

11217

GA 20j



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**“NEOPLASIA TROFOBlastICA
GESTACIONAL”**

T E S I S

Para obtener el Titulo en la Especialidad de
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta:

La Dra.

NATIVIDAD IMELDA GARCIA GARCIA

**TESIS CON
FALLA DE ORDEN**

Morelia, Mich., Julio de 1988.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N T R O D U C C I O N

El propósito de esta monografía es el interés de conocer más a fondo el comportamiento y evolución de la Neoplasia Trofoblástica Gestacional que - es una entidad que se presenta con frecuencia en las pacientes que atendemos en nuestra Institución, y el deseo de que algún día podamos alcanzar un manejo óptimo de esta patología, para poder rescatar si es posible al 100% de las enfermas.

Realizando una revisión retrospectiva sobre la frecuencia y manejo de esta entidad en nuestro Hospital durante el transcurso de los últimos cuatro - años, he observado una evolución positiva en su diagnóstico y control, hecho que alienta a continuar adelante.

Si bien, años atrás el pronóstico para la variedad Maligna era fatal, ahora sabemos que bajo ciertas condiciones es completamente curable, con un - diagnóstico oportuno e intervención terapéutica adecuada.

Deseamos despertar el entusiasmo en las generaciones futuras para que participen en forma activa y que a través de la persuasión den instrucción -- precisa a nuestras pacientes sobre la importancia del CONTROL Y SEGUIMIEN TO a largo plazo, de su enfermedad.

Agradecemos sinceramente la ayuda que nos brindaron cada uno de los integrantes de los diferentes departamentos y servicios que consultamos, así - como a los jefes de los mismos: Departamento de Anatomía Patológica; Archi vo Clínico e Investigación, etc.

También damos reconocimiento a los médicos adscritos al Servicio de Gineco obstetricia y a los compañeros residentes que de una u otra forma colabora ron para hacer posible este trabajo.

Asimismo agradezco a la secretaria que con paciencia y dedicación participo en la transcripción de esta tesis.

Atentamente
N.I.G.C.

I N D I C E

P A R T E I

REVISION MONOGRAFICA SOBRE NEOPLASIA TROFOBlastICA

<u>GESTACIONAL</u>	
CAPITULO I	Págs.
Historia	1
CAPITULO II	
Definición	3
CAPITULO III	
Incidencia y Epidemiología	4
CAPITULO IV	
Patología	17
CAPITULO V	
Cuadro Clínico	25
CAPITULO VI	
Diagnóstico	27
CAPITULO VII	
Diagnóstico Diferencial	37
CAPITULO VIII	
Complicaciones No Neoplásicas en Embarazo Molar	38
CAPITULO IX	
Tratamiento	42
Tratamiento de NTG Maligna	54
NTG No Metastásica	55
NTG Metastásica	58

Recurrencia	67
Tratamiento del Pseudotumor Trofoblástico	67
 CAPITULO X	
Complicaciones de NTG	69
 CAPITULO XI	
Reproducción después de NTG	71
 CONCLUSIONES	 74

P A R T E II

Neoplasia Trofoblástica Gestacional en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" de Morelia, Mich.

Introducción	76
Objetivos	76
Material y Métodos	77
Resultados	77
Comentario	92
BIBLIOGRAFIA	96

INDICE DE CUADROS, FIGURAS Y GRAFICAS.

