

Caracterización clínica y resultados del tratamiento de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional maligna

Clinical characterization and treatment outcomes of patients with malignant gestational trophoblastic disease

Yanelis Longina Mir Espinosa^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3894-9978>

Juan Edmundo Rodríguez Reigosa¹ <https://orcid.org/0000-0001-9022-2691>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Mayara Parchment Vitón¹ <https://orcid.org/0000-0001-6622-825X>

Braulio Francisco Mestre Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-6218-3653>

Margarita De Quesada Amigó¹ <https://orcid.org/0000-0001-6708-8674>

Israel Díaz Ortega² <https://orcid.org/0000-0003-0018-3380>

Elías Antonio Gracia Medina¹ <http://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

Marta Osorio Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0739>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: yanelism@inor.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad trofoblástica gestacional representa un conjunto de entidades caracterizadas por una proliferación anormal del trofoblasto. Constituye el 1 % de las neoplasias ginecológicas y afecta en lo fundamental a mujeres en edad reproductiva.

Objetivo: Caracterizar los resultados del tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional maligna, en pacientes diagnosticadas y tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología entre enero de 1989 y diciembre de 2015.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. El universo fue de 62 pacientes. Se excluyeron un total de 27 pacientes. La muestra estuvo constituida por 35 pacientes. Se estudiaron variables como: la edad, etapa clínica, valoración pronóstica, régimen de quimioterapia, tasa de respuesta y supervivencia global.

Resultados: La mediana de edad fue de 28 años. La principal manifestación clínica fue el sangrado vaginal (74,3 %). La variedad histológica predominante fue el coriocarcinoma (80 %) y el 80 % de las pacientes fueron clasificadas como de bajo riesgo según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. La mayoría de las pacientes recibieron dilatación y curetaje del útero y posteriormente utilizaron tratamiento en monoterapia con methotrexato (57,1 %). Se obtuvo respuesta completa en el 77,1 % de las pacientes. La supervivencia global fue del 97,1 % a los 10 años.

Conclusiones: La enfermedad trofoblástica gestacional maligna es una entidad infrecuente. La mayoría de las pacientes requieren del uso de quimioterapia. El pronóstico de las pacientes es excelente; se logra tasas de supervivencia global muy elevadas.

Palabras clave: enfermedad trofoblástica gestacional; tratamientos; quimioterapia; pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Gestational trophoblastic disease is the term used for a set of conditions characterized by abnormal trophoblast proliferation. It represents 1% of gynecologic neoplasms, mainly affecting women of childbearing age.

Objective: Characterize the results of the treatment for malignant gestational trophoblastic disease in patients diagnosed and treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology from January 1989 to December 2015.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted. The universe was 62 patients. A total 27 patients were excluded. The sample was composed of 35 patients. The variables analyzed were age, clinical stage, prognostic assessment, chemotherapy regimen, response rate and overall survival.

Results: Mean age was 28 years. The main clinical manifestation was vaginal bleeding (74.3%). The prevailing histological variant was choriocarcinoma (80%),

and 80% of the patients were classified as low risk according to the International Federation of Obstetrics and Gynecology. Most patients underwent uterine dilation and curettage, followed by methotrexate monotherapy (57.1%). A complete response was obtained in 77.1% of the patients. Overall survival was 97.1% at 10 years.

Conclusions: Malignant gestational trophoblastic disease is an infrequent condition. Most patients require chemotherapy. The prognosis is excellent: very high overall survival is achieved.

Key words: gestational trophoblastic disease, treatments, chemotherapy, prognosis.

Recibido: 04/12/2020

Aceptado: 26/02/2021

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) representa un conjunto de entidades. Se caracteriza por una proliferación anormal del trofoblasto,⁽¹⁾ en las que el tejido materno es invadido por un tejido del producto que es genéticamente diferente al de la madre.⁽²⁾ Estas lesiones comprenden una variedad heterogénea de entidades con grados variables de cambios neoplásicos.⁽³⁾ Abarcan menos del 1 % de los tumores ginecológicos y representan un riesgo importante en mujeres de edad reproductiva.⁽⁴⁾ Los dos factores de riesgo más importantes para desarrollar un embarazo molar son los extremos de edad reproductiva y el antecedente de un embarazo molar previo. La incidencia vuelve a aumentar de forma progresiva a partir de los 35 años. La ETG está asociada en un 25 % con el antecedente de aborto, en 5 % con embarazo ectópico, en 20 % con embarazo a término y en un 50 % con mola hidatiforme.⁽⁵⁾

En la gestación normal el pico de gonadotropina coriónica humana (hCG, por sus siglas en inglés), ocurre entre la semana 9 y la 14 de la gestación, por lo que una persistencia más prolongada sugiere una ETG.⁽⁶⁾ La ETG pueden ser metastásicas

o no,⁽⁷⁾ pueden cursar de forma asintomática, aunque el sangrado ginecológico se presenta con frecuencia.⁽⁶⁾

