



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES
CON NEOPLASIA TROFOBÁSTICA GESTACIONAL: EXPERIENCIA DE
10 AÑOS EN CENTRO ESPECIALIZADO”**

**“CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA: A 10 YEARS
EXPERIENCE IN A PERUVIAN CANCER INSTITUTE”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA**

**AUTOR
KATIA MERCEDES ROQUE PÉREZ**

**ASESOR
DR. HENRY LEONIDAS GÓMEZ MORENO**

**CO- ASESOR
DRA. ROSSANA RUIZ MENDOZA**

LIMA – PERÚ

2021

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo raro y heterogéneo de condiciones clínicas, dentro de la cual la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pertenece a la categoría maligna y a su vez comprende cuatro entidades: mola invasiva maligna, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioides; siendo la más frecuente la primera de ellas. Los datos epidemiológicos de la NTG son limitados, en Europa y Norteamérica se ha reportado una incidencia de 1 en 40 000 embarazos y no contamos con una data actualizada en nuestro país. Es por ello que el presente estudio tiene como objetivo describir la epidemiología de los pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) diagnosticadas entre el 2010 y el 2020. Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal. Se identificará a los pacientes con diagnóstico topográfico D39.2 del CIE10 durante los años 2010 a 2020, en base al listado provisto por el Departamento de Estadística y Epidemiología, luego de determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y la información será registrada en la base de datos. Se realizará un análisis descriptivo de la información demográfica, epidemiológica y clínica a través de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas y medidas resumen (promedio, mediana, rango) para las variables cuantitativas. Las curvas de supervivencia serán estimadas con el método de Kaplan-Meier. Se usará el software estadístico STATA 15.1.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia trofoblástica gestacional, características clínicas, sobrevida.

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCION	1
II.	OBJETIVOS.....	9
III.	MATERIAL Y MÉTODO.....	10
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	13
V.	PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	19
VI.	ANEXOS	20

I. INTRODUCCION

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo raro y heterogéneo de condiciones clínicas que se desarrollan a partir de una proliferación celular anormal de los trofoblastos luego de la fertilización que incluye dos grandes espectros. La forma benigna constituida por la mola hidatiforme completa (MHC) o parcial (MHP) y la forma maligna denominada neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)(1). A su vez la NTG se divide en cuatro entidades: mola invasiva maligna, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioides; siendo la más frecuente la primera de ellas y las menos común las dos últimas, con una incidencia de 1 en 100.000 embarazos(2),(3).

Los datos epidemiológicos de la NTG son limitados, en Europa y Norteamérica se ha reportado una incidencia de 1 en 40.000 embarazos y 1 en 40 molas hidatiformes; mientras que en países asiáticos se ha reportado una incidencia de 9.2 a 3.3 por 40.000 embarazos, lo que sugiere alguna diferencia racial e incremento de incidencia en indios americanos, hispanos y países africanos(2-4). En Latinoamérica, un estudio realizado en Brasil que incluyó 11231 pacientes con ETG, de los cuales 2186 pacientes desarrollaron NTG, el 89.7% (n=1875) eran de bajo riesgo y un 10.4% (n=217) eran de alto riesgo. Se reportó una supervivencia de 95.7% y 4% de muertos, de este último grupo la mayoría perteneció al grupo de alto riesgo (73%) (5).

La NTG puede surgir después de cualquier evento gestacional. El 50% se origina después de un embarazo a término, 25% después de una gestación molar y el resto después de otros tipos de gestación. El riesgo de desarrollar NTG después de una MHC

es de 20% y de 5% en el caso de MHP(6). Sin embargo se ha visto que el riesgo disminuye luego de la normalización de la HCG, de acuerdo a un metanálisis que reporta una incidencia de NTG luego de la normalización de la hormona gonadotrofina coriónica (HGC) y posterior a un embarazo molar de 0.35% para la MHC (64/18,357, 95% IC 0.27-0.45%) y de 0.03% para la MHP (5/14,864, 95% IC 0.01-0.08%)(7). Una serie brasilera que enroló 5250 pacientes con ETG, reportó que un 21.8% de casos derivaron a NTG (1144/5250 casos), al realizar el estudio histológico inicial de la gestación previa el 77.5% (N 886) correspondió a MHC, 8.8% (N 100) a MHP, 8% (N 92) fue compatible con coriocarcinoma y 5.7% (N=14) con tumor trofoblástico de sitio placentario (8)

