

11217  
144  
2eg



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES Y POSGRADO  
HOSP. GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
S. S. A.

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA NEOPLASIA  
TROFOBlastica MALIGNA EN EL HOSPITAL GENERAL :  
" DR. MANUEL GEA GONZALEZ "  
DURANTE LOS ULTIMOS DIEZ AÑOS

## TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A :

**DR. JOSE GABRIEL SANCHEZ CONSUEGRA**

DIRECTOR DE TESIS :

DR. CARLOS RICALDE BAS

ASESOR DE TESIS :

DR. RAMON ESQUIVEL HERRERA

MEXICO, D. F.

ENERO 1991



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INDICE :

I.	ANTECEDENTES	1
	1. INTRODUCCION	1
	2. HISTORIA	1
	3. CLASIFICACION	2
	4. DEFINICION	5
	5. HISTOPATOLOGIA	5
	6. EPIDEMIOLOGIA	8
	7. DIAGNOSTICO	10
	8. TRATAMIENTO	11
II.	MARCO TEORICO	12
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
IV.	JUSTIFICACION	13
V.	OBJETIVOS	14
VI.	MATERIAL Y METODO	14
VII.	RESULTADOS	16
VIII.	DISCUSION	33
IX.	CONCLUSIONES	36
X.	BIBLIOGRAFIA	38

## I. ANTECEDENTES :

### 1. INTRODUCCION.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), pertenece a un grupo de patologías gineco-obstétricas de las que se conoce poco su patogénesis. No obstante, la mortalidad es rara - y la morbilidad baja, si se llevan a cabo los principios adecuados para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. (1).

Es de vital importancia el conocimiento de esta patología debido a la relación estrecha entre el embarazo molar y el coriocarcinoma. La captación de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional debe tener un enfoque multidisciplinario basado en la actitud clínica e investigativa en forma integral con las esferas: endocrinológica, oncológica, genética, hematológica, cardiovascular y pulmonar, con el fin de realizar - un manejo adecuado y oportuno para con las pacientes. (2).

### 2. HISTORIA.

Hipócrates fué quien describió inicialmente esta patología mencionando las características del tejido expulsado. Posteriormente en 1827 Boisin, describe en sus publicaciones el origen coriónico; Sanger en 1889, sugiere el origen a partir de la decidua; en 1894 Gottschalk postula que el coriocarcinoma es un tumor de origen fetal. (3).

Marchand en 1895, demuestra que estos tumores originados del epitelio coriónico se componen de células de cito y sincitiotrofoblasto y reconoce que ocasionalmente hay formas que no encajan dentro de las modalidades de mola hidatiforme, mola invasora o coriocarcinoma y las denomina coriocarcinoma atípico. (4).

En 1903 Teacher, realiza un estudio sobre tumores trofoblásticos definiendo se espectro de origen uterino. En 1910, Ewing divide el corioepitelioma de Marchand en corioadenoma -

destruens y coriocarcinoma; y el corioepitelioma atípico en en dometritis sincitial y el sincitioma. (5).

Ascheim y Zondek en 1927, mencionan los estudios sobre los niveles de hGC obtenidos en plasma y orina de estas pacientes. En 1940 Herting, refiere que el origen del embarazo molar está condicionado por las vellosidades placentarias con vasculatura deficiente. Edmon posteriormente, describe los cambios hidrópicos en las dos terceras partes de los abortos estudiados. (6)

En 1956 Li y Hertz, descubren la aplicación terapéutica -- del metotrexate en el coriocarcinoma metastásico, siendo ésta, la primera evidencia de quimioterapia en enfermedades malignas. Novak en 1954, descarta el término endometritis sincitial por considerarlo un residuo del postparto, postaborto o postmolar. En 1957 Prawirohardjo, señala el potencial maligno y letal del coriocarcinoma destruens. (7).

En 1961 Hertz, establece la interrelación de la mola hidatiforme, mola invasora y coriocarcinoma. En 1972 Gottesfeld, -- describe los aspectos sonográficos del embarazo molar. En este mismo año Kobayashi establece los criterios diagnósticos ultrasonográficos de la mola hidatiforme. (8).

En 1977 Morrow, propone la curva de cuantificación de hGC, subunidad Beta para establecer criterios de riesgo y persistencia. En este periodo Schlaerth, calcula la tasa de hGC sérica semanal postmolar. De 1977 a 1982 Vassilokos, Szulman y Jacobs sugieren la existencia de dos tipos molas desde el punto de -- vista morfológico y citogenético. (9).

### 3. CLASIFICACION.

La clasificación de la NTG. ha sufrido diversos cambios a lo largo de la historia de esta patología. Antes se agrupaban las entidades constituyentes de la enfermedad como formas distintas, actualmente se conoce que hacen parte de un sólo proceso biológico. (10).

Durante las dos últimas décadas se han propuesto diversos sistemas de clasificación basándose en los aspectos morfológicos, histopatológicos y comportamiento clínico. Prawirohardjo y cols., realizan una clasificación la cual es adoptada en Singapur desde 1966, está incluye: mola hidatiforme, coriocarcinoma vellosa y coriocarcinoma avelloso. (11).

En 1970 Hammond, propone una clasificación de la NTG. en base a su comportamiento clínico, teniendo en consideración - la duración de la enfermedad y los factores que causaron resistencia a la quimioterapia. La subdividió en bajo y alto riesgo: 1. No metastásica (confinada a útero) y 2. Metastásica (fuera del útero). (12, 13).

En la Universidad de Hong-Kong en 1970, se adopta una clasificación que fue establecida en base a una encuesta realizada en la Sociedad Internacional para estudio de Neoplasias -- trofoblásticas. Se basa en la relación de hallazgos morfológicos de la enfermedad, comportamiento clínico, factores de riesgo y de pronóstico. Dicha clasificación propone: (14,15)  
Estadio 0: Embarazo molar de bajo y alto riesgo.  
Estadio I: Enfermedad no metastásica. (confinada a útero).  
Estadio II: Enfermedad metastásica:

- a) pelvis y vagina.      b) pulmón.
- c) cerebro, hígado, riñón, a. gastrointestinal.

Driscoll clasifica la NTG según el grado de hiperplasia:  
I. Hiperplasia mínima, trofoblasto bien diferenciado.  
II. Hiperplasia moderada, trofoblasto moderadamente diferenc.  
III Hiperplasia severa, trofoblasto indiferenciado.

En 1974 Hilges, propone la clasificación de NTG que prevalece en forma general: mola hidatiforme, mola invasora y coriocarcinoma. Enfatizando que pertenecen a un mismo proceso biológico. (16, 17).

La clasificación clínica de la NTG que prevalece es:

I. BENIGNA:

- a) Mola hidatiforme.
- b) Degeneración molar.
- c) Velloidades hidrópicas.

II. MALIGNA:

A. NO METASTASICA:

- a) Mola persistente.
- b) Mola invasora.
- c) Coriocarcinoma.

B. METASTASICA:

	EVOLUCION	HGC.	METASTASIS	QUIMIO.
a)	Bajo riesgo -4 meses	-100000U	vagina/pulmón	NO.
b)	Alto riesgo +4 meses	+100000U	hígado/cerebro	SI.