Cuadro Núm. 1	Frecuencia Internacional de Mola	5
Cuadro Núm. 2	Frecuencia en México de Mola	5, 6
Figura Núm. 1	Mecanismo de Diandria en Mola Completa	8
Figura Núm. 2	Origen Triploide por Dispermia de una M. Parcial	9
Cuadro Núm. 3	Clasificación Histopatológica de Hertig y Sheldon	18
Cuadro Núm. 4	Clasificación de Mola según Prawirohardjo	19
Cuadro Núm. 5	Valores Normales de HGC en suero	29
Cuadro Núm. 6	Evaluación Preoperatoria en Mola	42
Cuadro Núm. 7	Factores de Riesgo para NTG Maligna	46
Cuadro Núm. 8	Manejo Clínico de la Mola Hidatidiforme	47
Figura Núm. 3	Curva de Regresión normal de HGC Postevacuación Molar	48
Figura Núm. 4	Valores de B-HGC Postevacuación Molar	49
Cuadro Núm. 9	Indicaciones para Quimioterapia en NTG Postmolar	50
Figura Núm. 5	Curva Comparativa de HGC Normal y Anormal	51
Cuadro Núm. 10	Índice Pronóstico de Bagshawe	52
Cuadro Núm. 11	Esquema Terapéutico según Bagshawe para NTG Maligna	53
Cuadro Núm. 12	Clasificación de Hammond para NTG Maligna	55
Cuadro Núm. 13	Opción Terapéutica en NTG No Metastásica	57
Cuadro Núm. 14	Esquema de Quimioterapia Triple MAC	63
Cuadro Núm. 15	Protocolo Modificado de Bagshawe	64
Cuadro Núm. 16	Quimioterapia VBP para NTG de Mal Pronóstico	65
Cuadro Núm. 17	Tratamiento del Pseudotumor Trofoblástico según Hopkins	68
Cuadro Núm. 18	Complicaciones en NTG	70,71
Cuadro Núm. 19	Porcentaje y proporción de NTG/Nac. vivos en el Hospital General de Morelia, Mich.	78
Gráfica Núm. 1	Frecuencia por año de NTG en el Hospital General de Morelia, Mich.	79
Gráfica Núm. 2	Frecuencia por cada 10 000 Nacimientos vivos	79
Gráfica Núm. 3	Variedad Histológica Predominante	80
Gráfica Núm. 4	Frecuencia de NTG Maligna	80
Gráfica Núm. 5	Distribución de NTG por Grupos de edad	82

Gráfica Núm. 6	Relación Edad/Tipo Histológico	82
Gráfica Núm. 7	Tipo Histológico/Grupo Sanguíneo en relación a NTG .	83
Gráfica Núm. 8	Tiempo de evolución al Diagnóstico de NTG en las - pacientes	85
Gráfica Núm. 9	Tiempo de Gestación al diagnóstico de NTG	86
Gráfica Núm. 10	Tamaño Uterino en relación a Edad Gestacional . . .	87
Gráfica Núm. 11	Títulos de HGC en NTG Maligna	88
Gráfica Núm. 12	Intensidad de Anemia en asociación a NTG	90

PARTE I

REVISION MONOGRAFICA
"NEOPLASIA TROFOBlastica
GESTACIONAL"

AUTORES: DRA. NATIVIDAD IMELDA GARCIA GARCIA

DR. MARIO TRIGUEROS VELAZQUEZ

NEOPLASIA TROFOBlastica Gestacional

I.- HISTORIA.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), se conoce desde la antigüedad en el año 400 a. C., Hipócrates la describió como "Gotas de el útero" (1,2). Aetius de Armida la refiere como: "vesículas dentro del útero" (1). En 1276 la Condesa de Henneberg, "un buen viernes tuvo el nacimiento de 365 niños", a los 40 años de edad, a la mitad de los cuales bautizó como Juan y, a la otra mitad como Elizabeth, no cabe duda de que se trató de un caso de Mola hidatidiforme en la época del renacimiento (1,2).

Max Sanger en 1889 describió un tumor derivado de la decidua del embarazo - y lo llamó "sarcoma del útero". En 1893, Schmorl describió por primera vez a las células trofoblásticas en el pulmón de una mujer embarazada, aparentemente normal (3). En 1895, Félix Marchand demostró que embarazo, aborto o mola, precede el desarrollo de coriocarcinoma, y describió la proliferación del sincitio y citotrofoblasto. Gottschalk, concluyó que la enfermedad era una neoplasia del corion y, por lo tanto, un coriocarcinoma (3). A principios de 1900, Ewing identificó tres tipos histopatológicos de "corioma": mola hidatidiforme, corioadenoma destructor (mola destructora) y coriocarcinoma (3). El concepto de Marchand fué confirmado por Teacher en 1903 y posteriormente negó la teoría del sarcoma, de Sanger (1).

En 1929, Fels, Ehardhart, Reassler y Zondek comprobaron que las pacientes - con mola hidatidiforme excretaban grandes cantidades de Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC) humana, pregonando la moderna piedra angular en el diagnóstico y manejo de la NTG (1).

