

11235
9

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CON ESQUEMA DE ETOPÓSIDO Y ACTINOMICINA D
1990 a 2000**

T E S I S

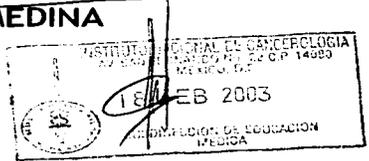
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

**DR. RODRIGO EMILIO HERNÁNDEZ MOYA
ASESOR: DR. FERNANDO LARA MEDINA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



4-A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	2
Aspectos Históricos	2
Epidemiología	4
Factores Predisponentes	4
Etiología	4
Inmunobiología	5
Histopatología	6
Patogénesis Molecular	6
Citogénesis	7
Clasificaciones	7
Manifestaciones Clínicas	13
Diagnóstico	15
Tratamiento	17
Reporte del Estudio	21
Justificación	22
Objetivo	22
Materiales y Método	22
Resultados	23
Discusión	32
Conclusiones	34
Bibliografía	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Rodrigo Emilio Hernández Moya
FECHA: 18 de Agosto
FIRMA: [Firma]

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG), es una neoplasia poco común y comprende un grupo de enfermedades interrelacionadas que incluye: MOLA COMPLETA Y PARCIAL, MOLA HIDATIDIFORME, CORIOCARCINOMA Y TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO. ^(1, 2)

Se considera que la ETG es la neoplasia ginecológica con más altas posibilidades de curación.

Posibilidades de curación atribuibles a:

- ✓ Produce marcador sensible y específico (FB-GCh)
- ✓ Enfermedad altamente quimiosensible
- ✓ Factores de riesgo identificables
- ✓ Posibilidad de tratamiento multimodal (rescate). ^(1, 2, 3, 4)

ASPECTOS HISTÓRICOS:

Hipócrates cuatro siglos AC describió hidropesía del Útero (agua insalubre).

William Smellie 1700 empleó los términos hidatídico y mola.

Velpau y Boivin describieron la mola hidatidiforme.

Félix Marchand 1895: mola precede coriocarcinoma.

Fels, Ehrhart, Roessler y Zondek: elevación GCh. ⁽⁴⁾

Antes de los 60's: Tx. Qx.: curación < 40%. ⁽⁴⁾

En 1956 Li, Hertz y Spencer inauguraron una nueva era en el manejo de la ETG cuando ellos reportaron remisión completa de Coriocarcinoma Metastásico en tres mujeres tratadas con Metotrexate (MTX). ⁽²⁾

Hertz y cols. revisaron la experiencia inicial de cinco años con tratamiento a base de MTX en el NATIONAL CANCER INSTITUTE y reportaron remisión completa en 28 (47%) de 63 pacientes con Coriocarcinoma Metastásico. ⁽²⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ross y cols.: fueron los primeros en utilizar Actinomicina D (act-D) en 13 pacientes con resistencia a MTX (ACT-D / MTX), consiguiendo remisión completa en 6 pacientes. Posteriormente act-D se añadió como monoterapia en el tratamiento de la ETG. ⁽²⁾

A finales de los 60's hubo un incremento de pacientes con ETG metastásica con resistencia a esquemas simples de quimioterapia, experimentando altos rangos de mortalidad. Por lo anterior Ross y cols. recomendaron que pacientes con ETG Metastásica de Alto Riesgo deberían recibir quimioterapia primaria con esquemas combinados. ⁽²⁾

En los 70's Actinomicina D. Alternancia con Metotrexate. Esquema MAC.

En los '80s ETOPOSÍDO (VP-16) fue identificado como agente activo en el tratamiento de la ETG. Wong y cols. reportaron que Etoposido como tratamiento primario indujo remisión en 56 (93%) de 60 pacientes con ETG. ⁽²⁾

Bagshawe utilizó la combinación de Etoposido + Metotrexate y Actinomicina D (EMA), obteniendo remisiones completas en el 83% de pacientes con ETG metastásica de alto riesgo. ⁽²⁾

Newlands utilizando el esquema de quimioterapia EMA-CO reportó remisiones completas del 90% en su serie de pacientes con ETG Metastásica de Alto Riesgo. ⁽⁶⁾

La mayoría de pacientes con ETG pueden ahora anticipar un alto porcentaje de curación con un tratamiento adecuado y seguimiento. Además puede haber preservación de la fertilidad, pues se han reportado embarazos normales posteriores a los tratamientos con estos agentes de quimioterapia. ^(1, 2)

EPIDEMIOLOGÍA:

Representa menos del 1% de los tumores ginecológicos. Su incidencia muestra una notable variación geográfica:

- México (IMSS) 1/400 embarazos
- (SSA) 1/200 embarazos
- ASIA: 1/125 embarazos
- EEUU Y EUROPA: 1/1500 embarazos

Regiones con alta incidencia de embarazo molar corresponden a áreas geográficas con alta frecuencia de deficiencia de vitamina A. ⁽²⁾

FACTORES PREDISPONENTES: ⁽²³⁾

- Edad > 40 años riesgo 10 veces
< 20 años
- Abortos previos RR 1.9 a 3.1
- Infertilidad RR 2.4 a 3.2
- Problemas de infertilidad fueron asociados a mola completa y mola parcial (riesgo de 2.4 y 3.2 respectivamente). ^(1, 2, 3, 4, 7)

Antecedente de embarazo previo:

- Embarazo molar 50%
- Embarazo normal 25%
- Aborto o emb. ectópico 25%

ETIOLOGÍA:

TROFOBLASTO NORMAL:

La división mitótica inicial del cigoto produce células hijas de tamaño desigual. Las células más grandes dan origen al TROFOBLASTO, mientras que las más pequeñas se desarrollan en el plato embrionario.

