



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA**

**“CONCORDANCIA EN EL DIAGNOSTICO PREQUIRURGICO Y  
ANATOMOPATOLOGICO DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA  
GESTACIONAL”**

**NUMERO DE REGISTRO: HMN-021-2020  
CVU: 1132242**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA  
Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA: DR. ALEJANDRO SANCHEZ PALACIOS  
ASESOR EXPERTO: DR. HIGINIO HERNANDEZ CASTAÑEDA  
ASESOR METODOLOGICO: DRA. MARIA VIRGINIA ORTEGA ALEJANDRE**

**PUEBLA, PUEBLA 2021**

## **INDICE**

	<b>PAGINA</b>
RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES GENERALES	5
ANTECEDENTES ESPECIFICOS	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPOTESIS	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25

**RESUMEN**  
**CONCORDANCIA EN EL DIAGNOSTICO PREQUIRÚRGICO Y**  
**ANATOMOPATOLÓGICO DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA**  
**GESTACIONAL**

Hospital de la Mujer de Puebla

Sánchez Palacios Alejandro, médico residente de cuarto año de la especialidad de ginecología y obstetricia, [alexsanpa227@gmail.com](mailto:alexsanpa227@gmail.com), Dr. Hernández Castañeda Higinio, Médico especialista en Ginecología y obstetricia, Dra. Ortega Alejandre María Virginia Médico especialista en Ginecología y Obstetricia con Maestría en Ciencias.

**INTRODUCCIÓN:** Con el término Enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) se designa a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común derivarse de una proliferación anormal de trofoblasto de la placenta y pueden dividirse en enfermedades molares, neoplasias trofoblásticas y lesiones trofoblásticas. Es imprescindible un diagnóstico certero ya que cada una difiere en su tratamiento y pronóstico.

**OBJETIVO GENERAL:** Determinar la correlación entre el diagnóstico clínico, imagenológico e histopatológico de la ETG en pacientes atendidas en el HMP

**MATERIAL Y METODOLOGÍA:** Estudio transversal, observacional, retrospectivo, mediante búsqueda y análisis de datos obtenidos en expedientes clínicos de enero 2018 a diciembre 2019, Se hizo distribución de diagnósticos anatomopatológicos mediante medidas de tendencia central y proporciones, se buscó la concordancia con el diagnóstico histopatológico y el diagnóstico por ultrasonido, el análisis estadístico de las variables en estudio se realizó mediante la prueba de Chi Cuadrada de Pearson.

**RESULTADOS:** Se ingresaron 35 pacientes cuyas edades oscilan entre 15 y 45 años, con una MEDIA de 27 años y una MODA de 19 años. En la clínica el síntoma de ingreso más frecuente fue metrorragia (42.86%), seguido de expulsión de vesículas (51.43%), La mayoría con niveles de (HGC-  $\beta$ ):  $50^3$  -  $100^3$ : 12 pacientes (34.28%), todas las pacientes contaban con estudio ultrasonografico cuyo diagnóstico más frecuente fue Mola Completa (20 pacientes), el mismo que el Diagnóstico histopatológico (19 pacientes). La comparación entre el diagnóstico clínico (asociado a diagnóstico ultrasonográfico) y el diagnóstico histopatológico se realizó mediante Chi cuadrada de Pearson encontrando un valor estadísticamente significativo de 7.48 y un valor de p de 0.058.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico anatomopatológico es correspondiente al diagnóstico dado por la clínica y los estudios de imagen en este estudio.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad trofoblástica gestacional, diagnostico histopatológico, mola completa, mola parcial, mola invasora.

## INTRODUCCIÓN

Con el término genérico de “enfermedades trofoblásticas gestacionales” se designan diversas entidades totalmente distintas: mola parcial, mola completa, invasora o no, carcinoma trofoblástico gestacional y el carcinoma trofoblástico del sitio placentario. Todas estas entidades difieren en cuanto a sus orígenes, características morfológicas y a sus tratamientos, pero tienen un común denominador: la hipersecreción de hGC por un trofoblasto hiperplásico.<sup>1</sup>

En la mayoría de los síndromes triploides, 10 a 20% de los abortos, no es necesario hacer ningún control después del aborto. Sin embargo, en el 3% de los casos se observa una hiperplasia trofoblástica por lo que es preciso efectuar controles de HGC-beta.<sup>1</sup>

Las molas completas son diploides y en el 80% de los casos tienen un origen completamente paterno, dispermia. Pueden evolucionar a mola invasora de manera imprevisible cualquiera que sea el método citogenético o biomolecular que se utilice. Solo es posible descartar dicho riesgo controlando rigurosamente los niveles de HGC-beta durante los meses posteriores a su normalización. El diagnóstico de mola invasora se basa en la existencia de secreción anormal de HGC-beta y/o en el hallazgo de vellosidades intramiométriales o extrauterinas en vagina, pulmones, cerebro o hígado.<sup>1</sup>

El carcinoma trofoblástico gestacional es diploide, pero de origen biparental, lo que probablemente excluye su filiación directa con respecto a mola completa. Su diagnóstico es únicamente histológico. Al igual que las molas invasoras, su pronóstico ha cambiado por completo gracias a la utilización de quimioterapia. La monoterapia es suficiente en los estadios I, II y III de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras, FIGO, siempre que los factores de riesgo según la Organización Mundial de la Salud, OMS sean inferiores a 8. En cambio el estadio IV de la FIGO y en los demás casos con alto riesgo de metástasis, es decir con un índice OMS  $\geq 8$  es imprescindible iniciar poliquimioterapia. Con un tratamiento adecuado los resultados son excelentes, ya que los estadios de I a III se obtiene hasta un 100% de supervivencia a los 5 años y en los estadios de peor pronóstico, se llega a cerca de un 90%.<sup>1</sup>

Se ha de considerar aparte el carcinoma trofoblástico de sitio placentario, que no se origina en el trofoblasto perivelloso, sino en el trofoblasto del sitio de implantación. Su escasa quimiosensibilidad obliga a practicar un tratamiento puramente quirúrgico. En el 10% de los casos se producen recidivas locales o regionales que llevan a la muerte después de 10 años de evolución.