Histológicamente, las NTG y la MH tienen el mismo origen, es decir de las células de la placenta trofoblástica, la cual está compuesta por el citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y el trofoblasto intermedio. La MH tiene predominantemente un componente vellosos y las características citogenéticas van a depender de si se originan de MHC (diploide) que deriva de la unión de dos cromosomas paternos idénticos originados por la duplicación del genoma haploide paterno o MHP (triploide) que deriva de la unión de un óvulo haploide con dos cromosomas paternos que puede ser por duplicación o fecundación dispermica. En la primera no se observa tejido fetal, mientras que en la segunda se puede diferenciar tejido fetal(9),(1) .

A diferencia de la primera, el coriocarcinoma está caracterizado por comprometer las tres capas de la placenta y la ausencia de vellosidades coriónicas, la aneuploidía es

frecuente y el tumor tiende a ser necrótico y hemorrágico. El tumor trofoblástico del sitio placentario, se caracteriza por la proliferación de las células trofoblásticas intermedias sin infiltración de las vellosidades coriónicas, tienden a ser más diploides, tener índices mitóticos y niveles de HGC bajos, menor vascularización, necrosis y hemorragia. La inmunohistoquímica revela la presencia de citoqueratina y lactógeno placentario humano y HCG focal. Por último, el tumor epitelioide trofoblástico es una variante del anterior que simula un carcinoma, morfológicamente se desarrolla de una transformación de las células trofoblásticas coriónicas intermedias. Usualmente se presentan algunos años después de un embarazo a término(10),(11).

Existe poca información sobre los marcadores moleculares de la NTG, se han estudiado algunas alteraciones que derivan de la pérdida de la heterocigosidad por el origen monoalélico paterno. El primero de ellos es el gen NECCI (Not Expressed in Choriocarcinoma clone I) está localizado en el cromosoma 4q y se encuentra en las células del cerebro, placenta, pulmón músculo, útero, vejiga, riñón y bazo; pero ausentes en la NTG y estudios sugieren que la ausencia de este gen está relacionado con la conversión de las células trofoblásticas placentarias a su componente maligno. Adicionalmente estudios en ratones sugieren que a nivel del cromosoma 7, se encuentra un gen supresor para el desarrollo de coriocarcinoma. Otras alteraciones descritas son la alta concentración de H 19 y P 57, así como la baja concentración de IGF2. Sin embargo ninguno de ellos ha sido catalogado como marcador diagnóstico o pronóstico de esta enfermedad(11,12),(13) .

Los factores de riesgo que se han identificado son edad materna extrema (<21 o >35 años), antecedente de embarazo molar, menarquia después de los 12 años y uso de anticonceptivos orales (6). La edad media de presentación es de 30 años y generalmente dentro de la edad reproductiva. El síntoma más frecuente es el sangrado vaginal, aunque también se puede incluir sangrado extrauterino a nivel pulmonar, hepático, sistema nervioso central o tracto gastrointestinal. Los altos niveles de HCG están presente en todas las pacientes, salvo en el tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor epitelioide trofoblástico. Usualmente se presenta como una masa uterina con extensa hemorragia y necrosis, el miometrio profundo está comprometido y en algunos casos puede debutar con perforación uterina(13,14).

En el año 2002 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) presentó los criterios diagnósticos para la NTG pos embarazo molar. Dentro de los cuales tenemos : mantener una meseta en 4 valores continuos de HCG durante 21 días o más, elevación de la hormona gonadotrofina coriónica (HCG) en tres valores consecutivos semanales por al menos dos semanas, una HCG persistente por más de 6 meses después de la evacuación de la mola y por último la confirmación histológica. Este último aplica también para las NTG derivados de otros tipos de embarazo (15),(16)(17).