En 1947, Hertz descubrió los altos requerimientos de ácido fólico por el tejido fetal. En ese mismo año Hertig y Sheldon diseñaron una agrupación histológica del embarazo molar que correlacionaba la evidencia patológica de neoplasia con su cuadro posterior (3). En 1952, Thiersch, mostró que podía inducirse muerte fatal mediante la administración del antagonista del ácido fólico: el metotrexate. Los reportes de Li, Hertz y Spencer en 1956, docu-

mentaron el uso del metotrexate en el tratamiento de coriocarcinoma metastá sico, obteniendo la primera remisión completa y sostenida de la enfermedad, introduciendo una nueva era en el tratamiento de NTG, reconociéndose hoy co mo la más curable neoplasia ginecológica maligna (1,2).

Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), es el término ahora comúnmente - aplicado al coriocarcinoma y tumores relacionados (Mola hidatídiforme, Mola Invasora) (2).

Subsecuentemente, también se ha demostrado la efectividad de la actinomicina D, en la enfermedad resistente al metotrexate y como terapia inicial, y la eficacia de combinaciones de otros agentes, para el tratamiento del coriocarcinoma.

LA CONCLUSION DE LA REVISION HISTORICA, realizada incluye los siguientes -- puntos:

- 1.- Las alteraciones del trofoblasto gestacional que incluyen a la mola hí datídiforme, la mola invasora y el coriocarcinoma SON NEOPLASIAS ORIGI- NADAS EN TEJIDO TROFOBLASTICO, y éstas pueden tener un comportamiento - benigno y maligno.
- 2.- Desde los descubrimientos realizados por Zondek y cols. Se demostró que la presencia del marcador biológico GONADOTROPINA CORIONICA era de im-- portancia en estas entidades, y en este momento sabemos que su presen-- cia está directamente relacionada con:
 - a) Diagnóstico.
 - b) Pronóstico.
 - c) Respuesta al tratamiento. Que es un criterio de CURACION DE LA ENFER MEDAD, y por otro lado se ha encontrado relación entre la cantidad - y el número de células viables del tumor y su actividad.
- 3.- Estudios epidemiológicos que aunque no hemos mencionado, se encuentran anotados en nuestras referencias bibliográficas, han podido identificar FACTORES DE MAL PRONOSTICO en esta neoplasia, y que se analizarán en - los capítulos subsiguientes.
- 4.- Será necesario el análisis de cada caso de neoplasia trofoblástica gesta cional, predominantemente en sus formas malignas para individualizar el

tratamiento y obtener óptimos resultados terapéuticos y,

- 5.- Existen múltiples modalidades de tratamiento que solas o en combinación nos permitirán la curación aún de neoplasias metastásicas de mal pronóstico, y entre estas modalidades están: la cirugía, la quimioterapia sistémica, la perfusión intra-arterial de quimioterápicos, la radioterapia y la inmunoterapia; todas y cada una de las cuales tendrán indicaciones precisas.

II.- DEFINICION.

Se definen como neoplasias TROFOBlasticas a los tumores de estirpe epitelial cuyos componentes incluyen células del trofoblasto (Cito y sincitiotrofolas to). Estas neoplasias se pueden agrupar en:

- a) NEOPLASIAS TROFOBlasticas NO GESTACIONALES.- Generalmente originadas a partir de las células germinales del testículo o del ovario, o bien de localización en las zonas de migración en la línea media, predominantemente en MEDIASTINO Y RETROPERITONEO. Gran número de estas neoplasias además de estar constituidas por células del trofoblasto contienen otras estirpes celulares tales como: Otras variantes de tumores germinales (Seminoma, disgerminoma, carcinoma embrionario, teratoma, tumores de gónos endodémicos, etc.), o combinaciones con tumores originados en células de los cordones sexuales, etc.
- b) NEOPLASIAS TROFOBlasticas GESTACIONALES.- En este grupo se incluyen las neoplasias originadas en la gestación. Estas pueden seguir a una gestación normal, a un embarazo ectópico, a un aborto, o constituir desde la gestación una neoplasia de tipo benigno: MOLA HIDATIDIFORME.

Las formas histológicas de este tipo de neoplasia incluyen:

1. A LA MOLA HIDATIDIFORME BENIGNA (histológicamente).
2. A LA MOLA INVASORA, anteriormente denominada coriocadenoma destruens.
3. AL CORIOCARCINOMA.
4. AL CORIOMA, del sitio trofoblástico (Pseudotumor trofoblástico).