## **ANTECEDENTES GENERALES**

La enfermedad trofoblástica gestacional es conocida desde la antigüedad. Se sabe que Hipócrates (hace más de 2500 años), fundamentado en su teoría de los cuatro humores, describió la mola hidatiforme como una hidropesía o retención de líquidos en el útero y se la atribuyó al agua insalubre.<sup>3</sup>

Oribasius (320-400) y Aetius de Amida (siglo V) también describen reportes de embarazos molares.

Entre 1593 y 1674 Nikolas Tulpius de Ámsterdam dio la primera descripción exacta de un embarazo molar. Reigner y Graff(1678) admitió que las vesículas eran de huevos no fecundados. Robín en 1970 lo atribuye a una hidropesía de las vellosidades coriales. De estas investigaciones, Virchow, concluye que se deriva de un mixoma de las vellosidades coriales, de una verdadera hiperplasia de tejido mucoso.<sup>2</sup>

En 1985 Marchand fue el primero en sugerir que las tumoraciones derivaban de células trofoblásticas y la mola sería así constituida por una degeneración quística de las vellosidades coriales, resultado de una hipertrofia de tejido mucoso.<sup>2</sup>

### **Fisiopatología**

A partir del 14º día después de la concepción la capa trofoblástica del huevo se diferencia en 2 tipos de trofoblasto, el perivelloso y el del sitio placentario.<sup>1</sup>

Por dentro el celoma extraembrionario induce el trofoblasto Perivelloso que comprende una capa proliferativa, citotrofoblasto, muy sensible al metotrexato y a la actinomicina D, y una capa diferenciada, sincitiotrofoblasto, pos mitótica, que funciona como membrana de intercambio fetomaterno y segrega HGC, HPL (Lactógeno placentario materno), proteínas que impiden la activación del complemento, y una cantidad considerable de progesterona que bloquea los linfocitos citocidas naturales. El sincitiotrofoblasto se exfolia continuamente hacia la circulación sanguínea materna. El trofoblasto perivelloso interviene en la formación de la mola completa, de la mola parcial y del carcinoma trofoblástico gestacional.<sup>1</sup>

El trofoblasto del sitio placentario es inducido exteriormente por la estroma materna y sus células migran individualmente hacia el endometrio y el miometrio a partir de la cascara trofoblástica y luego a partir de sus vestigios, las vellosidades de fijación. Está constituido por células mononucleares pseudo deciduales que al envejecer presentan varios núcleos o un núcleo gigante e irregular. Desde el punto de vista inmunológico está marcado por hPL, por las queratinas y raramente por HCG. Reúne los vasos maternos para transformarlos en vasos uteroplacentarios. Produce alrededor de 10 proteasas, anticuerpos anti-HLA-G, Human Leukocyte Antigen, que intervienen en la resistencia inmunitaria. Dialoga constantemente con las células deciduales que segregan y expresan algunas citoquinas inflamatorias importantes:

interleukina 1, inmunosupresor, CSF-1, Factor estimulante de colonias, LIF, factor inhibidor de leucemia, TNF, factor de necrosis tumoral, que probablemente regula la invasión del trofoblasto, e interferón gama. En él se originan los tumores trofoblásticos del sitio placentario.<sup>1</sup>

Con el término “enfermedad trofoblástica gestacional” se designan varias entidades anatómicas precisas desde el punto de vista patológico, Clínico, histológico y evolutivo. Algunas, como el coriocarcinoma trofoblástico y el tumor trofoblástico del sitio de implantación son francamente malignas. Otras suponen un riesgo de complicaciones hemorrágicas o infecciosas, dada la posibilidad de una infiltración del miometrio o de una localización ectópica agresiva, pulmonar, vaginal, peritoneal. Esto se observa en ciertas molas completas, molas invasoras, o en las raras hiperplasias trofoblásticas que complican las molas parciales y las tetraploidias. Otras enfermedades, como la mayoría de las molas parciales, de las tetraploidias y de las molas completas, son francamente benignas, aunque a veces se pueden encontrar grandes anomalías citológicas en las células trofoblásticas.

El diagnóstico exacto de estas diferentes enfermedades trofoblásticas es histológico, pero en ciertos casos conviene confirmarlo mediante la citogenética, la citometría de flujo o la utilización de sondas. Sin embargo, la ecografía uterina y/o la expulsión de una gran cantidad de vellosidades molares casi siempre basta para establecer el diagnóstico de mola completa.<sup>1</sup>

Con el término “enfermedad trofoblástica gestacional persistente” se designan ciertas afecciones cuyo rasgo común es la secreción anormalmente alta y persistente, durante no menos de 6 semanas después de terminado el embarazo, de la fracción beta – HGC. LA HGC es una hormona homogénea producida por el sincitiotrofoblasto normal o neoplásico, sin discriminación entre uno y otro. Esta secreción, que a menudo provoca metrorragias o una subinvolución uterina, es independiente de la naturaleza del trofoblasto, que puede ser malformativo y de crecimiento limitado en las molas parciales y completas o neoplásicas, con crecimiento ilimitado y rápido en el coriocarcinoma o con crecimiento lento en el tumor trofoblástico del sitio placentario.<sup>1</sup>

Por razones prácticas, recientemente se ha comenzado a utilizar el término de tumor trofoblástico gestacional:

- sin diagnóstico histológico, cuando se observa un nivel de HGC persistente durante más de 2 semanas consecutivas;
- cuando, tras la expulsión de una mola completa, el nivel de HGC permanece estable o aumenta sin que haya un nuevo embarazo;
- cuando una mujer en edad fértil con metástasis, pulmonar, hepática, cerebral, presenta metrorragias duraderas asociadas a un nivel anormalmente alto de beta – HGC;
- cuando se ha diagnosticado histológicamente un coriocarcinoma o una mola invasora.