El diagnóstico de la ETG es esencialmente anatomopatológico, apoyado por técnicas citogenéticas como la citometría de flujo y la utilización de sondas moleculares. Las exploraciones complementarias se basan en la ecografía y en los niveles (hCG), es desde el punto de vista clínico más útil, la subunidad β . Histológicamente, se incluye la benigna mola hidatiforme parcial y completa, la mola invasora y metastásica, así como la histología maligna del coriocarcinoma (CC), tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP), y el tumor trofoblástico epitelioides (TTE). Los embarazos molares pueden desarrollar un nivel sérico persistentemente elevado (β hCG) después de la evacuación (mola completa 15 %-20 %, mola parcial 0,1 %-5 %), con una probabilidad de progresión a coriocarcinoma. Junto con las formas malignas de ETG, estas se agrupan como neoplasias trofoblásticas gestacionales.⁽⁸⁾ El TTSP y TTE son más raros que el coriocarcinoma.

La incidencia del coriocarcinoma en Norteamérica y Europa oscila aproximadamente a 1 de cada 40 000-50 000 embarazos.⁽⁹⁾ En Cuba, la incidencia de esta enfermedad es también baja según datos del Anuario Estadístico de Salud.⁽¹⁰⁾

La elección del régimen de tratamiento con quimioterapia depende de factores como, los niveles de (β hCG), posteriores a la evacuación uterina y del riesgo obtenido por la paciente (bajo riesgo o alto riesgo) al aplicar la herramienta pronóstica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).⁽¹¹⁾

El tratamiento con quimioterapia se continúa hasta que los niveles de hCG se normalizan y haya una remisión de la enfermedad metastásica. El methotrexato es el agente citotóxico más empleado en monoterapia.⁽¹²⁾ Las pacientes con ETG con puntaje mayor a 7 de la escala pronóstica, son consideradas de alto riesgo y deben ser tratadas con poliquimioterapia⁽¹³⁾ con o sin cirugía adyuvante. La radioterapia tiene indicación en las pacientes con metástasis a sistema nervioso central.

En el estudio se trazó como objetivo caracterizar los resultados del tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional maligna, en pacientes diagnosticadas

y tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) entre enero de 1989 y diciembre de 2015.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes inscritas y tratadas en el INOR con confirmación histológica de ETG entre enero de 1989 y diciembre de 2015. No se incluyeron las pacientes con diagnóstico mola hidatiforme completa y parcial por tratarse de entidades benignas. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas que se registraron en un modelo de recogida donde estaban incluidas las variables relacionadas a datos generales de la paciente como:

edad, manifestaciones clínicas y el estado general, según la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG por sus siglas en inglés):

- Paciente asintomático.
- Paciente sintomático, pero desempeña actividades de la vida cotidiana.
- Paciente sintomático, con más de 50 % del tiempo en pie.
- Paciente sintomático y en cama más de 50 % del tiempo.
- Paciente encamado 100 % del día.

Se tuvo en cuenta además, factores pronósticos tales como antecedentes de embarazo, tamaño tumoral incluido el útero en centímetros, el número de metástasis y la localización de estas, así como el diagnóstico histopatológico con las diferentes variedades. Las pacientes fueron estadificadas y estratificadas según el riesgo, de acuerdo a las recomendaciones de la FIGO. Fueron descritas las modalidades terapéuticas empleadas y se determinó la supervivencia global. No se efectuaron análisis estadísticos intermedios, solamente el correspondiente al final del tratamiento. La supervivencia global se determinó por el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte de la paciente, o hasta la última fecha consignada en la historia clínica, y se señaló en años. Se confeccionó una base de en el sistema SPSS versión 20.0 para su análisis.

Para las variables cualitativas, se utilizaron medidas de resúmenes (porcentajes, números absolutos) y para las variables cuantitativas, la mediana y valores mínimos y máximos.

Para estimar la supervivencia global, se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier. Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de las enfermas.

Resultados

Fueron identificadas 62 pacientes con diagnóstico de ETG inscritas en el INOR. Se excluyeron 18 pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme completa y parcial por tratarse de entidades benignas y 9 cuyas historias clínicas no tenían datos completos. La muestra estuvo constituida por 35 pacientes, La mediana de edad de las pacientes fue de 28 años (rango 14-52). Se observó que el 48,6 % se encontraban entre los 20 y 29 años. La manifestación clínica más frecuente fue el sangrado vaginal, presente en un 74,3 % de la muestra. El 29 % de las pacientes tuvo un estado funcional de 0 (Tabla 1).

