

Enfermedad Trofoblástica Gestacional Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento

Dres.: Franco Barros P.*, Jorge M. Gómez J.**, Juan G. Londoño**,
Elizabeth Sánchez** y Alvaro Otero**.

Se realizó un estudio prospectivo descriptivo de 58 pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG), que consultaron por primera vez al Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) durante 19 meses, comprendidos entre el 1o. de agosto de 1985 y el 28 de febrero de 1987, de tal manera que el 1o. de septiembre de 1987 tuvieron un seguimiento mínimo de seis meses. Ocho pacientes tuvieron un seguimiento menor. Se analizaron factores de riesgo de esta enfermedad, tales como: edad, grupo sanguíneo de la paciente, paridad, tipo de embarazo precedente, título inicial de HCG, duración de la enfermedad, altura uterina en relación con la amenorrea, enfermedades médicas asociadas (toxemia, hipertiroidismo) y presencia de quistes tecaluténicos, con relación a los estados clínicos de la enfermedad. Se encontró que los estados avanzados de ETG tienen una mayor relación con el embarazo a término como embarazo precedente, además con la duración de la enfermedad cuando es mayor de cuatro meses y con la edad mayor de 40 años. El 23.8% de las molas evolucionaron a enfermedad trofoblástica persistente. Las pacientes con ETG Estado I y las metastásicas de bajo riesgo se trataron con un sólo agente citostático, las metastásicas de alto riesgo recibieron quimioterapia múltiple y sólo una, de este último grupo, no presentó remisión. La cirugía y la radioterapia se utilizaron sólo en casos seleccionados como tratamiento complementario.

* Profesor Titular Obstetricia y Ginecología. Universidad de Antioquia.

** Residentes de Tercer Año Obstetricia y Ginecología. Universidad de Antioquia.

INTRODUCCION

En la literatura colombiana hay pocos estudios de seguimiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG), utilizando la determinación de HCG por radioinmunoanálisis debido a las dificultades conocidas tales como: poca motivación de las pacientes para asistir a la consulta por ser asintomáticas, desconocimiento de la patología que presentan, costo elevado de los exámenes, dificultades para el transporte y la falta de recursos de los hospitales.

Como sucede en toda patología tumoral, los resultados son mejores en los casos en los cuales tanto el diagnóstico de la enfermedad como de su recidiva se realizan precozmente. Esta es una de las razones para el adecuado seguimiento no sólo clínico, sino por laboratorio por medio de la HCG por RIA. Aun cuando se han descrito algunos casos de HCG negativos en pacientes con coriocarcinoma comprobado por patología (1-2), este marcador tumoral continúa siendo uno de los elementos más importantes en el diagnóstico y control de esta patología.

No existe una clasificación clínica de la ETG que se utilice de manera unánime en nuestro medio, para poder realizar un tratamiento racional y poder comparar de una manera objetiva los datos y resultados de diferentes centros. La clasificación morfológica que se utilizó hace algunos años no tiene gran utilidad hoy en día, ya que clasificaba la ETG por su morfología únicamente, como Mola, Mola Invasora o Coriocarcinoma. En ocasiones no se sabe si las metástasis corresponden a una mola o

a un coriocarcinoma o si los focos intramiometriales corresponden a una mola invasora o a un coriocarcinoma.

Esta investigación se efectuó con el objetivo de:

1. Determinar la incidencia de ETG en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP).
2. Evaluar la importancia de ETG previa como factor de riesgo.
3. Correlacionar los estados clínicos de la ETG con:
 - Edad de la paciente
 - Grupo sanguíneo
 - Paridad
 - Tipo de embarazo precedente
 - Título inicial de HCG
 - Duración de la enfermedad antes de la iniciación del tratamiento.
 - Altura uterina (AU) en relación con la amenorrea.
 - Enfermedades médicas asociadas (toxemia, coagulopatía, hipertiroidismo, tromboembolismo trofoblástico).
 - Presencia de quistes tecalutéinicos.
4. Evaluar los resultados terapéuticos de acuerdo con la clasificación clínica de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

A. PACIENTES

Se estudiaron todas las pacientes con ETG que consultaron por primera vez al Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, desde el 1o. de agosto de 1985 hasta el 28 de febrero de 1987, con un total de 58 pacientes. Todas las pacientes tienen un seguimiento de seis meses como mínimo.

B. METODOLOGIA

A todas las pacientes se les hizo el diagnóstico de ETG basado en los siguientes parámetros:

1. Embarazo molar detectado clínicamente y/o por ecografía, en los cuales el informe de patología confirmó la entidad.
2. Pacientes a quienes no se les detectó clínicamente la enfermedad, pero en el espécimen quirúrgico de la histerectomía, curetaje biopsia o biopsia de las lesiones pélvicas o vaginales se hizo el diagnóstico por estudio anatómopatológico.
3. Pacientes aparentemente sin compromiso ginecológico, pero con lesiones metastásicas en pulmones, hígado, cerebro, tubo digestivo, etc., que por medio de estudios radiológicos y de medición de la HCG, confirmaron su origen en un foco primario de ETG.

A todas las pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completos y los siguientes exámenes paraclínicos: hemoleucograma y plaquetas, citoquímico de orina, grupo sanguíneo y Rh, coprológico, RX de tórax, pruebas funcionales hepáticas y renales, perfil tiroideo, ecografía pélvica, titulación de BHCG (RIA) y laparoscopia.

Curetaje uterino cuando éste no se hubiere realizado y a quienes no tenían informe anatomopatológico. La urografía excretora, la tomografía del TAC cerebral y la gamagrafía y la ecografía hepáticas se solicitaron de manera selectiva de acuerdo con los hallazgos clínicos y paraclínicos.

Basados en lo anterior, cada paciente se clasificó clínicamente según el esquema propuesto en el Congreso Internacional de Hong Kong en 1979 (3) que se basa especialmente en la extensión anatómica (Tabla 1).

Los criterios de Mola Hidatiforme de bajo y alto riesgo, están basados en su potencial de secuela trofoblástica proliferativa, reportados por Curry (4) y Goldstein (3). Los criterios para embarazo molar de alto riesgo (OB) se observan en la Tabla 2.

Para seleccionar el tipo de quimioterapia adecuada, de acuerdo a la probabilidad de respuesta o resistencia a una o más drogas, se tuvieron en cuenta factores basados en la extensión de la enfermedad, título inicial de HCG, duración de la enferme-

TABLA 1

CLASIFICACION DE LA ETG	
Estado 0	Embarazo Molar A – Bajo Riesgo B – Alto Riesgo
Estado I	Confinada al Utero
Estado II	Metástasis a Pelvis y Vagina
Estado III	Metástasis a Pulmones
Estado IV	Metástasis a Cerebro, Hígado, etc.

TABLA 2

CRITERIOS DE ALTO RIESGO DEL EMBARAZO MOLAR
A. Utero de tamaño mayor que el apropiado para la amenorrea.
B. Título de HCG mayor de 100.000 mU/ml.
C. Quistes tecaluténicos mayores de 6 cms.
D. Factores Médicos Asociados: Edad mayor de 40 años, Toxemia, Coagulopatía, Tumor Trofoblástico Previo, Hipertiroidismo, Embolismo Pulmonar.

dad, sitio de las metástasis y quimioterapia previa, según Hammond (5-6) y Lurain (7). Tabla 3.

Para seleccionar la quimioterapia, todas las pacientes se clasificaron de acuerdo con la combinación de las clasificaciones anteriores (Tablas 1 y 3), como se observa en la Tabla 4.

Según lo informado por muchos investigadores (3, 5, 6, 7, 8) en la enfermedad no metastásica y en la metastásica de bajo riesgo o buen pronóstico, la quimioterapia inicial se realiza con un agente. En cambio en la metastásica de mal pronóstico o alto riesgo, la quimioterapia inicial debe ser múltiple.

La altura uterina (AU) se consideró exagerada cuando sobrepasaba en 4 cms la correspondiente al

TABLA 3

CLASIFICACION DE HAMMOND ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL MALIGNA
1. No Metastásica
2. Metastásica
2.1. Buen Pronóstico (Bajo Riesgo)
a. HCG menor de 40.000 mU/ml
b. Duración de la enfermedad menor de cuatro meses.
c. No Metástasis Hígado – Cerebro
d. No quimioterapia previa
2.2. Mal Pronóstico (Alto Riesgo)
a. HCG mayor de 40.000 mU/ml
b. Duración de la enfermedad mayor de cuatro meses.
c. Metástasis Hepáticas o Cerebrales
d. Quimioterapia previa ineficaz
e. Embarazo precedente: Parto a término

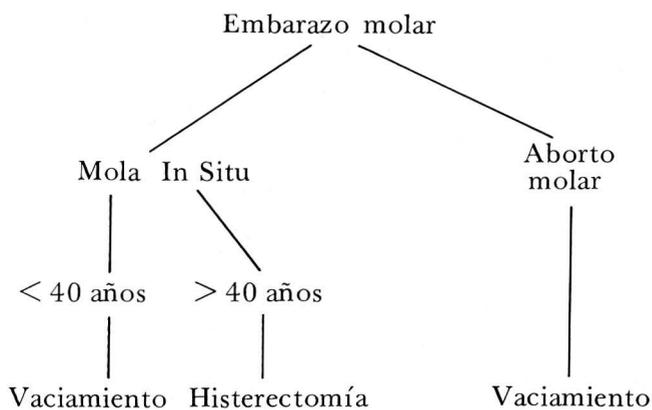
TABLA 4

Estado 0	Embarazo Molar A – Bajo Riesgo B – Alto Riesgo
Estado I	Confinada al Cuerpo Uterino (No Metastásica)
Estado II	Metástasis a Pelvis y/o Vagina Bajo Riesgo Alto Riesgo
Estado III	Metástasis a Pulmones Bajo Riesgo Alto Riesgo
Estado IV	Se considera Metastásica de Alto Riesgo

tiempo de amenorrea. Para el tiempo de duración de la enfermedad se tuvo en cuenta, si se trataba de una mola, el tiempo transcurrido desde su evacuación o desde su diagnóstico; en caso de aborto desde el curetaje uterino y si se trataba de una enfermedad postparto, la duración de la enfermedad se contabilizaba desde la fecha del parto. Se utilizó un formato de historia clínica de tal forma que se pudieran analizar los datos por computador.

En relación con el tratamiento de las pacientes con embarazo molar (Estado 0) además de los estudios de laboratorio y radiológicos, se les realizó vaciamiento uterino, de acuerdo con la edad, paridad y estado evolutivo de la mola (si había expulsado o no ésta).

En los casos en los cuales se diagnosticó mola in situ, en pacientes jóvenes con futuro obstétrico, se realizó vaciamiento uterino. En pacientes de más de 40 años, múltiparas, sin interés obstétrico se realizó histerectomía, con mola in situ.



Seguimiento:

1. Titulación de HCG semanal hasta cuando tres titulaciones consecutivas sean negativas. Seguir con controles de HCG mensual por 6 meses y luego cada dos meses durante otros 6 meses.
2. Examen clínico en cada consulta de control.
3. RX de tórax, de control a las cuatro semanas.
4. Anticoncepción oral por 12 meses.

A las pacientes con embarazo molar de alto riesgo, se les administró Actinomicina D 500 mcg diarios por 5 días y el seguimiento se hizo igual al de todas las pacientes con embarazo molar.

Se consideró enfermedad persistente o secundaria postmolar (9–10), cuando los títulos de HCG permanecían estables por más de 2 semanas o ascendían, o si después de 12 semanas estaban elevados; o si aparecían metástasis. Si no se descubrían metástasis se consideraba enfermedad persistente no metastásica (Estado I), si se encontraban se consideraba metastásica.

Manejo de la ETG Estado I

Inicial: Quimioterapia con un sólo agente: Metotrexate (MTX) a la dosis de 0.3 mg x K x D x 5 días IV. Si a la paciente le era posible económicamente, se prefería utilizar el MTX con ácido folínico o factor de rescate (FR): MTX 1 mg x K x D. IM los días 1, 3, 5 y 7 y FR 0.1 mg x K x D. IM los días 2, 4, 6, y 8. Los ciclos se repetían con un intervalo mínimo de 7 días después de haber terminado el anterior, cuando habían desaparecido los signos de toxicidad hematológicos y gastrointestinales, hasta cuando tres titulaciones consecutivas semanales eran negativas. Se administró un ciclo de quimioterapia adicional después del primer título de HCG negativo. Se diagnosticó remisión cuando 3 títulos consecutivos semanales eran negativos (menos de 5 ml).

Si se presentaba resistencia a la quimioterapia (después de administrar 2 ciclos de quimioterapia, los títulos no descendían o aparecían metástasis), se cambiaba el MTX por ACTD: 500 mcgm x D x 5 días IV, repitiéndolo también a los 7 días, previo control hematológico y de HCG.

Si se presentaba resistencia a un solo agente se cambiaba a quimioterapia múltiple con el esquema del MAC o preferiblemente el MAC modificado.