El citotrofoblasto, el sincitiotrofoblasto, los vasos sanguíneos y el tejido de soporte de la placenta se originan de las células trofoblásticas primitivas multipotenciales.

La gran tendencia del trofoblasto humano para la invasión vascular es indudablemente esencial para el establecimiento de la Placenta Hemocorial.

La duración de la viabilidad del trofoblasto fetal es autolimitada, el mecanismo por el cual este es llevado a cabo es desconocido.

La vida máxima de extensión del trofoblasto normal bajo condiciones óptimas parece ser ligeramente mas larga que la duración de la gestación normal. ^(1, 3, 7, 11)

INMUNOBIOLOGÍA:

La remarcada curabilidad de los tumores trofoblásticos gestacionales (TTG) pueden ser en parte atribuible a la respuesta inmunológica del huésped a los antígenos paternos expresados en las células trofoblásticas.

La intensidad de la respuesta inmunológica del huésped puede depender de la inmunogenicidad de tumor trofoblástico.

El sistema HLA puede influenciar el curso de la ETG rápidamente progresiva y fatal.

En complejos inmunes circulantes de pacientes con Molas Completas se ha demostrado la presencia de antígenos HLA (por ensayos de inmunofluorescencia).

El huésped materno es sensibilizado por los antígenos HLA paternos. Los antígenos HLA A, B, C fueron detectados en las células estromales de las vellosidades coriónicas molares pero no en las vellosidades del trofoblasto. ^(1, 3, 7, 11)

HISTOPATOLOGÍA:

La Mola Completa tiene una inflamación difusa de las vellosidades coriónicas y una hiperplasia trofoblástica difusa. Tejido embrionario o fetal no es identificable.

La Mola Parcial está caracterizada por la presencia de dos poblaciones de vellosidades coriónicas.

Algunas de estas vellosidades coriónicas exponen inflamación focal, hiperplasia trofoblástica focal e inclusiones trofoblásticas estromales. Tejido embrionario o fetal está comúnmente presente. Después de una mola completa o parcial, los pacientes pueden desarrollar TTG tanto con invasión uterina local como metástasis.

El Coriocarcinoma no contiene vellosidades coriónicas, pero está compuesto de láminas de cito y sincitiotrofoblasto anaplásico. Después de un embarazo no molar, el TTG Persistente siempre tiene el patrón histológico de coriocarcinoma.

El Tumor Trofoblástico del Sitio Placentario (TTSP) es una variante poco común de coriocarcinoma, está compuesto casi íntegramente de trofoblastos intermedios mononucleares. ^(3, 4)

PATOGÉNESIS MOLECULAR:

Una sobre expresión de p53 ha sido observada en Mola Completa (M.C.) y un ras y c-myc incrementado ha sido medido en coriocarcinoma.

Oncoproteínas como c-erb B-2, bcl-2 y c-myc pueden ser importantes en la patogénesis de la ETG.

La Mola Completa y el Coriocarcinoma son caracterizados por una sobre expresión de c-myc, c-erb B-2, bcl-2, p21 y Rb. ⁽³⁾

CITOGÉNESIS:

La Mola Completa (M.C.) tiene un cariotipo 46 XX (90%), por duplicación de la carga haploide paterna

Un 10% de las M.C. tienen un cariotipo 46 XY que resulta de la fertilización de un óvulo vacío anuclear por dos espermatozoides

La Mola Parcial (90-93%) tiene un cariotipo triploide (69 cromosomas), con un set haploide extra de cromosomas derivados del padre (69XY-X, Y-XY ó XYY), esto por falla en la meiosis del espermatozoide. ^(1, 3, 4)

CLASIFICACIONES:

EVOLUCIÓN DE LAS CLASIFICACIONES

➤ INDICE PRONÓSTICO SEGÚN BAGSHAW. (tabla No.1) ^(13, 21)

➤ N.I.H.: ^(5, 21)

- I. No Metastásica
- II. Metastásica: buen pronóstico y mal pronóstico

➤ W.H.O. en 1983 la modificó. (tabla No.2) ^(1, 2, 5, 7, 9, 21)

- Bajo Riesgo: 0 a 4 puntos
- Intermedio: 5 a 7 puntos
- Alto Riesgo: > de 8 puntos

➤ F.I.G.O. nueva modificación en 2000. (tabla No.3) ⁽¹⁴⁾

- Bajo riesgo: < de 6 puntos
- Alto riesgo: > de 7 puntos

CLASIFICACIÓN N.I.H. (Clínica): ⁽⁵⁾

I. E.T.G. NO MALIGNA:

A. MOLA HIDATIDIFORME

1. Completa
2. Incompleta

B. MOLA INVASORA

II. E.T.G. MALIGNA:

A) NO METASTÁSICA:

No evidencia de enfermedad fuera del útero,
sin factores pronósticos

B) METASTÁSICA:

