

Diagnóstico y manejo de la enfermedad trofoblástica gestacional: actualización 2021

[Hextán YS Ngan, Michael J. Seckl, Ross S. Berkowitz, yang xiang, francois golfier, Paradan K. Sekharan, Juan R. Lurain, Leon Massuger](#)

Publicado por primera vez: 20 de octubre de 2021

Diagnóstico y manejo de la trofoblastosis gestacional enfermedad: actualización

<https://doi.org/10.1002/ijgo.13877>

INFORME DE CÁNCER FIGO 2021

Resumen

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) surge de una placenta anormal y se compone de un espectro de trastornos premalignos a malignos. Se han observado cambios en la epidemiología de GTD en varios países. Además de la histología, los estudios de genética molecular pueden ayudar en la vía diagnóstica. La detección más temprana del embarazo molar por ultrasonido ha resultado en cambios en la presentación clínica y disminución de la morbilidad por evacuación uterina. El seguimiento con gonadotropina coriónica humana (hCG) es fundamental para el diagnóstico precoz de la neoplasia trofoblástica gestacional (GTN). La duración de la monitorización de hCG varía según el tipo histológico y la tasa de regresión. La GTN de bajo riesgo (estadios FIGO I-III: puntuación <7) se trata con quimioterapia de agente único, pero puede requerir agentes adicionales; aunque las puntuaciones de 5 a 6 se asocian con una mayor resistencia a los medicamentos, la supervivencia global se aproxima al 100%. La GTN de alto riesgo (estadios II-III de la FIGO: puntuación ≥ 7 y estadio IV) se trata con quimioterapia multifarmacológica, con o sin cirugía adyuvante para la extirpación de focos resistentes de la enfermedad o radioterapia para las metástasis cerebrales, y se logra una tasa de supervivencia de aproximadamente el 90%. La quimioterapia de inducción suave ayuda a reducir las muertes prematuras en pacientes con una gran carga tumoral, pero la mortalidad tardía aún ocurre por tumores recurrentes resistentes al tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es un grupo de condiciones poco comunes asociadas con el embarazo. Histológicamente, incluye la mola hidatiforme parcial premaligna (PHM) y la mola hidatiforme completa (CHM), así como la mola invasiva maligna, el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT) y el tumor trofoblástico epitelioide (ETT). Las últimas tres formas malignas pueden surgir después de cualquier tipo de embarazo y todas se conocen colectivamente como neoplasia trofoblástica gestacional (GTN). El espectro de GTD se ha ampliado recientemente para incluir también el nódulo del sitio placentario atípico (APSN), ya que entre el 10 % y el 15 % pueden coexistir o convertirse en PSTT/ETT. ¹Mientras que PSTT, ETT y APSN tienen una producción más variada de la hormona del embarazo, la gonadotropina coriónica humana (hCG), todas las demás formas de GTD producen esta hormona. De hecho, la hCG es un excelente biomarcador de la progresión de la

enfermedad, la respuesta y la vigilancia posterior al tratamiento. Por lo tanto, un nivel de hCG estancado o en aumento permite la detección temprana de la progresión de CHM y PHM a GTN que ocurre en 15%-20% y 0.5%-5% de los casos, respectivamente.^{2,3} El uso de este biomarcador junto con el desarrollo de terapias altamente efectivas ha transformado los resultados de supervivencia, de modo que hoy en día, casi todas las mujeres afectadas por GTN pueden esperar curarse si se manejan adecuadamente.

2 EPIDEMIOLOGÍA

Existen amplias variaciones en la incidencia informada de GTD, con frecuencias más altas informadas en Asia, Medio Oriente y África, lo que puede estar influenciado por las dificultades para obtener datos precisos.^{4,5} La incidencia de mola hidatiforme varía entre 0,57 y 2 por 1000 embarazos.²

Informes recientes de la República de Corea y Japón muestran que la incidencia de la mola hidatiforme se ha vuelto tan baja como la de Europa o los Estados Unidos.^{6,7} Los factores de riesgo establecidos para la mola completa son el embarazo en los extremos de la edad materna y el embarazo molar previo.⁸ En comparación con el riesgo del grupo de edad de 21 a 35 años, el riesgo de mola completa es casi el doble para las mujeres menores de 21 años y mayores de 35 años, y 7,5 veces mayor para las mujeres mayores de 40 años. Esto sugiere un mayor riesgo de gametogénesis anormal y fertilización del óvulo producido en los extremos de la edad reproductiva. El embarazo molar previo aumenta el riesgo a 10 veces para las molas completas esporádicas, mientras que el agrupamiento familiar y la mola recurrente es la regla en las molas recurrentes biparentales familiares debido a mutaciones de los genes *NLRP7* y *KHDC3L*.⁹