La determinación de la beta HGC y su curva evolutiva brindan información suficiente como para establecer el diagnóstico y eventualmente decidir el tratamiento de las enfermedades trofoblásticas.<sup>1</sup>

## **ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

Clasificación actual

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003) clasificó la enfermedad trofoblástica gestacional en:

- Mola hidatiforme completa
- Mola hidatiforme parcial
- Mola hidatiforme invasiva
- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del lecho placentario
- Lesiones trofoblásticas diversas
  - Reacción exagerada del lecho placentario
  - Nódulos y placas del lecho placentario
- Lesiones trofoblásticas no clasificadas

Existen múltiples clasificaciones vigentes, que se basan en la histología y en otros parámetros como clínica, estudios de laboratorio, análisis citogenético que no se mencionarán en este trabajo.

La importancia de una clasificación adecuada de la enfermedad trofoblástica gestacional es que del diagnóstico dependen el tratamiento y el pronóstico de las pacientes.<sup>3</sup>

## **MOLA COMPLETA**

Definición: degeneración hidrópica de vellosidades coriales, hiperplasia trofoblástica difusa con atipia difusa y marcada del trofoblasto en el sitio de implantación molar con ausencia de tejido embrionario o fetal.<sup>3</sup>

La mola completa tiene una constitución cromosómica original. La madre provee únicamente el citoplasma de su ovocito y el ADN mitocondrial. El padre aporta la totalidad del núcleo en forma de un espermatozoide X (23, X) que se duplica (46, XX) o, en el 4 al 10% de los casos, en forma de una doble fecundación por un espermatozoide X y un espermatozoide Y, o bien por un espermatozoide diploide. La biología molecular indica que el 75 al 85 % de las molas completas son homocigotas 46, XX (provenientes de un espermatozoide haploide con endo-replicación) y el 15 al 25 % son heterocigotas, en su mayoría 46, XY, pero con algunas 46, XX, generalmente dispérmicas. Estos datos que sorprenden podrían explicarse por la posibilidad de contaminación con tejido materno, por la existencia de un embarazo gemelar concomitante, por el carácter dominante de un gen paterno o por una disomía uniparental, condición en la que las dos copias de un cromosoma provienen de un solo progenitor.<sup>1</sup>

La frecuencia de las molas completas y de los carcinomas trofoblásticos varía según las regiones y las épocas. Es muy alta en el sudeste de Asia, alta en África Central y algo menos en América Central y del Sur. La mola completa puede recidivar en una misma mujer (con distintas parejas). En Japón se observan 2 molas por cada 1 000 embarazo mientras que en Europa y América del Norte sólo se registran de 0,6 a 1,1 casos por cada 1 000 embarazos. En parte, tal diferencia podría deberse a ciertas deficiencias nutricionales, especialmente de caroteno, grasas animales y vitamina A, que podrían aumentar la fragilidad del óvulo viejo en cuanto a sus mecanismos de fecundación y explicar el hecho de que la edad materna superior a 35 años sea un factor de riesgo de mola completa (el riesgo se duplica después de dicha edad y aumenta 7,5 veces después de los 40 años). Curiosamente, el riesgo relativo también es alto en las mujeres muy jóvenes, de menos de 20 años. El riesgo de presentar una mola completa es dos o tres veces mayor tras un aborto espontáneo y 32 veces mayor tras dos abortos consecutivos.<sup>1</sup>

**Morfología macroscópica:** se observan cúmulos de vesículas con aspecto de “racimos de uvas”, “panal de abejas” o “tormenta de nieve” con ausencia partes fetales.

**Morfología microscópica:** hay ausencia de tejido embrionario, se observa edema de las vellosidades coriónicas difuso, hiperplasia trofoblástica difusa, puede haber inclusiones trofobásticas del estroma, así como atipia marcada en el sitio de implantación del trofoblasto.

**Estudios de imagen:** en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas “en tormenta de nieve”, sin presencia de feto; se pueden observar masas anexiales correspondientes con quistes tecaluteínicos bilaterales y multiloculares.<sup>16</sup>

**Estudios de laboratorio:** hay presencia de altos niveles de Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) subunidad B posterior al pico fisiológico que ocurre entre la semana 9 y 14 de gestación.<sup>10</sup>

**Clínica:** Los signos clínicos han evolucionado claramente entre dos períodos (1965-1975 y 1988-1993). Aunque la hemorragia vaginal sigue siendo el signo más frecuente (97 % y 84 %, respectivamente), la anemia pasó del 54 al 5 %. El exceso de volumen uterino, la preeclampsia y la hiperémesis pasaron del 51 %, 27 % y 26 % al 28 %, 13 % y 8 %, respectivamente. En los últimos años no se observó ningún caso de hipertiroidismo ni de insuficiencia respiratoria. El 10% de las molas completas fueron diagnosticadas ecográficamente antes de que aparecieran signos clínicos. Sin embargo, pese a la mayor precocidad del diagnóstico, las estadísticas muestran que no ha habido cambios en cuanto a la frecuencia de las enfermedades trofoblásticas.<sup>12</sup>

**Eventos gestacionales asociados:** hay mayor riesgo si hubo un embarazo molar previo.<sup>4</sup>

**Tratamiento:** con paridad no satisfecha se realiza evacuación aspiración manual endouterina (AMEU) o legrado uterino instrumental (LUI) y con paridad satisfecha

se realiza histerectomía en bloque, en caso de persistencia se administra quimioterapia. <sup>15</sup>

Pronóstico: diez veces más riesgo de un embarazo molar subsecuente y riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente de hasta del 20%. <sup>16</sup>

Inmunohistoquímica: negatividad para p57. <sup>10</sup>

Estudios moleculares: cariotipo usual 46 XX y 46 XY. Es el resultado de la fecundación de un ovocito con un núcleo inactivo por un espermatozoide haploide, se realiza una reduplicación de los propios cromosomas o en un menor porcentaje un ovocito inactivo es fecundado por dos espermatozoides haploides. <sup>5</sup>

## **MOLA PARCIAL**

Definición: hiperplasia trofoblástica focal con variabilidad en el tamaño de las vellosidades con edema, con atipia focal y leve del trofoblasto en el sitio de implantación con presencia de tejido embrionario o fetal.