El estadiaje se realiza de acuerdo a los lineamientos de la FIGO y consta de dos partes. El estadiaje anatómico (Tabla 1) y el score de riesgo (Tabla 2) que determina el riesgo de progresión de enfermedad y resistencia a un agente único de quimioterapia. El score es calculado mediante un puntaje y consta de variables clínicas, laboratoriales e imagenológicas. Además que el puntaje obtenido tendrá implicancias en el tratamiento a seguir, por ejemplo un score FIGO \leq a 6 es considerado de bajo riesgo y puede recibir como tratamiento un agente único de quimioterapia(15),(18)(17).

Dentro de los estudios descritos para realizar el estadiaje se menciona, la radiografía de tórax que nos permitirá contar el número de lesiones o una tomografía de tórax, sin embargo es importante recalcar que no se deberá contabilizar las micrometástasis, ya que estas no tienen influencia en la sobrevida de la enfermedad y nos puede inclinar a un tratamiento más agresivo del necesario. También se debe realizar una ecografía o tomografía de abdomen y una resonancia o tomografía de cerebro (17). Adicionalmente el valor del HCG usado para realizar el score de riesgo debe ser el de la persistencia, no el del diagnóstico de mola hidatiforme o el valor previo a la evacuación(16).

Con respecto al tratamiento, son como se ha mencionado anteriormente, va a depender del riesgo determinado por el score FIGO, el cual está relacionado con el estadio clínico anatómico(15). También se debe mencionar que hay pocos estudios comparativos entre una terapia u otra, por lo que el nivel de evidencia es bajo. En el caso de la NTG de bajo riesgo está indicado el tratamiento con agente único de

quimioterapia como metotrexato o dactinomicina. La eficacia de ambos esquemas es similar, con tasas de remisión completa de 70 a 80%, aunque hay algunos estudios que sugieren que dactinomicina tiene mayores tasas de cura y requiere menos ciclos de tratamiento para lograr la remisión. Por el contrario, la ventaja del metotrexate es la facilidad de administración que permite tener mayor adherencia al tratamiento, además de ser menos tóxico. Otras alternativas incluyen el 5 fluoracilo o etopósido(19),(20),(21),(22),(23).

En el caso de la NTG de alto riesgo, el tratamiento con quimioterapia multidroga es la elección, debido a que este grupo de pacientes tienen tendencia a generar resistencia a un agente único. Algunos de los esquemas planteados son el MFA (metotrexato, ácido folínico y dactinomicina), MAC (metotrexate, dactinomicina y ciclofosfamida), CHAMOCA (metotrexato, dactinomicina, ciclofosfamida, doxorrubicina, melfalán, hidoxicarbamida y vincristina), EMA (Etopósido, metotrexato y dactinomicina) y EMACO (Etopósido, metotrexato, dactinomicina y vincristina)(15,16,24),(25).

Se han realizado algunos estudios que han buscado comparar la efectividad entre los diferentes regímenes, el más grande de ellos realizado en Korea que incluyó 307 pacientes con NTG de alto riesgo y comparó los diferentes regímenes; se encontró que los pacientes con MFA lograron una tasa de remisión completa (RC) en 63.3% (31 de 49 pacientes), MAC 67.5% (27 de 40), CHAMOCA 76.2% (32 de 45) y EMACO 90.6% (87 de 96). Las medianas de curso de tratamiento necesarios para lograr la

remisión fueron 10 (8-14), 10.7 (6.4-15), 9.1 (5.2-13) y 8.5 (6.3-10.7) respectivamente. Este estudio demostró que el mejor esquema en este escenario es EMACO, con una menor toxicidad, remisión temprana y una sobrevida global (SG) a los 5 años de 86.2% (IC 95%: 81.9-90.5)(26)

Existe un grupo especial catalogado como enfermedad de muy alto riesgo, con un score FIGO mayor o igual a 12 y que tienen un pronóstico menos favorable, un estudio realizado en Pekín con 143 pacientes con NTG de muy alto riesgo encontró una tasa de RC de 65.7%, tasa de recurrencia en 15.9% luego de haber logrado RC y una SG a los 5 años de 67.9%(27)

Con respecto al rol de la cirugía, la histerectomía se encuentra indicada en los estadios clínicos I, no metastásicos y en pacientes que no tienen deseos de fertilidad, en histologías no sensibles a quimioterapia como el tumor de sincitio trofoblasto o tumor trofoblástico epitelioide (16,24). En caso de enfermedad residual, no se recomienda la resección quirúrgica, debido a que no se ha demostrado que esto disminuya la tasa de recurrencia, que es menor a 3%(3).