Todas estas neoplasias tienen como común denominador estar constituidas --

por células del trofoblasto, con mayor o menor grado de diferenciación, de un estroma más o menos laxo, de acuerdo a la variedad de que se trate, y con presencia o no, de proliferación vascular. Desde luego, esta descripción sólo trata de englobar en grandes rasgos algunas de las características de estas neoplasias.

La totalidad de ellas, incluyendo la forma benigna, tienen potencialmente capacidad de dar metástasis.

Sólo adelantaremos una forma particular, con un origen citogenético específico y con un potencial menor de malignidad que es la MOLA PARCIAL, y en la cual se han descubierto cromosomas tanto paternos como maternos; y que han dado la pauta a considerar a este tipo de neoplasias como alteraciones citogenéticas relacionadas con la fecundación.

Tradicionalmente, la mola benigna se describe como "Embarazo generalmente carente de feto intacto, en el cual las vellosidades placentarias están caracterizadas por edema, disminución de la vascularidad y varios grados de proliferación del trofoblasto" (1).

La NTG, se clasifica en: Benigna y Maligna, esta última a su vez en a) No Metastásica (confinada al útero) y b) Metastásica, la cual puede ser a su vez de Buen o Mal Pronóstico o de Bajo y Alto Riesgo, de acuerdo a Hammond 1973. Estos factores pronóstico se analizarán posteriormente.

Más del 80% de las pacientes con Mola histológicamente benigna, entran en remisión espontánea después de la evacuación molar, un 15% a 20% desarrollan una forma maligna de la enfermedad. La mola hidatidiforme es el antecedente que precede a la NTG maligna en un 50% a 80% de los casos, y el resto sigue a un embarazo de término, aborto o gestación ectópica (1).

III.- INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia se expresa generalmente en relación con el número total de embarazos en una comunidad. Hay marcada variación geográfica en la aparición

de NTG; cifras para mola hidatidiforme que van desde 100 por 10 000 embarazos e Indonesia, hasta rangos de 6.9 a 7.7 por 10 000 en Estados Unidos. La incidencia ha sido ligeramente mayor para mujeres que obtuvieron el aborto durante el primer trimestre, según estudios realizados (4). La incidencia para el coriocarcionoma es de 1: 10 000 a 1: 70 000 embarazos en occidente y de 1: 250 a 1: 6 000 en Asia; en los Estados Unidos: proporción de 1: 20 000 embarazos aproximadamente (5).

Se muestra en el siguiente cuadro comparativo Internacional la frecuencia de Embarazo molar (6).

CUADRO NUMERO 1		
AUTOR	PAIS	MOLA: PARTOS
Novak	U.S.A.	1: 2 500
Jeffcoate	Inglaterra	1: 2 500
Hertig	U.S.A.	1: 2 062
De Sanou	Holanda	1: 1 200
Fernández	Brasil	1: 1 070
Cabrera	Chile	1: 890
Aramburo	Guatemala	1: 670
MC Gregor	México	1: 614
King	China	1: 530
Brendeau	Francia	1: 500
Fernández Dobiado	México	1: 400
Derek	Kuala	1: 290
Chun	Hong Kong	1: 242
Hasegawa	Japón	1: 232
Márquez	México	1: 200
Acosta Sison	Filipinas	1: 173
Wei y Ouyang	Fomosa	1: 120

En nuestro país, se han reportado cifras tan altas como 1: 144, resultando la más elevada hasta la fecha (1984). A continuación se muestra un cuadro comparativo, por diferentes autores, de instituciones mexicanas (6).

