

11217 82
2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD TROFOBlastica
GESTACIONAL DE 1984 A 1994, EN EL HOSPITAL
DE GINECO OBSTETRICIA No. 3 DEL C.M.N.
"LA RAZA" DEL I. M. S. S.**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de Especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P r e s e n t a:

DRA. BEATRIZ LANDA RIOS

Asesores: Dr Nicolás Noriega Ramos *N. Noriega*
Dra. Margarita Zúñiga Rodríguez



IMSS

MEXICO, D. F. FEBRERO DE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Libro de Tesis



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.

A mí **MADRE** quien me dió
la vida, apoyó mis inquietudes
y creyó en mí capacidad para
llegar a mí objetivo.

*A la memoria de mí **PADRE**
quien siempre tuvo una
esperanza en mí.*

A mis hijos:
JUAN CARLOS Y BEATRIZ DELFINA
Quienes son motivo de mi existencia
y superación.

Con mucho agradecimiento al **Dr. Nicolás Noriega Ramos** asesor y coordinador de mi tesis, quien con su disponibilidad, paciencia, esmero y conocimiento, hizo posible este trabajo.

Agradecimiento a mis asesores: **Dra. Margarita Zúñiga Rodríguez** y al **Dr. Jesús Sánchez Carrasco**, quien en forma desinteresada participaron en este trabajo.

INDICE

	pág.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	3
Mola hidatidiforme de tipo completo	3
Mola hidatidiforme de tipo parcial	5
Mola invasora	7
Tumor trofoblástico en el sitio placentario	9
Coriocarcinoma	10
Discusión	12
Conclusiones	42
Anexos	45
Bibliografía	60

INTRODUCCION

El trofoblasto es el primer tejido diferenciado del huevo, contribuye a la implantación del blastocisto, a la formación de la placenta, participa en el transporte de medios nutricios para el embrión y produce hormonas gonadotróficas, estrógenos y progesterona.

El trofoblasto prolifera como una característica común, en un grupo de enfermedades relacionadas a una gestación normal o anormal, las cuales generalmente son designadas como enfermedad trofoblástica gestacional en: mola hidatidiforme invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico en el sitio placentario exagerado, lesiones trofoblásticas misceláneas: sitio placentario exagerado y nódulo o placa en el sitio placentario y lesiones trofoblásticas no clasificadas (1).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es observar cual es la prevalencia a través de los cálculos estadísticos más utilizados y a que edad son más comunes: la mola hidatidiforme de tipo completo, la mola hidatidiforme de tipo parcial, la mola hidatidiforme invasiva, el tumor trofoblástico en el sitio placentario y el coriocarcinoma, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el lapso comprendido entre los años de 1984 a 1994; y de actualizar a través de la literatura cuales son sus alteraciones genéticas; y sus alteraciones anatomopatológicas.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este estudio se revisó el Archivo de Patología quirúrgica del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 1º de enero de 1984 a diciembre de 1994, en el cual se encontraron 44, 600 quirúrgicos, de estos se obtuvieron 435 casos de mola hidatidiforme: del tipo completo 407 (93.1%), 27 del tipo parcial (6.1%), un caso (0.22%) de mola invasiva y un caso (0.22%) de tumor trofoblástico en sitio de inserción placentaria y un caso (0.22%) de coriocarcinoma, (Tabla I y Gráfica A). De cada uno de los casos de cada enfermedad se registró: edad, peso del material enviado a patología; para determinar el diagnóstico microscópico, se revisaron las laminillas, las cuales portan los cortes histológicos, de cada una de las enfermedades trofoblásticas de tipo gestacional, teñidos con hematoxilina-eosina. A los cortes histológicos del tumor trofoblástico en el sitio de inserción placentaria se le hicieron tinciones, de marcadores de inmunohistoquímica para gonadotrofinas coriónicas humanas.

Se acudió al archivo de la Subdirección Médica del Hospital para obtener el número de nacimientos de cada uno de los años anteriormente descritos (Tabla II), para obtener la proporción de cada una de las enfermedades trofoblásticas gestacionales por cada 1000 nacimientos. Como método estadístico descriptivo se empleó: frecuencia simple, desviación estándar y varianza, (Tabla III).

RESULTADOS

MOLA HIDATIDIFORME DE TIPO COMPLETO

Frecuencia.

De los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, 407 son de mola hidatidiforme de tipo completo, los cuales constituyen el 93.13% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, 5.1 molas hidatidiformes de tipo completo por cada 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $S^2 = 332.9$ y a una desviación estándar de $\sigma = 18.24$.

Edad.

La edad en la mola hidatidiforme de tipo completo, osciló del catorce a los cincuenta y cinco años de edad. Estableciendo la edad por décadas, encontramos 76 casos en la segunda década 198 casos en la tercera, 59 casos en la cuarta 14 casos en la quinta década y 2 casos en la sexta década (Tabla IV) y (Gráfica B).

DESCRIPCION MACROSCOPICA

Peso.

El peso del material quirúrgico en los casos de mola hidatidiforme de tipo completo varió de 20 gr. a 1,600 gr., macroscópicamente los especímenes se caracterizan por la presencia de múltiples vesículas que le dan aspecto de un racimo de uvas (1).

DESCRIPCION MICROSCOPICA

La mayoría de las vellosidades coriales de cada una de las 407 molas hidatidiformes de tipo completo, está constituidas en su parte central por estroma mesenquimatoso inmaduro, activo, con escasas células de Hofbauer, edema abundante, vesículas, las cuales en algunas vellosidades son escasas, en otras son numerosas (fig. 2). El estroma de muchas vellosidades en lugar de vesículas tienen espacios de mayor dimensión denominadas lagunas y en otras tantas está ocupado casi totalmente por un espacio central llamado cisterna, esta última característica da a la vellosidad el aspecto macroscópico de un cristalóide en forma de gota de agua, lo que se denomina en griego "hidatis" (fig. 3). Las vellosidades coriales con estroma inmaduro y edema escaso, son las únicas que tienen unos cuantos capilares cuya luz no muestra contenido sanguíneo.

Las vellosidades coriales de cada una de las 407 molas hidatidiformes de tipo completo, están revestidas en su parte externa por una o dos capas de citotrofoblasto el que se continúa con trofoblasto intermedio negativo para los marcadores de inmunohistoquímicos para gonadotrofinas coriónicas, y este se diferencia hacia múltiples células del sincitiotrofoblasto las cuales son multinucleadas, de abundante citoplasma eosinófilo con las tinciones de hematoxilina eosina (fig. 4).

Muchas vellosidades coriales muestran hiperplasia del trofoblasto, principalmente a nivel del trofoblasto intermedio, cuyos núcleos mostraron en algunas células diversos grados de displasia. Los cortes histológicos de un caso de mola hidatidiforme de tipo completo mostraron estructuras embrionarias en estado de tubulación.

MOLA HIDATIDIFORME DE TIPO PARCIAL O INCOMPLETA

Frecuencia.

De los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional 27 casos pertenecen a mola hidatidiforme de tipo parcial o incompleto, los cuales forman el 6.17% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, y tienen una proporción de 0.3 molas hidatidiforme de tipo parcial o incompleta por cada 1000 nacimientos. Desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $S^2 = 13.78$ y una desviación estándar del $\sigma = 3.71$.

Edad.

La edad en los 27 casos de mola hidatidiforme de tipo parcial, varió entre los 18 a 40 años. Seis casos se encontraron en la segunda década, doce casos en la tercera década, tres en la cuarta década; en seis casos no se conoció la edad (Tabla V) y (Gráfica C).

CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS

Peso.

El peso del espécimen quirúrgico de los 27 casos de mola hidatidiforme de tipo parcial o incompleta varió de 4 gr. a 700 gr.

El tejido placentario, en 24 de las 27 molas hidatidiformes de tipo parcial o incompleta, en su mayor parte es de aspecto normal en sus escasas áreas anormales está constituida por vellosidades coriales aumentadas de volumen, edematizadas, de aspecto vesicular, cristalinas, de forma esférica u ovoide; en tres casos, mostró saco gestacional (fig. 5), producto fetal, exteriormente con cada una de sus partes, cuya longitud occipito-coxígea es en uno de 10 cm. en otro de 12 cm. y en otro de 15 cm., el tejido corial está formado por abundantes vellosidades aumentadas de volumen, edematizadas de aspecto de múltiples racimos de uva (fig. 6).

CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS

El tejido placentario de las 27 molas hidatidiformes de tipo parcial o incompleto en su mayor parte esta formado por vellosidades de tamaño y aspecto relativamente normal, no ensanchadas, con centro de tejido mesenquimatoso inmaduro, activo, compacto y vascularizado (fig. 7). En su menor proporción esta compuesto por vellosidades coriales de forma ovoide, esférica, o de forma irregular, de centro mesenquimatoso con edema, el cual forma vesículas, estas se fusionan para formar lagunas las que se unen para formar las cisternas de estas vellosidades coriales están rodeadas de tejido fibroconectivo, en muchas áreas hialinizado, en cuyo espesor se encuentran vasos capilares en diversos grados de dilatación, cuya luz contienen eritrocitos fetales. Las vellosidades coriales están revestidas exteriormente por citotrofoblasto el cual muestra cierto grado de hiperplasia para formar láminas de trofoblasto intermedio cuya periferia se diferencia hacia células de sincitiotrofoblasto.

MOLA HIDATIDIFORME INVASORA

Frecuencia.

De nuestros 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional encontramos un caso de mola hidatidiforme invasiva el cual corresponde al 0.22% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, a .01 caso por cada 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $s^2 = 1$ y una desviación estándar de $\sigma = 1$.

Edad.

La edad en este caso de mola hidatidiforme invasiva es de 19 años.

CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS

El útero en dos partes pesó 210 gr.; en el tercio medio de la pared anterior mostró una hendidura transversal de 1.8 cm de longitud de bordes friables e irregulares la cual comunica con la cavidad uterina; era de aspecto cartográfico por la presencia de manchas café rojiza a nivel del tercio superior de la cara anterior; a nivel del fondo uterino tenía un orificio de bordes irregulares friables de 3x3 mm de diámetro el cual se comunicaba con la cavidad uterina. La superficie de sección mostró un espesor medio de la pared lateral derecha de 2.5 cm; una cavidad uterina de 7x3x 1.5 cm. ocupada por material grumoso café rojizo.

CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS

Los cortes histológicos del tercio medio de la pared anterior del útero muestran, en el tercio interno, medio y externo del espesor del miometrio y en tercio interno y medio del espesor del cervix vellosidades coriales con todas las características de una mola hidatidiforme, proliferación del trofoblasto en la forma de citotrofoblasto, trofoblasto intermedio y sincitiotrofoblasto, con grados moderados de atipia (fig. 8).

TUMOR EN EL SITIO DE INSERCIÓN PLACENTARIA

Frecuencia.