Para determinar criterios de alto riesgo se toman en cuenta:

1. Tamaño uterino mayor para la amenorrea.
2. Titulación de hGC en orina de 24 hrs. mayor a 100000 UI/ml. ó mayor a 40000 mUI/ml. en plasma. (fracción Beta).
3. Tiempo de evolución mayor a 4 meses.
4. Quimioterapia previa.
5. Existencia de matástasis a cerebro o hígado.
6. Embarazo molar previo.
7. Quistes tecalutefínicos mayor a 8 cms. de diámetro.
8. Edad materna mayor a 35 años.
9. Otros: toxemia, hipertiroidismo, embolismo trofoblástico, -- factor Rh negativo con grupos AB o B., CID. (19).

Según la OMS. la clasificación es:

1. Mola hidatiforme: completa y parcial.
2. Mola invasora.
3. Coriocarcinoma gestacional.
4. Tumor trofoblástico del sitio placentario.

La FIGO estadifica la NTG en cuatro etapas:

- Etapas I Tumor confinado a cuerpo uterino.
- Etapas II Tumor extrauterino. (limitado a órganos genitales).
- Etapas III Tumor con extensión pulmonar.
- Etapas IV Tumor con metástasis a otros sitios.

#### 4. DEFINICION.

La Neoplasia trofoblástica gestacional está constituida por un espectro de trastornos de las células trofoblásticas. El calificativo de gestacional se aplica para diferenciarlo del coriocarcinoma primario de ovario.

La NTG se refiere a las alteraciones tanto benignas como malignas de aloinjertos trofoblásticos profetaivos que incluyen mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma y tumor del sitio placentario. (15, 20).

En sí, la patología se refiere a la proliferación anormal o atípica de las células de Langhans y sinciciales con degeneración vascular de las vellosidades coriales. Es la presencia de un tejido genéticamente y antigénicamente extraño, en los tejidos maternos. (19, 20).

#### 5. HISTOPATOLOGIA.

La MOLA HIDATIFORME está caracterizada macroscópicamente como una masa de estructuras quísticas translúcidas, que guardan semejanza con un "racimo de uvas". Los lóculos individuales varían en tamaño desde microscópico hasta 3 cms. de diámetro. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de tumefacción-hidrópica de las vellosidades coriónicas, concomitante con grado variable de proliferación neoplásica del trofoblasto, hay edema edematoso y mixomatoso laxo revestido de epitelio coriónico que consiste en cito y sincitiotrofoblasto, vascularización nula o inadecuada de las vellosidades coriónicas con grados variables de hiperplasia y maduración del epitelio coriónico de revestimiento. (20).

Se estima que la mola hidatiforme aparece como consecuencia de interferencia con la meiosis, alteración de la ovulación, -- prolongación de la fase folicular, inadecuada fase luteínica y por tanto la producción de óvulos defectuosos, sin núcleo. (21).

Morfológicamente la mola puede ser: completa o parcial.



#### A. Completa:

Corresponde a la tumefacción hidrópica total de las vellosidades con pérdida de la vascularización, tapizadas de tejido conjuntivo mesenquimal en maduración, autólisis y reabsorción fetal antes del inicio de la circulación feto-placentaria. La tumefacción es universal dando la apariencia conocida como "racimo de uvas". Es la forma más común, representa un 67%. (22).

#### Citogenética:

Contienen una dotación diploide de cromosomas paternos, lo cual fué observado por los genetistas con las técnicas de bandas Q de tinción cromosómica, en la cual no se hallaron cromosomas maternos. (22, 23). Actualmente, según la teoría androgénica, se acepta que la mola completa con cariotipo 46,XX se produce por fertilización de un óvulo vacío por un esperma haploide 23,X que se duplica para dar una dotación de 46,XX. (24).

Sin embargo, hay una forma de mola la cual tiene un cariotipo 46,XY (heterocigótico) lo cual esta dado cuando se fertiliza un óvulo vacío por dos espermias que contienen una dotación cromosómica de 23,X uno y 23,Y el otro. Teoría dispérmica. (25).

La mola completa es precursor de coriocarcinoma en un 3%, y un 15% puede complicarse a mola invasiva. (26).

#### B. Parcial: (embrionada o fetiforme)

Su incidencia es de 25%. La degeneración hidrópica ocurre después que se ha completado la formación de la placenta y se limita a un área de las vellosidades, podemos observar al amnios las vellosidades y al embrión. La alteración primaria es controversial, pudiera ser el trofoblasto o el óvulo alterado. (27).

#### Citogenética:

Las investigaciones por análisis cromosómico con bandas Q y C y de antígeno HLA, han señalado una dotación haploide supernumeraria de 23 cromosomas en un 80% de los casos, pudiendo ser aportados por cualquiera de los progenitores. (28).

La triploidia resulta de la fertilización de un óvulo por un espermatozoides con dotación de 46,XY error en la primera división meiótica paterna. La hiperplasia esta confinada al sincitiotrofoblasto. Existe el riesgo de complicaciones proliferativas o invasivas en este tipo. (29).

La MOLA INVASORA es la proliferación anormal del trofoblasto de su lugar de implantación, en un estadio intermedio entre la mola benigna y el coriocarcinoma. Mal llamado coriocarcinoma destruens. Generalmente invade al miometrio, pero puede haber embolización a órganos como: vagina, ligamento ancho parametrios o peritoneo, también afecta a distancia: pulmones cerebro e hígado. Progresa a menudo, pero suele experimentar regresión espontánea. Su incidencia es de 1 al 9% de toda la patología trofoblástica. (30, 31, 32, 33).

Microscópicamente, el epitelio de las vellosidades es notablemente hiperplásico y algo atípico, con proliferación de componentes cúbicos y sincitiales. Macroscópicamente, los hallazgos son variables, dependen del grado de invasión y van desde hemorragias focales en el miometrio a grandes lesiones-cavitarias que comprometen todo el espesor del mismo y perforan la pared uterina llegando a invadir los parametrios. (30).

El CORIOCARCINOMA, es una neoplasia embrionaria maligna o tumor epitelial maligno, muy agresivo con proliferación de células del cito y sincitiotrofoblasto con ausencia de vellosidades coriales, con tendencia al crecimiento rápido e invasivo.- Hay predominio del citotrofoblasto. Microscópicamente se caracteriza por penetración trofoblástica al miometrio y a vasos causando hemorragia y necrosis. Macroscópicamente se presenta como una masa blanda, amarillenta, friable con focos de necrosis e isquemia y reblandecimiento quístico y hemorragia. (34).

Las metástasis se hacen por vía hematogena, es muy rara la vía linfática. Los sitios más afectados son: pulmón (75%), vagina (50%), el resto: ovarios, vulva, hígado y cerebro. (15).

Aproximadamente un 52% de los casos, siguen a la expulsión de una mola, un 20% postaborto, un 25% postparto y un 3% posterior a un embarazo ectópico o como componente de un teratoma - ovárico. (26,35).

La relación entre la mola y el coriocarcinoma, es reflejada en la epidemiología, distribución geográfica y tendencia familiar. El riesgo de coriocarcinoma aumenta tras la aparición de un embarazo molar. (37).

#### 6. EPIDEMIOLOGIA.

El riesgo de embarazo molar aumenta después de los 40 años habiendo informes acerca de la incidencia de molas en pacientes menores de 20 años. Slocumb y cols. sugieren que las pacientes jóvenes corren sustancialmente mayor riesgo. No obstante, el incremento observado en estas pacientes de mayor edad es mucho más dramático y es posible que el pico de mujeres sea debido a una sobrecomunicación selectiva de molas. (37).

La asociación descrita de la paridad con la incidencia de la mola hidatiforme, es probablemente una consecuencia indirecta del efecto de la edad materna. Algunos autores no consideran que la paridad tenga relación con la incidencia. (38).

