

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.

Índice

- Definición
- Incidencia
- Criterios diagnósticos de NTG
- Sistema de Estadificación y Pronóstico
- Tratamiento:
 - Bajo riesgo
 - Alto riesgo
 - Ultra alto riesgo
- Tumor del Sitio Placentario- Tumor Trofoblástico Epiteloides
- Seguimiento

DEFINICION. Se las incluye dentro del grupo de desórdenes derivados del embarazo que se desarrolla a partir del sinciciotrofoblasto. Son entidades que se pueden desarrollar luego de cualquier tipo de gesta, Molar 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%.

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 epitelióide

Los **Tumores del Trofoblasto Intermedio TTI** (Tumor del Sitio Placentario y Tumor Trofoblástico Epitelióide) 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. Existe variación étnica

Mola Hidatiforme 2/1000 nac. sudeste asiático y Japón

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

4/1000 embarazos en nuestro país

Coriocarcinoma 1/40000 nac. Europa, Norteamérica

9,2/40000 nac. Sudeste Asiático

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

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS 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 \square 10% (días 1, 7, 14, y 21).
- Diagnóstico histológico de coriocarcinoma.
- Persistencia de niveles detectables de GCH-beta en un periodo superior a 6 meses.
- Presencia de enfermedad metastásica.

Pacientes con MHC que se presenten con gran tamaño uterino y hCG > 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 poder juntos con los datos clínicos hacer la puntuación de Score

1. Evaluación clínica: examen ginecológico: Especuloscopía minuciosa c/control de cara anterior de vagina.
2. hCG cuantitativa semanal.
3. Rx tórax / TAC.
4. Ecografía pelviana transvaginal.
5. TAC Abdomino-pélvica.
6. TAC o RNM cerebro
7. (PET-TC): no se usa ampliamente, pero puede ser útil en la enfermedad recidivante para identificar los sitios de resección.
8. PLCR En caso de TAC o RMN normales, con signos neurológicos sospechosos de metástasis o presunción de siembra miliar

menígea (Se considera positiva cuando la relación hCG LCR / hCG plasma > 1/60).

El sitio más común de MTTs 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 MTTs no es recomendada ni necesaria debido al riesgo de hemorragia.**

Las MTTs 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)**

ESTADIO I: tumor contenido en el cuerpo uterino				
ESTADIO II: tumor extendido a anexos, fuera del útero, pero limitado a los órganos pelvianos				
ESTADIO III: la enfermedad se propaga a los pulmones y / o la vagina				
ESTADIO IV: tumor con metástasis a distancia				
SCORE				
	0	1	2	4

EDAD	Hasta 39 a.	> 40 a.	-	-
ANTECEDENTE DE EMBARAZO	Mola hidatiforme	Aborto/ desconocido	Término	-
INTERVALO DESDE FIN DE GESTA HASTA INICIO DE QUIMIOTERAPIA	4 meses	4 – 6 meses	7 – 12 meses	>12 meses
VALOR DE HCG SUB B AL INICIO DEL TRATAMIENTO	10^{3-}	$10^{3-} 10^4$	$10^4 - 10^5$	$> 10^5$
MAYOR TAMAÑO TUMORAL EN CM (INCLUYENDO EL TUMOR UTERINO)	<3	3 a 5 cm.	> 5 cm.	-
N° de METASTASIS *	-	1 - 4	5 – 8	>8
LUGAR DE METASTASIS	Pulmón Vagina	Riñón Bazo	Gastro intestinal	Cerebro Hígado
QUIMIOTERAPIA FALLIDA PREVIA	-	-	simple droga	dos o más drogas
BAJO RIESGO: 0-6 ALTO RIESGO: ≥ 7 ULTRA ALTO RIESGO: ≥13				

* 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 \geq a 2 cm (otros aa las cuentan cuando miden 1 cm)

El estadio se expresa en números romanos y el Score en arábigos.

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 h de la aplicación de MTX IM)

2º línea: ACTINOMICINA D

- 5 días 9-13 μ g/Kg. /IV (máximo. 0.5 mg/día) cada 14 días o

- 1.25 mg/m cada 14 días (máximo 2 mg)

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 Sub β 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, Act D y Ciclofosfamida) y si fallan a este EMACO.

ALTO RIEGO SCORE ≥ 7

Los pacientes con una puntuación ≥ 7 , tienen un alto riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos y, por lo tanto, se debe usar terapias de agentes múltiples

Los esquemas son:

MFA	Metotrexate actinomicina
CHAMOCA	Actinomicina Ciclofosfamida Doxorrubicina Mefalan Hidroxiuera Vincristina
MAC	Metotrexate actinomicina ciclofosfamida
EMA	Etopósido Metotrexate actinomicina

El régimen EMA / CO, ha sido ampliamente adoptado en todo el mundo, porque es eficaz con toxicidad predecible y fácil de manejar, se ha descrito una Sobrevida Global a cinco años que varía entre 75% y 90%.