CUADRO NUMERO 2			
INSTITUCIONES	AUTOR	AÑO	MOLA PARTOS
H. de Ginecoobstetricia No. 3 (I.M.S.S.)	Zetina F.	1967	1:625
H. Ginecoobstetricia No. 1 (I.M.S.S.)	MC Gregor	1965	1:613

CUADRO NUMERO 2			
INSTITUCIONES	AUTOR	AÑO	MOLA: PARTOS
H. "20 de Noviembre" (I.S.S.S.T.E.)	Martínez P.	1970	1:552
H. Militar	Fernández D.	1958	1:400
H. de Ginecoobstetricia No. 1 (I.M.S.S.)	Castelazo A.	1962	1:395
H. de Ginecoobstetricia No. 2 (I.M.S.S.)	Morales L.	1966	1:345
H. General de México (S.S.A.)	Márquez H.	1963	1:200
H. General de Nezahualcoyotl (S.S.A.)	Urbieto H.	1967	1:188
H. Universitario de Puebla	Zaraín	1984	1:144

La epidemiología de la NTG, no es bien comprendida. La mola hidatidiforme parece ser causada por gametogénesis y fertilización anormal. La edad, raza e historia de mola o consunción fetal, e interacciones de grupos sanguíneos ABO, parecen ser factores de riesgo importantes para la aparición de coriocarcinoma, lo mismo que un estado socioeconómico pobre y dieta hipoproteica (7), también se ha sugerido, en otros estudios, anomalías reproductivas continuas en el primer trimestre del embarazo y abstinencia sexual con período intergenésico prolongado, previo a la gestación molar (8).

Edad de la madre.

El riesgo de embarazo molar aumenta grandemente en mujeres por arriba de los 40 años, según la mayoría de los autores, y en el grupo de edad entre 14 y 16 años. La paridad no parece tener importancia (9). La relación con la edad materna es similar a la que se observa con el síndrome de Down y mo la hidatidiforme (5). La Vecchia y cols. Encontraron que la edad materna mayor de 35 años y edad paterna mayor de 40 años, tiene 3.2 veces más de riesgo para NTG, en la población italiana (10).

Raza.

Las diferencias geográficas, se pueden deber a factores genéticos, socioeconómicos, culturales o del medio ambiente. Según la población de Hawai (grupo estudiado por su gran variedad racial), hay mayor incidencia entre japoñeses, chinas y filipinas y menor incidencia entre caucásicas y hawaianas (5).

Factores socioeconómicos.

La mola hidatidiforme se ha asociado con un estado socioeconómico bajo, a una dieta deficiente en proteínas y Reynolds sugiere una absorción submarginal de ácido fólico e histidina en un momento en que éstos son indispensables para la angiogénesis fetal adecuada (11 y 12).

Susceptibilidad personal y familiar.

Los reportes indican que del 0.5 al 2% de mujeres con molas hidatidiformes tuvieron embarazos molares previos. Así mismo, se ha comunicado una susceptibilidad genética en algunas mujeres, pero podría ser consecuencia del efecto de factores ambientales compartidos por miembros cercanos de una familia (5).

Genéticas de las Molas hidatidiformes.

Se ha descubierto recientemente una diferencia genética entre las molas parciales (en las que existe tejido embrionario fetal) y las molas completas (sin tejido fetal). Las molas parciales son habitualmente triploides o trisómicas, y las completas son 46, XX con dos haplotipos paternos idénticos y ningún cromosoma materno (5).

La mola Completa con cariotipo 46, XX, se produce por la fertilización de un "óvulo vacío" por un espermatozoide haploide (23, X) que se duplica para dar una dotación 46, XX. La mola completa con dotación 46, XY (rara) aparece por fertilización de un "óvulo vacío" por dos espermatozoides (dispermia), que contienen una dotación de 23, X; y 23, Y el otro. No se ha descrito ningún caso de mola completa 46, XX originada por dispermia. Esto significa que las molas completas son en el organismo materno totalmente derivadas del padre y que la mayoría de éstos (46, XX) son completamente homogaméticos (13). Las molas parciales también son genéticamente anormales y son triploides, poseen 69 cromosomas en lugar de los 46 normales. Se encontró que la dotación supernumeraria haploide de 23 cromosomas puede ser aportada por cualquiera de los progenitores. Los mecanismos teóricamente posibles, mostraron ser los dos mecanismos de diandria, esto es dispermia (fertilización de un óvulo normal por dos espermatozoides independientes) o ferti