De los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, un caso es de tumor en el sitio de inserción placentaria, el cual corresponde al 0.22% de los casos de enfermedad trofoblástica gestacional, a 0.01 caso por cada 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $S^2 = 1$ y una desviación estándar de $\sigma = 1$.

Edad.

La edad en este caso de tumor en el sitio de inserción placentaria es de 19 años.

CARACTERÍSTICA MACROSCÓPICA

El espécimen fue obtenido por legrado biopsia en múltiples fragmentos, blandos, café amarillento, con áreas puntiformes rojo brillante.

CARACTERÍSTICA MICROSCÓPICA

La neoplasia está formada por células de diversas formas: unas son redondas, otras son poliédricas y otras en escasa cantidad son fusiformes; de abundante citoplasma el cual es en la mayor parte de las células claro, en otras eosinófilo, en ciertas anfófilo.

El núcleo en algunas células es pequeño, redondo, pálido, en otras es grande, lobulada o multilobulada, de aspecto rugoso, hipercromático; tiene nucleólo prominente; en algunas células se encuentra en mitosis, sin llegar a 2 mitosis por 10 campos a seco fuerte. Las células en este caso de tumor en el sitio de inserción placentario en su mayor parte son mononucleadas (fig. 9) y en su menor fracción son binucleadas o multinucleadas; en algunas áreas invaden y permean la pared de los vasos venosos sin destruirla, para disponerse en la luz vacular para ocluiría parcial o totalmente (10). Este caso se sometió a tinciones de marcadores de inmunohistoquímica para gonadotrofina coriónica humanas, y se observó que ninguna célula captó el marcador.

CORIOCARCINOMA

Frecuencia.

De los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional un caso pertenece a coriocarcinoma, que es el 0.22% de los 437 casos, a .01 caso por 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $S^2 = 1$ y una desviación estándar de $\sigma = 1$.

Edad.

La edad en este caso de coriocarcinoma es de 21 años.

CARACTERISTICA MACROSCOPICA

La muestra se obtuvo por legrado biopsia, está formada por una masa de tejido de aspecto hemorrágico de color rojo oscuro, de superficie externa irregular, de aspecto veloso, blando, de 1.7x 1x 0.8 cm.

CARACTERISTICA MICROSCOPICA

Los cortes histológicos están constituidos por una mezcla de células de citotrofoblasto, de trofoblasto intermedio y de sincitiotrofoblasto, estas células forman masas y laminas (11) en algunas áreas penetran y permean la pared de capilares y vasos venosos, se unen para formar anillos trofoblásticos alrededor de zonas de necrosis y de hemorragia (fig. 12).

DISCUSION

El trofoblasto, es una estirpe de células progenitoras, la cual se reconoce en la etapa más temprana de la embriogénesis de los mamíferos, surge durante la preimplantación del blastocisto; constituye la pared de trofoectodermo, la cual cubre a todo el blastocisto, es decir es la capa celular externa del blastocisto; tiene como función alimentar a los blastos, fijar al blastocisto a la decidua de la mucosa endometrial; a los siete días de postconcepción elabora fenotipos altamente proliferativos e invasivos necesarios para establecer contacto con la circulación sanguínea materna y para producir la estructura básica de la placenta (2).

El trofoblasto a los diez y once días se diferencia hacia una capa interna de células denominada citotrofoblasto, a una capa intermedia de células grandes mononucleadas, de abundante citoplasma anfófila, sustentada como trofoblasto intermedio (2), y hacia una externa de células multinucleadas llamada sincisiotrofoblasto.

Entre el noveno y treceavo día de postovulación se forman dentro de las masas de células de trofoblasto, lagunas de sangre, separadas una de otra por

columnas de células de trofoblasto, constituidas por citotrofoblasto, trofoblasto intermedio y de sincisiotrofoblasto, el cual a nivel del veintiuno día de postovulación se desarrolla con una orientación radial.

Las masas de células de trofoblasto en su parte central, a nivel del citotrofoblasto, son penetradas por mesénquima, dentro de este se forman pequeños vasos; estos vasos se comunican, establecen continuidad con otros vasos, así el mesénquima coriónico interno y el tallo corporal se transforman a nivel del vigésimo primer día de postovulación en un órgano veloso vascularizado, la placenta.

Durante la implantación del blastocisto, las células del trofocitotrodermo polar proporcionan la fuerza invasiva inicial, en su forma de citotrofoblasto indiferenciado sintetiza colagenasa, la cual se ha identificado como la fuerza principal en el proceso de invasión; en su forma diferenciada de sincisiotrofoblasto sintetiza proteasas que facilitan una invasión mas amplia y a mayor distancia. La Organización Mundial de la Salud, en 1983 clasificó a la enfermedad trofoblástica gestacional en: mola hidatidiforme: completa o clásica y parcial; mola hidatidiforme invasiva; coriocarcinoma; tumor trofoblástico en el sitio placentario, lesiones trofoblásticas misceláneas: sitio placentario exagerado y al nódulo o placa en el sitio placentario y lesiones trofoblásticas no clasificadas (1). Nosotros obtuvimos 437 casos (0.97%) de enfermedad trofoblástica gestacional en sus cuatro tipos entre 44,600 quirúrgicos en 10 años.

Mola Hidatidiforme.

La mola hidatidiforme es una enfermedad caracterizada por vellosidades coriales edemataizadas, de aspecto vesicular, con proliferación o hiperplasia del trofoblasto en diversas cantidades. La mola hidatidiforme desde el punto de vista citogenético, clinopatológico y morfológico se divide en dos tipos: mola hidatidiforme completa o clásica y mola hidatidiforme parcial o incompleta.

EPIDEMIOLOGIA

Se ha observado que la enfermedad trofoblástica gestacional tiene predisposición por ciertas áreas geográficas.

El medio geográfico es un factor de riesgo epidemiológico para la mola hidatidiforme. Las mujeres de Asia y de países subdesarrollados tienen un riesgo más elevado para desarrollar molas hidatidiformes, que las mujeres de países altamente desarrollados. Hartig y Sheldon, en 1947 (3), hicieron un estudio de 200 molas hidatidiformes las cuales se obtuvieron de 109 comunidades médicas de una parte del este de los Estados Unidos, las cuales representan 1 mola hidatidiforme por cada 2,051 nacimientos.

Stevenson y colaboradores en 1959 (4), observan que en el año de 1957 diagnosticaron ocho casos de molas hidatidiformes en el Departamento de Medicina Preventiva y social de la Universidad de la Reyna de Belfast, los que representan una frecuencia de una mola hidatidiforme por 1000 embarazos.

Stella Yen y Brian Mc. Mahon en 1968(5), para calcular la incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional revisaron los diagnósticos y los archivos de los departamentos de patología de todos los doce hospitales, del Estado de Rhode Island, Estados Unidos y encontraron 122 casos de mola hidatidiforme, en 184,441 embarazos (incluyendo nacimientos vivos, óbitos, abortos, embarazos ectópicos y embarazos molares), lo que dio una relación de 0.66 molas hidatidiformes por cada 1000 embarazos, o 1 mola hidatidiforme por 1,450 nacimientos.

Reingertz N. en 1970 (6), del Departamento de Patología del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, para obtener la frecuencia de cada uno de los tipos de enfermedad trofoblástica gestacional, entre los años de 1958 y 1965, hace una revisión de los reportes con diagnóstico de mola hidatidiforme y conoepitelioma el cual incluye a la mola invasiva y al coriocarcinoma, del Registro Sueco de Cáncer, y obtiene 631 molas hidatidiformes benignas entre 1,009,570 embarazos médicamente registrados (incluyendo nacimientos y abortos) con lo que hace una relación de 1 mola hidatidiforme por cada 1,550 embarazos.

Hani K Atrash y colaboradores en 1986 (7), de Atlanta Georgia, publicaron un estudio a partir de 13 instituciones de los Estados Unidos de Norteamérica, de las cuales obtuvieron 84,318 abortos, de estos, por un lado a través de estudios histopatológicos encontraron 35 molas hidatidiformes; por otro lado por medio de reportes detectaron 28 molas hidatidiformes; el total de molas, 63, con el número de abortos dio una relación de 7.4 molas por cada 10,000 embarazos, 0.74 molas hidatidiformes por cada 1000 embarazos, la relación mas baja publicada por los Estados Unidos de Norteamérica. En los países en desarrollo o más bien pobres se ha observado una frecuencia más elevada de la Mola hidatidiforme.

Gordon King en 1956 (8), de la Unidad de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Hong Kong, observó que en esta la mayor parte de la población China es inmigrada de Cantón y del Sur de China y la proporción de la mola hidatidiforme fue de 1 por cada 530 nacimientos viables.

Ping-Yen Wei y Pei-Chuan Ouyang, en 1963 (9), del Departamento de Obstetricia y Ginecología, del Colegio Superior de Medicina de la Universidad Nacional de Taiwan, tuvieron del año de 1951 al de 1960, 12,903 alumbramientos y 103 molas hidatidiformes lo que dio una relación de 1 mola hidatidiforme por cada 125 nacimientos. Márquez-Monter y Colaboradores (10), en 1963 publicaron un estudio elaborado en la Unidad de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y en el Hospital General de la Ciudad de México, Hospital de beneficencia para un sector de la población de estatus económico bajo y pobres hábitos nutricionales; la muestra consistió de 9,950 embarazos en los cuales hubo

5,803 nacimientos normales, 2,164 abortos, 1930 embarazos complicados y 53 molas hidatidiformes, lo que representa 1 mola hidatidiforme por cada 200 embarazos. Poen y Djojopranoto, en 1965 (11), del Departamento de Patología de la Universidad de Airlangga, Indonesia, hicieron un doble estudio a partir de dos nosocomios, del 1.º de Enero de 1962 al 30 de septiembre de 1963: Por un lado en el Hospital General de Suralaya el cual es de beneficencia y atiende a un sector de la población con estatus económicamente bajo y pobres hábitos alimenticios nutricionales, en 6,249 nacimientos hubo 87 molas hidatidiforme y 13 coriocarcinomas, lo que da una frecuencia para la mola hidatidiforme de 1.2%, 1 mola hidatidiforme por cada 85 nacimientos normales. Por el otro lado en el Hospital Católico Romano, el cual es privado dedicado a un pequeño grupo de la población con un nivel de vida elevado y buenos hábitos nutricionales, hubo 1,651 nacimientos, 5 molas hidatidiformes y 1 coriocarcinoma; lo que da una frecuencia para la mola hidatidiforme del 0.26% 1 mola hidatiforme por cada 373 nacimientos normales.

En México Fernández-Doblado, R, en 1958 del Hospital Militar de México encontró 1 mola hidatidiforme por cada 400 embarazos según el Dr. Márquez. Monter y colaboradores en 1963 (11).