La incidencia informada de coriocarcinoma varía de 1 en 40 000 embarazos en América del Norte y Europa, a 9,2 y 3,3 por 40 000 embarazos en el sudeste asiático y Japón, respectivamente.²

3 GENÉTICA Y PATOLOGÍA

3.1 Embarazo molar

Macroscópicamente, la CHM consta de vellosidades hidrópicas a vesículas semitransparentes de tamaños variables con ausencia de placenta normal. La CHM temprana puede tener evidencia mínima o nula de vellosidades anormales.

Los diagnósticos diferenciales de CHM incluyen PHM, aborto hidrópico y gestación temprana no molar con hiperplasia trofoblástica florida. Histológicamente, la mola completa tiene formación de cisterna florida, proliferación trofoblástica y ausencia de partes fetales. Pueden observarse importantes atipias citológicas y figuras mitóticas. En el primer trimestre, las vellosidades de CHM pueden no estar marcadamente agrandadas, pero tienen una apariencia polipoide distintiva con cambios estromales vellosos anormales e hiperplasia trofoblástica de leve a moderada. Por el contrario, tales características histológicas son menos marcadas en la mola parcial y están presentes partes o células fetales.³ El aborto espontáneo hidrópico puede simular la apariencia de una mola parcial.

Un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p57 está codificado por el gen con impronta paterna y expresado por la madre y, por lo tanto, está ausente en los citotrofoblastos vellosos y las células estromales de CHM sin el genoma materno. Por el contrario, la PHM y las gestaciones anormales no molares con genoma materno tienen una fuerte tinción nuclear de p57, que puede usarse para excluir una mola completa. Sin embargo, p57 no puede diferenciar PHM de gestaciones no molares. La citogenética de CHM, PHM y aborto espontáneo hidrópico es diferente. Por lo general, CHM es diploide y tiene 46 cromosomas XX con ambos cromosomas X de origen paterno, mientras que PHM es triploide con origen genético materno y paterno. El aborto espontáneo hidrópico normalmente tiene 46, XX o XY de ambos padres.³ El genotipado de repetición en tándem corto (STR) de microsatélites permite un diagnóstico preciso de CHM y PHM al identificar la ausencia de contribución genética materna y triploidía diandrica, respectivamente.⁹

En raras ocasiones, los lunares invasivos y metastásicos pueden diagnosticarse mediante histerectomía o biopsia de una lesión metastásica.

3.2 Coriocarcinoma

Macroscópicamente, el tumor es voluminoso con áreas hemorrágicas y necróticas. Además del útero, se puede encontrar en las trompas, los ovarios, los pulmones, el hígado, el bazo, los riñones, el intestino o el cerebro.³

Histológicamente, el coriocarcinoma muestra ausencia de vellosidades coriónicas y presencia de trofoblastos y citotrofoblastos intermedios anormales, bordeados de sincitiotrofoblastos con áreas de necrosis y hemorragia. El análisis de genotipado puede identificar alelos paternos únicos y confirmar el coriocarcinoma o el origen de células germinales y el carcinoma somático con diferenciación trofoblástica.

3.3 Tumor trofoblástico del sitio placentario (PSTT)

Macroscópicamente, el PSTT aparece como masas nodulares de color blanco tostado a amarillo que varían de 1 a 10 cm (promedio de 5 cm) en el endometriometrio y la mitad de los casos invaden profundamente el miometrio. Histológicamente, el PSTT surge del trofoblasto intermedio mononuclear en el lado materno del lecho placentario. Las células tumorales tienen membranas nucleares irregulares, núcleos hipercromáticos y citoplasma denso eosinofílico a anfófilico. La mayoría de los tumores tienen un recuento mitótico bajo. Las vellosidades coriónicas están ausentes. Las células tumorales expresan de forma difusa lactógeno placentario humano (hPL), MUC-4, HSD3B1, HLA-G y Mel-CAM (CD146). La expresión de hCG e inhibina es focal. El índice de proliferación generalmente aumenta, con Ki67 expresado en 10% a 30% de las células, más alto que el de la reacción benigna exagerada del sitio placentario.^{3,10} El PSTT muestra desequilibrios genéticos raros.