Tabla 1- Características clínicas basales

| Características | Pacientes (n = 35) | |
|---------------------------------|--------------------|---------|
| | No | % |
| Edad (años) Mediana (rango) | 28 | (14-52) |
| Menos de 20 | 4 | 11,4 |
| 20-29 | 17 | 48,6 |
| 30-39 | 10 | 28,6 |
| 40 o más | 4 | 11,4 |
| <i>Manifestaciones clínicas</i> | | |
| Sangrado vaginal | 26 | 74,3 |
| Amenorrea | 4 | 11,4 |
| Dolor bajo vientre | 5 | 14,3 |
| Síntomas respiratorios | 2 | 5,7 |
| Asintomática | 1 | 2,9 |
| <i>Estado funcional (ECOG)</i> | | |
| 0 | 29 | 82,9 |
| 1 | 3 | 8,6 |

| | | |
|---|---|-----|
| 2 | 2 | 5,7 |
| 3 | 1 | 2,9 |

El antecedente de aborto se encontró en el 31,4 % de las pacientes. El tamaño tumoral, osciló entre 3 y 5 cm en el 42,9 %. Al diagnóstico, 57,1 % estaban libres de enfermedad metastásica. El órgano más afectado por metástasis fue el pulmón, con una frecuencia del 40 %, seguido de la vagina, la cual estuvo afectada en el 28,6 %. El 82,9 % de las pacientes no recibió tratamiento previo con quimioterapia y el 14,3 % utilizó quimioterapia en la modalidad de monoterapia (Tabla 2).

Tabla 2- Factores pronósticos de ETG

| Variables | | Frecuencia | % |
|--------------------------------------|------------------|------------|------|
| | | 35 | 100 |
| Antecedentes de embarazo | Aborto | 11 | 31,4 |
| | Mola hidatiforme | 10 | 28,6 |
| | A término | 9 | 25,7 |
| | Ninguno | 3 | 8,6 |
| | Desconocido | 2 | 5,7 |
| Tamaño tumoral incluido útero (cm) | Menor de 3 | 7 | 20,0 |
| | 3-5 | 15 | 42,9 |
| | Mayor de 5 | 11 | 31,4 |
| | Desconocido | 2 | 5,7 |
| Número de metástasis | 0 | 20 | 57,1 |
| | 1-3 | 12 | 34,3 |
| | 4 o más | 3 | 8,6 |
| Localización de las metástasis | Ninguna | 19 | 54,3 |
| | Pulmón | 14 | 40,0 |
| | Vagina | 10 | 28,6 |
| | Cerebro | 3 | 8,6 |
| | Riñón | 2 | 5,7 |
| | Hígado | 2 | 5,7 |
| | Bazo | 1 | 2,9 |
| | Vía digestiva | 1 | 2,9 |
| Tratamiento previo con quimioterapia | Ninguno | 29 | 82,9 |
| | Mono-droga | 5 | 14,3 |
| | 2 drogas o más | 1 | 2,9 |

La variedad histológica más frecuente fue el Coriocarcinoma, que fue encontrado en el 80 % de las pacientes (Tabla 3).

Tabla 3- Diagnóstico histopatológico

| Características | | Frecuencia | % |
|--------------------|------------------|------------|------|
| | | 35 | 100 |
| Diagnóstico de ETG | Coriocarcinoma | 28 | 80,0 |
| | Mola invasiva | 5 | 14,3 |
| | Mola metastásica | 1 | 2,9 |
| | TTSP | 1 | 2,9 |

TTSP: Tumor trofoblástico del sitio placentario.

Teniendo en cuenta la clasificación y el pronóstico establecido por la FIGO, el 40 % de estas pacientes tuvieron una etapa I, y el 80 % fueron categorizadas como de bajo riesgo (Tabla 4).

Tabla 4- Estadio y pronóstico

| Características | | Frecuencia | % |
|-----------------|-------------|------------|------|
| | | 35 | 100 |
| Etapa FIGO | I | 14 | 40,0 |
| | II | 5 | 14,3 |
| | III | 12 | 34,3 |
| | IV | 4 | 11,4 |
| Pronóstico FIGO | Bajo riesgo | 28 | 80,0 |
| | Alto riesgo | 7 | 20,0 |

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Como parte de la terapéutica inicial, el 91 % de las pacientes necesitó tratamiento con quimioterapia. La opción quirúrgica más empleada fue la dilatación y curetaje, que se realizaron en el 57,1 % de las pacientes. Entre las diferentes opciones farmacológicas, el methotrexate fue el agente citotóxico más utilizado en esta serie, en el 57,1 % de las pacientes. La respuesta completa al tratamiento se alcanzó en un 77,1 % y el 17,1 % presentó progresión de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 5- Características del tratamiento de la ETG

| Características | | Frecuencia | % |
|----------------------|---------------|------------|------|
| | | 35 | 100 |
| Tratamiento primario | Quimioterapia | 32 | 91,4 |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|----|------|
| | Cirugía | 10 | 28,6 |
| | Radioterapia | 3 | 8,6 |
| Tipo de cirugía | Dilatación y curetaje | 20 | 57,1 |
| | HTA + DA | 5 | 14,3 |
| | Histerectomía abdominal | 5 | 14,3 |
| | Ninguna | 5 | 14,3 |
| Esquema de quimioterapia | Methotrexate | 20 | 57,1 |
| | Dactinomicina | 3 | 8,6 |
| | EMA-CO | 4 | 11,4 |
| | MAC III | 4 | 11,4 |
| | PEB o PVB | 1 | 2,9 |
| Respuesta al Tratamiento | Respuesta completa | 27 | 77,1 |
| | Respuesta Parcial | 2 | 5,7 |
| | Enfermedad en progresión | 6 | 17,1 |

*HTA +DA (Histerectomía total abdominal más doble anexectomía).