En esta revisión de 10 años encontramos 437 molas hidatidiformes (completas e incompletas) entre 79,753 nacimientos, lo que representa 5.4 molas hidatidiformes por cada 1000 nacimientos, cifra casi idéntica a la del Dr. Héctor Márquez Monter y colaboradores la cual es de 5.3 molas hidatidiformes por cada 1000 embarazos.

EDAD

La mola Hidatidiforme es evidente que se desarrolla en mujeres con vida reproductiva activa, en la literatura internacional se ha detectado en pacientes desde los 15 años de edad (Márquez-Monter) y en mujeres de hasta 49 años de edad (King y Poen). La edad en nuestros casos varió de los 14 a los 55 años de edad. La edad promedio para algunos autores es de 26 años (10), para otros de 29.7 años (8). El mayor número de casos de mola hidatidiformes se presenta en la tercera década de la vida, es decir, entre los 20 y 29 años de edad; Stevenson (4), en su serie de ocho casos encontraron en esta década seis pacientes (75.5%); Wei y Ouyang (9) en su casuística de 103 casos, 65 (61.8%) se encontraron en dicha década; Márquez-Monter y colaboradores(10) en su publicación de 104 casos de mola hidatidiforme 42 (40.5%) se situaron en tal década; Poen y Djojopronato (11) en sus 87 caso de mola hidatidiforme del Hospital General, 58 (66.6%) correspondieron a dicho lapso; de las 631 molas hidatidiformes de Reingertz, (6) 175 (27.7%) se encontraron en el lustro comprendido entre los 20 y 29 años de edad, es decir 344 (54.5%) molas hidatidiformes se encontraron en la tercera década de la vida. En nuestra serie de 434 molas hidatidiformes, 407 de tipo completo y 27 de tipo parcial, 210 molas 48.2% se encontraron en la tercera década de la vida. En nuestra casuística de mola hidatidiforme de tipo completo encontramos dos casos en la sexta década de la vida: uno de 53 años y otro de 55 años de edad. Conforme a esto se ha observado a la edad como un factor de riesgo para desarrollar una mola hidatidiforme; conforme aumenta la edad, aumenta notablemente el riesgo de tener un embarazo molar, las mujeres de 45 años o más de edad

tienen un riesgo de 25 veces más elevado para desarrollar una mola hidatidiforme (5), la proporción de la mola hidatidiforme en mujeres de más de 45 años de edad, es de 1 mola hidatidiforme por cada 72 embarazos (12).

Genética

La mola hidatidiforme de tipo completo o clásica tiene un cariotipo diploide, exclusivo de 46 cromosomas, XX, donde el ácido desoxiribonucleico de ambos cromosomas X y Y es de origen paterno, por lo tanto, de origen androgénico; es una condición genética conocida como diploidia diándrica, no tiene el set haploide materno de 23 cromosomas, X, debido a que se pierde de una manera desconocida antes o al tiempo de la fertilización (13); con las técnicas de genética molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa, la amplificación de las diversas secuencias del ácido desoxiribonucleico, se ha puesto en evidencia en 80% de las molas hidatidiformes de tipo completo, la ausencia de ácido desoxiribonucleico de los cromosomas de origen materno (14). La mola hidatidiforme de tipo completo o clásica tiene un cariotipo diploide exclusivo de 46 cromosomas, XX, donde la androgénesis se desarrolla de un “ovum vacío” sin núcleo, o con núcleo inactivo, sin material genético, sin ácido desoxiribonucleico funcional, sin genoma efectivo; es fecundado por un espermatozoide, el cual contiene en su núcleo un set haploide común de 23 cromosomas, en estas circunstancias la androgénesis llega a ser diploide, es decir, con un cariotipo de 46 cromosomas, XX, debido a que el espermatozoide haploide con un set de 23 cromosomas, X, duplica sus cromosomas (13),

proceso denominado endorreplicación, sin división celular, completamente homocigoto; (fig. 13); la duplicación de los cromosomas de un espermatozoide haploide de 23 cromosomas, Y, da origen a un zigote de 46 cromosomas, YY, no viable y con genotipo letal, el cual sobrevive a la implantación. La supervivencia de un zigote se debe a la presencia por lo menos de un cromosoma X.

La androgénesis en la mola hidatidiforme de tipo completo, también es diploide por un proceso de dispermia, es decir el “ovum vacío” sin núcleo es fertilizado por los pronúcleos de dos espermatozoides haploides; en estas condiciones la androgénesis da origen a una mola hidatidiforme heterocigótica, la cual genéticamente puede ser 46 XX, 46 XY, y también de una constitución cromosómica de 46 YY, la cual no es viable; debido a que tales molas hidatidiformes se derivan de dos grupos haploides independientes de origen paterno, cada locus, el cual es heterocigoto de ascendencia paterna, tiene una probabilidad de 50/50 de ser homocigoto o heterocigoto en la mola (13) (14).

La mola hidatidiforme de tipo completo resulta también de una androgénesis diploide en donde el “ovum vacío” sin núcleo es fertilizado por un solo espermatozoide diploide, el cual no ha llevado a cabo la primera o la segunda división meiótica, por medio de la cual se reduce el número de cromosomas de $2n$ a n .

En la primera división meiótica se presenta la no-disyunción cromosómica, proceso por el cual aparentemente se duplica el número de cromosomas, esta se

suscita debido a que no hay separación de los cromosomas bivalentes en la anafase de la primera división meiótica, entonces el espermatozoide no reduce el número de sus cromosomas, se queda con el mismo número, con los cromosomas homólogos de uno y de otra exclusivamente de origen paterno, de esta manera el espermatozoide aparentemente duplicará el número de cromosomas dando origen a una mola hidatidiforme de tipo completo con cariotipo único de 46 XY; estas molas diploespermicas retienen a los genes alelos heterocigotos de origen exclusivamente paterno. Cuando se presenta la no-disyunción, es decir, que no hay separación de los cromosomas bivalentes en la anafase de la segunda división meiótica, entonces el espermatozoide tendrá dos copias de los grupos haploides de origen paterno y por lo tanto será 46 XX (14).

ANATOMIA PATOLOGICA

Características macroscópicas. En la mola hidatidiforme de tipo completo, la placenta tiene como característica fundamental el edema de cada una de sus vellosidades de volumen, formando una cisterna en el centro de cada vellosidad llena de líquido; así, cada vellosidad se transforma en una vesícula macroscópica con aspecto de gota de agua, de estructura cristalóide (Hydatis = gota de agua, estructura cristalóide), de este modo todas las vesículas le dan a la placenta el aspecto de un “racimo de uvas”, la hacen aumentar de volumen, la elevan de peso incluso excede a los 2,000 gramos. La placenta raramente muestra un saco gestacional, puede tener los restos de una cavidad coriónica, puede tener embrión hasta el estadio de tubulación, pues el embrión fallece antes del estadio de organogénesis (15).

Características microscópicas.

En la mola hidatidiforme de tipo completa, las vellosidades coriales son de contorno irregular, dentado, cerrado; en su parte central están constituidas por un amalla de tejido mesenquimatoso primitivo, inmaduro, ectivo, con escasas células de Hoffbau, vasculogénesis in situ importante capilares y otros vasos transitorios sin eritrocitos en su luz, lo que está de acuerdo con el fallecimiento temprano del embrión, antes de que se forme una circulación funcionante; tienen edema del tejido mesenquimatoso, el cual al principio es leve, posteriormente aumenta y forma vesículas, avanza y produce lagunas, finalmente es tan intenso que constituye una cisterna en el centro de cada vellosidad, la cual comprime hacia la periferia al mesénquima, el que va madurando lentamente, hasta dejarlo en forma de una banda periférica de tejido conectivo acelular y avascular; están rodeadas generalmente de dos capas de citotrofoblasto el cual prolifera para dar origen a lo que actualmente se conoce como trofoblasto intermedio, el cual se diferencia hacia sinciotrofoblasto (16).

MOLA HIDATIDIFORME DE TIPO PARCIAL GENÉTICA.

Las molas hidatidiforme de tipo parcial generalmente son triploides con un cariotipo 69 XXX, 69 XXY ó 69 XYY. Los análisis de citogenética, de estudios enzimáticos y de genética molecular han revelado que la mayoría de las molas parciales triploides tienen una contribución materna y dos de origen paterno para el genoma. Esta condición, en la cual, el componente haploide extra tiene un origen paterno, es denominada triploidia diándrica. La triploidia

en la cual el componente haploide extra es de origen materno, se denomina triploidia digénica, la cual generalmente no está asociada con cambios molares en la placenta; ocasionalmente se observa en abortos y fetos no molares y raramente en recién nacidos, varios mecanismos pueden dar origen a un concepto triploide:

- 1.-El mecanismo de la doble fertilización, donde un ovum tiene un grupo haploide de 23 cromosomas X, es fertilizado por dos espermatozoides independientes donde uno de ellos porta 23 cromosomas X, lo que da origen a una cigota con un cariotipo 69 XXX; el mismo ovum es fertilizado por dos espermatozoides donde cada uno porta un grupo haploide de 23 cromosomas y esto una cigota con un cariotipo de 69 XYY. Este mecanismo da origen a una mola hidatidiforme de tipo parcial, diándrica.
- 2.- El mecanismo donde un ovum con un grupo haploide de 23, cromosomas X, es fertilizado por un sólo espermatozoide haploide el cual duplica sus cromosomas, si este espermatozoide tiene 23 cromosomas X, dará origen a una cigota con un cariotipo 69 XXX; si el espermatozoide porta 23, cromosomas Y, la cigota tendrá un cariotipo 69 XY. Estas cigotas darán origen a una mola hidatidiforme de tipo parcial diándrica.
- 3.- El mecanismo, donde un ovum haploide es fertilizado por un espermatozoide diploide, el cual es diploide por no haber llevado a cabo la primera o la segunda división meiótica; esto da origen a una cigota 69 XXY cuando no se presentó la primera división meiótica, o a una cigota con

cariotipo 69 XXX, cuando no se llevó a cabo la reducción cromosómica durante la segunda división meiótica. De este tipo de fertilización se origina también una mola hidatidiforme de tipo parcial, diándrica.

4.- La fertilización de un ovum diploide por un espermatozoide haploide, en dónde el ovum no ha llevado a cabo su primera ó segunda división meiótica; o la fertilización de un oocito primario ovulado. El producto de éste mecanismo será con cariotipo 69 XXX ó 69 XXY, digénico, no molar.

La mayoría de los conceptos triploides tienen fenotipo de mola parcial, son derivados paternos, de origen dispérmico. Las molas hidatidiformes de tipo parcial evolucionan hacia una enfermedad persistente, raramente, del 0% al 10% de los casos; muy raro que den origen a un coriocarcinoma (13)(14).

