



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD TROFOBlastica GESTACIONAL EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL PERIODO DEL 2011 AL 2015.**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Presenta: NORMA INDIRA BARRERA VARGAS

Asesor: VICTOR HUGO CARMONA ORNELAS



DR. EDUARDO LICEAGA

CD MEXICO, NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	.II
RESUMEN	III
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27
HIPÓTESIS	28
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>29</u>
TIPO DE ESTUDIO	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	30
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	31
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	32
<u>RESULTADOS</u>	<u>33</u>
<u>DISCUSION DE RESULTADOS</u>	<u>38</u>
<u>ANALISIS DE RESULTADOS</u>	<u>40</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>35</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>42</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>43</u>

RESUMEN

INTRODUCCION

La enfermedad trofoblástica gestacional es una entidad de rara presentación en países altamente industrializados y con una incidencia mayor en países en vías de desarrollo, donde su frecuencia se ha documentado entre 10 y 20 veces más alta. En esta publicación se realiza estudio epidemiológico de su frecuencia en una institución del sector salud que atiende población abierta.

Material y Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, durante el periodo comprendido del 1º de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015, de los diagnósticos y manejo de esta entidad en los archivos de Ginecología y Obstetricia, Patología y Oncología, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, entre los diagnósticos comprendieron, Embarazo Molar, Mola Invasora y Coriocarcinoma. El manejo establecido incluyó tratamiento local y tratamiento sistémico.

Así mismo se llevó a cabo una correlación entre la frecuencia de estos diagnósticos y el número global de embarazos atendidos en la institución durante este lapso.

Resultados: Durante este periodo de tiempo se atendieron 29744 embarazos de los cuales 24 658 (82.9 %) comprenden nacidos vivos, 4739 (15.9%) Abortos y 347 (1.2) con diagnóstico de óbito fetal. Se diagnosticaron 101 pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, con una edad promedio de 24.9 años (14-54 años). La correlación de la enfermedad trofoblástica gestacional es de 3.39:1000 embarazos atendidos, 4.09:1000 nacidos vivos y durante ese lapso recibieron atención oncológica 8 pacientes 5 con diagnóstico de coriocarcinoma y 3 con Mola invasora, las 8 pacientes están vivas y sin evidencia de enfermedad hasta el momento del estudio.

Conclusiones: La incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional es mayor que los países industrializados y recuerda las referidas por otras instituciones de nuestro país. La terapéutica establecida mostro sobrevida libre de enfermedad en todas las pacientes atendidas.

INTRODUCCIÓN

MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un espectro de enfermedades caracterizadas por el la proliferación del trofoblasto vellosos; las 4 principales formas clínico-patológicas son: Mola hidatiforme, mola invasora, coriocarcinoma, y tumor trofoblástico del sitio placentario. El termino de neoplasia trofoblástica gestacional, ha sido aplicado colectivamente a las 3 últimas condiciones, las cuales pueden progresar, invadir, metastatizar y llevar al a muerte si no es tratada.

La enfermedad trofoblástica gestacional es históricamente asociada con una morbilidad y mortalidad significativa, la mola hidatiforme se acompañaba de sangrado y otras complicaciones médicas, durante su evolución en el tiempo se desarrolló la detección y tratamiento temprano en la década de los 70's con lo que mejoro su pronóstico; el cual antes de la introducción de la quimioterapia era muy pobre; La mortalidad de la mola invasora era de aproximadamente 15 % y las causas principales eran hemorragia, sepsis, fenómenos embólicos y complicaciones quirúrgicas.

La mortalidad del coriocarcinoma se aproximaba al 100 % cuando se encontraba en etapa metastásica y del 60 % cuando se trataba con histerectomía sin evidencia de enfermedad metastásica.

Uno de los estudios realizados en nuestro país en la década de los 60's describía las características de las pacientes diagnosticadas con coriocarcinoma y una de las frases del Dr. Márquez en ese artículo comentaba: "el hecho de que ningún tratamiento específico hiciera diferencia en la serie de autopsias se puede entender por el hecho de que casi todas las pacientes fueron ingresadas con enfermedad generalizada, anemia severa y deterioro generalizado. De hecho, la quimioterapia se inició simultáneamente con transfusión de hemoderivados, otras medidas generales pero en la mayoría de los casos con pocas esperanzas de lograr una mejora significativa" (1). Esta frase nos habla de la realidad en esa década para las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional y la alta incidencia de coriocarcinomas (1/3000 embarazos) reportada en el hospital en esa época (1).

En la actualidad la Neoplasia trofoblástica gestacional es uno de los tumores sólidos con mayores tasas de curación incluso con un 90 % en casos de enfermedad metastásica.

EPIDEMIOLOGIA

Los factores etiológicos y la incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional han sido difíciles de identificar. Tanto en la literatura internacional como en lo reportado en nuestro país existen grandes divergencias, lo cual puede ser atribuido a varios factores desde la inconsistencia en la definición de casos, la incapacidad para caracterizar adecuadamente a la población de riesgo, el no tener base de datos centralizados, falta de grupo de control contra quienes comparar los posibles factores de riesgo y la rareza en la incidencia de la enfermedad (5).

En 1967 Márquez y colaboradores reportaron en el Hospital General de México 18 coriocarcinomas en un periodo de 5 años correspondiente con uno cada 13 embarazos molares (Total de 234) y uno cada 2818 embarazos normales (50 727), con un promedio de edad de 30 años. Mientras que Suarez en 2008 en un periodo de 6 años y medio en El hospital General regional 45 en Guadalajara reporto 142 casos de enfermedad trofoblástica con 34 571 nacimientos atendidos y 4450 abortos lo que nos arroja una tasa de 1 cada 274 embarazos lo que da una tasa de 3.6 ETG por cada 1000 embarazos una de las más altas reportadas en nuestro país (1).

Internacionalmente los estudios realizados en EU, Australia, Nueva Zelanda y Europa, muestran rangos de incidencia de mola hidatiforme de 0.5 a 1.1 por 1000 embarazos, mientras que estudios en el sudeste de Asia y Japón muestran una incidencia de hasta 2 por cada mil embarazos tan alta como 2 por mil embarazos. Las investigaciones sobre posibles diferencias étnicas y raciales que conduzcan a una mayor incidencia de mola hidatiforme entre los indo-americanos, Esquimales, Hispanos y Afroamericanos, así como varias poblaciones asiáticas no han concluido que dicho riesgo sea debido a rasgos genéticos, factores culturales, o simplemente diferencia en la presentación de informes. Los datos respecto a las tasas de incidencia del coriocarcinoma son aún más limitados. Su dificultad radica además de los problemas asociados a la mola hidatiforme a la rareza de

su incidencia y a la dificultad clínica de distinguir un coriocarcinoma posmolar de la mola invasora. En Europa y EU el coriocarcinoma afecta aproximadamente uno de cada 40 000 embarazos y 1 de cada 40 mola hidatiformes, mientras que en el sudeste de Asia y Japón las tasas del coriocarcinoma son de 9.2 y 3.3 por 40 000 embarazos respectivamente (5).

Lo que ha sido posible identificar es que en todas las poblaciones ha disminuido de manera importante la tasa de mola hidatiforme y coriocarcinoma.

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la mola hidatiforme. Los 2 factores con mayor peso estadístico y reproducibilidad en los estudios son la edad materna y el antecedente de embarazo molar; ya que el riesgo de desarrollar un embarazo molar en mujeres entre los 21 y 35 años es de 1.9 mientras que en las menores de 21 o mayores de 40 años es de 7.5. Mientras que el riesgo de repetir un embarazo molar es de aproximadamente 1 % (OR 10-20 comparado con la población en general). Otros factores de riesgo estudiados sugieren que la deficiencia de vitamina A es asociado con un riesgo incrementado de mola completa pero no en la parcial (4), recientes estudios genéticos han mostrado que la mutación por delección en el gen NLRP7 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19, incrementa el riesgo de formación de embarazo molar al ser este un gen que sintetiza una proteína involucrada en la inflamación y apoptosis (4). Otro factor de riesgo reportado es la presencia de aborto espontáneo que produce un RR de 2-3 con respecto a la población en general sin antecedente de aborto (15).

Para el desarrollo de coriocarcinoma los factores de riesgo son el antecedente de mola hidatiforme, la etnicidad y la edad materna avanzada. Con respecto a la presencia de embarazo molar es casi 1000 veces más frecuente que asociado a cualquier otro evento obstétrico. El riesgo se incrementa también en descendientes asiáticos, indoamericanos y afroamericanos. La media de edad en pacientes con coriocarcinoma al igual que en el embarazo molar es mayor que en embarazo normal.

Otros factores con pobre peso estadístico pero reportados en la literatura son el antecedente de inductores de la ovulación para el desarrollo de embarazo molar y de AOC y grupo sanguíneo A positivo para el desarrollo del coriocarcinoma (16).

CLASIFICACION:

La organización Mundial de la salud en su texto oficial de 2003 la clasifica en (15):

Neoplasia trofoblástica:

- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario
- Tumor epitelioide trofoblástico

Embarazo Molar:

- Mola Hidatiforme
 - o Completa
 - o Parcial o incompleta
 - o Invasora
 - o Metastásica
- Lesiones trofoblásticas no neoplásicas
 - o Nódulo y placa del sitio placentario
 - o Sitio Placentario exagerado

PATOLOGIA

El embarazo molar y las neoplasias trofoblásticas gestacionales toman su origen del trofoblasto placentario. El trofoblasto normal es compuesto de citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio. El sincitiotrofoblasto invade el estroma endometrial con la implantación de las células del blastocisto y es aquí donde se produce la hormona gonadotropina coriónica humana. La función del citotrofoblasto es la de proveer al sincitio con células cuya adición produce evaginaciones que se convierten en las vellosidades coriónicas. Las vellosidades coriónicas adyacentes al endometrio y a las capas basales del mismo formaran la placenta funcional para la nutrición e intercambio

de desechos entre la madre y el feto. El trofoblasto intermedio está localizado en las vellosidades, el sitio de implantación y el saco coriónico. Los tres tipos de trofoblasto pueden estar presentes como resultado de la enfermedad trofoblástica gestacional en su proliferación (18).