Se ha descrito una incidencia mayor para las pacientes con grupos sanguíneos A, y una menor para aquellas con grupo O. Se consideran de peor pronóstico las pacientes con grupos AB y B. con factor Rh negativo. (39).

En Asia, se ha observado que el nivel socioeconómico está relacionado con la incidencia del embarazo molar, atañéndolo a una inadecuada nutrición. La aparición de un embarazo molar incrementa la posibilidad de tener otro igual. Esta frecuencia esta en un 0.5 a 2%. Algunas pacientes han referido haber padecido cinco o más molas. (40).

El riesgo de NTG puede estar unido a gemelaridad. DeGeorge comunicó cuatro molas en 898 embarazos gemelares. La Vecchia describió una mola seguida de coriocarcinoma en gemelos homocig

gotos, lo cual sugiere una susceptibilidad genética en algunas pacientes, influenciadas quizás por el medio. (41, 42). Ambani describe tres familias en las que se relaciona con miembros cercanos entre ellas: 1) paciente con dos molas y una hermana con una mola y tres abortos y una prima con una mola, 2) paciente con tres molas, una hermana con mola y esterilidad posterior, y 3) paciente con tres molas, una hermana con dos molas y un coriocarcinoma, y otra hermana con una mola. -

En algunos casos de NTG los ovarios muestran evidencia de quistes tecalutefínicos. Curry y cols. denotan crecimiento en un 20% de las pacientes, con diámetros de 5 a 15 cms. La aparición de estos quistes es variable, ya que se pueden presentar en el puerperio postmolar. Esta alteración es reflejo de los niveles de HGC, una vez se evacúa el embarazo molar, los quistes involucionan sin requerir tratamiento alguno. Curry encontró más tendencia a la malignidad en presencia de quistes. (43,44,45).

La incidencia de NTG se expresa en relación con el número total de embarazos reportados en una comunidad, muchas de las tablas de incidencia están basadas en la experiencia de un hospital. (46). En países occidentales ocurre en 1:2500 embarazos. En México, Márquez Monter en 1963, informa la incidencia de 1:200 embarazos en el Hospital General de México, (47) Mc.Gregor (IMSS) informa una incidencia de 1:603, en el Hospital de la Mujer es de 1:320 embarazos, en el INPer la relación es de 1:370, y Zárate informa (IMSS) 1:710. (47).

En Colombia la incidencia es de 1:308, Brasil (Fernández) 1:1071, y en Chile (Cabrera) 1:829. (15,20). En USA. la incidencia promedio es de 1:115. En Nueva York la tasa es de 1:1700, en Honolulu 1:1326. En Francia (Brenden) 1:500. En Asia y Nigeria se estima de 1:200. En China 1:100, en Indonesia 1:85 y en Formosa 1:62 embarazos. (20).

En Filipina (Acosta) estima 1:200 y en la India 1:160. En Taiwan (Wei) 1:120 embarazos. En Australia la tasa es de 1:820. (37). El coriocarcinoma es más raro que la mola hidatiforme, con un cuadro epidemiológico similar, y se asocia a molas persistentes. (43). En los países occidentales se estima una frecuencia de 1:10,000 a 1:70,000 embarazos. En Asia es de 1:250 a 1:6,000, en Singapur se reporta 1:4,298, con un riesgo 26 veces mayor en mujeres mayores de 45 años. En USA. la incidencia es de 1:20,000 embarazos. (49,50). Una de cada 30 molas hidatiforme se transforman en coriocarcinoma. --

#### 7. DIAGNOSTICO.

El cuadro clínico del embarazo molar es variado, está caracterizado por: hemorragia uterina en la primera mitad del embarazo, crecimiento uterino anormal, hiperemesis gravídica, quistes tekalutefínicos, expulsión de vesículas, ausencia de partes fetales y de FCF. En el USG. se puede observar una imagen en "copos de nieve" o en "panal de abejas". La cuantificación de hGCH en orina se reporta por encima de 100,000 UI/ml. Si en una paciente postmolar, observamos reaparición del sangrado uterino, subinvolución uterina, persistencia de quistes tekalutefínicos y curva anormal de regresión de la HGC debemos pensar en un coriocarcinoma, descartando entonces la presencia de metástasis a nivel pulmonar, cerebro, hígado y vagina.

En caso de retención de tejido molar con elevación continua de hGCH ocho semanas postevacuación molar, sangrado uterino continuo, presencia de quistes y subinvolución uterina, se descartará la posibilidad de mola persistente.

## 8. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la MOLA HIDATIFORME tiene dos objetivos: 1) la evacuación uterina mediante inducción con oxitocina o el uso de prostaglandinas, o por legrado por aspiración. 2) seguimiento estricto para descartar malignidad, el cual incluye una buena exploración física, seguimiento hormonal (hGCH) y el control de la fertilidad mínimo durante un año.

En el CORIOCARCINOMA, además se deberá aplicar quimioterapia, ante lo cual se administran sólo o combinados, dentro de los cuales tenemos: Metotrexate, Actinomicina-D, 5-FU., Citrovorum, y Etopósido.

En el caso de MOLA PERSISTENTE, se dará quimioterapia por ciclos, y al 3er. día se realizará dilatación y legrado. Se valorará la histerectomía en aquellas pacientes mayores a 40 años con paridad satisfecha.

Dentro de las indicaciones para la quimioterapia tenemos: 1) curva de regresión de hGCH anormal (elevación de la titulación en dos semanas consecutivas o meseta durante tres o más - semanas consecutivas), 2) presencia de metástasis, 3) hemorragia uterina continua, 4) diagnóstico de coriocarcinoma o mola invasora, y 5) paciente de alto riesgo que no pueda ser seguida.

Las indicaciones para el cambio de agente incluyen: 1) meseta persistente en los niveles de hGCH, 2) re-elevación de la hGCH, 3) aparición de nuevas metástasis, 4) aumento en el tamaño de metástasis antiguas, y 5) toxicidad excesiva por la droga.

La guía de toxicidad por quimioterapia incluye: leucocitos - 2500, PMN. - 1500, plaquetas -100,000, y TSGO - 50.

## II. MARCO TEORICO.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional tiene características particulares que la diferencian de otras neoplasias.- El trofoblasto produce grandes cantidades de hGC, la cual puede ser utilizada como marcador para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. (15,19).

La necesidad de un control adecuado de esta patología se desprende del hecho que un 15% de las pacientes con embarazo molar desarrollan la forma maligna. (15).

A pesar de las investigaciones realizadas, aún quedan muchas interrogantes al respecto: ¿Por qué son estos tumores sensibles de manera única a la quimioterapia y otros --no?, ¿Por qué algunas pacientes son capaces de concebir --otra vez sin que ocurra mola y otras no?, ¿Cuál será la mejor forma de localizar estos tumores cuando están ocultos y asintomáticos?. (15,19).

Varios autores han profundizado sus estudios en esta patología, han realizado investigaciones para normar criterio de manejo, tratamiento y seguimiento. Szulman, brinda información importante sobre la anatomopatología y etiología del embarazo molar. Tyrey actualiza el punto de vista endocrinológico y sugiere esquemas de seguimiento y vigilancia hormonal de estas enfermedades. (15).

Cuando se cuenta con un centro de atención de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional en donde se ofrezca una vigilancia hormonal y quimioterapia oportuna, el pronóstico mejora dramáticamente y la curación alcanza prácticamente el total de los casos. (19).