MAC: MTX 15 mg x D IV ACT D 500 mcg x D IV. Ciclofosfamida 150 mg x D IV, todos por 5 días, repitiéndolo con un intervalo mínimo de 2 semanas, previo control hematológico y de HCG. El MAC modificado: MTX 1 mg x K x día IM los días 1, 3, 5, y 7 del ciclo y FR 0.1 mg x K x día IM los días 2, 4, 6 y 8. ACTD 12 mcg x K x día IV, Ciclo-

fosfamida 3 mg c K x D IV, estos dos últimos durante los primeros 5 días del ciclo; repitiéndolo también con intervalo mínimo de 2 semanas, previo control de su toxicidad y de HCG.

La histerectomía se realizó a pacientes mayores de 40 años o que no deseaban conservar su fertilidad. Este procedimiento se realizó preferiblemente en el tercer día del primer ciclo de quimioterapia.

Seguimiento: Valoración semanal de HCG hasta cuando tres titulaciones consecutivas sean negativas, luego mensuales por 6 meses y posteriormente cada 2 meses por otros 6 meses. Anticoncepción oral por 12 meses.

Pacientes con ETG Estado II y III:

A. *Bajo Riesgo:* La quimioterapia se administra de igual manera que en el Estado I, iniciando con un sólo agente citostático.

B. *Alto Riesgo:* Se inicia quimioterapia múltiple con MAC o preferiblemente el esquema del MAC modificado, como se mencionó antes, repitiendo los ciclos con intervalo mínimo de 2 semanas de terminado el anterior y previo estudio de función hepática, renal y hematológica y titulación de HCG. Después de obtener el primer título de HCG negativo se dan 3 ciclos adicionales de quimioterapia.

Si se presenta resistencia al MAC modificado, se modifica la dosis del MTX en este esquema aumentando la dosis a 1.5 mg x K lo mismo el FR a 0.15 mg. Si no se obtiene respuesta se cambia al esquema de Chamoca o Bagshawe, el cual está compuesto por 7 agentes, la mayoría de los cuales han demostrado efectividad contra los tumores trofoblásticos: Hidroxiurea, ACTD, MTX, Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina y Alkeran; este esquema tiene además la ventaja de que cada una de estas drogas tiene un mecanismo de acción diferente. Surwit et al (11) informan de 5 de 6 pacientes resistentes al MAC, que respondieron a este esquema. El seguimiento se realiza con HCG mensual por 12 meses y anticoncepción oral por el mismo tiempo.

Manejo de la ETG Estado IV:

La quimioterapia inicial es múltiple con MAC, pero preferiblemente MAC modificado y simultáneamente radioterapia: Cerebro 3.000 RADS, hígado 2.000 RADS. 72 horas antes de la radioterapia cerebral se aplicaba Dexametasona 10 mg IV inicial y luego 4 mgs cada 6 horas.

Seguimiento: HCG semanales hasta cuando tres titulaciones consecutivas sean negativas, se sigue controlando con HCG mensual por 24 meses y anticoncepción oral por 24 meses. Después del primer título de HCG negativo se administraron 3 ciclos de quimioterapia.

A todas las pacientes que se embarazaban posteriormente, se les realizaba estudio histopatológico del material expulsado o del curetaje, si el embarazo terminaba en aborto o de la placenta si se trataba de un embarazo a término. A las 6 semanas de la terminación del embarazo se les realizaba titulación de la HCG. A las pacientes embarazadas con antecedente de ETG se les solicitaba ecografía pélvica y HCG en el primero y segundo trimestre.

RESULTADOS

Dos de las pacientes estudiadas tenían como antecedente un embarazo molar previo. Una de éstas tiene 25 años de edad, antecedente de un aborto y de una mola, siendo el actual su segundo embarazo molar. La otra paciente es de 28 años con un hijo vivo, posteriormente tuvo un embarazo molar y 2 años más tarde presentó nuevamente embarazo molar con enfermedad trofoblástica Estado I actualmente.

Distribución por regiones en el Departamento de Antioquia. (Gráfica 1)

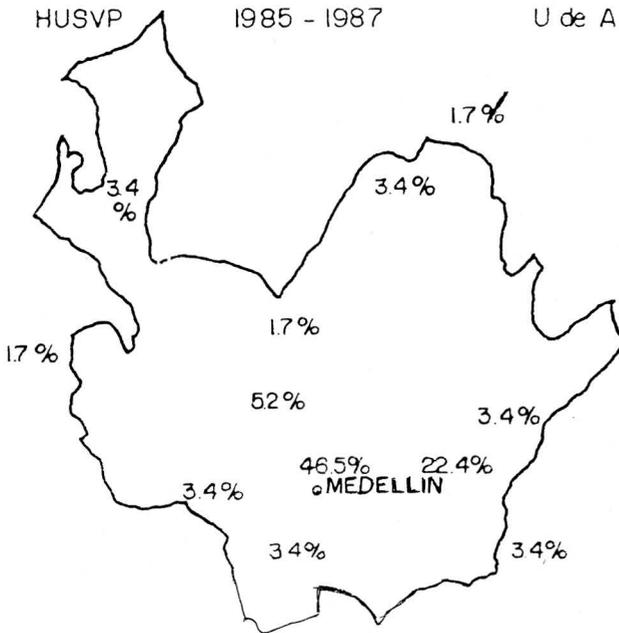
Veintisiete casos procedían del Valle de Aburrá, lo que correspondió al 46.55%. Al oriente antioqueño correspondió el 22.41% y al resto del departamento el 24.14%, repartido más o menos equitativamente y sólo 4 casos, 6.9%, procedían de departamentos vecinos. En resumen el 70% de las pacientes con ETG procedían del Valle de Aburrá y del Oriente Antioqueño.

Edad y Estado Clínico. (Gráfica 2).

Se aprecia cómo el 76 % de las pacientes con ETG, tienen menos de 30 años y el 8.6% más de 40

GRAFICO 1

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON ETG POR REGIONES EN EL DPTO. DE ANTIOQUIA



años. Estas cifras están de acuerdo con otros investigadores colombianos (12, 13, 14 y 15). Además se observa cómo el grupo de menos de 20 años, sólo presentó enfermedad Estado 0 (mola) y cómo se presenta una tendencia a la disminución de las molas a medida que aumenta la edad. En relación con el resto de los estados clínicos, mostraron cifras más o menos homogéneas entre el 1.7% y 3.45%. Es de anotar que de 5 casos de más de 40 años de edad con embarazo molar precedente, 2 hicieron enfermedad metastásica.

Laparoscopias

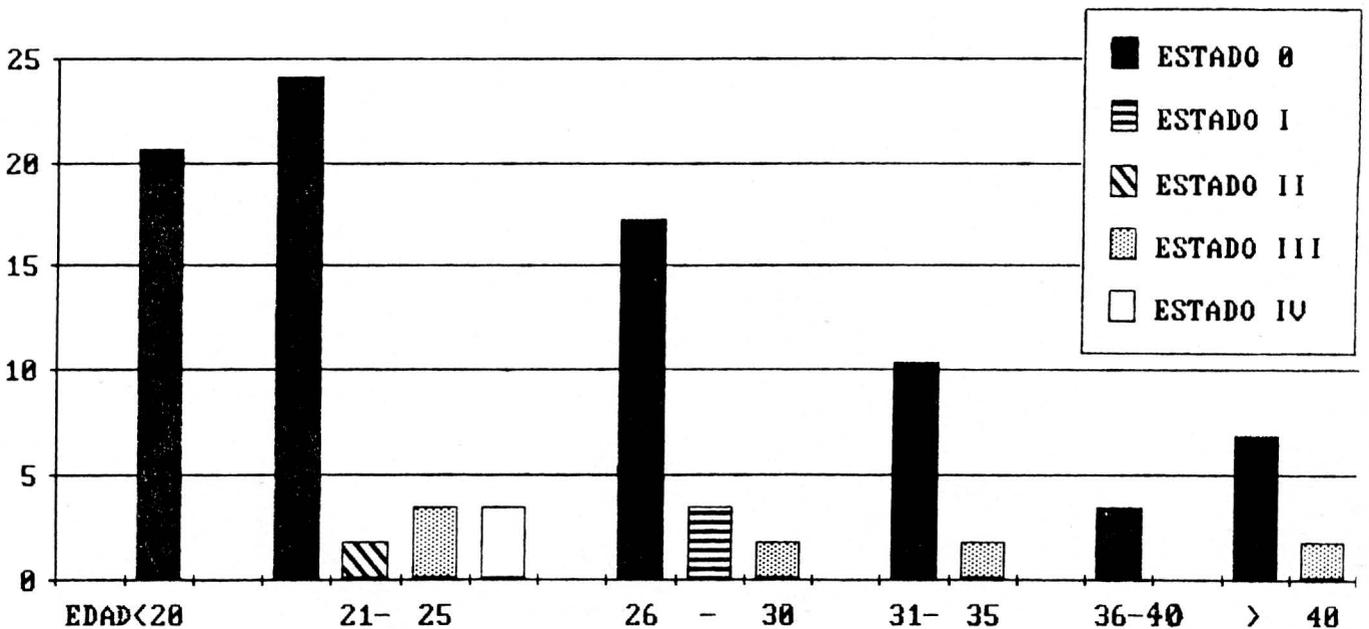
Este procedimiento se realizó en 13 pacientes agrupadas como se observa en el Cuadro 1. En ninguna paciente se encontró ETG por fuera del útero, intraabdominal o intrapélvica.

Distribución por Estados Clínicos

En la Gráfica 3 se aprecia cómo el 82.75% presentaron al ingreso un Estado 0 (molas). Entre las molas el 44.82% correspondió a Estado 0A y el

GRAFICO 2

PORCENTAJE DE PACIENTES CON ETG DE ACUERDO CON EL ESTADO CLINICO RELACION CON LA EDAD



CUADRO 1
LAPAROSCOPIAS

Estado	Casos
OA	6
OB	6
III	1
Total	13

37.93% a Estado OB. El Estado I al 3.45%, el 8.6% al III, el menor porcentaje fue para el II con el 1.72%.

Grupo Sanguíneo – Estado Clínico

Se aprecia en la Gráfica 4 que hubo un predominio marcado del Estado 0 en todos los grupos sanguíneos. El 50% de las pacientes con ETG tienen grupo sanguíneo 0, el 38% grupo A, el 10.2% grupo B y el 1.7% AB. Esta distribución es semejante a la encontrada por Palacio y Restrepo (12) en la población general que fue de 60.20%, 31.10%, 7.20% y 1.50% respectivamente. Los Estados clínicos I, II, III y IV tienen una distribución en relación con los grupos sanguíneos, semejante entre el

1.72 y el 5.17%. De todas estas pacientes sólo dos tenían Rh negativo.

Número de Gestaciones y Estado Clínico

En la Gráfica 5 se observa que el 60.34% de las pacientes con ETG, correspondió al grupo de pacientes con 1 a 3 embarazos. En los diferentes grupos de gestaciones hubo un predominio marcado de las pacientes con enfermedad Estado 0 y los otros estados clínicos se presentaron en un porcentaje más o menos estable entre el 1.72% y el 3.45%. También se aprecia que a medida que aumentaba el número de gestaciones, disminuye la incidencia de embarazo molar. Estos datos están de acuerdo con los encontrados por otros (4, 17 y 18).

Embarazo Precedente en relación con el Estado Clínico. (Gráfica 6)

El 89.65% de todos los casos de ETG tuvieron como embarazo precedente mola, el 6.88% aborto y el 3.44% parto a término. Las pacientes con enfermedad Estado 0, tenían en el 82.75% de los casos mola como embarazo precedente, el resto de los estados clínicos tuvieron una distribución que oscila entre el 1.72% y el 5.18%, teniendo como embarazo precedente mola, aborto o embarazo a término.

