

PREMIO BIOQUÍMICO PROF. DRA. JOSEFINA VARELA

UTILIDAD DEL PORCENTAJE DE HCG INTACTA EN EL SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (ETG)

Filgueira EE.¹, Saavedra MS.², Schweizer JR.³, Pessacq MT.⁴, Otero SE.⁵, Vincenzo, MT⁵; Fenili CA.⁶

Divisiones Laboratorio¹ y Ginecología⁵, Hospital Santojanni GCABA; Laboratorio Centro Gallego de Bs.As.²; Laboratorio Hospital B. Houssay³; Laboratorio Pessacq, La Plata, Pcia de Bs.As.⁴; Laboratorio Bioanalítica⁶; Buenos Aires, Argentina.

Filgueira Elsa Elena: Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, UBA - Saavedra Mónica Susana: Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, UBA. - Schweizer Jorge Ricardo: Bioquímico, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, UBA. - Pessacq María Teresa: Bioquímica, Dra en Ciencias Químicas, Orientación Biológica, UNLP. - Otero Susana Elsa: Médica Ginecóloga, UBA. - Vincenzo María Teresa: Médica Ginecóloga, UBA. - Fenili Cecilia Andrea: Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, UBA.

RESUMEN

En el diagnóstico y seguimiento de ETG, el marcador bioquímico de elección es la hCG. Esta presenta una gran heterogeneidad molecular, siendo la hCG intacta (hCGi) la forma predominante y de mayor actividad biológica en circulación.

Se realizó un estudio retrospectivo de los valores de hCG post evacuación en pacientes con ETG, empleando 2 inmunoensayos EQLIA con diferente especificidad para el reconocimiento de las formas circulantes de la hormona. Uno de los métodos detecta todas las formas moleculares relacionadas a hCG, mientras que el otro sólo la hCGi. Se determinó el %hCGi presente en 181 muestras séricas correspondientes a 19 pacientes a lo largo del seguimiento post-evacuación.

Resultados: 11 pacientes alcanzaron valores de negativización (hCG \leq 2 mUI/ml) (G1),

mientras que 8 presentaron persistencia de hCG (>15 mUI/ml) (G2). Se halló diferencia significativa entre las medias del %hCGi del G1 (61 \pm 10) y del G2 (78 \pm 7); (t=4.116; p=0.0007), siendo menor en el grupo de pacientes que resuelven en el tiempo evaluado. Esto se debería a la desaparición del tejido productor de hCG en respuesta al tratamiento y al clivaje y disociación de hCG circulante durante su metabolización.

Conclusiones: A partir de nuestros resultados, se concluye que un %hCGi mayor de 61%, es predictivo de persistencia de enfermedad trofoblástica, siendo un parámetro útil para evaluar la evolución de esta enfermedad.

Palabras clave: gonadotropina coriónica humana; formas moleculares de gonadotropina coriónica humana; porcentaje de hCG intacta;

enfermedad trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; mola invasiva; coriocarcinoma; enfermedad trofoblástica persistente.

Generalidades

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) consiste en un amplio espectro de enfermedades caracterizadas por la anormal proliferación del trofoblasto. La Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) constituye un subconjunto menor de la ETG, la cual corresponde a toda expresión anormalmente prolongada de la actividad trofoblástica después de un evento gestacional. En NTG se incluye a las formas persistentes de la mola hidatiforme (MH) parcial o completa, al tumor del sitio de inserción placentaria (TSIP) y el coriocarcinoma. La ETG no neoplásica tiende a la regresión y remisión, ya sea espontánea o después del tratamiento local (habitualmente por evacuación). En la actualidad se reserva este término a la mola hidatiforme¹ Por contraste, la NTG tiende a la persistencia y eventualmente a la metástasis, aunque es considerada el más curable de los tumores ginecológicos, de allí la importancia del diagnóstico temprano, siendo el marcador sérico de excelencia la hCG.

Debido a la falta de consenso para una clasificación racional de estas patologías, en el año 2000 la FIGO propuso un sistema de estadificación en base a un puntaje obtenido de acuerdo a los factores de riesgo presentes en cada paciente (eventos gestacionales previos, edad, abortos, tamaño del tumor, respuesta a la terapia, respuesta al tratamiento, número y localización de las metástasis)².