El riesgo de mola parcial, diferente del de la mola completa, aumenta en las mujeres con ritmo menstrual irregular o sometidas a anticoncepción oral desde hace más de 4 años. En cambio, el riesgo no aumenta con la edad de la madre, ni según su régimen alimentario. La edad de aparición de la mola parcial corresponde a la del período de fertilidad de la mujer. <sup>1</sup>

Morfología macroscópica: placenta con desarrollo normal con cúmulos de vesículas, puede haber embrión o feto casi siempre con anormalidades morfológicas.

Morfología microscópica: Presencia de tejido fetal o embrionario, con glóbulos rojos nucleados en los capilares vellosos o saco gestacional, edema hidrópico de las vellosidades coriónicas de manera focal, hiperplasia trofoblástica de manera focal, presencia de festoneado de las vellosidades coriónicas, ausencia de inclusiones trofoblásticas del estroma, atipia moderada en el sitio de implantación del trofoblasto.

Estudios de imagen: en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas con presencia de feto o partes fetales, se observan masas anexiales correspondientes con quistes tecaluteínicos bilaterales y multiloculares. <sup>16</sup>

Clínica: se manifiesta de forma más tardía a la mola completa, a finales del primer trimestre y a lo largo del segundo, se presenta como amenaza de aborto, el útero suele corresponder o ser menor que el tiempo de amenorrea. <sup>12</sup>

Eventos gestacionales asociados: mayor riesgo con antecedente de embarazo molar previo. Tratamiento: evacuación mediante AMEU o LUI y con paridad satisfecha histerectomía en bloque conservando ovarios; histerectomía cuando el tamaño fetal no permite AMEU, quimioterapia postevacuación. <sup>6</sup>

Pronóstico: el riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente es de hasta 5.65%.<sup>16</sup> Inmunoquímica: p57 positivo en células estromales vellosas y del citotrofoblasto.

Patología molecular: cariotipo triploide o aneuploide con trisomía cromosómica. Es el resultado de la fertilización de un ovocito activo por un espermatozoide duplicado o por dos espermatozoides.<sup>8</sup>

### **MOLA INVASIVA**

Definición: lesión localmente invasora, que rara vez provoca metástasis, caracterizada por invasión local del miometrio sin involucrar al estroma endometrial.

Morfología macroscópica: se observan vesículas molares en la cavidad endometrial, miometrio o tejido extrauterino adyacentes; hay diseminación extrauterina a pulmones, vagina y ligamento ancho en el 20% de los casos.

Morfología microscópica: Vellosidades coriónicas dismórficas y proliferación de trofoblasto extraviloso atípico con penetración en la profundidad del miometrio, a los vasos sanguíneos o tejidos extrauterinos, ausencia de decidua interviniente.

Eventos gestacionales asociados: se diagnostica comúnmente después de la evacuación primaria de una mola completa o parcial.<sup>4</sup>

Estudios de imagen: en el ultrasonido abdominopélvico hay un patrón difuso ecogénico mixto con zonas hiperecóticas e hipoecóticas con invasión al miometrio, en el ultrasonido doppler se observa incremento en la vascularización.<sup>16</sup>

Estudios de laboratorio: presenta elevación persistente de HCG.<sup>10</sup>

Clínica: se presenta comúnmente como sangrado transvaginal.<sup>12</sup>

Tratamiento: la quimioterapia es efectiva con tasas de curación del 80%.<sup>6</sup>

Pronóstico: 25% desarrollan coriocarcinoma o neoplasia del sitio placentario.<sup>4</sup>

Inmunoquímica: no es específica.

Estudios moleculares: suelen corresponder a las mismas alteraciones de la mola completa.<sup>11</sup>

### **CORIOCARCINOMA**

Definición: tumor maligno del epitelio trofoblástico, compuesto por sincicio y citotrofoblasto anaplásico que puede provocar metástasis en sitios distantes.

Morfología macroscópica: masas oscuras, voluminosas, destructivas, simples o múltiples en el útero con hemorragia central extensa y una cantidad variable de necrosis; hay invasión vascular temprana con metástasis hacia el pulmón, vagina, cerebro, riñón, hígado y aparato gastrointestinal.

Morfología microscópica: proliferación trimórfica de sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio con ausencia de vellosidades coriónicas. Es característica un área central de tejido necrótico rodeada por un anillo periférico de tejido tumoral, que invade y metástasis hematógenas.<sup>12</sup>

Estudios de imagen: se recomienda realizar tele de tórax para la búsqueda de metástasis, la tomografía computada o la resonancia magnética sirven para determinar el grado de afección uterina y detectar la presencia de metástasis.<sup>16</sup>

Clínica: el síntoma más común es sangrado transvaginal; las metástasis a menudo pueden provocar hemorragia.<sup>12</sup>

Eventos gestacionales asociados: el 50% se diagnostica después de un embarazo de término, el 25% después de un embarazo molar.<sup>4</sup>

Estudios de laboratorio: elevación de HCG más allá de las seis semanas posterior a la resolución de la gestación.<sup>10</sup>

Tratamiento: quirúrgico, en enfermedad metastásica toracotomía, resección hepática y craneotomía indicados cuando hay metástasis solitarias o hemorragia.<sup>6</sup>

Pronóstico: el pronóstico es bueno con el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado y es peor en estadios avanzados con factores de mal pronóstico como presencia de metástasis.

Inmunohistoquímica: positividad para citoqueratinas AE1/AE3 y alto Ki67 (mayor al 90%), en sincitiotrofoblasto es positivo fuerte para HCG y en el citotrofoblasto la reactividad es variable, las células trofoblásticas intermedias son positivas para HLA-G y MUC 4. La neoplasia es negativa para PLAP.<sup>8</sup>

## **TUMOR TROFOBLÁSTICO DEL SITIO PLACENTARIO**

El carcinoma o tumor trofoblástico del sitio placentario, descrito en 1895 por Marchand, como un carcinoma trofoblástico atípico, merece que se le atribuya una identidad propia por sus rasgos morfológicos particulares, por la secreción escasa o nula de hCG y por las recidivas y las metástasis tardías que se observan en alrededor del 10 % de los casos. Se trata de un injerto tumoral en la madre, sin lesión del feto.

