

## TRABAJOS DE INVESTIGACION

### ENFERMEDAD TROFOBLASTICA

#### Experiencia de veinte años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Andrés Solidoro \*, Carlos Castellano \*\*, Oscar Barriga \*, Ricardo Galdós \*, Jorge Otero \*\*, Jorge Loyola \*\*, Luis Casanova \*\*, Carlos Vallejos \*\*.

#### RESUMEN

Entre los años 1962 y 1980, los departamentos de Ginecología y Oncología Médica del INEN han manejado 170 casos de Enfermedad Trofoblástica. Todas las pacientes tenían evidencia clínica y/o radiológica así como hormonal de actividad de la enfermedad; evidencia histopatológica fue obtenida cuando la enfermedad era accesible a la biopsia. La mitad de los pacientes están en la tercera década de la vida, y la cuarta parte en la cuarta década; el 8 por ciento tenía menos de 20 años de edad. Sólo el 27 por ciento de casos tenía menos de 3 meses de tiempo de enfermedad; en el 21 por ciento de casos el tiempo de enfermedad fue mayor de un año. El 64.7% de casos tenía antecedentes de mola, y el 20 por ciento de aborto; en el 10% de casos de antecedente fue parto normal. Sólo 110 pacientes (64.75%) presentaron evidencia de enfermedad pelviana a la admisión; en 35% de casos no se encontró evidencia de enfermedad en la pélvis. El 55% de casos presentó metástasis pulmonar, y el 20% metástasis vulvo-vaginal; metástasis intestinal, hepática o cerebral se vió en 6.5 por ciento de casos. El 30 por ciento de pacientes tenía más de 100,000 UI de ganadotrofina coriónica en orina de 24 horas, el 29% tenía de 10,000 a 100,000 y el 8.8% tenía menos de 500 UI, el restante 32 por ciento tenía entre 500 y 10,000 UI. El 29.4% (50 pts.) tuvieron ETGNM, y el 70 por ciento (120 casos) tuvieron E. Trofoblástica Gestacional Metastásica; de estos últimos, 90 reunían criterios de alto riesgo. Las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica, y con enfermedad metastásica de bajo riesgo fueron tratadas con agente único Methotrexate y/o Actinomicina D en forma intermitente; el 100 por ciento de las enfermas del primer grupo y el 80 por ciento de las del segundo grupo alcanzó regresión completa de la enfermedad. 50/90 pacientes con ETGMAR fueron tratadas con agente único (MTX o/y Act. D), 25 recibieron QT alterna secuencial, y 15 no recibieron tratamiento, 20/50 (40%) de las tratadas con agentes y 11/25 (44%) de las tratadas con QT combinada alcanzaron RC. Sesentaitres de las 170 pacientes están vivas y sin evidencia de enfermedad por tres o más años, y cincuenta enfermas viven sin evidencia de enfermedad por cinco o más años. La metástasis cerebral tiene el más ominoso significado pronóstico, ya que ninguna de las 27 pacientes (15.88) que la presentaron en algún momento de la evolución, sobrevivió más de 6 meses a la enfermedad. Veinte de las pacientes curadas ha presentado una o más gestaciones llevadas a término y con parto normal; ninguno de los hijos nacidos presentó anomalía detectable.

#### SUMMARY

One hundred and seventy patients with trophoblastic disease have been studied and treated by the departments of Gynecology and Medical Oncology at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in Lima. All patients had clinical and/or radiological, as well as hormonal evidence of disease; histolo-

\* Jefe del Departamento de Medicina, el Departamento de Ginecología.

\*\* Jefe del Departamento de Ginecología, el Departamento de Medicina.

Trabajo publicado con autorización de: ACTA MÉDICA PERUANA y sus autores.

gical diagnosis was made whenever a biopsy was possible. Half patients were in the third decade of life, and 25 per cent of cases in the fourth; eight per cent of patients were less than 20 years old. Duration of disease was less than 3 months in 27 per cent of cases a longer than 1 year 21 per cent of them.

A past history of hydatiform mole was obtained in 64.7 per cent of cases, and of abortion in 20 per cent; a life birth was the obstetric antecedent in ten per cent of patients. One hundred and ten (64.7%) cases had pelvic disease; 55 per cent had pulmonary metastases, and 20 per cent had metastatic disease at the vagina and/or vulvae; 6.5 per cent had metastatic cerebral or intestinal disease. Human chorionic gonadotropin dosage revealed more than 100,000 IU/L. in 30 per cent of patients 29 patients had HCG titres from 10,000 to 99,000, and 32 per cent of patients from 500 IU to 10,000 IU. Fifty cases (29.4%) presented with no metastases at all, and 120 (70%) had metastatic disease; 90 of these patients met criteriae for high risk metastatic trophoblastic disease.

Patients with non-metastatic disease, and low risk metastatic cases were treated with single agent (Methotrexate and/or Actinomycin D) chemotherapy; all the patients with non-metastatic disease responded with complete remission of disease; 83 per cent of patients who had low risk metastatic disease achieved a complete remission. Fifty out of 90 patients with high risk trophoblastic metastatic disease were treated with single agent-Methotrexate and/or Actinomycin D.; 25 patients received alternate sequential chemotherapy, and fifteen patients did not receive treatment. Forty per cent (20/50) of the patients treat with single agent, and 44 per cent (11/25) of the patients treated with alternate sequential chemotherapy, achieved a complete remission.

