



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
HUMANA**

**Quimioterapia de combinación con etopósido,
metotrexate, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina
en neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo
Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” enero
2001 a diciembre 2010**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Oncología Médica

AUTOR

Tulio Américo ACHATA SALAS

Lima - Perú

2014



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Achata, T. Quimioterapia de combinación con etopósido, metotrexate, actinomicina, ciclofosfámid y vincristina en neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” enero 2001 a diciembre 2010 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2014.

Dedicatoria:

Dedicado a mis padres, mi esposa e hijas.

Agradecimiento:

Agradecimiento a: Personal asistencial y administrativo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”

INDICE

	Pág.
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. PLANTEAMIENTO DE ESTUDIO	8
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: FORMULACIÓN	8
2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	8
2.3 MARCO TEORICO	10
2.4 HIPOTESIS	23
2.5 OBJETIVOS	23
2.5.1 OBJETIVO GENERAL	23
2.5.2 OBJETIVO ESPECIFICO	23
3. MATERIAL Y METODOS	25
3.1 TIPO DE ESTUDIO	25
3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	25
3.3 UNIVERSO Y POBLACIÓN A ESTUDIAR	25
3.4 MUESTRA DE ESTUDIO O TAMAÑO MUESTRAL	26
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
3.6 CRITERIOS DE EXCLUSION	26
3.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	26
3.8 TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS; RECOLECCIÓN DE DATOS U OTROS	27
3.9 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSIONES	40
6. CONCLUSIONES	42
7. RECOMENDACIONES	43
8. BIBLIOGRAFIA	44
9. GLOSARIO	48
10. ANEXOS	49

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y toxicidad de la quimioterapia con etopósido, metotrexate y dactinomicina alternado con ciclofostamida y vincristina (EMA/CO) en las mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo y sus efectos en la fertilidad.

Pacientes y métodos: Un total de 19 mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo, fueron tratadas con EMA/CO. El promedio de duración del monitoreo fue de 1286 días (rango de 53-4198 días).

Resultados: La tasa de sobrevida acumulada a los 2 años fue de 94.7% y a los 5 años fue de 87.4%. Los factores pronósticos adversos identificados según el análisis bivariado fueron la quimioterapia previa y la quimioterapia adicional al esquema EMA/CO. 11 pacientes (58%) lograron una respuesta completa, 8 pacientes (42%) desarrollaron resistencia a EMA/CO, de los cuales 3 (38%) fueron salvadas con quimioterapia basado en platino y con cirugía. Las toxicidades más frecuentes fueron por neutropenia y anemia con 58% y 32% respectivamente. 2 (18%) de las mujeres que lograron respuesta completa con el esquema EMA/CO lograron gestar y tener recién nacidos sin anormalidades congénitas, 3 mujeres fallecieron y en 5 mujeres se realizaron histerectomías.

Conclusiones: EMA/CO es un régimen altamente efectivo, con una tolerabilidad manejable y recuperación de la fertilidad.

PALABRAS CLAVES: NTG, EMA/CO

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and toxicity of chemotherapy with etoposide, methotrexate and dactinomycin alternating with ciclofostamida and vincristine (EMA/CO) in women with gestational trophoblastic neoplasia of high risk and its effects on fertility.

METHODOLOGY: A total of 19 women with gestational trophoblastic neoplasia of high risk were treated with EMA/CO. The average duration of monitoring was 1286 days (range 53-4198 days).

RESULTS: The accumulated survival rate at 2 years was 94.7% and at 5 years was 87.4%. The adverse prognostic factors identified according to bivariate analysis were prior chemotherapy and additional chemotherapy to EMA/CO scheme. 11 patients (58%) had a complete response, 8 patients (42%) developed resistance to EMA/CO, of which 3 (38%) were saved with platinum-based chemotherapy and surgery. The most frequent toxicities were by neutropenia and anemia with 58% and 32%, respectively. 2 (18%) of women who had complete response with EMA/CO scheme could conceive and have babies without congenital abnormalities, 3 women died and 5 women had hysterectomy.

CONCLUSIONS: The EMA/CO scheme is a highly effective regimen with a manageable tolerability and recovery of fertility.

1. INTRODUCCIÓN

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), comprende un subconjunto de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG), que surgen de la proliferación anormal de trofoblasto placentario. Histológicamente son NTG: la mola persistente (parcial o completa), el tumor de sitio de inserción placentaria, el tumor trofoblástico epiteloide y el coriocarcinoma. La NTG es una entidad poco frecuente, que se presenta principalmente después de un embarazo molar, pero que puede seguir a cualquier evento gestacional, incluyendo los abortos espontáneos y el embarazo a término. La incidencia estimada en Norte América, Australia, Nueva Zelanda y Europa de la mola hidatiforme es de 0.57 – 1.1 por 1000 embarazos, mientras que la incidencia en el Sudeste de Asia y Japón llega a 2.0 por 1000 embarazos; así mismo, la incidencia de coriocarcinoma en Europa y Norte América es aproximadamente de 1 en 40,000 embarazos y 1 en 40 molas hidatiformes, mientras que en el Sudeste de Asia y Japón el coriocarcinoma es de 9.2 y 3.3 por 40,000 embarazos respectivamente. (Lurain J, 2010), (Sekl M y col, 2010)^(1,2) Clínicamente la presentación inicial común es la metrorragia persistente posterior a la resolución de un evento gestacional, al examen clínico se encuentra un útero aumentado de tamaño, y a la ultrasonografía transvaginal se observa un contenido uterino heterogéneo; con la presencia de títulos de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) anormalmente elevados se confirma el diagnóstico, es frecuente la metástasis. Estas entidades malignas son altamente sensibles a la quimioterapia, con una tasa de respuesta global del 80-90%, (Lurain J, 1998)⁽³⁾ debido a la alta sensibilidad a la quimioterapia, el uso efectivo de pruebas sensibles como la hCG para el diagnóstico y monitoreo del tratamiento, la referencia del paciente a consulta a centros de tratamiento especializado, la identificación de factores pronósticos para individualizar el tratamiento, el desarrollo de agentes quimioterápicos activos contra la enfermedad y la aplicación de la radioterapia y cirugía en casos determinados. Se realizó una revisión de 121 historias clínicas con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, atendidos en el Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” en el periodo 2000–2010, incluyéndose para el presente estudio, los casos con Neoplasia Trofoblástica Gestacional que recibieron tratamiento con poliquimioterapia esquema EMA/CO, describiéndose la presentación clínica, el tratamiento recibido, la evolución y los resultados en la enfermedad y en las pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DE ESTUDIO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: FORMULACIÓN

Descripción del Problema

La enfermedad trofoblástica gestacional GTD incluye al tumor trofoblástico gestacional o neoplasia trofoblástica gestacional NTG y a la mola hidatiforme (también llamado mola hidátide, embarazo molar o mola). Esta enfermedad afecta a muchas mujeres en edad reproductiva, aunque su incidencia difiere según la ubicación geográfica.

Para tratar la enfermedad trofoblástica gestacional de alto riesgo se han utilizado varios regímenes de quimioterapia, como metrotexato, actinomicina-D y ciclofosfamida (MAC); metrotexato, actinomicina-D, ciclofosfamida, doxorubicina, melfalán, hidroxiurea y vincristina (CHAMOC); etopósido, metrotexato y actinomicina (EMA) más ciclofosfamida y vincristina (CO), (EMACO); etopósido, metrotexato y actinomicina (EMA) más etopósido y cisplatino (EP), (EMA-EP).

Todavía es incierto cuál es el mejor régimen de quimioterapia en la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo. El esquema EMA/CO es el régimen de quimioterapia múltiple de elección por su mejor relación efectividad/toxicidad.

Se hace necesario conocer cuáles han sido las respuestas de los casos tratados con dicho esquema y qué características de los mismos se relacionan con una evolución favorable o resistencia.

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál ha sido la respuesta al esquema etopósido, metrotexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO) de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo tratados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima?

2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El tratamiento apropiado y oportuno de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) de alto riesgo, mejora la expectativa de vida de las pacientes afectadas por dicha enfermedad. Varios regímenes para la NTG de alto riesgo han sido usadas, tales como:

- Metotrexate (MTX), actinomicina D (ACTD), clorambucil.
- MTX, ACTD, ciclofosfamida.

- CHAMOCA: MTX, ACTD, ciclofosfamida, doxorubicina, melphalan, hidroxiurea y vincristina.
- EMA/CO: etopósido, MTX y ACTD, más ciclofosfamida y vincristina.

Estos regímenes de terapia combinada para el tratamiento de la NTG de alto riesgo han mostrado altas tasas de curación, en estudios como:

- Etopósido, MTX y ACTD, más ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO): Newlands E., 1986⁽⁴⁾; Newlands E., 1991⁽⁵⁾; Bower N., 1997⁽⁶⁾; Lurain J., 1998⁽³⁾; Escobar P., 2003⁽⁷⁾
- Etopósido, metotrexate y actinomicina D (EMA): Matsui H., 2000⁽⁸⁾; Dobson L., 2000⁽⁹⁾

Entre los efectos secundarios al tratamiento combinado de los esquemas señalados, se han descrito como de mayor severidad: leucopenias y trombocitopenias, en el esquema EMA; con el esquema EMA/CO, toxicidad medular y gastrointestinal; y riesgo de neoplasia secundaria asociado al etopósido. (Rustin G. y col, 1996)⁽¹⁰⁾.

En los casos que presentan resistencia al tratamiento quimioterápico combinado de primera línea, como puede ser con el esquema EMA/CO, los regímenes basados en platino, han mostrado efectividad (Newlands E. y col, 2000)⁽¹¹⁾, (Wang J. y col, 2008)⁽¹²⁾, (Mao Y. y col, 2007)⁽¹³⁾ y otros sin platino (Matsui H. y col, 2004)⁽¹⁴⁾.

En la revisión Cochrane, para determinar la eficacia y seguridad de la quimioterapia de combinación en el tratamiento de la NTG de alto riesgo, se concluyó que no había pruebas sólidas que identifiquen la eficacia y la seguridad de los regímenes MAC y CHAMOCA para la NTG de alto riesgo. Así mismo, señala que el esquema EMA/CO se utiliza ampliamente como multiquimioterapia de primera línea, sobre la base de estudios retrospectivos grandes. (Deng L. y col, 2009)⁽¹⁵⁾

En el Perú, son pocos los estudios que han descrito o evaluado las respuestas de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo al tratamiento con quimioterapia de combinación. (Gonzales J., 1987)⁽¹⁶⁾, (Grados J., 2007)⁽¹⁷⁾

2.3 MARCO TEÓRICO

ASPECTOS CLÍNICO PATOLÓGICOS

Enfermedad Trofoblástica Gestacional

En la revisión de Ezpeleta J. y López A., 2002⁽¹⁸⁾ definen a la **enfermedad trofoblástica gestacional (ETG o GTD en inglés)** a un conjunto de procesos benignos y malignos poco habituales, derivados de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta humana (hiperplasia) y del genoma paterno, con una contribución materna ocasional; incluye **la mola hidatiforme completa invasiva o no, la mola parcial y los tumores trofoblásticos gestacionales, coriocarcinoma y tumor del lecho o sitio placentario (TSP)**. Es extremadamente raro hallar trastornos similares en otras especies diferentes a la humana. Estas enfermedades se consideran peculiares, ya que el producto de la concepción a partir del cual se originan, es genéticamente extraño al anfitrión materno. La ETG representa un espectro único de patologías interrelacionadas con el denominador común de una hipersecreción de gonadotropina coriónica (hCG), que constituye un marcador tumoral sensible que se correlaciona bien con la progresión y persistencia de la enfermedad, excepto el TSP que produce lactógeno placentario (hPL), con tendencias variables a la invasión local y a las metástasis y se encuentra entre las raras enfermedades que se pueden curar, incluso en casos de extensa diseminación.