1. E.T.G. DE BUEN PRONÓSTICO: (bajo riesgo)

- * Corta duración (menos de 4 meses)
- * FB-GCh sérica menor de 40,000 mUI/ml
- * No metástasis cerebrales o hepáticas
- * No antecedente de embarazo a término
- * No quimioterapia previa

2. E.T.G. DE MAL PRONÓSTICO: (Alto Riesgo)

- * Larga duración (más de 4 meses)
- * FB-GCh sérica mayor de 40,000 mUI/ml
- * Metástasis cerebrales o hepáticas
- * Antecedente de embarazo a término
- * Quimioterapia previa

**Tabla No. 1. Enfermedad Trofoblástica Gestacional
(CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA SEGÚN BAGSHAWE). ⁽¹³⁾**

PARÁMETRO PUNTEO	/0	10	20	40
Edad en años	< 39	> 39		
Partos habidos	1, 2, 4	> 3 ó 4		
Gestación precedente	Mola	Aborto	A término	
Intervalo meses	en < 4	> 4 - 6	7 - 12	> 12
Grupos A, B, O		O - A	B - AB	
FB-GCh pretratamiento	< 1,000	1,000 10,000	a 10,000 100,000	a > 100,000
Tamaño tumoral, cm		3 - 4	> 5	
Sitio de Metástasis		bazo, riñón	Gastrointest. Higado	Cerebro
No. De metástasis		1 - 4	4 - 8	> 8
QT previa	No		Si	

< 55 = BAJO RIESGO; 56 - 95 = INTERMEDIO; > 95 = ALTO RIESGO

Tabla No. 2. Enfermedad Trofoblástica Gestacional
(CLASIFICACIÓN DE LA W.H.O.) ^(2, 3, 5, 7)

PARAMETRO / PUNTEO	0	1	2	4
Edad en años	< 39	> 39		
Anteced. Del embarazo	Mola	Aborto	a término	
Intervalo en meses	< 4	> 4 - 6	7 - 12	
Grupos A, B, O		O - A	B - AB	
FB-GCh pretratamiento	<1,000	1,000 - 10,000	10,000 - 100,000	> 100,000
Tamaño tumoral, (cm)		3 - 4	> 5	
Sitio de Metástasis		bazo, riñón	Gastrointest. Hígado	cerebro
No. De metástasis		1 - 4	4 - 8	> 8
QT previa fallida			una droga	+ 2 drogas

< 4 = BAJO RIESGO; 5 - 7 = INTERMEDIO; > 8 = ALTO RIESGO

Tabla No. 3. Enfermedad Trofoblástica Gestacional
(CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE LA F.I.G.O.) ⁽¹⁴⁾

PARAMETRO / PUNTEO	0	1	2	4
Edad en años	< 39	> 39		
Anteced. del embarazo	mola	aborto	a término	
Intervalo en meses	< 4	> 4 - 6	7 - 12	> 12
FB-GCh pretratamiento	<1,000	1,000 - 10,000	10,000 - 100,000	> 100,000
Tamaño tumoral, cm	3 - 4	> 5		
Sitio de Metástasis		bazo, riñón	Gastrointest.	cerebro, hígado
No. De metástasis		1 - 4	4 - 8	> 8
QT previa fallida			una droga	+ 2 drogas

< 6 = BAJO RIESGO; > 7 = ALTO RIESGO

La identificación del estadio y punteo de riesgo de una paciente individual, será expresada por la adjudicación de un número Romano para el ESTADIO y por un número Arábigo para el PUNTEO DE RIESGO, separados por DOS PUNTOS (:)

➤ Ejemplo:

- ESTADIO ALTO, RIESGO ALTO: paciente de 40 años, 7 meses después de su embarazo a término, quien presenta 4 mets pulmonares, 1 met cerebral de 5 cms y una met en cada riñón. La CGh-B fue de 42 mil.
- El ESTADIO:PUNTEO de la FIGO para este paciente es: IV : 15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACION:

➤ NIH:

- La mayoría de alto riesgo caen en riesgo intermedio de la estadificación de la WHO.

➤ WHO:

- Permite seleccionar mejor la terapéutica de los pacientes.

Además de las clasificaciones anteriores en la literatura se menciona la Etapificación Anatómica de la FIGO: ^(4, 10, 11)

ESTADIO

CRITERIO

- | | |
|------|---|
| I. | Enfermedad confinada al útero |
| II. | Enfermedad fuera del útero pero limitada a estructuras genitales |
| III. | Metástasis pulmonares con o sin involucro de estructuras genitales |
| IV. | Enfermedad metastásica a otros sitios |
| A. | No factores de riesgo |
| B. | Un factor de riesgo |
| C. | Dos factores de riesgo |
| 1. | FB-GCh mayor de 100,000 mUI/ml |
| 2. | Tiempo de finalización del embarazo al diagnóstico mayor de 6 meses |

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

MOLA COMPLETA: (1, 2, 3, 4)

➤ **SANGRADO VAGINAL:**

- * Se presenta en el 97% de los casos

➤ **QUISTES OVARICOS TECA-LUTEINICOS:**

- * Mayores de 5 cm detectados por U.S. (46%)
- * La valoración clínica los detecta en el 26%
- * Detectados exclusivamente en pacientes con niveles muy altos de FB-GCh-B

➤ **TAMAÑO UTERINO GRANDE:**

- * Se observa excesivamente más grande comparado con la edad gestacional del 38 al 51%