Características:

Mola hidatiforme: Se origina por el desarrollo del trofoblasto a partir de un huevo anormalmente fertilizado que presenta un exceso de cromosomas paternos. Se la categoriza en mola completa (MC) y mola parcial (MP) de acuerdo a su cariotipo, morfología e histopatología (Tabla 1). Después de su tratamiento apropiado (evacuación

o histerectomía, según el contexto clínico) alrededor del 80% de los casos remiten, persisten con títulos de hCG elevados un 20% de las MC³ y un 1,2-4% de las MP. Se evidencia enfermedad metastásica en un 4% y un 0,1% respectivamente.

Mola Invasiva: Es una MH que ha penetrado profundamente la pared uterina y/o generado metástasis, constituye un 10 a 17% del total de las molas, se encontraría presente en 2/3 de las molas que persisten con marcador elevado después de su evacuación.

Coriocarcinoma: Se origina en el 50% de los casos después de la evacuación de un embarazo molar, 25% después de un aborto, 22% después de un embarazo normal, y 3% después de un embarazo ectópico. Un tercio de los casos presentan metástasis al momento del diagnóstico, predominando aquellas originadas por vía hematogena, más frecuentemente en pulmón, vagina, hígado, cerebro y menos en intestino, riñones y bazo. A pesar de su carácter claramente maligno, presenta tasas de curación de 90-95%.

Tumor del sitio de inserción placentaria: se origina en un 95% después de embarazos a término y el resto después de un aborto o embarazo molar. Es un tumor poco frecuente y su producción de hCG es baja.

Seguimiento de ETG mediante la medición con hCG

La medición de los niveles plasmáticos de hCG y el grado con el cual éstos decaen luego de la cirugía y/o la quimioterapia, son esenciales para el manejo de las pacientes con ETG.

Después de la evacuación de un embarazo molar, la concentración de hCG debería ser monitoreada semanalmente hasta la normalización y mensualmente durante el primer año. La desaparición de hCG frecuentemente se alcanza dentro de las 8 semanas, en aproximadamente el 40% de los casos, entre las 9 y 22 semanas en el 55% y después de las 22 en el 5% de los pacientes. La curva de desaparición de hCG a lo largo del seguimiento presenta dos pendientes, la primera describe un descenso rápido, en el orden de un log/sem hasta la

CARACTERÍSTICA	MOLA COMPLETA	MOLA PARCIAL
• Cariotipo	46XX; 46XY (90%)	Triploide (90%)
• Tejido fetal o embrionario	Ausente	Presente
• Tumefacción de vellosidades	Difusa	Focal
• Hiperplasia trofoblástica	Difusa	Presente
• Escalonamiento de vellosidades	Ausente	Focal
• Inclusiones trofoblásticas del estroma	Ausente	Presente

Tabla 1. Características diferenciales de mola completa y mola parcial.

tercera semana ($hCG\ t_{1/2} = 1.8$ días); seguido de un segundo descenso lineal más lento, desde la semana 5^a a 6^a en adelante ($hCG\ t_{1/2} = 12.8$ días)⁴.

Si los niveles de hCG se mantienen estables o se incrementan, indican la presencia de enfermedad trofoblástica persistente. La decisión terapéutica en molas de evolución atípica o con enfermedad metastásica, junto al coriocarcinoma y el TSIP se sustenta por el seguimiento de los niveles de hCG como marcador bioquímico que correlaciona estrechamente con el comportamiento tumoral, no requiriendo la confirmación anátomo-patológica.

Formas moleculares de hCG y su medición

En fluidos biológicos circula una gran variedad de moléculas relacionadas a la hCG, producto de su síntesis y metabolización⁵, siendo la hCG intacta (hCGi) la forma predominante y de mayor actividad biológica (Tabla 2).

En ETG, la forma predominante de hCG presente tanto en suero como en orina es la intacta. Post evacuación, se produce un marcado descenso de hCGi con un aumento relativo de las formas “nicked” en respuesta al tratamiento⁶.

En enfermedad trofoblástica persistente (ETP) están presentes en suero y orina niveles variables de hCGi, dependiendo de la cantidad de tejido trofoblástico remanente. También se observa una alta proporción de formas “nicked” luego de la cirugía y/o quimioterapia (por metabolización de la hCGi).

En coriocarcinomas, tanto post-molares como post-gestacionales, las formas hiperglicosiladas y las formas “nicked” son las variantes predominantes en suero y en orina; también, en algunos casos de coriocarcinoma, puede detectarse una alta proporción de hCGβL.

Las isoformas de hCG tienen diferentes epitopes ó sitios antigénicos, los cuales a veces están presentes en todas las formas moleculares de la hormona y otras, son exclusivos de alguna de ellas⁷. El desarrollo de Acs. monoclonales ha aumentado la especificidad de los inmunoensayos (IEs) y según hacia qué epitope estén dirigidos, serán las formas moleculares que se puedan detectar.