Bajo la perspectiva de la patología, la GTD puede ser dividido histológicamente en tres grupos: mola hidatiforme, la cual equivale a una placenta formada anormalmente; las lesiones tipo tumor benigno; y las neoplasias trofoblásticas verdaderas. (Cuadro 1) (Mao T, 2009)⁽¹⁹⁾

Cuadro 1
Clasificación histológica de la enfermedad trofoblástica gestacional

Mola hidatidiforme (formaciones placentarias anormales)	Mola completa Mola parcial Mola invasiva
Lesiones tipo tumor trofoblástico (lesiones benignas)	Reacción proliferativa en el lecho placentario Nódulo en el lecho placentario
Tumores trofoblásticos (enfermedad neoplásica)	Coriocarcinoma Tumor trofoblástico del lecho placentario Tumor trofoblástico epitelioides

Fuente: Advances in the diagnosis of gestational trophoblastic tumors and tumor-like lesions^{1/}

^{1/} Extraído de: Mao T, Shih I. Advances in the diagnosis of gestational trophoblastic tumors and tumor-like lesions. Expert Opin Med Diagn. 2009; 3(4): 371-380.

Según la clasificación de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional de la OMS (Buza N, 2010)⁽²⁰⁾ diferencia 6 entidades de ETG y 2 condiciones tipo tumoral según la histología y el fenotipo citológico o se distinga el tipo celular que se deriva de la placenta, los cuales se presentan en el siguiente cuadro: (Cuadro 2)

Cuadro 2

CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL
Mola hidatiforme Mola hidatiforme completa Mola hidatiforme parcial Mola hidatiforme invasiva
Coriocarcinoma gestacional
Tumor de sitio trofoblástico placentario
Tumor trofoblástico epitelioide
Condiciones tipo tumorales Reacción de sitio placentario exagerado Nódulo de sitio placentario

Fuente: Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era.^{2/}

Mola hidatiforme

La mola hidatiforme es un desorden del embarazo caracterizado por cambios hidrópicos, formación de cisternas, exceso de trofoblasto, distribución anormal del trofoblasto y la presencia de inclusiones trofoblásticas. Se clasifica en tipo completo o parcial según la histopatología y criterios genéticos. Genéticamente una mola completa es diploide 46XX. La mola parcial es triploide (69, XXY 69, XXX o 69, XYY). (Wells M, 2007)⁽²¹⁾.

Tumores Trofoblásticos Gestacionales

Según la revisión de Ezpeleta J. y López A., 2002⁽¹⁸⁾ los tumores trofoblásticos gestacionales también llamados **ETG persistente (PTD en inglés)**, ocurren tras la evacuación o el fin de la gestación y pueden proceder, no sólo de la mola hidatiforme, sino

^{2/} *Extraído de:* Buza N, Hui P. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era. Diagnostic Histopathology; 2010; 16(11): 526-537.

después de cualquier suceso gestacional, incluido abortos, terapéuticos o espontáneos, gestacionales ectópicas y embarazos a término. Comprende la mola invasiva y los tumores malignos coriocarcinoma y tumor trofoblástico del lecho o sitio placentario e incluye a procesos con secreción anormalmente elevada y prolongada de hCG más de 6 semanas después del suceso gestacional.

Mola invasiva

En la mola invasiva se produce invasión del miometrio o de sus vasos sanguíneos por células del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto; este proceso se distingue morfológicamente por la persistencia de vellosidades placentarias, que no se observan en el coriocarcinoma ni el TSP.

Coriocarcinoma

Se produce proliferación atípica del trofoblasto, comprende tanto al citotrofoblasto como al sincitiotrofoblasto, sin presencia de estroma; es típico que la lesión esté formada por un área central de tejido necrótico, rodeada por un anillo periférico del tejido tumoral.

Tumor Trofoblástico de Lecho Placentario

El tumor trofoblástico de lecho placentario fue descrito en 1976 como un pseudotumor no neoplásico, pero posteriormente se definió anátomo-patológicamente como entidad propia, y se determinó su potencial maligno, al observarse que algunas pacientes desarrollaban metástasis y fallecían por la enfermedad, se han descrito unos 100 casos en el mundo y la mortalidad estimada oscila entre un 15 y un 20%. Se ha descrito la eritrocitosis como patología asociada al tumor, resolviéndose la policitemia tras la histerectomía.

Marcador sérico

La hCG ha probado ser un biomarcador ideal para todas las formas de GTD. Es detectable en suero si el tejido trofoblástico está presente y se usan pruebas sensibles. La hCG es una glicoproteína conformada por dos cadenas polipeptídicas, alfa y beta. La configuración de la molécula de hCG es similar a otras gonadotropinas, particularmente la hormona luteinizante (LH). La diferencia está en la cadena beta polipéptida que le da a la hCG su especificidad inmunológica y función biológica única. (Mao T., 2009)⁽¹⁹⁾

Diagnóstico

Los criterios para orientar el diagnóstico de las NTG comprenden los síntomas, signos, exámenes auxiliares y exámenes especiales (Casciato D., 2009)⁽²²⁾

Síntomas

Los síntomas del embarazo molar o de la ETG incluyen los siguientes:

- Sangrado vaginal durante el embarazo.
- Hiperémesis gravídica.
- Pasaje de vellosidades como uvas a través del útero.
- Diaforesis, taquicardia, baja de peso y nerviosismo resultado de hipertiroidismo paraneoplásico.
- Síntomas pulmonares como consecuencia de enfermedad pulmonar.
- Dolor en el cuadrante superior derecho o ictericia como consecuencia de metástasis hepática.
- Anormalidades neurológicas derivadas de metástasis cerebral.
- Dolor abdominal (útero) en el embarazo

Signos

Hallazgos físicos:

- El útero está usualmente, pero no siempre, de mayor tamaño del esperado para la gestacional.
- Ausencia de latidos fetales.
- Las pacientes desarrollan signos de toxemia gravídica.

Laboratorio

Hemograma, recuento de plaquetas, fosfatasa alcalina.

La producción de β -HCG es máxima en la gestación temprana y disminuye posteriormente. La hCG esta elevada en todos los pacientes con coriocarcinoma, la concentración refleja directamente el tamaño tumoral. La vida media de la hCG es de 18 a 24 horas.

Estudios diagnósticos especiales

La Ultrasonografía del útero y el examen Doppler muestran ausencia de partes fetales o latidos fetales. En tal caso radiografía pélvica se obtiene para confirmar.

Radiografía torácica.

Escaneo tomográfico o radionúclido se usan para detectar metástasis cerebral, hepática, abdominal.

Estudios tiroideos en las pacientes con evidencia clínica de hipertiroidismo.

Persistencia de la enfermedad trofoblástica gestacional

La persistencia de la enfermedad trofoblástica gestacional es un diagnóstico clínico el cual es usualmente hecho en base a una meseta, incremento o persistencia de niveles de β -HCG luego de la gestación. La ausencia de histología en la mayoría de estos casos significa que la exacta naturaleza de la proliferación trofoblástica persistente es usualmente desconocida. (Slavic T., 2010)⁽²³⁾

Los criterios diagnósticos de la FIGO para el diagnóstico de NTG post postmolar incluye al menos uno de los siguientes (Lurain J., 2011)⁽²⁴⁾:

- Meseta de la hCG por 4 valores consecutivos en el transcurso de 3 semanas
- Elevación de la hCG $\geq 10\%$ por 3 valores en el transcurso de 2 semanas
- Persistencia de la hCG por 6 meses después de la evacuación molar
- Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma
- Presencia de enfermedad metastásica

Sistema de Estadiaje y Factores Pronósticos:

Estadiaje FIGO

El estadiaje clínico de las pacientes con NTG basado en consideraciones anatómicas, adoptado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, se muestra en el siguiente cuadro: (Cuadro 3) (Kohorn E., 2000)⁽²⁵⁾

Cuadro 3

Estadiaje de las neoplasias trofoblásticas gestacionales según FIGO

Estadio	Definición
I	Confinado al cuerpo uterino
II	Metástasis a pelvis y vagina
II	Metástasis a pulmón
IV	Metástasis a distancia

Fuente: The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease; description and critical assessment.^{3/}

^{3/}Extraído de: Kohorn E. The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease; description and critical assessment. 2001; 1181): 73-77

Sistema Pronóstico OMS

El sistema de puntaje pronóstico de la OMS para la GTD, divide a los pacientes en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, basado en un puntaje total de una variedad de factores pronósticos. Los pacientes con NTG no metastásico (estadío I) y NTG metastásico de bajo riesgo (estadío 2 y 3, puntaje WHO menor de 7) pueden ser tratado con monoquimioterapia con una sobrevida de 100%. Los pacientes con NTG metastásico de alto riesgo (estadío 4, puntaje WHO mayor o igual que 7) requiere multiquimioterapia con sin radioterapia y cirugía adyuvante, y tiene una sobrevida entre 80-90%.(Cuadro 4)⁽²⁶⁾

Cuadro 4
Factores pronósticos de acuerdo con la OMS

Factores pronósticos	0	1	2	3
Edad (años)	<40	>40		
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	A término	
Intervalo (meses)	< 4	> 4 y <7	> 7 y < 13	>13
Tumor mayor (incluye útero)		3 a < 5 cm	> 5 cm	
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñon	Gastrointestinal	Cerebro, hígado
Número de sitios de metástasis		1 a 4	5 a 8	> 8
Quimioterapia previa			Un agente	Dos o más agentes

Fuente: *Gestational trophoblastic diseases*^{4/}

Tratamiento

El manejo de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, se basa en la patología, el estadiaje y los factores pronósticos. Lewis J, 1993⁽²⁷⁾, El-Helw L. y col, 2007⁽²⁸⁾ y Rodríguez N. y col, 2010⁽²⁹⁾, describen las conductas terapéuticas aplicadas en el manejo de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, que se exponen a continuación:

Embarazo molar

Cuando un embarazo molar es diagnosticado, el curetaje de succión es el método preferido de evacuación, en pacientes que deseen preservar la fertilidad. Para las pacientes que no deseen preservar fertilidad, la histerectomía es una opción razonable. La histerectomía debe ser considerado en pacientes mayores de 40 años de edad, en quienes el riesgo de desarrollar GTN está significativamente incrementado. Se describe que en mujeres con 50 o más años de edad con CHM, 60% de pacientes que fueron tratadas con succión y curetaje desarrollaron GTN mientras que ningún caso de GTN fue reportado en las pacientes que

^{4/} Extraído de: World Health Organization. *Gestational trophoblastic diseases*. Technical report series 692. 1983.

fueron tratadas primariamente con histerectomía. La desaparición de la hCG se logra a las 8 semanas en el 80% de los pacientes tratados con cirugía.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Terapia primaria para GTN de bajo riesgo:

La GTN de bajo riesgo, que incluyen a la GTN no metastásico (Estadio I) y a la GTN metastásico con puntaje pronóstico menor o igual a 6, pueden ser tratadas con quimioterapia con agente único, con una sobrevida casi de 100%. En las pacientes con estadio I de enfermedad, la selección de la terapia está basada en el deseo de la paciente de preservar la fertilidad. Si la paciente no desea conservar fertilidad, la histerectomía puede ser recomendada con un curso de quimioterapia adyuvante con agente único.