Definición: tumor extremadamente raro (menos de 300 casos publicados en la literatura), originado en el sitio de implantación de la placenta que deriva de células del trofoblasto intermedio.<sup>13</sup>

Morfología macroscópica: tumor que puede ser polipoide que se extiende hacia la cavidad uterina o muestra un crecimiento miometrial endofítico, con áreas de hemorragia y necrosis, la invasión se extiende a la serosa uterina y en pocas ocasiones a los anexos.<sup>17</sup>

Morfología microscópica: se observan láminas de células del trofoblasto intermedio con atipia marcada, en la periferia las células tumorales dispersas infiltran las fibras musculares del miometrio con invasión a los vasos sanguíneos y reemplazo de las paredes vasculares del miometrio, se observa material extracelular fibrinoide, puede haber presencia de necrosis, no se identifican vellosidades coriales.<sup>17</sup>

Clínica: no hay una presentación clínica habitual, muestra signos como amenorrea o hemorragia transvaginal anormal, dolor abdominal o aumento del tamaño uterino.

Eventos gestacionales asociados: ocurren tras cualquier suceso gestacional.

Exámenes de laboratorio: secreción de lactógeno placentario y pequeñas cantidades de fracción beta de gonodotropina coriónica humana, asociado a policitemia o eritrocitosis, síndrome nefrótico o virilización.

Tratamiento: quirúrgico con histerectomía, ya que es quimiorresistente.<sup>6</sup>

Pronóstico: del 25% al 30% desarrollan recurrencia y el riesgo de mortalidad puede llegar hasta el 15%.<sup>16</sup>

Estudios moleculares: cariotipo complejo y falta de aberraciones moleculares recurrentes.<sup>11</sup>

### **NÓDULO O PLACA DE SITIO PLACENTARIO**

Definición: lesión no neoplásica de trofoblasto intermedio.

Morfología macroscópica: nódulo pequeño, bien circunscrito, de color amarillo o café, hemorrágico en el endometrio o miometrio superficial.

Morfología microscópica: nódulos de bordes lobulados compuestos de trofoblasto intermedio en nidos o células sueltas en una matriz extracelular, con baja actividad mitótica.

Inmunoquímica: p63, PLAP, inhibina, EMA y vk 18, Ki67 menor a 10%, HPL focal, HCG, ciclina E y MUC 4 negativas.<sup>8</sup>

Clínica: incidental, en algunos casos metrorragia.

Eventos gestacionales asociados: no hay asociación con recurrencia local o progresión a otros tipos.

Estudios de laboratorio: no hay estudios de laboratorio específicos.

Tratamiento: LUI.<sup>6</sup>

Pronóstico: No se han reportado recurrencia o progresión.

Patología molecular: no es específica.

### **TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE**

Definición: tumor raro (110 casos publicados) derivado de trofoblasto intermedio de tipo coriónico neoplásico.<sup>17</sup>

Morfología macroscópica: nódulos o masa hemorrágicos que infiltran las estructuras circundantes, se observa hemorragia y necrosis; se puede observar ulceración y formación de fístulas.<sup>13</sup>

Morfología microscópica: circunscrito, focalmente infiltrante en la periferia, nidos tumorales de células monomórficas asociadas a material fibrilar con necrosis geográfica, es común ver calcificación, se observan células de trofoblasto intermedio de tipo coriónico con células estromales descidualizadas.<sup>17</sup>

Estudios de imagen: es inespecífico de otras formas de enfermedad trofoblástica, está compuesto por nódulos que son infiltrantes a estructuras vecinas.

Estudios de laboratorio: elevación leve de la fracción beta de HCG en suero.<sup>16</sup>

Clínica: crecimiento lento con hemorragia transvaginal o amenorrea.

Eventos gestacionales asociados: La mayoría de los casos suele verse después de embarazo a término y en menor número después de tumor trofoblástico gestacional previo o aborto espontáneo. <sup>14</sup>

Tratamiento: histerectomía en estadios precoces y con quimioterapia en estadios avanzados.

Pronóstico: las metástasis ocurren en el 25% de los casos y la mortalidad es de 10%. La supervivencia varía si es limitado al útero y disminuye si hay metástasis. <sup>14</sup>

Inmunohistoquímica: expresión difusa de HLA-G, p63, inhibina, ciclina E y GAT A, focalmente positivo a hPL y Ki 67 del 10%. Es negativo para HCG. <sup>8</sup>

Estudios moleculares: la mayoría no tienen complemento del cromosoma Y. <sup>9</sup>

### **SITIO PLACENTARIO EXAGERADO**

Definición: forma benigna de lesión trofoblástica caracterizada por infiltración exuberante del miometrio por trofoblasto intermedio en el lugar de implantación.

Morfología macroscópica: se observa invasión extensa del endometrio y miometrio en el lugar de implantación. <sup>3</sup>

Morfología microscópica: infiltración de endometrio y miometrio por trofoblasto intermedio en el lugar de la implantación, las glándulas endometriales y las arteriolas espirales pueden mostrar engrosamiento, no se observan necrosis ni mitosis.

Estudios de imagen: ultrasonido obstétrico con cavidad uterina ocupada por restos ecográficos heterogéneos que pueden llegar hasta la serosa con vascularización prominente. <sup>16</sup>

Estudios de laboratorio: concentraciones inferiores de la fracción beta de HCG.

Clínica: puede ser un hallazgo, puede asociarse a hemorragia relacionada a traumatismo.

Evento gestacional asociado: observado en abortos y posterior a embarazo de término.

Tratamiento: LUI o ablación endometrial en casos de paridad no satisfecha o histerectomía en casos de paridad satisfecha.

Pronóstico: resolución posterior a legrado, no es necesario seguimiento posterior.