Como es natural, una vez identificado el problema los progresos acerca de éste, empiezan a crecer, a pesar de las varias interrogantes sin responder. Por lo tanto se debe -

normar el tipo de manejo para esta patología agresiva, individualizando para cada paciente, y por ende, si no prevenir, lograr mejor manejo pronóstico en base a un buen tratamiento y seguimiento adecuado. (15,19).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1) Cúal es la frecuencia de la NTG maligna en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital General: "Dr. Manuel Gea - González" ?.

2) Fué adecuado el control de las pacientes con NTG maligna en términos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento post evacuación ?.

### IV. JUSTIFICACION.

Debido a que la población que se atiende en el Hospital - corresponde a alto riesgo para presentar esta patología, presupone esto una mayor incidencia de la NTG, por lo cual se debe implementar un protocolo de manejo para ello. Basados en un sistema apropiado de detección, tratamiento y control post evacuación.

Es bien sabido que este tipo de estudios plantea dificultades debido a la falta de uniformidad en lo referente a criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Por tal motivo se debe realizar un estudio que nos permita conocer la magnitud real del problema y determinar cual fué el manejo ofrecido a las pacientes y de acuerdo a los resultados, promover y mejorar dicha atención, normando los procedimientos a seguir en cada caso.

Con este estudio unificaríamos criterios en nuestro servicio, y se daría una mejor atención a nuestras pacientes.



## V. OBJETIVOS.

1. Conocer la frecuencia de NTG maligna en el Hospital durante los últimos diez años, pretendiendo determinar y comparar - nuestra frecuencia con la literatura nacional e internacional.
2. Evaluar el tipo de tratamiento y manejo posterior establecido en cada una de las pacientes.
3. Describir el perfil epidemiológico de las pacientes.

## VI. MATERIAL Y METODO.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal, en el Hospital General: "Dr. Manuel Gea.-González", incluyendo pacientes atendidas durante 1980 a 1989.-

De un total de 38,445 pacientes obstétricas; que ingresaron al servicio, se analizaron 180 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Del total de expedientes, hubo que excluir 12 casos debido a que no cumplían con los requisitos para inclusión, resultando una muestra final de 168 casos.

Universo de estudio: expedientes de pacientes con NTG maligna atendidas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital.

Tamaño de la muestra: consistió en la revisión de todos -- los expedientes de las pacientes con NTG atendidas durante los últimos diez años.

Criterios de inclusión: el estudio cobijaba todos aquellos expedientes completos de las pacientes que recibieron atención en el Hospital y que contaran con reporte histopatológico que corroborara el diagnóstico.

No hubo criterios de exclusión.

Hubo eliminación de los expedientes incompletos. Dentro de las variables dependientes tenemos: edad gestacional por FUM., tiempo de evolución, niveles de hCG., series radiológicas, fondo uterino, sintomatología, tratamiento instaurado, tipo de morfología y USG.

Las variables independientes incluían: edad, paridad, nivel socioeconómico y estado nutricional.

En base a las variables mencionadas se valorará el seguimiento postmolar, así como el diagnóstico y tratamiento instaurados.

En la validación de datos se usarán medidas de tendencia central y dispersión, razones y proporciones.

La presentación de resultados será en tablas y gráficas.

Consideraciones éticas: De acuerdo al Título segundo capítulo I fracción I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, se considera una investigación sin riesgo, ya que sólo se consultarán expedientes y no se evaluarán pacientes.

## VII. RESULTADOS.

Del análisis de los 168 casos de NTG, los resultados fueron:  
**FRECUENCIA:**

La frecuencia encontrada en el Hospital fue de 1:228 y 1:1950 casos en sus formas benigna y maligna respectivamente. De los - 20 casos de NTG maligna detectados, 18 cursaron con clase no metastásica (90%) y 2 casos con clase metastásica (10%).

El número de ingresos varió entre 2930 (1980) y 4729 (1986) pacientes obstétricas. Los casos de NTG variaron entre 9 y 30,- en 1981 y 1989 respectivamente.

(Ver gráfica No. 1)

### NIVEL SOCIOECONOMICO:

El nivel socioeconómico más afectado fué el bajo, representado por 85 pacientes (51%), seguido del nivel medio con 47 pacientes (28%), no se consignó en 36 pacientes (21%).

Ver gráfica No. 2.

### EDAD MATERNA:

La mayor frecuencia se encontró en el grupo etáreo de 20 a 30 años (45%), un 26% correspondió a menores de 20 años, un 18% entre 30 - 40 años, y un 11% en pacientes mayores a 40 años.

Ver gráfica No. 3.

### PARIDAD:

Respecto a este parámetro, reportamos los siguientes datos :

Primigestas	50 pacientes	(30%).
Gestas I a II	53 pacientes	(31%).
Gestas III a IV	25 pacientes	(15%).
Más de G IV	40 pacientes	(24%).

Ver gráfica No. 4.

## VII. RESULTADOS.

Del análisis de los 168 casos de NTG, los resultados fueron:  
**FRECUENCIA:**

La frecuencia encontrada en el Hospital fue de 1:228 y 1:1950 casos en sus formas benigna y maligna respectivamente. De los - 20 casos de NTG maligna detectados, 18 cursaron con clase no metastásica (90%) y 2 casos con clase metastásica (10%).

El número de ingresos varió entre 2930 (1980) y 4729 (1986) pacientes obstétricas. Los casos de NTG variaron entre 9 y 30,- en 1981 y 1989 respectivamente.

(Ver gráfica No. 1)

### NIVEL SOCIOECONOMICO:

El nivel socioeconómico más afectado fué el bajo, representa do por 85 pacientes (51%), seguido del nivel medio con 47 pacien tes (28%), no se consignó en 36 pacientes (21%).

Ver gráfica No. 2.

### EDAD MATERNA:

La mayor frecuencia se encontró en el grupo etáreo de 20 a 30 años (45%), un 26% correspondió a menores de 20 años, un 18% entre 30 - 40 años, y un 11% en pacientes mayores a 40 años.

Ver gráfica No. 3.

### PARIDAD:

Respecto a este parámetro, reportamos los siguientes datos :

Primigestas	50 pacientes	(30%).
Gestas I a II	53 pacientes	(31%).
Gestas III a IV	25 pacientes	(15%).
Más de G IV	40 pacientes	(24%).

Ver gráfica No. 4.

#### FONDO UTERINO:

El mayor número de pacientes (34%), se relacionó con una altura uterina mayor para la amenorrea, en un 20% el fondo uterino fué igual, en un 16% fué menor y en 50 pacientes, no se consignó. (30%).

Ver gráfica No. 5.

#### CUANTIFICACION DE hGCH\*:

La cuantificación se realizó post-molar, encontrándose :

Menor a 10,000	10 pacientes	( 6%).
10 mil a 100 mil	40 pacientes	(24%).
100 mil a 250 mil	25 pacientes	(15%).
Más de 250 mil	20 pacientes	(12%).
No consignado	73 pacientes	(43%).

\* La cuantificación se realizó mediante recolección de orina de 24 hrs. post-molar.

Ver gráfica No. 6.

#### REPORTE HISTOPATOLOGICO:

TIPO	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
Mola hidatiforme parcial	68	40 %
Mola hidatiforme completa	45	27 %
M. persistente	10	6 %
M. invasora	7	4 %
Coriocarcinoma	3	2 %
No consignado	35	21 %

Ver gráfica No. 7.