➤ **HIPEREMESIS GRAVIDICA:**

- * Del 20 al 26% requieren Tx antiemético
- * Asociada con tamaño uterino aumentado y niveles altos de FB-GCh

➤ **PRE- ECLAMPSIA:**

- * Se presenta del 12 al 27%, se asocia con tamaño uterino grande y niveles altos de GCh

➤ **HIPERTIROIDISMO:**

- * Ocurre especialmente en pacientes con niveles muy altos de GCh
- * Se presenta del 7 al 10%

➤ **INSUFICIENCIA RESPIRATORIA:**

- * Por embolización del tejido molar a la vasculatura pulmonar
- * El 27% las desarrolla a las 16 semanas de gestación
- * Ansiedad, confusión, taquipnea y taquicardia,
- * La insuficiencia es multifactorial

MOLA PARCIAL: (1, 2, 3, 4, 25)

- Estas pacientes se presentan con signos y síntomas de un aborto incompleto.
- No con los hallazgos clínicos dramáticos característicos de la mola completa
- Agrandamiento uterino excesivo se observa en el 4 al 11%

CORIOCARCINOMA: (1, 2, 3, 4)

- El crecimiento rápido y la tendencia alta para la hemorragia hacen de este tumor una emergencia
- Los pulmones están frecuentemente involucrados con múltiples lesiones y a la misma vez se presenta de forma masiva, llevando a la insuficiencia respiratoria

➤ Las metástasis son encontradas en:

* Pulmón:	80%
* Vagina:	30%
* Pelvis:	20%
* Cerebro:	10%
* Hígado:	10%

TUMOR TROFOBLÁSTICO SITIO PLACENTARIO: (1, 2, 3, 4)

- Pacientes se presentan con sangrado vaginal, usualmente después de amenorrea de variable duración
- El útero está usualmente aumentado de tamaño (8 a 16 sem)
- Los niveles de GCh-B son normales o elevados, pero usualmente menos de 3,000

DIAGNÓSTICO: (1, 2, 3, 4, 24)

Un embarazo molar es sospechado por:

- Sangrado vaginal durante el primer trimestre
- Un útero más grande de lo esperado para la edad gestacional
- Ausencia de ruidos cardíacos
- Elevación marcada de la FB-GCh

GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA: (1, 2, 3, 4, 24)

- Se compone de una fracción alfa y una beta
- Su función primaria es el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el embarazo
- La fracción alfa tiene una reacción cruzada con la FSH, TSH
- La FB-GCh tiene su pico máximo a las 10-12 semanas de gestación
- Después de la evacuación de un embarazo molar los títulos de FB-GCh, generalmente desaparecen a las 8 - 10 semanas

UTILIDAD DE LA FRACCIÓN BETA GCh

- Diagnóstico
- Valora respuesta al tratamiento
- Vigilancia
- Marcador ideal, la mayoría recibe tratamiento sin reporte histológico

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN: (1, 2, 3, 4, 22)

ULTRASONIDO: (US)

- Continúa siendo la modalidad de elección para evaluar la patología de los órganos reproductivos femeninos.

- El US es una técnica segura y sensible para el diagnóstico de una mola completa.
- Las características son de un patrón ultrasonográfico vesicular (tormenta de nieve).

TOMOGRAFIA COMPUTADA:

- Para confirmar mets en otros órganos o regiones (cerebro, hígado).

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR: (RMN)

- Como alternativa para pacientes alérgicos al medio de contraste usado en la TAC
- Útil para valorar la respuesta del tumor a la QT

MEDICINA NUCLEAR:

- La Radioinmunocentilografía ha sido utilizada para localizar el sitio de un tumor viable y es útil en la selección de pacientes para histerectomía y detumorización.

TRATAMIENTO:

MOLA HIDATIDIFORME: (1, 2, 3, 4, 19)

- La selección de tratamiento está basada principalmente en el deseo de la paciente de preservar su fertilidad
- La M.H. (embarazo molar) es 100% curable
- Su eliminación es por medio de una succión evacuadora y curetaje

ESTADIO I: ⁽¹⁰⁾

- La selección de tratamiento está basada principalmente en el deseo de la paciente de preservar su fertilidad.
- Histerectomía con quimioterapia adyuvante con un solo agente.
- La QT ADY se administra por 3 razones:
 1. Reducir la probabilidad de las células tumorales durante la cirugía
 2. Mantener un nivel citotóxico de la QT
 3. Para tratar las mets ocultas que puedan estar ya presentes en el momento de la cirugía

ESTADIO II y III: ⁽¹⁰⁾

- **PACIENTES DE BAJO RIESGO:** (< 6 puntos)
 1. Son tratados con agente simple de QT
 - * Metotrexate
 - * Actinomicina D
 - * Los resistentes pueden ser tratados con:
 - * MAC
 - * EMA-CO
 2. Histerectomía primaria seguida de QT
 3. QT primaria seguida de histerectomía secundaria para enfermedad uterina persistente

ESTADIO II y III: ⁽¹⁰⁾

- **PACIENTES DE ALTO RIESGO:** (> 7 puntos)
 1. Son tratados con QT combinada
 - * EMA-CO

2. Otros regímenes:

* APE

* PVB

* PEBA

ESTADIO IV: ⁽¹⁰⁾

- Estos pacientes tienen alto riesgo de desarrollar una enfermedad rápida y progresiva, a pesar del Tx.
- Todos los pacientes deberían recibir Tx con QT combinada y uso selectivo de Qx y RT