Se han desarrollado métodos con capacidad para detectar sólo la hCGi, o todas las formas moleculares relacionadas a la hCG. Estos métodos en su mayoría no diferencian las formas de la hormona en cuanto a su grado de glicosilación (microheterogeneidad molecular). Actualmente existen métodos, aún no disponibles en nuestro medio, con capacidad de reconocimiento exclusivo de la H-hCG, también llamada Antígeno Trofoblástico Invasivo, cuya

medición sería de utilidad en diferenciar ETG de tipo invasiva de aquella que no lo es⁸.

El gran desafío ha sido contar con un marcador predictivo de persistencia de NTG.

Objetivo

La disponibilidad de IEs con diferente capacidad de reconocimiento de las formas moleculares de hCG nos permite determinar el porcentaje de hCG intacta. El objetivo de nuestro trabajo es demostrar la utilidad de este parámetro como predictor de persistencia en el estudio post evacuación de ETG.

Materiales y Métodos

Se midió retrospectivamente hCG Total e Intacta en 181 muestras séricas durante el diagnóstico y seguimiento post-evacuación de 19 pacientes con diagnóstico de Mola Hidatiforme (MH) 13/19, Mola Invasiva (MI) 2/19 y Coriocarcinoma (CC) 4/19. Estas pacientes se separaron en dos grupos: el primero (G1) correspondiente a aquéllas que alcanzaron valores de $hCG \leq 2$ mUI/ml durante el seguimiento (MH 1; 2; 8; 9; 11; 13; 14; 15; 16; 18; 19). El segundo grupo (G2) correspondiente a las pacientes que no resolvieron la enfermedad durante su seguimiento, y que presentaron valores de $hCG \geq 15$ mUI/ml (MH3; 10; 12; 17; MI4; 6; CC5; 7).

Se emplearon 2 IEs con diferente especificidad: hCG Stat que detecta sólo hCGi y hCG+beta que detecta hCGi, hCGn, hCGβL y βfc; Roche Elecsys 2010. Estos están estandarizados frente al mismo estándar internacional y secundario (utilizado por la empresa fabricante) Tabla 3. Se calculó el porcentaje de hCG intacta (% hCGi) en cada muestra partir de los resultados de los dos métodos.

Estadística: T-Test para muestras no apareadas. Se consideró significativa $p \leq 0.001$.

Resultados

En la Tabla 4 se muestran los resultados de hCG Total y hCG i (mUI/mL) y de %hCGi, según semana post-evacuación (SPE), correspondientes a cada muestra analizada en el seguimiento de las pacientes de los grupos G1 y G2.

En la Figura 2 se representan las curvas de seguimiento de 4 pacientes que se tomaron como ejemplo de distintas evoluciones. El gráfico A, que corresponde a MH 16, muestra el rápido descenso de la hCG total e intacta a lo largo del tiempo (8 semanas) y en barras se representa el % hCGi, que en el seguimiento alcanzó valores $< 61\%$ a partir de la 5^o semana. El gráfico B, que corresponde a MH

Moléculas relacionadas a hCG	Abreviatura	Estructura
hCG intacta PM= 36.5 kD	hCGi	Compuesta por dos subunidades: alfa y beta. Subunidad alfa: 92 aminoácidos, dos cadenas de oligosacáridos en los sitios de "unión N" mono ó biantenarios Subunidad beta: 145 aa, 6 sitios de unión de hidratos de Carbono (2 de unión "N" y 4 de unión "O"). Alta estabilidad. Máxima actividad biológica.
Subunidad alfa libre PM: 14 kD	hCG α L	92 aminoácidos, dos cadenas de oligosacáridos en los sitios de unión "N" mono ó biantenarios. Común a LH, FSH y TSH.
Subunidad beta libre PM: 23 kD	hCG β L	145 aminoácidos, 6 sitios de unión de hidratos de Carbono (2 de unión "N" y 4 de unión "O").
HCG hiperglicosilada PM: 40 kD	H-hCG	35% de su PM en hidratos de carbono. En la subunidad beta predominan grandes residuos triantenarios de unión "N" y mayor contenido de hexasacáridos en uniones "O". La subunidad alfa contiene fucosa extra en las "uniones N".
hCG "nicked" PM: 36 kD	hCGn	Forma parcialmente degradada de hCG cuya cadena beta tiene un "corte o nicking" en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
Subunidad beta libre "nicked" PM: 23 kD	hCG β Ln	Forma parcialmente degradada de la subunidad beta libre de hCG, que tiene un "corte o nicking" en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
hCG con pérdida de "βCTP". PM: 29 kD	hCG (- βCTP)	Subunidad alfa: 92 aminoácidos. Subunidad beta: aminoácidos 92-122 (el determinante "βCTP" está todo o parcialmente perdido) Pierde uniones "O" de oligosacáridos. También presenta un corte ó nicking en región del "Loop de Keutmann", sin pérdida de aminoácidos.
Fragmento beta core PM: 9.5 kD	βfc	Subunidad beta degradada, formado por 2 péptidos (β6-40 y β55-92) unidos por unión di-sulfuro. Forma relacionada a hCG mayoritaria en orina.