#### SINTOMATOLOGIA:

Dentro de la sintomatología referida por las pacientes encontramos:

SINTOMATOLOGIA:	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
Sangrado transvaginal	151	90 %.
Ausencia movilidad fetal	68	40 %.
Crecimiento uterino excesivo	57	34 %.
Expulsión de vesículas	40	24 %.
Hiperemésis gravídica	30	18 %.
Pre-eclampsia	15	9 %.

Ver gráfica No. 8.

EDAD GESTACIONAL POR FUM.:	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
TRIMESTRE		
Io.	38	22 %.
IIo.	90	54 %.
No consignado	40	24 %.

Ver gráfica No. 9.

DIAGNOSTICO DE INGRESO:	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
Embarazo molar	90	54 %.
Aborto (Io. y IIo. trimestre)	42	25 %.
Huevo muerto retenido	13	7 %.
Tumoración ovárica	10	6 %.
Miomatosis uterina	5	3 %.
Inserción baja de placenta	5	3 %.
Hiperplasia endometrial.	3	2 %.

Ver gráfica No. 10.

**ESTUDIOS DE GABINETE:**

	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
RX. tórax	130	77 %.
RX. cráneo	110	65 %.
U.S.G. obstétrico	90	54 %.
No consignado	45	27 %.

Ver gráfica No. 11.

**SEGUIMIENTO POSTMOLAR:\***

	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
Regular	75	45 %.
Irregular	15	10 %.
Sin control	78	45 %.

\*Se tomó en cuenta hasta la negativización de la hGCH en 3 determinaciones seguidas.

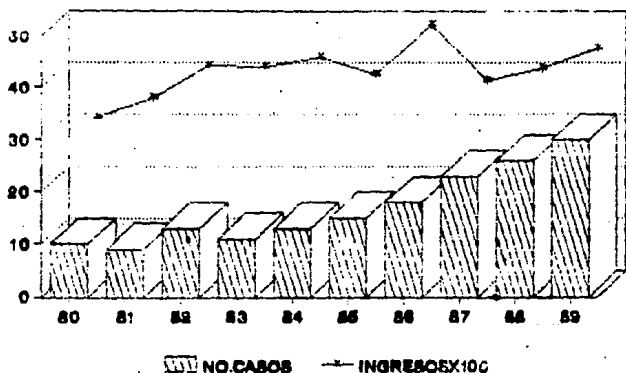
Ver gráfica No. 12.

**ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA:**

	No. PACIENTES	PORCENTAJE :
Menor a 24 hrs.	60	36 %.
1 a 7 días.	89	53 %.
Más	19	11 %.

Ver gráfica No. 13.

# INGRESOS 1980-1989

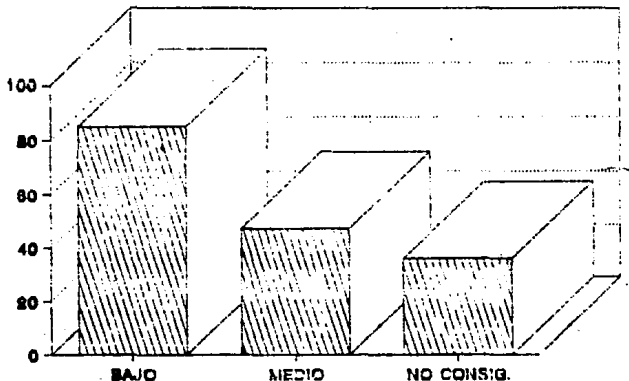


GRAFICA No. 1.

En esta gráfica se puede apreciar que el número de ingresos varió entre 2930 (1980) y 4729 (1986) pacientes obstétricas. Los casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional representados, dan una frecuencia de 1:228 y 1:1950 embarazos, en sus formas benigna y maligna respectivamente. Los casos de NTG variaron entre 9 y 30 en 1981 y 1989 respectivamente. De los 20 casos de - NTG Maligna, 18 cursaron con clase no metastásica (90%) y 2 casos con clase metastásica (10%).



## NIVEL SOCIO ECONOMICO

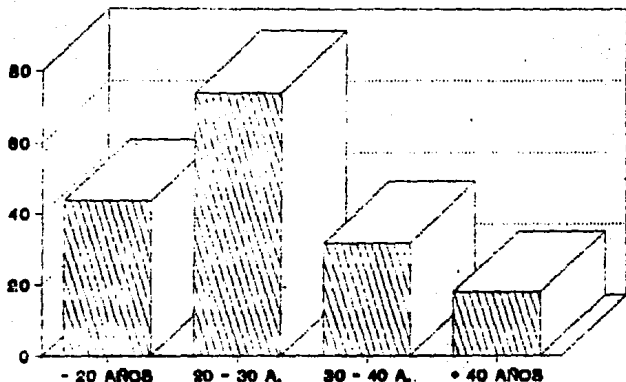


$P < 0.05$  (85)

GRAFICA No. 2.

El nivel socioeconómico más afectado fue el bajo, representado por 85 pacientes (51%), seguido del nivel medio con 47 pacientes (28%), no se consignó en 36 casos.

## EDAD MATERNA

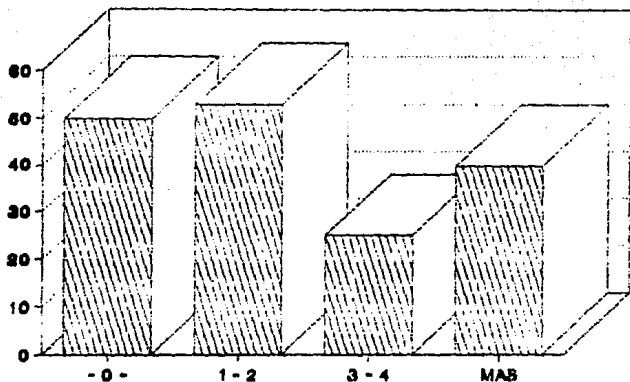


$P < 0.058 (74)$

GRAFICA No. 3.

La mayor frecuencia se encontró entre las edades de 20 a 30 años, siendo de 74 pacientes (45%). Las menores de - 20 años siguieron con 44 casos (26%). El grupo de 30 a 40 años presentó 32 pacientes (18%), y las mayores de 40 años, representaron 11% (18 pacientes).

# PARIDAD

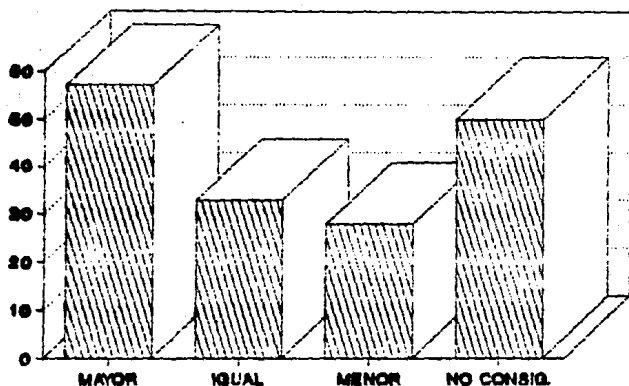


$P < 0.05$  (50)

GRAFICA No. 4.

En este parámetro se puede observar una mayor frecuencia entre las primigestas (30%), siendo menor entre las multigestas.