Sixty three out of all the 170 patients with trophoblastic disease admitted to our hospital are alive for three or more years with no evidence of disease; thirty per cent (51 patients) are living free of disease for five or more years.

Brain metastases have an ominous prognostic significance; all of the 27 patients who presented this condition (15.88%) died before six months of the diagnosis. Twenty of the patients who are in complete remission have had one or more pregnancies after chemotherapy was discontinued, and have delivered normal children.

## INTRODUCCION

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional, coriocarcinoma y tumores del trofoblasto, es única entre las enfermedades neoplásicas. Es única porque es un tumor materno que tiene 50 por ciento de antígenos paternos, lo que la convierte en un tumor alogénico expuesto como tal a la acción vigilante de los mecanismos inmunológicos de rechazo. Es también única porque es una neoplasia productora de Gonadotropina Coriónica, sustancia hormonal dosable en sangre y orina con un grado de sensibilidad y especificidad que lo convierten en el marcador biológico ideal de un tumor. Es finalmente única porque puede ser curada con sustancias químicas en una importante proporción de casos. El Coriocarcinoma gestacional o enfermedad Trofoblástica gestacional debe ser claramente diferenciado del coriocarcinoma no gestacional. Este último es un tumor singénico o autólogo que se inicia en testículos u ovarios, y también en tejidos extragonadales como mediastino, pulmón, retroperitoneo, vejiga (14).

El antecedente obstétrico de la enfermedad trofo-

blástica gestacional, embarazo molar en la mitad de los casos; aborto en la cuarta parte de los casos; parto normal en la quinta parte de los casos, y embarazo ectópico en el porcentaje restante. Los embarazos molares tienen una incidencia de 1: 2,000 gestaciones en USA, y de 1. 200 gestaciones en las Filipinas y en todo el Sudeste Asiático. Esta tremenda incidencia de mola, claramente ligada a factores geográficos y probablemente raciales, no tiene aún una explicación convincente (10).

El antecedente obstétrico que determina el riesgo más elevado de enfermedad trofoblástica es el embarazo molar. El año 1959 la Dra. Delfs hizo el seguimiento de 119 mujeres que abortaron mola, mediante dosajes seriados de GTC; encontró que a los 10 días del aborto molar la GTC estaba elevada en todas las pacientes; a los 60 días se había negativizado en el 75 por ciento de ellas, y que después de 90-240 no se había normalizado en el 10 por ciento de los casos; en estas pacientes se demostró Enfermedad Trofoblástica maligna. Estudios posteriores han concluido que

alrededor de 20 por ciento de las mujeres que han tenido mola, presentarán enfermedad trofoblástica (2).

Hasta ahora no ha sido posible determinar las características histológicas de la mola que estarían relacionadas con su potencial maligno, y de esta manera indentificar a las pacientes que deberían recibir tratamiento profiláctico. Algunas características morfológicas de la mola podrían predecir la respuesta en las pacientes que subsecuentemente requieran quimioterapia.

Vassilakos y Kajii han clasificado molas hidatiformes en molas "parciales" y molas "completas". Las molas completas se caracterizaron por la ausencia de vellosidad normal, la falta de un embrión, cordón o membrana amniótica, la existencia de marcada hiperplasia y anaplasia del trofoblasto, y la exclusiva concurrencia del cariotipo femenina 46XX. Las molas parciales estaban osaciadas con un feto, cordón y/o membrana amniótica, ausencia de anaplasia trofoblástica y marcada hiperplasia, así como también cariotipos con trisomía, triploidismo y tetraploidismo. De acuerdo con sus hallazgos, sólo las molas completas constituían un potencial para neoplasia maligna trofoblástica. Además, se ha puntualizado que las molas cols; ninguna de 56 molas parciales se convirtió en los cuales el embrión o feto está muerto pero no es expulsado por dos semanas, usualmente durante el segundo trimestre, mientras que las molas parciales se presentan en el primer trimestre, o raramente como aborto espontáneo. En el estudio de Vassilakos y cols-ninguna de 56 molas parciales se convirtió en enfermedad maligna, mientras que 2 de 19 molas completas desarrollaron metástasis a distancia (19).

El tejido trofoblástico y las neoplasias que se derivan de él producen GTC en cantidad proporcional a la masa tumoral: 1 miligramo de tumor ( $1 \times 10^8$  células) produce 10 UI de GTC; 1 gramo de tumor ( $1 \times 10^9$  células) produce 10,000 UI de GTC. Esta cantidad de GTC es excretada por la orina a una concentración inversamente proporcional al volumen urinario de 24 horas, y puede ser dosada tanto en orina como en el plasma.