MOLA HIDATIDIFORME DE TIPO PARCIAL

Anatomía patológica

Características macroscópicas.

El tejido placentario en la mola hidatidiforme de tipo parcial nunca es tan voluminoso como en la mola de tipo completo; generalmente tiene el mismo volumen que cualquier aborto espontáneo, es de menos de 100 a 200 ml.; en algunas parece tejido placentario normal, excepto por la presencia ocasional de vesículas; en otros casos, aunque la cantidad total de tejido obtenido sea escaso, todo es de aspecto vesicular; frecuentemente tiene saco gestacional, embrión a partir del estadio de organogénesis, partes fetales, a un feto bien reconocido.

El fallecimiento fetal en la mola hidatidiforme de tipo parcial se debe por un lado, a que es un evento muy común en la triploidía, por otro a la avascularidad y fibrosis de las vellosidades coriales. De los 12 casos de mola parcial de Szulman y Surti (17) siete (58.3%) tuvieron feto bien conservado. En esta revisión de mola hidatidiforme, de los 27 casos de tipo parcial, tres (11.1%) tienen producto fetal bien conservado.

Características microscópicas.

Los cambios en las vellosidades de la placenta con mola hidatidiforme de tipo parcial, son evidentes a partir de las nueve o las diez y media semanas de edad menstrual; son cualitativamente similares a las que se observan en las molas hidatidiformes de tipo completo o clásica. En la mola hidatidiforme de tipo parcial tanto el número como el tamaño de las vellosidades coriales afectadas por el edema hidatidiforme en desarrollo, tienden a ser menos numerosas y de menor tamaño, lo cual refleja que es un proceso de evolución mucho más lento. Los capilares de las vellosidades coriales muestran en su luz eritrocitos fetales, lo cual demuestra que estos vasos son funcionales. Las vellosidades coriales son pequeñas, inmaduras, no ensanchadas. Las vellosidades más pequeñas o las más jóvenes, muestran un centro de tejido mesenquimatoso inmaduro, activo, compacto, vascularizado; presentan edema temprano cuando los capilares están llenos de sangre y ectásicos. Escasas vellosidades coriales desarrollan cisternas centrales, estas cavidades pueden estar bien o pobremente delimitadas, están rodeadas por una pared periférica de tejido conectivo en maduración, vascular, en escasas células de Hofbaver en su espesor.

El trofoblasto que rodea a cada una de las vellosidades placentarias muestran hiperplasia, de leve a moderada; algunas de las células del sincisiotrofoblasto tienen en su citoplasma vacuolación.

El citotrofoblasto que rodea a las vellosidades coriales, se invagina en algún sitio de la vellosidad hacia el espesor de ésta dando origen a las denominadas “quistes trofoblásticos”.

MOLA INVASIVA

La mola invasiva posiblemente es una secuela de la mola hidatidiforme de tipo completo o de la de tipo parcial; de los 41 casos de corioadenoma destruens, actualmente mola invasiva, de la Doctora Honoria Acosta Sison (18), 40 casos, 97.5% fueron secuela de mola hidatidiforme y un caso, 2.4% fue secundaria a un embarazo a término; forma parte de la historia natural de la mola hidatidiforme, después de la primera evacuación, de la cavidad uterina, Lurain y colaboradores en 1983 (19), observaron que de sus 738 pacientes con mola hidatidiforme 125 casos, 16.9% evolucionaron con mola invasiva; casi siempre se diagnostica, en especímenes de histerectomía, cuando las vellosidades molares han penetrado el miometrio o sus vasos.

Anatomía Patológica

Características macroscópicas.

En el útero se observa en la cavidad uterina una lesión erosiva, cavitada, hemorrágica la cual se extiende al miometrio.

Característica microscópica.

La mola invasiva puede ser superficial, cuando las vellosidades molares y el trofoblasto hiperplásico se unen directamente al miometrio; es profunda cuando las vellosidades molares invaden todo el miometrio sin extenderse más allá de sus confines, de ésta manera la serosa se conserva intacta: en la menor parte de los casos, las vellosidades molares penetran todo el espesor del miometrio, lo perforan, destruyen la serosa e invaden estructuras adyacentes como el ligamento ancho; la mola invasiva con perforación de la pared, la encontró en 10, 24.3%, de sus 41 casos de coriadenoma destruyens; muestra edema de las vellosidades molares, el cual no es tan intensa como en las molas no invasivas; tiene vellosidades de 4 a 5 mm de diámetro; evidencia proliferación de trofoblasto, la cual puede ser leve o intensa con atipia extrema.

Cuando la mola invasiva da metástasis, el diagnóstico se hace por la presencia de vellosidades molares confinadas a la luz de los vasos sanguíneos sin invadir el tejido adyacente, algunos autores prefieren observar ésta como una deportación más bien que metástasis.

Las metástasis en la mola invasiva, Acosta Sison en 1960 (18), las observó en el 26.8% de sus 41 casos, Lurin y colaboradores en 1983 (19) en 18 casos, 2.4% de sus 7.38 pacientes con mola hidatidiforme.

La mola invasiva produce la muerte en el 4% de los casos y es secundaria a hemorragia intraperitoneal a partir de la perforación uterina o a metástasis generalizadas (18).

En esta casuística de 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, se encontró un caso, 0.22% de mola invasora con doble perforación en la pared uterina.

TUMOR TROFOBLASTICO EN EL SITIO PLACENTARIO

El tumor trofoblástico en el sitio de inserción placentaria es una neoplasia, descrita por primera vez por Marchand, F., en 1895 con el nombre de corioepitelioma atípico; Kurman y colaboradores, en 1976 (20), estudiaron 12 casos de esta neoplasia, y propusieron el término de pseudo tumor trofoblástico; Scully y Young, en 1981 (21), propusieron el término de tumor trofoblástico del sitio placentario.

El tumor trofoblástico en el sitio de inserción placentaria, actualmente algunos autores lo clasifican como un tumor trofoblástico no vellosa (14) por carecer de vellosidades coriales; generalmente sigue a un conceptus normal. En el 95% de los casos es secundario a un embarazo a término, raramente es subsiguiente a un embarazo molar, ocasionalmente se observa posterior a un aborto temprano (22), representa una transformación neoplásica del trofoblasto intermedio extraveloso en un estado tardío de la maduración de las células del trofoblasto, varios puntos apoyan este criterio: el tumor trofoblástico en el sitio de inserción placentaria tiene un patrón de invasión miometrial y vascular que recuerda a la infiltración normal del trofoblasto intermedio en el sitio de la implantación placentaria, posee una distribución inmunohistoquímica de lactógeno placentario humano y de gonadotrofinas coriónicas humanas, semejante a la distribución que se presenta en las células del trofoblasto intermedio, que se

encuentran en el sitio de la implantación placentaria da origen a un predominio en la síntesis de lactógeno placentario humano en relación a la síntesis de gonadotrofinas coriónicas humanas y da origen a niveles séricos bajos de gonadotrofinas coriónicas humanas en comparación con el coriocarcinoma, lo refleja maduración del trofoblástico, tiene una conducta generalmente benigna en conservación con el coriocarcinoma, la cual invariablemente es maligna, no es una neoplasia tan primitiva como el coriocarcinoma.

GENETICA

Fisher y colaboradores, en 1992 (23), reportaron dos casos de tumor trofoblástico del sitio placentario, desde el punto de vista genético, en los cuales el origen genético lo establecieron empleando una prueba específica para el cromosoma Y; los dos tumores trofoblásticos del sitio placentario fueron de origen gestacional: en el primer caso observaron que, el tumor se originó de un conceptus femenino normal, es decir de un embarazo normal a término; en el segundo caso observaron que, la neoplasia se originó de un embarazo con mola hidatidiforme de tipo completo, homocigota, en donde se demostró que, el tumor trofoblástico del sitio placentario, fue androgenético, de origen paterno, sin ninguna contribución materna en el genoma de sus células.

Frecuencia

El tumor trofoblástico del sitio placentario es la neoplasia mas rara de las denominadas enfermedades trofoblásticas gestacionales, se han publicado series de varios casos, así como publicaciones aisladas de un solo caso. Kurman y colaboradores en 1976 (20), publicaron doce casos de esta neoplasia

de los cuales nueve eran de los archivos del Instituto de Patología de las fuerzas armadas y tres correspondían a los archivos de consulta de uno de los colaboradores; Scully y Young en 1981 (21), publicaron catorce casos; Twigg y colaboradores en 1981 (24), publicaron un caso de ésta enfermedad trofoblástica gestacional en una mujer de 32 años de edad; Gloor y colaboradores en 1983 (25), describieron un caso de ésta neoplasia en una mujer de 41 años de edad. Eickstein y colaboradores en 1985 (26), reportaron otro caso de esta neoplasia en una mujer de 31 años de edad, Lathrop y colaboradores en 1988 (27), para elaborar su trabajo hicieron una revisión de la literatura inglesa a partir de 1976 y encontraron 43 casos publicados de tumor trofoblástico en el sitio placentario y descubrieron además cinco casos de su experiencia, Dessau y colaboradores en 1990 (28), publicaron siete casos.

En nuestra serie de 437 casos de enfermedad gestacional encontramos un caso, 0.22% de tumor trofoblástico del sitio placentario, el cual corresponde a 0.01 caso por cada 1000 nacimientos, desde el punto de vista estadístico a una varianza de $S^2 = 1$ y a una desviación estándar de $\sigma = 1$.

Edad.

El tumor trofoblástico del sitio placentario se presenta con más frecuencia en mujeres jóvenes; en la serie de Kurman y colaboradores de 1976 (20), de 12 casos de pseudotumor trofoblástico del útero, la edad varía de 19 a 41 años, la edad promedio fue de 30 años, un caso, 8.3% se encontraba en la segunda década de la vida, 6 casos, 50% estaban en la tercera década, 3 casos 25%, se hallaban en la cuarta década y 2 casos, 16.6% se ubicaban en la quinta década;

Twiggs y colaboradores en 1981 (24), publicaron un caso de 32 años de edad; Gloor y colaboradores en 1983 (25), reportaron un caso de 41 años de edad; Eckstein y colaboradores en 1985 (26), publicaron el caso de una mujer de 31 años de edad; Lathrop y colaboradores en 1988 (27), reportaron una serie de 5 casos en la cual la edad varía de 23 a 41 años de edad, tres casos, 60% se encontraron en la tercera década de la vida, uno, 20% en la cuarta década y otra, 20%, al principio de la quinta década, la edad promedio fue de 30.8 años, Dessau y colaboradores en 1990 (28), estudiaron 7 casos cuyas edades oscilaron entre los 19 y 37 años, en esta publicación observamos que la edad promedio fue de 27,2 años, un caso 14.2% se encontraba en la segunda década de la vida, cuatro casos, 57.1% estaban en la tercera década, y dos casos, 28.5% se situaban en la cuarta década, con esta revisión de la literatura abarcamos al mayor número de casos de tumor trofoblástico del sitio placentario, dentro de la tercera década de la vida; nuestro caso tiene 19 años de edad pertenece a la segunda década.