Dentro de los factores pronósticos se encuentran el tiempo de aparición de NTG mayor a 12 meses, más de órganos con dos metástasis, terapia previa inadecuada, no embarazo molar precedente y la presencia de metástasis cerebral. Se ha visto que la SG en el caso de metástasis hepática fue de 27%, en la metástasis cerebral 70% y cuando se

presentaba en ambos sitios fue de 10%. Otro punto importante a recalcar es que las muertes son tempranas, es decir se producen dentro de las 4 semanas después del diagnóstico, dentro de las principales causas tenemos las hemorragias, causas metabólicas o secundarias a la enfermedad de fondo(28),(29). Debido a ello se han desarrollado algunas estrategias para disminuir las muertes tempranas como el tratamiento de inducción con dosis reducidas de quimioterapia con etopósido (100mg/m²) y cisplatino (20 mg/m²) por 1 a 3 ciclos previo al inicio de EMACO(30).

La NTG es una enfermedad compleja, potencialmente recuperable y que se presenta en mujeres jóvenes de edad fértil, con una frecuencia mayor en países del Asia y América. Actualmente existen pocos datos de series Latinoamericanas y no se ha reportado un estudio de sobrevida en el Perú, por lo que sería importante conocer el comportamiento de esta enfermedad en nuestro país. Por otro lado, el tratamiento no ha variado en el tiempo y las tasas de remisión completa y sobrevida global son altas incluso en enfermedad avanzada, dentro de los factores pronósticos mencionados en algunos artículos se encuentra la atención en un centro de referencia; por lo tanto el presente trabajo nos permitirá conocer la supervivencia de enfermedad en el INEN que es el mayor centro de referencia oncológico a nivel del Perú, además de evaluar si cumplimos con los estándares de sobrevida reportados a nivel mundial y de no ser el caso poder detectar las fallas en el proceso para mejorar la sobrevida de estas pacientes.

En conclusión, al momento no se cuenta con una data actualizada sobre la epidemiología, manejo y sobrevida de la NTG en el Perú, por lo que este estudio permitirá brindar un diagnóstico situacional y contribuir al conocimiento científico de esta enfermedad poco estudiada.

II. OBJETIVOS

a. **Objetivo general:** Determinar las características clínicas y supervivencia global de las pacientes con NTG del INEN diagnosticadas entre el 2010 y el 2020.

b. **Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas y clínicas (tipo de gestación previa, periodo intergenésico, valor de HCG, tamaño de tumor del útero, sitio de metástasis, número de metástasis, tratamiento previo, estadio clínico y score de riesgo).
- Determinar la distribución por estadios clínicos.
- Determinar la distribución por score de riesgo.
- Describir las modalidades terapéuticas quirúrgicas, médicas y de radioterapia empleadas
- Determinar la tasa de mortalidad temprana
- Determinar la sobrevida libre de recurrencia
- Determinar la supervivencia global

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

b) Población:

Pacientes con diagnóstico de NTG del INEN que cumplan los criterios de elegibilidad

c) Criterios de selección:

i. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico de NTG

- Confirmación citológica o histológica de NTG o
- Persistencia de hormona gonadotrofina coriónica (HGC) luego de un embarazo molar en meseta en un periodo de 21 días.
- Elevación mayor del 10% de los niveles de HCG en 14 días posterior de un embarazo molar.
- Persistencia de HCG elevada por más de seis meses luego de la evacuación de un embarazo molar.

ii. Criterios de exclusión

Pacientes parcial o totalmente tratados en otra institución.