3.4 Tumor trofoblástico epitelióide (TET)

Macroscópicamente, el tumor aparece como nódulos discretos de color blanco-canela a marrón o masas hemorrágicas quísticas que invaden profundamente los tejidos circundantes. Casi la mitad surgen en el cuello uterino o en el segmento inferior del útero y algunos en el fundus y el ligamento ancho.

Histológicamente, el ETT surge del trofoblasto intermedio de tipo coriónico. Islas de células trofoblásticas intermedias relativamente uniformes con una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico a claro y núcleos redondos están rodeadas de necrosis extensa y asociadas con una matriz de tipo hialino. A menudo se presenta necrosis extensa o "geográfica". El ETT puede coexistir con otras neoplasias trofoblásticas. El índice de proliferación Ki67 es superior al 10%. El ETT puede imitar el coriocarcinoma (especialmente después de la quimioterapia), el PSTT y el carcinoma de células escamosas del cuello uterino.¹⁰

4 PRESENTACIÓN CLÍNICA, INVESTIGACIONES Y DIAGNÓSTICO

4.1 Embarazo molar

Las pacientes suelen presentar sangrado vaginal en el segundo trimestre. Como el diagnóstico a menudo se realiza en el primer trimestre con un examen de ultrasonido, las complicaciones como la hiperémesis gravídica, la preeclampsia y el hipertiroidismo son cada vez menos comunes. Si hay paso vaginal del producto gestacional, se pueden ver vesículas.

Rara vez se observa la típica apariencia de panal de abeja de una mola completa, especialmente en el primer trimestre. Típicamente, hay ausencia de partes fetales y apariencia quística de la placenta. Por lo tanto, los embarazos molares deben diagnosticarse en el examen histológico después de la evacuación por un aborto espontáneo o sospecha de embarazo molar.

4.2 Neoplasia trofoblástica gestacional

La GTN posmolar generalmente se diagnostica mediante vigilancia de hCG sin síntomas. En la reunión del Comité de Oncología Ginecológica de FIGO en 2000, se acordó la definición de GTN posmolar basada en los cambios del nivel de hCG, la histología y las investigaciones específicas (Cuadro 1 y 2).¹¹

Recuadro 1. Criterios FIGO para el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional posmolar

- When the plateau of hCG lasts for four measurements over a period of 3 weeks or longer; that is, days 1, 7, 14, 21.
- When there is a rise in hCG for three consecutive weekly measurements over at least a period of 2 weeks or more; days 1, 7, 14.
- If there is a histologic diagnosis of choriocarcinoma.

Abbreviation: hCG, human chorionic gonadotropin.

Recuadro 2. Herramientas para la investigación de la neoplasia trofoblástica gestacional

- Chest X-ray is appropriate to diagnose lung metastases and can be used for counting the number of lung metastases to evaluate the risk score. Lung CT may not be used in the risk score.
- Liver metastases may be diagnosed by ultrasound or CT scanning.
- Brain metastases may be diagnosed by MRI or CT scanning.

4.3 Monitoreo de gonadotropina coriónica humana

Para el control de la GTN, se debe utilizar, cuando sea posible, un ensayo de hCG que pueda detectar todas las formas de hCG, incluidas la beta-hCG, la hCG central, la hCG C-terminal, la beta libre de mellas, la beta central y, preferiblemente, las formas hiperglucosiladas. Un nivel de hCG persistentemente bajo necesita un control continuo, ya que algunos pueden progresar a GTN con niveles de hCG en aumento.^{12, 13} Para excluir un resultado falso positivo, se puede volver a realizar la prueba con otro kit de ensayo o se puede usar una prueba de hCG en orina.

4.4 Neoplasia trofoblástica gestacional después de un embarazo no molar

Como solo alrededor del 50% de la GTN sigue a un embarazo molar, el resto puede ocurrir después de un aborto espontáneo, un embarazo ectópico o un embarazo a término. Además del sangrado vaginal anormal posparto, otras presentaciones clínicas pueden incluir sangrado de sitios metastásicos como el hígado, el bazo, los intestinos, los pulmones o el cerebro, síntomas pulmonares y signos neurológicos de metástasis en la columna o el cerebro.² La GTN debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con presentaciones inusuales y la hCG sérica debe realizarse como parte del estudio de dichos pacientes.