La GTC es un sensible y específico marcador tumoral, a condición de que empleen métodos adecuados para su dosaje. Los métodos inmunológicos como el de la inhibición de la aglutinación de glóbulos rojos (Pregnosticón) requieren concentraciones mínimas de 650-1,250 UI de GTC/Lta, por lo que solamente concentrando la orina es posible mejorar la sensibilidad y detectar concentraciones menores de 500 UI. Uno

de los métodos más sensibles y experimentados es el de Klinefelter que usa como criterio el peso del útero de la pericota, y que puede medir cantidades de 100 UI/Lt, y hasta por debajo de 100 UI si se concentra la orina de 24 horas. El radioinmunoensayo con suero anti GTC permite dosar la GTC a concentraciones de 10 mUI/cc; la especificidad de este método no era absoluta debido a la antigenicidad cruzada con la LH o gonadotrofina de origen hipofisiario, hasta que Vaitukitis et al (18) tuvieron éxito en la preparación de antisuero para las subunidades alfa y beta de GTC, siendo la subunidad beta específica para GTC.

#### MATERIAL Y METODOS

El material humano de este estudio está constituido por 170 pacientes con enfermedad trofoblástica atendidas en INEN entre los años 1963 y 1980. El diagnóstico de enfermedad trofoblástica fué determinado clínica y radiológicamente, así como histopatológicamente en todos los casos en que la enfermedad era accesible a la biopsia; determinación de gonadotrofina cariónica fue efectuada en todos los casos empleando métodos biológicos exclusivamente en los primeros años, luego inmunológicos, y recientemente radioinmunoensayos.

El tratamiento ha consistido en quimioterapia con Methotrexate 15-25 mg./día/x5 días cada 3 semanas y/o Actinomicina D. 12 mcgr/kg/días/x5/IV cada 3-4 semanas; ambas drogas han sido usadas como alternativa en caso de no respuesta a la que se empleaba en primer término.

El régimen de Quimioterapia Combinada simultánea ha consistido en la administración de Cliclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 IV, Actinomicina 10 mcgr/kg/día x 5 IV y Methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 PO (16a). Quimioterapia Combinada Alterna Secuencial consistió en la administración de Methotrexate 15-30mg. IV x 5 días; descanso por 3 a 5 días, control de leucocitos, y si éstos están sobre 3,000 y las plaquetas sobre 150,000/mm<sup>3</sup>, se aplica Actinomicina D 0.5mg. IV x 5 días. Después de un intervalo de 7-10 días se inicia un nuevo curso, si los leucocitos están sobre 3,000 y las plaquetas sobre 150,000, y si no hay estomatitis ni diarrea (16).

La respuesta al tratamiento es controlada clínica, radiológica y biológicamente. Cuando la enfermedad progresa o permanece estacionaria la paciente recibe el agente alterno; en algunos casos se cambia a un régimen de quimioterapia combinada. La enfermedad

se considera controlada cuando, además de la desaparición de los parámetros clínicos y radiológicos, la Gonadotrofina coriónica baja hasta los niveles hipofisarios de 5-50 unidades ratón y/o la subunidad Beta de la Gonadotrofina Coriónica determinada por radioinmunoensayo, arroja menos de 1.5 nanogramos/mililitro.

## RESULTADOS

Ciento setenta mujeres cuyas edades fluctuaron entre 16 y 46 años, tuvieron diagnóstico comprobado de Enfermedad Trofoblástica Gestacional; el 50 por ciento de ellas estaba en la tercera década de la vida, y el 25 por ciento en la cuarta; 16.5 por ciento de ellas tenían de 40 a 49 años, y 8.2% menos de 20 años de edad (Tabla 1).

TABLA N° 1

EDAD		
Años	N° Porcentaje	Porcentaje
10 - 19	14	8.2
20 - 29	82	48.2
30 - 39	46	27.0
40 - 49	28	16.5
+ 50	0	0.0
TOTAL	170	100

El 27.6 por ciento de las pacientes referían un tiempo de enfermedad menor de tres meses, y una proporción similar daba un tiempo de 3 a 6 meses; el 21.8% tenía un tiempo de enfermedad de 6 a 12 meses, y en el 21 por ciento de los casos el tiempo de enfermedad fué mayor de un año (Tabla 2).

TABLA N° 2

TIEMPO DE ENFERMEDAD		
	N° de Pacientes	Porcentaje
Menos de 3 meses	47	27.6
3 a 6 meses	50	29.4
6 a 12 meses	37	21.8
Más de 12 meses	36	21.2
TOTAL	170	100.0

## ANTECEDENTE OBSTETRICO

El antecedente obstétrico recogido por anamnesis fué de Mola Hidatiforme en 110 pacientes lo que hace el 64.7 por ciento de la serie; aborto embrionario o fetal fué referido como antecedente obstétrico inmediato por 35 mujeres o sea el 20.5% de la serie; parto normal fué al antecedente de 18 casos que representan el 10.5% de la serie, y embarazo ectópico en 2 pacientes que hacen el 1.2 por ciento del total (Tabla 3).