Como segunda línea de tratamiento el esquema más utilizado en este escenario fue el TE/TP (paclitaxel/etopósido, que se alternó semanalmente con paclitaxel y cisplatino), utilizado en el 50 % de las pacientes. La respuesta completa se observó en el 75 % de las pacientes (Tabla 6).

Tabla 6- Tratamiento de segunda línea

| Características | | Frecuencia | % |
|--------------------------|--------------------------|------------|------------|
| | | 8 | 100 |
| Modalidad de tratamiento | Quimioterapia | 8 | 100 |
| | Radioterapia | 1 | 12,5 |
| Esquema de quimioterapia | TE/TP | 4 | 50,0 |
| | MAC | 3 | 37,5 |
| | EMA-CO | 1 | 12,5 |
| Respuesta al tratamiento | Respuesta Completa | 6 | 75,0 |
| | Enfermedad Estable | 1 | 12,5 |
| | Enfermedad en Progresión | 1 | 12,5 |

Se evidenció que la supervivencia global del estudio a los 5, 10, 20 y 30 años fue del 97,1 %, con una media de 34,7 años (IC 32,7-36,6) (Fig.).

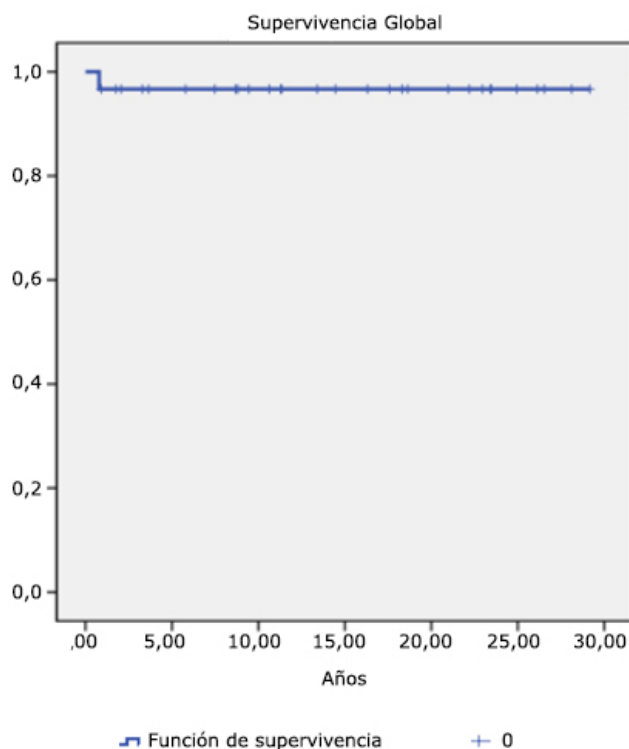


Fig. Supervivencia global de pacientes con ETG (n =35).

Discusión

La ETG involucra a un grupo de afecciones que surgen en el tejido placentario. Puede aparecer también durante o después de un embarazo intrauterino o extrauterino. La edad reproductiva extrema (< 20 o > 40 años), constituye uno de los principales factores de riesgo. En este estudio, la mediana de edad de las pacientes fue de 28 años y hubo un predominio del grupo etario comprendido entre los 20 y 29 años, siguiéndole en frecuencia el grupo comprendido entre 30 a 39 años. Las pacientes mayores de 40 años representaron el menor por ciento, lo que se corresponde con los datos aportados por otros estudios. *Humpiri Aparicio*⁽¹⁴⁾ el cual reporta la edad de las pacientes con ETG entre 20 y 29 años, lo que representa el 45,7 % de los casos y entre 30 y 39 años el 25,7 %. En otro estudio realizado en la provincia de Camagüey por *Cabrera Figueredo* y otros⁽¹⁵⁾ se observa un predominio de las ETG en las pacientes entre 20 y 35 años con 22 casos (84,6 %), seguido de las menores de 20 años con 3 pacientes (11,5 %). Las

mayores de 35 años representaron el 3,9 % de su serie. *Guamán Mizhirumbay y Lazo Álvarez*⁽¹⁶⁾ informan en su estudio que de las pacientes con ETG, el 48 % (n = 24) tenía entre 21 y 30 años, el 26 % (n = 13) menos de 20 años, el 14 % (n = 7) más de 41 años y 12 % (n = 6) entre 31 y 40 años.