5 TRATAMIENTO

5.1 Embarazo molar

La evacuación por succión y legrado, idealmente realizados bajo guía ecográfica, es el método preferido de evacuación de un embarazo molar independientemente del tamaño uterino si se desea mantener la fertilidad. Se recomienda utilizar una cánula de succión de 12 a 14 mm y que se puede iniciar una infusión de oxitocina intravenosa al inicio del legrado por succión y continuar durante varias horas después de la operación para mejorar la contractilidad uterina y disminuir la pérdida de sangre. Debido a que el riesgo de sangrado aumenta con el tamaño del útero, la sangre para transfusión debe estar disponible cuando el útero tiene más de 16 semanas de gestación. La inmunoglobulina Rh debe administrarse a mujeres Rh negativas en el momento de la evacuación molar, ya que el factor RhD se expresa en el trofoblasto. Uso juicioso de equipos y técnicas de evacuación apropiados, acceso a hemoderivados, el monitoreo intraoperatorio cuidadoso y el reconocimiento temprano y la corrección de las complicaciones dan como resultado mejores resultados. Si no hay sangrado persistente, generalmente no se necesita una segunda evacuación.^{2, 3, 8}

La histerectomía es una alternativa al legrado por aspiración si se ha completado la procreación. Además de evacuar el embarazo molar, la histerectomía brinda esterilización permanente y disminuye la necesidad de quimioterapia subsiguiente al eliminar el riesgo de invasión miometrial local como causa de enfermedad persistente.¹⁴ La inducción médica del trabajo de parto y la histerotomía no se recomiendan para la evacuación molar, ya que estos métodos aumentan la morbilidad materna y el desarrollo de GTN posmolar que requiere quimioterapia.¹⁵

La administración profiláctica de quimioterapia con metotrexato o actinomicina D en el momento de la evacuación molar o inmediatamente después se relaciona con una reducción en la incidencia de GTN posmolar a 3 a 8%. Sin embargo, debe limitarse a situaciones especiales en las que el riesgo de GTN posmolar es mucho mayor de lo normal o en las que no es posible un seguimiento adecuado de la hCG.¹⁶

El control de hCG de seguimiento cada 1 a 2 semanas es esencial para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la GTN posmolar. Por otro lado, la GTN posmolar rara vez ocurre después del retorno espontáneo de los niveles de hCG a la normalidad, lo que permite un período de seguimiento más corto para la mayoría de las mujeres. Por lo tanto, se recomienda una sola medición de hCG normal confirmatoria adicional 1 mes después de la primera normalización de hCG para un PHM y se deben obtener mediciones mensuales de hCG durante solo 6 meses después de la normalización de hCG para un CHM.¹⁷ No está indicada la interrupción del embarazo si se produce un embarazo accidental durante la vigilancia después de que el nivel de hCG haya vuelto a la normalidad. Además, los datos ahora muestran que es seguro recomendar anticonceptivos orales.¹⁸

El riesgo de recurrencia en un embarazo posterior es bajo (0,6% a 2%) después de un embarazo molar, aunque es mucho mayor después de embarazos molares consecutivos.¹⁹ Se han informado mutaciones en *NLRP7* y *KHDC3L* en mujeres con embarazo molar recurrente.⁹

5.2 Coexistencia de embarazo normal con mola

El embarazo molar rara vez coexiste con un embarazo normal. El diagnóstico se suele hacer por ecografía. Aunque existe un alto riesgo de aborto espontáneo, alrededor del 40% al 60% dan como resultado nacimientos vivos. El riesgo de GTN en el embarazo molar y normal coexistentes en comparación con el embarazo molar único aumenta del 15% al 20% al 27% al 46%. En ausencia de complicaciones y hallazgos genéticos y ecográficos normales, se puede continuar con el embarazo.²⁰⁻²²

5.3 Neoplasia trofoblástica gestacional

El tratamiento de GTN es generalmente por quimioterapia. El mejor régimen depende del estadio y la clasificación. En la estadificación y clasificación FIGO de 2000 (Tablas [1](#) y [2](#)), una puntuación de riesgo de 6 o menos se clasifica como de bajo riesgo y por encima de 6 se considera de alto riesgo.

