes a diferentes sociedades nacionales.

Se les solicito a los expertos que envíen un cuestionario con una serie de preguntas que abarcan los aspectos más importantes del tema, las cuales luego de ser seleccionadas por el coordinador fueron respondidas con la mejor evidencia científica disponible. Al mismo tiempo los expertos recibieron dicha información para ser revisada, discutida, y homogeneizar criterios.

Aquellas preguntas que se tuvieron diferencias, se someterán a discusión en la Mesa de Consenso del XXX Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia 2015, para luego ser publicadas.

RESULTADOS

Pregunta N° 1

1) ¿Cuáles son los factores de riesgo para ETG?

Respuesta:

En relación a los factores de riesgo asociados a esta enfermedad se destacan:

- ❖ **Edad materna:** se describe con más frecuencia en los embarazos que se producen en las edades extremas de la vida reproductiva (menores de 16 años y mayores de 45 años).
- ❖ **Embarazo molar previo:** incrementa el riesgo al 1% - 2%, mientras que luego de dos embarazos molares, el riesgo en el tercer embarazo se incrementa al 15% – 20%.
- ❖ **Factores dietarios:** dietas pobres en carotenos.

Pregunta N° 2

2) ¿Cuál es considerado el tratamiento de elección del EM?

Respuesta:

El tratamiento de elección del EM es la evacuación uterina, mediante sistema AMEU (Aspiración Manual Endouterina) o dilatación y raspado. Este procedimiento debe realizarse en quirófano, con venoclisis, sangre isogrupo e idealmente bajo control ecográfico para asegurar la correcta evacuación y minimizar el riesgo de perforación uterina.

No se recomienda el uso de oxitocina y prostaglandinas previos a la evacuación, ya que se asocia con mayor riesgo de desarrollar embolización de tejido trofoblástico y Neoplasia Trofoblástica Gestacional postmolar².

La evacuación del EM superior a las 16 semanas debe ser realizada en un centro que cuente con profesionales entrenados para realizar dicho procedimiento, ya que en estos casos existe mayor riesgo de perforación y embolización pulmonar de tejido trofoblástico.

Luego de dicho procedimiento se debe administrar gammaglobulina anti-D a pacientes Rh -.

Pregunta N° 3 - CONTROVERSIAL

3) ¿Cuándo está indicado el segundo raspado en caso de ETG persistente?

Respuesta:

Su indicación es sólo aceptable si el primero no fue adecuado. El rol del segundo raspado en reducir la necesidad de quimioterapia en este grupo de paciente es controversial. Una publicación, proveniente del Reino Unido, concluye que el segundo raspado redujo la necesidad de utilizar quimioterapia en el 60% de las pacientes con ETG persistente, en particular si el valor de hCG sub $\beta < 1500$ UI/ml, la enfermedad estaba limitada a la cavidad uterina y las pacientes fueron sometidas a un seguimiento estricto. Desafortunadamente, en otras áreas del mundo y especialmente en nuestro medio, aspectos como el cumplimiento del paciente y la disponibilidad y fiabilidad del seguimiento con hCG Sub β continúan siendo un problema. El segundo raspado, a pesar de ser un procedimiento generalmente seguro, no está exento de potenciales complicaciones que incluyen perforación, hemorragia, infección y adherencias uterinas. A pesar de la inquietud de los autores de dicho trabajo en relación a la terapia citotóxica, la intervención temprana con dosis bajas de Metotrexato y Actinomicina D se asocia con altas tasas de éxito en pacientes con ETG persistente con mínima toxicidad a largo plazo. En nuestro medio consideramos útil y segura la inducción temprana con monoquimioterapia en caso de ETG persistente.

Pregunta N° 4

4) ¿Cómo debe realizarse el seguimiento post evacuación de un Embarazo Molar?

Respuesta:

El seguimiento post evacuación de una EM (Mola parcial y completa) consiste en la determinación seriada de hCG sub β semanal hasta obtener 2 determinaciones negativas, luego continuar con un dosaje mensual hasta completar un periodo de 6 meses, especialmente en pacientes con antecedente de Mola completa.

El riesgo de desarrollar Neoplasia Trofoblástica Gestacional es 15% a 20% y 0,5% a 1% luego de la Mola completa y parcial, respectivamente.

PREGUNTA N° 5

5) ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG)?

Respuesta:

Para definir Neoplasia Trofoblástica Gestacional se utilizan los criterios de la FIGO (2000):

- ❖ Valores de hCG sub β progresivos crecientes (3 como mínimo) en 14 días $>10\%$.
- ❖ Valores de hCG sub β en plateau o meseta (4 como mínimo) en 21 días $\leq 10\%$.
- ❖ Histología de Coriocarcinoma.
- ❖ Ecografía intravaginal post –legrado.
- ❖ Si luego de 6 meses, la hCG persiste positiva aun cuando este en descenso.