Las manifestaciones clínicas de la ETG dependen de la invasión local al momento del diagnóstico, además, de la presencia de metástasis y su localización. La literatura médica⁽¹⁷⁾ señala que el síntoma clásico de la ETG es el sangrado vaginal y es la forma de presentación más frecuente, encontrándose en un 69-97 % de las pacientes. En este estudio el 74,3 % lo presentó, resultado que contrasta con el de otras investigaciones. *Yepez Imef*⁽¹⁸⁾ reporta en su estudio la ginecorragia en 68 pacientes (94,4 %), como la manifestación clínica más frecuente. En una serie realizada en el Hospital “Ramón González Coro” por *Vázquez Martínez y otros*⁽¹⁹⁾ se observa que 12 (67 %) pacientes con ETG presentaron sangramiento vaginal.

Al evaluar los antecedentes de embarazo en este estudio, se encontró un predominio de abortos y antecedentes de mola hidatiforme (MH), lo que está en concordancia con lo reportado en la literatura,⁽²⁰⁾ donde se plantea que la presencia de abortos previos aumenta la probabilidad de padecer un embarazo molar hasta el doble, siendo más común en el caso de abortos espontáneos.

Al igual que señalan otros autores^(21,22) el tamaño tumoral en las pacientes con ETG evaluadas en este estudio fue mayor de 3 cm.

La historia natural de la ETG no tratada se caracteriza por la presencia de metástasis hematógenas tempranas; donde los sitios más frecuentes son el pulmón, hígado, cerebro, riñón, y por contigüidad, la vagina y vulva. Raramente se encuentran metástasis en tejidos blandos, huesos, piel y tracto gastrointestinal.⁽²³⁾ En esta serie, el 40 % de las pacientes presentó metástasis pulmonares, lo que representó el sitio de mayor afectación, seguido de la vagina. Las lesiones secundarias en el cerebro, riñón e hígado fueron halladas en un porcentaje bajo, lo que coincide con lo informado en otras series. Según *Mirji y otros*⁽²⁴⁾ reportan un 33,6 % (n = 33) de las mujeres con ETG desarrollaron alguna metástasis y estas se localizaron en pulmón en un 78,8 % (n = 26) de los casos, seguido de la vagina en 6,1 % (n = 2). Otros estudios coinciden con estos

resultados, resaltándose como sitios preferentes de metástasis los pulmones y la vagina^(25,26)

En la investigación se encontró enfermedad localizada en algo más de 50 %, lo que se ajusta a la presentación definida por otros autores quienes encontraron que el 30 % de los pacientes desde el inicio se presentaba con enfermedad avanzada o metastásica (etapas III y IV). De las pacientes con diagnóstico de ETG estudiadas por *María* y otros⁽²⁷⁾ un 75,8 % (n = 47) se clasificaron como etapa I. En este estudio el mayor porcentaje de pacientes (40 %) se encontraba en esta etapa clínica. *Pizarro Cajina*⁽²⁸⁾ señala que el 68 % de las pacientes con ETG se clasificó como etapa I y el 16 % como etapa III, resultados similares a lo reportado en esta serie.

La clasificación según el índice de riesgo pronóstico internacional de la FIGO permite definir el tratamiento. Al aplicar este indicador pronóstico al grupo estudiado, se encontró que más de las tres cuartas partes correspondía al grupo de bajo riesgo, lo que resulta similar a otras series donde el mayor número de pacientes lo compone el grupo de bajo riesgo, lo que constituye un factor de buen pronóstico.^(29,30)

Dentro de las formas clínico patológicas malignas de la ETG se encuentran la mola invasiva, la mola metastásica, el coriocarcinoma, y el tumor del sitio placentario.^(31,32) Los resultados de anatomía patológica en una investigación realizada en Perú,⁽¹⁴⁾ mostraron una baja incidencia (2,9 %) de pacientes con coriocarcinoma. Equivalentemente, en los estudios de *Calcina Usca*⁽³³⁾ y *Moncayo Pionce*⁽³⁴⁾ se encontró representado en el (5 %) y (8,3 %). En este estudio el diagnóstico más frecuente fue el de coriocarcinoma. Esto posiblemente se deba a que el INOR es el centro de referencia en Cuba para el tratamiento de esta entidad, por lo que el mayor número de pacientes le es remitido desde la atención secundaria para realizar tratamiento oncoespecífico en el marco de un equipo multidisciplinario, lo que justifica el mayor número de casos con coriocarcinoma de la serie.

Con respecto al tratamiento quirúrgico utilizado para la ETG, más del 70 % de las pacientes incluidas en este estudio recibieron dilatación y curetaje del útero, datos que coinciden con lo notificado por otros autores de diferentes series

publicadas en países como Ecuador,⁽¹⁶⁾ Perú,^(35,36) y en Irán.⁽³⁷⁾ Estos procedimientos son considerados el estándar para esta enfermedad.