GRAFICO 3
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON ETG DE ACUERDO CON EL ESTADO CLINICO

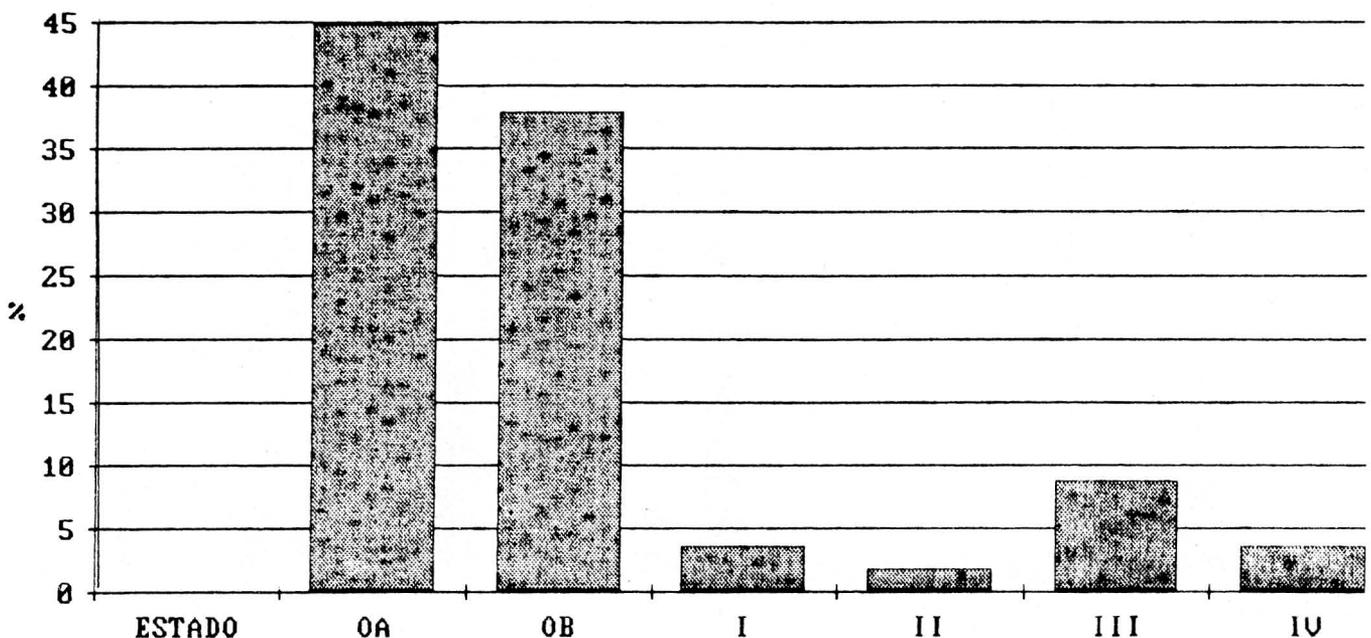


GRAFICO 4
 PORCENTAJE DE PACIENTES CON ETG DE ACUERDO CON EL ESTADO CLINICO Y
 RELACION CON EL GRUPO SANGUINEO

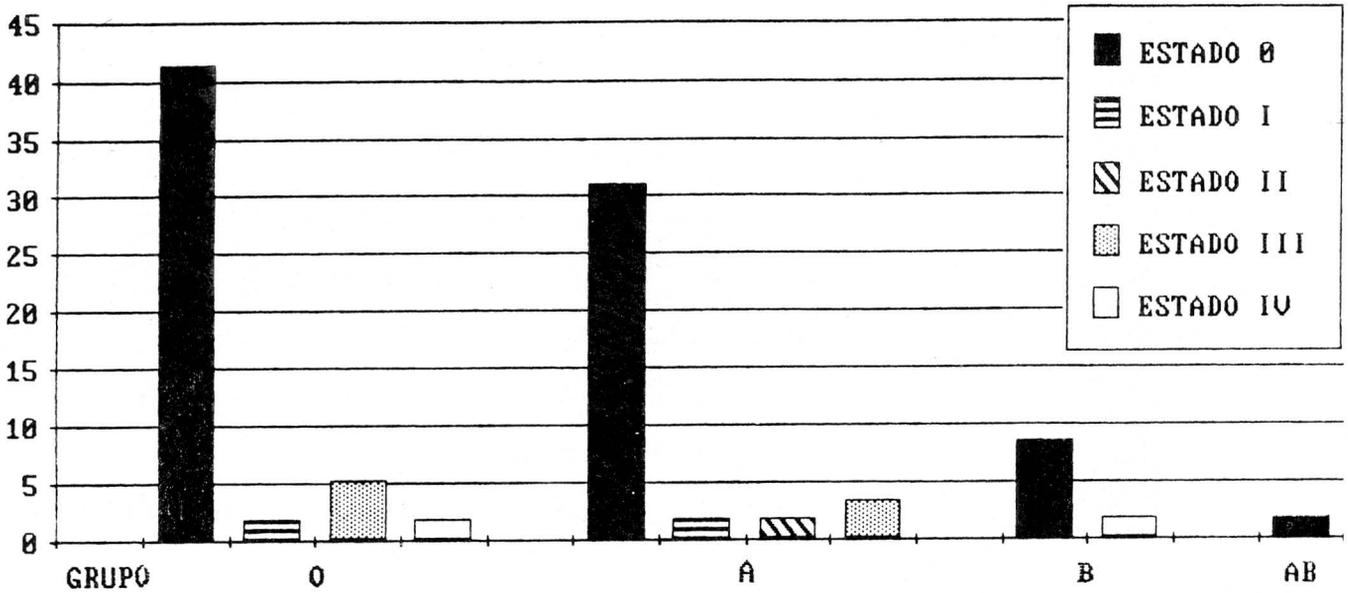
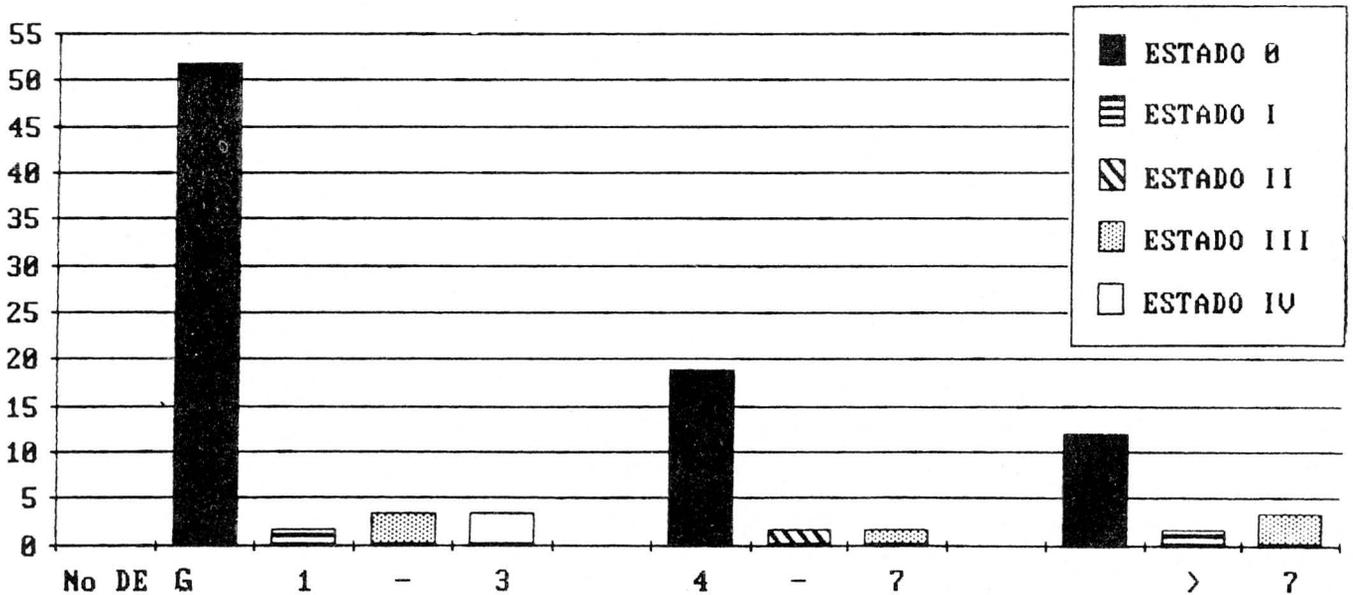


GRAFICO 5
 PORCENTAJE DE PACIENTES CON ETG DE ACUERDO CON EL ESTADO CLINICO Y
 RELACION AL NUMERO DE GESTACIONES

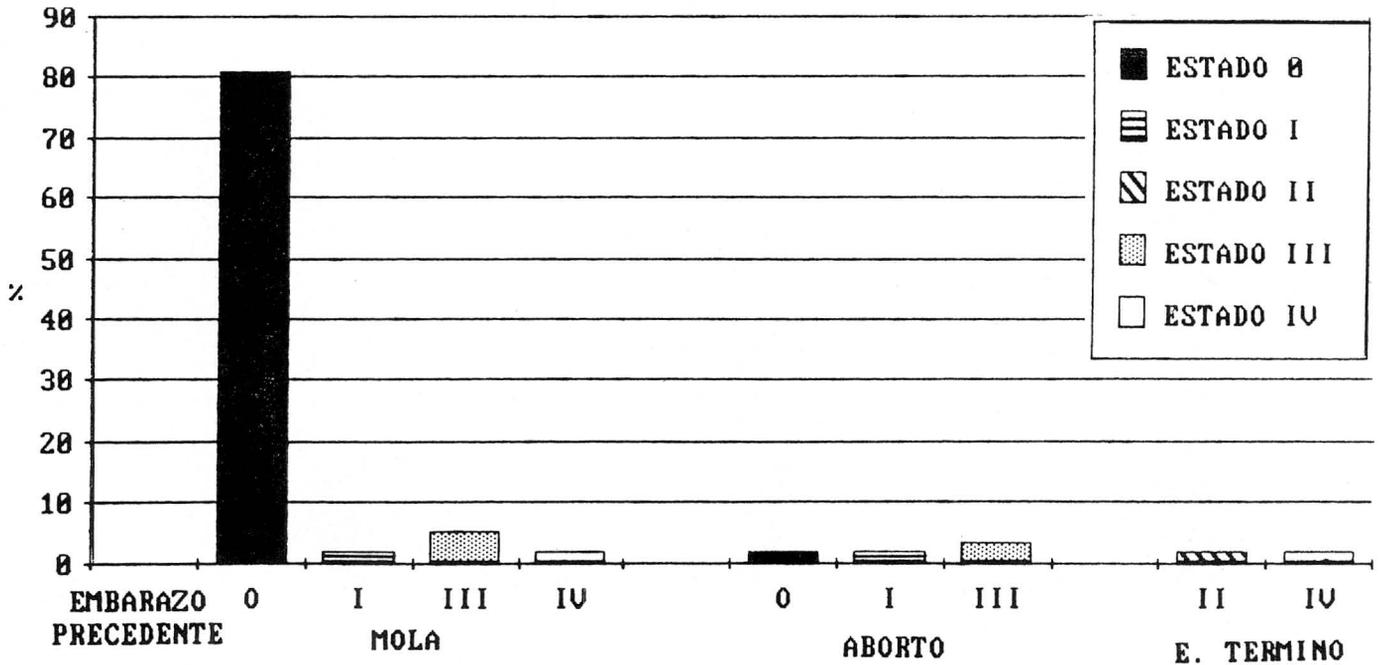


Las pacientes con embarazo a término, como embarazo precedente, no presentaron enfermedad molar, ya que es muy rara la degeneración molar de la placenta de un embarazo a término, por lo que se dice que la enfermedad trofoblástica después de un parto a término, siempre es un cariocarcinoma (19).

Se observa que el tiempo promedio de remisión de las molas de alto riesgo, medido en semanas fue de 9.06%, mayor que el promedio de semanas de las de bajo riesgo de 7.17%. Estas cifras corresponden a las pacientes con molas que tuvieron un curso benigno.

GRAFICO 6

EMBARAZO PRECEDENTE EN RELACION CON EL ESTADO CLINICO



CUADRO 2

TIEMPO DE REMISION DE LA HCG EN LOS EMBARAZOS MOLARES

Mola Alto Riesgo	Mola Bajo Riesgo
9.06 Semanas	7.17 Semanas

Título Inicial de HCG vs. Estado Clínico (Gráfica 7)

Se observa que el 80.0% de todas las molas tenían menos de 40.000 mU/ml y el 20.0% de éstas tenían más de 40.000 mU/ml. En el resto de las pacientes Estado I a IV, no se aprecia ninguna diferencia en los títulos de HCG y los niveles de HCG se distribuían de manera semejante en los diferentes estados clínicos.

Duración de la Enfermedad Estado Clínico. (Gráfica 8)

Un número de 43 pacientes (75.4%) tenían menos de 4 meses de duración de la enfermedad y

14 (24.6%) tenían 4 meses o más. En una de las pacientes no figuró el dato en la historia. En la Gráfica se aprecia que en el grupo de menos de 4 meses, el 88.38% de las pacientes con ETG correspondía a Estado 0 y el 11.62% se distribuyeron de manera similar en los Estados I a IV. En el grupo de pacientes con duración de la enfermedad de más de 4 meses, el 64.28% correspondió a embarazo molar y el 35.72% a los Estados II y III. En esta gráfica se observa cómo en la enfermedad de más de 4 meses de evolución hay una disminución de los casos Estado 0 y un aumento notorio de los estados más avanzados.