MONOTERAPIA:

- Metotrexate
- Actinomicina D
 - Inducen remisión 70-100% en enf. No metastásica
 - 50-70% en enf. Metastásica bajo riesgo
 - 20% de alto riesgo presentarán resistencia al MTX
- BAJO RIESGO y RIESGO INTERMEDIO: ^(2, 25)
 - Monodroga: MTX: 80 a 90% curación
- Rescate / Riesgo Intermedio:
 - MTX/ACT-D, MAC: 63 - 80% de curación
- ALTO RIESGO: ^(2, 5)
 - EMA-CO: 86% de curación
- Rescate Alto Riesgo:
 - CDDP / ETÓPOSIDO

ESQUEMA TRIPLE MAC: ⁽⁵⁾

➤ Día 1 a 5:

- MTX 0.3 mg/kg IM diario
- ACT-D 8-10 mcg/kg IV diario
- Clorambucil 0.2 mg/kg PO
-
- Ciclofosfamida 250 mg IV diario

➤ Día 15 ó 21: inicio del siguiente ciclo

REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA EMA-CO SEMANAL: ^(5, 6)

DIA	DROGA	D O S I S
1	<u>CURSO A:</u> ETOPOSIDO METOTREXATE DACTINOMICINA	100MG/M2, IV 100MG/M2, BOLO IV, 200MG/M2, IC 12 HS 350UG/M2, BOLO IV
2	ETOPOSIDO DACTINOMICINA AC. FOLÍNICO	100MG/M2, IV 350UG/M2, BOLO IV 15MG VO ○ IM C/12HS X 4 DOSIS, 24HS DESPUES DE MTX BOLO
	<u>CURSO B:</u>	
8	CICLOFOSFAMIDA VINCRISTINA	600MG/M2, IC 1 MG/M2, BOLO IV
15	INICIAR NUEVO CICLO, DIA 1	

➤ Se cuestiona la efectividad de Ciclofosfamida y de la Vincristina

RAZÓN PARA CAMBIAR DE TRATAMIENTO:

- Aumento de la FB-GCh
- Meseta del nivel sérico de la FB-GCh
- Evidencia de metástasis
- Toxicidad

SEGUIMIENTO DE LA ETG:

- Todos los pacientes con E.C. I, II y III de los TTG son seguidos con determinación sérica semanal de GCh-B, hasta valores no detectables por 3 semanas.
- Luego cada mes hasta valores no detectables por 12 meses.
- Pacientes en E.C. IV son seguidos mensualmente por 24 meses, a causa de que ellas tienen más riesgo de recaídas tardías.
- Todas las pacientes deben ser motivadas a usar una anticoncepción efectiva durante el seguimiento. ^(1, 2, 3, 26)

**ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL**

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA
CON ESQUEMA DE
ETOPÓSIDO Y ACTINOMICINA D
1990 a 2000**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN:

- Reportar la experiencia del INCAn en el manejo de los pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional de alto riesgo (según la clasificación clínica -NIH) con esquema de quimioterapia a base de Etopósido - Actinomicina D, durante el período comprendido entre 1990 al 2000.

OBJETIVO:

- Evaluar la efectividad, tolerancia y toxicidad de la combinación Etopósido + Actinomicina D en pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional de alto riesgo (según la clasificación clínica -NIH)

MATERIALES Y MÉTODOS:

- El presente trabajo es un estudio Descriptivo.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Trofoblástica Gestacional tratados con esquema de QUIMIOTERAPIA a base de Etopósido-Actinomicina D (EA)
- Período comprendido de enero 1990 a enero de 2000

RESULTADOS:

Esquema: ETOPOSIDO + ACTINOMICINA D

➤ Todos los Pacientes clasificados:

● Según NIH:

• **Alto Riesgo** **45 pacientes**

● Según WHO:

• Bajo Riesgo 5 pacientes
• Intermedio 20 pacientes
• Alto Riesgo 20 pacientes

● Según FIGO (2000):

• Bajo Riesgo 25 pacientes
• Alto Riesgo 20 pacientes

➤ Número de pacientes: 45

➤ Rango: 14 a 54 años

➤ Mediana: 27 años

Edades No. Pacientes (%)

● 11 - 20 8 (18)
● 21 - 30 22 (49)
● 31 - 40 9 (20)
● 41 - 50 5 (11)
● 51 - 60 1 (2)

45 (100%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

➤ Sangrado Transvaginal	32 pacientes (71%)
➤ Amenorrea	7 pacientes (16%)
➤ Dolor Abdominal	6 pacientes (13%)

ENFERMEDAD METASTÁSICA:

➤ Pulmón	20 pacientes (44%)
➤ Pelvis	4 pacientes (9%)
➤ S.N.C.	4 pacientes (9%)
➤ Vagina	3 pacientes (7%)
➤ Hígado	1 paciente (2%)

- Pacientes con uno o más sitios metastásicos

REPORTE HISTOPATOLÓGICO MÁS FRECUENTE:

➤ Coriocarcinoma	22 pacientes (49%)
➤ Embarazo Molar	16 pacientes (36%)
➤ Mola Hidatidiforme	5 pacientes (11%)
➤ Sin reporte	2 pacientes (4%)

MANEJO PRIMARIO (Fuera del INCan):

➤ Legrado	35 pacientes (78%)
➤ Histerectomía	8 pacientes (18%)
➤ Laparatomía Exploradora	3 pacientes (7%)

ALGORITMO EN PACIENTES CON E.T.G.