TABLA N° 3

## ANTECEDENTE OBSTETRICO

	N° Casos	Porcentaje
Mola Hidatiforme	115	67.6
Aborto	35	20.5
Parto	18	10.5
Embarazo Ectópico	2	1.2
TOTAL	170	100.0

*Extensión de la enfermedad.*— Ciento diez pacientes (64.75) tuvieron evidencia de enfermedad pelviana, intrauterina y/o extrauterina, o vulvovaginal, excluyendo quistes luteínicos (que no se consideran enfermedad trofoblástica sino consecuencia de la estimulación hormonal masiva y sostenida sobre los ovarios); en el 35 por ciento de los casos no se encontró evidencia de enfermedad de la pelvis. El 55 por ciento de las pacientes tenía metástasis pulmonar, generalmente multinodular bilateral; en el 20.6 por ciento se presentó con nódulos vulvovaginales metastásicos generalmente sangrantes. Metástasis hepática, intestinal cerebral se presentaron en 5.8 y 6.5 por ciento respectivamente; otras localizaciones metastásicas tales como encía, pirámide nasal y partes blandas, fueron infrecuentes (Tabla 4).

*Tasa de Gonadotrofina Coriónica.*— La determinación de Gonadotrofina Coriónica en orina de 24 horas en el momento de la admisión al INEN arrojó una cantidad menor de 500 UI en 15 pacientes (8.8%); entre 500 y 10,000 UI en 55 pacientes; entre 10,000 y 100,000 UI en 49 pacientes (28.8%), y de más de 100,000 UI en 50 pacientes (29.4%) (Tabla 5).

*Estadios Clínicos o Grupos de Pronóstico.*— Aplicando los criterios descritos (1.7) para separar la

TABLA N° 4  
EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

	N° Casos	Porcentaje
Enfermedad Pelviana	110	64.7
Metástasis Pulmonar	94	55.3
Metástasis vulvo-vaginales	35	20.6
Metástasis Hepática	10	5.8
Metástasis Intestinal	10	5.8
Metástasis Cerebral	11	6.5
Partes Blandas; encía	5	2.9
Peritoneal	1	0.6

TABLA N° 5

TASA DE GONADOTROFINA CORIONICA A LA  
ADMISION

	N° Casos	Porcentaje
Menos de 500	15	8.8
500 - 10,000	55	32.4
10,000 - 100,000	49	28.8
Más de 100,000	50	29.4
TOTAL	170	100.0

enfermedad trofoblástica en grupos de pronóstico, tales como la presencia de metástasis, el tiempo de enfermedad, la tasa de GTC, y la presencia de metástasis cerebral, intestinal o hepática con estos criterios, hemos estratificado la presente casuística en 4 grupos:

- GRUPO O Corresponde al "Status Post Mola", con pacientes que tiene un riesgo conocido de 20 por ciento de hacer Enfermedad Trofoblástica.
- GRUPO I Que corresponde a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional No metastásicas.
- GRUPO II Corresponde a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional No metastásica. tica metastásica (a pulmones y/o vaginal), y
- GRUPO III Que corresponde con la Enfermedad Trofoblástica Gestacional Metastásica de alto riesgo o sea aquella con más de tres

meses de evolución, con más de 100,000 UI de GTC y/o metástasis intestinal cerebral o hepática.

En la tabla N° 6 se observa que 29.4 por ciento de pacientes cayeron dentro del Grupo I o sea E.T.G.N.M.; 30 enfermas, o sea el 17.6 por ciento pertenecieron al Grupo II o sea E.T.G.M.; y 52.9 por ciento (90 pacientes) tuvieron E.T.G.M.A.R. o sea que pertenecieron al Grupo III. Ninguna paciente del Grupo O, Status post-mola, integra esta serie.

TABLA N° 6

GRUPO DE PRONOSTICO  
(Estadíos Clínicos de la Enfermería)

	N° Casos	Porcentaje
O Status Post-Mola	—	—
I Enfermedad Trofoblástica Gestacional No-Metastásica	50	29.4
II E. Trofoblástica Gestacional Metastásicas (Pulmones y/o vagina)	30	17.64
III E.T.G.M. de Alto Riesgo (+ 4m; + 100,000 UI; met. int. cer. hep.)	90	52.94

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

La respuesta al tratamiento será analizada por grupos conformados de acuerdo a los criterios de pronóstico señalados en los párrafos anteriores.

GRUPO O:

Enfermedad Trofoblástica equivalente al Status post-mola. Los estudios de la historia natural de la mola han demostrado que evoluciona hacia la curación espontánea en más del 80 por ciento de los casos. Un porcentaje estimado entre 15 y 20 por ciento, sin embargo, evoluciona hacia las formas más agresivas de la enfermedad trofoblástica. Dos alternativas han sido propuestas en el tratamiento de esta enfermedad o mejor dicho de esta situación: la vigilancia periódica y la quimioterapia profiláctica. En nuestra serie de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, todas las

pacientes tenían enfermedad Trofoblástica Activa; por razones obvias no integran la serie pacientes en la condición de haber tenido antecedentes de aborto molar. El manejo de esta situación será discutido más adelante.