TABLA 1. Estadificación y clasificación de la FIGO para la neoplasia trofoblástica gestacional

escenario FIGO	Descripción
yo	Tumores trofoblásticos gestacionales estrictamente confinados al cuerpo uterino
II	Tumores trofoblásticos gestacionales que se extienden a los anexos o a la vagina, pero limitados a las estructuras genitales
tercero	Tumores trofoblásticos gestacionales que se extienden a los pulmones, con o sin compromiso del tracto genital
IV	Todos los demás sitios metastásicos

TABLA 2. Sistema de puntuación de la Organización Mundial de la Salud basado en factores pronósticos modificado como puntuación FIGO

Puntuación FIGO	0	1	2	4
Edad	<40	>40	–	–
embarazo antecedente	Topo	Aborto	Término	
Intervalo desde embarazo índice, meses	<4	4–6	7–12	>12
Pretratamiento hCG mIU/ml	<10 ³	>10 ³ – 10 ⁴	>10 ⁴ –10 ⁵	>10 ⁵
Tamaño del tumor más grande, incluido el útero ^a , cm	–	3–4	≥5	–
Sitio de metástasis, incluido el útero.	Pulmón	bazo, riñón	Tracto gastrointestinal	cerebro, hígado
Número de metástasis identificadas	–	1–4	5–8	>8
Quimioterapia anterior fallida	–	–	Droga única	Dos o más drogas

- Para estadificar y asignar una puntuación de factor de riesgo, el diagnóstico de un paciente se asigna a una Etapa representada por un número romano I, II, III o IV. A continuación, se separa con dos puntos de la suma de todas las puntuaciones de los factores de riesgo reales expresadas en números arábigos, por ejemplo, Etapa II: 4, Etapa IV: 9. Esta Etapa y la puntuación se asignarán a cada paciente.
- ^a Tamaño del tumor en el útero.

5.3.1 Neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo

Los pacientes con GTN de bajo riesgo deben ser tratados con uno de los protocolos de metotrexato o actinomicina D como agente único que se enumeran en el Cuadro 3. La revisión Cochrane de 2016, que incluyó a 667 pacientes en siete ensayos controlados aleatorios, mostró que la actinomicina D probablemente tenga más probabilidades de lograr una cura primaria (riesgo relativo [RR] 0,65; IC del 95 %, 0,57-0,75) que el metotrexato,²³ y el primer Es probable que el metotrexato de línea falle más que el tratamiento con actinomicina D (RR 3,55; IC del 95 %, 1,81-6,95).

Cuadro 3. Regímenes de quimioterapia de agente único de primera línea para la neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo

- MTX-FA 8-day regimen (50 mg MTX intramuscularly on days 1, 3, 5, 7 with folinic acid 15 mg orally 24 h after MTX on days 2, 4, 6, 8); repeat every 2 weeks.
- MTX 0.4 mg/kg (max. 25 mg) intravenously or intramuscularly for 5 days every 2 weeks.
- Actinomycin D pulse 1.25 mg/m² intravenously every 2 weeks.
- Actinomycin D 0.5 mg intravenously for 5 days every 2 weeks.
- Others: MTX 30–50 mg/m² intramuscularly weekly, MTX 300 mg/m² infusion every 2 weeks.

Abbreviation: MTX-FA, methotrexate–folinic acid.

La quimioterapia debe cambiarse al agente único alternativo si ha habido una buena respuesta al primer agente pero el nivel de hCG se estabiliza o aumenta durante el tratamiento, o si la toxicidad impide una dosis o frecuencia de tratamiento adecuadas. Los estudios demostraron que el cambio a actinomicina D como agente único desde metotrexato como agente único brinda una buena tasa de respuesta de entre 76 % y 87 % en pacientes con niveles de hCG relativamente bajos.^{3, 24-26} La posibilidad de un tratamiento curativo está fuertemente relacionada con el nivel de hCG en el momento en que comienza la actinomicina D como agente único. Dado que hay actualizaciones continuas sobre el nivel de corte en función de los datos en evolución, los médicos deben consultar las pautas locales de vez en cuando. De lo contrario, se deben considerar múltiples agentes.

La tasa de respuesta completa para avelumab como tratamiento de segunda línea para pacientes de bajo riesgo que fracasaron con metotrexato es solo del 53 %, decepcionantemente más baja

que la quimioterapia de segunda línea con actinomicina D, y no se recomienda como tratamiento estándar de rescate en casos de bajo riesgo.²⁷

La puntuación de riesgo más alta de 5 a 6 y el diagnóstico clinicopatológico de coriocarcinoma se relacionan con un mayor riesgo de resistencia a la quimioterapia con un solo agente. Se puede considerar la reducción del umbral para el uso de quimioterapia con agentes múltiples en estos pacientes de bajo riesgo.