ANATOMIA PATOLOGICA

Características macroscópicas.

El tumor trofoblástico del sitio placentario tiene macroscópicamente tres patrones diferentes de desarrollo: masa polifoide en cavidad endometrial, masa dentro del espesor del miometrio e infiltración difusa de toda la pared uterina.

Características microscópicas.

El tumor trofoblástico del sitio placentario esta formado principalmente de células monucleares del trofoblasto intermedio de abundante citoplasma claro o

cosinófilo; ultraestructuralmente muestra haces o fascículos de filamentos intermedios del citoplasma; con las reacciones de inmunohistoquímica, sus células son positivas para la citoqueratina, fuertemente positivas para el lactógeno placentario, en menos del 10% son positivas o totalmente negativas para los marcadores de gonadotrofinas coriónicas humanas.

El tumor trofoblástico del sitio placentario se caracteriza por su patrón de invasión vascular; rodea e infiltra a los vasos de una manera ordenada, produce abundantes depósitos de material fibrinoide, características que recuerdan o recapitulan al sitio normal de la implantación de una placenta de un embarazo normal.

Conducta

El tumor trofoblástico del sitio placentario es, del 10 al 15% de los casos, clínicamente maligno. Los factores pronósticos más comunes en el tumor trofoblástico con características más agresivas, las cuales son: más de 5 mitosis por los campos a seco fuerte, células mononucleares de citoplasma claro y necrosis tumoral.

Las metástasis se observan en más frecuencia en pulmones, hígado, cavidad abdominal y cerebro (19).

Diagnóstico diferencial

El tumor trofoblástico del sitio placentario debe diferenciarse del sitio placentario exagerado y del nódulo a placa en el sitio placentario.

Sitio placentario exagerado.

El sitio placentario exagerado, es el sitio en el cual esta insertada la placenta normalmente, y se encuentra infiltrado por abundantes células del trofoblasto intermedio, las cuales tiene citoplasma eosinófilo a anófilo, núcleo irregular, hipercromática con frecuencia y características atípicas, estas células en muchas ocasiones pueden tener múltiples núcleos, se encuentran entrelazadas con las células desiduales, células del miometrio normal, células inflamatorias y fibrina, en ocasiones invaden profundamente el miometrio adyacente.

En este sitio las células del trofoblasto intermedio pueden ser fusiformes y muy similares a las células musculares lisas del miometrio. Este proceso puede estar asociado a embarazo normal, a un aborto y a menudo a una mola hidatidiforme. Las células del trofoblasto intermedio en este desarrollo con reacciones inmunohistoquímicas son positivas para el lactógeno placentario humano, para la citoqueratina y para el antígeno de membrana epitelial (29).

Nódulo o placa en el sitio placentario.

El nódulo o placa en el sitio placentario es una lesión en la cual por sus características clínicas y patológicas es benigna, representa un sitio placentario en involución no reabsorbido completamente; se presenta en mujeres en edad reproductiva activa las cuales evolucionan con sangrado uterino anormal, se encuentra en productos de histerictomía y de legrados uterinos; esta compuesto por un nódulo o múltiples nódulos, de forma redonda u oval, de estructuras alargadas paralelas a la superficie del endometrio en forma de placas.

Los nódulos o placas son de tamaño microscópicos, bien circunscritos, eosinófilos formados de una zona central material acelular muy hialinizado y de una zona periférica de células trofoblásto intermedia las cuales han sufrido cambios degenerativos, ninguna de estas células se encuentra en mitosis.

Las células del trofoblásto intermedio que forman el nódulo o placa en el sitio placentario, con las reacciones de inmunohistoquímica, son positivas a la queratina, son negativas para el lactógeno placentario humano y para las gonadotrofinas coriónicas humanas (22).

CORIOCARCINOMA GESTACIONAL

El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia del trofoblásto, se deriva de un conceptus, aparece después de una gestación, es la neoplasia del trofoblásto más maligno y más letal, produce la muerte. en el 85% de los casos cuando es tratada únicamente por cirugía, esta desprovista de vellosidades coriales; para algunos autores como Brewer y Mazur en 1981 (30), esta neoplasia se origina de una placenta a término debido a que, ellos estudiaron cuatro casos de coriocarcinoma, los cuales sugieren un origen primario en la placenta, histológicamente tienen su origen en las células del citotrofoblásto que cubren el estroma de las vellosidades coriales; Ollendorff y Colaboradores en 1990 (31), observaron el caso de una multipara de 33 años de edad, en su quinta gesta, la cual evolucionó con niveles muy elevados de alfa fetoproteína sérica materna, hacia un embarazo a término el cual dió a luz a un producto masculino sano y a una placenta con un nódulo amarillo, mal definido, blando,

friable, de 1.5 cm. de diámetro, a 5 cm. del cordón umbilical, el cual histológicamente correspondió a un coriocarcinoma que dió metástasis solitaria al lóbulo superior de pulmón derecho.

GENETICA

Fisher y colaboradores en 1988 (32), por medio de sus estudios de RFLP (restriction fragment length polymorphism) del ácido desoxirribonucleico, demostraron que el coriocarcinoma es de origen androgenético, puede seguir a una mola hidatidiforme de tipo completo y puede ser heterocigoto u homocigoto. Chaganti y colaboradores en 1990 (33), a través de sus estudios de QFH (quinacrine fluorescent heteromorphism) y de RFLP del ácido desoxirribonucleico, en una familia, en donde, en la esposa de 39 años de edad, a los 15 meses después de un embarazo a término, se desarrolló un coriocarcinoma que dió metastasis a cerebro y pulmón derecho. Estos autores a través de sus estudios de QFH (quinacrine fluorescent heteromorphism) y de RFLP del ácido desoxirribonucleico, lanzaron la hipótesis de que probablemente la misma fertilización que condujo al mismo embarazo. Osada y colaboradores en 1991 (34) estudiaron dos casos de coriocarcinoma, con la prueba de la RFLP del ácido desoxirribonucleico, con lo cual observaron que: el coriocarcinoma del primer caso fue precedido por tres embarazos normales, y se desarrolló del genoma materno del tercer embarazo normal; el coriocarcinoma del segundo caso fue precedido por dos embarazos normales y una mola hidatidiforme de tipo completo, fue de origen androgenético, y lo más probablemente desarrollado a partir de la mola hidatidiforme de tipo completo.

FRECUENCIA

El coriocarcinoma para Hertig y Manseil de los Estados Unidos de Norteamérica, en 1956 (35) tiene como antecedente: Una mola hida tidiforme en el 50.0%, un embarazo ectópico en el 2.5%, un aborto en 25% y un embarazo normal en el 22.5%; lo encuentran en una proporción de 1: 160,000 embarazos normales, 1: 15,386 abortos, 1: 15,333 embarazos ectópicos, 1:40 molas hidatidiformes.

El coriocarcinoma es más frecuente en los países subdesarrollados, menos frecuente en los países altamente desarrollados; en la República Mexicana el Dr. Hector Márquez Monter, en 1968 (36) en el análisis de 40 casos de coriocarcinoma gestacional del Hospital -General de México observó un coriocarcinoma por cada 13 molas hidatidiformes y un coriocarcinoma por cada 2,818 embarazos.

En esta serie de 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional desde el punto de vista de patología quirúrgica encontramos un caso de coriocarcinoma que, corresponde al 0.22% de los 437 casos, a .01 casos por cada 1000 nacimientos, desde el punto de vista estadístico tiene una varianza de $\sigma^2 = 1$ y una desviación estándar de $\sigma = 1$.

EDAD

Las mujeres en la edad reproductiva son las que tienen el riesgo de desarrollar un coriocarcinoma, sin embargo la frecuencia es importantemente más elevada en mujeres de mayor edad.

Las mujeres de más de cuarenta años de edad tienen un aumento en el riesgo para desarrollar un coriocarcinoma, aunque el número absoluto de casos de coriocarcinoma en mujeres por encima de los 40 años de edad es más pequeño debido a su fertilidad disminuida.

Márquez -Monter y colaboradores en 1968 (36), en su análisis de cuarenta casos de coriocarcinoma gestacional observaron que la edad de sus casos fluctuó de los 21 a los 58 años de edad; la edad promedio fue de 30 años; encontraron en la tercera década de la vida (entre los 21 y 30 años) 20 casos, el mayor número, en la cuarta década (entre los 31 y 40 años) 13 casos, en la quinta década (entre los 41 y 50 años) 4 casos y en la sexta década (entre los 51 y 60 años) tres casos. Miller y colaboradores, en 1979(37), observaron en sus 20 casos de coriocarcinoma que la edad varió de los 19 a los 42 años. Brewer y Mazur en 1981 (30), estudiaron cuatro casos de coriocarcinoma placentario en los cuales la edad osciló de los 19 a los 32 años.

CORIOCARCINOMA

ANATOMIA PATOLOGICA

Características macroscópicas

El coriocarcinoma macroscópicamente es una masa de forma esférica, blanda, friable, en ocasiones de consistencia firme, carnosa, de color rojo oscuro con áreas evidentes de hemorragia las cuales alternan con zonas de color blanco grisáceo; muchas veces se delimita de los tejidos colindantes. El aspecto de las

metástasis es semejante y su predilección por presentarse en la vagina en forma de nódulo violáceo, bien delimitado, es muy característico. Las metástasis generalmente son por vía hemática, en ocasiones se pueden identificar macroscópicamente penetración y permeación a las venas útero-ováricas y pélvicas.

En la mayoría de los casos mortales se encuentran metástasis en pulmones, hígado y cerebro. Es común que la primera manifestación clínica se deba a la presencia de una metástasis en algún sitio vital del organismo (38).

Características microscópicas

El coriocarcinoma desde el punto de vista microscópico es una mezcla de citotrofoblasto, trofoblasto intermedio y de células de sinciotrofoblasto.

El citotrofoblasto está compuesto de células mononucleadas de forma oval a poligonal, de citoplasma claro, pálido, tienen núcleo de aspecto retorcido, con cromatina granular, aglutinada y nucléolo grande, el cual frecuentemente está en mitosis, estas comúnmente son atípicas.

El trofoblasto intermedio está formado por células de forma redonda, poligonal y de huso, el citoplasma se tiñe de anfófilo o eosinófilo, estas células pueden ser mononucleadas, binucleadas o polinucleadas tienen núcleo ligeramente ensanchado, el cual puede tener inclusiones intranucleares y vacuolas pequeñas diseminadas.