SEMANAL
100MG / 0.5MG

ETOPÓSIDO +
ACTINOMICINA

QUINCENAL
100MG/0.5MG
DÍA 1 Y 2

REMISIÓN - FB (-)
2 CICLOS MÁS

ENF. ESTABLE
O AUMENTO F.B.

VIGILANCIA

RE-ESTADIFICACIÓN

ENFERMEDAD LOCAL

ENFERMED. MÚLTIPLE
NO SUJETA A CONTROL
LOCAL

SNC - ÓSEA

PULMÓN
ABDOMINO-PÉLVICA

QT
PLATINO / VP-16

RADIOTERAPIA

CIRUGÍA

REMISIÓN

QT
(PLATINO / VP-16)

VIGILANCIA

TRATAMIENTO CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMA: ETOPÓSIDO + ACTINOMICINA D:

➤ Aplicación semanal:

- Etopósido 100 mg (como monodroga en paciente con evidencia de sangrado (hemoptisis, sangrado transvaginal) o riesgo de sangrado. Una vez alcanzada la estabilización de la enfermedad agregamos
- Actinomicina D: 0,5 mg

➤ Aplicación quincenal:

- Etopósido: 100 mg día 1 y 2
- Actinomicina D: 0.5 mg día 1 y 2
- En paciente estable, sin evidencia de sangrado, aún a pesar de poder tener grandes cargas tumorales

- No. Aplicaciones administradas: 544
- Rango de aplicaciones: 3 a 22
- Mediana: 12
- Dosis de Etopósido por S.C.: 1530 mg/ m²
- 12 (27%) pacientes con Etopósido > de 2 g por m²
- Rango de la Fracción Beta-GCh:
 - 34 a 1,636,004
- Media:
 - 244, 542

TIEMPO EN NEGATIVIZAR LA FRACCIÓN BETA-GCh:

- Rango: 1 a 20 semanas
➤ Mediana: 11 semanas

RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

➤ Respuesta completa sin rescate	37	pacientes (82%)
➤ Respuesta completa con rescate	7	pacientes (16%)
➤ Progresión (con rescate)	1	paciente (2%)
	<hr/>	
	45	pacientes (100%)

TRATAMIENTO DE RESCATE: 8 pacientes

- 2 rescatados con QT (cddp+vp.16)
➤ 3 rescatados con Cirugía + QT (cddp-vp.16). 1 fallecida
➤ 2 rescatada con Cx + RT + QT (cddp+vp.16). 1 fallecida
➤ 1 Intento de rescate con RT + QT (cddp+mtx+vp.16). Progresión
- Total: 5 / 8 pacientes rescatadas (63%)

8 PACIENTES CON TRATAMIENTO DE RESCATE:

- 8 (100%) con Dx. de coriocarcinoma
- 5 (63%) con Riesgo Alto
- 3 (37%) con Riesgo Intermedio
- Rango de aplicaciones: 14 a 22
- Dosis Etopósido por S.C.: 2098 mg/ m²

37 PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO:

- 16 con dx. De Embarazo Molar
- 14 con dx. de coriocarcinoma
- 5 con dx. De Mola Hidatidiforme
- 5 con Riesgo Bajo
- 17 con Riesgo Intermedio
- 15 con Riesgo Alto

➤ RESULTADO FINAL DEL ESTUDIO:

- 42 / 45 pacientes con respuesta (93%)
- 1 paciente con progresión (2%)
- 1 paciente fallecida por toxicidad aguda (2%)
(en remisión)
- 1 paciente fallecida por toxicidad tardía (LMA) (2%)
(en remisión)

TOXICIDAD DEL ESQUEMA:

➤ Hematológica:

Neutropenia:	16 pacientes (36%)
• Grado I	1 paciente (2%)
• Grado II	12 pacientes (27%)
• Grado III	5 pacientes (11%) *
Trombocitopenia:	1 paciente (2%)

* 2 pacientes con
fiebre y neutropenia
(Hospitalizados)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➤ Gastrointestinal:

Náusea/vómito:	9 pacientes (20%)
• Grado I	6 pacientes (13%)
• Grado II	3 pacientes (7%)

➤ 1 paciente con tromboflebitis (2%)

Descripción de los pacientes que presentaron toxicidad y posteriormente fallecieron:

➤ Una paciente fallece por toxicidad aguda:

- Fem. 20 años con Dx. de **Coriocarcinoma**, FB de 1,393,000 (inicial), negativizó a las 13 semanas (**remisión completa**)
- Enfermedad metastásica en pulmón y sistema nerviosos central
- **Alto riesgo** según NIH, WHO, FIGO
- Tratada con quimioterapia, radioterapia y cirugía
- Fallece (con **FB-GCh de 0**) por toxicidad hematológica (neutropenia febril) y sepsis secundaria (shock séptico).