En la enfermedad de bajo riesgo, aunque la histerectomía es una opción para pacientes seleccionadas que han cumplido su deseo de tener un hijo, ^{seguirá} siendo necesaria la quimioterapia posoperatoria y la monitorización de hCG, de forma similar a las pacientes tratadas exclusivamente con quimioterapia. Como resultado, la histerectomía no es muy recomendable.

Después de que el nivel de hCG haya vuelto a la normalidad, la consolidación con 2 o 3 ciclos más de quimioterapia disminuirá la probabilidad de recurrencia. La tasa general de remisión completa es cercana al 100%.^{3, 29}

5.3.2 Neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo

Los regímenes de quimioterapia con agentes múltiples se usan para tratar la GTN de alto riesgo. El más utilizado es EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina) (tabla 3), aunque la revisión de la base de datos Cochrane no logró concluir qué combinación era la mejor.³⁰ Alrededor del 20% de los pacientes no logran una respuesta completa con la terapia EMA-CO, pero la mayoría se puede salvar con terapia adicional; las tasas de supervivencia general para los pacientes con GTN de alto riesgo ahora alcanzan el 95 %. A continuación se analizan una serie de características adversas que predicen peores resultados, incluidas las metástasis hepáticas y/o cerebrales^{31, 32} y el tratamiento de estos pacientes junto con tratamientos de rescate.

TABLA 3. Quimioterapia con EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina)

Regímenes	
Régimen 1	
Día 1	
etopósido	Infusión intravenosa de 100 mg/m ² durante 30 min
Actinomicina D	Bolo intravenoso de 0,5 mg
metotrexato	Bolo intravenoso de 100 mg/m ² Infusión intravenosa de 200 mg/m ² durante 12 h
Día 2	
etopósido	Infusión intravenosa de 100 mg/m ² durante 30 min
Actinomicina-D	Bolo intravenoso de 0,5 mg
Rescate de ácido folínico	15 mg por vía intramuscular u oral cada 12 h por cuatro dosis (a partir de las 24 h de iniciada la infusión de metotrexato)

Regímenes

Régimen 2

Día 8

vincristina Bolo intravenoso de 1 mg/m² (máximo 2 mg)

ciclofosfamida Infusión intravenosa de 600 mg/m² durante 30 min

Los dos regímenes se alternan cada semana.

5.3.3 Neoplasia trofoblástica gestacional de ultra alto riesgo y tratamiento de rescate

Entre el grupo de alto riesgo según lo definido por la estadificación y la clasificación FIGO, un subgrupo con una puntuación de 13 o más, así como pacientes con metástasis hepáticas, cerebrales o extensas, obtienen malos resultados cuando se tratan con quimioterapia de primera línea con múltiples agentes. Otros han informado hallazgos similares.³³

Para aquellos con una enfermedad masiva, comenzar con la quimioterapia estándar puede causar un colapso repentino del tumor con hemorragia grave, acidosis metabólica, mielosupresión, septicemia e insuficiencia orgánica múltiple, todo lo cual puede provocar una muerte prematura. Para evitar esto, parece lógico el uso de quimioterapia suave inicial en lugar de dosis completa. De hecho, la inducción de 100 mg/m² de etopósido y 20 mg/m² de cisplatino en los días 1 y 2, repetidos semanalmente durante 1 a 3 semanas antes de comenzar la quimioterapia normal, parece haber eliminado las muertes tempranas en una serie,³⁴ con resultados prometedores ahora informados por otros.³³

Para aquellos pacientes con metástasis hepáticas, con o sin metástasis cerebrales, o una puntuación de riesgo muy alto, EP (etopósido y platino)/EMA u otro régimen de quimioterapia más intensivo (Cuadro 4), en lugar de EMA-CO, puede producir una mejor respuesta y resultado.³¹ Para estos pacientes de alto riesgo, se debe considerar una consolidación más prolongada con cuatro ciclos de quimioterapia.