Inmunohistoquímica: positividad para hPL, MUC 4, HLA-G y CK 18, débil para inhibina. Negativo para HCG, PLAP y Ki67. <sup>8</sup>

Estudios moleculares: no existen estudios específicos descritos hasta ahora. <sup>16</sup>

Durante mucho tiempo los ginecólogos y los patólogos desconfiaron de las enfermedades trofoblásticas a causa de su diagnóstico demasiado tardío y de la gran cantidad de errores que se cometían en cuanto a la apreciación de la gravedad y el tratamiento. Actualmente, el mito del trofoblasto parece haber quedado atrás. Se ha logrado identificar mejor cada entidad. Las molas son malformaciones

genómicas: triploidía (a veces tetraploidía) en la mola parcial y genoma de origen exclusivamente paterno en la mola completa. El carcinoma trofoblástico se distingue de los demás carcinomas por su crecimiento rápido, por la calidad de su marcador (la hCG) y por su desarrollo en un organismo huésped. El carcinoma del sitio placentario no proviene del trofoblasto perivelloso como las entidades recién mencionadas, sino del trofoblasto del sitio placentario, linaje celular con particularidades morfológicas, inmunológicas y funcionales. También es un cáncer injertado en la madre, pero su marcador (el hPL) es menos fiable. Su crecimiento y su potencial metastásico son limitados, aunque en definitiva causa el fallecimiento tanto como el carcinoma trofoblástico, pero unos diez años después. <sup>1</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Diferentes estudios demuestran la importancia de un diagnóstico oportuno para establecer un tratamiento adecuado a las pacientes que sufren esta enfermedad, así como asegurar un seguimiento adecuado con el reporte histopatológico de la muestra para ajuste de tratamiento y disminuir las complicaciones derivadas de la misma.

La enfermedad trofoblástica gestacional designa varias entidades anatómicas precisas desde el punto de vista patológico, Clínico, histológico y evolutivo. Algunas, como el coriocarcinoma trofoblástico y el tumor trofoblástico del sitio de implantación son francamente malignas. Otras suponen un riesgo de complicaciones hemorrágicas o infecciosas, dada la posibilidad de una infiltración del miometrio o de una localización ectópica agresiva, pulmonar, vaginal, peritoneal. Esto se observa en ciertas molas completas, molas invasoras, o en las raras hiperplasias trofoblásticas que complican las molas parciales y las tetraploidias. Otras enfermedades, como la mayoría de las molas parciales, de las tetraploidias y de las molas completas, son francamente benignas, aunque a veces se pueden encontrar grandes anomalías citológicas en las células trofoblásticas.

El diagnóstico exacto de estas diferentes enfermedades trofoblásticas es importante puesto que de la detección oportuna depende un tratamiento oportuno y eficaz, así como un seguimiento estrecho a fin de otorgar a la paciente la certeza de curación de la enfermedad.

## **HIPÓTESIS**

El diagnóstico clínico e imagenológico diferirá del diagnóstico anatomopatológico en algunos casos de la serie estudiada.

### **Hipótesis nula**

El diagnóstico anatomopatológico será el mismo diagnóstico dado por la clínica o por los estudios de imagen en todos los casos.

$H_0 = \text{diagnóstico anatomopatológico} = \text{diagnóstico clínico} = \text{diagnóstico imagenológico}.$

### **Hipótesis alterna**

El diagnóstico anatomopatológico diferirá del diagnóstico dado por la clínica o por los estudios de imagen en algunos casos.

$H_1 \neq \text{diagnóstico anatomopatológico} \neq \text{diagnóstico clínico} \neq \text{diagnóstico imagenológico}$

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la frecuencia de los tipos de enfermedad trofoblástica gestacional y la concordancia con el diagnóstico anatomopatológico en Hospital de la Mujer de Puebla del 01 de Enero del 2018 al 31 de diciembre de 2019.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Evaluar la frecuencia de los distintos tipos de enfermedad trofoblástica gestacional de acuerdo a la clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003).

Evaluar la frecuencia de entidades diferentes del diagnóstico inicial de enfermedad trofoblástica gestacional:

- Hematoma retro placentario
- Degeneración de un mioma
- Otras anomalías retro placentarias

Evaluar la relación que existe entre las características clínicas y de laboratorio y el reporte final de patología.

- Determinación de HCG beta
- Realización de estudio ultrasonográfico
- Presencia de datos clínicos que apoyen el diagnóstico: Edad, metrorragia, hiperemesis, preeclampsia precoz, expulsión de vesículas.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional. Se incluyó a todas las pacientes que embarazadas que acudieron al servicio de ginecología y Obstetricia y que ingresaron con el diagnóstico de probable enfermedad trofoblástica gestacional en el periodo enero 2018 a diciembre 2019 en el Hospital de la Mujer de Puebla

Se realizó una búsqueda en la base de datos del hospital encontrando 45 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional en dicho periodo de tiempo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyó a todas las pacientes que contaban con diagnóstico en el expediente clínico de enfermedad trofoblástica gestacional, embarazo molar, mola hidatiforme, mola hidatiforme completa, mola hidatiforme incompleta, mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y que fueron atendidas en esta unidad hospitalaria en el periodo enero 2018 a diciembre 2019.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que no contaban con expediente clínico o que no cumplieran con las características anteriores de diagnóstico o fechas de atención.

Variable independiente: diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional por resultado anatomopatológico.

Variable dependiente: edad, Antecedentes de ETG, antecedente de abortos, metrorragia, hiperemesis, expulsión de vesículas, niveles de HGC, ultrasonido, hipertensión temprana, procedimiento de evacuación, interpretación de la muestra

Tiempo de seguimiento.

Se realizó el análisis de resultados mediante los programas Excel y SPSS.