➤ Una paciente fallece por toxicidad tardía (Leucemia Mielocítica Aguda -LMA-)

- Fem. 24a., con Dx de **Coriocarcinoma**.
- Sangrado transvaginal, tos, disnea, epistaxis, enfermedad metastásica pulmonar múltiple bilateral
- **Alto Riesgo** (NIH, WHO, FIGO)
- Recibió 4400mg de Etopósido, con dosis de 3460mg por superficie corporal. Negativizó FB a las 20 semanas, (**remisión completa**).
- Se embarazó a los 3 años (previamente sin hijos)
- A los 4 años posteriores al tratamiento desarrolla LMA, tratada con quimioterapia, logrando remisión de la enfermedad.
- Se pierde sin querer ser trasplantada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
BIBLIOTECA

➤ Una paciente con **progresión:**

- Fem. 49 años con Dx. de **Coriocarcinoma**, FB de **489,370** (inicial)
- Enfermedad metastásica en pulmón y cervix
- **Alto riesgo** según NIH, WHO, FIGO
- Tratada con quimioterapia, radioterapia y cirugía
- Progresión a cúpula vaginal
- Nunca negativiza FB-GCh
- Solicita alta voluntaria (en mal estado general)

FERTILIDAD POST-TRATAMIENTO:

34 pacientes con potencial de embarazo (edad < de 40 años y con preservación del útero)

- Pacientes embarazadas: 16
- Nuevos embarazos: 19
- Pacientes con embarazo a término: $14/34 = 41\%$
 - pacientes con 1 embarazo a término: 11 (11 emb)
 - pacientes con 2 embarazos a término: 3 (6 emb)
- 2 pacientes con emb. molar (tratadas con evacuación)

RANGO DE SUPERVIVENCIA:

- De 1 a 12 años
- Mediana: 4 años y 11 meses
- 42 pacientes vivos sin enfermedad (**93%**)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si analizáramos nuestros 20 pacientes de ALTO RIESGO (según la clasificación modificada por la FIGO), obtendríamos los siguientes resultados:

- No. de pacientes: 20 (100%)
- Diagnóstico más frecuente:
 - Coriocarcinoma: 14 pacientes (70%)
 - Mola hidatidiforme: 6 pacientes (30%)
- Sitio de metástasis más frecuente:
 - Pulmón: 13 pacientes (65%)
 - Pelvis: 5 pacientes (25%)
 - SNC 4 pacientes (20%)
- Remisión sin Rescate: 17 (85%)
- Rescate requerido: 3 (15%)
 - 2/3 remisión (posteriormente fallecidos)
- Total de pacientes en remisión: 17/20 = 85%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

El criterio para iniciar un tratamiento de quimioterapia para pacientes con ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (ETG) varía de un centro a otro. Además los esquemas de quimioterapia varían dependiendo del grupo de riesgo de la ETG en la que se clasifica un paciente. ^(8, 9)

En los Estados Unidos los pacientes con ETG de Riesgo Bajo e Intermedio son tratados con monoterapia a base de Metotrexate o Actinomicina D, los cuales por sí solos pueden inducir remisión de la enfermedad de un 60 a un 95% y de un 50 a 70% en enfermedad metastásica de bajo riesgo. Se sabe que un 20 % de pacientes presentarán resistencia al MTX. Los pacientes que no tienen una respuesta inicial, son rescatados con esquemas combinados de quimioterapia, MAC (metotrexate, actinomicina D, Ciclofosfamida o Clorambucil) con respuestas del 63 al 80%; otros esquemas utilizados son EMA (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina D) con respuestas del 74 al 83%. ^(1, 2, 17, 18)

Dobson ⁽⁸⁾ en su experiencia en pacientes con ETG Alto Riesgo, Persistente, utilizando el esquema de MEA (metotrexate, Etopósido, Actinomicina D) como tratamiento de primera línea, obtuvo respuestas completas sin necesidad de rescate en el 75% de sus pacientes, rescatando al 13% de los pacientes que no tuvieron una respuesta inicial, con el esquema de EA (Etopósido, Actinomicina D), reportando finalmente remisiones totales del 88%. En nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología con pacientes con diagnóstico de ETG de Alto Riesgo (según la clasificación clínica de la NIH), que fueron tratados con el esquema de EA, se obtuvieron respuestas completas sin necesidad de rescate en el 82%, rescatando al 11% de los pacientes que no tuvieron respuesta inicial al tratamiento, y con Remisiones totales del 93%.

Los pacientes con ETG de Alto Riesgo (según la clasificación de la WHO) son tratados con el esquema de quimioterapia EMA-CO (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Oncovin). ^(1, 2, 5, 6)

Newlands ⁽⁶⁾ es el pionero de este esquema de tratamiento. Él reporta en su experiencia con 272 pacientes con ETG de Alto Riesgo (según la clasificación de la WHO), remisiones completas sin rescate en el 78% de sus pacientes, rescatando al 12 % de los que no obtuvieron una respuesta inicial con el esquema de EMA-EP (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina D, Etopósido y Platino) ^(6, 20), reportando remisiones totales del 90%. **Bagshawe** ⁽²⁾ en su experiencia con pacientes con ETG de Alto Riesgo, utilizando el esquema de EMA, obtuvo remisiones totales en el 83% de sus pacientes. En la experiencia del **INCan** con 20 pacientes con ETG de Alto riesgo (según la clasificación modificada por la FIGO), tratados con el esquema de quimioterapia EA, se obtuvieron remisiones completas sin rescate en el 75% de los pacientes, rescatando al 10% de los pacientes que no obtuvieron una respuesta inicial, y obteniendo remisiones totales del 85%.