**GRUPO I:**

Enfermedad Trofoblástica Gestacional no Metastásica ha sido conformado por 50 pacientes de esta serie; todas ellas fueron tratadas con Quimioterapia con Agente Unico, 45 con Methotrexate, 3 con Actinomicina D, y 2 con Methotrexate seguido de Actinomicina D, y todas ellas respondieron con el control completo de la enfermedad y desaparición de toda evidencia de actividad de la enfermedad. Aunque no son comparables los grupos sometidos a diferentes agentes por la diferencia en el número de pacientes. puede advertirse que de los 47 pacientes primariamente tratadas con MTX, 45 entraron en remisión completa, y las dos que quedaron con enfermedad fueron rescatadas y llevadas a la RC con la administración de Actinomicina D como segunda chance; igualmente se observa que las pacientes que fueron tratadas con Acti-

TABLA. N° 7

**GRUPO I:**

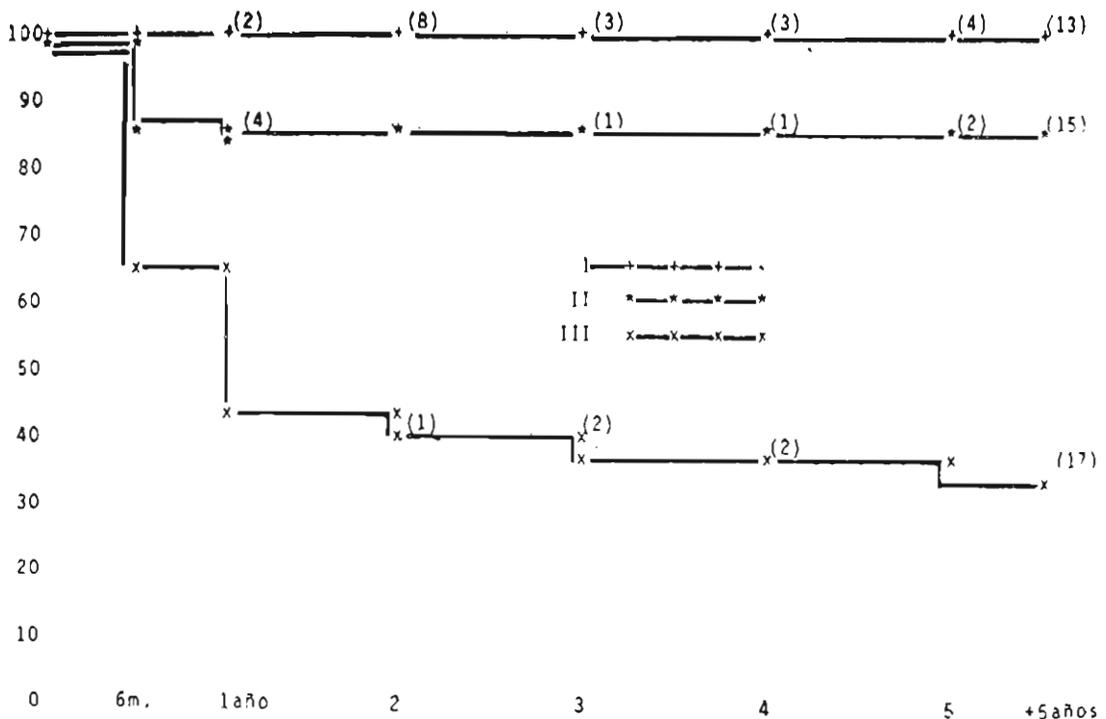
Enfermedad Trofoblástica Gestacional no-Metastásica (50 pacientes)

Tratamiento	N° Pacientes	Respuesta	
		Completa	N° Respuesta
Methotrexate	45 (47)	45/47	0 (2)
Actinomicina D	3 ( 5)	3/ 3 (5/5)	0
MTX seguido de Act. D.	2	2/2	0
<b>TOTALES</b>	<b>50</b>	<b>50/52</b>	

nicina D primaria o secundariamente, todas respondieron con RC. (Tabla 7). La sobrevida a 5 años de este grupo es de 100% (Fig. 1).

FIGURA 1

**SOBREVIDA POR ESTADIOS O GRUPOS DE PRONOSTICOS**



Los números entre paréntesis indican el número de pacientes vivos.

**GRUPO II:**

Enfermedad Trofoblástica Gestacional Metastásica de Bajo Riesgo. Treinta pacientes con este diagnóstico recibieron quimioterapia con agente único; 13 de las quince pacientes que recibieron sólo MTX y 9 de las 11 que recibieron solo Actinomicina entraron en RC; del mismo modo, las dos pacientes que recibieron MTX primariamente y Actinomicina secundariamente por no responder al MTX, entraron en RC; dos pacientes abandonaron el tratamiento, una de ellas falleció por la enfermedad y la otra hizo regresión espontánea. Un total de 25/30 pacientes o sea el 83.3% de las pacientes de este grupo entró en RC. La respuesta por agente, ya sea MTX o ACT. D, aparece bastante similar: 13 de las pacientes primariamente tratadas con MTX entraron en RC, mientras que 11 de las 13 tratadas primaria o secundariamente con ACT. D entró en RC (Tabla 8). Veinte de estas pacientes viven más de 3 años y 17 viven 5 o más años sin evidencia de enfermedad (Fig. 1).