Pacientes con diagnóstico de mola hidatiforme.

d) Definición operacional de variables:

Ver anexo 2.

e) Procedimientos y técnicas:

- a. **INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:** Para la recolección de la información se usará una base en Excel, de Microsoft Windows. El ingreso de datos será transversal y luego se exportaran al programa estadístico para su análisis.
- b. **DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A REALIZAR:** Se identificará a los pacientes con diagnóstico topográfico D39.2 del CIE10 durante los años 2010 a 2020, en base al listado provisto por el Departamento de Estadística y Epidemiología. Se evaluará el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y la información será registrada en la base de datos.
- c. **PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS:** Se realizará un análisis descriptivo de la información demográfica, epidemiológica y clínico-patológica a través de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas y medidas resumen (promedio, mediana, rango) para las variables cuantitativas. Las curvas de supervivencia serán estimadas con el método de Kaplan-Meier. Se usará el software estadístico STATA 15.1

f) Aspectos éticos del estudio:

El presente proyecto de investigación se someterá a la aprobación por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Revisor de Proyectos del INEN. Los datos obtenidos se usarán exclusivamente con fines académicos de investigación y se respetará la confidencialidad de la información obtenida en todo momento, desde la recopilación, almacenamiento y tratamiento de datos, hasta la difusión de los resultados del estudio. No se publicará información alguna relacionada con la identidad de los participantes.

g) Plan de análisis:

Se realizará un análisis descriptivo de acuerdo a la información recolectada, que incluye datos demográficos, epidemiológicos y clínico-patológicos. Se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medidas resumen (promedio, mediana, rango) para las variables cuantitativas. Las curvas de supervivencia serán estimadas con el método de Kaplan-Meier. El software estadístico a utilizar será el STATA 15.1

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 May 29];24 Suppl 6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999759/>
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 May 27];203(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728069/>
3. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 May 27];204(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739008/>
4. Braga A, Lin LH, Maestá I, Sun SY, Uberti E, Madi JM, et al. Gestational Trophoblastic Disease in Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2019 May 2;41(04):211–2.
5. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LGC, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jun 3];158(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402634/>
6. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):717–29.

7. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 May 29];135(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809433/>
8. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 3];59(5-6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937964/>
9. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb;137(2):355.
10. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Dec 1;17(6):849–68.
11. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 May 27];144(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789086/>
12. Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet*

- Gynaecol [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 May 27];17(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614883/>
13. Costanzo V, Bardelli A, Siena S, Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development. *Open Biol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2021 May 27];8(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030113/>
 14. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 May 27];144(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743739/>
 15. Login [Internet]. [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.nccn.org/login>
 16. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2018 Oct [cited 2021 May 27];143 Suppl 2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306586/>
 17. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2002 Jun [cited 2021 May 27];77(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12065144/>
 18. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational

Trophoblastic Neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 May 27];17(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693988/>

19. Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 May 27];143(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640962/>
20. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jun 9 [cited 2021 May 27];2016(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281496/>
21. Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2021 May 27];148(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092742/>
22. Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NH, Curry S. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. A prospective phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2021 May 27];60(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2449942/>

23. Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 27];46(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9692333/>
24. Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 27];55(5-6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626174/>
25. Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2021 May 27];(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370618/>
26. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT--25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 1998 Apr [cited 2021 May 30];60 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9833620/>
27. Kong Y, Yang J, Jiang F, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 May 27];146(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461032/>

28. Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 May 27];51(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17086804/>
29. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* [Internet]. 2002 Jun [cited 2021 May 27];47(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12092015/>
30. Ahamed E, Short D, North B, Savage PM, Seckl MJ. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *J Reprod Med* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 27];57(5-6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696824/>

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Presupuesto

Útiles de escritorio y papelería	s/ 50.00
Servicio de impresiones	s/ 50.00
Servicio de transporte	s/100.00
Estadístico	s/ 500.00

b. Cronograma.

Años	2021									2022					
Meses	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	
Organización	X	X													
Recolección de datos			X	X	X										
Procesamiento de datos						X	X								
Análisis de datos								X	X						

Interpretación de datos													X				
Elaboración de informe													X		X		
Comunicación de resultados															X	X	

VI. ANEXOS

Tabla 1. Estadío clínico anatómico de acuerdo a FIGO.