Newlands ⁽⁶⁾ en su experiencia reporta una supervivencia de 4 años y 6 meses (rango de 1 a 16 años), segundas neoplasias (leucemias) ⁽¹⁵⁾ en el 2%, fertilidad del 31% ⁽²⁶⁾ y 31 (11%) muertes por ETG (11 durante el tratamiento, 1 relacionada al mismo, 6 en recaída y 13 con enfermedad refractaria al tratamiento). En la experiencia del **INCan** se obtuvo una supervivencia de 4 años y 11 meses (rango de 1 a 12 años), segundas neoplasias (leucemia) en el 2%, fertilidad posterior a los tratamientos del 41% y 3 (7%) muertes por ETG (1 paciente con toxicidad aguda, 1 paciente con toxicidad tardía y 1 paciente con progresión).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

- El esquema de quimioterapia a base de Etopósido y Actinomicina D en el tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (alto riesgo según la clasificación clínica de la NIH) es altamente activo: 37 (83%) pacientes con remisión inicial (sin requerir rescate).
- Pacientes con resistencia al esquema de quimioterapia EA, pueden ser rescatados con tratamiento multimodal: quimioterapia (esquema de Etopósido/Platino), y/o Radioterapia, y/o Cirugía. En nuestro estudio 5 (62%) pacientes rescatados.
- La toxicidad de este esquema (hematológica y gastrointestinal) es manejable en la mayoría de los pacientes.
- Se conserva la fertilidad en la mayoría de las pacientes (41%).
- Consideramos que el diagnóstico de CORIOCARCINOMA confiere a las pacientes una mayor posibilidad de resistencia a drogas, necesidad de tratamientos de rescate, ya que el 100% de las pacientes en nuestro estudio que requirieron rescate presentaron éste diagnóstico.

TRICOM
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

1. Muggia FM, Eifel PJ, Burke TW: Gestational trophoblastic disease. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. In: Principles and Practice of Oncology, 6th ed. 2001, pp 1594-1597
2. Berkowitz RS, Goldstein DP: Gestational trophoblastic disease. In: Holland JF, Frei E, editors. In: Cancer Medicine, 5th ed. 2000, pp 1721-1726
3. Berkowitz RS, Goldstein DP: Gestational trophoblastic disease. In: Hoskins W, editor. In: Gynecology Oncology, 3rd ed. 2000, pp 1117-1137
4. Burger RA, Creasman WT: Gestational trophoblastic neoplasia. In: Disaia PJ, Creasman WT, editors. In: Clinical Gynecologic Oncology, 6th ed. 2002, pp 185-210
5. Soper JT: Identification and management of high-risk gestational trophoblastic disease. Semin in Oncol 22(2):142-148, 1995
6. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al: EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. J. Clinic Oncol 15(7): 2636-2643, 1997
7. Newlands ES, Paradinas FJ, and Fisher RA: Recent advances in gestational trophoblastic disease. Hematology/Oncology Clinic of North Am 13(1): 225-243, 1999
8. Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE et al: Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high-risk disease an EA (etoposide and Actinomycin D) as second-line therapy for low-risk disease. Br J Cancer 82(9): 1547-1552, 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Kendall A, Gillmore R and Newlands ES: Chemotherapy for trophoblastic disease: current standards. *Current Opinion Obst and Gynecol* 14:33-38, 2002
10. Gestational Trophoblastic Tumor: treatment. National Cancer Institute, Up-date sept 2002
11. Berkowitz RS, Goldstein DP: Chorionic tumors. *N England J Med* 335(23):1740-1748, 1996
12. Bloss JD, Thigpen JT. In: Chemotherapy of gynecologic cancer. In: Perry MC. In: *The Chemotherapy Source Book* 3rd ed. pp 752-755
13. De Palo G: Enfermedad maligna del trofoblasto. In: Bonadona G, editor. In: *Oncología Médica*, 1993, pp 637-640
14. Kohorn EI: The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 11:73-77, 2001
15. Rustin GJ, Newlands ES, Bagshawe KD et al: Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increased the incidence of seconds tumors. *J Clin Oncol* 14(10):2769-2773, 1996
16. Dubuc-Lissoir J, Sweizig S, Schlaerth JB et al: metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems. *Gynecol Oncol* 45:40-45, 1992
17. Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y et al: combination chemotherapy With methotrexate, etoposide and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 78:28-31, 2000
18. Gillespie AM, Kumar S and Hancock BW: Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy. *Br J Cancer* 82(8):1393-1395, 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Seckl M, Fisher RA, Salerno G, et al: Choriocarcinoma and Partial hydatidiform moles. *Lancet* 356:36-39, 2000
20. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al: Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 18(4):854-859, 2000
21. Bagshawe KD: Risk and prognostic factors in trophoblastic Neoplasia. *Cancer* 38:1373-1385, 1976
22. Debaz BP and Lewis T: Imagin of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 22(2):130-141, 1995
23. Greenfield AW: Gestational trophoblastic disease: prognostic Variables and staging. *Semin Oncol* 22(2):142-148, 1995
24. Rose P: Hydatidiform mole: diagnosis and management. *Semin Oncol* 22(2):149-156, 1995
25. Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS: Low-risk methastatic gestational trophoblastic tumors. *Semin Oncol* 22(2):166-171, 1995
26. Loret de Mola JR and Goldfarb JM: Reproductive performance of patients after gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 22(2):193-197, 1995