**GRUPO III:**

Enfermedad Trofoblástica Gestacional Metastásica de Alto Riesgo. Este grupo tuvo 90 casos; 50 de ellas fueron tratadas con Agente Unico; 25 recibieron QT combinada alterna secuencial, y 15 no recibieron tratamiento. Después del tratamiento 31/75 entraron en respuesta completa, siendo la proporción

**TABLA N° 8**

**GRUPO II:**  
Enfermedad Trofoblástica G. Metastásica  
(Bajo Riesgo)  
30 Pacientes

Tratamiento	Pacientes N°	Respuesta	Respuesta N°
Methotrexate	15 (17)	13/15 (13/17)	14/17
Actinomicina D.	11 (13)	9/11 (11/13)	2/13
MTX seguido de Act. D.	2	2/ 2	0/ 2
No Tratamiento	2	1 +	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>25-83.3 %</b>	<b>5-16.7%</b>
		+ Regresión espontánea	

de RC de 20/50 (40%) para el grupo que recibió agente único, y de 11/25 (44%) en el grupo de QT combinada alterna secuencial. Veinticuatro (de las 75 pacientes tratadas) viven más de 3 años sin evidencia de enfermedad en este grupo, y un total de 31 pacientes se mantienen vivas sin evidencia de actividad de la enfermedad entre 6 meses y más de 10 años (Fig. 1). El 26 por ciento (10/38) de las pacientes que recibieron MTX primaria o secundariamente entró en RC, y el 38% (10/26) en tratamiento con Actinomicina también. Cinco de las 14 pacientes que no habían respondido primariamente al agente único, fueron rescatadas al administrarse el agente alterno (Tabla 9).

**TABLA N° 9**

**ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL METASTASICA DE ALTO RIESGO  
90 PACIENTES**

Tratamiento	N° Casos	Respuesta	N° Respuesta
<b>0.1 Agente Unico</b>			
Methotrexate	24 (38)	8/24 (10/38)-26%	28/38
Actinomicina	12 (26)	7/12 (10/26)-38%	16/26
MTX seguido de ACT. D.	11	3/11	8/11
ACT. D. Seguido de MTX	3	2/ 3	1/ 3
<b>SUB TOTAL (Ag. Unico)</b>	<b>50 (64)</b>	<b>20/50 - 40%</b>	
<b>2.0 Q. Combinada: Methotrexate y Actinomicina Alterna Secuencial MTX &amp; ACT. D.</b>	25	11 - 44%	
<b>3.0 Ningún Tratamiento</b>	15	0	15
<b>TOTALES</b>	<b>90</b>	<b>31 - 34.4%</b>	<b>59-65.6%</b>

### TRATAMIENTO QUIRURGICO:

Cincuenta pacientes fueron sometidas a alguna forma de tratamiento quirúrgico en algún momento de su evolución; 33 de ellas habían sido intervenidas antes de ser derivadas a INEN para tratamiento y 17 fueron operadas en INEN, estas últimas como tratamiento complementario a QT por enfermedad persistente, o como tratamiento de complicación hemorrágica con amenaza de muerte, o como tratamiento de perforación de viscera comprometida por la enfermedad. De las 33 pacientes operadas antes de la QT, en 22 se practicó histerectomía (en 16 se encontró enfermedad trofoblástica uterina y en 6 fué negativo), en 2 casos histerotomía para evacuar tejido trofoblástico, ooforectomía (extirpación de los quistes luteínicos) en 5 casos, y laparatomía exploradora, encontrándose enfermedad irreseccable, en 4 casos. Doce de las 17 pacientes sometidas a cirugía de rescate post-quimioterapia o durante la quimioterapia, fueron finalmente llevadas a RC; en 4 casos la enfermedad fué irreseccable, y en uno se encontró pelviperitonitis.

### EVOLUCION:

Dos eventos merecen ser analizados en la evolución de esta enfermedad; uno de ellos, ominoso, es la ocurrencia de metástasis cerebrales, y el otro de opuesta significancia, es la presentación de gestaciones.

Veintisiete pacientes (15.88%) de esta serie presentaron metástasis cerebral en algún momento de su evolución; en 11 de ellas la enfermedad era clínicamente visible a su ingreso al INEN, y en las 16 restantes se presentó en algún momento su evolución. Todas las pacientes pertenecieron al grupo de alto riesgo (Grupo III) y todas ellas tenían más de 3 meses de tiempo de enfermedad post-antecedente obstétrico inmediato anterior. El tratamiento de esta complicación consistió en Quimioterapia intratecal con Methotrexate y Radioterapia 4,000 rads al cráneo en 4 semanas, dosis diarias o fraccionadas, sin ningún resultado. Todas las pacientes fallecieron antes de los 6 meses, y 19 de ellas antes de los 30 días del diagnóstico de la metástasis cerebral.

Cincuentiocho de las 170 pacientes de esta serie estuvieron en situación de poder concebir, y 20 (38.5%) de ellas lo hizo. La gestación en las primeras 12 semanas de la gestación) en 3 mujeres, y las 17 restantes terminaron en parto normal. Ninguno de los niños nacidos en estas circunstancias presentó malformación visible clínicamente.