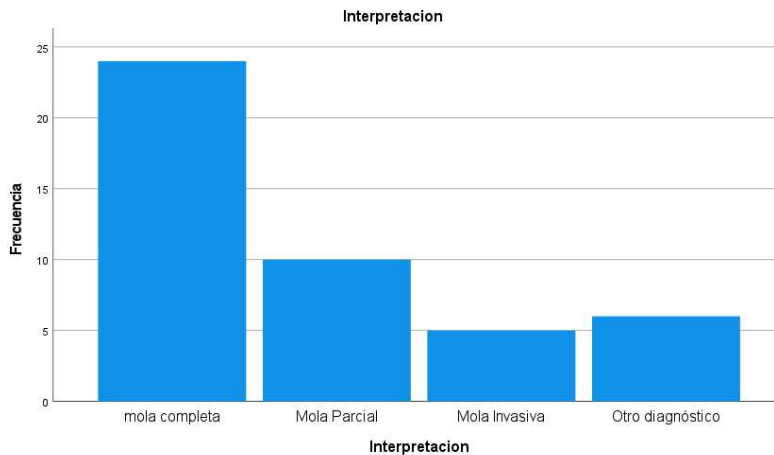
Se hizo la distribución de diagnósticos anatomopatológicos mediante porcentajes.

Se buscó la distribución por edad, antecedentes, características clínicas, diagnóstico por ultrasonido.

Se llevaron a cabo las comparaciones entre diagnóstico anatomopatológico y cada una de las características clínicas que nos llevaron a la sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional mediante Chi cuadrada.

## RESULTADOS

En el servicio de ginecología y obstetricia se encontraron 45 pacientes que contaban con el diagnóstico de ingreso de enfermedad trofoblástica gestacional incluidas enfermedad trofoblástica, embarazo molar, mola completa, mola parcial, coriocarcinoma o tumor trofoblástico. De ellos se encontraron los diagnósticos histopatológicos: 24 casos de mola completa (53.3%), 10 casos de mola parcial (22.2%), 5 casos de mola invasora (11.1%), 6 casos en los que se descartó la enfermedad trofoblástica gestacional (13.3%).



El mayor porcentaje de las pacientes se encuentran en el rango de 20 a 29 años con 25 casos 55.6%, en segundo lugar mayores de 40 años con 10 casos 22.2%, teniendo 6 casos 13.3% en menores de 20 años.

En 11 pacientes (24.4%) se contaba con antecedente de ETG, en 36 casos (80%) no se contaba con abortos previos, la mayor parte se presentó en primigestas con 14 casos (31.1%), seguido de secundigestas, en 13 casos (28.9%) y de trigestas 12 casos (26.7%).

En su mayor parte no presentaron datos clínicos de enfermedad: metrorragia en 15 casos (33.3%), hiperémesis en 7 (15.6%), expulsión de vesículas en 20 casos (44.4%), elevación de cifras tensionales en 10 casos (22.2%).

A todas las pacientes se les realizó determinación de HGC- beta encontrando en 5 ocasiones (11.5%) valores menores a  $50^3$ , en 10 ocasiones (22.2%) de  $50^3$  a  $100^3$ , en 10 ocasiones (22.2%)  $> 10^6$ .

De los 45 casos, 37 contaban con estudio de imagen institucional (71.1%), en todos ellos se confirmaron imágenes sugestivas de enfermedad trofoblástica.

El diagnóstico se pudo llevar a cabo en 35 pacientes (77.8%), ya que en 10 casos (22.2%) no se encontró reporte de patología en el expediente clínico.

El número de pacientes que acudió a seguimiento en la institución fue de 32 (71.1%), 2 acudieron solo el primer mes (4.4%), 22 más de 1 mes pero menos de 6 meses (48.9%), 6 acudieron más de 6 meses pero menos de 12 (13.3%), 2 pacientes acudieron más de 12 meses (4.4%).

La comparación entre el diagnóstico clínico asociado a niveles de HGC-beta con la variable histológica se realizó mediante chi cuadrada sin embargo no hay evidencia de que tal relación sea estadísticamente significativa, Ver tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1

Tabla cruzada Nivel HGC beta\*Interpretación

			Interpretación				Total
			Mola completa	Mola Parcial	Mola Invasiva	Otro diagnóstico	
Nivel HGC beta	< 50 000 mUI/ml	Recuento	5	0	0	0	5
		Recuento esperado	2,7	1,1	,6	,7	5,0
	50 000-100 000 mUI/ml	Recuento	10	0	0	0	10
		Recuento esperado	5,3	2,2	1,1	1,3	10,0
	100 000 - 1 000 000 mUI/ml	Recuento	5	10	5	0	20
		Recuento esperado	10,7	4,4	2,2	2,7	20,0
	> 1 000 000 mUI/ml	Recuento	4	0	0	6	10
		Recuento esperado	5,3	2,2	1,1	1,3	10,0
Total		Recuento	24	10	5	6	45
		Recuento esperado	24,0	10,0	5,0	6,0	45,0

Tabla 2

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	49,219 <sup>a</sup>	9	,000
Razón de verosimilitud	51,357	9	,000
Asociación lineal por lineal	15,690	1	,000
N de casos válidos	45		

a. 13 casillas (81,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,56.

Se analizaron con tablas cruzadas y Chi cuadrada de Pearson características clínicas como presencia de hiperémesis (7,253<sup>a</sup>) o presencia de quistes tecaluteinicos en el ultrasonido (4,922<sup>a</sup>). El resto de características no mostraron significancia estadística, tablas 3 a 6.

Tabla 3

Tabla cruzada Presencia de hiperemesis\*Interpretación

		Interpretación				Total	
		mola completa	Mola Parcial	Mola Invasiva	Otro diagnóstico		
Presencia de hiperemesis	si	Recuento	7	0	0	0	7
		Recuento esperado	3,7	1,6	,8	,9	7,0
	no	Recuento	17	10	5	6	38
		Recuento esperado	20,3	8,4	4,2	5,1	38,0
Total		Recuento	24	10	5	6	45
		Recuento esperado	24,0	10,0	5,0	6,0	45,0

Tabla 4

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,253 <sup>a</sup>	3	,064
Razón de verosimilitud	9,926	3	,019
Asociación lineal por lineal	5,010	1	,025
N de casos válidos	45		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,78.