Altura Uterina en relación con la Amenorrea y Estado Clínico

En la Gráfica 9 se observa que el 36% de todas las pacientes con ETG tenían una altura uterina que correspondía al tiempo de la amenorrea. Dentro de este grupo la mola (Estado 0) correspondió al 28%; los otros estados clínicos oscilaron entre el 2 y el 4%. En el 30% de las pacientes con ETG fue mayor que la correspondiente a la amenorrea. De estas el 26% correspondía a las molas y a los Estados

GRAFICO 7
TITULO INICIAL DE HCG VS ESTADO CLINICO

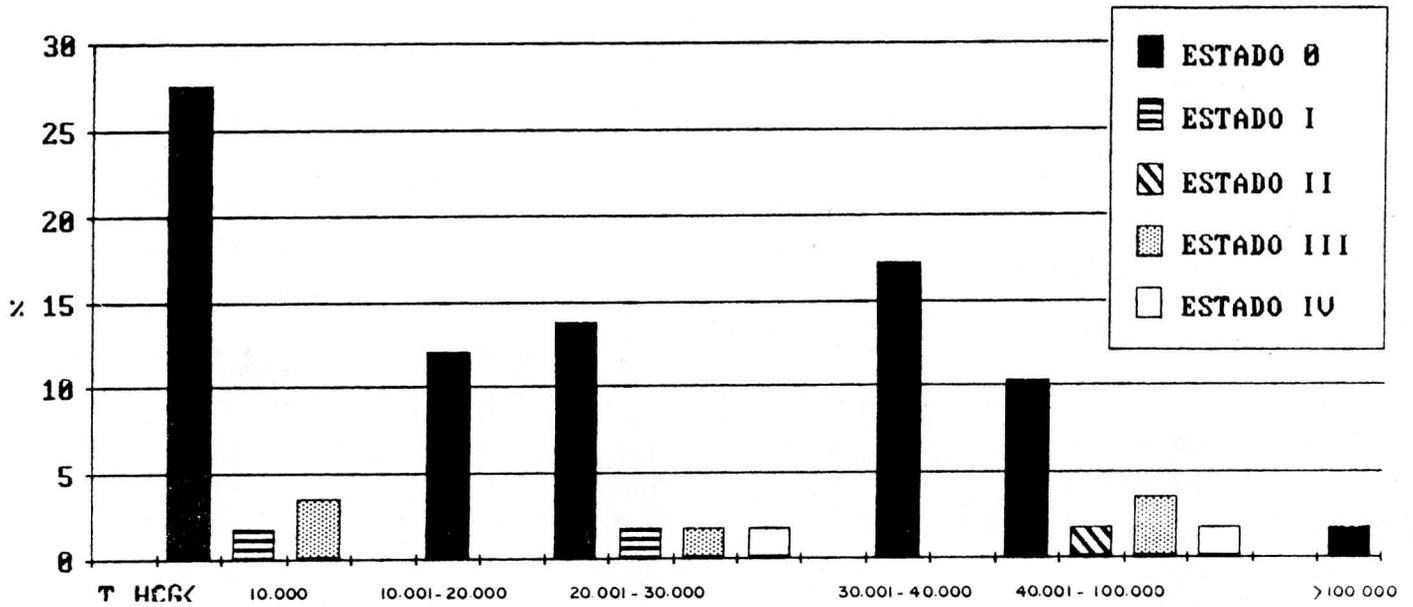


GRAFICO 8
DURACION DE LA ENFERMEDAD ESTADO CLINICO

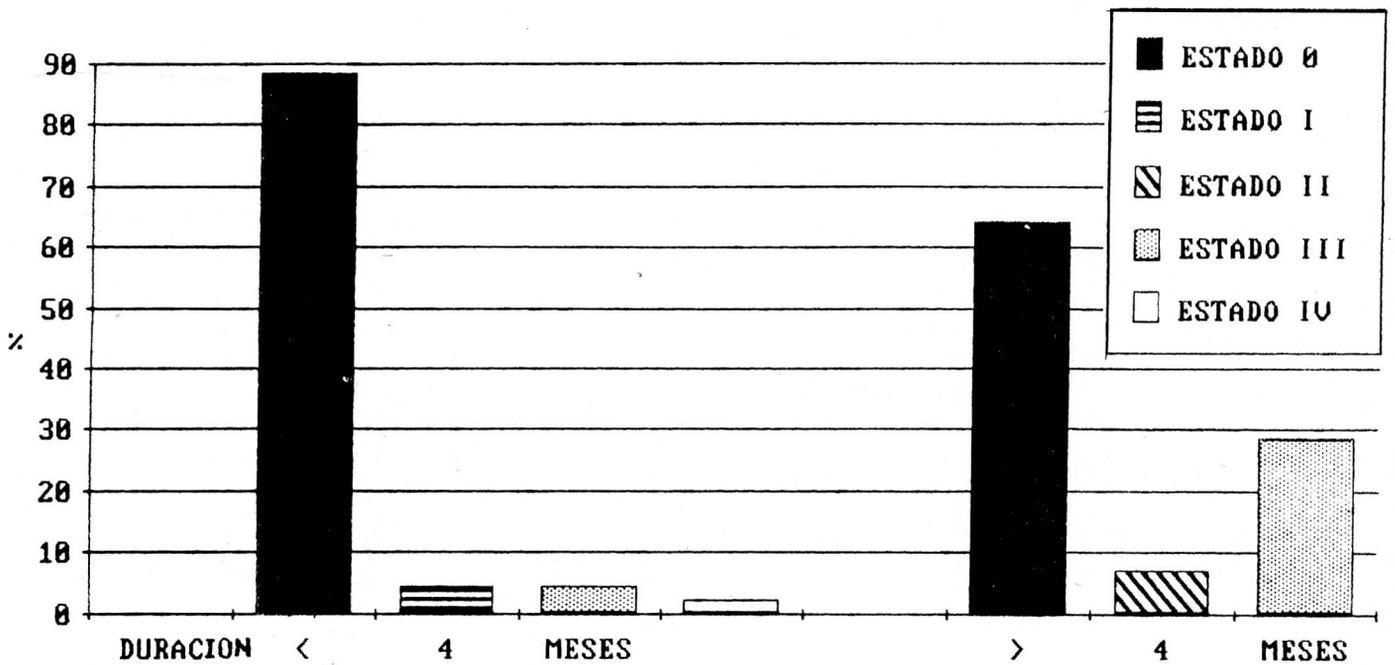
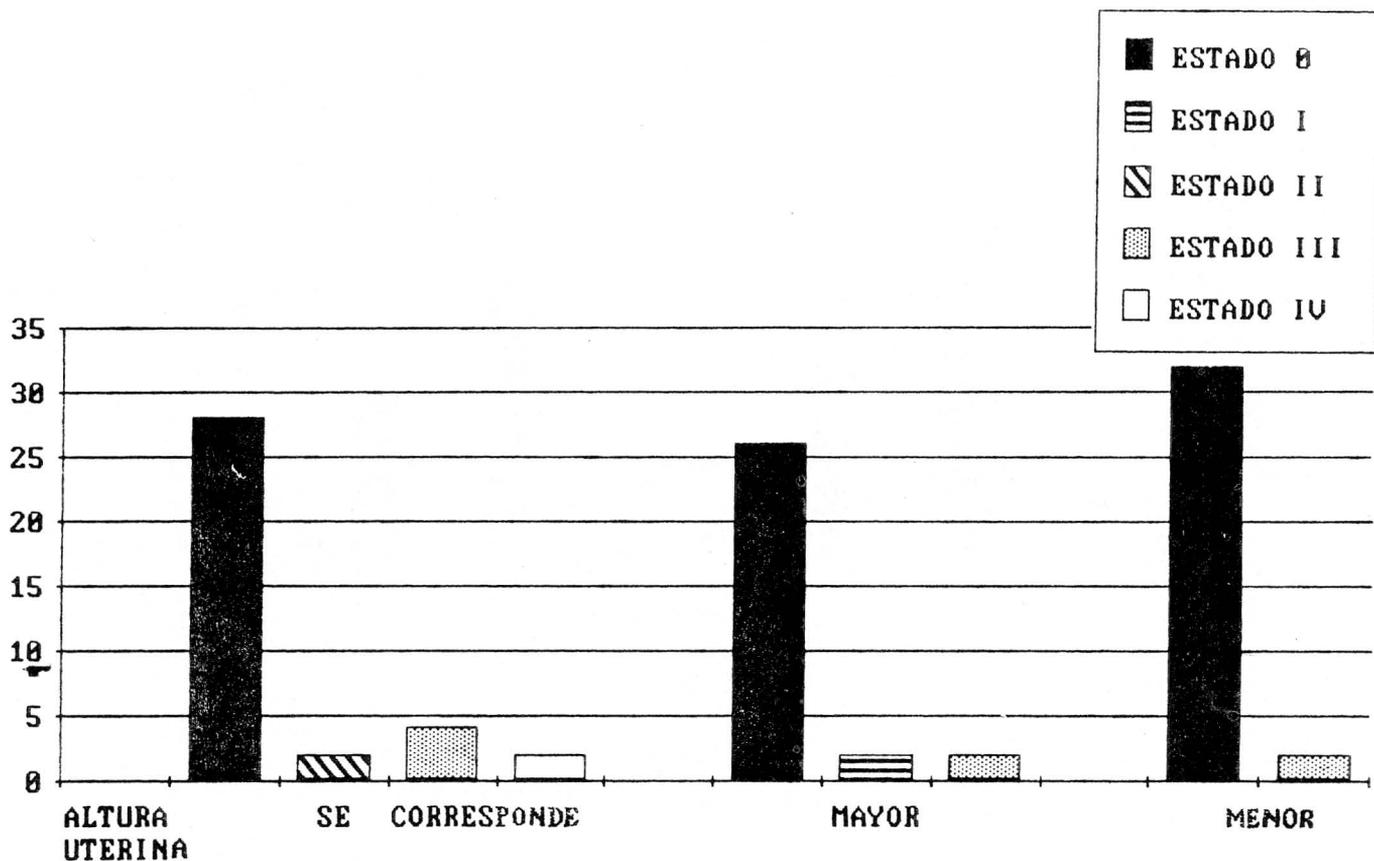


GRAFICO 9
DISTRIBUCION DE LOS ESTADOS CLINICOS DE LA ETG EN RELACION
CON LA AU Y LA AMENORREA



I y III, el 2% a cada uno. En el grupo en el cual la altura uterina fue menor en relación con la amenorrea, el porcentaje fue del 34%, el 32% correspondió al Estado 0 y el 2% al Estado III. El porcentaje de pacientes con AU exagerada, (mayor que la correspondiente a la amenorrea) fue del 30%, cifra que es inferior a la informada por Curry y Hammond (4), que fue del 46% y a la de Gómez, Alvarado, Cantillo y Ruiz, (20), que informan el 82.8%, pero semejante a la de Isaza (13). En 8 casos no figuraba el dato.

Enfermedad Médica Asociada y Estado Clínico. I Toxemia

Como se observa en la Gráfica 10, se encontró toxemia asociada a ETG en seis casos, lo que corres-

pondió al 10.34%. De las pacientes que presentaron toxemia, 5 casos (83.33%) tenían embarazo molar y uno (16.67%) tenía enfermedad Estado III. Esta cifra es semejante a la de otros (4), pero inferior a la informada por Goldstein (3) de un 27%, casi exclusivamente asociada a aumento exagerado de la AU y títulos elevados de HCG.

II Hipertiroidismo. (Gráfica 11)

Cuatro pacientes presentaron hipertiroidismo, por laboratorio o por clínica y laboratorio, tal como ocurrió en un caso. Esta cifra correspondió al 8.62% del total de las pacientes. De estas, tres casos (60%) correspondieron al Estado 0, en un caso a Estado III y otro a Estado IV. Goldstein (3) encontró hipertiroidismo asociado en el 7%.

GRAFICO 10
DISTRIBUCION POR ESTADO CLINICO
DE LAS PACIENTES CON ETG QUE PRESENTARON
TOXEMIA – 6 CASOS (10.34%).

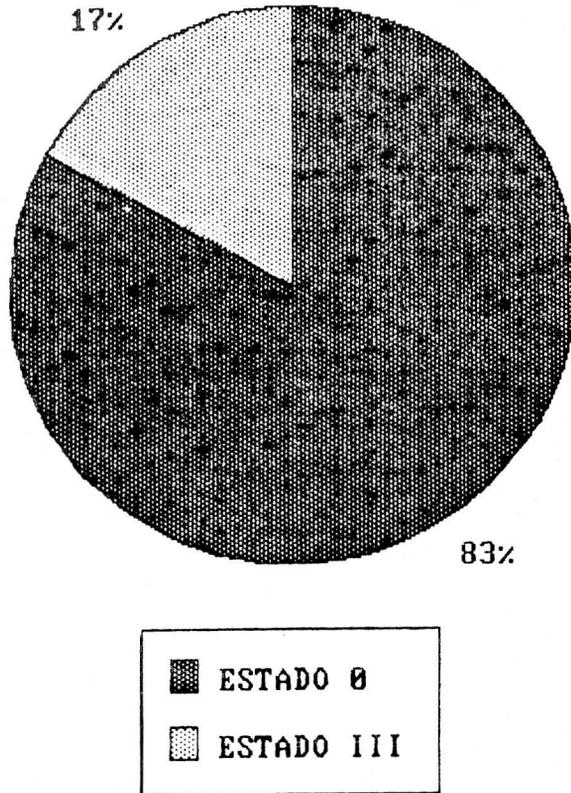
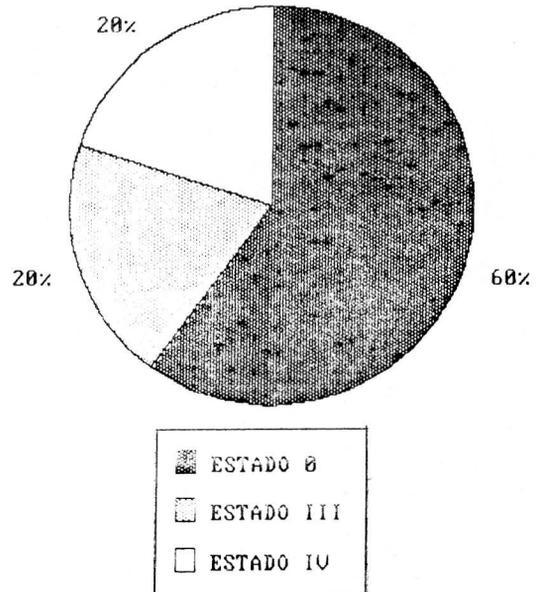


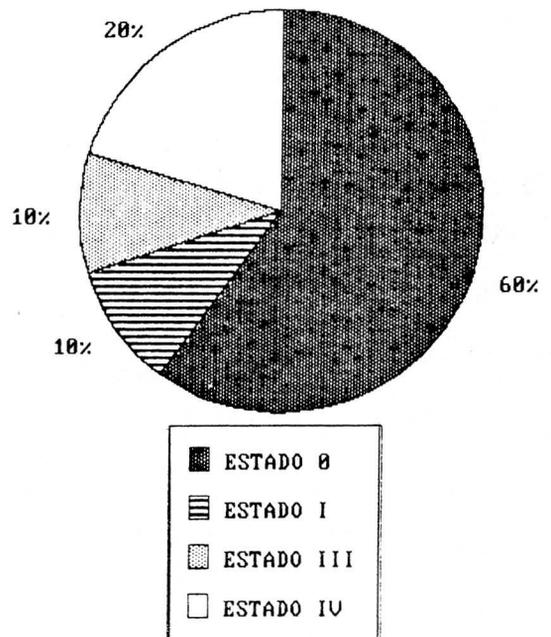
GRAFICO 11
DISTRIBUCION POR ESTADO CLINICO
DE LAS PACIENTES CON ETG QUE PRESENTARON
HIPERTIROIDISMO – 4 CASOS (8.62%)



III Quistes Ováricos y Estado Clínico.
(Gráfica 12)

Se encontraron quistes ováricos tecaluténicos en 10 casos (17.8%). En dos historias no estaba anotado el dato. Del total de las pacientes con quistes, el 60.08% correspondió a pacientes con molas, el 9.97% a Estado I, el 9.97% a Estado III y el 20.01% a Estado IV. Esta cifra está de acuerdo con Kabayashi (21) que encontró el 18.1% de asociación de quistes ováricos tecaluteinicos y ETG.