Es mielosupresor pero el apoyo del factor estimulante (G-CSF) ayuda a mantener recuento de neutrófilos, intensidad del tratamiento y evitar episodios de neutropenia febril. EMA se alterna con CO todas las semanas. Para evitar intervalos prolongados entre cursos causados por mielosupresión, ocasionalmente puede ser necesario reducir la EMA omitiendo las dosis del día 2 de etopósido y actinomicina.

EMA

Día 1

Etopósido 100 mg / m² por vía iv infusión sobre

30 minutos

Actinomicina D 0,5 mg iv bolo

Metotrexato 300 mg / m² por vía iv infusión durante 12 h

Día 2

Etopósido 100 mg / m² por vía iv infusión sobre

30 minutos

Actinomicina D 0,5 mg iv bolo

Rescate de ácido folínico (comenzando

24 h después de comenzar el

infusión de metotrexato)

15 mg iv o por vía oral cada 12 h durante cuatro

dosis

CO

Día 8

Vincristina 1 mg / m² iv bolo (máximo 2 mg)

Ciclofosfamida 600 mg / m² iv infusión durante 30 min

ENFERMEDAD RESISTENTE A DROGAS

Aproximadamente el 20% de los pacientes con NTG de alto riesgo progresará durante o después de la quimioterapia primaria, pero estos individuos aún tienen un resultado excelente con alrededor de 75% - 80% aun siendo rescatados.

El tratamiento identificar el sitio de la enfermedad activa para facilitar la resección quirúrgica y la curación.

Sin embargo, si la cirugía no es posible o la hCG desciende de manera inapropiada, se han creado o adoptado varios regímenes de rescate a partir del entorno de tumores de células germinales.

El régimen basado en etopósido con cisplatino (EP) alternando semanalmente con EMA que omitía el segundo día de etopósido y ActD. Se reportan tasas de supervivencia > 80% pero la toxicidad es significativa.

La monoterapia o combinación basada en paclitaxel, gemcitabina y capecitabina. Un doblete alterno dos veces por semana de paclitaxel / cisplatino y paclitaxel / etopósido, ha descrito varios casos de curación y respuesta.

Otros esquemas

- Inhibidores de PD-1 / PD-L1 g (p. Ej., Pembrolizumab, nivolumab, avelumab)

Pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas o 400 mg IV cada 6 semanas
Nivolumab 240 mg IV cada 2 semanas o 480 mg IV cada 4 semanas

Avelumab 800 mg IV cada 2 semanas

- Regímenes basados en capecitabina (ciclo repetido cada 3 semanas)
Capecitabina 1250 mg / m² VO dos veces al día durante 2 semanas con y 1 semana sin

- Gemcitabina ± cisplatino (repetir cada 4 semanas)

Gemcitabina 600-800 mg / m² / día IV los días 1, 8 y 15

Cisplatino 25-30 mg / m² / día IV los días 1, 8 y 15 (repetir cada 4 semanas)

- Quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre periféricas

NUEVAS TERAPIAS

Dado que PD-L1 se expresa en GTN, el primer ensayo clínico presentado en ESMO 2018 es TROPHIMMUN donde sugieren que avelumab podría ser eficaz y mejor tolerado que la quimioterapia estándar en pacientes con resistencia a la quimioterapia única, mostrando alta probabilidad de curación con un esquema de avelumab a 10 mg / kg cada 2 semanas hasta que se logró la normalización de los niveles de hCG y durante 3 ciclos adicionales a partir de entonces, con toxicidades leves. Otros tratamientos son con pembrolizumab o el nivolumab, pero aún los datos son inmaduros por el escaso número de pacientes en su muestra.

NTG E IV CON COMPROMISO DE SNC

El esquema con 60% remisión completa y 85% de largos sobrevividores es EMA-CO con dosis altas de metotrexate asociado a metotrexate Intratecal.