La quimioterapia es curativa en la mayoría de casos de ETG puesto que estos tumores trofoblásticos malignos son altamente quimiosensibles y representan uno de los pocos tipos de cáncer para los cuales la terapia de agente único está aún en uso y es considerada altamente efectiva.^(38,39)

El Methotrexate (MTX) es ampliamente utilizado en la práctica clínica debido a su efecto terapéutico, unido a su bajo costo. Globalmente, es un fármaco utilizado en diferentes regímenes de quimioterapia.⁽⁴⁰⁾ En el estudio fue el agente citotóxico más empleado. La respuesta es rápida una vez que se inicia su aplicación, con promedio de uno a dos meses de tratamiento hasta la remisión.⁽⁴¹⁾ Cerca del 20 % de las pacientes progresa durante o después del tratamiento, pero, aun así, tienen un excelente pronóstico, con una posibilidad de remisión de la enfermedad de hasta del 85 % con otras líneas de tratamiento. En esta investigación, cerca del 16 % de las pacientes no presentaron respuesta completa, resultado semejantes a lo informado por otros estudios.^(42,43,44,45)

Varios agentes citotóxicos han mostrado utilidad en el tratamiento de las pacientes con ETG que no han logrado una respuesta objetiva con el tratamiento inicial; los más empleados incluyen: pulsos de Act-D,⁽⁴⁶⁾ Act-D por 5 días,^(47,48) Etopósido más Act-D,⁽⁴⁹⁾ EMA-CO⁽⁵⁰⁾ y BEP. En esta serie también se utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia en las pacientes que no respondieron al primer tratamiento.

Existe un contraste entre la supervivencia global en la literatura consultada.⁽⁵¹⁾ La tasa de supervivencia global en el grupo de pacientes con ETG de bajo riesgo, es de 100 % y en el grupo de pacientes con alto riesgo, es de 80-90 %, lo que significa una tasa global aproximada de 95 %. *Aznab* y otros⁽¹³⁾ informan una tasa de supervivencia global para las pacientes con ETG de bajo riesgo con o sin metástasis, con mola invasiva y con TTSP de 100 %, mientras que la tasa de supervivencia global para las pacientes con ETG de alto riesgo con metástasis fue de 91 %, lo que representó una tasa de supervivencia global para todo el grupo de 95,5 %. Los casos con diagnóstico de ETG estudiados por *Hasanzadeh* y otros⁽²⁵⁾ presentaron una supervivencia global, a los 5 años, de 98 %. En el estudio se

muestran resultados similares. Fue evidente que la supervivencia global a los 5, 10, 20 y 30 años fue del 97,1 %, con una media de 34,7 años (IC 32,7-36,6), sin embargo, en otras investigaciones la supervivencia global a los 5 años es ligeramente inferior, *Villegas Mejía* y otros⁽⁵²⁾ describieron una supervivencia global del 92 % para el grupo completo de ETG. En las pacientes con ETG evaluadas por *Achata Salas*⁽⁵⁰⁾ la tasa de supervivencia global acumulada a los 2 años fue de 94,7 % y a los 5 años fue 87,4 %.

Se concluye esta investigación con resultados similares a los descritos por la literatura. La ETG maligna es una entidad poco común, por lo que se recomienda el manejo multidisciplinario de esta enfermedad en centros con experticia, el pronóstico de estas pacientes es excelente y la supervivencia es alta.

Referencias bibliográficas

1. Ngan HY. Gestational trophoblastic disease. *Gynecology Pract*; 2003. p. 142-7.
2. Li HW, Tsao SW, Cheung AN. Current understandings of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. 2002;23(1):20-3. DOI: 10.1053/plac.2001.0744
3. Cheung AN, Ui SK, Lai CY, Chan KY, Xue WC, Cheng DK, et al. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole genotyping and chromosome in situ hybridization analysis. *American Cancer Society*. 2004;100(7):1411-8. DOI: 10.1002/cncr.20107
4. Vitthalrao S, Aher V, Gadhiya S, Sunil S. Gestational trophoblastic disease- Clinicopathological study at tertiary care hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(8):27-30. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27232.10458
5. Salani R, Copeland L. Obstetrics normal and problem pregnancies. In: *Malignant Diseases and Pregnancy*. Chapter 50. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1070-3.
6. Berek J. Enfermedad trofoblástica gestacional. 13ra ed. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 2016. p. 1261-82.
7. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease.