GRAFICO 12
PORCENTAJE DE PACIENTES CON ETG
EN RELACION AL ESTADO CLINICO Y QUISTES
TECALUTEINICOS – 10 CASOS (17.84%)



TRATAMIENTO

Histerectomía

Como se observa en el Cuadro 3 se realizó histerectomía con mola in situ en 4 pacientes que ingresaron con embarazo molar, todas eran múltiparas. Una tenía 33 años de edad, las otras entre 39 y 42 años y ninguna tenía interés obstétrico. La quinta paciente con enfermedad Estado I, de 30 años.

CUADRO 3

ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL
TRATAMIENTO – HISTERECTOMIAS

Edad	Paridad	Estado Clínico
41	12	Mola in situ
33	3	Mola in situ
42	10	Mola in situ
39	10	Mola in situ
30	5	Estado I
23	5	Estado II

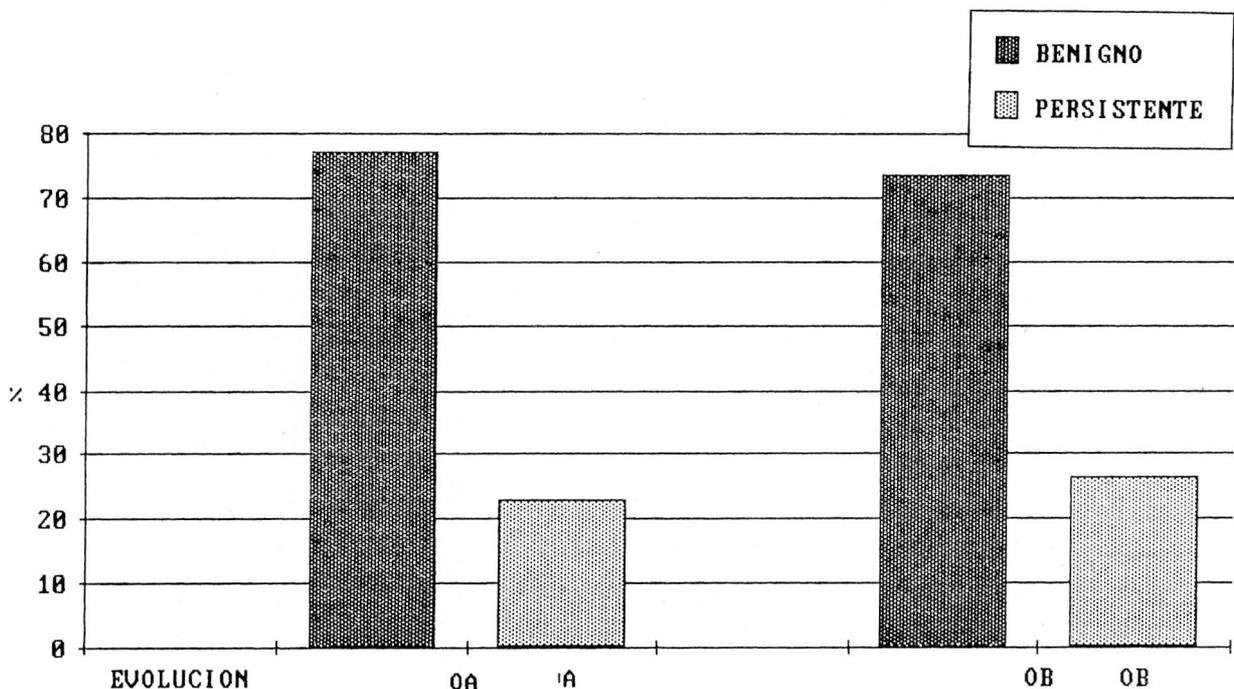
de edad pero sin interés obstétrico, tenía 5 hijos; la sexta paciente tenía 23 años, 4 hijos. Al ingreso en el examen clínico se le encontró masa pélvica que ascendía casi hasta el nivel del ombligo y parecía corresponder al útero aumentado de tamaño. No se encontraron metástasis, por lo cual se programó para histerectomía abdominal. En la laparotomía se encontró masa friable, vascularizada a nivel de Douglas, adherida a la cara posterior del útero y a estructuras vecinas. Se realizó histerectomía y extirpación de la masa, con conservación de anexos, clasificándose como Estado II.

Del total de 58 casos nuevos, ocho pacientes tuvieron un seguimiento muy corto, no alcanzando en 3 la negativización de los títulos de HCG. Una paciente con ETG Estado IV, con metástasis vaginales, pulmonares y cerebrales, que recibió dos ciclos de quimioterapia y radioterapia cerebral falleció. El resto, 49 casos, tienen un seguimiento mínimo de seis meses.

De 42 pacientes con embarazo molar, 10 (23.80%) (Gráfica 13), presentaron enfermedad persistente o secundaria, no metastásica o metastásica; el resto 76.20% tuvo un curso benigno. Estas cifras están de acuerdo con lo encontrado por otros (17, 22), del 26 y del 19.2%, respectivamente.

Hicieron enfermedad persistente 5 pacientes (22.72%) de las 22 estado 0A y 5 (25%) de las 20 pacientes 0B. De estas clasificadas como 0B, 10 recibieron quimioterapia profiláctica (Actinomicina D 500 mcg x D x 5 días) en los primeros 15 días postevacuación. Dos de ellas desarrollaron enfermedad persistente no metastásicas y una enfermedad metastásica. De las otras 10 pacientes 0B nueve

GRAFICO 13
PORCENTAJE DE EVOLUCION DE LAS MOLAS – 10 CASOS (23.80%)



también recibieron quimioterapia profiláctica, pero sólo la pudieron recibir después de los primeros 15 días y hasta dos meses postevacuación, ya que ingresaron al programa en esa fecha. De estas 9 pacientes, 2 tuvieron enfermedad secundaria una no metastásica y otra metastásica. Una de estas pacientes OB no aceptó la quimioterapia profiláctica y tuvo un curso benigno.

En cuatro pacientes con embarazo molar se hizo histerectomía abdominal por tratarse de pacientes múltiparas, sin interés obstétrico o por tener 40 años o más.

Resultados del tratamiento en la Enfermedad Estado I

Como se aprecia en la Gráfica 14 se trataron 8 casos de enfermedad no metastásica, Estado I, en las cuales no se detectó enfermedad metastásica en los estudios paraclínicos. Cuatro presentaron remisión con MTX sólo, tres de éstas requirieron dos ciclos cada una y la otra seis ciclos. Una paciente no respondió a MTX y se le cambió a MTX-FR y tampoco respondió a este esquema, pero después de

dos ciclos de ACT D se obtuvo la remisión. Otra no respondió con el MTX sólo, lográndose la remisión con dos ciclos de ACT D. La séptima paciente con 30 años de edad, se le inició MTX sólo, no se obtuvo remisión completa, no tenía interés obstétrico, tenía 5 hijos, se le realizó histerectomía abdominal, en el tercer día del primer ciclo de ACT D el cual se continuó en el postoperatorio. El estudio de patología del espécimen quirúrgico fue negativo para ETG. La octava paciente tenía antecedente de una mola hacía dos años, se trató con MTX-FR, después de cuatro ciclos los niveles permanecían muy bajos, pero no se negativizaron, por lo que se cambió a ACT D y se obtuvo remisión completa. El promedio de ciclos de este grupo fue de 4.6.

Enfermedad Estado II. (Gráfica 15)

Sólo se presentó una paciente con enfermedad Estado II, de 23 años de edad. Su embarazo precedente fue un parto a término 9 meses antes; tenía 5 hijos vivos. A su ingreso, HCG 70.000 mU/ml, la ecografía pélvica no fue concluyente en relación con la palpación abdominal donde se apreciaba una masa pélvica correspondiente al útero. El resto de

GRAFICO 14
 TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTADO I DE ACUERDO
 CON LA QUIMIOTERAPIA Y NUMERO DE CICLOS - PROMEDIO 4.6 CICLOS

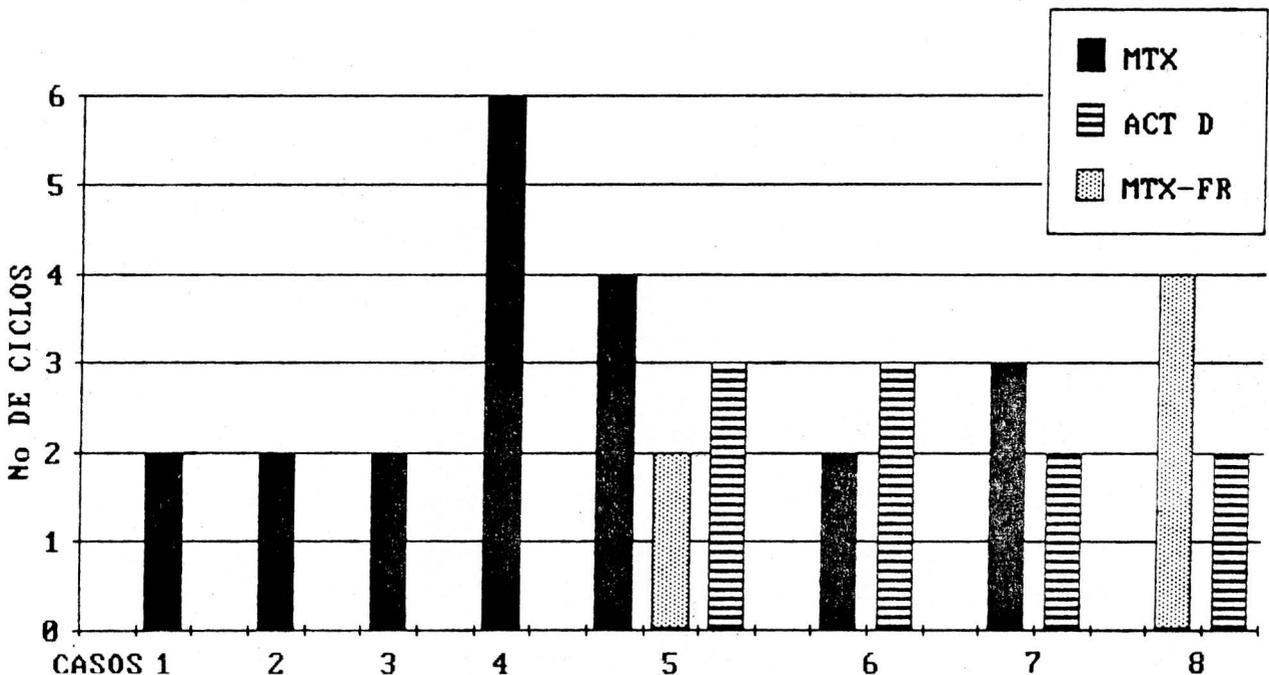
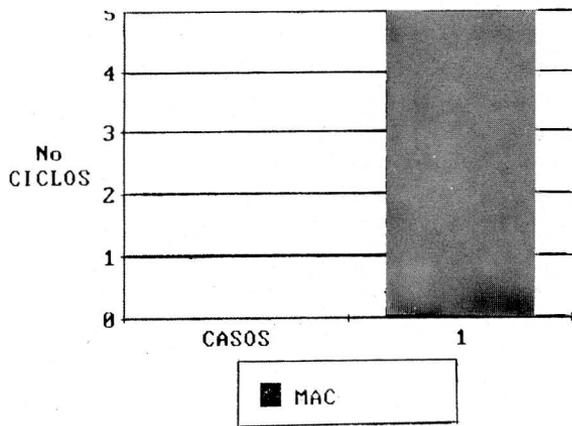


GRAFICO 15
 TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTADO II
 DE ACUERDO CON LA QUIMIOTERAPIA Y
 NUMERO DE CICLOS



los exámenes paraclínicos descartaron metástasis. Se programó para histerectomía abdominal; durante el procedimiento quirúrgico se encontró una gran masa de 20 x 18 x 10 cms, localizada en el Douglas, adherida a toda la cara posterior del útero, al peritoneo y al recto. Se realizó histerectomía

con resección de la masa y conservación de anexos. El informe de patología fue coriocarcinoma. La cirugía se realizó en el tercer día del primer ciclo de quimioterapia. Requirió 5 ciclos de MAC, incluyendo los tres ciclos adicionales después del primer título de HCG negativo.