Tabla 5

**Tabla cruzada Presencia de Quistes tecaluteinicos\*Interpretación**

			Interpretación				Total
			mola completa	Mola Parcial	Mola Invasiva	Otro diagnóstico	
Presencia de Quistes tecaluteinicos	si	Recuento	5	0	0	0	5
		Recuento esperado	2,7	1,1	,6	,7	5,0
	no	Recuento	19	10	5	6	40
		Recuento esperado	21,3	8,9	4,4	5,3	40,0
Total		Recuento	24	10	5	6	45
		Recuento esperado	24,0	10,0	5,0	6,0	45,0

Tabla 6

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,922 <sup>a</sup>	3	,178
Razón de verosimilitud	6,831	3	,077
Asociación lineal por lineal	3,400	1	,065
N de casos válidos	45		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,56.

## **DISCUSIÓN**

Se comparó un total de 45 pacientes que contaban con diagnóstico al ingreso de Enfermedad trofoblástica gestacional por hallazgos clínicos como metrorragia que se encontró en 33.3% de los casos, expulsión de vesículas que se encontró en el 44% de los casos, o elevación de cifras tensionales en el 22%, por las imágenes de ultrasonido, realizados en la institución 71.1%, la visualización de quistes tecaluteinicos en dicho estudio se encontró en el 11.1% la visualización de quistes tecaluteinicos, que si bien no fueron muy frecuentes, si se encontró una asociación significativa entre su hallazgo y el diagnóstico por patología. Se apoyó el diagnóstico mediante la cuantificación de HGC-beta, la mayor proporción de casos se encontraron niveles por encima de 100 000m UI/ml, lo que está acorde con la literatura internacional, aunque no existe un punto de corte establecido, se sabe que los niveles por encima de 100 000 son frecuentes en los casos de mola completa, que fue el diagnóstico más frecuente por examen de patología, en segundo lugar se encontró el diagnóstico de mola parcial, que se relaciona con niveles de HGC menores de 100 000, a menos de que sean mayores de 14 semanas.

Se puede concluir que el diagnóstico de ingreso se corroboró con los hallazgos de patología en el 86.6% de los casos, en el restante 13.3% se encontraron otros hallazgos compatibles con decidua inflamada, endometrio secretor.

La nulidad de casos de tumor trofoblástico de lecho placentario, reacción exagerada de lecho placentario, nódulos y placas de lecho placentario se corresponde con su baja incidencia. Cabe señalar la importancia de obtener la pieza quirúrgica completa y no solo parte de la lesión, ya que la infiltración al miometrio o los bordes son los puntos clave para el diagnóstico.

## **CONCLUSIONES**

El diagnóstico anatomopatológico es correspondiente al diagnóstico dado por la clínica y los estudios de imagen en este estudio.

Las enfermedades trofoblásticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que cuentan con características que se traslapan entre sí, sin embargo dado que cada uno difiere en su tratamiento y sobre todo en su pronóstico. Es indispensable emitir un diagnóstico certero para cada caso.

Es fundamental tomar en cuenta los datos clínicos y apoyarse con los estudios de imagen sin embargo es de recalcar que el diagnóstico de certeza en anatomopatológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Philippe E, Et Dreyfus M. - Maladies trophoblastiques gestationnelles. - Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris-France), Obstétrique, 5070-C-10, 2018, 12 p
2. Krishnamurti U, MD, Movahedi - Lankarani S, Bel I DA, Birdsong GG, Biscotti CV, Chapman C. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Gestational Trophoblastic Malignancy. *AJCC*. 2017; 4.0.0.0. 1 - 10.
3. Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, Winter MC, Hancock BW. Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia – Sentiment or evidenced based? *Cancer Treatment Reviews*. 2017; 56. 47 - 57.
4. Lozoya C, Silami VG, Rodrigues F, Lara J, Padrón L, Yazaki S, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia after Ectopic Molar Pregnancy: Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2018; 40. 294–299.
5. Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. *APMIS*. 2018; 126. 647–654.
6. Ngan H, Seckl M, Berkowitz R, Xiang Y, Golfier F, Sekharan P, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J. Gynecol Obstet*. 2018; 143. 79 - 85.
7. Braga A, Mora P, Cristina de Melo A, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, Seckl MJ. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin. Oncol*. 2019; 10(2). 28-37.
8. Khashab M, Arafa M. Elsalkh E, Hemida R, Kandil W. Morphological Features and Immunohistochemical Expression of p 57 Kip2 in Early Molar Pregnancies and Their Relations to the Progression to Persistent Trophoblastic Disease. *J Pathol T M*. 2017; 51. 381-387.
9. Kubelka-Sabit K, Jasar D, Filipovski V, Bozinovski G, Plaseska-Karanfilska D. Molecular and histological characteristics of early triploid and partial molar pregnancies. *Pol J Pathol*. 2017; 68 (2). 138-143.
10. Mohamed SA, Al-Hendy A, Ghamande S, Chaffin J, Browne P. Atypical Presentations of Molar Pregnancy: Diagnostic Roles of Imaging,  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin Measurement, and p57 Immunostaining. *J Ultrasound Med*. 2016; 35. 643–649.
11. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Tayebivaljozi R, Mohammadi-Zia F, Farhadi M. Flow Cytometric DNA Analysis and Histopathologic Re-Evaluation of Paraffin Embedded Samples from Hydatidiform Moles and Hydropic Abortions. *Int J Fertil Steril*. 2015. 9 (3). 322-328.
12. Jagtap SV, Aher V, Gadhiya S, Sunil S. Gestational Trophoblastic Disease - Clinicopathological Study at Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11(8). EC27-EC30.
13. Gadducci A, Carinelli S, Guerrier MA, Aletti GD. Placental site trophoblastic tumor and epithelial trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, pronostic variables and treatment strategy. *Gynecologic Oncology*. 2019; 153. 684 -693.

14. Pradjatmo H, Dasuki D, Dwianingsih EK, Triningsih E. Malignancy Risk Scoring of Hydatidiform Moles. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. 16 (6), 2441-2445.
15. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000 Faculty Rev*. 2019; 428. 1-8.
16. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Rep*. 2015. 30(9). 2055 – 2063.
17. Dubruc E, Allias F, Morel AP, Golfier F, Puisieux A, Mojgan DS. Gestational trophoblastic neoplasms do not display epithelial-to-mesenchymal transition features. *Virchows Archiv*. 2019: 475. 121–125.