ESQUEMA **EMA-CO** con dosis altas de metotrexate

Etopósido, 100 mg/m² IV, los D1 y D2; metotrexate; 1000 mg/m² IV, durante 24 h, el D1; actinomicina D, 0.5 mg (no por m²) IV *bolus*, los D1 y D2; DL-leucovorina, 30 mg (o L-leucovorina, 15 mg)* VO o IM, cada 12 h, durante 3 días, empezando 32 h después de la administración de metotrexate; vincristina, 1 mg/m² (máximo de 2 mg) IV, el D8, y ciclofosfamida, 600 mg/m² IV, el D8, cada 2 semanas. Asociar al tratamiento sistémico, metotrexate administrado por vía intratecal en la dosis de 12 mg, el D8, seguido de DL-leucovorina, 15 mg (o L-

leucovorina, 7.5 mg)* VO por 2 dosis, 24 a 36 h después de la administración de metotrexate intratecal

En las pacientes con metástasis cerebrales con riesgo de sangrado o en aquellas con respuesta radiológica incompleta a la QT o en aquellas con recurrencia en el sistema nervioso central (SNC), sugerimos la radioterapia (RT) para el cráneo con dosis de por lo menos 22 Gy, esquema que alcanza respuesta y control local excelentes (91%) y duraderos (5 años) , debiendo ser indicada si no se obtiene RC después del tratamiento quimioterapéutico siempre y cuando la enfermedad extracraneal este controlada.

En pacientes resistentes a EMACO, el esquema elegido es el EMA-EP, como lo descrito anteriormente; continuar durante 2 a 3 ciclos después de la normalización de la HCG. Considerar como alternativa el régimen FAEV (floxuridina [también conocida como FUDR], 800 mg/m² IV, los D1 al 5, actinomicina D, 200 mcg/m² IV, del D1 al D5, etopósido, 100 mg/m² IV, del D1 al D5, y vincristina, 2 mg IV, en bolo, 3 h antes de la actinomicina D, el D1, cada 3 semanas) o FA (5-FU, 1500 mg IV, durante 8 h, del D1 al D5, y actinomicina D, 0.5 mg IV, del D1 al D5, cada 2 o 3 semanas) Considerar la histerectomía en aquellas con enfermedad confinada al útero y con paridad satisfecha o cirugía de rescate en las mujeres con enfermedad residual en sitio único metastásico. Considerar pembrolizumab, 2 mg/kg cada 21 días hasta la RC, seguido de 5 ciclos consolidación, en pacientes con enfermedad multirresistente a la QT.

La indicación de craneotomía y resección de metástasis está reservada solamente para complicaciones como el sangrado intratumoral o en lesiones resistentes tanto a la QT como a la RT y está justificada solamente en pacientes con enfermedad sistémica controlada.

ESQUEMAS DE SALVATAJE

1º OPCION

EMA/PE UN DÍA

OTROS ESQUEMAS

TP/TE

DIA 1	
Paclitaxel	135 mg/m ²
Cisplatino	60 mg/m ² in 1 l NS over 3 h iv
DIA 15	
Paclitaxel	135 mg/m ² y. 150 mg/m ²
Etopósido	

NUEVO ENFOQUE

**ALTO RIESGO DE MUERTE TEMPRANA CON EL TRATAMIENTO
SE DEFINE COMO PACIENTES QUE**

FIGO score \geq 12

- MTTTS hepáticas
- MTTTS cerebrales
- enfermedad pulmonar muy avanzada

Largo intervalo desde la última gesta conocida

Alto riesgo de sangrado cataclismico

ESQUEMA

INDUCCIONES CON BAJAS DOSIS EP

**ETOPOSIDO 100 MG/M2 Y CISPLATINO 20 MG/M2 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 RECOMENDADA

1. Constantine Alifrangis, Roshan Agarwal, Delia Short, et al. EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good outcomes With Induction Low-Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis 2013; VOL 31 _ NUMBER 2 _ JANUARY 10.
2. Domenica Lorusso, Jacobus Pfisterer, Leon Massuger et al. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organization for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer Inter Group Giorgia Mangili, Int J Gynecol Cancer 2014;24: S109YS116
3. Gavanier D, Leport H, Massardier J, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. Int J Clin Oncol. 2019 Feb;24(2):153-160. doi: 10.1007/s10147-018-1337-9. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242539.

4. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group*Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt345 Published online 1 September 2013
5. Giorgia Mangili, Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management A Joint Report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organization for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup Int J Gynecol Cancer 2014;24: S109YS116
6. Hextan Y.S. Ngan Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease FIGO CANCER REPORT 2015 Int J Gynecology and Obstetrics 131 (2015) S123–S126
7. J. Wang, D. Short, N. J. Sebire, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/ etoposide (TP/TE) Annals of Oncology 2008; 19: 1578–1583, 2008 doi:10.1093/annonc/mdn181
8. Lok C, van Trommel N, Massuger L, et al. Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. Eur J

Cancer. 2020 May; 130:228-240. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.011.
Epub 2020 Apr 1. PMID: 32247260.

9. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group*Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt345 Published online 1 September 2013
10. Wang, D. Short, N. J. Sebire, I. et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/ etoposide (TP/TE) Annals of Oncology 2008; 19: 1578–1583, doi:10.1093/annonc/mdn181 Published online 2 May 2008