Tabla 2. Características de las formas moleculares de hCG¹⁶.

IE	Tipo de Ensayo	DiluciónAutom.	Rango de Trabajo (mUI/ml)	Ac de captura: Ac de marca	Especificidad	Estándar
HCG STAT	ECLIA	SI	0.5-10.000	AntihCG dimero: anticomon β 1	hCGi	3°SI 75/537
HCG+ β	ECLIA	SI	0.1-10.000	Anticomon β 2: anticomon β 1	hCGi, hCGn, hCG β L, β fc	3°SI 75/537

Tabla 3. Características de los IEs utilizados para la determinación de hCG.

14, muestra el lento descenso de la hCG total e intacta a lo largo del tiempo (28 semanas) y el % hCGi, que alcanzó valores < 61% a partir de la 17ª semana.

Tanto en MH 16 como en MH 14 se observa un descenso de %hCGi < 61% previo a la negativización de la hCG total, debido a la desaparición de hCGi por su metabolización y por la desaparición del tejido productor.

En los gráficos C y D, que corresponden a MI 6 y a CC 7 respectivamente, se muestran las variaciones de hCG total e intacta a lo largo del seguimiento (17 y 20 semanas respectivamente) y el

alto % hCGi hallado en cada muestra, que fue en todos los casos > 66%.

En la Tabla 5 se resumen los resultados de media y DS del %hCGi de las pacientes de cada grupo. En esta Tabla se observa que en las pacientes del G2 todos los % de hCGi al final del seguimiento fueron mayores a 68% y en las pacientes del G1 llegaron a %hCGi < 56%.

Al evaluar los valores de %hCGi de cada una de las muestras correspondientes a las pacientes de G1 y G2, se observa una clara diferencia entre las medias para G1 (61 +/- 25 %) y para G2 (78 +/- 7 %), $p < 0.0007$, no hallándose valores de

G1	SPE	% de hCGi intacta	hCG i	hCG Total
MH1	0	76	99466	130030
	1	73	15485	21155
	4	36	16	45
	10	43	0.86	2
MH2	0	76	3034500	4002490
	1	74	2744880	3729320
	6	80	813330	1012088
	8	68	48306	71113
	9	72	14266	19888
	10	70	822	1171
	11	55	88	159
	14	56	51	91
	18	56	26	46
	22	56	1.1	2
	MH8	-1	74	1437250
-1		76	1483440	1944315
0		72	308155	427309
1		81	8579	10622
3		63	384	606
4		59	137	232
6		52	32	61
7		56	18	32
9		55	6	11
12			ND	2
MH9		-1	98	257430
	0	100	32622	32734
	1	95	1247	1316
	5	94	65.8	70
	6	89	20	23
	7	58	8.2	14
	8	51	4.5	9
	13	42	0.84	2
MH 11	-1	98	379671	388137
	2	77	821	1065
	3	62	183	295
	4	45	76	168
	5	44	35	79
	6	39	20	51
	7	37	10	27
	8	39	6.2	16
	10	31	2.1	7
	13	13	0.5	4
	15		0.5	2
	20		0.5	<2
	22		0.5	<2
	23		0.5	<2
MH 13	0	71	14347	20081
	3	75	2088	2791
	4	91	3282	3614
	5	95	3586	3773
	6	96	4732	4941
	10	89	1539	1738
	11	73	1688	2314
	12	74	1251	1684
	13	67	733	1100
	17	44	11	25
	19	30	0.9	3
	24		0.5	<2
	MH 14	1	78	272593
4		70	1077	1547
5		74	611	831
6		76	359	472
7		68	216	320
8		64	166	260
17		41	8.1	20
19		44	7.5	17
20		57	8.5	15
26		53	4.8	9
28		50	1	2