El sinciciotrofoblasto está constituido por células altamente diferenciadas, grandes, multinucleadas, de citoplasma denso, de anfófilo o violáceo, el cual contiene frecuentemente múltiples vacuolas y lagunas, sus núcleos son grandes vesiculados, cada núcleo tiene cromatina aglutinada y con uno o varios cromocentros; el sinciciotrofoblasto por ser altamente diferenciado es una línea celular terminal diferenciada y por lo tanto no muestra actividad mitótica.

En el coriocarcinoma con frecuencia se observan mallas plexiformes de grandes láminas de citotrofoblasto las cuales alternan comunmente con láminas de sinciciotrofoblasto y ocasionalmente con láminas de trofoblasto intermedio. En esta neoplasia el grado de necrosis, hemorragia e infarto sobrepasa a la de cualquier otro tipo de tumor, en este caso la presencia de sincitiotrofoblasto con sus células multinucleadas es lo que facilita el diagnóstico de coriocarcinoma.

Diagnóstico diferencial.

El coriocarcinoma se debe diferenciar del trofoblasto normal de una gestación temprana, del trofoblasto de una mola hidatidiforme, del tumor trofoblástico del sitio placentario, y de otras neoplasias malignas de tipo epitelial. Como una regla general, no se debe hacer el diagnóstico de coriocarcinoma en presencia de vellosidades coriales. Distinguir el coriocarcinoma de los carcinoma del útero o de otros sitios no es problema, pero en ocasiones una biopsia o el producto de un legrado de un coriocarcinoma pueden mostrar únicamente escasas células de sinciciotrofoblasto lo puede dar la falsa imagen de un carcinoma pobremente diferenciado.

En este caso la historia clínica tiene el antecedente de un embarazo molar, u otro tipo de embarazo, lo cual puede aclarar el diagnóstico. Los niveles séricos de gonadotrofinas coriónicas humanas, y la localización inmunocitoquímica de las gonadotrofinas coriónicas humanas son de extrema utilidad.

CORIOCARCINOMA

Conducta.

Más del 90% de las pacientes portadoras de un coriocarcinoma gestacional con diseminación extrauterina, tendrá metástasis pulmonares (35); Márquez-Monter y colaboradores en 1968 (36) encontraron metástasis a los pulmones en el 100% de sus 17 casos de autopsia y en el 70% de las pacientes a las cuales se les hizo estudio radiográfico. Las metástasis al cerebro e hígado se presentaron del 20% al 60% de las pacientes, en estos sitios Márquez-Monter y colaboradores en 1968 las encontraron en 41.2% y 47% respectivamente; estos mismos autores encontraron metástasis a vagina en el 41.2%, a ovario en el 35.2%, a ganglios linfáticos pélvicos en el 29.4%, a colon en 29.4%, a bazo en 23.5%, también encontraron metástasis en ileo, salpinges, ureteros, vejiga, tiroides, músculos pélvicos y a suprarrenales en menos porcentajes. También se ha observado en pacientes con embarazo a término coincidiendo con coriocarcinoma este ha dado metástasis a los pulmones de la madre y metástasis al producto fetal. El tratamiento del coriocarcinoma hasta antes de la quimioterapia citotóxica consistía exclusivamente en histerectomía, con lo cual se obtenía una supervivencia del 41% en los casos de coriocarcinoma sin metástasis y de 19% en los casos en que ya había aparecido las metástasis.

La quimioterapia ha mejorado dramáticamente el pronóstico. La sobrevida es del 81% para todas las pacientes, pero sólo el 71% para las pacientes que tienen enfermedad metastásica. En contraste, la sobrevida total para todos los casos de enfermedad trofoblástica gestacional persistente y metastásica es actualmente de más del 90%.

El coriocarcinoma produce la muerte generalmente por hemorragia en los sitios de metástasis, insuficiencia pulmonar por una gran cantidad de tumor en los pulmones, por la irradiación, o por la quimioterapia citotóxica.

CONCLUSIONES

La Enfermedad trofoblástica gestacional actualmente es clasificada como: Mola hidatidiforme completa o clásica, Mola hidatidiforme parcial o incompleta, Mola hidatidiforme invasiva, Tumor trofoblástico en el sitio placentario y coriocarcinoma.

Por medio de este trabajo se obtuvieron en un lapso de 10 años, 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, en sus cuatro tipos histopatológicos, los cuales corresponden a 0.97% de 44,600 especímenes de patología quirúrgica, ginecoobstétrica. Se encontraron 407 casos de mola hidatidiforme de tipo completo o clásica, los cuales constituyen el **93.13%** de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, 5.1 molas por cada 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico corresponden a una varianza de $S^2= 332.9$ y a una desviación estándar de $\text{Sigma}=18.24$.

La mola hidatidiforme de tipo completo, se encontró en el 48.6% , en la tercera década de la vida y en el 0.4% en la sexta década.

Por la revisión de la literatura se observó a la mola hidatidiforme de tipo completo o clásica desde el punto de vista genético, poseedora de un cariotipo exclusivo de 46 cromosomas , XX, de origen paterno, androgenético, condición genética conocida como diploidia diándrica.

En esta serie de 437 casos de enfermedad gestacional, se encontraron 27 casos de mola hidatidiforme de tipo parcial o incompleta los cuales correspondieron al 6.37% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, los cuales hacen una proporción de 0.3 molas hidatidiformes de tipo parcial o incompleta por cada 1000 nacimientos; desde el punto de vista estadístico tienen una varianza de $S^2 = 13.78$ y una desviación estándar de $\Sigma = 3.71$.

La mola hidatidiforme de tipo parcial o incompleta, se encontró en el 44.4% en la tercera década de la vida.

Por la revisión de la literatura se observó que la mola hidatidiforme de tipo parcial o incompleta es triploide con un cariotipo de 69,XXY o 69,XYX; a nivel del genoma de sus células, se observa que este está constituido por una tercera parte de origen materno y dos terceras partes de origen paterno.

La mola hidatidiforme invasora en esta serie se encontró en un caso, el cual corresponde al 0.22% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional. a 0.01 caso por cada 1000 nacimientos, a una varianza de $S^2 = 1$ y a una desviación estándar de $\Sigma = 1$. La edad en este caso fue de 19 años

El tumor trofoblástico en el sitio placentario, en ésta serie se encontró en un caso el cual correspondió al 0.22% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional, a 0.01 caso por cada 1000 nacimientos, a una varianza de $S^2 = 1$ y a una desviación estándar de $\Sigma = 1$. La edad en este caso fue de 19 años

Por la revisión de la literatura, el tumor trofoblástico en el sitio placentario, desde el punto de vista genético es androgenético, de origen paterno; el genoma de sus células no tiene contribución materna.

El coriocarcinoma en esta revisión se encontró en un sólo caso, es el 0.22% de los 437 casos de enfermedad trofoblástica gestacional es 0.01 caso por cada 1000 nacimientos, corresponde a una varianza de $S^2 = 1$ y a una desviación estándar de $\text{Sigma} = 1$. Esta cifras del coriocarcinoma no reflejan totalmente la frecuencia de esta neoplasia en este Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional "La Raza", puesto que todos los casos de coriocarcinoma detectados en un Hospital General de Zona este los envía directamente al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

ANEXOS
DESCRIPCION DE DATOS

DESCRIPCION DE DATOS



fig. 1.- Mola hidatidiforme de tipo completo, la cual está constituida por múltiples vesículas, que en conjunto dan el aspecto de un racimo de uvas.



fig 2. Vellosidades coriales de una mola hidatidiforme de tipo completo, las cuales están constituidas en su parte central por estroma mesenquimatoso inmaduro activo, sin células de Hobbauer, abundante edema, numerosas vesículas. Hematoxilina - eosina. 100.22.



fig. 3.- Vellosidad corial de una mola hidatídiforme de tipo completo. En esta se observa en el estroma como en las vesículas se han fusionado para formar un espacio central denominado cisterna. Hematoxilina - eosina, 40/0.65.



fig. 4.- Vellosidades coriales de una mola hidatídiforme de tipo completo las cuales están revestidas por la parte externa por una o dos capas de citotrofoblasto, está en una zona de la vellosidad de la izquierda, se continúa con una pequeña lámina de trofoblasto intermedio, éste a su vez da origen a varias células gigantes multinucleadas de sincitiotrofoblasto.

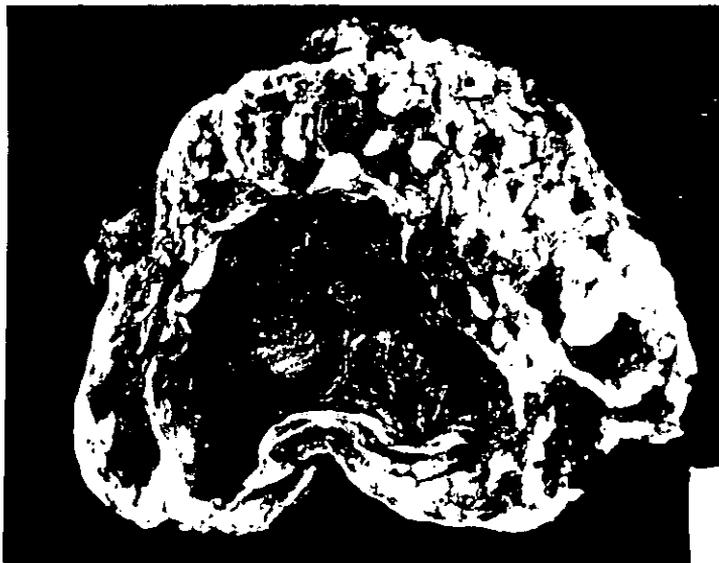


fig. 5.- Placenta de una mola hidatidiforme de tipo parcial, en esta se observan vellosidades coriales aumentadas, edematizadas, de aspecto celular cristalino, de forma esférica, en parte central se observa el saco gestacional.



fig. 6.- Utero al corte, en donde se observa en la cavidad uterina una mola hidatidiforme, de tipo parcial, con producto fetal.



Fig. 7.- Vellosidad corial de una mola hidatidiforme de tipo parcial cuyo centro está constituido de estroma mesenquimatoso inmaduro, activo, compacto y vascularizado. Los vasos de la parte superior de la vellosidad muestran en su luz eritrocitos fetales. Hematoxilina - eosina. 40/0.65.



fig. 8.- Corte histológico de cervix en donde se observa en el tercio interno de su espesor una vellosidad corial de mola hidatidiforme de tipo completa. Hematoxilina eosina. 3.2/0.07.