Para las pacientes con estadio I de enfermedad que deseen preservar fertilidad, el tratamiento de elección es la quimioterapia con agente único con Metotrexate (MTX) o Actinomicina D (ACT-D). A diferencia de la ACT-D, el MTX con ácido folínico no causa caída del cabello.

El Metotrexate puede administrarse de tres formas:

- Pulso de metotrexate, 40 mg/m² IM semanalmente.
- 5 días de metotrexate, 0.4 mg/m² IV o IM diariamente por 5 días; sin respuesta, retratamiento a la misma dosis cada 2 semanas.
- Metotrexate, 100 mg/m² IV in 250 ml en solución salina normal en 30 minutos o 200 mg/m² IV en 500mL de solución salina normal en 12 horas; la leucovorina (15 mg PO o IM cada 12 horas por 4 dosis) se da 24 horas después de empezar el metotrexate.

La Actinomicina D es usada en reemplazo del metotrexate en pacientes con deterioro de la función renal o cuando hay resistencia al metotrexate. Puede ser administrado cada 2 semanas ya sea en bolos de 12mcg/kg IV diariamente por 5 días o un pulso de 1.25 mg/m² IV.

Terapia de rescate para GTN de bajo riesgo:

Pacientes con GTN de bajo riesgo quienes son resistentes a quimioterapia de agente único pueden generalmente responder con quimioterapia de combinación, con MAC (MTX, ACT-D y ciclofosfamida), o EMACO (etopósido, MTX, ACT-D, ciclofosfamida y oncovin). MAC es preferido como quimioterapia de combinación inicial porque el etopósido es asociado con un incremento del riesgo de segunda neoplasia, que incluye un

1% de riesgo de leucemia. Si la enfermedad es resistente a la quimioterapia única o de combinación, la histerectomía o resección local puede ser considerado.

Terapia primaria para GTN de alto riesgo estadios II y III:

Las pacientes con estadios de alto riesgo II y III o con puntaje pronóstico WHO igual o mayor de 7 son poco probable de ser curados con terapias de agente único y deben recibir primariamente terapia de combinación con EMACO. Se ha visto que el régimen EMACO tiene una mejor razón efectividad – toxicidad. Se han reportado respuestas completas en porcentajes de 86, 76 y 91% según los estudios.

Terapia de rescate para GTN de alto riesgo estadio II y III:

Pacientes con enfermedad resistente a etopósido, metotrexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO) pueden ser tratados mediante la sustitución por cisplatino y etopósido en el día 8 (EMAEP) y dando EMA en el día 1. La segunda dosis de etopósido y ACT-D en el día 2 es omitida. EMAEP induce remisión solo o en combinación con cirugía en 16 de 21 (76%) de pacientes con resistencia a EMACO. Es administrado con intervalos de 2-3 semanas, hasta que la toxicidad lo permita o hasta que el paciente alcance tres medidas consecutivas de hCG indetectables. Después de conseguirse valores indetectables de hCG, dos a cuatro cursos adicionales de quimioterapia son administrados para reducir el riesgo de recaída.

La cirugía puede adyugar al tratamiento de la GTN metastásica. Es utilizada ya sea para el tratamiento de complicaciones o exéresis del sitio tumoral quimioresistente. La histerectomía puede ser requerida para controlar una hemorragia uterina o sepsis. La toracotomía es una alternativa cuando el diagnóstico es cuestionable; así mismo, si el paciente tiene un nódulo pulmonar viable persistente, la resección pulmonar puede ser curativa.

Manejo del GTN estadio IV

Pacientes con estadio IV de enfermedad son el grupo de mayor riesgo para desarrollar enfermedad rápidamente progresiva. Las pacientes requieren primariamente quimioterapia de combinación intensiva con el uso selectivo de radiación y tratamiento quirúrgico. Al presente, el 80% de las pacientes con estadio IV de enfermedad alcanzan una remisión completa y sostenida.

Todas las pacientes con GTN estadio IV son manejadas primariamente con quimioterapia de combinación con etopósido, metotrexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO). Cuando está comprometido el sistema nervioso central con metástasis, la infusión de MTX del día 1 es incrementada a 1g/m². Las pacientes que desarrollan resistencia a EMACO deberían ser tratadas con EMAEP. Si se detecta metástasis cerebral también se describe la utilización de radiación.

Cuadro 5

Tratamientos para el estadio IV de la neoplasia trofoblástica gestacional
New England Trophoblastic Disease Center

Inicial	EMACO Con metástasis cerebral: Radiación Craneotomía para lesiones periféricas Con metástasis hepática: Embolización Resección para manejar complicaciones
Resistencia	Quimioterapia de rescate: EMAEP VBP Protocolos Cirugía, cuando este indicado Embolización de la arteria hepática cuando este indicado
Seguimiento	Semanalmente niveles de hCG hasta ser indetectable por 3 semanas, luego mensualmente for 24 meses Anticoncepción por 24 meses

Fuente: *Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia.*^{5/}

Cuadro 6

Régimen EMA-CO para la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo

Día	Droga	Dosis
1	Etopósido	100 mg / m ² infusión i.v. en 30 min
	Actinomicina D	0.5 mg i.v. push
	Metotrexate	100 mg/m ² i.v. push 200 mb/m ² i.v. infusión en 1000 cc dextrosa 5% en 12 h
2	Etoposido	100 mg/m ² i.v. infusión en 30 min
	Actinomicina D	0.5 mg i.v. push
	Acido Folínico	15 mg i.m. o p.o. cada 12 h por 4 dosis comenzando 24 h después de empezar el metotrexate
3	Ciclofosfamida	600 mg/m ² infusión i.v
	Vincristina	1.0 mg/m ² i.v. push

Fuente: *Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia.*^{5/}

^{5/}Extraído de: El-Helw L, Hancock B. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Lancet Oncol. 2007;7:715-724.

Rol de la cirugía

La cirugía es realizada para tratar una complicación o extirpar sitios con tumor resistente. La histerectomía puede ser necesaria para controlar una hemorragia uterina o sepsis uterina o reseca la enfermedad resistente.

Toracotomía puede ser necesario para extirpar tumores viables persistentes a pesar de la quimioterapia intensiva.

La resección hepática puede ser requerida para controlar la metástasis sangrante aunque la embolización ha sido utilizada en estos casos.

La craneotomía puede ser necesaria para proporcionar una descompresión aguda o controlar sangrado, adicionalmente a los casos que requieren resección primaria de enfermedad metastásica solitaria

Rol de la radioterapia

La utilización de la radioterapia craneal juntamente a la quimioterapia presenta mejor respuesta que la quimioterapia sola. (Berkowitz R. y col, 2009)⁽³⁰⁾

Metástasis cerebral

Cuando está presente la metástasis cerebral el pronóstico empeora. En dichos casos se realiza la radioterapia holocraneal, la cual tiene dos beneficios: tumoricida y hemostático. Puede ser dado junto con la quimioterapia. La metástasis cerebral solitaria puede ser extirpada quirúrgicamente antes de la quimioterapia para minimizar la probabilidad de hemorragia intracraneal. (El-Helw L., 2007)⁽²⁸⁾.

Metástasis pulmonar

La insuficiencia respiratoria debido a la metástasis pulmonar es una rara pero potencial problema letal. Si la paciente presenta disnea antes de instituirse el tratamiento, su función respiratoria puede deteriorarse cuando inicie la quimioterapia. Entre los factores de riesgo para desarrollar tempranamente insuficiencia respiratoria se incluyen además: la cianosis, la hipertensión pulmonar, la anemia y la opacificación pulmonar > 50%. (El-Helw L., 2007)⁽²⁸⁾

Otros sitios de metástasis

La metástasis hepática es una característica ominosa con tasa de sobrevida pobre. Hay un riesgo de sangrado hepático, especialmente durante el primer curso de la quimioterapia. La irradiación de todo el hígado juntamente con la quimioterapia reduce el riesgo de sangrado,

aunque no hay evidencia concluyente al respecto. Se ha utilizado la oclusión selectiva de la arteria hepática para controlar el sangrado por coriocarcinoma. La resección hepática podría ser necesaria para controlar el sangrado o tratar un foco resistente. (El-Helw L., 2007)⁽²⁸⁾

Seguimiento después del tratamiento

Después de la regresión de la hCG a los valores normales y luego de haber completado la quimioterapia, los niveles de hCG sérica cuantitativa deben ser obtenidos al menos en intervalos de 1 mes durante 12 meses. El riesgo de recaída es alrededor del 3% en el primer año después de completar el tratamiento, después del primer año es extremadamente bajo. El examen físico es realizado cada 6-12 meses; otros exámenes tales como rayos x o scaneados son raramente indicados. La contracepción debe ser mantenida durante 1 año (Lurain J., 2011)⁽²⁴⁾ o por 24 meses (enfermedad de alto riesgo) antes de intentar lograr embarazarse (Goldstein D., 2011)⁽³¹⁾.

MARCO REFERENCIAL

Se han investigado diversos regímenes de quimioterapia de combinación para el tratamiento de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo, encontrándose como altamente eficaz y con una adecuada tolerancia la utilización en primera línea del esquema EMA/CO.

Newlands E. y col (1986)⁽⁴⁾ en 56 pacientes con alto riesgo que recibieron el esquema EMA/CO, presentaron una sobrevida global de 84%, presentando menor toxicidad en relación al régimen CHAMOCA. Este mismo autor, reporta en otra serie de 148 casos, una sobrevida global de 85%.⁽⁵⁾

Bolis G. y col (1988)⁽³²⁾ reportaron una tasa de respuesta global de 86% con una sobrevida de 81% en 36 pacientes con Tumor Trofoblástico Gestacional de Alto Riesgo tratados con el régimen EMA/CO con una toxicidad calificada de aceptable.

Quinn M. y col (1994)⁽³³⁾ encontraron en 65 pacientes con enfermedad trofoblástica de alto riesgo una sobrevida de enfermedad a 10 años en el 94% de los casos, con buena tolerancia.

Bower M. y col (1997)⁽⁶⁾ evaluaron la quimioterapia con el esquema EMA/CO, en 272 mujeres con tumor trofoblástico gestacional de alto riesgo. Hubo remisión completa en 85% de las pacientes, resistencia en el 17%, con una sobrevida acumulada a 5 años del

86.2%, el 56% preservaron la fertilidad logrando la gestación. Encontraron la presencia de neoplasias secundarias en años posteriores de haber completado la quimioterapia, entre otras toxicidades tardías relacionadas con el tratamiento.

Lurain J. (1998)⁽³⁾ reportó respuesta de 80-90% en tumores trofoblásticos gestacionales de alto riesgo de metástasis al tratamiento con el régimen EMA/CO, con una respuesta incompleta entre 25-30%.

Escobar P. y col (2003)⁽⁷⁾ evaluaron la eficacia y toxicidad del régimen EMA/CO, en 45 pacientes con tumor trofoblástico gestacional de alto riesgo. En el 71% hubo respuesta completa, el 20% desarrolló resistencia y la sobrevida global fue de 91%. Hubo toxicidad hematológica grado 3-4 en 1.6% de los ciclos.