	29 33	50	1 0.6	2 <2
MH 15	0 0 1 2 5 6 8 10 12 14 16 18 32 41	100 94 92 95 61 55 28 21 23 21 33 26	832899 269651 30274 3364 61 25 5.7 1.5 1.2 0.4 0.7 0.5 0.5 0.5	833282 286793 32759 3559 100 45 20 7 5 2 2 2 <2 <2
MH 16	0 1 5 8	100 91 61 30	777676 52098 109 0.6	778862 57233 180 2
MH 18	-1 2 4 6 7 8 9 11 12 13	98 55 46 26 23 48 16	682456 406 39 7.4 4.1 6.2 1.4 1.4 1.4	695626 742 85 29 18 13 9 <2 <2 <2
MH 19	-1 0 1 2 3 4 6 7 9 19 34	94 91 83 77 53 39 27 20 17	165002 13650 2300 865 124 30.3 4.6 2 0.9 0.5 0.5	174838 15035 2757 1120 232 78 17 10 5 <2 <2
G2	SPE	% de hCGi intacta	hCG i	hCG Total
MH3	-1 0 1 0 1 2 7 7	84 75 73 86 89 79 79 78	1114090 335591 76645 26425 5799 1423 255 191	1332165 449190 105457 30760 6547 1793 323 244
MI4	0 0 1 2 2 4 8 10 11 11	84 72 75 74 65 67 72 72 75 78	621270 125635 31341 2681 1306 1147 449 539 747 288	739565 173409 41699 3604 2283 1717 627 752 990 369
CC5	1 2 7 9 14 19 21 26 28	74 71 79 76 78 75 66 65 67	3400 3862 8149 8400 1956 47152 12095 15240 99	4603 5453 10336 11112 2512 62793 18419 23418 173

	30	70	358	508
MI 6	-1	72	76169	105497
	0	74	36532	49485
	1	78	53192	67779
	3	74	83602	112537
	5	72	34023	47440
	6	72	28481	39473
	8	66	12058	18366
	12	72	55554	77655
	12	76	43226	56636
	15	76	22758	29896
	17	85	10078	11880
CC7	0	72	26850	37196
	1	73	2891	3938
	2	76	3418	4472
	3	72	7859	10867
	4	73	45012	61936
	5	82	4223	5129
	6	81	10043	12455
	7	80	4439	5527
	8	80	5957	7411
	9	70	14409	20560
	10	80	9638	11984
	12	68	34531	51029
	13	78	13231	16929
	14	75	24117	32162
20	74	54101	72953	
MH 10	-1	90	69433	76722
	1	71	5225	7376
	3	81	3205	3980
	6	95	8020	8486
	7	87	7404	8466
	8	96	7878	8179
	10	70	2768	3951
	13	71	217	304
	14	72	145	201
	15	68	48	70
	16	68	33	49
MH 12	1	100	172631	166346
	2	92	15321	16733
	3	99	2962	2978
	4	86	983	1141
	5	82	490	601
MH 12 (Cont)	7	86	148	172
	8	79	82	104
	10	92	43	47
	11	76	11	15
	13	100	5	5
15	67	2.7	4	
MH 17	0	84	448734	532867
	0	84	15158	18059
	5	98	3815	3897
	9	96	5129	5353
	11	82	972	1179
	12	90	618	683
	13	84	596	708
	14	82	425	521
	15	87	418	482
	16	89	362	409
	17	88	439	499
	18	78	564	727
	21	97	301	310
	22	85	155	183
	25	89	33	37
	26	87	37	42
	27	90	28	31

Tabla 4. Resultados de hCG Total y hCG i (mUI/mL), %hCGi según semana post-evacuación (SPE), correspondientes a cada muestra analizada en el seguimiento de las pacientes de los grupos G1 y G2. Las celdas sombreadas corresponden a % hCGi < 61%.