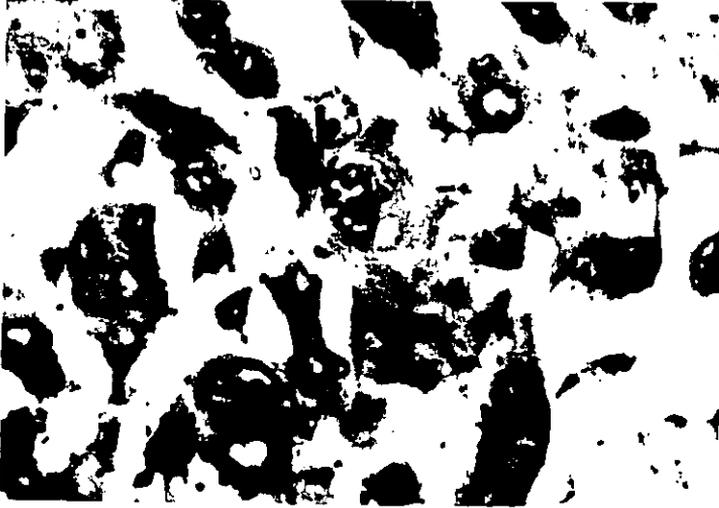


Fig. 9.- Corte histológico de un tumor trofoblástico en el sitio placentario, constituido por células redondas, de abundante citoplasma claro o eosinófilo. El núcleo de las células es pequeño, redondo, pálido, lobulado o multilobulado, de aspecto rugoso, hipereromático. Dos núcleos se encuentran en mitosis. Hematoxilina - eosina. 40/0.65.

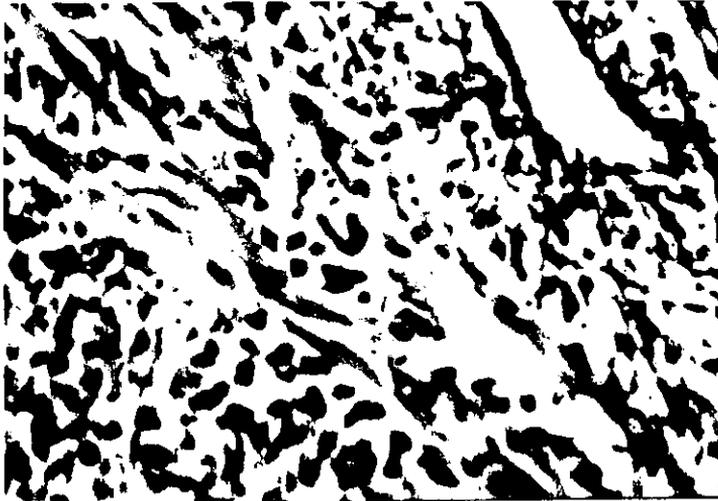


Fig. 10.- Corte histológico de un tumor trofoblástico en el sitio placentario, en donde se observa que las células del tumor invaden y permean la pared de los vasos venosos sin destruirla y se alinean con el endotelio del vaso. Hematoxilina - eosina. 40/0.65.

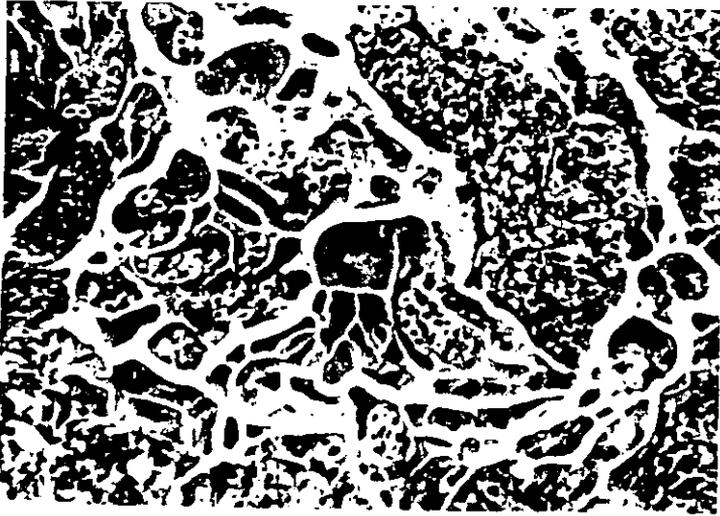


fig. 11.- Corte histológico de coriocarcinoma, constituido por una mezcla de células de citotrofolasto, trofolasto intermedio y de sincitotrofolasto. Hematoxilina - eosina. 40/0.65.



fig. 12.- Corte histológico de coriocarcinoma, en el ángulo superior derecho observa como las células de este se unen para formar un anillo alrededor de zonas de necrosis y hemorragia. Hematoxilina - eosina. 10/0.22.

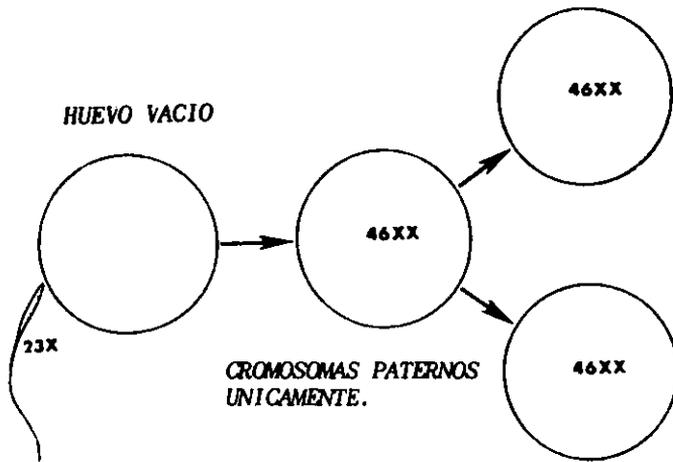


Fig. 13.- Esquema del origen genético de una mola completa, en donde se observa que un espermatozoide con un núcleo haploide con 23 cromosomas X fecunda a un "ovum vacío" sin núcleo. (Aron E. Szulman, J. Reprod. Med. 1984; 29: 788-791).

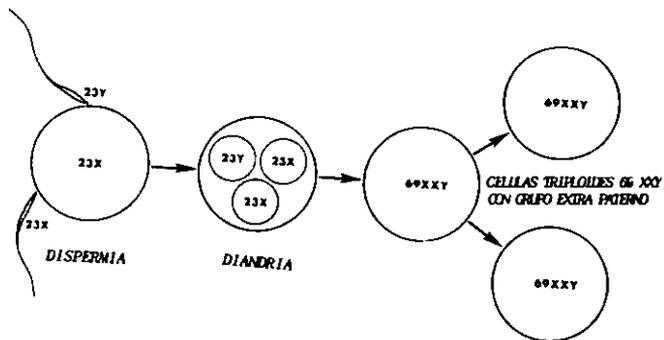


Fig. 14.- Esquema del origen genético de una mola parcial en donde un "ovum" normal con 23 cromosomas es fertilizado por dos espermatozoides en donde uno porta 23 cromosomas Y y el otro 23 cromosomas X, lo cual da origen a una triploidia con cariotipos de 69 cromosomas XXV.

TABLA I
ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL EN 44,600
QUIRÚRGICOS DE 1984 A 1994

ENFERMEDAD	CASOS	PORCENTAJE(%)
Mola hidatidiforme de tipo completo	407	93.13
Mola hidatidiforme de tipo parcial	27	6.1
Mola hidatidiforme invasora	1	0.22
Tumor trofoblástico en el sitio de inserción placentaria	1	0.22
Coriocarcinoma	1	0.22
TOTAL	437	100.00

TABLA II
ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL
H.G.O. 3 CMN "La Raza"

DE 1984 A 1994									
AÑO	TOTAL QUIRURGICO	NACIMIENTO	TOTAL MOLAS	M.H.C.	M.H.C.	M.H.C.	CORIOCAR CINOMA	TSIP.	I
1984	2552	8418	51	51	0	0	0	0	0
1985	3033	8418	76	74	2	0	0	0	0
1986	3360	8418	56	53	3	0	0	0	0
1988	3844	9097	58	57	0	0	0	0	1
1989	4411	8118	34	32	1	1	1	0	0
1990	5304	7717	35	34	1	0	0	0	0
1991	5409	7476	32	30	1	0	0	0	0
1992	5315	7953	41	40	1	0	0	0	0
1993	5505	6976	37	25	12	0	0	0	0
1994	<u>5866</u>	<u>7162</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>6</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
TOTAL	44600	79753	417	407	27	1	1	1	1
M.H.C.	Mola Hidatidiforme Completa								
M.H.P.	Mola Hidatidiforme Parcial								
TSIP	Tumor de Sitio de Inserción Placentaria								
I	Invasiva								

TABLA III
DATOS DE RESULTADOS ESTADISTICOS

CLASIFICACION	T.M.H. GLOBAL	%	TOTAL CASOS	X 1000 n	S²	σ
Mola H. Completa	437	93.13	407	5.1	332.9	18.24
Mola H. Parcial	437	6.17	27	0.3	13.78	3.71
Mola Invasiva	437	0.22	1	0.01	1	1.
T.S.I.P.	437	0.22	1	0.01	1	1.
Coriocarcinoma	437	0.22	1	0.01	1	1.

TSIP: Tumor del sitio de inserción placentaria

X 1000 n: Por 1000 nacimientos

S² : Sigma

σ: Desviación estándar

TABLA IV
MOLA HIDATIDIFORME TIPO COMPLETO POR EDAD

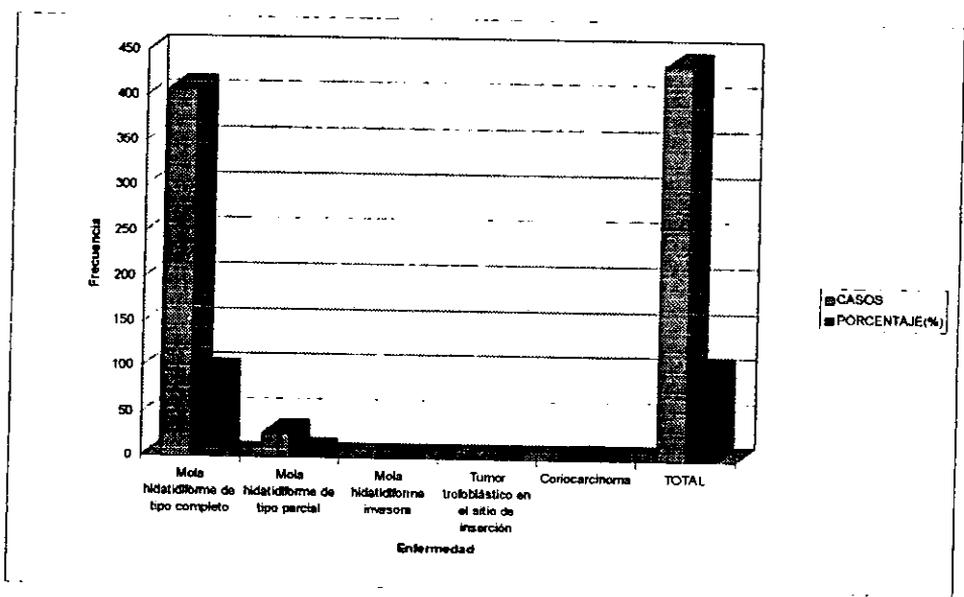
EDAD	CASOS
11 a 20 años	76
21 a 30 años	198
31 a 40 años	59
41 a 50 años	14
51 a 60 años	2
Desconocidas	58
TOTAL	407