Mola hidatiforme.

El termino mola hidatiforme se refiere a un embarazo anormal caracterizado por varios grados de proliferación del trofoblasto (cito y sincitio), edema vesicular de las vellosidades placentarias asociados con la ausencia o desarrollo anormal del feto o embrión. Se han descrito dos síndrome de la mola hidatiforme basados en las características morfológicas y citogenéticas. La mola hidatiforme completa se caracteriza por un crecimiento hidatídico uniforme de las vellosidades con ausencia de embrión o feto, el trofoblasto es consistentemente hiperplásico con varios grados de atipia y ausencia de capilares vellosos (Figura 1). Aproximadamente 90 % de las molas son cariotípicamente 46 XX, originado por una duplicación de los cromosomas de esperma haploide después de la fertilización de un ovulo cuyos cromosomas maternos se encuentran inactivos o ausentes. El otro 10 % de las molas completas son 46 XX o 46 XY como resultado de la fertilización de un ovulo vacío por 2 espermatozoides.

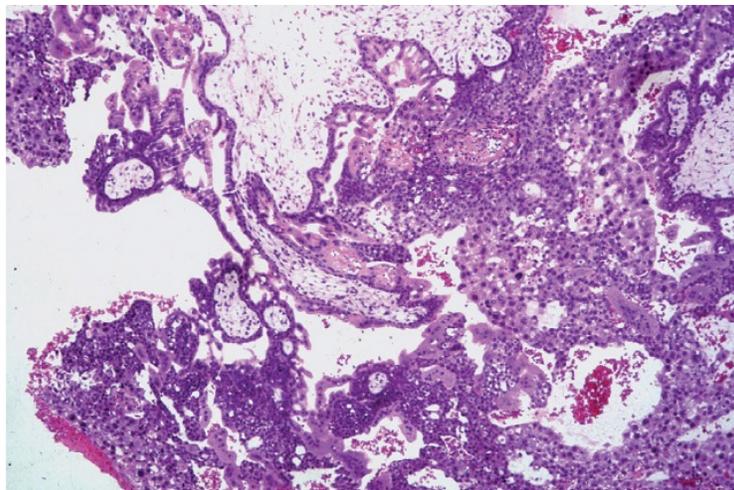


Figura 1. Mola hidatiforme completa: crecimiento hidrópico de las vellosidades coriónicas rodeado por proliferación del cito y sincitio trofoblasto

La neoplasia trofoblástica sigue a la mola completa en un 15 a 20 % de los casos. La mola parcial se caracteriza por la presencia de un feto o embrión identificable, vellosidades coriónicas con edema focal en varios tamaños y forma, festoneadas y con inclusiones trofoblásticas prominentes y una circulación vellosa funcionante, así como hiperplasia focal trofoblástica con atipia leve. La mayoría de las molas parciales tienen un cariotipo triploide usualmente 69 XXY resultado de la fertilización de un ovulo aparentemente normal por 2 espermatozoides. Menos del 5 % de las molas parciales desarrollaran neoplasia trofoblástica gestacional posmolar, las metástasis ocurren raramente y el diagnóstico de coriocarcinoma no se ha confirmado a partir de una mola parcial.

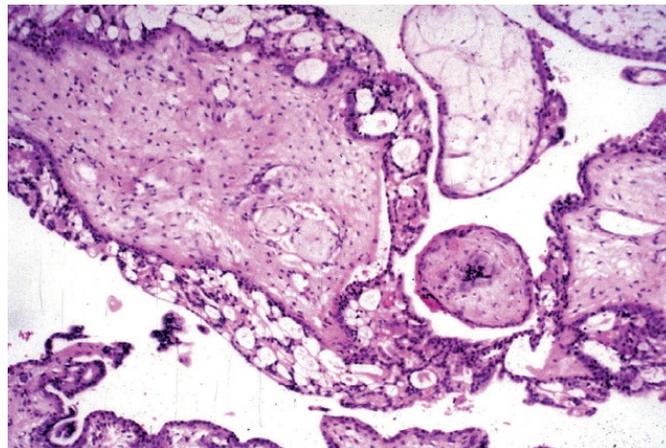


Figura 2. Mola Hidatiforme parcial rodeada por ligera proliferación del sincitiotrofoblasto.

Mola invasora.

La mola invasora es un tumor benigno que se origina de la invasión miometrial de una mola hidatiforme a través de extensión directa entre el tejido miometrial y los canales venosos. Aproximadamente del 10 al 17 % de las molas hidatiformes resultaran en mola invasora y alrededor del 15 % metastatizaran a pulmón o a vagina. La mola invasora es más frecuentemente diagnosticada debido a la elevación persistente de la HGC posterior a la evacuación de un embarazo molar y es tratada con quimioterapia sin confirmación histológica.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es una enfermedad maligna caracterizada por hiperplasia anormal trofoblástica y anaplasia con ausencia de vellosidades coriónicas, hemorragia y necrosis. Con invasión directa del miometrio e invasión vascular resultando en diseminación a distancia más comúnmente a pulmón, SNC, pelvis, vagina, riñón, intestino y bazo. El coriocarcinoma ha sido reportado que ocurre en asociación con cualquier embarazo. Aproximadamente 25 % de los casos siguen a un aborto o a un embarazo tubario, 25 % son asociados con embarazo de término o pretérmino y el 50 % restante a mola hidatiforme aunque solo 2-3 % de las molas hidatiformes progresan a coriocarcinoma.

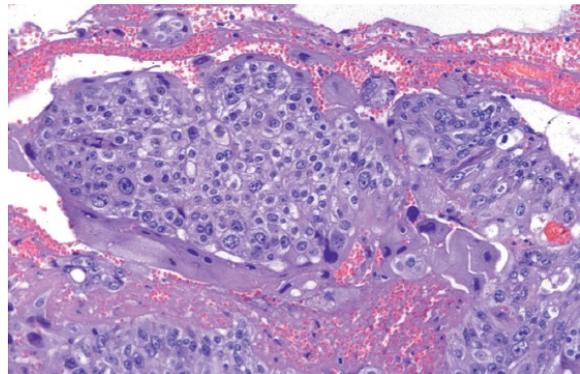
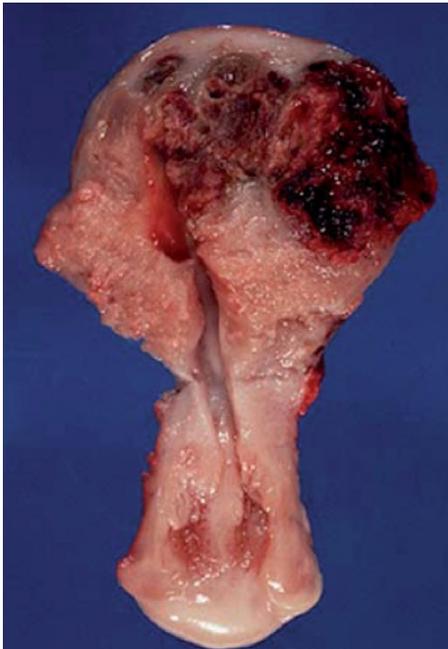


Figura 3.
Izquierda: Coriocarcinoma tumor necrótico-rojo con infiltración al miometrio.
Derecha. Coriocarcinoma gestacional: las células del Citotrofolasto son grandes por elongación de las células del sinciotrofolasto con abundante citoplasma eosinofílico. Notar el fondo hemorrágico.

Tumor trofoblástico del sitio placentario.

El TTSP es extremadamente raro y se origina del sitio de implantación placentaria y consiste predominantemente en trofoblasto mononuclear *intermedio* sin vellosidades coriónicas, que infiltra en hojas o cordones entre las fibras miometriales. Macroscópicamente la mayoría de estos tumores son bien circunscritos con promedio de 5 cm. Pueden ser polipoides y proyectarse dentro de la cavidad uterina, o invadir predominantemente el miometrio. Al seccionar la superficie es suave y contiene solo

áreas focales de hemorragia y necrosis, presenta frecuentemente invasión a serosa, en cuyo caso es común encontrar perforación uterina. En menos del 10 % de los casos puede invadir estructuras anexas (4).

El TTSP es asociado con menos invasión vascular, necrosis y hemorragia que el coriocarcinoma y tiene propensión por metástasis linfáticas. La IHQ revela la presencia difusa de citoqueratinas y lactógeno placentario mientras que la HGC es solo focal. Los estudios citogenéticos han revelado que el TTSP es más comúnmente diploide que aneuplóide. La mayoría de los TTSP siguen a embarazos no molares.

Tumor epiteliode trofoblástico

Es una variante rara de un tumor trofoblástico del sitio placentario que simula un carcinoma. Basado en sus características histológicas e histoquímicas, parece provenir de una transformación neoplásica de trofoblasto intermedio. Su presentación es comúnmente varios años después de un embarazo de término. Macroscópicamente se presenta como un nódulo ligeramente mayor de 5 cm en el endometrio, segmento inferior uterino, cérvix o pulmón. Al corte la superficie es sólida, se presenta generalmente con degeneración quística con áreas de necrosis y hemorragia. Microscópicamente, muestra crecimiento bien circunscrito en relación con los tejidos que lo rodean, aunque pueden encontrarse pequeños grupos de células tumorales que infiltran hacia la periferia. Este tumor presenta diferentes patrones de crecimiento histológico, en hojas, cordones, nidos, islotes o nódulos. Con el vaso sanguíneo localizado generalmente en el centro de dichos patrones. El índice mitótico varía de 0 a 10 mitosis por campo de 40 HPF, con un promedio de 2 mitosis por campo. Una característica de esta lesión es el encontrar un infiltrado linfocítico y calcificaciones alrededor del tumor.

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad trofoblástica gestacional en orden de frecuencia son:

- Sangrado vaginal

- Crecimiento uterino
- Presión pélvica o dolor
- Quistes tecaluteínicos
- Anemia
- Hiperemesis gravídica
- Hipertiroidismo
- Preeclampsia antes de la semana 20
- Salida de vesículas hidrópicas transvaginales.