### DISCUSION:

Desde el año 1956 en que Min C. Lin y cols. reportaron haber logrado remisión completa de coriocarcinoma con la administración de Metrotrexate, esta enfermedad ha terminado convirtiéndose en una neoplasia curable por quimioterapia en una proporción cada vez mayor de casos. Sin embargo, cuando se analizan los resultados del tratamiento en grupos grandes de enfermas, se encuentra que los resultados no son uniformemente favorables, y que es necesario determinar las diferencias y sus causas con el objeto de efectuar los reajustes correspondientes. Los porcentajes de "regresiones completas" reportados hasta 1970 para todo el grupo han oscilado entre 50 y 75 por ciento (3, 8, 9, 14, 15). El año 1973 Hammond habló por primera vez de Coriocarcinoma de "bajo riesgo", grupo con menos de 3 meses de evolución, con menos de 100,000 UU de GTC y con metástasis que no fueran cerebrales, intestinales o hepáticas. El grupo de pacientes con enfermedad trofoblástica de "alto riesgo" es aquel con más de 3 meses de evolución, con más de 100,000 UU de GTC y/o con metástasis cerebral, intestinal o hepática; el porcentaje de regresión completa que se logra en este grupo está por debajo de 50 por ciento.

En el manejo de la Enfermedad Trofoblástica deben considerarse cuatro situaciones diferentes: el Status post-mola; la ETG No Metastásica, la ETG Metastásica de Bajo Riesgo y la ETGM de Alto Riesgo. Varios estudios han demostrado que entre 15 y 20 por ciento de las mujeres que han tenido mola van a desarrollar Enfermedad Trofoblástica en el futuro por otra parte en la tabla 10 se puede ver que cuatro estudios controlados han probado que la administración de 1 o 2 cursos de Methotrexate o Actinomicina D en mujeres que han tenido mola reducen el riesgo de pre-

TABLA N° 10

### EMBARAZO MOLAR QT PROFILACTICA

Investigador	Años	N° Casos	% Enf.		% Enf.	
			N°	Trof.	N°	Trof.
Koga & Maeda	1968	188	81	10	107	1.9
Holland	1970	120	65	12.3	55	0.0
Goldstein	1972	189	116	20	73	8
Goldstein	1974	200	100	16	100	2

sentar enfermedad trofoblástica a 2 o menos de 2 por ciento en tres de los estudios. No hay pues duda acerca de la eficiencia de la quimioterapia profiláctica para el manejo del status post-mola; el único inconveniente está en que una proporción superior al 80 por ciento de las pacientes en esta situación van a la regresión espontánea y si se les trata reciben un curso de quimioterapia innecesariamente. El avance notable en el empleo de métodos inmunológicos y radio-inmunológicos para la determinación de Gonadotropina Coriónica con sensibilidad extrema permite actualmente hacer un seguimiento de estas pacientes, y poder determinar la desaparición de la enfermedad sin temor a los resultados falsos-negativos; esto permite que las pacientes que han tenido mola tengan determinaciones seriadas de GTC durante ocho semanas; las pacientes que bajen los títulos de GTC a menos de 50 unidades ratón o sea que alcancen niveles hipoficiarios de gonadotropina, y mejor si tienen menos de 1.5 nanogramos/ml. de Subunidad Beta de GTC, se les considera negativas y no requieren tratamiento. Aquellas en las que persisten niveles por encima de lo normal 8 semanas después del aborto molar deberán ser tratadas como si tuvieran enfermedad trofoblástica.

La enfermedad trofoblástica gestacional no metastásica, en la que la única evidencia de enfermedad es intrauterina y las gonadotropinas coriónicas elevadas, respondió al tratamiento en el 100 por ciento de los casos, comprobando una vez más que es una situación curable por quimioterapia. Nuestros resultados confirman lo reportado por Hammond en 1967, por Goldstein en 1972, y por Smith y Rutledge en 1974 (4, 8, 16).

El año 1961 Hertz reportó haber logrado el control de la ETGM en el 48 por ciento de 63 mujeres tratadas con MTX intermitente intensivo (9) y el año 1970 UICC informó que se habían curado el 65% de 144 mujeres tratadas con MTX. En 1965 Ross demostró que administrando Actinomicina D a las mujeres con ETGM en las que había fallado el MTX, se lograba recuperar a la mitad de este grupo incrementando el porcentaje de enfermas curadas a 74% (15); este hallazgo fué confirmado por Hertz en 1967 y mejorado por Brewer en 1970 (10). El año 1974

Smith y Rutledge reportaron sus resultados administrando MTX y Act. D. en forma alterna secuencial a este grupo de enfermas, alcanzando control el 91% de las 44 pacientes (16).

La presente serie consta de 30 pacientes tratadas con agente único, y cruzándolas al otro agente en caso de no respuesta; el porcentaje de respuestas ha superado el 80 por ciento, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 80 por ciento. Existen evidencias muy definitivas de que la ETG metastásica es una enfermedad curable por quimioterapia en una proporción superior a 80 por ciento de casos.