PREGUNTA N° 6

6) ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico útiles para definir enfermedad metastásica?

Respuesta:

Los siguientes métodos de diagnóstico son considerados imprescindibles para el diagnóstico de enfermedad metastásica:

- ❖ Evaluación clínica: Especuloscopia minuciosa. Examen ginecológico.
- ❖ hCG sub β cuantitativa semanal.
- ❖ Rx. Tórax/TAC.
- ❖ Ecografía ginecológica transvaginal.
- ❖ TAC abdominopelviana.
- ❖ TAC o RMI de cerebro.
- ❖ Punción LCR: En pacientes con Score de ultra alto riesgo (≥ 13 puntos): TAC o RMI de cerebro negativa, con signos neurológicos sospechosos de metástasis o presunción de siembra miliar meníngea (se considera positiva cuando la relación hCG sub β LCR/ hCG sub β plasma $> 1/60$).

PREGUNTA N° 7

7) ¿Cuál es el sistema de clasificación pronóstica avalado por FIGO, OMS, ISSTD e ISGS?

Respuesta:

Sistema de clasificación con score pronóstico (FIGO, OMS, ISSTD e ISGS):

ESTADIO I:	Enfermedad limitada al útero.			
ESTADIO II:	Enfermedad extendida a los órganos pelvianos.			
ESTADIO III:	Enfermedad extendida a pulmón.			
ESTADIO IV:	Enfermedad a distancia			
SCORE				
	0	1	2	4
EDAD	Hasta 39 años	> 40 años	-	-
ANTECEDENTE DE EMBARAZO	Mola Hidatiforme	Aborto/Desconocido	Termino	-
INTERVALO DESDE FIN DE GESTA HASTA INICIO DE QUIMIOTERAPIA	4 meses	4 – 6 meses	7 – 12 meses	Mayor a 12 meses
VALOR DE hCG SUB β AL INICIO DEL TRATAMIENTO.	10^3	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	Mayor a 10^5
MAYOR TAMAÑO TUMORAL EN CM (INCLUYE TUMOR UTERINO)	-	3 – 5 cm	Mayor a 5 cm	-
N° DE METASTASIS	-	1 - 4	4 - 8	Más de 8
LUGAR DE METASTASIS	Pulmón Vagina	Riñón Bazo	Gastrointestinal	Cerebro Hígado
QUIMIOTERAPIA FALLIDA PREVIA	-	-	Simple droga	Dos o más drogas
BAJO RIESGO: 0 – 6 PUNTOS ALTO RIESGO: ≥ 7 ULTRA ALTO RIESGO: ≥ 13 Para Estadio se utilizan números romanos				

Pregunta N° 8

8) ¿Cuál considera que es el tratamiento de elección de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Bajo Riesgo (Score ≤ 6)?

Respuesta:

MONOQUIMIOTERAPIA (UN SOLO AGENTE)

1° línea: **METOTREXATO:**

❖ 1mg/kg. IM (Días 1-3-5-7) con rescate con Ac. Folínico 0,1 mg/Kg. (Días 2-4-6 y 8). El rescate con Ac. Folínico se realiza a las 30 hs de la aplicación de MTX IM.

2° línea: **ACTINOMICINA D**

❖ 5 días seguidos 9 – 13 μ g/Kg./IV (máxima 0,5 mg/día) cada 14 días.

La quimioterapia debe continuarse hasta que se negativice la hCG Sub β y luego se debe administrar 1 ciclo de consolidación.

Durante todo el tratamiento se debe monitorizar la respuesta con determinaciones de hCG Sub β semanal.

Se considera resistencia a la primera línea de tratamiento cuando la medición de hCG Sub β se encuentra en meseta, a lo largo de 3 determinaciones consecutivas o se eleva en 2 muestras consecutivas por más del 10% luego de completado el ciclo.

Se considera remisión cuando obtenemos 3 dosajes negativos sucesivos luego de la consolidación.

Pregunta N° 9

9) ¿Cuál considera es el tratamiento de elección de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo (Score ≥ 7)?

Respuesta:

POLIQUMIOTERAPIA (COMBINACION DE AGENTES)

Ocurre en alrededor del 4% de las pacientes luego del embarazo molar y es menos frecuente luego de otros embarazos.

❖ 1° línea: **EMA/CO** (Etoposido, Metotrexato, Actinomicina/Ciclofosfamida y Vincristina).