# FONDO UTERINO

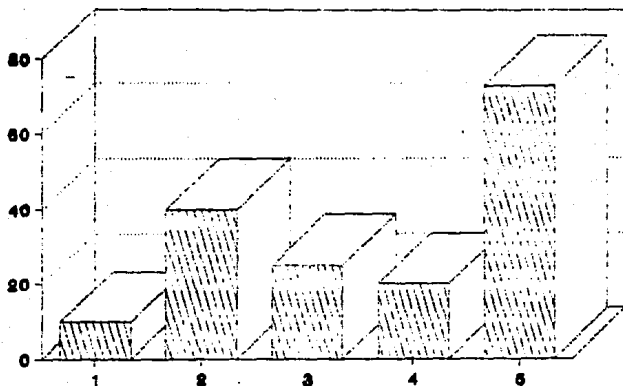


$P < 0.05$  (57)

GRAPICA No. 5.

El mayor número de pacientes se relacionó con una altura uterina mayor para la amenorrea (34%), en 33 pacientes - (20%), el fondo uterino fué igual a la amenorrea, en 28 casos (16%) fué menor, y en 50 pacientes no se consignó. (30%).

# CUANTIFICACION DE HGC \*

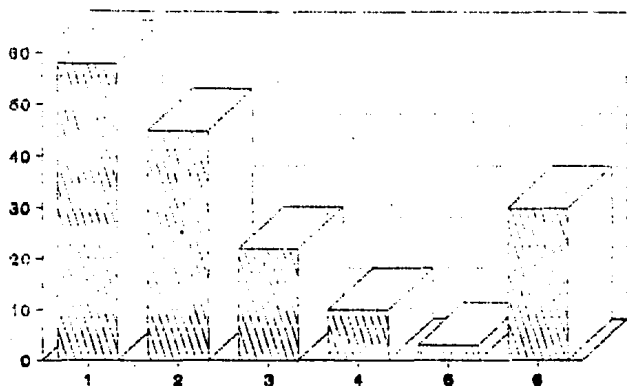


P < 0.05 (73)

GRAFICA No. 6.

\*La cuantificación de hGC se realizó en forma postmolar recolectando orina de 24 hrs. Se encontró en 85 pacientes (51%), cifras compatibles con embarazo molar. Los números de abajo de la gráfica corresponden a: 1) menor a 10,000 UI/ml., 2) 10 mil a 100 mil UI/ml., 3) 100 mil a 250 mil UI/ml., 4) más de 250 mil UI/ml. y 5) no consignado.

# REPORTE HISTOPATOLOGICO



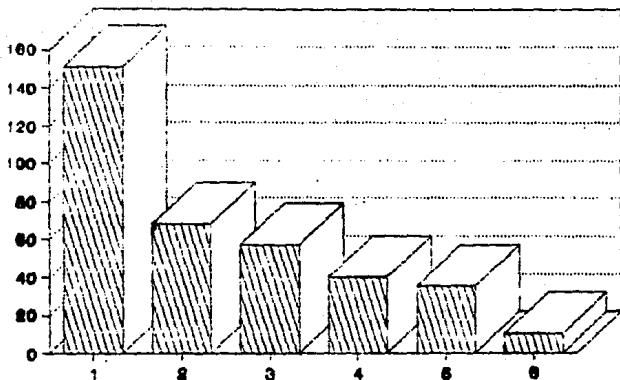
P < 0.05 (58)

GRAFICA No. 7.

Los números abajo de la gráfica corresponden al resultado del estudio histopatológico: 1) mola hidatiforme parcial, 2) mola hidatiforme completa, 3) mola persistente, 4) mola invasora, 5) coriocarcinoma y 6) no consignado. --

El reporte manifestó un 67% de enfermedad benigna y un 12 % de enfermedad maligna. Dentro de la forma maligna, se presentó coriocarcinoma en 3 pacientes, mola invasora en 7 pacientes y mola persistente en 10 pacientes. --

# SINTOMATOLOGIA

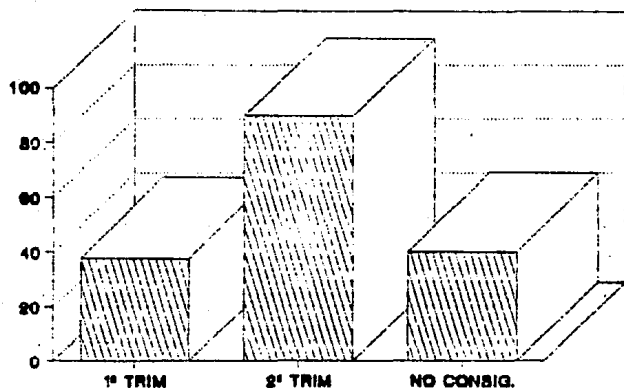


$P < 0.05$  (151)

GRAFICA No. 8.

Los números de abajo de la gráfica corresponden a los siguientes síntomas: 1) sangrado transvaginal, 2) ausencia de movilidad fetal, 3) crecimiento exagerado uterino, 4) expulsión de vesículas, 5) hiperemesis y 6) pre-eclampsia.

## EDAD GESTACIONAL X FUR.



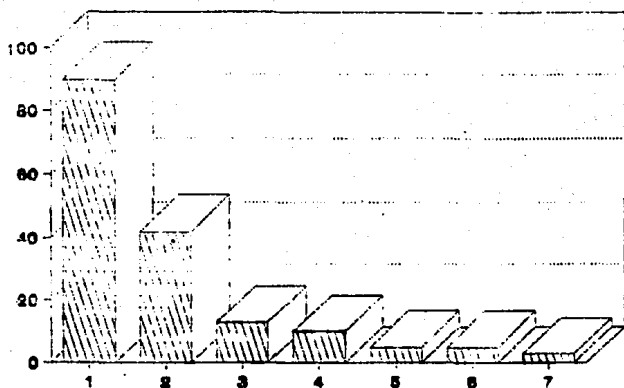
$P < 0,05$  (90)

GRAFICA No. 9.

La edad gestacional fué mayor dentro del IIo. trimestre representada por 90 pacientes (54%), en el Io. se captó 38 pacientes (22%) y en 24%, no se consignó el dato. -



## DXS. DE INGRESO

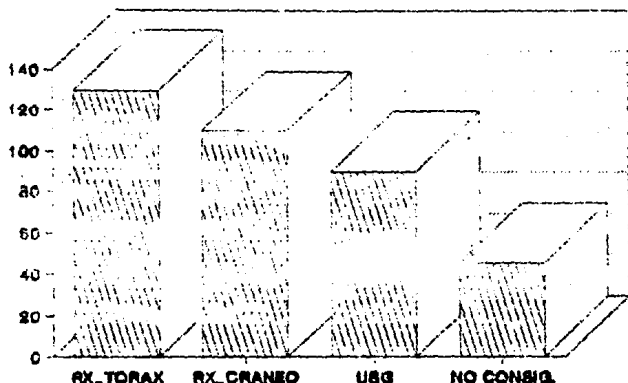


$P < 0.05$  (90)

GRAFICA No. 10.

Los diagnósticos de ingreso fueron diferentes en un 46% de las pacientes. Los números de abajo de la gráfica corresponden a: 1) embarazo molar (54%), 2) aborto I.o. y II.o. trimestre (25%), 3) Huevo muerto y retenido (7%), 4) tumoración ovárica (6%), 5) miomatosis uterina (3%), 6) inserción baja de placenta (3%) y 7) hiperplasia endometrial (2%).