Enfermedad Estado III Bajo Riesgo. (Gráfica 16)

Se trataron cinco pacientes; cuatro de éstas se trataron con MTX sólo, de éstas, dos requirieron dos ciclos, una tres y otra cuatro. La quinta paciente recibió inicialmente cuatro ciclos de MTX sólo, pero por falta de respuesta se cambió a quimioterapia múltiple (MAC), obteniéndose el primer título de HCG negativo después del segundo ciclo de MAC. A este paciente se le ha debido cambiar el MTX por ACTD ya que tenía muy buenas posibilidades de responder a un sólo agente y así está señalado en el protocolo.

Enfermedad Estado III Alto Riesgo. (Gráfica 17)

Cuatro pacientes con enfermedad Estado III alto riesgo recibieron tratamiento. Tres recibieron MAC; una de éstas recibió 4 ciclos y dos, cinco ciclos cada una. La cuarta paciente recibió cinco ci-

GRAFICO 16
 TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTADO III ALTO RIESGO DE ACUERDO
 CON LA QUIMIOTERAPIA Y NUMERO DE CICLOS - PROMEDIO 3.6 CICLOS

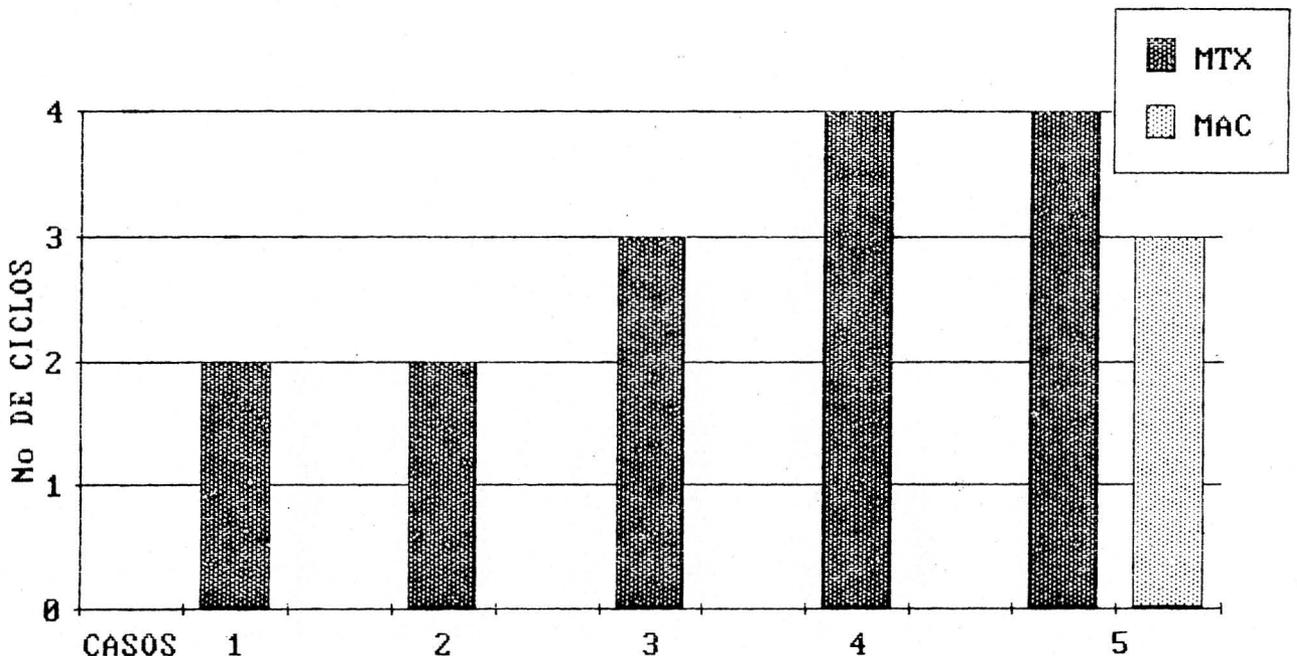
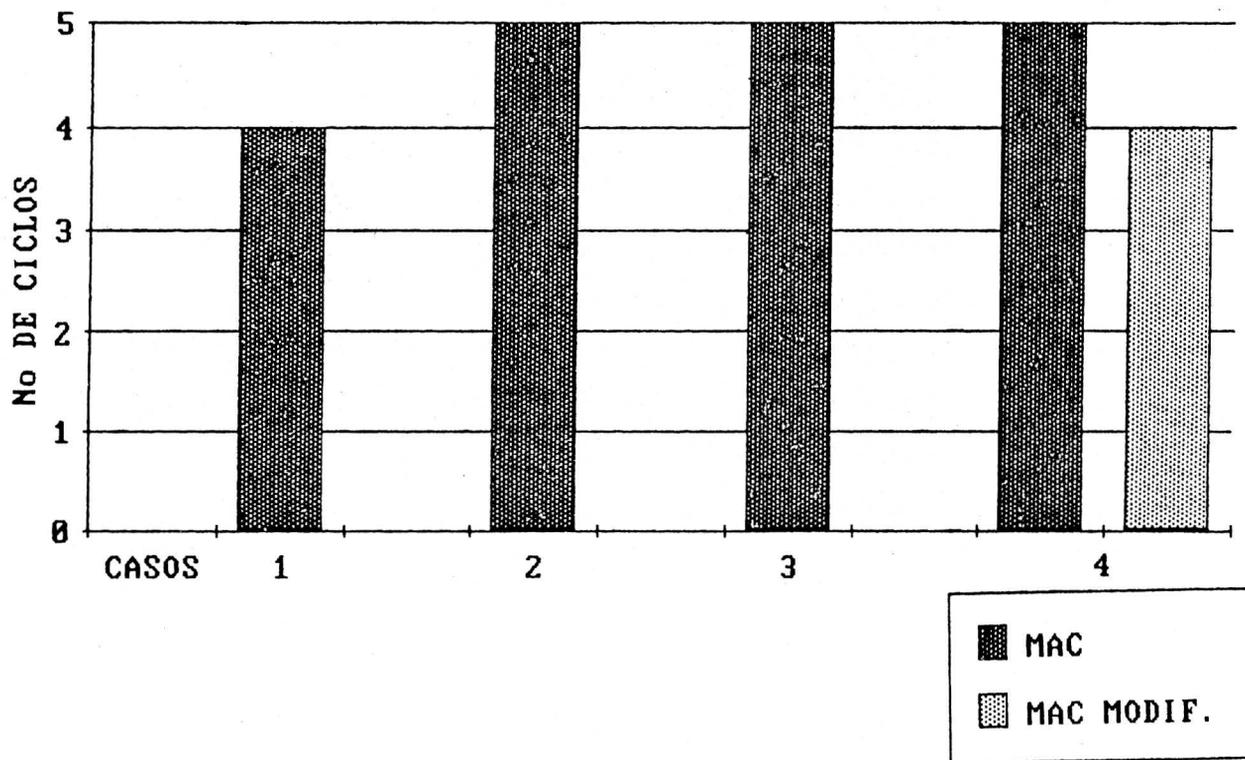


GRAFICO 17

TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTADO III ALTO RIESGO DE ACUERDO
CON LA QUIMIOTERAPIA Y NUMERO DE CICLOS – PROMEDIO 5.7 CICLOS



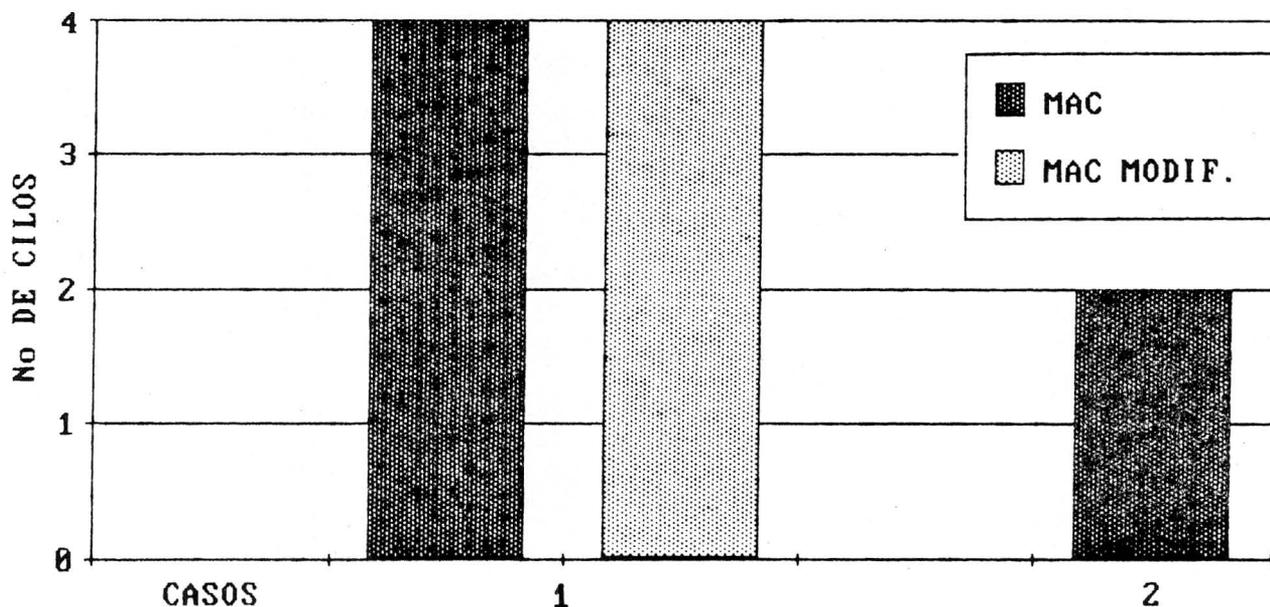
culos de MAC; posteriormente por falta de respuesta se le cambió a MAC modificado. Una de estas pacientes tenía metástasis pulmonares y vaginales. Todas están en remisión. Promedio de ciclos de quimioterapia 5.7.

Enfermedad Estado IV. (Gráfica 18)

Se trataron dos pacientes con metástasis cerebrales comprobadas por clínica y TAC. Una de las pacientes de 24 años de edad. Su embarazo precedente fue parto a término, tres meses antes del ingreso, y HCG inicial 29.000 mU/ml, presentó metástasis vaginales, pulmonares y cerebrales. Se le inició quimioterapia con MAC y radioterapia cerebral, 3.000 Rads, falleciendo a las tres semanas del ingreso. Es la única muerte en este trabajo. La otra paciente tenía 25 años, HCG inicial 64.000 mU/ml G3P1A2. Embarazo precedente: mola. Duración de la enfermedad 6 meses. Al ingreso se comprobaron metástasis pulmonares a los RX. TAC cerebral negativo. Se clasificó como III de alto riesgo y se ini-

ció tratamiento con MAC. Los títulos de HCG descendieron, sin llegar al nivel normal. Al mes las lesiones pulmonares habían disminuido en el control radiológico. Refería cefalea, vómito y al examen papiledema. La HCG se había elevado a 1.900 mU/ml y el TAC cerebral mostró lesión metastásica en fosa posterior. Al TV: útero aumentado de tamaño. Se le realizó arteriografía pélvica, que mostró focos de hipervascularización y vasos tortuosos hacia el cuerno y en mesosalpinx izquierdos. En la ecografía pélvica se encontró el útero ligeramente aumentado, de contorno irregular y en la pared uterina módulos miometriales, hallazgo que corroboró lo encontrado en la arteriografía. Ecografía y pruebas funcionales hepáticas normales. Se le cambió el MAC por MAC modificado y se le adicionó radioterapia cerebral 3.000 rads. Después del primer ciclo de quimioterapia se obtuvo el primer título de HCG negativo. A los dos meses el TAC cerebral y la ecografía pélvica fueron reportados como negativos. A los 4 meses presentó elevación de la HCG en dos semanas consecutivas 10 y 12 mU/ml, respectiva-

GRAFICO 18
 TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTADO IV DE ACUERDO CON LA
 QUIMIOTERAPIA Y NUMERO DE CICLOS



mente pero asintomática clínicamente. Los RX de tórax mostraban persistencia de una lesión, que al compararla con las placas previas había disminuido. Se inició nuevamente MAC modificado aumentando la dosis de MTX a 1.5 mg x K D lo mismo el FR a 0.15 mg x K x D. Con el primer ciclo de este esquema se obtuvo el primer título de HCG negativo. Posteriormente se administraron 3 ciclos adicionales y actualmente lleva 3 meses en remisión. Después del segundo ciclo adicional de quimioterapia los RX de tórax eran negativos.