Día 1-8/15

➤ Día 1:

Etoposido 100mg/m² EV goteo de 1 hora.

Metotrexato 100 mg/m² EV goteo rápido.

Metotrexato 200 mg/m² EV goteo en 12 hs.

Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) EV en bolo.

➤ Día 2:

Leucovorina VO 15 mg cada 12 hs. por 48 hs. 4 comprimidos en total, después del inicio del goteo con Metorexato.

Etoposido 100 mg/m² EV en goteo de 1 hora.

Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) EV en bolo.

➤ Día 8:

Vincristina 1mg/m² EV en bolo.

Ciclofosfamida 600 mg/m² EV a goteo rápido.

Dado que el tratamiento es con intención curativa, es importante evitar demoras entre los ciclos. Si es necesario se debe recurrir a profilaxis de factores estimulantes de colonias luego del primer episodio de neutropenia.

Debe continuar hasta obtener dosajes negativos de hCG Sub β . Se deben administrar 3 ciclos de consolidación.

En la enfermedad metastásica, las imágenes pueden permanecer durante muchos meses, solo se debe tratar si aumenta el valor de hCG sub β .

Pregunta N° 10

10) ¿Cuál considera que es el tratamiento de elección para la NTG de Ultra Alto Riesgo (Score ≥ 13)?

Respuesta:

Según la sugerencia del consenso 2000, aquellas pacientes con Score ≥ 13 pueden ser tratadas de inicio con una modificación del esquema EMA/CO, en el cual se reemplaza Ciclofosfamida y Vincristina en el día 8 por Etoposido y Platino (EMA/PE, EMA/CE) y no se realiza la dosis del día 2 (One day). Muchos centros de referencia inician el tratamiento con EMA/CO y utilizan el EMA/PE como segunda línea.

❖ 1° línea: EMA/PE one day (Etoposido, Metotrexato, Actinomicina/Etoposido, Cisplatino)

Día 1-8/15

➤ Día 1:

Etoposido 100 mg/m² EV en goteo de 1 hora.

Metotrexato 300 mg/m² EV en goteo de 12 hs.
Actinomicina D 0,5 mg (1 ampolla) EV en bolo.

➤ Día 2:

Leucovorina VO 15 mg (1 comprimido) 24 hs después del inicio del goteo de Metotrexato y continua con 1 comprimido cada 12 hs. (4 tomas totales).

➤ Día 8:

Etopósido 150 mg/m² EV goteo de 1 hora.

Cisplatino 75 mg/m² EV goteo de 12 hs.

Este esquema debe realizarse en todos los casos con factores estimulantes de colonias desde el inicio los días 4, 5 y 6, 10 y 11 del ciclo.

Pregunta N°11

11) ¿Cuándo indicaría una histerectomía como tratamiento de la NTG?

Respuesta:

La histerectomía continúa siendo el tratamiento estándar para el tratamiento del Tumor del sitio Placentario limitado al útero. Debido a la reducida casuística, es difícil llegar a un acuerdo acerca de su manejo. La histerectomía no se recomienda como tratamiento de primera línea de la NTG. Sin embargo, puede ser considerada antes de la quimioterapia para NTG no metastásica, en pacientes con paridad cumplida.

La histerectomía como tratamiento coadyuvante a la quimioterapia podría plantearse en pacientes con enfermedad local, paridad cumplida y fármaco resistencia.

Pregunta N° 12

12) ¿Cuál considera es el rol de la radioterapia como tratamiento concurrente a la quimioterapia?

Respuesta:

La radioterapia puede aparecer como una opción para el tratamiento de las metástasis en SNC, concurrente con la quimioterapia. Su uso es aun controversial. En cerebro e hígado se puede utilizar como dosis hemostática.

Pregunta N°13

13) ¿Cómo se realiza la vigilancia en ETG?

Respuesta:

Luego de la normalización de hCG Sub β el seguimiento debería ser:

- ❖ BAJO RIESGO: mensualmente hasta los 12 meses
- ❖ ALTO RIESGO: mensualmente hasta los 18 meses

Para seguir la evolución de los niveles de hCG Sub β , es esencial que estas determinaciones se realizan con la misma técnica y de ser posible en el mismo laboratorio.

El riesgo de recaída se estima en un 3% y la mayoría ocurren dentro del primer año de seguimiento. La mayoría de las guías internacionales recomiendan:

- ❖ Monitoreo del valor de hCG Sub β semanal durante 6 semanas y continuar con determinaciones quincenales hasta los 6 meses.
- ❖ A partir del año continuar con determinaciones quincenales.
- ❖ Monitoreo durante el segundo año control mensual.
- ❖ Monitoreo durante el tercer año cada 2 meses.

