

## ❖ NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (NTG)

*Agradecemos la participación en este capítulo a la Dra María Inés Bianconi, con una vasta experiencia en el tema, que desarrolla su actividad como médica de la sección de Ginecología Oncológica del Hospital Durand.*

### **Definición**

Se las incluye dentro del grupo de desórdenes derivados del embarazo que se desarrolla a partir del sinciotrofoblasto. Son entidades que se pueden desarrollar luego de cualquier tipo de gesta, Mola Hidatiforme (60%), aborto previo (30%), embarazo normal o ectópico (10%). Se caracterizan por progresar, invadir y metastatizar. Requieren tratamiento de quimioterapia y alcanzan tasas de curación cercanas al 90%

- Tratamiento:
  - Bajo riesgo
  - Alto riesgo
  - Ultra alto riesgo
- Tumor del Sitio Placentario- Tumor Trofoblastico Epiteloide
- Seguimiento

Dentro de las entidades clínico-patológicas se incluyen:

- **Mola Invasiva.** Caracterizada por la presencia de vellosidades coriónicas edematosas con proliferación trofoblástica que invade directamente el miometrio. Raramente metastatiza, pero es tratada con quimioterapia para prevenir la morbilidad y la mortalidad causada por la perforación uterina, hemorragia o infección
- **Coriocarcinoma.** Tendencia a desarrollar metástasis sistémicas tempranamente y la quimioterapia es claramente indicada cuando es diagnosticado histológicamente.
- Tumor del sitio placentario: Es caracterizado por ausencia de vellosidades con proliferación de células trofoblásticas intermedias. Secretan bajos niveles de BHCG y son menos sensibles a la quimioterapia que otras formas de NTG.
- Tumor trofoblástico epiteloide

Los **Tumores del Trofoblasto Intermedio TTI** (Tumor del Sitio Placentario y Tumor Trofoblastico Epiteloide) se consideran una entidad separada de la NTG y tienen un manejo quirúrgico primario. En caso de enfermedad diseminada se utiliza quimioterapia de alto riesgo (EMA/PE)

**Incidencia.** La incidencia es mayor en pacientes < 15 a y > 45 a.

Existe variación étnica:

**Mola Hidatiforme** 2/1000 nac. sudeste asiático y Japón

0,57-1,1/1000 nac. Norteamérica, Australia, NZ, Europa.

**Coriocarcinoma** 1/40000 nac. Europa, Norteamérica 9,2/40000 nac. Sudeste asiático

### ***Criterios Dignósticos de NTG (CONSENSO FIGO/ISSTD/ IGCS)***

El diagnóstico de NTG postmolar requiere al menos 1 de los siguientes criterios y es motivo de derivación al médico Oncólogo:

- Valores progresivos crecientes (**3 como mínimo**) en 14 días >10% (días 1, 7, y 14).
- Valores en plateau o meseta (**4 como mínimo**) en 21 días >10% (días 1, 7, 14, y 21).
- Histología de Coriocarcinoma.
- Si luego de 6 meses de la evacuación molar, la HCG persiste positiva aun cuando este en descenso.
- Presencia de enfermedad metastásica.

Pacientes con MHC que se presenten con gran tamaño uterino y BHCG > 100000 mUI/ml desarrollaran NTG en un 40-50% de los casos y son consideradas de alto riesgo.