Turan T. y col (2006)⁽³⁴⁾ en su estudio de la eficacia y toxicidad del regimen EMA/CO en 33 pacientes con NTG de Alto Riesgo, reportó una tasa de sobrevida global de 90.3%, con resistencia en el 18.2%. Describió como toxicidad más severa leucopenia grado 3-4 en el 24.3%.

Lu W. y col (2008)⁽³⁵⁾ analizaron los resultados del tratamiento en 54 pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo con el esquema EMA/CO como régimen de primera línea o secundario. Encontró una remisión completa en el 77.8% como primera línea de tratamiento y 55.6% como tratamiento secundaria. La tasa de sobrevida global en todas las pacientes con NTG de Alto Riesgo fue de 87.0%, con 93.3% terapia primaria y 55.6% como terapia secundaria. No se reportó toxicidad potencialmente mortal ni segunda neoplasia.

Se han realizado investigaciones sobre la posibilidad de causar esterilidad o malformaciones congénitas en los productos de las mujeres con tumor trofoblástico gestacional que fueron tratadas con drogas citotóxicas.

Van Thiel D. y col (1970)⁽³⁶⁾ estudiaron 80 gestaciones en 50 pacientes quienes previamente fueron tratadas de neoplasia trofoblástica gestacional con agentes citotóxicos, no encontraron incremento en las pérdidas fetales, anormalidades fetales o complicaciones del embarazo.

Rustin G. y col (1984)⁽³⁷⁾ reportaron en un estudio de mujeres con tumor trofoblástico gestacional quienes recibieron quimioterapia (metotrexate como monoterapia y poliquimioterapia) y sobrevivieron, de 217 mujeres que desearon concebir el 86% tuvo al menos un recién nacido vivo y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa

de malformaciones congénitas.

Ngan H. y col (1988)⁽³⁸⁾ en un estudio en 110 pacientes quienes tuvieron Enfermedad Trofoblástica Gestacional, no encontrando diferencias al de la población general respecto a los productos de la gestación, destacando una alta tasa de falla a la contracepción en el primer año de seguimiento.

Está descrito el riesgo de una segunda neoplasia en los pacientes con cáncer tratados con drogas citotóxicas que han logrado largas sobrevividas. Se han realizado estudios en las poblaciones de mujeres con tumor troblástico gestacional tratadas con quimioterapia.

Rustin G. y col (1996)⁽¹⁰⁾ investigaron en 1377 mujeres con coriocarcinoma o mola invasiva quienes recibieron quimioterapia (regímenes con monoterapia o poli quimioterapia según el riesgo). Reportó un riesgo mayor del 50%, al determinarse segunda neoplasia en 37 casos en la población en seguimiento respecto a un número esperable de 24.5 casos.

Son pocos los estudios sobre la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, realizados en el Perú, y escasa la información sobre la eficacia, tolerabilidad y efectos en la reproducción de los casos tratados con citotóxicos.

Gonzales J. (1987)⁽¹⁶⁾ en su trabajo de investigación de grado revisó 309 casos de Enfermedad Trofoblástica Gestacional en el Instituto Materno Infantil; encontró una incidencia de 1.57 por mil gestaciones para la mola y de 0.07 por mil para el coriocarcinoma, caracterizado por presentación en la tercera década de vida con gestaciones entre 11 y 18 semanas, con antecedente de aborto. En 14 pacientes se aplicó quimioterapia, de los cuales el seguimiento fue parcial.

Jefferson L. y col (1994)⁽³⁹⁾ identificaron 162 casos de enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital general de Lima en un periodo de 8 años, de los cuales 157 fueron mola hidatidiforme y 5 casos coriocarcinoma.

Pacheco J. y col (2002)⁽⁴⁰⁾ investigaron los casos diagnosticados como embarazo molar mediante ecografía en un hospital nacional de Lima en un periodo de 3 años, ubicando 24 casos de embarazo molar.

Grados J. (2007)⁽¹⁷⁾ en su trabajo de investigación de especialidad, sobre las características clínicas de los tumores trofoblástico gestacional, encontró 6 casos con Tumor Trofoblástico Gestacional de 61 casos con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, caracterizándose por cuadro de sangrado vaginal, dolor abdominal, anemia y

antecedente de aborto; el diagnóstico fue realizado por patología y por dosaje de β -HCG, según la clasificación de la FIGO requirieron dos casos poli quimioterapia. En todos los casos (seis) la respuesta fue completa sin recurrencia de enfermedad.

Se hace necesario más estudios a nivel de la población peruana respecto a la presentación y respuesta al tratamiento quimioterápico de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo, que permitan establecer conclusiones comparativas con estudios de otros países.

2.4 HIPÓTESIS

Hipótesis de la investigación:

Hay una buena respuesta al esquema etopósido, metrotexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMA/CO) en pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

2.5 OBJETIVOS

2.5.1 Objetivo General:

- Evaluar la respuesta al tratamiento con etopósido, metrotexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMA/CO) en las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo.

2.5.2 Objetivos Específicos:

- Identificar los casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo tratados con el esquema etopósido, metrotexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO) en un Hospital Nivel IV
- Valorar la respuesta al tratamiento con el esquema etopósido, metrotexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina (EMACO).
- Relacionar los factores del paciente y de las comorbilidades con la respuesta al tratamiento.
- Valorar las complicaciones relacionadas con el tratamiento.
- Determinar los decesos por causa de la neoplasia.
- Determinar los decesos por otras causas.
- Determinar los casos con recurrencia de enfermedad.

- Determinar los niveles de gonadotropina coriónica humana (β -HCG).
- Determinar los eventos adversos acordes al clasificador: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 4,0.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

- No experimental, longitudinal de evolución

3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

- Cuantitativo, observacional, descriptivo de serie de casos.

3.3 UNIVERSO Y POBLACIÓN A ESTUDIAR

- El universo estuvo conformado por 121 historias clínica, que se obtuvieron a través de la lista de resultados anátomo-patológicos y de los egresos del servicio de oncología del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins”. Esta fue depurada mediante los criterios de inclusión y exclusión determinados en el estudio. Las características del diagnóstico y tratamiento se describen en el Gráfico 1 y 2.

Gráfico 1. Diagnóstico patológico de la enfermedad del trofoblasto, en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

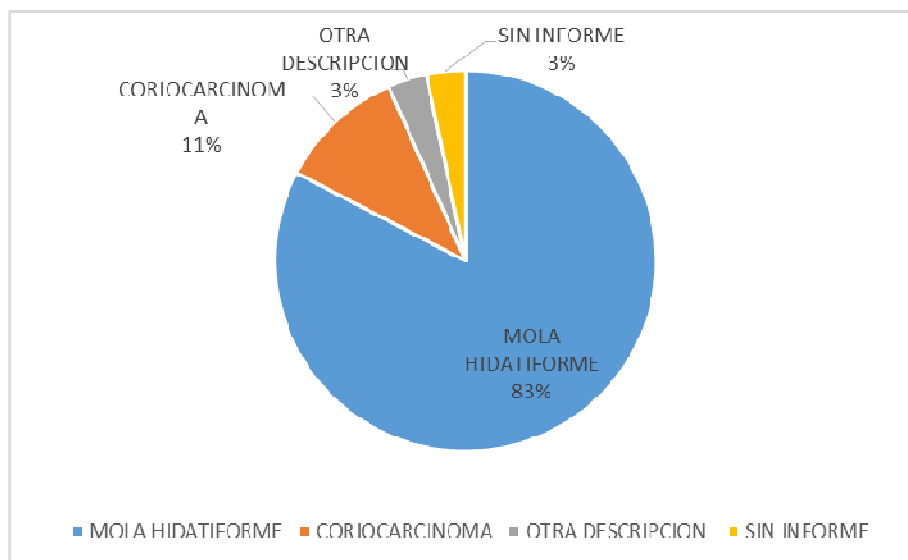
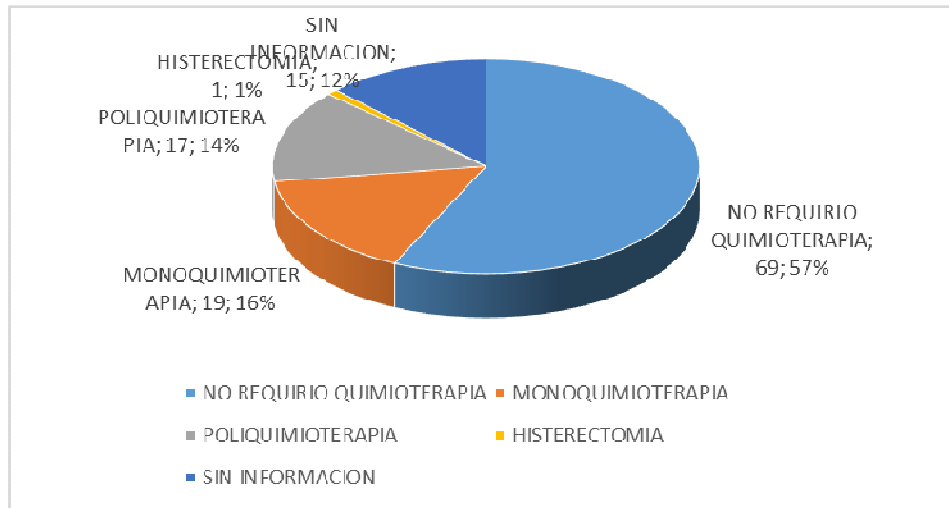


Gráfico 2. Primer tratamiento de quimioterapia en la enfermedad del trofoblasto, en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010



3.4 MUESTRA DE ESTUDIO O TAMAÑO MUESTRAL

- La muestra está conformada por todos los casos identificados con diagnóstico anatomopatológico o clínico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional que desarrollaron Neoplasia Trofoblástica Gestacional y recibieron poli-quimioterapia con el esquema EMA/CO.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional
- Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo según la clasificación OMS
- Enfermedad Trofoblástica Persistente resistente a primera línea de quimioterapia con agente único que requirió quimioterapia con multiagentes.
- Evaluados por el Servicio de Oncología Médica.
- Pacientes igual o mayor a 15 años de edad.
- Historias clínicas ubicable en archivo y que cuenten con las variables a evaluar.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que abandonaron el tratamiento.

3.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

3.7.1 Dependiente

- Sobrevida global

3.7.2 Independiente

- Quimioterapia, esquema EMA/CO

3.7.3 Interviniente

- Edad
- Antecedentes obstétricos
- Presentación clínica

3.8 TAREAS ESPECÍFICAS PARA EL LOGRO DE RESULTADOS; RECOLECCIÓN DE DATOS U OTROS

Se identificaron los casos con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional admitidos en los Servicios de Ginecología u Oncología Médica en el periodo establecido y en el Servicio de Anatomía Patológica.

Se solicitaron y revisaron las Historias Clínicas de los casos con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

Se registraron los datos de las variables a estudiar en la ficha de recolección de datos.

Se registraron los datos de las fichas de recolección en una base de datos.

Se procesaron los datos mediante la aplicación del software.

Se generaron y analizaron los cuadros estadísticos.