Nueve pacientes con embarazo molar y una con ETG Estado III de bajo riesgo, se embarazaron durante el seguimiento, después de haber presentado remisión. Siete lo hicieron después de los seis meses. De éstas, dos después del año y tres antes de los seis meses. La paciente con enfermedad Estado III lo hizo a los ocho meses de seguimiento. A todas se les solicitó ecografía pélvica en el primero y segundo trimestre comprobándose la presencia de una gestación normal y la ausencia de mola. Cuando el seguimiento era de menos de un año, el control de HCG se hacía mensual o cada dos meses de acuerdo al programa de seguimiento y se encontró un descenso marcado de ésta en el segundo trimestre no volviendo a presentar elevación.

Tres embarazos terminaron en aborto y cuatro llegaron a término. De éstas, tres tuvieron su parto en sus respectivos pueblos donde residen y una lo tuvo en una unidad intermedia. Las tres restantes actualmente se encuentran en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

En dos de los casos de aborto atendidos en el HUSVP el estudio de patología del material del curetaje fue de restos ovulares. No se pudo hacer estudio histopatológico del material del otro aborto, ni de las pacientes de los partos a término, pero la HCG a las seis semanas después de la terminación de los embarazos fue negativa.

COMENTARIOS

Desde la iniciación de este trabajo se ha notado un aumento en el número de pacientes con ETG en el HUSVP. Una de las causas de este aumento es el conocimiento por parte de los médicos que trabajan en otros centros en la elaboración de este protocolo. Durante el mismo período de este trabajo, 19 meses, la ETG sólo fue superada por el carcinoma de cuello uterino, ya que se presentaron

343 casos nuevos de Ca de cuello uterino, 58 de ETG, 50 de ovario y dos de endometrio. En esta serie se encontraron dos casos de ETG repetida, lo que corresponde al 3.4%, cifra superior al 1.33% informado por otros (23). Se ha informado que la posibilidad de un segundo embarazo molar es de 4 a 5 veces mayor que en el resto de la población (8, 24). Así como también se ha encontrado un empeoramiento en las características histológicas en las molas subsiguientes (25) al compararlas con la primera; además se ha observado un aumento en el riesgo de enfermedad persistente, en los casos de molas repetidas. Los casos de enfermedad trofoblástica gestacional repetidas en este trabajo, tenían antecedente de mola hacía más de dos años, una de éstas tuvo un curso benigno y la otra presentó ETG Estado I.

En el informe de Goldstein (3), lo mismo que en este trabajo, la mayoría de las pacientes con ETG se presentaron en Estado 0 con el 72%. El menor porcentaje correspondió al Estado II con el 1.77%, pero mientras ellos encontraron un porcentaje del 16.7 en el Estado I y del 6.25% en el Estado III, en este trabajo se encontró mayor el Estado III que el Estado I. En este trabajo se han correlacionado los estados clínicos y los factores que se han mencionado por diferentes autores (3, 5, 7, 17, 18 y 23) como factores de riesgo y que van a tener importancia en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. De 5 pacientes de más de 40 años de edad con embarazo molar como embarazo precedente, dos presentaron enfermedad metastásica a pulmones. Esto está de acuerdo con lo informado por Tow (27) quien encontró que el 36.6% de las pacientes de más de 40 años de edad, con embarazo molar, hicieron enfermedad trofoblástica secundaria. Otros (28) encontraron secuelas malignas postmolar en mujeres de más de 50 años en el 56.3%. Por esto en este grupo de pacientes de más de 40 años de edad, con embarazo molar se debe realizar histerectomía ya que ésta protege contra la enfermedad persistente no metastásica y la ETG repetida y aun cuando no protege completamente contra la metastásica, sí disminuye su posibilidad.

Algunos (26) han encontrado una frecuencia mayor de grupo sanguíneo A en las pacientes con coriocarcinoma y en relación con su pronóstico una peor evolución en los grupos sanguíneos B y

AB, pero en este trabajo se encontró una distribución en los Estados I a IV más o menos semejante en los diferentes grupos sanguíneos, lo que está de acuerdo con otros (4). Al relacionar la ETG con el número de gestaciones se encuentra una distribución similar de los estados clínicos, sin importar el número de gestaciones, como anotan otros (4, 17 y 18), notándose que a medida que aumenta el número de gestaciones, disminuye la frecuencia de ETG, posiblemente por un menor número de embarazos debido al mayor empleo de métodos anticonceptivos, en los grupos de mujeres con más hijos.

En ninguna de las 13 laparoscopias realizadas se encontró enfermedad por fuera del útero, en pélvis o en cavidad abdominal. Por esto y por ser un procedimiento invasivo, consideramos que sólo debe realizarse cuando exista una indicación médica.

En esta serie hubo dos pacientes con el antecedente de parto a término como embarazo precedente, una con enfermedad Estado IV (metástasis vaginales, pulmonares y cerebrales) que falleció y otra Estado II, con informe histológico de coriocarcinoma en el espécimen quirúrgico. El antecedente de embarazo a término como embarazo precedente es uno de los factores de riesgo ya que generalmente (19), como se mencionó, se asocia a coriocarcinoma. Se ha encontrado (29) que la tasa de remisión total post-tratamiento en los casos de neoplasia trofoblástica, cuando el embarazo precedente fue un parto a término es del 61%. Cuando el embarazo precedente es mola, un aborto o un ectópico, la remisión es del 87%. Otros (30) han encontrado que en las que tienen este antecedente, la supervivencia es del 60% y en las que no lo tienen es del 95%. Si se comparan con otras de mal pronóstico la tasa de cura de estas postembarazo a término es del 45% y la de las otras es del 75%. En este trabajo de dos pacientes con este antecedente, una está en remisión y la otra falleció.

Se encontró que los niveles de HCG iniciales no guardan relación directa con el estado clínico; se pueden encontrar niveles altos o bajos en cualquier estado clínico. De 11 pacientes con embarazo molar y niveles iniciales de HCG de más de 40.000 mU/ml, ocho tuvieron un curso benigno y tres (27.3%) hicieron enfermedad persistente: una no metastásica y dos metastásicas. Sólo dos pacientes

tuvieron más de 100.000 mU/ml. De 31 pacientes con mola y niveles iniciales de menos de 40.000 mU, siete evolucionaron a enfermedad persistente (22.6%) siendo cinco no metastásicas y dos metastásicas.

La duración de la enfermedad se relacionó directamente con los estados clínicos. Cuando esta era mayor de cuatro meses los Estados I a IV aumentaron de 11.62% a 35.64%; aun cuando algunos (18) han encontrado una tendencia de los tumores de más larga evolución, a presentar niveles más altos de HCG, en este trabajo se encontró que 45 pacientes con duración de la enfermedad de menos de cuatro meses, 11 (24.4%) tenían más de 40.000 mU/ml y de 12 pacientes con duración de más de cuatro meses, 4 (33.3%) tenían más de 40.000 mU/ml de HCG. No se encontró muy marcada la diferencia en este trabajo, pero sí se resalta su importancia como factor de riesgo. Lurain, Brewer y Torok (17) señalan que aun cuando la duración de la enfermedad es ligeramente más importante que el nivel de HCG como factor pronóstico en la respuesta al tratamiento, ambos son importantes y Bagshawe (18) encontró que cuando estos factores son favorables, la mortalidad es baja al compararla con casos que tienen estos factores desfavorables. Además, también muestra cómo a medida que aumenta la edad del tumor, disminuye la supervivencia.

El 26% (12 casos) de los embarazos molares tenía la AU exagerada en relación con la amenorrea y de éstos, tres casos (25%), evolucionaron a enfermedad persistente, no metastásica dos casos, y metastásica uno, lo cual aunque el número es pequeño, está de acuerdo con Curry y Hammond (4). En el 10.34% de los casos se encontró toxemia como enfermedad asociada a la ETG. Goldstein (3), encontró la toxemia asociada casi exclusivamente a aumento exagerado de la AU y niveles elevados de HCG. De las 6 pacientes que presentaron toxemia en este trabajo, 4 tenían AU exagerada y 4 tenían entre 30.000 y 50.000 mU/ml, 2 tenían menos de 30.000 mU/ml. A pesar de que se ha demostrado (31) que la HCG es una tiotropina muy débil y por lo tanto es capaz de estimular el tiroides cuando su concentración es alta, de las 5 pacientes que presentaron hipertiroidismo, sólo 3 tenían niveles de HCG por encima de 29.000 mU y dos por debajo de este nivel. Todas estas pacientes mejoraron con el manejo de la enfermedad trofoblástica. No

se justifica el estudio de función tiroidea de manera rutinaria en estas pacientes a no ser que presenten manifestaciones clínicas de hipertiroidismo.

De los 10 casos con quistes ováricos cuatro tenían más de 50.000 mU/ml, cuatro tenían entre 23.000 y 50.000 y dos entre 13.000 y 17.000. Según algunos (3), estos quistes se asocian a niveles altos de HCG.

De 42 pacientes con embarazo molar, 10 evolucionaron a enfermedad secundaria (23.8%). En relación con los factores de riesgo de las molas (OA o OB) no se observó una diferencia marcada, como la informada por Goldstein (3). En este trabajo las molas de bajo riesgo evolucionaron a enfermedad secundaria en el 22.7% y las OB en el 25%.

Goldstein (3) encontró que las OA evolucionaron a enfermedad persistente en el 4% y las OB en el 39.8%. Con la quimioterapia profiláctica encontraron enfermedad postmolar en el 4%, ninguna metastásica, pero entre las que no recibieron quimioprofilaxis se presentó enfermedad postmolar en el 18.6%; no metastásica en el 14.6% y metastásica en el 4%. Kashimura (32) informó de una diferencia en el desarrollo de enfermedad persistente postmolar, cuando no se administró quimioterapia profiláctica, del 18.1% y cuando se administró fue del 7.5%. En otro trabajo (33) se encontró una tasa de enfermedad persistente en el grupo que recibió quimioterapia profiláctica del 2% y en el que no la recibió del 16%. Las cifras del presente trabajo son todavía muy pequeñas para compararlas con la literatura, para que se aprecie una disminución clara de la enfermedad trofoblástica postmolar. Sin embargo, se debe tener en cuenta la toxicidad de la droga y que la quimioterapia profiláctica no protege en el 100% de los casos, contra el desarrollo posterior de enfermedad trofoblástica; por esto los autores citados (32, 33) la recomiendan sólo en los casos de mola de alto riesgo y así hayan recibido esta medicación, deben seguir un control semejante a las demás, incluyendo titulación de HCG. Las pacientes sometidas a histerectomía con mola in situ han tenido un curso benigno. Se debe recordar que estas pacientes deben seguir un programa de seguimiento igual al de todas las molas ya que se puede presentar una enfermedad metastásica.

El tratamiento de la ETG en los Estados I, II, III y IV se realiza teniendo en cuenta los factores

mencionados por Hammond (5), como factores de riesgo para la elección de la quimioterapia ya que la eficacia de ésta depende de la duración de la enfermedad antes del comienzo de la quimioterapia, de los niveles iniciales de HCG, presencia de metástasis cerebrales o hepáticas y de la apropiada aplicación de esta medicación. W. Jones, citado por Lewis (34) anota la dificultad para obtener remisión con cualquier forma de tratamiento en pacientes en quienes ha fallado la quimioterapia aplicada en otro centro. El diagnóstico histopatológico no parece tener mucha influencia en el pronóstico ya que según el mismo Jones (35), se ha encontrado este diagnóstico disponible sólo en el 21.5% de los Estados I y todos tuvieron remisión, igualmente anota que en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, el 94% de las pacientes con enfermedad metastásica con título de menos de 100.000 U/24 horas y menos de 4 meses de duración tenían remisión con un sólo agente, pero cuando el tratamiento se retrasó, la remisión fue del 36%. La quimioterapia es más eficaz cuanto más pronto se inicia.

La quimioterapia se administró de acuerdo con lo informado en la literatura (3, 5, 7, 8, 9, 34 y 36), como se señaló en material y métodos. Cuando se utiliza el MTX sólo o en quimioterapia múltiple, se trataba de utilizar con factor de rescate, ya que según Goldstein (37, 38), de esta manera se reduce su toxicidad sin disminuir su efectividad, además de que en dosis altas alcanza los niveles adecuados en cerebro en casos de compromiso cerebral.

Todas las pacientes con enfermedad Estado I recibieron quimioterapia con un sólo agente (MTX o MTX—ACT D) secuencial. Una de estas pacientes no respondió a MTX y no tenía interés obstétrico, se le realizó histerectomía y se le dio ACT D. Todas estas pacientes están en remisión. Se ha informado (39, 40) que en estas pacientes con enfermedad Estado I de más de 40 años de edad o que no tienen interés obstétrico, la histerectomía disminuye la cantidad de quimioterapia. Sólo hubo una paciente con enfermedad Estado II y se clasificó de alto riesgo. A esta paciente se le inició MAC y al tercer día del primer ciclo se le hizo histerectomía, ya que como se anotó antes se había clasificado como Estado I.