Las pacientes que presentan ese cuadro clínico no son generalmente diagnosticadas. Ya que el embarazo es la fuente más común de HGC, los médicos se inclinan generalmente a complicaciones asociadas a la gestación como amenaza de aborto, aborto incompleto, embarazo ectópico antes de pensar en una enfermedad trofoblástica gestacional.

A continuación describimos estos síntomas por porcentaje esperado por presentación patológica (5,6):

Mola hidatiforme completa.

Se presenta más comúnmente con sangrado transvaginal, que ocurre usualmente entre las 6 y 16 semanas de gestación en el 80 a 90 % de los casos. Los otros signos clásicos como ya se mencionaron son crecimiento uterino mayor al esperado para la edad gestacional (28%) hiperémesis (8%), hipertensión inducida por el embarazo en el primero o segundo trimestre (1%). Los quistes tecaluteínicos bilaterales se presenta aproximadamente en 15 % de los casos, niveles de HGC mayores de 100 000 y ausencia de FCF.

Mola Parcial

La mola parcial no tiene las mismas características clínicas que la mola completa. Más del 90 % de las pacientes tienen síntomas de aborto completo o incompleto y el diagnóstico usualmente se hace posterior a la revisión histológica del espécimen obtenido en el curetaje. El principal síntomas es el sangrado transvaginal el cual ocurre en 75 % de las pacientes, el crecimiento uterino excesivo, hiperémesis, hipertensión inducida por el embarazo, quistes tecaluteínicos son de presentación ocasional, los niveles previos a la

evacuación de HGC son mayores a 100 000 solo en el 10 % de los pacientes con mola parcial.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Su presentación clínica es variada y depende del antecedente de embarazo, la extensión de la enfermedad y las características histopatológicas. La neoplasia trofoblástica gestacional postmolar (Mola invasora o coriocarcinoma) más comúnmente se presenta como un sangrado irregular seguido de la evacuación de una mola hidatiforme. Los signos sugestivos son crecimiento irregular del útero, crecimiento ovárico persistente. Ocasionalmente las metástasis vaginales pueden dar cuadro clínico de sangrado incontrolable por ruptura del mismo. El coriocarcinoma no asociado con una gestación molar no tiene signos ni síntomas característicos, y cuando se presentan son principalmente asociados a invasión del tumor en sitios metastásicos. En pacientes con sangrado uterino postparto y subinvolución uterina se debe considerar el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional entre otras causas. El sangrado como resultado de la perforación uterina o por lesiones metastásicas puede resultar en dolor abdominal, hemoptisis, melena o evidencia de incremento en la presión intracraneal llegando a presentarse crisis convulsivas o hemiplejía. Puede llegar a presentarse también síntomas pulmonares como hemoptisis, disnea, tos, dolor torácico (10).

DIAGNOSTICO

Ultrasonido.

El ultrasonido juega un papel crítico para el diagnóstico de la mola completa y de la parcial, y ha reemplazado al diagnóstico preoperatorio mediante otros estudios de gabinete. Debido al edema hidrópico de las vellosidades coriónicas en las molas completas, ultrasonográficamente se presenta características vesiculares, consistente en múltiples ecos con la masa placentaria y sin feto. El ultrasonido puede también facilitar el diagnóstico temprano de la mola parcial demostrando espacios quísticos focales con placenta y un aumento en el diámetro transversal del saco gestacional.

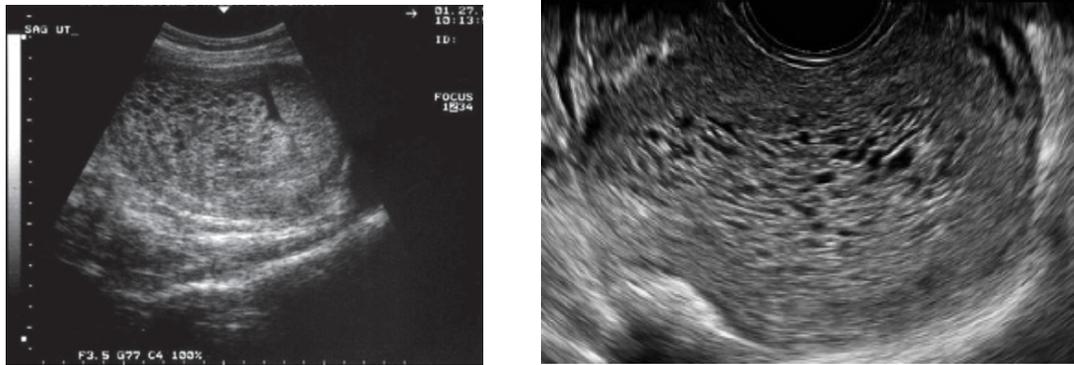


Figura 4. ultrasonido pélvico y endovaginal de una mola hidatiforme con patrón vesicular con ecos mixtos orificios en el tejido placentario sin embrión visible.

El avance en el diagnóstico de la enfermedad trofoblástica gestacional en etapa temprana se debe al uso rutinario del ultrasonido en toda paciente embarazada y principalmente en las que presentan hemorragia en el primer trimestre. Se ha identificado que en manos expertas la sensibilidad del estudio es de alrededor del 80 % para la mola completa pero solo del 30 % para la mola parcial, ya que como se explicaba anteriormente, el edema de las vellosidades es menor (10).

Hormona gonadotropina coriónica humana

Es un marcador específico producido por el trofoblasto tanto en la mola hidatiforme como por las neoplasias trofoblásticas gestacionales. Es fácilmente cuantificable en orina y sangre y sus niveles se correlacionan con la carga de la enfermedad. Ya que no sólo refleja la actividad trofoblástica sino también promueve la génesis tumoral (4). Es una glicoproteína placentaria compuesta de 2 unidades. La subunidad alfa simula a una glicoproteína pituitaria, precursora de múltiples hormonas circulantes en el torrente sanguíneo, lo que explica la evolución de diferentes patologías asociada a este grupo hormonal durante la gestación, y una subunidad beta que es propia del tejido placentario. La molécula de la HGC en ETG es más heterogénea y degradada que la que se presenta en el embarazo normal. La mola hidatiforme completa es más comúnmente asociada con una elevación marcada de los niveles de HGC. Aproximadamente 50 % de los pacientes con una mola completa tienen niveles mayores de 100 000 antes de la evacuación (2). Sin embargo, la determinación única de HGC difícilmente ayudara a diferenciar una mola completa de un embarazo uterino normal, un embarazo múltiple o

un embarazo complicado por una eritroblastosis fetal o infecciones intrauterinas que son afecciones en las cuales se presenta con crecimiento placentario y con lo mismo elevación en los niveles de HGC fracción beta mayor de lo esperado para la edad gestacional. Las molas parciales por otro lado son menos frecuentemente distinguidas por la elevación de HGC ya que alrededor del 10 % de las pacientes presentan menos de 100 000 mUI/ml al momento del diagnóstico (15).

El diagnóstico clínico de la neoplasia trofoblástica gestacional posmolar se realiza frecuentemente por el hallazgo de elevación o una meseta en los niveles de HGC después de la evacuación. El coriocarcinoma es usualmente diagnosticado como hallazgo en la elevación de niveles de HGC, frecuentemente asociado con el descubrimiento de metástasis, posterior a otro evento obstétrico. El tumor trofoblástico de sitio placentario y el tumor epitelioide trofoblástico son comúnmente a un leve incremento en los niveles de HGC.

Aunque la evaluación de los niveles de HGC son invaluable en el diagnóstico y posteriormente en la monitorización de la enfermedad trofoblástica gestacional algunos estudios pueden dar falsos positivos de HGC. Esos resultados son llamados fantasma, con niveles reportados hasta de 800 mUI/mL, llevan al tratamiento innecesario de pacientes sanas, tanto quirúrgico como quimioterápico. La causa de los falsos positivos son enzimas proteolíticas que producen interferencia proteica no específica, y anticuerpos heterófilos. Esos anticuerpos son encontrados en 3-4 % de personas sanas y pueden mimetizar la inmunoreactividad de HGC por unión y captura del trazador de IgG de ratón. Hay 3 maneras de determinar si los estudios de HGC son falsos positivos cuando hay una sospecha clínica de HGC fantasma: 1. Determinar los niveles urinarios de HGC ya que las sustancias que interfieren con el estudio no son excretadas por la orina, 2. Solicitar una dilución seriada del plasma, el cual no muestra una disminución paralela con la dilución y 3. Solicitar una referencia en plasma y orina de HGC al laboratorio (15).

Adicionalmente existe reacción cruzada de la HGC con la hormona luteinizante, la cual lleva a niveles elevados falsamente de HGC. La medición de LH de identificar esta posibilidad y la supresión de LH con progestinas orales prevendrá este problema.

Enfermedad trofoblástica gestacional quiescente es un término aplicado a una forma presumiblemente inactiva de neoplasia trofoblástica gestacional que se caracteriza por niveles persistentemente elevados de HGC y sin cambios respecto con valores menores de 200 mUI/mL, que se presenta por al menos 3 meses asociado con historia de enfermedad trofoblástica gestacional o de un aborto espontaneo sin enfermedad clínicamente detectable. Los niveles de HGC no cambian con quimioterapia o cirugía.

La evaluación de la HGC revela que su fracción no hiperglicosilada se asocia a invasión del citotrofoblasto. El seguimiento de pacientes en quienes se sospecha enfermedad quiescente revela el desarrollo de neoplasia trofoblástica gestacional en aproximadamente 25 % de las pacientes, lo cual se manifiesta con elevación de ambos la hiperglicosilada y la HGC total (5).

En caso de que se sospeche enfermedad quiescente se debe descartar falsos positivos a través de los anticuerpos heterófilos, la interferencia de LH y una investigación estrecha en búsqueda de enfermedad no se debe iniciar tratamiento y la paciente debe permanecer en vigilancia estrecha con monitorización de HGC y método anticonceptivo el tratamiento debe iniciarse únicamente cuando hay elevación sostenida de HGC o con la aparición de enfermedad clínica.