Recuadro 4. Terapias de rescate

- EP-EMA (etoposide, cisplatin, etoposide, methotrexate and actinomycin-D).
- TP/TE (paclitaxel, cisplatin/paclitaxel, etoposide).
- MBE (methotrexate, bleomycin, etoposide).
- VIP or ICE (etoposide, ifosfamide, and cisplatin or carboplatin).
- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin).
- FA (5-fluorouracil, actinomycin-D).
- FAEV (floxuridine, actinomycin-D, etoposide, vincristine).
- High-dose chemotherapy with autologous bone marrow or stem cell transplant.
- Immunotherapy with pembrolizumab.

En pacientes con metástasis cerebrales, un aumento en la infusión de metotrexato a 1 g/m² ayudará a que el fármaco cruce la barrera hematoencefálica y en algunos centros se pueden usar 12,5 mg de metotrexato intratecal. Esto puede administrarse en el momento de la CO cuando se usa EMA-CO, o con la EP en el régimen EP/EMA. Algunos centros pueden administrar 3000 cGy de radioterapia de todo el cerebro en fracciones diarias de 200 cGy simultáneamente con quimioterapia o usar radiación estereotáctica o con bisturí de rayos gamma para tratar metástasis cerebrales existentes o residuales después de la quimioterapia.³⁵ Los pacientes con resistencia a EMA-CO se salvan en su mayoría con paclitaxel y etopósido alternando con paclitaxel y cisplatino (TE/TP) o con EP/EMA. En China, el régimen FAEV basado en 5FU también es un tratamiento de rescate eficaz. Cuando hay resistencia a EP/EMA o TE/TP, las opciones incluyen otros regímenes de quimioterapia estándar o de dosis alta con apoyo de células madre periféricas autólogas³⁶ (Cuadro 4). Un trabajo reciente sugiere que las inmunoterapias de punto de control como el pembrolizumab también pueden salvar a las mujeres y evitarles la toxicidad de la quimioterapia en dosis altas.³⁷ Finalmente, el rescate quirúrgico no debe pasarse por alto.

5.4 Papel de la cirugía

La cirugía puede tener un papel importante en el manejo de la GTN. La histerectomía se puede considerar en el sangrado uterino no controlado, aunque a menudo se puede evitar con el uso de embolización de la arteria uterina. La histerectomía abdominal mínimamente invasiva versus abierta en pacientes con GTD parece tener resultados oncológicos comparables con menos pérdida de sangre y estancia hospitalaria más corta.⁵ La laparotomía puede ser necesaria para detener el sangrado en órganos como el hígado, el tracto gastrointestinal, los riñones y el bazo. Se necesita neurocirugía si hay sangrado en el cerebro o aumento de la presión intracraneal. La resección de un tumor farmacorresistente aislado también puede ser curativa.^{4, 13}

5.5 Papel de la radioterapia

La radioterapia tiene un papel limitado en la GTN, excepto en el tratamiento de metástasis cerebrales, aunque su eficacia en comparación con el metotrexato intratecal es controvertida.^{4, 13}

5.6 PSTT/ETT

Tanto el PSTT como el ETT son menos sensibles a la quimioterapia que el coriocarcinoma. La histerectomía es el modo primario de tratamiento en la mayoría de los casos y la cirugía también juega un papel importante en la enfermedad metastásica, como la resección de una metástasis pulmonar solitaria. Si se desea preservar la fertilidad, especialmente en una lesión localizada, se puede considerar un tratamiento conservador como el legrado uterino, la resección histeroscópica y la quimioterapia.³⁸ La preservación de la fertilidad no es adecuada en lesiones difusas. En etapa avanzada, se puede considerar EP-EMA o TE/TP. El intervalo desde el antecedente de embarazo de más de 48 meses y/o la enfermedad en estadio IV parecen ser los factores pronósticos adversos más significativos. Tales individuos requieren terapias experimentales adicionales.³⁹

5.7 Seguimiento

Después del tratamiento de una GTN, el control de hCG de seguimiento cada mes durante al menos 12 meses es esencial para la vigilancia de la recaída. Se debe utilizar un método anticonceptivo fiable durante todo este período.

La fertilidad futura, el embarazo y la descendencia no se ven afectados, aunque algunos pacientes pueden necesitar asesoramiento psicosocial y sexual.