lización por un espermatozoide que lleve carga paterna total de 46,XY. En el último caso los cromosomas sufrieron falla en la primera división meiótica. Los dos mecanismos por los que dos dotaciones paternas se aportan a un óvulo normal, son posibles en el 75% a 80% de los casos de triploidia, morfológicamente aparente y se asocian exclusivamente con molas parciales. Un 20% a 25% de molas triploides son de origen materno, esto es por un mecanismo de diginia, el óvulo no ha sufrido una división reductora y contiene la dotación diploide materna total de 46,XX cromosomas, producto de un error en la primera división meiótica; este óvulo es fertilizado por un espermatozoide haploide normal. Las concepciones triploides diginicas (salvo pocas excepciones) no son molares. Los mecanismos de desarrollo de una mola completa en presencia de dos dotaciones cromosómicas haploides paternas, y de una mola parcial, en presencia de dos dotaciones paternas y una materna, son desconocidos. Está clara la individualidad biológica distinta y separada de las dos clases de mola. No hay necesidad del término "Mola transicional" ya que no hay transición entre concepción triploide y una diploide.(13).

En las siguientes figuras se esquematizan los mecanismos de diandria(13).

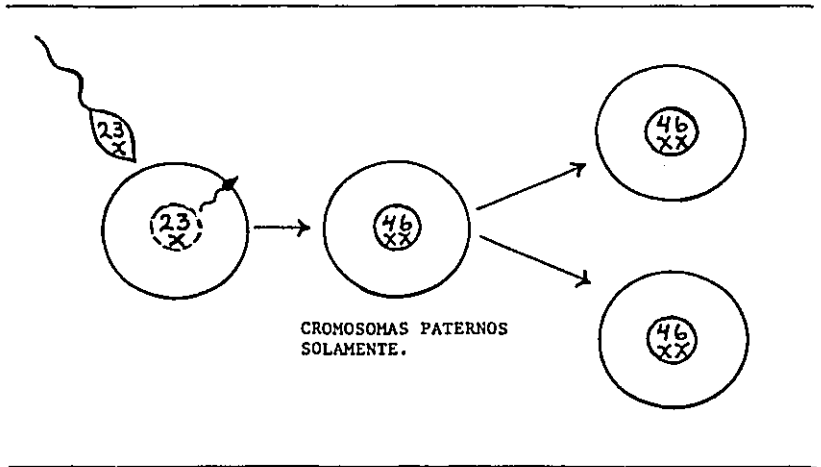


FIGURA 1.

Origen cromosómico paterno de una clásica Mola Completa 46,XX. A la izquierda se esquematiza la entrada de un espermatozoide normal con dotación haploide de 23, X en un óvulo con dotación haploide 23, X perdida; el óvulo es -- "tomado" por los cromosomas paternos, que se duplican (sin división celular) para completar la dotación de 46. Se puede obtener el mismo resultado por medio de una fertilización por dos espermatozoides que penetren en un óvulo "vacío" (Dispermia).

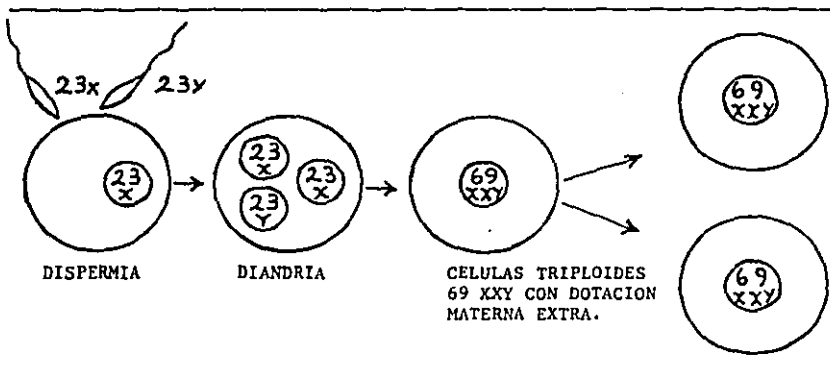


FIGURA 2.

Origen cromosómico triploide de una mola parcial: 69,XXY por dispermia. Se observa la fertilización de un óvulo, con dotación normal 23, X por dos espermatozoides independientes (dispermia) para sumar un total de 69 cromosomas. Como puede verse, la triploidia también puede resultar de la fertilización por un espermatozoide que lleve dotación total del padre 46,XY por error en la primera división meiótica del padre.