## ESTUDIOS DE GABINETE

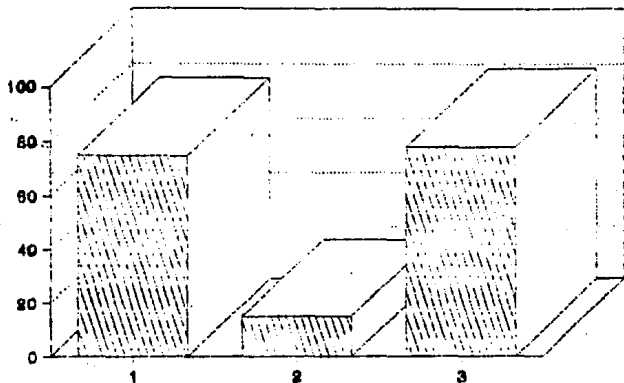


P < 0.05 (130)

GRAFICA No. 11.

Esta gráfica muestra como a un gran número de pacientes se les solicitó Rx. craneo (65%), como rutina para esta patología. Así mismo, un 27% de las pacientes no contarón con ningún estudio. Debido a la falta de uniformidad acerca de los estudios que se deben solicitar, no se les hace una monitorización adecuada a las pacientes.

# SEGUIMIENTO POSTMOLAR

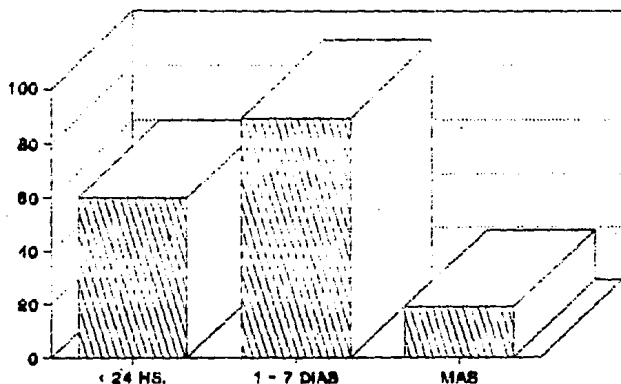


$P < 0.05$  (78)

GRAFICA No. 12.

El seguimiento postmolar fué regular en un 45% de las pacientes (1), en un 10% se consideró irregular (2), y otro 45% no tuvo control (3). Se tomó en cuenta la cuantificación seriada de B-HGC.

## ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA



$P < 0.05$  (69)

GRAFICA No. 13.

La estancia intrahospitalaria fué innecesaria en un 55% de las pacientes en cuanto a No. días/cama. Un 36% de las pacientes fueron egresadas en 24 horas (60) y en un 11%, las pacientes duraron más de una semana hospitalizada (19).

### VIII. DISCUSION.

La falta de uniformidad en la nomenclatura y criterios de manejo y de diagnóstico de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional, establece un problema para realizar un estudio epidemiológico. La incidencia no se toma sobre una población general, si no, dentro de una comunidad establecida.

Se encontró una frecuencia de 1:228 y 1:1950 casos en sus tipos benigno y maligno respectivamente, similar a lo reportado en la literatura nacional (46,47,48), comparable con lo publicado en otros países latinos (20,45,48), con una marcada diferencia entre países orientales (20,37,38).

Es de mencionar que por ser este Hospital de concentración la frecuencia ha ido aumentando debido a mayor captación de pacientes.

Incidencia de la NTG comparativa: (forma benigna).

USA.	1:115.	NUEVA YORK	1:1700.
HONOLULU	1:1326	FRANCIA	1:500.
MEXICO:		ASIA Y NIGERIA	1:200.
Márquez M.	1:200.	INDONESIA	1:85.
McGregor	1:603.	HONG KONG	1:530.
H. Mujer	1:320.	INDIA	1:160.
INPer	1:370.	AUSTRALIA	1:820.
IMSS	1:710.	FORMOSA	1:62.
COLOMBIA	1:308.	BRASIL	1:1071
CHILE	1:829.	CHINA	1:100.
FILIPINAS	1:200.	TAIWAN	1:120.

En cuanto a la forma maligna, las estadísticas reportan :

En el occidente:	1:10,000	a	1:70,000	casos.
En Asia:	1:250	a	1:6,000	casos.
En U.S.A.	1:20,000			casos.

El nivel socioeconómico bajo fué el más afectado, reportando un 51%, lo cual es probablemente una consecuencia directa de la inadecuada nutrición (40).

La edad materna con mayor frecuencia fué encontrada entre 20-30 años, (45%), lo cual no es acorde a lo reportado en la literatura en donde marcan que después de los 40 años y antes de los 20 años la incidencia aumenta (37).

En cuanto a la paridad, algunos autores no consideran que halla relación, lo toman como una consecuencia indirecta relacionada con la edad materna (38). Se encontró una frecuencia alta entre las primigestas y secundigestas (31%).

El fondo uterino en la mayoría de las pacientes fué mayor para la amenorrea, encontrando una frecuencia de 34%. Esto es similar en lo reportado en la literatura, donde dan un 38 y 51% a una altura mayor, 30-40 % a una altura acorde, y 15-20% a un fondo uterino menor (10,15,48).

La cuantificación de hGCH se les realizó a las pacientes en forma postmolar, encontrando que en 85 pacientes (51 %), hubo cifras compatibles con embarazo molar. Haciendo notar que no se consignó el resultado de estas dterminaciones en un 43% de las pacientes, lo cual se traduce en un mal seguimiento a las mismas. Así mismo, no se cuenta con una curva de regresión hormonal basados en la cuantificación de la B-GCH, lo cual hace -- que a cada paciente se les maneje diferente, perdiendo un parámetro para clasificarlas en alto o bajo riesgo (6,9,15,44). --

El reporte histopatológico, fué benigno en un 67% y maligno en un 12%. Se encontró que en un 21% de las pacientes no hubo registro de los reportes de patología, y de estas, al 50% no se les procesó las muestras debido a que no fueron llevadas para su estudio.

La sintomatología que presentó la mayoría de las pacientes,

incluye: sangrado transvaginal (90%), ausencia de movilidad fetal (40%), aumento exagerado del fondo uterino (34%) y expulsión de vesículas en un 24%. Lo cual está acorde a lo reportado en la literatura (1,10,37,48). En cuanto a la hiperémesis gravídica y al síndrome hipertensivo, no se hallaron resultados similares, ya que se encontró un 18% y 9% respectivamente, siendo mayor la incidencia dentro de lo reportado a nivel nacional (3,10,47).

La edad gestacional fué mayor dentro del Ito. trimestre (54%) estando esto relacionado con más mortalidad. (15).

En cuanto a los estudios de gabinete, no se registraron en un 27% de las pacientes, lo cual indica que se está relevando su importancia. Debido a la falta de uniformidad acerca de los estudios que se deben solicitar, no se les hace una monitorización completa a las pacientes. Se les solicitaron radiografías de --cráneo a un 65% de las pacientes, lo cual redundaba en su economía ya que no es un estudio inmediato, y que se deba aplicar a todas las pacientes (7,12,20).

Los diagnósticos de ingreso, fueron diferentes en un 46%, lo que refleja la diversidad de la patología en cuanto a su presentación y las dificultades diagnósticas. Esto, ha sido reportado por algunos autores (20,37,48).

El seguimiento postmolar no fué adecuado debido a la falta de uniformidad en cuanto a estudios solicitados y manejo de la paciente. Además, no concientizando a las pacientes del problema a tratar, abandonan el seguimiento, con lo cual no se concluyen los estudios. Es de notar que un 45% de las pacientes, fué atendida en forma regular, y otro 45% se quedarón sin control. -

La estancia intrahospitalaria fué innecesaria en cuanto a el No. días/cama, en un 55% de las pacientes, lo cual no se refleja en la buena evolución de las pacientes, si no, en mayor gasto para la misma.