La **presentación clínica de NTG** (edad, tiempo de evolución, nivel de HCG, lugar y número de metástasis, quimioterapia previa) **es más importante en la determinación pronóstica que el diagnóstico histológico, dado que este último no debe determinar la conducta terapéutica.**

Con respecto a los altos niveles de HCG, su detección en ausencia de embarazo actual o de tumor germinal del ovario, implica **diagnóstico de NTG aún sin demostración histológica.**

### ***Requerimientos diagnósticos del consenso 2000 para detección de metástasis***

Son imprescindibles para hacer la puntuación de Score junto con los datos clínicos

- Evaluación clínica: examen ginecológico: Especuloscopia minuciosa c/control de cara anterior de vagina.
- HCG Sub  $\beta$  cuantitativa semanal.
- Rx tórax / TAC.
- Ecografía pelviana transvaginal.
- TAC Abdomino-pélvica.
- TAC o RNM cerebro
- PLCR En caso de TAC o RMN normales, con signos neurológicos sospechosos de metástasis o presunción de siembra miliar meníngea (Se considera positiva cuando la relación Sub  $\beta$  HCG LCR / Sub  $\beta$  HCG plasma > 1/60).

El sitio más común de metástasis son los pulmones (80%), vagina (30%), cerebro (10%) e hígado (10%). Los tumores trofoblásticos están bien perfundidos por vasos sanguíneos frágiles y como resultado las metástasis son frecuentemente hemorrágicas. **La biopsia de la metástasis no es recomendada ni necesaria debido al riesgo de hemorragia.**

Las metástasis cerebrales y hepáticas son infrecuentes a menos que haya compromiso concurrente de pulmón y/o vagina.

Tabla 1 **Sistema de Estadificación y Pronóstico (CONSENSO FIGO / ISSTD/ IGCS)**

<p><b>ESTADIO I:</b> tumor contenido en el cuerpo uterino  <b>ESTADIO II:</b> tumor extendido a anexos, fuera del útero, pero limitado a los órganos pelvianos  <b>ESTADIO III:</b> tumor extendido hacia los pulmones con afección de la vía genital o sin ella.  <b>ESTADIO IV:</b> tumor con metástasis a distancia</p>				
<b>SCORE</b>				
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>EDAD</b>	Hasta 39 a.	> 40 a.	-	-
<b>ANTECEDENTE DE EMBARAZO</b>	Mola hidatiforme	Aborto/ desconocido	Término	-
<b>INTERVALO DESDE FIN DE GESTA HASTA INICIO DE QUIMIOTERAPIA</b>	4 meses	4 – 6 meses	7 – 12 meses	>12 meses
<b>VALOR DE HCG SUB B AL INICIO DEL TRATAMIENTO</b>	$10^3$	$10^3$ - $10^4$	$10^4$ - $10^5$	$> 10^5$
<b>MAYOR TAMAÑO TUMORAL EN CM (INCLUYENDO EL TUMOR UTERINO)</b>	-	3 a 5 cm.	> 5 cm.	-
<b>Nº de METASTASIS *</b>	-	1 - 4	4 – 8	>8
<b>LUGAR DE METASTASIS</b>	Pulmón Vagina	Riñón Bazo	Gastro intestinal	Cerebro Hígado
<b>QUIMIOTERAPIA FALLIDA PREVIA</b>	-	-	simple droga	dos o más drogas
<p><b>BAJO RIESGO:</b> 0-6  <b>ALTO RIESGO:</b> ≥ 7  <b>ULTRA ALTO RIESGO:</b> ≥13</p> <p>* El ítem “Nº de metástasis” en caso de pulmón solo se cuenta en el score cuando son visibles en RX cm o en la TC &gt; = a 2 cm (otros aa las cuentan cuando miden 1 cm)  El estadio se expresa en números romanos y el Score en arábigos.</p>				

Los pacientes PSTT y ETT fueron excluidos del sistema de clasificación debido al comportamiento diferente de estos subtipos

- **MANEJO TERAPÉUTICO**

**BAJO RIESGO SCORE 0-6**

**QUIMIOTERAPIA**

**1º línea: METOTREXATO**

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

**2º línea: ACTINOMICINA D**

· 5 días 9-13 µg/Kg. /IV (máximo. 0., 5 mg/día) cada 14 días

Si bien hay varios esquemas de tratamiento con Metrotexate en diferentes dosis es de elección el esquema propuesto ya que tiene una tasa de respuesta del 70%.