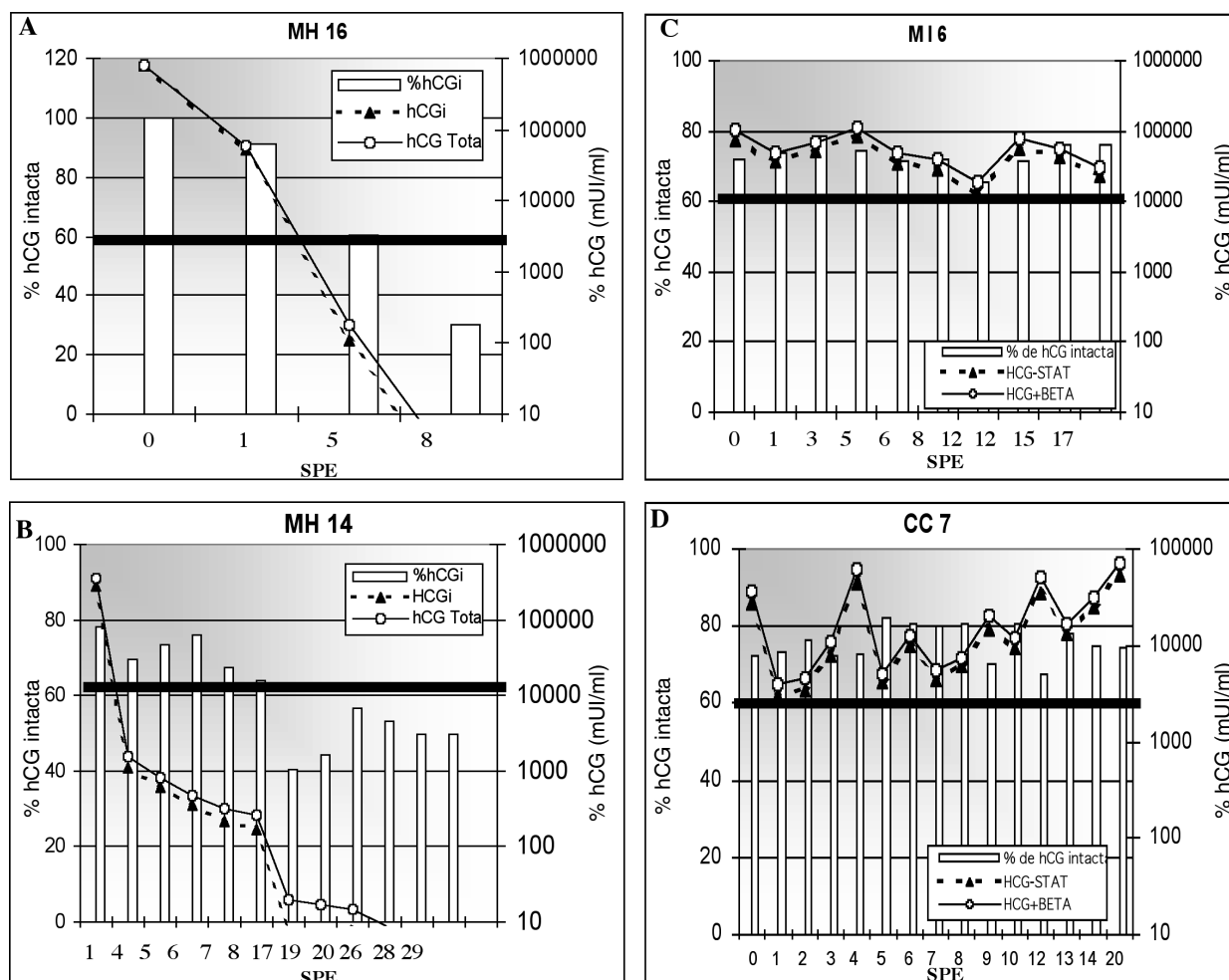


Figura 2: A: Evolución de la MH 16 que resuelve la ETG en 8 semanas con un descenso del % hCGi a valores < 61% en la semana 5 post evacuación. B: Evolución de la MH 14 que resuelve la ETG recién a las 28 semanas con un descenso del % hCGi a valores < 61% en la semana 17 post evacuación. C: Evolución de la MI 6 que no resuelve la ETG y presenta % hCGi entre 66 y 85%. D: Evolución del CC 7 que presenta % hCGi entre 68 y 81%. La línea horizontal verde representa el valor de corte de 61% de hCGi.

%hCGi < 61% en ninguna muestra correspondiente al G2 (Figura 2). Por lo que un valor de %hCGi > 61% sería indicativo de presencia de tejido trofoblástico remanente.

Discusión

En ETG las diferencias en la composición de las formas moleculares asociadas a hCG en las distintas etapas del seguimiento de las pacientes, hace que cada muestra en particular sea diferente de las demás. En algunas pacientes, esto se debería a la desaparición del tejido productor de hCG en respuesta al tratamiento, al clivaje y a la disociación de hCG circulante durante su metabolización. En otras pacientes se debería a la persistencia de tejido trofoblástico y al cambio de composición de las formas en respuesta a los diferentes tratamientos a los que son sometidos.