## IX. CONCLUSIONES:

La frecuencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional que se encontró en el Hospital fué de 1:228 y 1:1950 casos en sus formas benignas y maligna respectivamente.

El nivel socioeconómico más afectado fué el bajo (51 %). --

El grupo etáreo más afectado fué entre 20 - 30 años (45 %).

Se observó mayor incidencia entre las primegestas (30 %).--

El fondo uterino se correlacionó con una altura mayor para la amenorrea (34 %).

Un 51% de las pacientes presentaron cifras hormonales (HGC) compatibles con un embarazo molar.

Al 89% de las pacientes se les procesó la muestra en patología, al restante 11%, no se le encontró reporte histopatológico por no contar con muestra alguna.

La sintomatología más frecuente fué: sangrado transvaginal (90%), ausencia de movilidad fetal (40%), aumento exagerado del fondo uterino (34%), y expulsión de vesículas (24 %).

La edad gestacional en donde se manifestó más, fué durante el Ito. trimestre (54 %).

Los estudios de laboratorio y gabinete se realizaron en forma indiscriminada a todas las pacientes, siendo algunos innecesarios para las mismas. En algunas pacientes no se realizó ningún examen (27 %).

El diagnóstico de ingreso estuvo acertado en un 54% de las pacientes.

El seguimiento postmolar fué regular en un 45%, siendo este porcentaje muy bajo, lo que hace suponer una falta de información a la paciente sobre su patología, mal manejo del expediente clínico y la falta de un protocolo de manejo, para establecer criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, estableciendo una vigilancia hormonal estricta y una canalización oportuna de las pacientes que requieran quimio o radioterapia.--



La estancia intrahospitalaria en algunas pacientes (55 %),  
fué larga e innecesaria, lo cual no se justifica en la mayoría  
de las veces.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Revista de perinatología. Vol. 4. No.2, 1989. 30-37.
2. Robbins, S.: Patología humana: Enfermedad trofoblástica gestacional. Ed. Interamericana, 1986. Cáp. 18. 591-593.
3. Danforth, D.: Tratado de obstetricia y ginecología. 4a. Edic. Edit. Interamericana, Méx. 1988.
4. Gestacional trophoblastic disease: Diagnosis and treatment. - Chinese Academy of Medical Sciences. 1985.
5. Berkowitz, R.: Trophoblastic disease and tumors of the placenta. Philadelphia, Saunders. 1980.
6. Zárate, A.: Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad trofoblástica gestacional. Rev. Med. IMSS. 1982; 20: 537.
7. Hydatiform mole: Diagnosis and treatment. Obst. Gynecol. 1985.
8. Kobayashi, H.: Atlas of ultrasonography in obstetrics and gynecology: Gestacional trophoblastic disease. New York. 1980.
9. Canales, S.: Beta subunit hGC and the control of trophoblastic disease IN: Seminars in oncology 9 (2): 187-190. 1982.
10. Camino, R.: Enfermedad trofoblástica: concepto, clasificación morfológica y etiopatogenia. Rev. Esp. Obst. y Ginecol. 1980.
11. Takeuchi, S.: Nature of invasive mole an its rational management IN: Seminars in oncology. 9(2): 181-186. 1980.
12. Hammond, C.: Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. 35 (1): 132-143. 1980.
13. Goldstein, D.: Berkowitz, R.: Gestacional trophoblastic neoplasms. Philadelphia, 1982.
14. Hilges, M.: Gestacional trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 1980. 2:460-1.
15. Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Vol. 3/1988. Enfermedad trofoblástica. Edit. Interamericana.
16. Driscoll, S.: Gestacional trophoblastic neoplasms: Morphologic considerations. Hum. Pathol. 8:530, 1980.
17. Dehner, L.: Gestacional and nongestacional trophoblastic neoplasms. A historic and pathologic survey. Am. J. Surg. Path. 1980.
18. Gallego, G.: Ginecología y obstetricia: Enfermedad trofoblástica gestacional. 1988. Cáp. 229. Edit. Carvajal.
19. Moreno, A.: Enfermedad trofoblástica gestacional. Rev. Colombiana de Obstet. y ginecol. 34 (6), 1988.

20. Weed, J.: Hepatic and cerebral metastases in gestacional trophoblastic disease. 1985. Jun. 68 (1): 110-115.
21. Lawler, S.: Genetic studies in hydatiform mole with clinical correlations placenta. 1988.
22. Mechanism of origin of complete hydatiform moles. 1980.-
23. Androgenetic origin of hydatiform moles. Nature 1985.
24. Patillo, R.: Genesis of 46X hydatiform mole. Am. J. Obst. Gynecol. 140-141. 1982.
25. Dispermic origin and clinical outcome of three complete-hydatiform moles. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980.
26. Hara, T.: Determinants of risk for developing invasive mole and choriocarcinoma following hydatidiform mole. -- Asia Oceania J. Obstet. Gynecol. 1986. 12 (2): 241-250.-
27. Fox, H.: Pathology of the placenta. Philadelphia. 1980.
28. Ellis, S.: Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblasts and choriocarcinoma cell line. Immunology 1986. Dic. 59 (4): 595-601.
29. The clinopathologic profile of the parcial hydatiform moles. Am. J. Obstet. gynecol. 1984.
30. Laurain, J.: Invasive mole IN: Seminars in oncology. 1980.
31. Kohorn, I.: Pulmonary embolism of trophoblastic tissue - in molar pregnancy. Obstet. gynecol. 51 (1): 165. 1980.
32. Hammond, C.: Cerebral metastatic choriocarcinoma: Intensive therapy and prognosis. Obstet. gynecol. 1982.
33. Wong, L. Hepatic metastases in gestacional trophoblastic disease. Obstet. Gynecol. 1988. Jun. 67 (1): 107-111.-
34. Bagshawe, K.: Choriocarcinoma IN: Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia. 1982.
35. Brewer, J.: Gestacional choriocarcinoma: Its origins in the placenta during see gly normal pregnancy. Am. J. -- Surg. Pathol. 1985.
36. Begent, R.: The management of high risk choriocarcinoma- IN: Seminars in oncology. 9 (2): 1985.
37. Morrow, C.: Clínicas obstétricas y ginecológicas. 1a. Ed. Edit. Interamericana. Vol.1. 1984.
38. Epidemiology aspects of hydatiform mole in Israel. Am.J. Obstet. Gynecol. 1980.

39. Sasakik: ABO blood group in patients with malignant trophoblastic disease. Gynecol. Obstet. Invest. 1985.
40. Epidemiologic features of trophoblastic disease. Am. J. Gynecol. 1980.
41. Hydatiform moles in other pregnancies of twin. Am. J. - Obstet. Gynecol. 1980.
42. Gestacional trophoblastic neoplasms in homozygous twins. Obstet. Gynecol. 1982.
43. Ambadi, L.: Familiar ocurrence of trophoblastic disease. Clin. Genet. 1980; 2: 18-27.
44. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy. - Am. J. Obstet. Gynecol. 1980.
45. Valle, L.: Enfermedades del trofoblasto gestacional. Invest. Med. Internac. 1983; 10: 264-268.
46. Incidence of trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1980.
47. Boletin del Hospital General de México: Enfermedad trofoblástica gestacional. 1975.
48. INPer: Normas y procedimientos de obstetricia: Enfermedad trofoblástica gestacional. 1989.
49. Gestacional trophoblastic neoplasms: cancer epidemiology and prevention. Philadelphia. 1982.
50. Observations on choriocarcinoma in Singapur. Obstet. -- Gynecol. 1980.