Diagnostico patológico

El diagnostico histopatológico de la mola parcial o completa se realiza por la examinación del tejido obtenido en el curetaje. La IHQ es negativa para p57 y puede diferenciar a la mola completa de un aborto hidrópico o mola parcial. La citometría de flujo puede distinguir la mola parcial diploide de la triploide. La toma de biopsia de las lesiones vaginales puede ser peligrosa por el importante riesgo de sangrado.

TRATAMIENTO

Mola hidatiforme

Una vez que se sospecha el diagnostico de embarazo molar por la historia clínica y el examen físico, niveles de HGC y hallazgos ultrasonográficos, se debe evaluar la

posibilidad de complicaciones médicas (anemia, preeclampsia, hipertiroidismo) por medio de la evaluación de constantes vitales, pruebas de laboratorio, Biometría hemática completa, química sanguínea, perfil hepático y tiroideo, EGO y tele de tórax. La evaluación preoperatoria debe además incluir tipo sanguíneo y cruce sanguíneo, niveles séricos de HGC y electrocardiograma si es necesario. Después de que se confirma el diagnóstico y la paciente se encuentra hemodinámicamente estable la conducta apropiada es la evacuación. Para pacientes que desean mantener la fertilidad La evacuación por aspiración o curetaje son los métodos más efectivos para el tratamiento de la mola hidatiforme (6).

Después de que es instalada la anestesia se lleva a cabo dilatación a 12 o 14 mm y se realiza succión con cánula a través del segmento uterino inferior. La cánula es entonces rotada y se extrae el contenido uterino. Es recomendado la infusión de oxitocina que inicia al mismo tiempo que la succión y curetaje y continuar por varias horas postoperatorio hasta lograr adecuada contractilidad. La succión con evacuación debe ser seguida por un curetaje fino y gentil (16). Debido a que el riesgo de sangrado se incrementa con el tamaño uterino al menos 2 UI de sangra deben estar disponibles cuando el útero es mayor que el que se encuentra a la semana 16 de gestación. Un adecuado control de sangra y cristaloides disminuye de manera importante las complicaciones pulmonares. Los pacientes que son RH negativo deben recibir la inmunoglobulina RH al tiempo de la evacuación, ya que el factor RH D se expresa en las células del trofoblasto. La histerectomía es una alternativa a la succión y curetaje en pacientes con fertilidad completa. No se recomienda tratamiento a los quistes tecaluteínicos a menos que se presente complicación de los mismos como torsión y compromiso vascular (6).

En suma la histerectomía provee esterilización permanente y elimina el riesgo de invasión focal miometrial como causa de la enfermedad persistente. Debido al potencial metastásico de la enfermedad incluso después de la histerectomía el riesgo, el riesgo de neoplasia trofoblástica postmolar (3-5%) es importante continuar los seguimientos con cuantificaciones seriadas de HGC.

La inducción media de labor y la histerotomía no se recomienda para la evacuación molar, ya que se incrementa de manera considerable la morbilidad principalmente asociado a pérdida sanguínea, evacuación incompleta y requiere interrupción vía abdominal de las siguientes gestaciones. También se incrementa el riesgo de diseminación trofoblástica y el desarrollo de neoplasia trofoblástica requiriendo quimioterapia. Un embarazo gemelar consistente de una mola completa y un embarazo normal ocurre cada 22 mil a 100 mil embarazos. Y debe diferenciarse de la mola parcial. El diagnóstico puede establecerse por ultrasonido pero la citogenética puede utilizarse para diferenciar entre el genotipo de la mola y del producto. Para diferenciar un feto viable diploide de uno triploide no viable. Cuando la paciente desea terminar su embarazo la succión y curetaje es el tratamiento más indicado para la resolución del mismo, existe un riesgo mayor de hemorragia, sin embargo alrededor del 40 % de los embarazos de estas características tendrán un feto viable si se continúa el embarazo. La administración de metotrexate o actinomicina D al momento de la evacuación de una mola hidatiforme disminuye el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional post Molar del 15-20 hasta un 3-8 %. El uso de quimioterapia debe ser restringido a pacientes con riesgo elevado de neoplasia trofoblástica gestacional o cuando hay poca posibilidad de seguimiento con HGC (15). Esencialmente todas las pacientes con seguimientos adecuados en quienes se diagnostica neoplasia trofoblástica gestacional logran la curación con quimioterapia adecuada.

La tasa de curación de la enfermedad trofoblástica gestacional incluso de sus procesos neoplásicos es arriba del 90 %. Este éxito es debido a la sensibilidad de esta patología a la quimioterapia, el uso efectivo de la HGC como marcador y su alta sensibilidad en el seguimiento. La identificación de factores pronósticos que predicen la respuesta al tratamiento y permiten individualizar la terapia, y el uso de la quimioterapia, radioterapia y cirugía en pacientes de alto riesgo. El tumor trofoblástico del sitio placentario y el tumor epitelioide trofoblástico son aún un reto terapéutico, ya que son

frecuentemente quimioresistentes y la relación con la HGC como marcador no es tan efectiva como en el caso de la mola invasora y del coriocarcinoma (8).

CLASIFICACION.

Cuando se sospecha o se establece el diagnóstico de neoplasia trofoblástica gestacional, se debe iniciar un protocolo de estudios de extensión y evaluación de los factores de riesgo. Se inicia con una historia clínica completa, examen físico exhaustivo seguido de pruebas de laboratorios entre las que se incluyen: Biometría hemática completa, tiempos de coagulación, química sérica, incluyendo pruebas de función hepática y renal, tipo sanguíneo y RH, cuantificación de niveles de HGC. Los estudios de gabinete recomendados son tele de tórax y TAC de tórax si la telerradiografía es negativa, tac de abdomen y pelvis y de cráneo. Si en el examen físico y en la tele de tórax no se encuentran datos de enfermedad metastásica en pulmón, otros sitios de metástasis son raros. La medición de HGC en LCR puede ser de utilidad detectando compromiso del SNC. El ultrasonido pélvico y la resonancia magnética pueden ser de utilidad para identificar invasión uterina que pudiera beneficiarse de histerectomía. Realizar un segundo curetaje después de la evacuación de una mola hidatiforme no se recomienda a menos que exista sangrado uterino excesivo o evidencia de tejido molar intracavitario, ya que generalmente no lleva a la remisión e incrementa el riesgo de perforación uterina y hemorragia.

En el 2002, la FIGO definió los criterios de diagnóstico de enfermedad posmolar y adoptó una clasificación anatómica combinada y modificó el sistema de los factores de riesgo de la OMS para neoplasia trofoblástica gestacional.

Los componentes necesarios para diagnosticar enfermedad postmolar incluyen al menos uno de los siguientes:

1. Meseta de HGC por 4 valores consecutivos después de 3 semanas.
2. Elevación de HGC más del 10 % para 3 valores en al menos 2 semanas.
3. Persistencia de HGC 6 meses posterior a la evacuación.

4. Diagnostico histopatológico de coriocarcinoma
5. Presencia de enfermedad metastásica.

La estadificación de la FIGO es designada por un numero romano seguido por el escore de la OMS modificado en números arábigos, separados por una coma. El tumor trofoblástico de sitio placentario y el epitelioides se clasifican por separado.

Tabla 1. Estadificación de acuerdo a FIGO para la neoplasia trofoblástica gestacional

Etapa FIGO	Descripción	
I	Confinado al cuerpo uterino	
II	Extensión a anexos, vagina	
III	Metástasis pulmonar	
IV	Metástasis en cualquier otra localización	
	Score 0 a 6	Bajo riesgo
	Score 7 o más	Alto riesgo

El tratamiento es basado en la clasificación dentro de los grupos de riesgo por la etapificación y el sistema de puntuación. Los pacientes sin enfermedad metastásica (Etapa I) o metastásica de bajo riesgo (Etapas II y III con escore menor de 7) pueden ser tratados con un agente quimioterápico simple, con lo cual se obtienen tasas de supervivencia cercanas al 100 %. Pacientes clasificados como enfermedad metastásica de alto riesgo (etapa IV y etapas II y III con escore mayor de 7) deben ser tratadas más agresivamente con quimioterapia multiagente, radioterapia adyuvante o cirugía y se obtienen tasas de curación entre el 80 y 90 %. El uso de la etapificación de la FIGO es esencial para determinar la terapia inicial en pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional, con la finalidad de ofrecer el mejor pronóstico posible con la menor morbilidad.

Tabla 2. SISTEMA DE ETAFIFICACION Y PUNTUACION DE FACTORES DE RIESGO PARA ETG
SEGUN FIGO 2002

		<i>Puntaje FIGO</i>		
<i>Parámetro</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>4</i>
Edad		< 39	> 39	
Embarazo anterior	MH	Aborto	Embarazo de término	
Intervalo embarazo índice (meses)	< 4	4 a 6	7 a 12	> 12
HGC pretratamiento (mU/ml)	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Tamaño tumoral mayor (cm)		3 a 4	5	
Sitios de metástasis		Bazo, riñón	Gastrointestinales	Cerebro, hígado
Nº de metástasis identificadas	0	1 a 4	5 a 8	> 8
Quimioterapia fallida previa		1 droga		2 o más drogas

TRATAMIENTO

Neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo

Los pacientes en etapa I y en etapa II o III con riesgo bajo (score menor de 7) deben ser tratados con un agente único como metotrexate o actinomicina D. se han investigado muchos protocolos de tratamiento la mayoría sin estudios no aleatorizados, retrospectivos, con resultados muy discordantes y poco reproducibles, la variabilidad en las tasas de remisión primaria reflejan más que la efectividad la diferencia de las dosis, la programación de dichas dosis, y las vías de administración. Así como la selección de los pacientes. En general, la dosis semanal intramuscular de metotrexate o la infusión IV intermitente; así como la dosis única bisemanal de actinomicina D, son menos efectivas que los protocolos de 5 días de metotrexate o actinomicina D así como el de 8 días de metotrexate con ácido folínico. Otros factores asociados a resistencia a la quimioterapia son la edad avanzada de la paciente, niveles muy elevados de HGX, antecedente de embarazo no molar, diagnostico histopatológico de coriocarcinoma, presencia de

enfermedad metastásica, y puntuación elevada en el sistema de la FIGO. A pesar de las diferencias en las tasas de remisión primaria, casi todas las pacientes son curadas y mantienen su capacidad reproductiva.