No obstante a todo esto, se han descrito casos de molas, con contenido genético no usual y que debemos de tomar en cuenta para evitar errores diagnósticos en la clasificación citogenética, ya que no basta el examen macro o microscópico de las muestras molares, ni el sólo estudio del número de cuer -

pos de Barr, sino el análisis de marcadores cromosómicos, mejor aún, valorando todo en conjunto.

Las molas hidatidiformes se clasifican mínimo en dos grupos distintos, en base a características morfológicas y citogenéticas. La mola hidatidiforme completa de origen androgenético, diploide. La mola parcial, acompañada por un feto o con evidencia de la existencia de un feto, generalmente triploide, - con un complemento cromosómico extra de origen paterno.

Se han realizado investigaciones, intentando elucidar posibles marcadores citogenéticos de potencial maligno elevado y se ha descubierto aberraciones numéricas ocasionales, lo que sugiere la existencia de más de dos grupos.

Se ha revisado y valorado información referente a molas no usuales, las cuales se apartan citogenéticamente de los conceptos de derivación paterna, mola hidatidiforme parcial triploide y mola hidatidiforme completa, diploide de origen androgenético.

Molas hidatidiformes Tetraploides.

En muestras de tejido molar, cultivado, se realizaron estudios citogenéticos observando tejido molar tetraploide. En 1978 Jacobs y cols. reportaron una Mola completa tetraploide 92, XXXX.

Estudios de polimorfismos cromosómicos revelaron que todos provenían del padre y el cariotipo fué probablemente superpuesto en una base 46, XX.

Aunque se han visto verdaderas tetraploidias en 3 muestras molares, indicando una contribución materna y tres paternas. Los mecanismos probables implicados en estos casos, es por fertilización de un huevo normal haploide por tres espermatozoides, o por dos, uno de los cuales es diploide. Dos casos con características morfológicas de mola hidatidiforme parcial y una de mola hidatidiforme completa.

Molas Hidatidiformes Triploides.

Las Molas son generalmente parciales e incluyen dos aportaciones cromosómi--

cas paternas y una materna.- Se han descrito dos tipos de excepción:

Andrógenesis triploida.- Sólo dos casos reportados. Uno con cariotipo 69,- XXY todos los cromosomas de origen paterno. El otro, con cariotipo 70, XXY + 7 y el origen paterno se demostró por heteromorfismo cromosómico. Los dos casos por morfología se clasificaron como molas completas.

Triploidias derivadas de origen materno.- Tres triploidias de origen materno describió Jacobs y cols., de 54 molas con morfología de parciales. En una revisión reciente se reclasificaron como degeneración hidrópica en abortos espontáneos (Szulman AE).

Molas Hidatidiformes Diploides.

Se han encontrado molas completas diploides, con cromosomas de origen paterno, 46, XX ó 46, XY. El origen de molas homocigóticas 46, XX es más probable que ocurran por fertilización de un óvulo "vacío" por un espermatozoide haploide y duplicación subsecuente del número de cromosomas. Pocos casos, de molas androgenéticamente diploides, heterocigóticas, muestran fertilización dispérmica, podrían ser 46, XY ó 46, XX.

Concepción citogenéticamente normal.- Las molas completas tienen marcadores genéticos compatibles con una concepción normal. El primer caso fué reportado por Jacobs y cols. en 1980. Vejerslev y cols. encontraron una mola completa heterocigótica 46, XY con marcadores compatibles con una concepción normal se encontró contribución materna y paterna del genoma.

Polimorfismos cromosómicos exclusivamente compatibles con gestación normal, pueden indicar una gestación gemelar, donde sólo la línea celular haya sido identificada, ya que la línea celular androgenética deja de crecer en cultivos.

Molas Parciales Diploides.- Szulman y Surti describieron diploidía en molas completas y triploidía en molas parciales. También una mola parcial con cariotipo diploide, donde se descartó la posibilidad de contaminación celular materna.

El origen de los componentes cromosómicos no fue valorable. Se considera a éstas como un tercer grupo.

Hasta ahora, no se han descrito molas morfológicamente parciales con asociación diploide de origen androgenético.

Gestación gemelar.- Ha habido reportes de 7 casos de concepción que incluye androgénesis diploide y una concepción normal. En 5 casos había un feto y se observó embarazo gemelar por estudio de polimorfismo cromosómico en tejido fetal y placentario. En un caso, se encontró una constitución normal 46, XY en cultivo de una muestra de mola completa, de la cual también derivaba una línea celular androgenética 46, XX.