TABLA V
MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL O INCOMPLETA POR EDAD

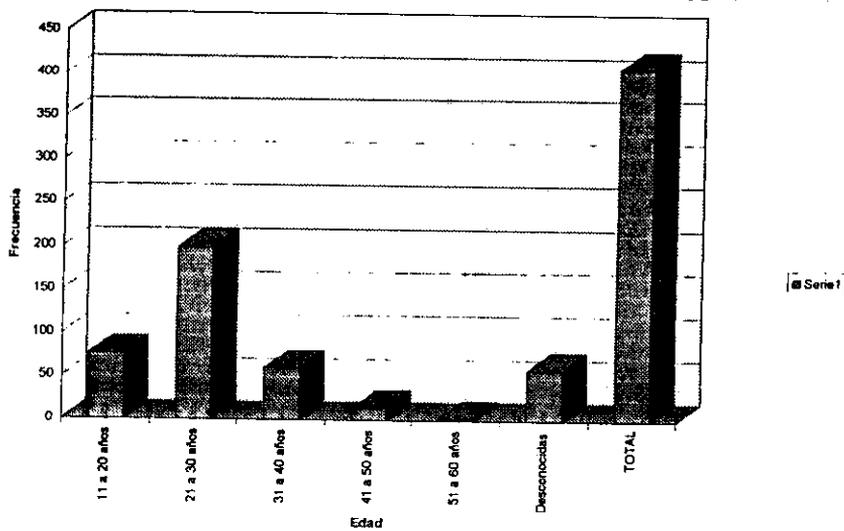
EDAD	CASOS
11 a 20 años	6
21 a 30 años	12
31 a 40 años	3
41 a 50 años	0
51 a 60 años	0
Desconocidas	6
TOTAL	27

GRAFICA A

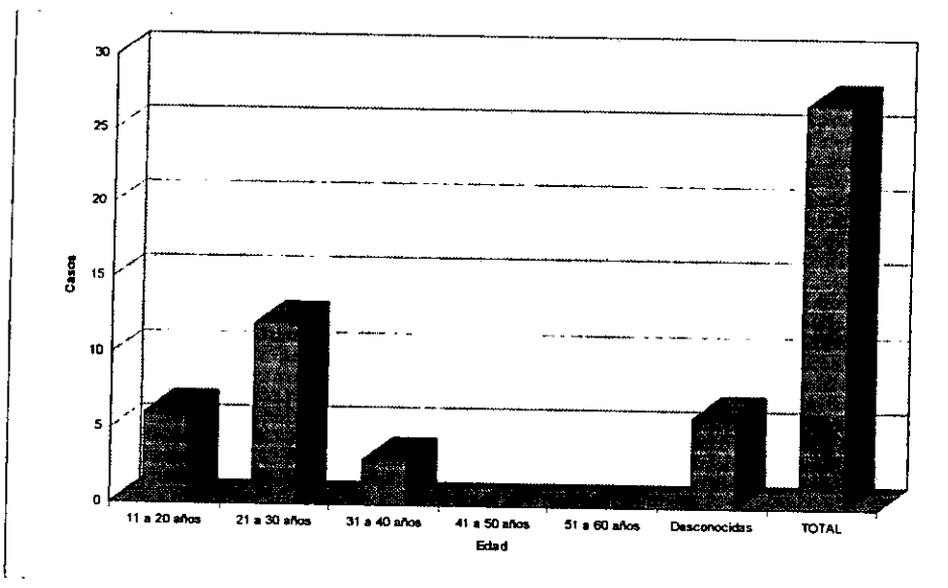
ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL EN 44,600 QUIRÚRGICOS DE 1984 A 1994



GRAFICA B
MOLA HIDATIDIFORME TIPO COMPLETO POR EDAD



GRAFICA C
MOLA HIDATIDIFORME TIPO PARCIAL O INCOMPLETA POR
EDAD



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- World Health Organization Scientific Group on gestation trophoblastic disease 1983 *Gestational trophoblastic diseases technical report series 692*. Geneva, WHO
- 2.- Kurman RJ., Main CS., & Chen HC. *Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features*. Placenta 1984; 5:349-369.
- 3.- Hertig A., Sheldon W. *Hydatidiform mole. A pathologico clinical correlation of 200 cases*. Am J Obst. Gynecol. 1947; 53: 1-36.
- 4.- Stevenson AC., Sudgeon NY., and McClure HJ. *Observation on the results of pregnancies in women resident in Belfast II. Abortions, hydatidiform molar and ectopic pregnancy*. Annals of Hum genetic 1959; 23: 395-411.
- 5.- Yen S., MacMahon B. *Epidemiologic features of trophoblastic disease*. Am J Obst & Gynec. 1968; 101: 126-32.
- 6.- Ringertz N. *Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden 1958-1965*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1979; 49: 195-203.

- 7.- Atrash HK., Hogue CJR., and Grimes DA. *Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation*. Am J Obstet. Gynecol 1986; 154: 906-9.
- 8.- King G. *Hydatidiform mole and chorion epithelioma the problem of the borderline case*, Proceedings of the Royal Society of Medicine 1956; 49: 381-390.
- 9.- Wei PY., Ouyang PCh. *Trophoblastic diseases in taiwan*. Am J Obst & Gynec 1963; 85: 844-849.
- 10.- Márquez MH., de la Vega GA., Robles M. and Bolio C. *Epidemiology and pathology of hidatidiform mole in the General Hospital of México*. Am J Obst & Gynec 1963; 85: 856-865.
- 11.- Poen HT., Djojopranoto M. *The possible etiologic factors of hydatidiform mole and Choriocrcinoma*. Am J Obst & Gynec 1965; 92: 510-513.
- 12.- Berlowitz RS., and Goldstein DP. *Pathogenesis og Gestational trophoblastic neoplasms*. 1981; 11: 391-411.
- 13.- Kajii TS., Ohama K. *Androgenetic Origen of hydatidiform mole Nature*. 1977; 268 :633-634.

- 14.- Wolf NG., and Lage JM. *Genetic Analysis of trophoblastic disease: A Review Seminars in* 22: 113-120.
- 15.- Szulman AE. *The syndromes of hydatidiform moles. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole.* Am J Obstet Gynec 1978; 132: 20-27.
- 16.- Szulman AE., Surti U. *The syndromes of hydatidiform moles II: Morphologic evolution of the complete and partial mole.* Am J Obstet Gynecol 1978; 132: 20-27.
- 17.- Szulman AE., Surti U. *The syndromes of hydatidiform moles I: Cytogenetics and morphologic correlations.* Am J Obstet. Gynecol. 1978; 131: 665-671.
- 18.- Acosta SH. *Chorioadenoma Destruens* Am J Obst & Gynec 1960; 80: 176-179
- 19.- Lurain JR., Brewer JI., Torok EE.. *Halpern history of hydatidiform mole after primary* Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 591-94.
- 20.-Kurman RJ., Scully RE., and Norris HJ. *Thophoblastic Pseudotumor of the uterus.* Cancer 1976; 1976; 38: 1214-26.

- 21.- Scully RE., Young RH. *Trophoblastic pseudomotor*. Am J of Surg Pathol. 1981; 5: 75-76.
- 22.- Redline WR., and Fadi W., Abdul-Karin. *Gestational trophoblastic disease*. Seminars in Oncology 1995; 22: 95-108.
- 23.- Fisher RA., Paradinas FJ., Newlands ES., & Boxer GM. *Genetic evidence that placental site trophoblastic tumours can originate from a hydatidiform mole or a normal conceptus*. British J Cancer 1992; 65: 355-358.
- 24.- Twiggs LB., Okagabi T., Phillips GL., and Jones WB., and Adcocic LL. *Trophoblastic pseudotumor-evidence of malignant disease potential*. Gynecol Oncol 1981;12: 238-248.
- 25.- Gloor E., Ribolzi J., Banelet L., Huliman J. *Placental site trophoblastic tumor of the uterus with metastase and fetal outcome*. Am J of Surg Pathol. 1983; 7: 483-486.
- 26.- Eckstein RP., Russell PC, Friedlander ML, Tattersall *MAN, and Bradfield* A. Hum Pathol 1985; 16: 632-636.
- 27.- Lathrop JC., Lauchlan S., Nayk R., and Ambler M. *Clinical characteristics of placental site trophoblastic*. Gynecol Oncol 1988; 31: 32-42.

- 28.- Dessau R., Rustin J., Dent FJ., Paradinas and K. D. ***Bagshawe surgery and chemotherapy in the management of tumor.*** Gynec Oncol 1990; 39: 56-59.
- 29.- Kurman RJ. ***The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: A Look back to the present.*** Hum Pathol 1991; 22: 847-55.
- 30.- Brewer JI., and Mazur MI. ***Gestational choriocarcinoma.*** Am J of Surgical Pathol 1981; 5: 267-275.
- 31.- Ollendorf DA., Goldberg JM., Abu-Wawdih GM., and Larain JR. ***Markedly elevated maternal serum alpha-feto protein associated with a normal fetus and choriocarcinoma.*** Placenta Obstet Gynecol 1990; 76: 494.
- 32.- Fisher RA., Lawler SD., Povey S. & Bagshawe KD. ***Genetically homozygous choriocarcinoma following pregnancy with hydatidiform mole.*** Br J Cancer 1988; 58: 788-792.
- 33.- Chaganti RSK., Koduru PRK., Chakrabasthy R., and Jones WB. ***Genetic origin of a trophoblastic choriocarcinoma.*** Cancer Research 1990; 50: 5330-6333.

- 34.- Osada H., Kawata M., Yamada M., Okumura, and takamizawa H.; *Genetic identification of pregnancies responsible for choriocariomas after multiple pregnancies by restriction fragment length polymorphism analysis.* Am J Obstet Gynecol 1991; 5: 267-7
- 35.- Herting AT., and Mansell H. *Tumors of the female Sex Organs, part I.* Hydatidiform mole and choriocarcinoma, armed forces institute of pathology, Washington, D.C., 1956.
- 36.- Márquez MH.,de la Vega AG., Ridau AC., Robles M. *Gestational choriocarcinoma in the general Hospital of México.* Cancer 1968; 72: 91-98.
- 37.- Miller JM., Surwit WA., and Hammona ChB. *Choriocarcinoma following term pregnancy.* Obstet & Gynecol 1979; 53: 207-212.
- 38.- Márquez MH., Feria VA. *Patología de los tumores trofoblásticos.* Boletín de la Asociación Mexicana de Patólogos, A.C. 1967; 5: 11-16.