3.9 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Los datos registrados en las fichas y base de datos, serán procesados y analizados mediante el software SPSS para Windows. El análisis estadístico comprende:

- Tabulaciones descriptivas de los pacientes
- Estimación de la curva de sobrevida
- Determinación de factores pronósticos de sobrevida
- Nivel de significancia estadística: 5%

4. RESULTADOS

En la presente investigación se estudió 19 casos que fueron referidos al Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” durante el periodo de Enero de 2001 a Diciembre de 2010, diagnosticados con neoplasia trofoblástica gestacional y tratados con EMA/CO, las cuales fueron revisados en este estudio. Los casos fueron diagnosticados por anatomía patológica o por el cuadro clínico de la paciente y con el valor de la β -HCG en sangre.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas con quimioterapia EMA/CO en el HNERM-EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Características clínicas de las pacientes	$\bar{x} \pm DS$ (Min. - Máx.)	
Edad (años)	35,2 \pm 8,2 (23 - 49)	
	N	%
≤ 39	11	57,9%
> 39	8	42,1%
Sintomatología		
Sangrado vaginal	15	78,9%
Dolor pélvico	5	26,3%
Hemoptisis	2	10,5%
Síntomas generales	2	10,5%
Embarazo previo		
Mola	12	63%
Aborto	7	37%
Nivel de β-hCG (IU/L) previo a quimioterapia EMA/CO		
< 1000	1	5%
1000 - 10000	1	5%
10000 - 100000	7	37%
> 100000	10	53%
Sitio de metástasis.		
Riñón	1	5,3%
Cerebro	1	5,3%
Duodeno	1	5,3%
Pulmón	11	57,9%
Hígado	2	10,5%
Quimioterapia previa a EMA/CO	6	31,6%
Total	19	100,0%

La media de edad fue de 35,2 años, con un rango de 23 a 49 años. Los principales signos y síntomas de las pacientes registrados a su ingreso en la primera consulta por la enfermedad, fueron: sangrado vaginal (79%), dolor pélvico (26%), hemoptisis (11%) y síntomas generales (11%). Al momento del diagnóstico el embarazo antecedente a la NTG

registrado fue: aborto en 7 casos (37%) y mola en 12 (63%). Por otra parte el nivel de β -HCG, en sangre, previo al inicio de la poliquimioterapia con EMA/CO fue de < 1, 000 UI/mL en 1 pacientes (5%), de 1,000 a < 10,000 UI/mL en 1 caso (5%), de 10,000 a 100,000 UI/mL 7 casos (37%), y > de 100,000 UI/mL en 10 pacientes (53%). Por otra parte 6 pacientes tuvieron quimioterapia (monoterapia y poliquimioterapia) previa a la poliquimioterapia con el esquema EMA/CO. Presentaron metástasis al momento del diagnóstico en: Pulmón (58%), Hígado (11%), Cerebro (5%), Riñón (5%) y Duodeno (5%) (Ver Tabla 1 y Gráfico 3).

Gráfico 3. Sintomatología de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas con quimioterapia EMA/CO en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

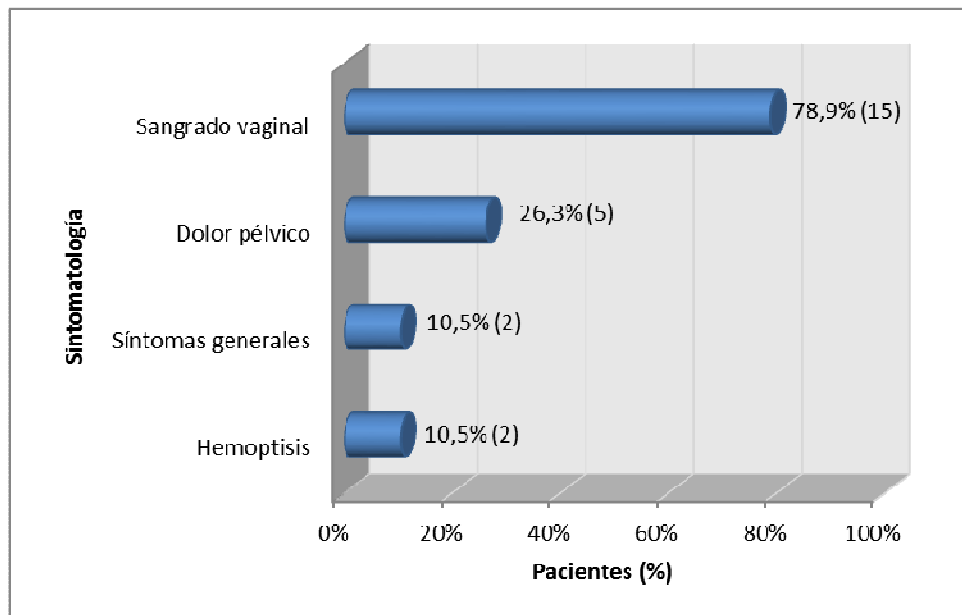


Tabla 2. Características anatómo-patológicas de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional pre EMA/CO HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Histología	N°	%
Coriocarcinoma	7	37%
Mola hidatiforme	5	26%
Tejido placentario	3	15%
Otros	2	11%
Sin informe	2	11%
Total	19	100

De los 19 casos en estudio, los resultados del estudio de Anatomía Patológica fueron de: Coriocarcinoma (37%), Mola Hidatiforme (26%), Tejido Placentario (15%), otros (11%). En 2 (11%) casos no hubo resultado de histología (Ver Tabla 2 y Gráfico 4).

Gráfico 4. Histología de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica atendidas en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

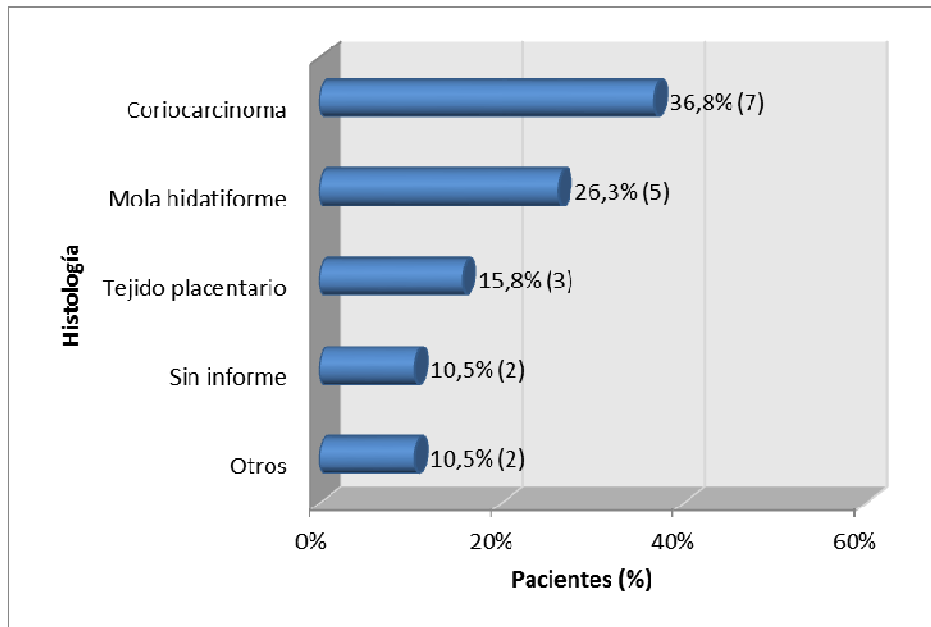


Tabla 3. Estadío Clínico según FIGO de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional pres EMA/CO atendidas en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Estadío Clínico FIGO	Nº	%
I	4	21,1%
II	4	21,1%
III	9	47,4%
IV	2	10,5%
Total	19	100,0%

Las pacientes evaluados por el Servicio de Oncología Médica fueron catalogados en base a los criterios de la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) en: EC I 21%, con EC II 21%, EC III 47% y ECIV 11% (Ver Tabla 3 y Gráfico 5).

Gráfico 5. Estadío Clínico según FIGO de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional pre EMA/CO atendidas en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

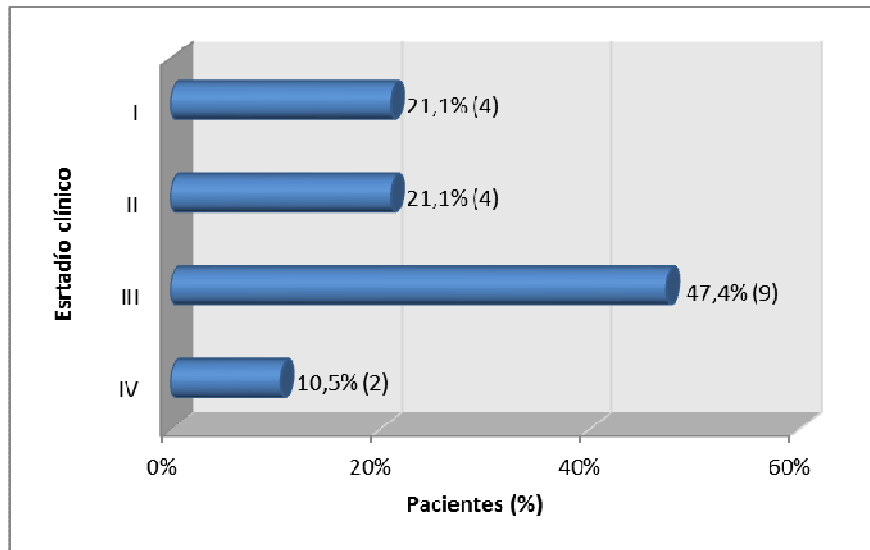


Tabla 4. Score pronóstico FIGO de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional pre EMA/CO atendidas en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Score FIGO	N	%
<7	3	15,8%
≥7	16	84,2%
Total	19	100,0%

En base a los criterios de riesgo de la FIGO, fueron calificados en: 3(16%) con < de 7 mientras que 16 (84%) con ≥ 7, siendo un total de 19 pacientes (Ver Tabla 4 y Gráfico 6).

Gráfico 6: Score pronóstico FIGO de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional pre EMA/CO atendidas en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

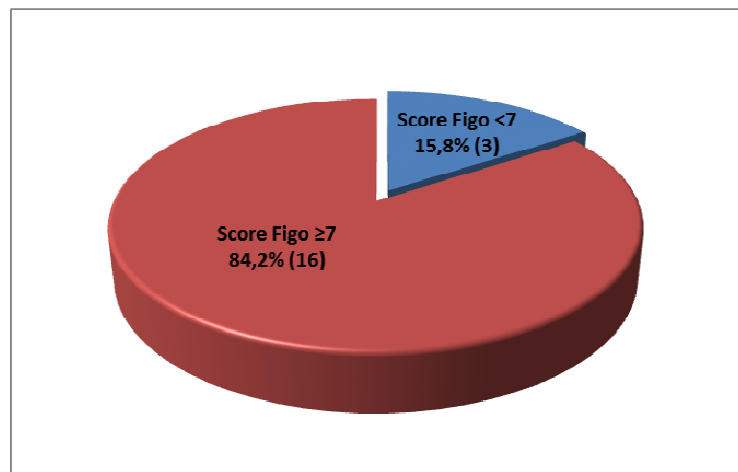


Tabla 5. Dosis de Etopósido, Actinomicina, Metotrexate alternado con Ciclofosfamida y Vincristina EMA/CO en los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Día	Droga	Dosis
1	Etopósido	100 mg/m ² IV en 30 minutos
	Actinomicina D	0.5 mg IVP
	Metotrexate	100 mg/m ² IVP, luego 200mg/m ² en 500 mL D5W en 12 horas
2	Etopósido	100 mg/m ² IV en 30 minutos
	Actinomicina D	0.5 mg IVP
	Ácido fólnico	15 mg IM o PO cada 12 horas por 4 dosis iniciando 24 horas después de iniciado el MTX
3	Ciclofosfamida	600 mg/m ² IV
	Vincristina	1.0 mg/m ² IVP

IV: intravenoso; IVP: intravenoso push; MTX, metotrexate. El ciclo se repite en los días 15, 16 y 22 (cada 2 semanas)

En los 19 casos de las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, recibieron poliquimioterapia con el esquema EMA/CO que se describe en la Tabla 5.