6 ESTABLECIMIENTO DE UN CENTRO GTD (NACIONAL)

Se necesita atención centralizada para el manejo óptimo de una enfermedad rara como GTD. Sin algún tipo de centralización, las decisiones de tratamiento serán inconsistentes. La gestión

centralizada puede variar desde solo la monitorización central de hCG con consejos de tratamiento dados hasta la derivación completa del paciente al centro. Crear un centro no es fácil y requiere mucho tiempo y dedicación. Comienza compartiendo la idea con colegas y promoviéndola en reuniones nacionales. Asegúrese de contar con el apoyo del organismo rector nacional de obstetricia y ginecología. Crear un equipo multidisciplinario de ginecología, oncología ginecológica, oncología médica, patología, matronas, enfermeras y el laboratorio de hCG. Trabajar con un modelo claro de atención. Cree una guía clínica, cree una base de datos, desarrolle un sitio web y asegúrese de estar utilizando un sistema de análisis de hCG adecuado. Establecer una conexión con otros centros a través de las sociedades internacionales: la Sociedad Internacional para el Estudio de Enfermedades Trofoblásticas (ISSTD) o la Organización Europea para el Tratamiento de Enfermedades Trofoblásticas (EOTTD). Trate de establecer una revisión central de patología para toda la región. Se necesitará alguna forma de financiamiento anual para que el centro desarrolle y mantenga una base de datos, un sitio web, información para pacientes, material de lectura y personal de enfermería, y para permitir presentaciones en reuniones nacionales.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13877>

PDF: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.13877>

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

Cada autor contribuyó a escribir diferentes secciones del artículo, así como a la evaluación crítica de todo el artículo.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este capítulo actualiza la información publicada en FIGO Cancer Report 2018 (Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnostic and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* . 2018;143 Suplemento 2:79–85).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

REFERENCIAS

1. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ.

Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34:152-158.

2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational tropho-

- blastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:531-539.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376:717-729.
 4. Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, eds. *Gestational Trophoblastic Disease.* 4th ed. ISSTD website; 2015. <https://isstd.org/membership-isstd-2020/gtd-book>
 5. Sugrue R, Foley O, Elias KM, et al. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2021;160:445-449.
 6. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. *PeerJ.* 2019;20(7):e6490.
 7. Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:7-10.
 8. Lurain JR. Hydatidiform mole: recognition and management. *Contemporary OB/GYN Journal.* 2019;64(03).
 9. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;S1521-6934(21):00011.
 10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours.* WHO Classification of Tumours, 5th ed. IARC; 2020.
 11. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83(Suppl 1):175-177.
 12. Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta.* 2010;31:653-664.

13. Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(Suppl 2):S130-S136.
14. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3 Pt 1):309-312.
15. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:13.
16. Wang Q, Fu J, Hu L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD007289.
17. Coyle C, Short D, Jackson L, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecol Oncol.* 2018;148:254-257.
18. Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:579-585.
19. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG.* 2003;110:22-26.
20. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002;359:2165-2166.
21. Lin LH, Maestá I, Braga A, et al. Multiple pregnancies with complete

mole and coexisting normal fetus in North and South America: a retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol.* 2017;145:88-95.

22. Zilberman Sharon N, Maymon R, Melcer Y, Jauniaux E. Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020;127:1450-1457.

23. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7(7):CD007102.

24. Prouvot C, Golfier F, Massardier J, et al. Efficacy and safety of second-line 5-day dactinomycin in case of methotrexate failure for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:1038-1044.

25. Hoeijmakers YM, Sweep F, Lok C, Ottevanger PB. Risk factors for second-line dactinomycin failure after methotrexate treatment for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective study. *BJOG.* 2020;127:1139-1145.

26. Wu X, Qin J, Shen T, et al. The 16-year experience in treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients with failed primary methotrexate chemotherapy. *J Gynecol Oncol.* 2020;31:e36.

NGAN et al. | 93

27. Lurain JR, Schink JC. Immunotherapy versus chemotherapy for methotrexate-resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Clin Oncol.* 2020;38:4349-4350.

28. Bolze P-A, Mathe M, Hajri T, et al. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. *Gynecol Oncol.* 2018;150:282-287.

29. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and

management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:11-18.

30. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD008891.

31. Ahamed E, Short D, North B, Savage PM, Seckl MJ. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *J Reprod Med.* 2012;57:262-269.

32. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47:465-471.

33. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(390):e1-e8.

34. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, et al. EMA/CO for High-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:280-286.

35. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med.* 2012;57:288-292.

36. Frijstein MM, Lok C, Short D, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer.* 2019;109:162-171.

37. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet.* 2017;390:2343-2345.

38. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;142:102-108.

39. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer.* 2019;120:587-594.

How to cite this article: Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.*

2021;155(Suppl. 1):86–93. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13877>