**La quimioterapia debe continuarse hasta que negativice la hCG (< 2 mU/mL) y luego debe administrarse 1 curso adicional de consolidación**

Durante todo el tratamiento se monitoriza la respuesta con hCG semanal

Se considera Fármaco resistencia cuando la HCG Subβ desciende < del 10% o aumenta luego de un ciclo completo.

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

A pesar de la excelente efectividad del MTX y Act D algunos pacientes presentaran resistencia a ambos agentes y se optara por esquemas combinados. El esquema de elección es MAC (MTX, ActD y Ciclofosfamida) y si fallan a este EMACO.

**ALTO RIEGO SCORE ≥ 7**

**QUIMIOTERAPIA**

Ocurre aproximadamente en el 4% de las pacientes luego del embarazo molar y menos frecuente luego de otros embarazos. Estas pacientes requieren Poli quimioterapia, La Histerectomía primaria no mejora la evolución de la enfermedad. El manejo de inicio con Poli quimioterapia adecuada es la clave fundamental.

**1línea: EMA/CO (Etopósido, Metrotexato, Actinomicina/Ciclofosfomida y Vincristina)**

**DIA 1**

Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> ev. en goteo de 1 hora (500 cc Sn. Fisiológica)

Metotrexato 100 mg /m<sup>2</sup> ev. goteo rápido (500 cc Sn. Fisiológica)

Metotrexato 200 mg /m<sup>2</sup> ev. goteo en 12 horas (500 cc Sn. Fisiológica 14 gotas por minuto)

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

**DIA2**

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

Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> ev en goteo de 1 hora(500 cc Sn. Fisiológica)

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

**DIA 8**

Vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> ev en bolo

Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> ev en 500cc Sn. Fisiológica en goteo rápido

Otros regímenes utilizados en alto riesgo son MFA (MTX. Ácido folínico, Act D), MAC CHAMOCA (ciclofosfamida Hidrocarbocina, Doxorubicina Act D, MTX Melfalan y Vincristina), y fue comparada su efectividad con el esquema EMACO en un estudio retrospectivo con tasas de remisión de 63%, 68%, 71%, respectivamente. Estos resultados avalan la efectividad de EMACO como terapia de primera línea para pacientes de alto riesgo.

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

La quimioterapia debe continuarse hasta obtener dosajes negativos y seguirse de consolidación por 3 ciclos. Durante la quimioterapia es aconsejable la utilización de anticoncepción de barrera más anticonceptivo oral

Una vez finalizado y completada la consolidación, los estudios de imágenes se repiten solo en los sitios donde hubo metástasis al cumplir tres meses de hCG negativa Se considera que las imágenes pueden permanecer durante muchos meses sin importancia clínica, salvo que aumente el marcador tumoral

**RADIOTERAPIA 2000 cgy en hígado y 3000 cgy en cerebro** pueden ser utilizados junto a la quimioterapia como **dosis hemostática**

**ULTRA ALTO RIESGO ≥ 13**

De acuerdo a sugerencia del consenso 2000, aquellas pacientes con Score pronóstico ≥ a 13 pueden tratadas de inicio con una modificación del esquema EMA/CO, en el cual se reemplazará la Ciclofosfamida y la Vincristina el día 8 por Etopósido y Platino (EMA/PE, EMA/CE) y se saca la dosis del día 2 (one Day). Muchos centros referentes de tratamiento de enfermedad trofoblástica inician el tratamiento siempre con EMA/CO y utilizan el **EMA/PE como segunda línea frente a fármaco resistencia.**

**1línea: EMA/PE one day** (Etopósido, Metotrexato, Actinomicina/Ciclofosfomida y Vincristina)

**DIA 1**

Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> ev. en goteo de 1 hora (500 cc Sn. Fisiológica)

Metotrexato 300 mg /m<sup>2</sup> ev. goteo en 12 horas (500 cc Sn. Fisiológica 14 gotas por minuto)