Tabla 6. Características del tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Respuesta	Nº
Promedio de ciclos de quimioterapia (rango)	4.7 (1-8)
Profilaxis craneal	13

El promedio de ciclos de poliquimioterapia con el esquema EMA/CO dados por paciente fue de 4.7 ciclos, con un rango de 1 a 8 ciclos. 13 pacientes recibieron profilaxis craneal con inyección intratecal de metotrexate (12.5 mg) cada 2 semanas con los ciclos de CO (Ver Tabla 6).

Tabla 7. Respuesta al tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Respuesta	N	%
Remisión completa	11	57,9%
Resistente	8	42,1%
Total	19	100,0%

Hubo respuesta completa a EMA/CO en 11 casos (58%) y resistencia en 8 casos (42%) (Ver Tabla 7 y Gráfico 7).

Gráfico 7. Respuesta al tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

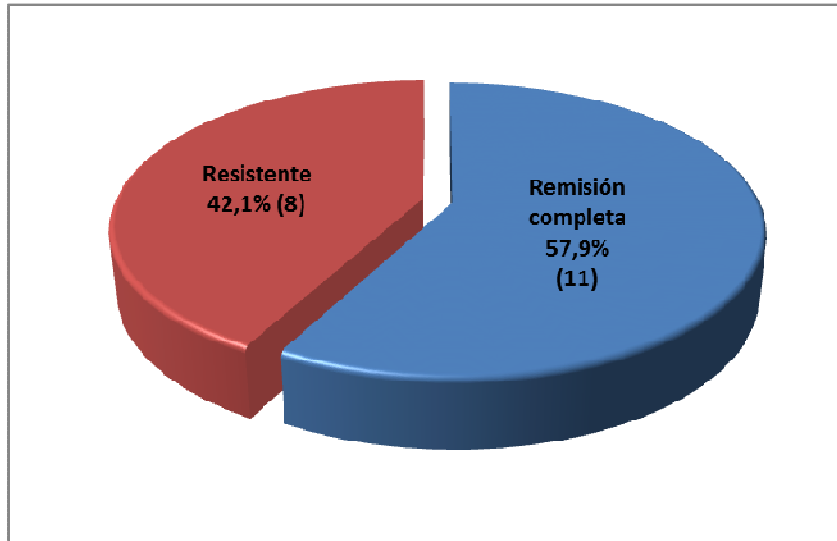


Tabla 8. Perfil de toxicidad del régimen EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Toxicidad	N	%
Neutropenia GI-II	6	31,6%
Anemia GI-II	6	31,6%
Neutropenia GIII-IV	5	26,3%
Nauseas GI-II	3	15,8%
Vómito GI	3	15,8%
Transaminasemia GI-II	2	10,5%
Hiperbilirrubinemia GIII	1	5,3%
Parestesias GI	1	5,3%
Plaquetopenia GI	1	5,3%

Las toxicidades más frecuentes fueron por neutropenia y anemia con 58% y 32% respectivamente, seguido por náuseas y vómitos (16% para cada uno) (Ver Tabla 8 y Gráfico 8).

Gráfico 8. Perfil de toxicidad del régimen EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

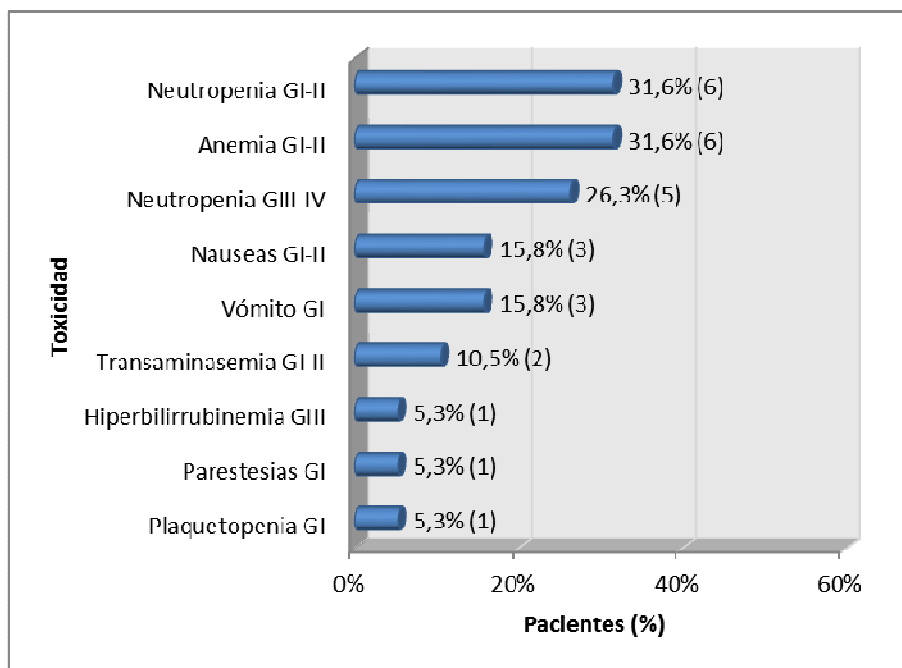


Tabla 9. Fertilidad post tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Post Tratamiento	N	%
Histerectomía	5	26,3%
Embarazo	2	10,5%
Fallecidos	2	10,5%

De acuerdo al total de pacientes en estudio 2 mujeres lograron gestar y tener recién nacidos sin anomalías congénitas, 2 mujeres fallecieron y en 5 mujeres se realizaron histerectomías (Ver Tabla 9 y Gráfico 9).

**Gráfico 9. Fertilidad post tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM
– EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010**

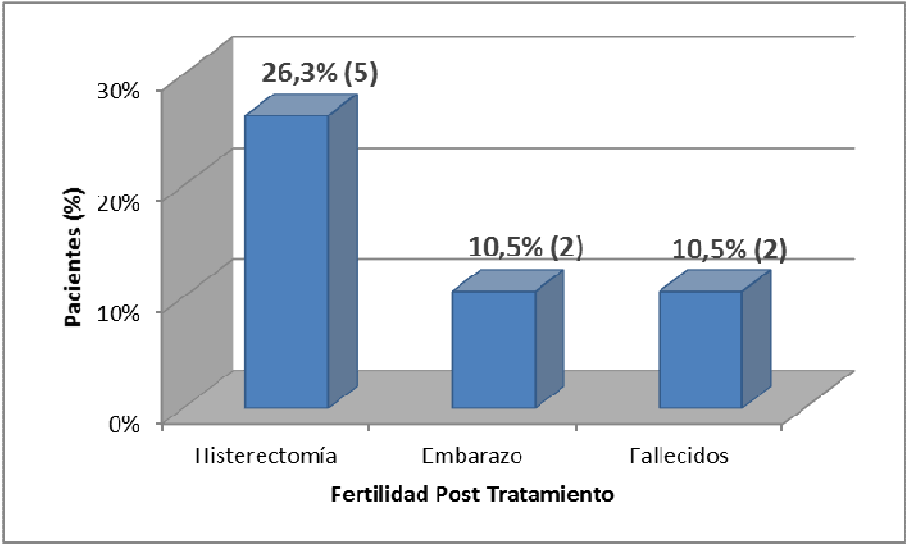


Tabla 10. Características asociadas al Resultado β -HCG post tratamiento con EMA/CO de los pacientes atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Características	Resultado β -HCG				p(*)
	Resistente		Remisión completa		
	N	%	N	%	
Edad					
< 35 años	3	37.5%	6	54.5%	0.788
>= 35 años	5	62.5%	5	45.5%	
Antecedentes gestacionales					
Mola	7	87.5%	5	45.5%	0.163
Aborto	1	12.5%	6	54.5%	
Tiempo enfermedad					
< 6 meses	6	75.0%	11	100.0%	0.319
> 6 meses	2	25.0%	-	-	
Longitud del Útero					
< 8	3	37.5%	1	9.1%	0.352
>= 8	5	62.5%	10	90.9%	
β-HCG PREEMACO					
>= 100000	4	50.0%	6	54.5%	>0.05
< 100000	4	50.0%	5	45.5%	
Estadio Clínico					
Nivel II-III-IV	5	62.5%	10	90.9%	0.352
Nivel I	3	37.5%	1	9.1%	
Puntaje FIGO					
>= 7.5	5	62.5%	8	72.7%	>0.05
< 7.5	3	37.5%	3	27.3%	
Nº EMACO					
< 4.5	5	62.5%	3	27.3%	0.287
>= 4.5	3	37.5%	8	72.7%	
Quimioterapia IT					
< 2	5	62.5%	4	36.4%	0.508
>= 2	3	37.5%	7	63.6%	
Otras características					
Quimioterapia adicional	6	75.0%	-	-	0.003
Quimioterapia Previa	5	62.5%	-	-	0.012
Sangrado Vaginal	5	62.5%	10	90.9%	0.352
Metástasis	4	50.0%	8	72.7%	0.594
Informe AP (Coriocarcinoma)	1	12.5%	6	54.5%	0.163

(*) Prueba Chi Cuadrado

Después de realizar el análisis bivariado entre las principales características de los pacientes con diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo y los resultados β -HCG, se observó que la edad, los antecedentes gestacionales, el tiempo de la enfermedad, la longitud del útero, el β -HCG Pre EMACO, el informe anatomopatológico, el Estadio clínico, el puntaje FIGO, la metástasis, el N° de EMACO, y la quimioterapia IT, no están relacionados significativamente con el resultado β -HCG ($p > 0.05$), no obstante la quimioterapia previa y la quimioterapia adicional presento una asociación con el resultado β -HCG ($p < 0.05$). (Ver: Tabla 10)

Luego, se realizó el análisis multivariante de regresión logística, donde el modelo quedo establecido de la siguiente manera:

Modelo:

$$Y = -117.8 + 39.9 X_1 + 39.4 X_2 - 20.4 X_3$$

Dónde:

Y: Resultado β -HCG

X₁: Realización de quimioterapia previa.

X₂: Quimioterapia adicional

X₃: Sangrado vaginal.

La bondad de ajuste del modelo fue confirmada mediante prueba de Hosmer y Lemeshow ($p > 0.05$).

Es decir que para determinar el resultado β -HCG con un grado de probabilidad, bastará conocer si el paciente presentó realización de quimioterapia previa (X₁), quimioterapia adicional(X₂) y sintomatología de sangrado vaginal (X₃), para luego agregar dichos valores al modelo realizado y así tener el resultado final.

Se identificaron como factores de pronóstico adverso al sangrado vaginal (X₃: modelo).