El metotrexate a dosis de 0.4 mg/kg (Máximo 25 mg) IM o IV aplicado diariamente por 5 días cada semana se ha visto como el protocolo de tratamiento más efectivo. En el año de 1995 se revisaron 30 años de experiencia en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional no metastásica. De los 253 pacientes inicialmente tratados con metotrexate como agente único a dosis de 0.4 mg/kg por 5 días cada 2 semanas, 226 (89.3 %) consiguieron remisión primaria 22 pacientes (8.7 %) lograron la remisión con el uso de actinomicina como 2º agente y solo 5 pacientes (2.0%) requirieron terapia multiagente o histerectomía, con los 253 pacientes se logró remisión permanente. En 12 pacientes debido a la toxicidad se tuvo que cambiar el metotrexate, ningún paciente presento toxicidad que pusiera en riesgo la vida. La más común fue estomatitis, alopecia y náusea no se presentaron comúnmente. Los factores asociados a la resistencia al metotrexate fueron: los niveles muy elevados de HGC al inicio del tratamiento, antecedente de embarazo no molar y diagnóstico clínico patológico de coriocarcinoma.

Una alternativa a la dosis tradicional de metotrexate consiste en elevar discretamente la dosis (1.0-1,5 mg/kg) IM cada tercer día alternando con ácido folínico (0.1 a 0.15 mg/kg) IM por 8 días con al menos 1 semana de intervalo entre ciclos. Con este esquema se ha reportado disminuir la toxicidad principalmente la estomatitis, pero es más costoso y se ha reportado tener que cambiar el esquema de quimioterapia más frecuentemente para lograr la remisión (6).

Otro protocolo modificado en el uso del metotrexate es la utilización a altas dosis (100 mg/m² IV en bolo seguido de 200 mg/m² IV en infusión de 12 horas de ácido folínico de rescate) con intervalo dependiente de las tendencias postratamiento de HGC. Este protocolo es caro y resulta igual que el anterior en necesitar más frecuentemente cambio del esquema para lograr remisión. El metotrexate administrado en dosis única IM semanalmente en 30 a 50 mg/m² presenta como ventaja el disminuir el costo, y la

toxicidad pero tiene la tasa más baja de respuesta completa y es completamente inapropiado para el diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma (6).

La actinomicina D (10-12 mg/kg IV diariamente por 5 días con segundo ciclo la siguiente semana o dosis única de 1.25 mg/m² IV cada 2 semanas) es una alternativa adecuada para el metotrexate. Presenta más efectos adversos como náusea y alopecia, y en caso de extravasación se ocasiona daño importante al tejido afectado. De ahí que la actinomicina ha sido más comúnmente usada como terapia de segunda línea en presencia de resistencia al metotrexate o en pacientes con falla renal y/o hepática que son situaciones que contraindican el uso del metotrexate. Múltiples estudios han comparado los tratamientos dados con metotrexate y actinomicina D en pacientes con enfermedad no metastásica de bajo riesgo. Tres estudios clínicos aleatorizados compararon el metotrexate IM semanal contra la actinomicina D bisemanal. La respuesta completa fue significativamente menor en el caso del metotrexate semanal contra la actinomicina D (49-53 % Vs 69-90%). Dos estudios retrospectivos compararon el esquema de 5 días IM de metotrexate con el de 8 días con rescate con ácido fólico para tratamiento de neoplasia trofoblástica de bajo riesgo no metastásica, en uno de ellos no se encontró diferencia significativa en las tasas de remisión mientras que en el segundo se presentó una diferencia importante de 92 Vs 72 % a favor del esquema con metotrexate solo (6, 8, 11).

De los múltiples estudios y meta análisis realizados se puede concluir que en pacientes categorizados de bajo riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO II y III score menor de 7) pueden ser exitosamente tratados con agente único, usando solo 5 ciclos de metotrexate o actinomicina. Sin embargo estos mismos esquemas no deben ser utilizados en pacientes con enfermedad metastásica. Un estudio multicéntrico en EU donde se utilizó actinomicina D o metotrexate como agente único reporto remisión total en 48 a 67 % de los pacientes tratados con esquema único 1-14 % necesitaron terapia multiagente al fallar el esquema con agente único con o sin cirugía para lograr la remisión, pero eventualmente todas las pacientes resultaron curadas. Los factores de riesgo para resistencia al agente único en este grupo de pacientes con bajo riesgo de

enfermedad metastásica fueron los niveles de HGC mayores de 100 000, edad mayor de 35 años, score FIGO mayor de 4 y metástasis vaginales grandes (11, 15).

Independientemente del protocolo de tratamiento utilizado, la quimioterapia se continuó hasta que los valores de HGC regresaron a la normalidad continuando el tratamiento un ciclo después de logrado este objetivo. Se realizó cambio de fármaco en caso de que la HGC presentara meseta, la presencia de toxicidad a la dosis adecuada. La terapia multiagente debe iniciarse si existe elevación de HGC con el tratamiento, si hay presencia de metástasis, o resistencia al cambio de agente único. La histerectomía para NTG de bajo riesgo se puede realizar como tratamiento adyuvante coincidente con el inicio de la quimioterapia para acortar la duración del tratamiento si no se desea la preservación de la fertilidad. La histerectomía puede ser necesaria también para erradicar la enfermedad persistente, resistente a quimioterapia o en presencia de hemorragia uterina importante. La histerectomía es el tratamiento de elección para el tumor trofoblástico de sitio placentario y para el tumor epitelioide trofoblástico.

Como conclusión podemos decir que para la neoplasia trofoblástica posmolar de bajo riesgo las tasas de curación son en casi todos los estudios del 100 % que el tratamiento de elección es el uso de metotrexate como agente único en los múltiples esquemas y cuando existe falla al mismo puede utilizarse actinomicina D, con ambos esquemas se logra un 92 % de curación el 8 % restante lograra la remisión con esquemas multiagente o con cirugía. La resistencia al tratamiento quimioterapéutico inicial dependerá de múltiples factores como lo son la enfermedad metastásica, diagnostico histopatológico de coriocarcinoma y puntuación elevada en el sistema de la FIGO (mayor de 7).

Enfermedad metastásica de alto riesgo

Los pacientes con enfermedad metastásica de alto riesgo (FIGO IV y etapas II y II con score mayor de 7) deben ser tratadas inicialmente con terapia multiagente, con o sin radioterapia o cirugía adyuvante. El esquema multiagente de elección para estas pacientes ha cambiado con el tiempo; en los 70's y 80's el tratamiento de elección era con metotrexate, actinomicina D y ciclofosfamida o clorambucil (MAC), con lo cual se

lograban tasas de curación del 63 al 71 %. A principios de los 80's la combinación (CHAMOCA) de ciclofosfamida, hidroxurea, actinomicina D, metotrexate, ácido folínico, vincristina y doxorubicina, reporto una mejora en las tasas de remisión hasta el 82 %, sin embargo un estudio aleatorizado controlado, de CHAMOCA Vs MAC mostro tasas de curación de 65 Vs 73 % y de curación de 70 Vs 95 % dejando ver la inferioridad del CHAMOCA y su mayor toxicidad. En esta época también se descubrió la efectividad del etoposido en la neoplasia trofoblástica y se agregó a los esquemas multiagente, integrando el EMA-CO Etoposido, altas dosis de metotrexate con ácido folínico, actinomicina D, Ciclofosfamida y vincristina, resultando en una mejoría importante en las tasas de curación y supervivencia (6).

Durante los últimos 15 años, muchos grupos han demostrado la eficacia de EMA CO como régimen primario para el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional logrando tasas de respuesta de 71 a 81 % y tasas de sobrevida de 85 a 94 %. En los estudios de Lurain se reportaron tasas de respuesta completa de 67 a 71 % con sobrevida de 91 a 93 %. Los únicos pacientes que murieron eran etapa IV con puntuación mayor de 12. No se presentaron muertes relacionadas con el tratamiento o toxicidad que amenazara la vida. Se presentó neutropenia que requirió retraso en el tratamiento de una semana, anemia con transfusión de hemoderivados (6).

El esquema EMA CO es actualmente el tratamiento de elección para la neoplasia trofoblástica gestacional metastásica de alto riesgo, ya que su baja toxicidad permite adherencia a los tiempos del tratamiento, su altas tasas de respuesta completa y su alta sobrevida global resultante. La quimioterapia para enfermedad de alto riesgo debe continuarse por al menos dos o 3 ciclos posterior a la normalización de HGC. En caso de presentarse enfermedad metastásica a SNC se debe dar radioterapia a Holocráneo con dosis de 30000 cGy en 15 fracciones, o resección quirúrgica con irradiación estereotáxica, en pacientes seleccionados, y debe ser simultaneo con la quimioterapia. Durante la radioterapia, la dosis de infusión del metotrexate en el EMA CO se debe incrementar a 1 g/M² y 30 mg de ácido folínico cada 12 h durante los 3 días 32 h después del inicio de la infusión. Una alternativa para la irradiación a holocráneo es el uso de metotrexate

intratecal o IV a altas dosis. La tasa de curación para pacientes con metástasis cerebrales es del 50 al 80 % dependiendo de los síntomas, así como del tamaño número y localización de las metástasis. Los procedimientos quirúrgicos especialmente la histerectomía y la resección pulmonar son importantes principalmente para neoplasias quimioresistentes, tanto como para controlar la hemorragia como para disminuir la carga tumoral. Aproximadamente la mitad de los pacientes con neoplasia de alto riesgo requerirán algún procedimiento quirúrgico durante el curso de su tratamiento. A pesar del uso de tratamiento multimodal primario para pacientes con neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo, aproximadamente 30 % de los pacientes tendrán una respuesta incompleta a la primera línea, o presentaran recurrencia. La mayoría de esos pacientes presenta metástasis a múltiples sitios además de pulmón y vagina, y muchos tendrán respuesta inadecuada a la quimioterapia. Existen múltiples regímenes de tratamiento de rescate en los cuales se incluye el platino y el etoposido combinado con escisión quirúrgica. El esquema EMA EP, sustituyendo etoposido y platino por ciclofosfamida y vincristina, es considerada la terapia más apropiada para pacientes con respuesta inadecuado al esquema EMA CO. En pacientes en quienes han presentado franca resistencia a los protocolos con metotrexate, la combinación de etoposido y platino con bleomicina, ifosfamida y paclitaxel han resultado muy efectivos. Las tasas de supervivencia con estos protocolos es de alrededor del 61 % al 70 % una vez que han presentado resistencia al esquema EMA EP. Aproximadamente 30 % de las pacientes con enfermedad de alto riesgo presentara falla al tratamiento de primera línea o recurrencia durante su vigilancia, el tratamiento de rescate se basa en esquemas que contienen platino, los cuales aunados al tratamiento quirúrgico presentan tasas de respuesta muy bajas para estas pacientes particularmente difíciles. Incluso en pacientes con enfermedad en sistema nervioso central, hígado, o tracto gastrointestinal tienen tasas de supervivencia del 75, 73 y 50 % respectivamente.

Tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor epitelioide trofoblástico.

La histerectomía con disección ganglionar es el tratamiento de elección para estos tumores, debido principalmente a la resistencia de estos a la quimioterapia y su propensión a la diseminación linfática. La quimioterapia debe ser usada en pacientes tanto en pacientes con enfermedad metastásica como en enfermedad no metastásica con factores pronósticos adversos como intervalo desde la gestación previa mayor de 2 años, invasión miometrial profunda, presencia de necrosis en el tumor y cuenta de mitosis mayor de 6 en un campo de 10 HPF. Aunque el tratamiento de quimioterapia ideal permanece no bien establecido, es evidente que este debe contener platino en su manejo, como lo son EMA EP, o paclitaxel/cisplatino Paclitaxel/Etoposido en doblete, los cuales son el tratamiento de elección. Las tasas de sobrevida son de aproximadamente 100 % para pacientes con enfermedad no metastásica y 50-60 % en enfermedad metastásica (6).

Falla al tratamiento

Las causas más comunes de falla al tratamiento son el uso de agente único en pacientes de alto riesgo, uso inadecuado de metotrexate intramuscular para pacientes con enfermedad metastásica, Puntuación mayor a 7 y/o coriocarcinoma postmolar. Las múltiples publicaciones que existen hablan de las fallas previas al ajuste de los tratamientos y antes de la utilización del platino en los esquemas de rescate multiagente, además de la importancia de referir a las pacientes a tiempo a centros especializados de atención a esta patología (6).

Seguimiento.

Después de la regresión de la HGC a niveles normales posterior a la quimioterapia, se deben obtener niveles de HGX cada mes por un intervalo de 12 meses. El riesgo de recurrencia es de aproximadamente 3 % durante el primer año, y es mucho menor después del año. Los exámenes físicos se realizan cada 6 a 12 meses después del año de seguimiento, y los estudios de gabinete como telerradiografía de tórax o TAC pulmonar

son indicados cuando hay sintomatología lo cual es muy raro. Es muy importante la utilización de un método de planificación familiar adecuado durante un año después de haber terminado la quimioterapia preferentemente con el uso de AOC. Ya que el riesgo de desarrollar ETG es de 1-2 %. Se recomienda realizar USG en el primer trimestre en la gestación siguiente para corroborar la normalidad de la misma. Debe además vigilarse la evolución posterior al puerperio en un embarazo normoevolutivo y solicitar cuantificación de HGC6 semanas después de concluido el embarazo.

El tratamiento exitoso de la neoplasia trofoblástica gestacional con el uso de la quimioterapia ha permitido a las pacientes mantener su capacidad reproductiva a pesar de la exposición a agentes que tienen toxicidad ovárica y potencial teratogénico. La mayoría de las mujeres regresa a un estado ovárico normal después de la quimioterapia la cual no ha presentado incremento en las tasas de infertilidad. Se han reportado múltiples embarazos normales sin incremento en la tasa de abortos, óbitos, anomalías congénitas, prematuridad o complicaciones obstétricas mayores. No hay evidencia de la reactivación de la enfermedad en embarazos subsecuentes, aunque las pacientes que han tenido un episodio de enfermedad trofoblástica gestacional tienen un riesgo muy elevado de tener un segundo evento. Se debe recomendar a las pacientes anticoncepción por un año posterior a terminado el tratamiento con quimioterapia para permitir el seguimiento ininterrumpido en la cuantificación de los niveles de HGC y permitir eliminar la eliminación de los óvulos maduros que hayan sido expuestos al citotóxico. Se sabe que el uso de la quimioterapia usada para lograr remisiones a largo plazo en una lesión neoplásica puede inducir segundos primarios. En el caso de la neoplasia trofoblástica gestacional, no se han reportado estos eventos probablemente relacionado a la corta exposición de los pacientes a esquemas intermitentes. Después de la introducción de esquemas con etoposido, se ha incrementado el desarrollo de otras neoplasias principalmente, leucemia mielocítica, cáncer de colon, melanoma y cáncer de mama (6).

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un grupo de múltiples entidades que comparten etiología y factores de riesgo, sin embargo divergen en el pronóstico y en las características histopatológicas. La dificultad para establecer características uniformes en el diagnóstico, las grandes diferencias inter e intraobservador y la falta de estudio en todos los productos de la gestación en embarazos menores de 20 semanas incluso en grandes centros hospitalarios, lleva a una gran diferencia en la incidencia nacional y mundial.

Es por ello que se busca encontrar la incidencia real en nuestra institución de la enfermedad trofoblástica gestacional, así como su relación con el número de embarazos dados en la misma en un periodo de tiempo de 5 años comprendido entre el 1o de enero del 2011 y el 31 de diciembre del 2015, con la finalidad de identificar la tendencia de esta enfermedad en nuestra institución.

OBJETIVOS

- Determinar la incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en nuestra institución entre los años 2011 y 2015.
- Realizar la correlación con respecto al número de embarazos atendidos en el hospital en todas las edades gestacionales.
- Describir el perfil epidemiológico de la enfermedad trofoblástica gestacional en el Hospital General de México en un periodo de 5 años.

HIPÓTESIS

- La incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional en el hospital general de México es similar a la reportada mundialmente.
- La relación con el número de embarazos y abortos atendidos en esta institución no varía mayormente a lo reportado a nivel nacional.
- Hipótesis nula. La tasa de incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional en nuestra institución es mayor a la reportada en países asiáticos y africanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó búsqueda de los casos diagnosticados como enfermedad trofoblástica gestacional en nuestra institución entre el 1o de enero del 2011 y el 31 de diciembre del 2015, en los expedientes almacenados en el archivo clínico de la unidad de ginecología y obstetricia, con los diagnósticos de egreso referidos en el CIE 10 con los números O01.0 (Mola hidatiforme clásica) O01.1 (Mola Hidatiforme incompleta o parcial) O01.9 (Mola hidatiforme no especificada) D39.2 (Mola hidatiforme invasora o maligna), C58 (Tumor maligno de placenta).

Se realizó búsqueda en el archivo de la unidad de patología de las biopsias confirmatorias de enfermedad trofoblástica gestacional con los mismos códigos.

Se identificó los expedientes de las pacientes tratadas en la unidad de oncología con estos diagnósticos.

De los resultados obtenidos se identificaron las medidas de distribución por edad (Moda, media y mediana).

Se realizó análisis comparativo de los casos confirmados histológicamente con los diagnosticados clínicamente y se realizaron tasas de incidencia en relación con el número de nacimientos atendidos, el número de embarazos y el número de abortos en la unidad de ginecoobstetricia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión

- Pacientes atendidas en el Hospital General de México entre el 1o de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015.
- Pacientes con diagnóstico clínico o patológico de enfermedades trofoblástica gestacional o neoplasia trofoblástica gestacional.
- Pacientes de todas las edades.

Exclusión:

- Pacientes sin confirmación histológica de enfermedad trofoblástica gestacional o sin elevación de la hormona gonadotropina coriónica con respecto a las semanas de gestación diagnosticadas a su ingreso.

Población en estudio y tamaño de la muestra

Se realizó revisión de expediente de 168 pacientes entre el primero de enero del 2011 y 31 de diciembre del 2015, por diagnóstico de egreso de enfermedad trofoblástica gestacional, se descartaron del análisis 67 pacientes ya que durante la revisión de expedientes se descartó el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional (6, restos placentarios, 12, vellosidades coriales, 14, decidua, 5 deciduitis, 1 edema del amnios 4 endometrio secretor y 5 18 sin reporte histopatológico) o no se contaba con reporte histopatológico, se confirmó diagnóstico histopatológico de 98 pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional (Mola Completa, Mola Parcial, Coriocarcinoma, mola Invasora y mola persistente) 3 pacientes se incluyeron en la muestra que aunque no tuvieron diagnóstico histopatológico presentaron datos clínicos, de gabinete o de laboratorio de enfermedad trofoblástica gestacional (elevación persistente de HGC fracción beta, metástasis pulmonares).

Se obtuvo además los datos de nacidos vivos, abortos atendidos en la unidad de ginecoobstetricia en el mismo periodo de tiempo.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variables independientes:

- Cuantificación de Hormona Gonadotropina coriónica fracción beta.
- Edad Cuantitativa: Número de años completos transcurridos entre la fecha de nacimiento de la paciente y la fecha de ingreso al protocolo. (Unidad de medida: Años).
- Número de Gestaciones: Número de embarazos comprobables.