Ninguno de los métodos comerciales para la medición de hCG cuenta con el aval de la FDA (Food and Drugs Administration) para otras aplicaciones que no sean las relacionadas al embarazo normal, aunque son igualmente utilizados como marcador oncológico en el diagnóstico y seguimiento de ETG⁹. El requisito que debe cumplir un inmunoensayo para su empleo como marcador oncológico en esta enfermedad es que posea la capacidad de detectar todas las formas moleculares de la hCG¹⁰. De los 2 IEs. utilizados en este trabajo, este requisito es cumplido solamente por el método hCG + beta.

Los niveles de hCG total (medidos con hCG + beta) en el momento del diagnóstico son marcadamente elevados, y éstos descienden luego de la evacuación en las MH con buena evolución. En los casos de pacientes con persistencia, una

relativa mayor cantidad de hCGi sería secretada por células trofoblásticas remanentes. Esta producción de hCGi no se evidenciaría en el resultado de hCG total debido a la simultánea metabolización de la hormona. En este período, la demostración de un cambio en la composición de las formas moleculares en circulación, con un aumento relativo de hCGi, podría ser de utilidad para tomar una decisión terapéutica en caso de persistencia.

En nuestro trabajo, al determinar el % de hCGi en las muestras evaluadas, logramos poner en evidencia esos cambios relativos que no se manifestaron al medir la hCG con un método que detecta todas las formas moleculares.

En el G1, las 11 MH estudiadas alcanzaron valores de negativización de hCG total entre las semanas 8 y 28 post evacuación, 3 de ellas (MH 2, MH 13 y MH 14), negativizaron recién a las semanas 22, 24 y 28 respectivamente. En estas pacientes los % de hCGi nos hubieran permitido predecir la buena evolución de las mismas, ya que presentaron valores de %hCGi < 61% a las 10, 17 y 17 semanas respectivamente.

Algunos autores han referido que un valor de hCG total ≤ 100 mUI/mL sería predictor de buen pronóstico en estas situaciones⁵. En este grupo de pacientes ponemos en evidencia que con valores > 100 y de hasta 1170 mUI/mL, con la determinación del % hCGi se puede pronosticar buena evolución.

En el G2 se observa en todas las muestras de las 8 pacientes que el % hCGi fue > 61% (65-100%). Esto demuestra la persistencia de la enfermedad, aun en pacientes (MH 10, MH 12, MH 17) con valores de hCG Total de alrededor de 100 mUI/mL en semanas 15, 8 y 25 respectivamente.

En la literatura se han discutido diferentes indicadores de riesgo para un diagnóstico precoz de NTG. Ellos incluyen marcadores clínicos como por ejemplo el aumento del tamaño de útero respecto a la edad gestacional, diagnóstico por imágenes¹¹ y marcadores bioquímicos. Dentro de estos últimos se han propuestos diferentes parámetros por ejemplo: evaluación de los niveles de hCG post-evacuación¹², comparación de los niveles de hCG en curvas de regresión de pacientes con bajo riesgo de persistencia¹³, medición de hCG total, hCG β L, hCG α y sus cocientes¹⁴ y medición del bfc. Este último se ha propuesto como posible marcador precoz de persistencia¹⁵.

Las objeciones a estos trabajos en términos generales serían que las curvas de decaimiento son método dependiente por lo cual los valores de hCG no son extrapolables a cualquier método y

dada la baja incidencia de estos tumores es difícil obtener curvas propias. A su vez las determinaciones de hCG β L, hCG α L o el bfc no son métodos disponibles en la actualidad en el laboratorio clínico.

Conclusiones

A partir de nuestros resultados, se concluye que un % hCGi mayor de 61%, es predictivo de persistencia de enfermedad trofoblástica, siendo un parámetro útil para evaluar la evolución de esta enfermedad.

Con la medición simultánea de hCG total e hCGi en un mismo autoanализador obtuvimos este nuevo indicador de riesgo de persistencia de ETG (%hCGi) que aporta más información que la medición aislada de hCG total y está disponible para el laboratorio clínico.