De cinco casos Estado III de bajo riesgo, cuatro presentaron remisión con un sólo agente MTX

y a la otra paciente que por falta de respuesta se le pudo haber cambiado a ACT D se cambió a MAC y también está en remisión. Este grupo recibió en promedio 3.6 ciclos. De cuatro pacientes con enfermedad Estado III de alto riesgo, tres presentaron remisión con quimioterapia múltiple inicial (MAC) y a la otra por falta de respuesta de la HCG se le cambió a MAC modificado lográndose la remisión. El promedio de ciclos en este grupo fue de 5.7. Dos pacientes desarrollaron enfermedad Estado IV, una de éstas falleció después de iniciado el tratamiento con MAC y radioterapia cerebral. La otra paciente se trató con MAC y radioterapia cerebral, por falta de remisión completa se cambió el MAC por MAC modificado y se obtuvo remisión. A los cuatro meses de tratada presentó elevación de la HCG a 12 y 10 mU y se le dio nuevamente MAC modificado aumentando la dosis del MTX a 1.5 mg x K x D; lo mismo la dosis del FR a 0.15 mg, obteniéndose nuevamente remisión.

Actualmente todas las pacientes a excepción de la de Estado IV que se mencionó antes y que falleció, se encuentran en remisión, con un seguimiento mínimo de seis meses. El número de ciclos está de acuerdo con Hammond (39), con un promedio de 4 en la enfermedad no metastásica y de 5.9 en la metastásica de bajo riesgo y con Hatch (9), con un promedio de 3, 4 ciclos en la metastásica. Cuando el MTX sólo o combinado se administró con FR fue mucho mejor tolerado por las pacientes, inclusive al compararlo con la ACT D, como lo menciona Goldstein (3, 42).

Se presentó una recurrencia de la enfermedad, en una paciente Estado IV, a los cuatro meses de remisión, no obstante haber recibido tres ciclos adicionales de quimioterapia, después del primer título de HCG negativo. Según Surwit y Hammond (41), se acepta un intervalo de tres meses o más de remisión como definición de enfermedad recurrente. El porcentaje de recurrencia de estos autores es semejante al informado por Lewis (36), del 2%. La disminución de la rata de recurrencias del 9% o más hasta el 2% se ha conseguido con la administración de quimioterapia adicional después del primer título de HCG negativo. En caso de enfermedad recurrente o resistente al MAC modificado, se puede aumentar la dosis de MTX de éste a 1.5 mg x K x D y aun hasta 2 mg x K x D, aumentando también la dosis de FR a 0.15 mg y 0.2 mg x K x D (3). Si no

obtiene una respuesta se cambia al esquema de Bagshawe (3, 41) y si con éste no se obtiene respuesta se puede utilizar un nuevo esquema con Etoposide, Beomycin y Cisplatinum (41) u otro con MTX, Bleomycin y Etoposide (42).

A pesar de la insistencia en la utilización de métodos anticonceptivos, algunas pacientes no lo hicieron en forma adecuada, ya que 7 pacientes en control por embarazo molar y una con enfermedad Estado III de bajo riesgo se embarazaron antes del año de seguimiento. A todas se les indicaba anticoncepción con anovulatorios, a no ser que tuvieran contraindicación para la utilización de éstos, indicándoles entonces dispositivo intrauterino o métodos de barrera, como fue el caso de una de las pacientes cuyo embarazo terminó en aborto, tenía anemia de células falciformes, lo cual contraindicaba los anovulatorios y como en los otros casos de embarazos no utilizó los métodos anticonceptivos de manera continua, bien por intolerancia a los anovulatorios o por creer que por problemas conyugales no tenían el riesgo de embarazo.

Uno de los factores por el cual el tratamiento y sus resultados en la ETG han mejorado enormemente en los últimos años, ha sido por el trabajo en grupo en Centros Regionales de ETG como Southeastern Regional Trophoblastic Disease, Center Duke University, Medical Center Durham, North Carolina y The New England Trophoblastic Disease Center del Hospital de Mujeres de Boston. Esto se debe en parte al volumen de pacientes, a la mayor

experiencia que adquiere el equipo médico y a la metodología utilizada en dichos centros. Se ha informado por Brewer, Eckman y Dolkart (43), una mejoría al comparar los resultados del tratamiento de pacientes manejados en Centros Regionales, con los tratados en hospitales vecinos, encontrando que el 87% (62 de 71) de las pacientes con enfermedad metastásica manejadas en centros regionales sobrevivieron en contraste con el 45% (29 de 65) de pacientes, también con enfermedad metastásica manejadas en hospitales vecinos. Surwit y Hammond (44), informan un 82% (28 de 34) de remisiones en pacientes con enfermedad metastásica de alto riesgo que recibieron todo el tratamiento primario en el Centro; en cambio, sólo el 53% (9 de 17) de las que no lo hicieron inicialmente en otra parte antes de su remisión al centro regional lo lograron.

A pesar de la insistencia en el diagnóstico precoz de esta patología y al adelanto de los métodos diagnósticos, éste sigue siendo tardío y se establecen tratamientos y seguimientos inadecuados. Se debe recordar que una hemorragia anormal, después de cualquier tipo de embarazo, debe ser considerada sospechosa y se debe realizar una titulación de HCG.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó gracias a la valiosa colaboración de la Fundación Pedro Nel Cardona.

BIBLIOGRAFIA

1. BAKRI, Y.; LEE, J.H.; JAHSHAN, A.E.; LEWIS, G.C.: Choriocarcinoma with Negative Specific Serum Radiummundasay for Human Chorionic Ganadotropins. *Gynecol. Oncol.* 1982, 14: 112-118.
2. LEMONNIER, M.C.; GLEZARMAN M.; VAUCLAIR R.: Choriocarcinoma Associated with Undetectable Levels of Gynecol. *Oncol.* 25: 48-52.
3. GOLDSTEIN, D.P.; BERTKOWITZ, R.S., Gestational Trophoblastic Neoplasms. In: *Major Problems in Obstetric and Gynecology* Vol. 14. Philadelphia. W.B. Saunders. 1983.
4. CURRY, S.L.; HAMMOND, C.B.; TIREY, L.; CREASMAN, W.T. Hydatiform Mole. Diagnosis, Management and Long Term Follow up of 347 Patients. *Obstet. Gynecol.* 1975, 45: 1-8.
5. HAMMOND, C.B.; BORCHET, L.G.; TIREY, L.; CRESMAN, W.T.; PARKER, R.T. Treatment of Metastatic Trophoblastic Disease Good and Bad Prognosis. *Am. Obstet. Gynecol.* 1973, 115: 451-457.
6. HAMMOND, C.B.; WEED, J.C.; BARNARD, D.E.; TIREY, L. Gestational Trophoblastic Neoplasia C.A. 1981, 31: 322-333.

7. LURAIN, J.R.; BREWER, J.; TOROK, E.; HALPERN, B. Gestational Trophoblastic Disease: Treatment Results at the Brewer Trophoblastic Disease Center. *Obstet. Gynecol.* 1982, 60: 354-360.
8. SURWITT, E.A.; HAMMOND, C.B.: Neoplasias Trofoblásticas de la Gestación. P.p. 302-322 en *Year Book de Obstetricia y Ginecología*. Pitkin R.M. Zlatnik F.J. (eds). Chicago Medical Publishers. 1980.
9. HATCH, K.D. Gestational Trophoblastic Disease. *J.C.E. Obstet. Gynecol.* 1979, 21: 17-27.
10. KOHORN, E. Criteria Toward the Definition of Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Disease after Hydatiform Mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 142: 416-419.
11. SURWITT, E.A.; SUCIU, T.N.; SCHMIDT, H.J.; HAMMOND, C.B. A New Combination Chemotherapy for Resistant Trophoblastic Disease *Gynecol. Oncol.* 1979, 8: 110-118.
12. ZUÑIGA, C.J.E.; BOTERO, A.; SAIRH, C. Enfermedad Trofoblástica. *Rev. Col. Obstet. Ginecol.* 1972, 23: 113-118.
13. ISAZA, S.G. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Estudio de 30 casos. *Rev. Col. de Obstet. y Ginecol.* 1979, 30: 162-168.
14. DIAZ, G.C.; JUBIS, H.A.; MALABET, S.C. Estudio Clínico Patológico de las Enfermedades Trofoblásticas Gestacionales. *Rev. Col. Obstet. Ginecol.* 1972, 23: 532-545.
15. HURTADO, V.F.; GONGORA, S.H. Mola Hidatiforme. *Rev. Col. Obstet. Ginecol.* 1964, 15: 64-68.
16. PALACIO, S.; RESTREPO, A. Frecuencia de los Grupos Sanguíneos del Sistema ABO en Medellín. *Antioquia Médica.* 1964, 14: 68-74.
17. MORROW, C.P.; KLETZK, O.A.; DISAIA, P.J. Clinical and Laboratory Correlates of Molar Pregnancy and Trophoblastic Disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977, 128: 424-430.
18. BAGSHAW, K.D. Risk and Pronostic Factors in Trophoblastic Neoplasia Cancer. 1976, 38: 1373-1385.
19. McDONALD, T.W.; RUFFOLO, E.H. Modern Management of Gestational Trophoblastic Disease. *OGS.* 1983, 38: 67-83.
20. GOMEZ, P.J.; ALVARADO, P.R.; CANTILLO, G.J.; RUIZ, H. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Rev. Col. Obstet. Ginecol.* 1972, 23: 469-501.
21. KOBAYASHIM. Use of Diagnostic Ultrasound in Trophoblastic Neoplasms and Ovarian Tumors Cancer. 1976, 38: 441-452.
22. LURAIN, J.R.; BREWER, J.I.; TOROK, E.E. Natural History of Hydatiform Mole after Primary Evacuation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983, 145: 591-596.
23. SAND, P.K.; LURAIN, J.R.; BREWER, J.I.; Repeat Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet. Gynecol.* 1984, 63: 140-144.
24. FEDERSCHNEIDER; J.M.; GOLDSTEIN, D.P.; BERKOWITZ, R.S.; MAREAN, A.R.; BERNSTEIN, M.R. Natural History of Recurrent Molar Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1980, 55: 457.
25. BERKOWITZ, R.S.; GOLDSTEIN, D.P.; FEDERSCHNEIDER, J.M.; BERNSTEIN, M.R. Natural History of Recurrent Hydatiform Mole. *Contraceptive Delivery Systems.* 1982, 3: 546-551.
26. BUCKLEY, J.D. Epidemiología del Embarazo Molar y del Coriocarcinoma. *Clín. Obstet. Gynecol.* 1984, 27: 199-207.
27. TOE, W.S. The Influence of the Primary Treatment of Hydatiform Mole on Subsequent Course. *J. Obstet. Gynecol. Brit Commonw.* 1966, 73: 544-552.
28. TSUKAMOTO, N.; IWASAKAT, KASHIMURA, Y.; UCHINO, H. Gestational Trophoblastic Disease in Woman aged 50 or More. *Gynecol. Oncol.* 1985, 20: 53-61.
29. OLIVE, D.; LURAIN, J.R.; BREWER, J.I. Choriocarcinoma Associated with Term Gestación. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984, 148: 711-716.
30. MULLER, J.; SURWIT, E.; HAMMOND, C. Choriocarcinoma Following Term Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1979, 53: 207-212.
31. TWIGGS, L.B. Complicaciones No Neoplásicas del Embarazo Molar. *Clín. Obstet. Ginecol.* 1984, 27: 259-272.
32. KASHIMURA, Y.; KASHIMURA, M. Profilactic Chemotherapy for Hydatiform Mole. *Cáncer,* 1986, 56: 624-629.
33. GOLDSTEIN, D.P. Prevention of Gestational Trophoblastic Disease by Use of Actinomycin D in Molar Pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1974, 43: 475-479.

34. LEWIS, J.L. Treatment of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 136: 163-172.
35. BERKOWITZ, R.S.; GOLDSTEIN, D.P.; BERNSTEIN, M.R. Choriocarcinoma Following Term Gestation. *Gynecol. Oncol.* 1984, 17: 52-57.
36. LEWIS, J.L. Current Status of Treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer*, 1976, 38: 620-626.
37. GOLDSTEIN, D.P. Worldwide Controversies in Gestational Trophoblastic Neoplasms. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1977 15: 207-215.
38. BERKOWITZ, R.S.; GOLDSTEIN, D.P.; BERNSTEIN, M.R. Modified Triple Chemotherapy in the Management of High Risk Metastatic Gestational Trophoblastic Tumors. *Gynecol. Oncol.* 1984, 19: 173-181.
39. HAMMOND, C.B.; WEED, J.C.; CURRIE, J.L. The Role of Operation in the Current Therapy of Gestational Trophoblastic Disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980, 136:844-858.
40. BERKOWITZ, R.S.; GOLDSTEIN, D.P.; BERNSTEIN, M.R. Ten Years Experience with Metotrexate and Folinic Acid as Primary Therapy for Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol. Oncol.* 1986, 23: 111-118.
41. SURWIT, E.A.; HAMMOND, C.B. Recurrent Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol. Oncol.* 1981, 12: 177-187.
42. WONG, L.C.; CHOO, Y.C.; MA, H.K. Etoposide Metotrexate and Bleomycin in Drug-Resistant Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol. Oncol.* 1986, 24: 51-57.
43. BREWER, J.I.; ECKMAN, T.R.; DOLKART, R.E. Gestational Trophoblastic Disease A Comparative Study of the Results of Therapy in Patients with Invasive Mola and with Choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971, 109: 335-340.
44. SURWIT, E.A.; HAMMOND, C.B. Treatment of Metastatic Trophoblastic Disease with Poor Prognosis. *Obstet. Gynecol.* 1980, 55: 565-570.