Variables dependientes:

- Edad Gestacional por fecha de última menstruación: Número de semanas transcurridas desde el inicio de la última menstruación confiable, hasta el momento del estudio.
-

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó búsqueda en el sistema de archivo clínico de las unidades de ginecología y obstetricia, Oncología y Patología con los códigos O01.0 (Mola hidatiforme clásica) O01.1 (Mola Hidatiforme Incompleta o parcial) O01.9 (Mola Hidatiforme No especificada) D39.2 (Mola Hidatiforme Invasora o maligna), C58 (Tumor Maligno de placenta); de la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10); se agregó además a la búsqueda los diagnósticos relacionados como Enfermedad trofoblástica gestacional, Embarazo Molar, Mola Hidatiforme Completa, Mola Completa, Mola Parcial, Coriocarcinoma, Coriocarcinoma gestacional.

Se obtuvo el número de atenciones en la unidad de ginecología y obstetricia en el periodo de 1º de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015 en relación con nacimientos y abortos.

Se realizó análisis estadístico de los datos obtenidos en base a la edad, evolución de la enfermedad, pronóstico, sobrevida al momento del estudio y tratamiento obtenido, obteniéndose tasa de enfermedad trofoblástica gestacional por 1000 nacidos vivos, por mil abortos, y por 1000 embarazos. Se identificó además la moda, la media y la mediana en edad de los datos obtenidos, se graficaron los resultados obteniendo tablas de distribución.

RESULTADOS

GRUPOS DE EDAD

Tabla 3: Distribución de pacientes por grupo de edad

<i>Grupo de Edad</i> <i>(Años)</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i> <i>(%)</i>
< 15	7	6.9
16-20	29	28.7
21-25	25	24.8
26-30	18	17.8
31-35	12	11.9
36-40	7	6.9
41-45	1	1
46-50	1	1
51-55	1	1
Total	101	100

Gráfico 1. Distribución de pacientes por grupo de edad

□

Distribucion por grupo de edad

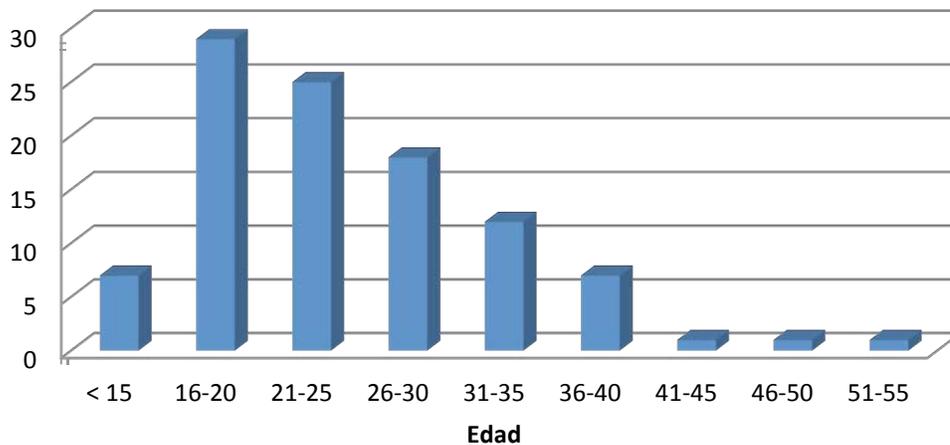


Tabla 4. Distribución de pacientes por diagnóstico histopatológico:

<i>Diagnostico Histopatológico</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Mola Hidatiforme Completa	67	66.4
Mola Hidatiforme incompleta o parcial	22	21.9
Mola Invasora	2	1.9
Mola persistente	2	1.9
Sin Diagnostico	3	2.9
Coriocarcinoma	5	5.0
TOTAL	101	100 %

Gráfico 2: Grafico de distribución por reporte histopatológico

□

Distribución por Diagnóstico Histopatológico

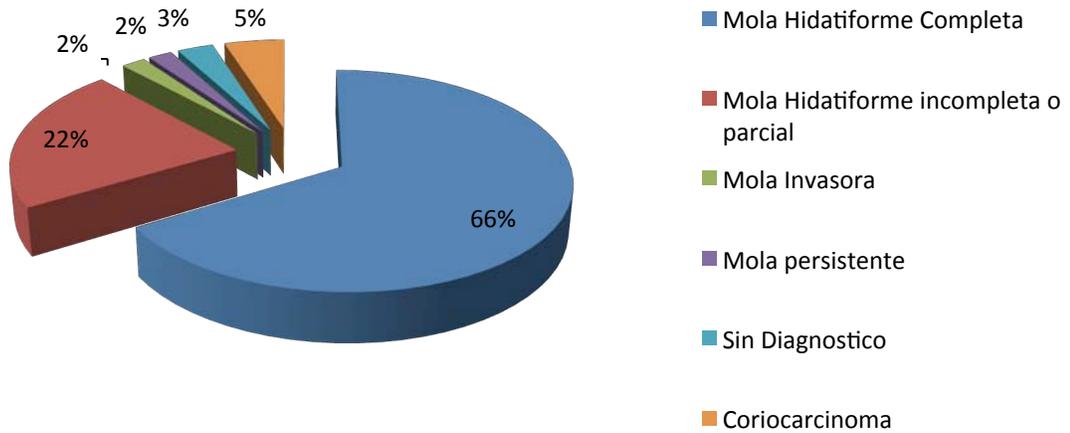


Tabla 5: Distribución anual de la enfermedad trofoblástica gestacional.

Año	No Casos	Porcentaje
2011	18	17.8
2012	25	24.8
2013	20	19.8
2014	18	17.8
2015	20	19.8
TOTAL	101	100 %

Gráfico 3: Dispersión de los niveles de HGC en los pacientes con ETG reportados en el expediente.

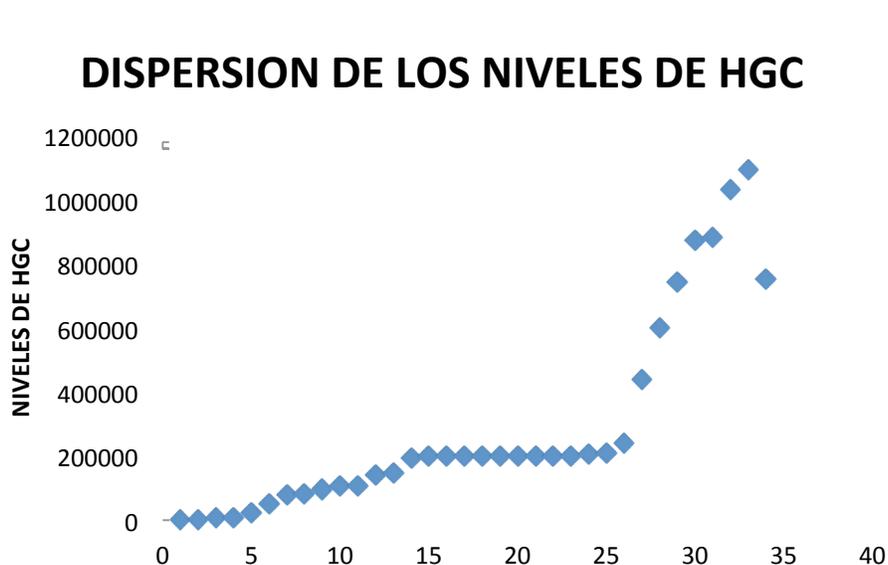


Tabla 6. Distribución de las pacientes de acuerdo al tratamiento de primera línea recibido.

<i>Tratamiento</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
LUI	84	83.2
AMEU	11	10.9
HTA	6	5.9
TOTAL	101	100 %

Grafico 4. Distribución del tratamiento de la Enfermedad trofoblástica gestacional

□

Tratamiento Inicial de la ETG

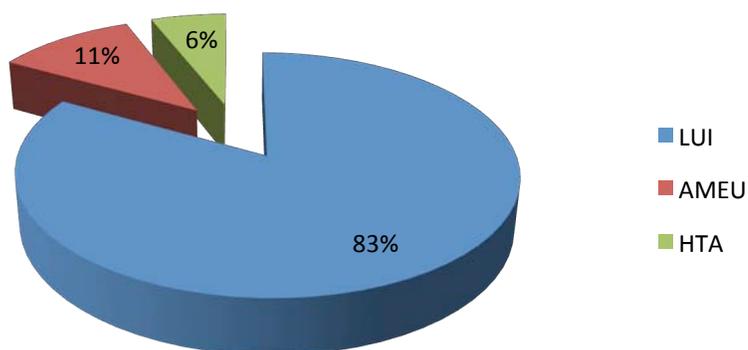


Tabla 7. Tratamiento Adyuvante recibido por pacientes en el servicio de oncología.

<i>Tratamiento</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Metotrexate	3	50
EMA CO	1	16.6
EMA EP	2	33.4
TOTAL	7	100 %

Tabla 8. Número de embarazos resueltos en la unidad de ginecología y obstetricia

<i>Evento</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Abortos	4739	15.9
Óbitos	347	1.2
Nacidos Vivos	24658	82.9
TOTAL	29744	100 %

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La epidemiología de la enfermedad trofoblástica gestacional depende de múltiples factores, la zona geográfica, los factores de riesgo (antecedente de embarazo molar previo, edad, desnutrición, entre otros), la utilización rutinaria del ultrasonido, pero principalmente de la experiencia del centro en su diagnóstico.

En los últimos 40 años se han realizado grandes avances en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. El entendimiento de la gametogénesis ha llevado a entender claramente la génesis y el desarrollo de la mola hidatiforme. Sin embargo el entendimiento de la epidemiología no ha seguido el entendimiento de las otras ramas del estudio y tratamiento de esta patología.

Si bien se ha intentado de muchas maneras describir epidemiológicamente a la enfermedad trofoblástica gestacional, la diferencia inter e intraobservador al momento del estudio, la falta generalizada de estudio histopatológico en los restos de las pacientes con datos clínicos de aborto incompleto, y la falta de un sistema nacional adecuado sobre diagnóstico y reporte de estas enfermedades ha disminuido al menos en México y en muchos países de Latinoamérica la certeza en los reportes epidemiológicos de la enfermedad trofoblástica gestacional.