Referencias Bibliográficas

1. Smith HO, Kohorn EI, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic diseases. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(4):661-84
2. Kohorn E. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002;47(6):445-50
3. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47(5):347-54
4. Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, Thomas MC. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(3):787-92
5. Página de internet Centro de Referencia USA. www.hcglab.com
6. Stenman, UH, Unkila-Kallio L, Kohonen J, Alfthan H. Immunoprocudures for detecting human chorionic gonadotropin: clinical aspects and doping control. *Clin Chem* 1997;3(7):1293-8
7. Cole LA, Seifer DB, Kardana A, Braunstein GD. Selecting human chorionic gonadotropin immunoassays: Consideration of cross-reacting molecules in first-trimester pregnancy serum and urine. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1580-6
8. Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A pre-malignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 (5):1254-9

% hCG INTACTA

		Inicial	Final	Media	DS	Media de Medias de cada grupo	DS de medias de cada grupo
G1	MH1	76	43	57	23	61*	10
	MH2	76	56	64	10		
	MH8	74	55	66	11		
	MH9	98	42	78	24		
	MH11	98	13	49	24		
	MH13	71	30	73	21		
	MH14	78	50	60	13		
	MH15	100	26	54	33		
	MH16	100	30	70	32		
	MH18	98	16	44	28		
MH19	94	17	56	31			
G2	MI4	84	78	72	3	78*	7
	MI6	72	85	74	5		
	CC5	74	70	71	7		
	CC7	72	74	76	5		
	MH3	84	78	79	6		
	MH10	90	68	79	11		
	MH12	100	76	88	9		
	MH17	84	90	88	6		

Tabla 5. Resumen de los resultados de %hCGi al inicio, al final del seguimiento, Media y DS para cada paciente y las medias y DS grupales. *p = 0.0008

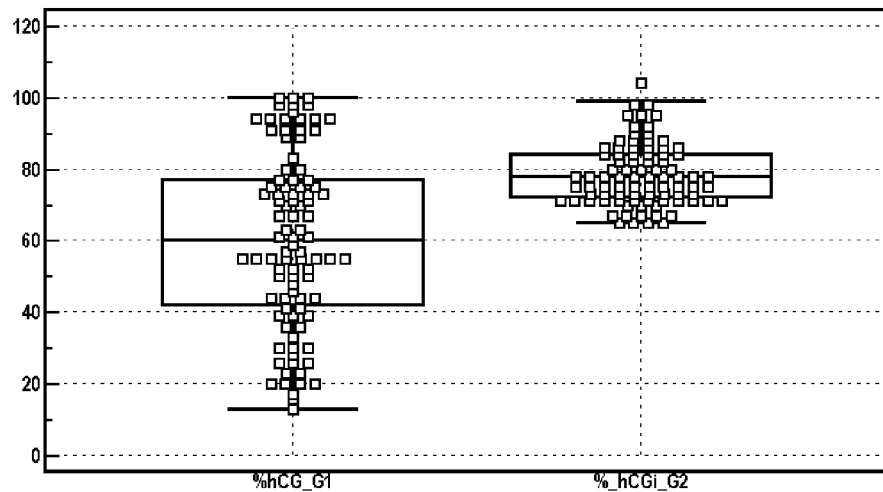


Figura 2. Representación gráfica de todos los resultados de los % hCGi (mediana y percentilos 25 y 75), obtenidos para todas las pacientes de G1 y G2. (G1: Mediana=60; G2: Mediana=78)

9. Cole LA, Shahabi S, Butler SA, Mitchell H, Newlands ES, Behrman HR, Verrill HL. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic disease. *Clin Chem* 2001; 47:308-15
10. Filgueira EE, Pessacq MT, Saavedra MS, Schweizer JR, Portillo MI, Calcagno ML, Fenili CA. *Acta Biochim Clin Latinoam* 2006;40(2):187-96
11. Kohorn EI, Mc Carth S, Taylor KJW. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia the role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Reproduction Medicine* 1998;43:14-20
12. Wolfberg A, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548-52
13. Van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP; ten Kate-Booij MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first line single agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 2006;24(1):52-8
14. Van Trommel NE, Sweep FCGJ, Schijf CPT, Massuger LFAG, Thomas CMG. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnosis accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG (alpha) and (beta) subunits and their ratios. *Eur J Endocrinol* 2005;153(4):565-75
15. Okamoto T, Matsuo K, Osawa M, Suzuki H. Human chorionic gonadotrophin (hCG) β -core fragment is produced by degradation of hCG or free hCG β in gestational trophoblastic tumors: a possible marker for early detection of persistent postmolar gestational trophoblastic disease. *J Endocrinol* 2001;171:435-43
16. Saavedra MS, Filgueira EE, Pessacq MT, Schweizer JR, Calcagno ML, Fenili CA. Formas moleculares de Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). Impacto en su medicion. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2004; 41(1):27-45