Tabla 11. Análisis de supervivencia de los pacientes post tratamiento con EMA/CO atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

Tiempo de Tratamiento (Meses)	Tablas de Mortalidad (Actuarial)						
	Pacientes por Intervalos	Pacientes Sale del Intervalo	Pacientes Expuesto a riesgo	Muerte Paciente	Proporción Muerte	Proporción Sobrevive	Proporción Acumulada Sobrevive
0 – 11	19	-	19	1	5,3%	94,7%	94,7%
12 - 23	18	3	16,5	-	-	100,0%	94,7%
24 - 35	15	1	14,5	-	-	100,0%	94,7%
36 - 47	14	-	14	-	-	100,0%	94,7%
48 - 59	14	2	13	1	7,7%	92,3%	87,4%
60 - 71	11	1	10,5	-	-	100,0%	87,4%
72 - 83	10	1	9,5	-	-	100,0%	87,4%
84 - 95	9	-	9	-	-	100,0%	87,4%
96 - 107	9	2	8	-	-	100,0%	87,4%
108 - 119	7	-	7	-	-	100,0%	87,4%
120 - 131	7	3	5,5	-	-	100,0%	87,4%
132 - 143	4	2	3	-	-	100,0%	87,4%
144 - 155	2	2	1	-	-	100,0%	87,4%

De acuerdo al análisis de supervivencia mediante tablas de mortalidad se observó que 2 pacientes presentaron resistencia al tratamiento (muerte) durante el periodo de investigación. La probabilidad de supervivencia hasta el segundo año (0 – 35 meses) del total de pacientes en estudio es del 94,7%, es decir que se observó una alta efectividad del tratamiento en dicho periodo, mientras que la probabilidad de supervivencia hasta el 5º año (0 – 71 meses) fue del 87,4% y aumenta si sólo se considera el 4º año (48 – 59 meses) siendo del 92,3%, es decir que la efectividad del tratamiento se reduce ligeramente conforme se extiende el periodo de estudio sin embargo mantiene un buen grado de efectividad.

Por otra parte se observa una mayor frecuencia de censurados (3) en el periodo del 2º y 10º año, es decir que salieron del estudio o dejaron el tratamiento por diferentes motivos, quedando a partir del 5º año 11 pacientes que continuaron con el tratamiento.

La tasa de sobrevida global acumulada a los 2 años fue de 94.7% y a los 5 años fue 87.4% (Ver: Tabla 11 y Gráfico 10)

Gráfico 10. Análisis de supervivencia de los pacientes post tratamiento con EMA/CO atendidos en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

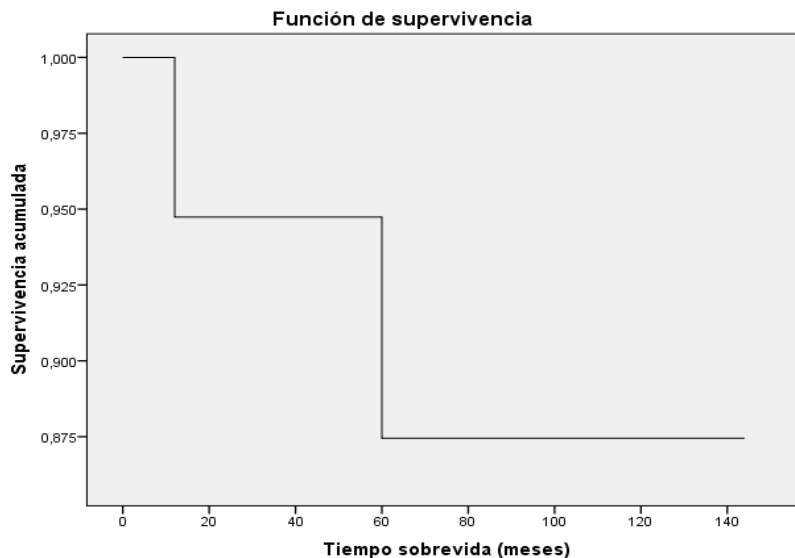


Tabla 12. Datos de los pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo atendido en el HNERM – EsSalud, Enero 2001 – Diciembre 2010

ID	Edad	Estadio Clínico	Sangrado Vaginal	Tiempo (mes)	Resultado BHCg	Estado Terminal	Quimioterapia Previa	Quimioterapia Adicional	BHCg Pre EMA/CO
1	32	III	Si	144	Remisión completa	Vivo	No	No	< 100000
2	39	III	Si	121,2	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
3	36	III	Si	135,6	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
4	40	III	Si	20,4	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
5	33	III	Si	127,2	Resistente	Vivo	No	Si	>= 100000
6	49	I	Si	100,8	Resistente	Vivo	Si	Si	>= 100000
7	47	I	Si	20,4	Resistente	Vivo	Si	Si	< 100000
8	25	I	Si	121,2	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
9	25	III	Si	52,8	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
10	40	IIIB	Si	19,2	Resistente	Vivo	No	Si	< 100000
11	40	I	Si	1,2	Resistente	Muerto	Si	No	>= 100000
12	41	IIA	Si	105,6	Remisión completa	Vivo	No	No	< 100000
13	25	II	Si	64,8	Remisión completa	Vivo	No	No	< 100000
14	40	II	No	132	Remisión completa	Vivo	No	No	< 100000
15	34	IIIB	Si	72	Remisión completa	Vivo	No	No	>= 100000
16	48	II	No	32,4	Resistente	Vivo	Si	Si	< 100000
17	29	IV	Si	169,2	Remisión completa	Vivo	No	No	< 100000
18	24	III	No	57,6	Resistente	Muerto	Si	Si	< 100000
19	23	IV	No	51,6	Resistente	Vivo	No	No	>= 100000

5. DISCUSIÓN

Este es un estudio retrospectivo de casos de pacientes con diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo con el objetivo de evaluar la respuesta de las pacientes que recibieron tratamiento con poliquimioterapia esquema Etopósido, Metotrexate, Dactinomicina, Ciclofosfamida y Vincristina (EMA/CO). Se encontró una tasa de respuesta del 58% y una sobrevida a 2 años del 94.7%, resultados que indican la alta quimiosensibilidad y curabilidad de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional descritos en los estudios con mayor serie de casos, tales como el de Newlands E. y col,⁽⁵⁾ Bower M. y col⁽⁶⁾ y Escobar P. y col.⁽⁷⁾ En los casos que logró un seguimiento a 5 años, se observa un alto porcentaje de sobrevida global (87%), similar a los porcentajes de sobrevida reportados en dichos estudios (en promedio 87%); sin embargo la tasa de respuesta del presente estudio (58%), resultó inferior a la reportada en los estudios señalados, que promedian un 77%, lo cual puede estar relacionado a los factores adversos descritos en los casos de alto riesgo.

Cuando se produce falla al régimen EMA/CO el régimen de rescate de elección es Etopósido y Cisplatino/Etopósido, Metotrexate y Actinomicina D (EP-EMA), habiéndose reportado tasas de respuesta de 66.7% en el estudio de Mao Y. y col,⁽¹³⁾ 81% en el estudio de Newlands E. y col,⁽⁹⁾ 73.3% de remisión completa en el estudio de Xiang Y. y col.⁽⁴³⁾ Un pequeño número de reportes Ghaemmaghami F. y col (2004),⁽⁴⁴⁾ Cyriac S. y col (2011)⁽⁴²⁾ informan de la aplicación de dicho régimen como tratamiento de primera línea sugiriendo su posible beneficio en grupos seleccionados de pacientes con alto score FIGO, metástasis cerebral, metástasis hepática, o múltiples sitios de metástasis.

En el presente estudio en los casos que hubo resistencia a la poliquimioterapia con el esquema EMA/CO, se utilizaron los siguientes esquemas con platino: Bleomicinia, Etopósido, Cisplatino (BEP), y Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino (TIP).

Aun cuando el régimen EMA/CO es el preferido como primera línea de tratamiento de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de Alto Riesgo, por sus altas tasas de sobrevida, hay un porcentaje de casos que fallan a dicho régimen, que va de un 20 a 30%, requiriendo una segunda línea de poliquimioterapia. Bower M. y col⁽⁶⁾ sugieren como factores de pronóstico adverso: la presencia de metástasis cerebral, metástasis hepática, el embarazo a término como última gestación conocida antes del diagnóstico y el intervalo prolongado entre el embarazo antecedente y el diagnóstico de la enfermedad. En el estudio de Soper J. y col⁽⁴¹⁾ en la que evaluaron los factores pronósticos en el Tumor Trofoblástico Gestacional

se identificaron como factores pronósticos independientes: el tratamiento previo, el tipo de embarazo antecedente, el número de metástasis y la duración de la enfermedad. Cyriac S. y col⁽⁴²⁾ consideran adicionalmente como factor predictivo para una pobre respuesta al régimen EMA/CO el alto score FIGO.

En el presente estudio se encontró como factores de pronóstico adverso el antecedente de quimioterapia previa al esquema EMA/CO así como la necesidad de utilización de otras líneas de poliquimioterapia luego de la aplicación de dicho esquema.

Las toxicidades post quimioterapia EMA/CO de grado III y IV fueron por neutropenia en el 36% e hiperbilirrubinemia en el 5% y las toxicidades de grado I y II se presentaron para neutropenia en el 32% y anemia en el 32%, resultados similares a los estudios que emplearon el esquema EMA/CO en la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo, las cuales describen a la toxicidad hematológica como la más frecuente.

Con relación a los efectos en la fertilidad de las mujeres con Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo que recibieron quimioterapia EMA/CO, se observó que en dos casos del total de mujeres que lograron respuesta completa con dicho esquema, llegaron a gestar y tener recién nacidos vivos sin anormalidades congénitas. En los estudios que reportan los efectos de dicho esquema en la fertilidad, un alto porcentaje (86% en el estudio de Rustin) tuvieron recién nacidos vivos sin encontrarse diferencias significativas de malformaciones congénitas.

Si bien, la poliquimioterapia es el tratamiento primario en la Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto riesgo en la mujer fértil, puede estar indicado la cirugía o radioterapia como tratamientos adyuvantes en determinados casos. En el presente estudio, se encontró la indicación de histerectomía en 5 casos, por motivos de persistencia de valor de la β -HCG por encima del límite superior normal o como consolidación; así mismo, se aplicó radioterapia craneal en dos casos por metástasis cerebral.

6. CONCLUSIONES

- En el período de estudio Enero 2001 – Diciembre 2010, se identificaron 121 casos de Enfermedad Trofoblástica Gestacional, distribuidos porcentualmente según los informes de anatomía patológica en: Mola Hidatiforme 83%, Coriocarcinoma 3%, Otras descripciones 3% y sin informe 3%.
- Del total de casos de Enfermedad Trofoblástica Gestacional luego del manejo ginecológico (legrado uterino), requirieron como primer tratamiento: monoquimioterapia 16%, poliquimioterapia 14%, histerectomía 1%, sin información 12%. En el 57% de los casos no hubo indicación de quimioterapia.
- Se identificaron diecinueve (19) casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, diagnosticados por medio del resultado de Anatomía Patológica y por criterios clínicos asociados a la elevación de la β -hCG, que recibieron poliquimioterapia con el esquema EMA/CO (previamente tratados o como primera línea de quimioterapia).
- La respuesta al tratamiento con el esquema EMA/CO, fue completa en 11 casos (58%) y resistente en 8 casos (42%).
- La sobrevida global a 2 años de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional que recibieron poliquimioterapia con el esquema EMA/CO, previamente tratadas o como primera línea de quimioterapia, fue de 94.7%.
- Las toxicidades post quimioterapia con el esquema EMA/CO más frecuentes fueron de tipo hematológicas: neutropenia, 58% y anemia, 32%.
- De las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional que recibieron tratamiento con el esquema EMA/CO, dos de las once paciente con respuesta completa 2/11 (18%) lograron gestar y tener recién nacidos sin anomalías congénitas; sin embargo, 3/19 mujeres fallecieron y a 5/19 mujeres se les realizó histerectomía.