I	Tumor confinado al útero
II	Tumor se extiende hacia otras estructuras genitales (ovario, trompa, vagina, ligamentos) mediante metástasis o extensión directa.
III	Metástasis pulmonar.
IV	Otras metástasis a distancia.

Tabla 2. Índice pronóstico para NTG de acuerdo a FIGO.

Factor pronóstico	Escala de riesgo			
	0	1	2	4
Edad (años)	<40	>=40	--	--
Embarazo precedente	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo a termino	--
Intervalo de tiempo al embarazo (meses)	<4	4-6	7-12	>12
HCG pre tratamiento (UI/L)	<10(3)	10(3)-<10(4)	10(4)-10(5)	>10(5)
Largo del tumor, incluye útero (cm)	<3	3-5	>5	
Sitio de metástasis	Pulmón	Hígado y bazo	Tracto gastrointestinal	Cerebro, hígado
Numero de metástasis identificada	0	1-4	5-8	>8
Falla previa a quimioterapia	--	--	Única droga	2 o más drogas

Puntaje:

Bajo riesgo <7

Alto riesgo >=7

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de paciente	
Historia clínica	
DNI	
Sexo	
Edad	años
Lugar de nacimiento	
Lugar de procedencia	
Supervivencia libre de enfermedad	Mese
Sobrevida global	Meses
MARCAR CON ASPA	
Tipo de gestación previa	<ol style="list-style-type: none">1. Mola hidatiforme2. Aborto3. Embarazo a termino

Periodo intergenésico	<ol style="list-style-type: none"> 1. <4 meses 2. 4-6 meses 3. 7-12 meses 4. >12 meses
HCG	<ol style="list-style-type: none"> 1. <10 (3) UI 2. 10 (3) a <10(4) 3. 10 (4) a 10 (5) 4. \geq 10 (5)
Tamaño de tumor del útero	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 3 cm 2. 3-5 cm 3. >5cm
Sitio de metástasis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmón 2. Bazo o riñón 3. Tracto gastrointestinal 4. Cerebro o hígado.

	5. Otros
Número de metástasis	1. 0 2. 1-4 3. 5-8 4. >8
Numero de drogas en tratamiento previo	1. 0 2. 1 3. >=2
Score de riesgo	1. Bajo riesgo: <7 puntos 2. Alto riesgo: >= 7 puntos 3. Ultra alto riesgo: >=14 puntos
Estadio clínico	1. I 2. II 3. III

	4. IV
Modalidad de tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento sistémico 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Ninguno
Tratamiento sistémico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agente único 2. Poliquimioterapia 3. Quimioterapia intratecal
Esquema de quimioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metotrexate vía oral 2. Dactinomicina 3. EMACO (Etopósido, metotrexate, dactinomicina/ ciclofosfamida, vincristina)

	<p>4. EMA/EP (Etopósido, metotrexate, dactinomicina/ Etopósido, cisplatino)</p> <p>5. BEP (Bleomicina, etopósido, cisplatino)</p> <p>4. Otros.</p>
Densidad de dosis de QT	<p>1. 2</p> <p>2. 3</p>
Cirugía	<p>1. Histerectomía con salpinguectomía</p> <p>2. Metastasectomia pulmonar</p> <p>3. Metastasectomia cerebral</p> <p>4. Otros</p>
Radioterapia	<p>1. Radioterapia pélvica</p> <p>2. Radioterapia holocraneal</p> <p>3. Otros</p>

Tasa de respuesta	<ol style="list-style-type: none">1. Respuesta Completa2. Respuesta Parcial3. Enfermedad Estable4. Progresión de enfermedad
Estado al final del seguimiento	<ol style="list-style-type: none">1. Fallecido2. Censurado
Causa de muerte	<ol style="list-style-type: none">1. Toxicidad2. Resistencia3. Sangrado4. Otros

ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	NIVEL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	REGISTRO
Edad	Cuantitativa	Razón	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de NTG	Años cumplidos
Lugar de nacimiento	Cualitativa	Nominal	Región de nacimiento según reporte en historia clínica	Regiones del Perú
Lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal	Región de residencia según reporte en historia clínica	Regiones del Perú
Tipo de gestación previa	Cualitativa	Nominal	Tipo de embarazo previo a la NTG.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mola hidatiforme 2. Aborto 3. Embarazo a término
Periodo intergenésico	Cualitativa	Intervalo	Numero de meses previo al tiempo en meses entre evento gestacional y diagnóstico de NTG.	<ol style="list-style-type: none"> 1. <4 meses 2. 4-6 meses 3. 7-12 meses 4. >12 meses

HCG	Cuantitativa	Intervalo	Valor de la hormona gonadotrofina coriónica (HCG) antes del inicio del tratamiento en unidades internacionales (UI)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <10 (3) UI 2. 10 (3) a <10(4) 3. 10 (4) a 10 (5) 4. \geq 10 (5)
Tamaño de tumor del útero	Cuantitativa	Intervalo	Tamaño en centímetros del tumor medido en imagen radiológica.	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 3 cm 2. 3-5 cm 3. >5cm
Sitio de metástasis	Cualitativa	Nominal	Órgano(s) en donde se evidencian presencia de lesiones metastásicas de acuerdo a hallazgos de tomografía al diagnóstico.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmón 2. Bazo o riñón 3. Tracto gastrointestinal 4. Cerebro o hígado. 5. Otros

Número de metástasis	Cuantitativa	Intervalo	Numero de lesiones metastásicas target (mayor de 2cm) de acuerdo a los criterios RECIST.	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1-4 3. 5-8 4. >8
Exposición a tratamiento previo	Cuantitativa	Razón	Número de drogas de tratamiento previo al que fallo.	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1 3. ≥ 2

Score de riesgo	Cualitativa	Ordinal	Puntaje alcanzado de acuerdo al índice pronóstico para NTG de la Federación Internacional de la Ginecología y Obstetricia (FIGO)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bajo riesgo: <7 puntos 2. Alto riesgo: >= 7 puntos 3. Ultra alto riesgo: >=14 puntos
Estadio Clínico	Cualitativa	Ordinal	Estadio clínico determinado por el sistema de estadiaje de la FIGO.	<ol style="list-style-type: none"> 1. I 2. II 3. III 4. IV
Modalidad de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Tratamiento recibido al diagnóstico.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento sistémico 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Ninguno
Tratamiento sistémico	Cualitativa	Nominal	Tipo de tratamiento sistémico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agente único 2. Poliquimioterapia 3. Quimioterapia intratecal

Esquema de quimioterapia	Cualitativa	Nominal	Tipo de quimioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metotrexate vía oral 2. Dactinomicina 3. EMACO (Etopósido, metotrexate, dactinomicina/ ciclofosfamida, vincristina) 4. EMA/EP (Etopósido, metotrexate, dactinomicina/ Etopósido, cisplatino) 5. BEP (Bleomicina, etopósido, cisplatino) 6. Otros.
Densidad de dosis de QT	Cuantitativa	Razón	Frecuencia de infusión de quimioterapia en semanas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 2. 3
Cirugía	Cualitativa	Nominal	Tipo de cirugía	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histerectomía con salpinguectomía 2. Metastasectomía pulmonar 3. Metastasectomía cerebral 4. Otros
Radioterapia	Cualitativa	Nominal	Modalidad de radioterapia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radioterapia pélvica

				<ol style="list-style-type: none"> 2. Radioterapia holocraneal 3. Otros
Tasa de respuesta	Cualitativa	Ordinal	Tipo de respuesta de acuerdo a RECIST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta Completa 2. Respuesta Parcial 3. Enfermedad Estable 4. Progresión de enfermedad
Supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa	Razón	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recurrencia	Meses transcurridos
Estado al final del seguimiento	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos acerca de vitalidad a través de la historia clínica. Si el paciente no asiste a consulta y no tiene información sobre estado vital se verifica a través de la RENIEC	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fallecido 2. Censurado
Causa de muerte	Cualitativa	Nominal	Motivo de muerte del paciente reportado en la historia clínica.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toxicidad 2. Resistencia

				3. Sangrado 4. Otros
--	--	--	--	-------------------------