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

**DIA2**

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

**DIA 8**Etopósido 150 mg / m<sup>2</sup> ev goteo de 1 hs.Cisplatino 75 mg / m<sup>2</sup> ev goteo de 12 hs.

Este esquema debe realizarse en todos los casos con factores estimulantes de colonias profiláctico desde el inicio los días 4<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup>, -10<sup>o</sup> y 11<sup>o</sup> del ciclo

**ESQUEMAS DE SALVATAJE****1<sup>o</sup> OPCION**

EMA/PE UN DÍA

**OTROS ESQUEMAS****TP/TE**

DIA 1	
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>
Cisplatino	60 mg/m <sup>2</sup> in 1 l NS over 3 h i.v.
DIA 15	
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup> y. 150 mg/m <sup>2</sup>
Etopósido	

**NUEVO ENFOQUE**

Se define como pacientes de alto riesgo de muerte temprana con el tratamiento

- **FIGO score  $\geq 12$**
- **metástasis hepáticas**
- **metástasis cerebrales**
- **enfermedad pulmonar muy avanzada**
- **Largo intervalo desde la última gesta conocida**
- **Alto riesgo de sangrado cataclísmico**

**ESQUEMA**

- **INDUCCIONES CON BAJAS DOSIS EP**
- **ETOPOSIDO 100 MG/M<sup>2</sup> Y CISPLATINO 20 MG/M<sup>2</sup> DIA 1 Y 2 REPETIDO SEMANALMENTE POR 2 /3 CICLOS Y LUEGO EL EMA/CO**
- **TUMOR DEL SITIO PLACENTARIO (TSP) – TUMOR TROFOBLASTICO EPITELOIDE (TTE)**

Presenta un comportamiento biológico diferente al resto de las NTG, con una tasa de crecimiento menor, metástasis tardías, menor quimiosensibilidad, compromiso de ganglios linfáticos y menor producción de BHCG. El sistema de score pronóstico no es válido para TSP ni TTE.

En cuanto al laboratorio, el dosaje de BHCG revela valores que no suelen superar las 500 mIU/ml y además su concentración no se correlaciona con la masa tumoral total. Una vez diagnosticado, la evaluación de la extensión de la enfermedad debe realizarse con TAC de cerebro Tórax Abdomen y Pelvis.

La cirugía primaria (histerectomía) continúa siendo el tratamiento Standard para la enfermedad limitada al útero, y la cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia, para la enfermedad diseminada.

Cuando la terapia sistémica está indicada, el esquema con mejor tasa de respuesta es el EMA-PE (etopósido, metotrexato, actinomicina D y cisplatino) el cual ha sido encontrado claramente activo.

Además del seguimiento con BHCG (dado que no es útil dosaje sérico de Lactógeno Placentario), se ha demostrado la utilidad de la RNM para la detección de recurrencia pelviana.

De los estudios retrospectivos realizados para definir cuándo es oportuna la quimioterapia adyuvante, surgen dos indicadores pronósticos de relevancia:

- Intervalo transcurrido desde el evento gestacional mayor de 2 años.
- Índice mitótico mayor a 5 mitosis/ 10 campos de gran aumento en el espécimen de histerectomía.
- Ambos son factores pronósticos adversos de recurrencia, desarrollo de metástasis y muerte.

### **SEGUIMIENTO**

La mayoría de las recaídas ocurren durante el primer año, por lo tanto, se debe monitorear con BHCG mensual durante este tiempo evitando la concepción en ese mismo periodo.