7. RECOMENDACIONES

- Ampliar el estudio retrospectivo del diagnóstico, tratamiento y respuesta de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional en la población peruana, mediante la identificación de los registros de la población atendida con dicho diagnóstico, en los hospitales con servicios de oncología de Lima y provincias.
- Optimizar el control del cáncer ginecológico a largo plazo de las pacientes con Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas con monoquimioterapia y poliquimioterapia, mediante un sistema de vigilancia y seguimiento clínico que monitorice la sobrevida global, las recidivas y los efectos secundarios a largo plazo, como la fertilidad y las neoplasias secundarias, por ser la población en riesgo: joven, en edad fértil y económicamente productiva.
- Desarrollar guías de práctica clínica interinstitucionales que establezcan las pautas de diagnóstico precoz, diagnóstico y manejo de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional y la Neoplasia Trofoblástica Gestacional en los Servicios de Ginecología y Oncología de los Hospitales del Perú, a fin de garantizar un tratamiento oportuno y eficaz, dados las altas tasas de respuesta y sobrevida reportados en los estudios. Así mismo, garantizando la cobertura del financiamiento del tratamiento poliquimioterápico por los sistemas de aseguramiento en salud públicos.
- Proveer al personal de salud de los niveles de atención primaria la información necesaria de sospecha clínica de Neoplasia Trofoblástica Gestacional que permita la captación y derivación de dichos casos a los servicios especializados de diagnóstico y tratamiento, a fin de prevenir las complicaciones de los casos con factores pronósticos adversos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lurain J. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-39.
2. Sekl M, Sebire N, Berkowitz R. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010; 376(9742):717-29.
3. Lurain J. Management of high-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):44-52.
4. Newlands E, Bagshawe K, Begent R, Rustin G, Holden L, Dent J. Developments in chemotherapy for medium and high risk patients with gestational trophoblastic tumours (1979-1984). *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93(1): 63-9.
5. Newlands E, Bagshawe K, Begent R, Rustin G, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(6):550-7
6. Bower M, Newlands E, Holden L, Short D, Brock C, Rustin G et al. EMA-CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2636-43.
7. Escobar P, Lurain J, Singh D, Bozorgi K, Fishman D. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):552-57.
8. Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol.* 2000;78(1):28-31.
9. Dobson L, Lorigan P, Coleman R, Hancock B. Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *British Journal of Cancer.* 2000;82(9):1547-52.
10. Rustin G, Newlands E, Lutz J, Holden L, Bagshawe K, Hiscox J et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14(10):2769-73.

11. Newlands E, Mulholland P, Holden L, Seckl M, Rustin G. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/ciclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):854-59.
12. Wang J, Short D, Sebina N, Lindsay I, Newlands E, Schmid P et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/PE). *Ann Oncol.* 2008;19(9):1578-83.
13. Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 98(1):44-7.
14. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Sekiya S. Salvage chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2004;49(6):438-42.
15. Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour (Review). *The Cochrane Library.* 2009;15(2) Issue 1
16. Gonzales J. Enfermedad trofoblástica gestacional: revisión de la experiencia de 5 años (1981-1985) en el Inami –Hospital Maternidad de Lima [Tesis]. Lima. Universidad Peruana Cayetano Heredia Facultad de Medicina. 1987.
17. Grados J. Características clínicas de los tumores trofoblásticos gestacionales en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen: Enero 1999-Diciembre 2004 [Tesis]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Medicina. 2007.
18. Ezpeleta J, López A. Enfermedad trofoblástica gestacional aspectos clínicos y morfológicos. *Rev Esp Pat.* 2002;35(2):187-200
19. Mao T, Shih I. Advances in the diagnosis of gestational trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Expert Opin Med Diagn.* 2009;3(4):371-80.
20. Buza N, Hui P. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era. *Diagnostic Histopathology.* 2010;16(11):526-37.
21. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology.* 2007; 39(1):88-96

22. Casciato D., Territo M. Manual of clinical oncology. 6a. Edic. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009.
23. Slavik T. Pathology of gestational trofoblastic neoplasia: a review with recent insights. South Afr Gynaecol Oncol. 2010;2(2):56-60
24. Lurain J. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. January. 2011;204(1):11-18
25. Kohorn E. The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease; description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer. 2001;11:73-7
26. World Health Organization. Gestational trophoblastic diseases Technical report series 692. Switzerland: World Health Organization; 1983.
27. Lewis J. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Cancer Supplement. 1993;71(4):1639-47.
28. El-Helw L, Hancock B. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Lancet Oncol. 2007;8:715-24.
29. Rodriguez N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Treating gestational trophoblastic disease. Expert Opin Pharmacother. Early Online.
30. Berkowitz R, Goldstein D. Current management of gestational trophoblastic diseases. Gynecologic oncology. 2009;112:654-62.
31. Goldstein D, Berkowitz R. Gestational Trophoblastic Neoplasms. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
32. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanoboni F et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). Gynecol Oncol. 1988;31(3):439-44.
33. Quinn M, Murray J, Friedlander M, Steigrad S, Khoo S, Marsden D. EMACO in high risk gestational trophoblast disease-the Australian experience. Gestational Trophoblast Subcommittee. Clinical Oncological Society of Australia. Aust N A J Obstet Gynecol. 1994;34(1):90-2.
34. Turan T, Karacay O, Tulunay G, Boran N, Koc S, Bozok S et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine)

- chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(3):1432-38.
35. Lu W, Ye F, Shen Y, Fu Y, Chen H, Wan X et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):357-62.
 36. Van Thiel D, Ross G, Lipselt M. Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. *Science*. 1970;169(3952):1326-7.
 37. Rustin G, Booth M, Dent J. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy gestational trophoblastic tumours. *Br Med J*. 1984;288(6411):103-6.
 38. Ngan H, Wong L, Ma H. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(1):11-14.
 39. Jefferson L, Vicuña R, Rechkemmer A. Factores de riesgo en enfermedad trofoblástica gestacional: estudio de caso-control. *Ginecología y Obstetricia*. 1994;40:68.
 40. Pacheco J, Alegre J, Paniagua G. Características clínicas y anátomo-patológicas en mola hidatiforme. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2002;63(4):275-80.
 41. Soper J, Evans A, Clarke-Pearson D, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond C. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):969-73.
 42. Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, Sagar T. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;115(1):37-9.
 43. Xiang Y, Sun Z, Wan X, Yang X. EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*. 2004;49(6):443-6.
 44. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, Behtash N, Moosavi AZ, Khanafshar N et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):360-5.

9. GLOSARIO

1) Mola hidatiforme: La mola hidatiforme es un desorden del embarazo caracterizado por cambios hidrónicos, formación de vesículas, trofoblasto en exceso, distribución anormal del trofoblasto y presencia de inclusiones trofoblásticas. Es clasificado en tipo completo o parcial según la histología y el criterio genético. (21)

2) Enfermedad trofoblástica persistente (PTD): Cuando en una Enfermedad Trofoblástica Gestacional, los niveles de β -HCG continúan aumentando o no caen, se cataloga de Enfermedad Trofoblástica Persistente. No es un diagnóstico patológico. La PTD puede ser causada por la Mola Invasiva o el Coriocarcinoma. (21)

Definición de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO): meseta de β -HCG en el suero durante 3 semanas o un aumento de 2 semanas consecutivas.

3) Coriocarcinoma: Presenta apariencia bimórfica de malignidad del cito y sincitiotrofoblasto. (21)

4) Nódulo de sitio placentario: Lesión bien circunscrita del endometrio compuesto de trofoblasto extravelloso de apariencia degenerativa sobre una matriz tipo hialina. (21)

5) Tumor trofoblástico de sitio placentario: Es una neoplasia del sitio de implantación del trofoblasto no veloso. Ocurre mayormente después de un embarazo normal. (21)

6) Tumor trofoblástico epitelióide: Es un tumor de células trofoblásticas del corion leve. Puede presentarse en mujeres jóvenes con algún antecedente gestacional o en mujeres postmenopáusicas. (21)

10. ANEXOS

I. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Quimioterapia de combinación con etopósido, metotrexate, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina en neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo”. Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” enero 2001 a diciembre 2010”

Datos Generales

1. Ficha N°:
2. Historia Clínica N°:
3. Autogenerado
4. DNI
5. Edad:
6. Ocupación:
7. Fecha del diagnóstico:
8. Fecha 1ª. Consulta HNERM:

Datos clínicos

9. Antecedentes obstétricos:
 - a. G: __ P: _____
 - b. FUR: / /
 - c. Aborto previo: Sí No
 - d. Mola hidatiforme: Sí No
 - e. Embarazo a término: Sí No
10. Semana gestacional: por FUR: por AU:
11. Antecedente de cáncer en la familia: No Si (tipo y parentesco)
12. Presentación clínica:
 - a. Síntomas
 - b. Signos
 - c. Tamaño tumoral
13. β -HCG basal:

Diagnóstico

14. AP del legrado:
 - a. Mola hidatiforme total
 - b. Mola hidatiforme parcial
 - c. Mola invasiva
 - d. Coriocarcinoma
 - e. Tumor trofoblástico placentario
15. Estadío Clínico FIGO:
16. Sistema WHO:
17. Sistema FIGO 2002:
18. Sitios de metástasis:

Tratamiento

19. Procedimiento terapéutico:
 - a. LU
 - b. Histerectomía
 - c. Monoquimioterapia
 - d. Poliquimioterapia
 - e. Otro
20. Esquema de quimioterapia 1ª. línea:
21. N° sesiones:

Resultado

22. Respuesta: Completa () Parcial () Refractario () Progresión ()
23. Toxicidad:
24. Complicaciones:
25. Seguimiento β -HCG:

SEMANA	β -HCG

26. β -HCG post tratamiento:
27. β -HCG basal 2ª. línea:
28. Esquema de quimioterapia 2ª. línea:
29. N° sesiones:
30. Respuesta: Completa () Parcial () Refractario () Progresión ()
31. Toxicidad:
32. Complicaciones:
33. Fecha de fallecimiento:
34. Seguimiento (meses):

II. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Quimioterapia	Terapéutica sistémica con medicamentos citotóxicos	Esquema de quimioterapia EMA/CO	Nominal
Sobrevida global	Tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida	Años de sobrevida desde la fecha del diagnóstico hasta 5 años de seguimiento post tratamiento.	Cuantitativa Continua
Edad	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Grupo de edades	Cuantitativa intervalo
Antecedentes obstétricos	Condiciones fisiológicas o patológicas del embarazo	Presencia o Ausencia de: Parto a termino Aborto Embarazo molar	Nominal
Presentación clínica	Sistema de estadiaje anatómico y con puntaje según factores pronósticos	Bajo Riesgo Alto Riesgo Según sistema FIGO 2002	Ordinal
Toxicidad	Complicaciones médicas relacionadas con el tratamiento	Acorde al clasificador: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4,0	Nominal