Desde que Hammond estableció el concepto de Enfermedad Trofoblástica Gestacional Metastásica de Alto Riesgo se ha venido confirmando la observación de que la respuesta de este grupo tanto al agente único como a la quimioterapia combinada, es inferior a la que se obtiene en los otros grupos estando en alrededor de 40 por ciento. Noventa pacientes de esta serie cumplían los criterios de ETGMAR, y 15 de ellas (16.6%) fallecieron antes de haber completado tratamiento o sin haber recibido tratamiento. De las 75 pacientes restantes, 50 fueron tratadas con agente único: methotrexate o actinomicina D, o Methotrexate seguido de Actinomicina D, o Actinomicina D seguida de Methotrexate, totalizando 64 tratamientos. De estos 64 tratamientos solo 20 llevaron a la remisión completa de la enfermedad, lo que representa el 31.2% de los 64 tratamientos y el 40 por ciento de los 50 pacientes tratados. Veinticinco pacientes recibieron quimioterapia combinada alterna secuencial de la manera descrita por Smith y Rutledge lográndose un 44 por ciento de respuestas.

Treintiuna (34.4%) de las 90 pacientes de este grupo de mal pronóstico entró en remisión completa, proporción bastante inferior a la lograda en los otros grupos, lo que evidencia que solo el diagnóstico temprano puede ofrecer una buena posibilidad de curación a estas pacientes. Otros regímenes de quimioterapia combinada que incluyen otros agentes como la hidroxiurea y los etopósidos, continúan siendo investigados para mejorar el pronóstico de este grupo desfavorecido de pacientes.

## REFERENCIAS

- 1.—Bagshawe, K.D.: Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia *Cancer* 38: 1373-1385, 1976.
- 2.—Brewer, J.I., Torok E.E., Webster, Dolkar R.E.: Hydatiform Mole. A follow up regimen for identification of invasive mole and choriocarcinoma nad for selection of patients for treatment. *Am J. Obstet. Gynecol.* 101: 557-563, 1968.
- 3.—Brewer, J.I. Smith, R.T., Pratt, G.B.: Choriocarcinoma. Absolute five year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 85: 841-843, 1963.
- 4.—Goldstein, D.P.: The Chemotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. *J.A.M.A.*, 220: 209-213, 1972.
- 5.—Goldstein, D.P.: Prevention of gestational trophoblastic disease by use of Actinomycin D in molar pregnancies. *Obstetrics and Gynecol.* 43: 475-479, 1974.
- 6.—Goldstein, D.P.: Chorionic Gonadotropin. *Cancer* 38: 543-459, 1976.
- 7.—Hammond, C.B., Borcert, L.G., Tyrey, L., Creasman, W.T. and Parker, R.T.: Treatment of Metastatic Trophoblastic Disease: Good and poor prognosis *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 451-457, 1973.
- 8.—Hammond, C.B., Hertz, R., Ross, G.T., Lipsett, M.B., Odell, W.D.: Primary Chemotherapy for non-metastatic gestational trophoblastic neoplasm. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98: 71-78, 1967.
- 9.—Hertz, R., Lewis, J. Lipsett, M.B.: Five years experience with the Chemotherapy of Metastatic Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors in Women. *Am. J. Obst. and Gynecol.* 82: 631-640, 1961.
- 10.—Hertz, Roy: Choriocarcinoma and Related Gestational Trophoblastic Tumors in Women. Raven Press, New York, 1978.
- 11.—Jones Walter, B.: Trophoblastic Tumors-Prognostic Factors. *Cancer* 48: 602-607, 1981.
- 12.—Koga, K., Maeda, K.: Prophylactic Chemotherapy with Amethopterin for prevention of choriocarcinoma following removal of hydatiform mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 100: 270-275, 1968.
- 13.—Lewis Jhon, L.: Treatment of Metastatic gestational trophoblastic neoplasms *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136: 163-172, 1980.
- 14.—Li, Min C.: Trophoblastic disease: natural history, diagnosis and treatment *Ann. Int. Med.* 74: 102-122, 1971.
- 15.—Ross, G.T., Goldstein, D.P., Hertz, R., Lipsett, M.B., Odell, W.L.: Sequential use of Methotrexate and Actinomycin D in the treatment of Metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic diseases in woman *Am. J. Obstet. and Gynecol.* 93: 223-229, 1965.
- 16.—Smith, J.P., Rutledge, F.N.: Chemotherapy of Gynecological Tumors. *Cancer Chemotherapy. Year Book Med. Pub.* pág. 505, 1975.
- 16a.—Smith Julian P.: Trophoblastic Disease: diagnosis and management. In *Endocrine and non-endocrine hormone producing tumors. Chicago Year Book Med. Publ.* 399-412, 1973.
- 17.—Surwit, E.A., Suciú, T.N. Schmidt, H.J. and Hammond, C.A.: New combination chemotherapy for resistant trophoblastic disease. *Gynecology Oncology* 8: 110-118, 1979.
- 18.—Vaitukaitis, J.L., Braunstain, G.D., and Ross, G.T.A.: Radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of luteinizing hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113: 751-756, 1972
- 19.—Vassilakos, P., Riotto, G., Kajii, T.: Hidatiform Mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am. J. Obste. Gynecol* 127: 167-170, 1977.