- ❖ Monitoreo cada 3 meses el cuarto año.
- ❖ Monitoreo cada 4 meses el quinto año.
- ❖ Monitoreo continuo durante la vida reproductiva, mediante 2 determinaciones anuales.

Pregunta N° 14

14) ¿Qué método anticonceptivo se recomienda y cuánto tiempo lo indicaría en cada caso?

Respuesta:

Los anticonceptivos orales constituyen el método de elección. Es aconsejable evitar el embarazo hasta cumplir el primer año según de realizado el tratamiento.

Se recomienda realizar una ecografía temprana en caso de embarazo subsiguiente, estudio anatomopatológico de la placenta y control con dosaje de hCG sub β a las 6 semanas postparto.

Pregunta N° 15 - CONTROVERSIAL

15) ¿Cuándo se da el alta para embarazarse?

Respuesta:

En el caso de MHC se recomienda demorar en embarazo por 6 meses luego de normalizar la hCG.

En el caso de MHP no hay consenso si se permite nuevo embarazo inmediatamente después de normalizar la hCG.

Luego de la quimioterapia, en las NTG de bajo riesgo se recomienda un nuevo embarazo después de los 12 meses de normalizada la hCG Sub β y en las NTG de alto riesgo luego de los 18 meses. En caso de NTG de ultra alto riesgo no se recomienda el embarazo de por vida.

Pregunta N° 16

16) ¿Qué hacer en los casos de pacientes con más de dos embarazos molares?

Respuesta:

Para evitar un nuevo embarazo molar:

- ❖ La fertilización asistida con el diagnóstico genético pre-implantatorio.
- ❖ Ovodonación

Pregunta N° 17 - CONTROVERSIAL

17) ¿Quién tendría que manejar la ETG?

- a) Toco-ginecólogo.
- b) Ginecólogo Oncólogo.
- c) Oncólogo Clínico

Respuesta:

Grupo multidisciplinario con experiencia en manejo de enfermedad del trofoblasto.

Para un diagnóstico precoz, el tocoginecólogo tendría que estar formado para la etapa diagnóstica.

En las etapas de tratamiento y seguimiento, la presencia del Ginecólogo Oncólogo y del Oncólogo Clínico, especializados en esta patología es de fundamental importancia.

En el mundo desarrollado hay grupos de estudio sobre la neoplasia trofoblástica gestacional.

En el **Consenso Europeo de la Organización para el Tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica** no se llegó sobre lo siguiente:

- ❖ En MH no es necesario el diagnóstico de metástasis
- ❖ En MH parcial, el tiempo permitido para embarazarse es inmediatamente luego de negativizar la hCG

BIBLIOGRAFIA:

- Seckl MJ, Seblre NJ, Berkowitz RS.: Gestacional trophoblastic disease. Lancet 2010; 376: 717-729.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Clinical Practice: Molar pregnancy. N. Engl J Med. 2009; 360: 1629-1635.
- A. Andrijono, M Muhilal. Prevention of Post-Mole Malignant Trophoblastic Disease with Vitamin A. Asian Pacific J Cancer Prev, 11, 567-570.
- Van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, et al. : Early identification of resistance to first-line single agent methotrexate in patients with persistent disease. J Clin Oncol. 2006; 24: 52-58.
- Van Trommel NE, Thomas CMG, Massuger LFAG, Sweep FCGJ: Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): The need for univocal definition of PTD. Gynecol Oncol 2005;99:250– 1.
- Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al.: The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2004;95: 423–9.
- Donald P. Goldstein Elizabeth I.O. Garner Colleen M. Feltmate Ross S. Berkowitz Gynecologic Oncology 95 (2004) 421–422
- Tidy, J. A., A. M. Gillespie, N. Bright, C. R. Radstone, R. E. Coleman, and B. W. Hancock, 2000, Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy: Gynecol Oncol., v.78, p. 309-12.
- Mangili G, Lorusso D, Sechl M, et al.: Trophoblastic disease review for diagnosis and management. International Journal of Gynecological Cancer 2014; 24, 53: S109-S116.
- Seckl M, Seribe R, Fisher RA, et al.: Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 Sup.6: 139-150.
- Bolze PA, Attia J, Massardier J, et al.: Formalised consensus of the European Organization for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. European Journal of Cancer 2015, 51: 1725– 1731
- Asociación Argentina de Ginecología Oncológica: Guías Clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer genital femenino. Ed. Ascune 2013: 99-12