La edad promedio de presentación es a los 24.9 años con rango entre 14 y 54 pacientes; el 38.6 % de las pacientes se diagnosticaron en edades de extremos de la vida (menores de 20 años y mayores de 40); en algunas publicaciones disminuyen la edad de corte para las pacientes de edad materna avanzada hasta los 35 años, lo que nos representaría hasta un 45.5 % de las pacientes en edades de riesgo.

Con estos datos las pacientes de 19 años o menos tienen un riesgo relativo de 3.38 (IC de 2.28 a 5) comparado con las pacientes que no se encuentran en este grupo de edad.

El diagnóstico de mola completa se realizó en un 66.4 % de las pacientes en segundo lugar ocupado por la mola parcial y se encontraron 2 pacientes con mola invasora y 2 con mola persistente que aunque este es un diagnóstico clínico más que histopatológico fue así reportado en el archivo de patología.

La distribución anual de la enfermedad no presentó grandes cambios, lo que es evidente es un predominio al tratamiento de evacuación para conservar la fertilidad y de este es el legrado uterino instrumentado con un 83 % Comparado contra la aspiración manual endouterina y la histerectomía como tratamiento. Se debe mencionar que la histerectomía se realizó en 6 casos, dentro de los cuales se encontraban 3 pacientes con coriocarcinoma.

En la unidad de oncología en los últimos 5 años se presentaron 9 pacientes, 5 de ellas por coriocarcinoma, y el resto por enfermedad persistente o resistente al tratamiento evacuador de estas pacientes 2 de ellas se realizó histerectomía sin necesidad de quimioterapia y las 7 restantes, como se expone en el cuadro, recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia. Los esquemas utilizados fueron 3 con metotrexate hasta niveles normales de gonadotropina y se identificaron 3 pacientes con coriocarcinoma con alto riesgo de acuerdo a la puntuación de la FIGO, por lo que en 2 de ellas se trataron con EMA CO y 1 con EMA EP debido al desabasto de actinomicina D, todas ellas con excelentes resultados vivas hasta el momento del estudio, con PLE de 18, 20 y 36 meses.

La tasa de incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional dependerá principalmente de la tasa de natalidad en la región estudiada, en el hospital general de México en la unidad de ginecología y obstetricia en el periodo de tiempo estudiado se resolvieron un total de 29744 embarazos de los cuales 24 658 correspondieron a nacidos vivos y 4739 a abortos los otros 347 a óbitos con los cual podemos obtener los siguientes datos. Se obtuvo un embarazo molar cada 46.9 abortos a una tasa de 21.3 por 1000 abortos, y del total de embarazos un caso cada 244.1 nacidos vivos lo que equivale a 4.09/1000 nacidos vivos. Y del total de embarazos 1 cada 294.4 embarazos y 3.39 pacientes con ETG por 1000 embarazos.

En relación al coriocarcinoma este se presentó 1 cada 947.8 abortos y uno cada 5948 embarazos, lo que nos arroja tasas de 1,01 cada 1000 abortos y 0.16 cada 1000 embarazos.

ANALISIS DE RESULTADOS

En china y Japón la tasa de incidencia es de 1 a 2 por 1000 embarazos mientras que en indonesia, Turquía e india las tasas se aproximan a los 12 casos cada 1000 embarazos. En Estados Unidos, Europa y Oceanía la tasa es aproximadamente de 0.5 a 1 por cada 1000 embarazos. En Sudamérica y África debido a la falta de recolección o validez de los casos no se tiene una estadística confiable en el 2008 Suarez y colaboradores, reportaron una tasa de 1/243 nacimientos y 1/31 abortos, lo que representa 4.1/1000 nacimientos y 32.2 /1000 abortos, que son tasas muy elevadas similares a lo reportado en el continente Asiático.

Otros reportes en nuestro país son el del INPer en un estudio realizado en 1995 donde muestra una incidencia de 1:415 embarazos que es semejante a lo reportado en países desarrollados con tasa de 2.4:1000 embarazos. La tasa obtenida en nuestro estudio es de 3.39:1000 embarazos que muestra una ligera disminución en relación a lo reportado por Márquez y colaboradores en 1967 donde se veía una tasa de 4.62:1000 embarazos, aunque vale la pena resaltar que en la década de los 60's se reportaban 10000 embarazos por año a diferencia de los 5948 que se reportan en el periodo de estudio.

En relación a lo reportado como neoplasia trofoblástica gestacional se presentaron 2 casos de mola invasora y 5 casos de coriocarcinoma en nuestra institución lo que nos aporta un caso por año comparado con lo reportado en el Instituto nacional de cancerología donde en el año 2005 Lara y colaboradores reportaron la experiencia de 26 casos en este centro con un promedio de 1.6 casos de coriocarcinoma por año donde reportaban sobrevida global a 5 años de 94 %, cuando además se incluía en el estudio los casos de mola invasora, persistente y embarazo molar. El manejo de la neoplasia trofoblástica gestacional en nuestra institución es de acuerdo a los lineamientos internacionales, a la categorización de la FIGO y la puntuación para clasificarlo en alto y bajo riesgo, el esquema utilizado en las pacientes con mola persistente e invasora de bajo riesgo es la monodroga con metotrexate, debido a la depuración de expedientes no fue posible evaluar la toxicidad de este esquema, y en las pacientes con alto riesgo se utilizó en dos de ellas el esquema EMA CO, con excelente respuesta y en la tercera ante

el desabasto de actinomicina se utilizó esquema EMA EP, con lo cual se logró también remisión completa hasta el momento del estudio sin datos de recurrencia con 18, 20 y 36 meses de vigilancia, actualmente con niveles de gonadotropina coriónica negativos.

Para la enfermedad trofoblástica gestacional el tratamiento de elección es la evacuación uterina para ello existen dos métodos como es el legrado cortante y la aspiración endouterina, la cual puede ser manual o eléctrica, en los estudios realizados no existe una diferencia estadísticamente significativa entre estos tratamientos en cuanto a la efectividad o a la incidencia de la enfermedad posmolar, sin embargo si lo existe en la morbilidad asociada, es menor en el procedimiento con aspiración como lo reportan Lara-Ricalde en el Instituto nacional de perinatología. Por lo que al ser un procedimiento con una recuperación mejor y menor morbilidad asociada sería este una alternativa de manejo importante en las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional.

CONCLUSIONES

La enfermedad trofoblástica gestacional ha sufrido de grandes modificaciones tanto en su pronóstico, en su tratamiento y en su sintomatología esto gracias a la utilización de distintos métodos diagnósticos y terapéuticos. Es necesario lograr la uniformidad en los diagnósticos histopatológicos con la finalidad de obtener una casuística adecuada para esta enfermedad ya que durante la revisión de los reportes en el archivo clínico es difícil conjuntar los diversos diagnósticos.

En nuestra institución la tasa de enfermedad trofoblástica gestacional en relación al número de embarazos no se ha modificado de manera importante ya que en países desarrollados se logran tasas de 0.5 a 1 por 1000 embarazos, mientras que en el presente estudio podemos ver que a lo largo del tiempo de una tasa de 4.6:1000 embarazos actualmente existe una de 3.39:1000 embarazos que es un punto intermedio a los 2.4:1000 reportados por Lira Plascencia en 1995 y los 4.4 reportados por Suarez en el 2008. Es importante adjuntar a este estudio la evolución clínica y la sintomatología de las pacientes que solicitan atención en nuestro hospital, además de buscar la correlación con los otros factores de riesgo descritos, ya que la recolección de tales datos es virtualmente imposible debido a la depuración de expedientes que existen en las unidades del hospital, por lo que la recolección temprana y el inicio de protocolos en las unidades de atención primaria nos permitirá crear el perfil epidemiológico completo que era en un inicio la intención de este estudio.

REFERENCIAS

1. Márquez M, Alfaro D, Ridaura C, Robles M. Gestational choriocarcinoma in the General Hospital of México. *Cancer* 1968; 2: 91-98
2. Cruz O, Lopez L, Alcántara V, Jastrow B, Miranda H. Coriocarcinoma gestacional avanzado. Estudio clínico patológico de 40 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 384-388.
3. Soria C. Danny. Coriocarcinoma Gestacional Estudio clínico patológico de 22 casos registrados en el hospital general de México, *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69 (3): 138-143
4. Lira PJ, Tenorio GF, Gómezpedroso RH, et al. Enfermedad trofoblástica gestacional: experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:478-482.
5. Lurain John R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole, DECEMBER 2010 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
6. Lurain John R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia, JANUARY 2011 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
7. Suarez-Rincon E. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos por abortos. *Ginecología y Obstetricia México* 2008, 76 (2), 81-87.
8. Belmont-Gomez. Farmacocinetica del Metotrexate en pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, *Perinatol Reprod Hum*, Vol 11 (2), 1997.
9. Bermudez A.J. Estudio bioquímico y genético de la enfermedad trofoblástica gestacional, *Revista medicina* Vol 28 No 1 (72 Marzo 2006)
10. N.J. Sebire, *Gestational Trophoblastic Diseases: The Role of Ultrasound Imaging*, *Ultrasound Clin* 7 (2012) 33–45

11. Orostegui S. Enfermedad Trofoblastica Gestacional MedUnaB, Volumen 11 No 2 Julio 2008.
12. Natalia Buza. Gestational trophoblastic disease: histopathological diagnosis in the molecular era, DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY 16:11, 2010 Elsevier Ltd
13. Lara F. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Ginecol Obstet Mex2005 73:308-14.
14. L. Hoffner, U. Surti, The genetics of gestational trophoblastic disease, Cancer Genetics 205 (2012) 63-77
15. Ka Yu Tse, An update on gestational trophoblastic disease, OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE 22:1, 2011
16. Lara-Ricalde. Aspiracion manual endouterina para el tratamiento del embarazo molar, Ginecologia y Obstetricia de México 1999, 67:438.
17. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 2008; 112:244.
18. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. Hum Reprod 2010; 25:1183.