### **BIBLIOGRAFIA**

- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW. Continuing the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasm. Report of the Working Committee of the International Society for the study of Trophoblastic Disease and the Int Gynecol Cancer Soc. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:84.
- Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for Gestational Trophoblastic Disease: Description and critical assessment. *Int J Gyn Cancer* 2000; 11:73.
- NGAN H. Y. S The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia *Int J Gynecol Cancer* 2004, 14, 202—205
- Bagshawe KD, Dent J, Newlands ES, Begent RH, Rustin GJ. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:795–802.
- -McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992

- -Smith EB, Weed Jr JC, Tyrey L, Hammond CB. Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1982;1 (144):88–92. *J Clin Oncol* 2002;1(20):1838–44.
- -Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Methotrexate infusion and folinic acid in the primary therapy of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 1990;36:56–9 1990.
- Lurain MD: Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1998. 43(1).
- Newlands ES, Mulholland L, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS: Etoposide and Cisplatin /Etoposide, Methotrexate, and Actinomycin D(EMA) Chemotherapy for Patients with High-Risk Gestational Trophoblastic Tumors refractory to EMA/Cyclophosphamide and Vincristine Chemotherapy and Patients Presenting with Metastatic Placental Site Trophoblastic Tumors. *J Clin Oncol*, 2000;8: 854-859.
- Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJS et al.: Management of Resistant Gestational Trophoblastic Tumors. *J Reprod Med.* 1998. 43: 111-118 .
- Du Beshter, Berkowitz RS, Goldstein DP. Management of Low-Risk metastatic Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1991. 36(1).
- Kim SJ; Bae SN; Kim JH et al: “Risk Factors for the prediction of Treatment Failure in Gestational Trophoblastic Tumors Treated with EMA/CO Regimen”. *Gynecol Oncol.* 1998 71(2): 247-53
- Newlands ES et al: “Results and toxicity using PE/EMA Schedule in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors” *ASCO Proceedings.* 2001:1412
- Surwit,E. “High-Risk metastatic Gestational Trophoblastic Disease”. *J Reprod Med.* 1991. 36 (1).
- J. Wang, D. Short, N. J. Sebire, I. Lindsay, E. S. Newlands, P. Schmid, P. M. Savage & M. J. Seckl Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/ etoposide (TP/TE) *Annals of Oncology* 19: 1578–1583, 2008
- Giorgia Mangili, MD Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: S109YS116
- Hextan Y.S. Ngan Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease FIGO CANCER REPORT 2015 *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S123–S126
- Newlands ES et al: “Results and toxicity using PE/EMA Schedule in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors” *ASCO Proceedings.* 2001:1412
- EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good outcomes With Induction Low-Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis Constantine Alifrangis, Roshan Agarwal, Delia Short, Rosemary A. Fisher, Neil J. Sebire, Richard Harvey, Philip M. Savage, and Michael J. Seckl *VOLUME 31 \_ NUMBER 2 \_ JANUARY 10 2013*
- Jubilee Brown, MD, p Jacobus Pfisterer, MD, § Leon Massuger, MD, || Michelle Vaughan, MD et al Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and

Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of (Int J Gynecol Cancer 2014;24: S109YS116)

- Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† M. J. Seckl<sup>1</sup>, N. J. Sebire<sup>2</sup>, R. A. Fisher<sup>1</sup>, F. Golfier<sup>3</sup>, L. Massuger<sup>4</sup> & C. Sessa<sup>5</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt345 Published online 1 September 2013
- Kohorn, DP. Int. J. Gynecol. Cancer 2000;10: 84-88
- Newlands, E; Bower M. J Reprod Med 1998;43: 53-59.
- Newlands, E.; Mulholland PJ. J Clin Oncol. 2000;18:854-9.
- eltmate, C.; Goldstein, D; Berkowitz, R. Gynecol.Oncol 2001;82: 415-19
- Lathrop, J.C.; Lauchlan S. Gynecol Oncol 1998; 31:32-42.
- Sumi, Y; Ozaki, Y. Radiat Med 1999;17 (6):427-30.
- Janni, W; Hantschmann, P. Gynecol Oncol 1999; 75(1):164-9.
- Randall, TC; Gynecol Oncol 2000; 76(1):115-7.
- Gillespie AM; Hancock, BW Br J Cancer 2000; 82(6): 1186-90.