- International Journal of Gynecology & Obstetrics 2018;143(S2):79-85. DOI: 10.1002/ijgo.12615
8. O'Dowd MJ, Phillip E. Patología benigna. Historia de la ginecología y obstetricia. San Salvador, Edika Med; 2016. p. 439-40.
 9. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CMG, Ten Kate-Booij MJ, Van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. Gynecologic Oncology. 2016;140(1):70-5. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.014)
 10. Anuario Estadístico de Salud 2017. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana; 2018. p.18-106.
 11. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) Gestational trophoblastic disease version 1. 2020 [acceso 14/06/2020]. Disponible en: <https://www.nccn.org>
 12. Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Gassama O, Diallo M, Moreau, JC, et al. Diagnosis, treatment and outcome of gestational trophoblastic neoplasia in a low resource income country. International Journal of MCH and AIDS. 2016;5(2):112-8. DOI: 10.21106/ijma.108
 13. Aznab M, Nankali A, Daeichin S. Determination of clinical process and response rate to treatment in patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with low and high risk and evaluation of their first pregnancy outcome. IJHOSCR. 2018;12(4). DOI: 10.18502/ijhoscr.v12i4.107
 14. Humpiri Aparicio MA. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital III Goyeneche Arequipa, 2007-2011 [Tesis para optar al título profesional de Médico Cirujano]. Arequipa, Perú: Universidad Católica de Santa María; 2013.
 15. Cabrera Figueredo I, Valdivieso Benítez Y, Fonseca Martínez D, Amador de Varona CI, Rodríguez Fernández JM. Caracterización de la enfermedad trofoblástica gestacional en Camagüey. Rev 16 de Abril. 2015;54(257):25-35.
 16. Guamán Mizhirumbay AL, Lazo Álvarez JA. Características de la enfermedad trofoblástica en pacientes del área de gineco-obstetricia del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo comprendido entre enero del 2010 y enero del 2015.

Proyecto de investigación previa a la obtención del título de Médico. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca; 2016.

17. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams Obstetrics. 26 Ed. Editorial McGraw Hill Professional; 2018.

18. Yepez Imef GS. Enfermedad trofoblástica gestacional: factores asociados a su presentación en el Hospital Regional del Cusco, 2010-2018 [Tesis de grado para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Cusco, Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2019.

19. Vázquez Martínez YE, Brito García A, Delgado Peruyera L, Vázquez Merayo EJ. Caracterización clínica de la enfermedad trofoblástica gestacional, Hospital Ginecobstétrico "Ramón González Coro" (2008-2012). Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2014;52(2):173-81.

20. Treviño E. Enfermedad trofoblástica gestacional. En: Cabero L, Saldívar D. Operatoria Obstétrica. ed. México: Médica Panamericana S.A. de C.V; 2019. p. 59-68.

21. Martínez LM. Características clínicas, manejo y seguimiento en pacientes con mola hidatiforme ingresada en el servicio de Aro I, Heodra en el periodo de enero 2013 a mayo 2016 [Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia]. León, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. 2017 [acceso 01/07/2020]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/5383>

22. Batti R, Mokrani A, Rachdi H, Raies H, Touhami O, Ayadi M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: experience at Salah Azaiez Institute. Pan African Medical Journal. 2019;33:121. DOI: [10.11604/pamj.2019.33.121.13897](https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.121.13897)

23. Khanna Jiménez P. Enfermedad trofoblástica gestacional. Revista Médica De Costa Rica y Centroamérica. 2016 [acceso 01/07/2020];83(618):173-8. Disponible en <http://www.revistamedicacr.com/index.php/rmcr/oai/>

24. Mirji SR, Patel SP, Arora RS, Desai AD, Mankad MH, Sangeetha K, et al. Chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasia: a review of cases at a tertiary cancer centre. Int J Reprod Contracept Obstetric Gynecology. 2019;8(4):1620-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191229>

25. Hasanzadeh M, Samadi F, Seresht LM, Shandiz FH. Evaluation of the relation between treatment results and predictive factors in metastatic and high risk

gestational trophoblastic neoplasia. Middle East Journal of Cancer. 2019;10(3):214-20.

26. Anfinan N, Sait K, Sait H. Gestational trophoblastic disease in the western region of Saudi Arabia (single-institute experience). European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014;180:8-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.06.005>

27. Maria A, El-Shebiny M, Sadaka E, Ramadan M. Treatment outcome of gestational trophoblastic neoplasia. J Am Sci 2012;8(11):261-7.

28. Pizarro Cajina RN. Comportamiento clínico epidemiológico en pacientes diagnosticadas con coriocarcinoma en el Hospital Bertha Calderón Roque del año 2013 al 2016 [Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia]. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2018.

29. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. Gynecologic Oncology. 2017;44(1):200-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.08.330](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.330)

30. Fernández Vaglio R, Solar Del Valle T. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. Revista Médica Sinergia. 2019;4(5):44-59. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.193>

31. Sharifi N, Shahidsales S, Haghighi F, Hosseini S. Gestational throphoblastic diseases in North East of Iran: 10 years (2001-2010) prospective epidemiological and clinicopathological study. Adv Biomed Res. 2014;3:55. DOI: [10.18502/ijhoscr.v12i4.107](https://doi.org/10.18502/ijhoscr.v12i4.107)

32. Hourieh S, Morteza A, Sara T, Taha A. Risk factors for hydatidiform mole: Is husband's job a major risk factor? Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(10):2657-62. DOI: [10.22034/APJCP.2017.18.10.2657](https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2657)

33. Calcina Usca YV. Asociación entre el primer dosaje de B-HCG postevacuación uterina y la evolución clínica posterior en pacientes con mola hidatiforme completa del Hospital Honorio Delgado Espinoza de Arequipa en el período 1986-2010. Arequipa, Perú: Universidad Nacional de San Agustín; 2013.

34. Moncayo Pionce FA. Incidencia y factores de riesgo asociados a la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en los años 2013-2016 en el Hospital Teodoro Maldonado

- Carbo. Guayaquil, Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2017 [acceso 01/07/2020. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/8102>
35. Rodríguez Sánchez LA. Características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2015 [Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
36. Sánchez Carranza A. Factores de riesgo asociados a embarazo molar en gestantes atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional de Loreto entre enero 2010-diciembre 2014 [Tesis para optar el título de Médico Cirujano]. Iquitos, Perú: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana; 2015.
37. Aminimoghaddam S, Nezhadisalami F, Anjidani S, Tond SB. Outcome of treatment with EMA/EP (etoposide methotrexate and actinomycin-D/ etoposide and cisplatin) regimen in gestational trophoblastic neoplasia. *Med J Islam Repub Iran.* 2018;(32):36.
38. Braga A, Campos V, Filho JR, Lin LH, Sun SY, de Souza CB, et al. Is chemotherapy always necessary for patients with non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2018;148:239-46. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.12.007
39. Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation. *Gynecol Oncol.* 2016;143:558-64.
40. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD007102: DOI 10.1002/14651858.CD007102.pub4.
41. Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.028>
42. Pizarro Cajina RN. Comportamiento clínico epidemiológico en pacientes diagnosticadas con coriocarcinoma en el Hospital “Bertha Calderón Roque” del año 2013 al 2016 [Tesis para optar al título de especialista en Ginecología y

Obstetricia]. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2018.

43. Junjun Y, Liju Z, Jing W, Xirun W, Fengzhi F, Yang X, et al. Epithelioid trophoblastic tumors: Treatments, outcomes, and potential therapeutic targets. *Journal of Cancer*. 2019;10(1):11-9. DOI: [10.7150/jca.28134](https://doi.org/10.7150/jca.28134)

44. Savage P, Cooke R, O'Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):472-8. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.5332](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5332)

45. Wang Z, Li X, Pan J, Chen J, Shi H, Zhang X, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolo therapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clin Radiol*. 2017;72(11):992-7. DOI: [10.1016/j.crad.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.06.004)

46. Winter MC, Tidy JA, Hills A, Ireson J, Gillett S, Singh K, et al. Risk adapted single-agent dactinomycin or carboplatin for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;143:565-70. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.001)

47. Wu XD, Chen LL, Shen T, Chen SS, Chen QQ, Qin JL, et al. Curative effects and influenced factors of primary chemotherapy with single-agent methotrexate on low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97:1769-72. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.003)

48. Prouvot C, Golfier F, Massardier J, You B, Lotz JP, Patrier S, et al. Efficacy and safety of second-line 5-day dactinomycin in case of methotrexate failure for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:1038-44. DOI: [10.1097/IGC.0000000000001248](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001248)

49. Nevado Gammad MS, Soriano Estrella AL. Etoposide-actinomycin as salvage regimen for the treatment of nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia: experience at the Philippine General Hospital. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:977-83. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000685](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000685)

50. Achata Salas TA. 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. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2014

[acceso 01/07/2020]. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

51. Stevens F, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak G, Fleisch M, et al. Gestational trophoblastic disorders: An Update in 2015. Geburtshilfe Frauenheilkunde. 2015;75(10):1043-50.

52. Villegas Mejía CR, Chacón Cardona JA, Villegas Jaramillo M. Enfermedad trofoblástica gestacional en un centro oncológico de Caldas-Colombia durante el periodo 2001-2014. MÉD UIS. 2017;30(3):39-49. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n3-2017004>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yanelis Longina Mir Espinosa: Conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Juan Edmundo Rodríguez Reigosa: Curación de datos, supervisión clínica, redacción, revisión y edición.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Mayara Parchment Vitón: Curación de datos, análisis formal, redacción, revisión y edición.

Braulio Francisco Mestre Fernández: Metodología, redacción, revisión y edición.

Margarita De Quesada Amigó: Supervisión patológica, redacción, borrador original, redacción, revisión y edición.

Israel Díaz Ortega: Supervisión quirúrgica, redacción, revisión y edición.

Elías Antonio Gracia Medina: Conceptualización Metodología, redacción, revisión y edición.

Marta Osorio Rodríguez: Investigación, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.