Molas Hipoploides o Hiperploides.

En información obtenida por análisis de marcadores cromosómicos, se han observado ocasionalmente, muestran un complemento cromosómico extra derivado del padre. Igualmente se describió una mola triploide, de origen paterno, con un cromosoma 21 extra, de origen materno por falla en la primera división meiótica, las características morfológicas eran de una mola parcial.

Hipotriploidia o hipertriploidia con dos complementos cromosómicos paternos y uno materno, podrían considerarse como molas parciales triploides.

Molas completas androgenéticamente diploides con un cromosoma supernumerario, no han reportado secuelas malignas. La trisomía en asociación con un cromosoma materno y uno paterno aparece en el borde de la línea, terminando en aborto no molar, sin embargo, algunos de ellos llenan los criterios para mola parcial (Szulman AE, Wake N).

La monosomía "X" se encontró en una mola completa por Berkowitz y cols. y en una mola parcial por Jacobs y cols. sin embargo se señaló la posibilidad de análisis de marcadores citogenéticos inconclusos o error en la clasificación de las muestras.

Como segunda alternativa se ha sugerido una pérdida o ganancia de un cromosoma en molas completas diploides de origen androgenético. Esto se puede ver en fenómenos in vitro y en vivo.

Estos reportes, no comunes, tal vez causan poco impacto en la nomenclatura, sin embargo su interés clínico y teórico es importante para correlacionar molas atípicas y una posible subagrupación dentro de las molas completas y parciales, especialmente por el gran potencial maligno posterior que desarrolla una de ellas, la mola completa (14).

El polimorfismo cromosómico que indica una concepción diploide normal en placentas morfológicamente parciales o completas son compatibles con gemelari-
dad.

La mola hidatidiforme se suele acompañar de un feto normal o uno con malformaciones, principalmente en la triploidia. Concepciones compatibles con un feto sin malformaciones y una masa molar aparte de contenido cromosómico di ploide, hay contados casos.

En estas situaciones el cariotipo es de valor limitado y es necesario sumar análisis de marcadores cromosómicos para revelar el origen de los complementos cromosómicos y excluir contaminación celular materna como fuente de un cariotipo 46, XX. Además se ha mencionado la teoría del "desvanecimiento - gemelar" por observación de dos líneas celulares distintas, en una muestra aparentemente homogénea.

Se ha hecho énfasis que "Donde hay un feto es importante hacer un esfuerzo para distinguir entre una mola hidatidiforme completa con fetos gemelos y - un mola hidatidiforme parcial (15).

Grupos sanguíneos ABO.

Varios estudios han señalado un exceso de grupo sanguíneo A y escasez del tipo O en mujeres con coriocarcinoma. Resulta inexplicable el exceso de coriocarcinomas que aparecen de la unión de individuos con grupo A y grupo O comparado con uniones O X O ó A X A, (9). Un análisis reciente de las pacien

tes con cariocarcinoma después de embarazo de término o aborto no molar -- muestra la siguiente fórmula (9):

$$\frac{(A X O) + (O X A)}{(O X O) + (A X A)} = 2.0$$

Las pacientes que portan grupo sanguíneo B ó AB tienen peor pronóstico (5,- 11).

Immunología e Histocompatibilidad HLA.

La Neoplasia Trofoblástica Gestacional son injertos de tejido fetal maligno en un huésped materno (1). Que el embarazo es por sí mismo un estado de -- inmunosupresión relativa, es bien sabido. Hay evidencia que sugiere que pa cientes con NTG Maligna tienen una persistencia de su relativa inmunosupresión. Pacientes que muestran peor respuesta a la quimioterapia a menudo tie nen evidencia de inmunocompetencia previa a la terapia con agentes citotóxicos (1). Se ha reportado supresión de la actividad de células destructoras naturales en embarazo y varias formas de malignidad. Experimentos in vitro también han demostrado que la actividad de células destructoras naturales -- fué suprimida por la presencia de HGC, sin embargo existen parámetros más -- estudiados como antecedentes de embarazo, intervalo de embarazo, niveles en suero de subunidad Beta de HGC y la presencia de metastásis que son más im portantes para predecir la respuesta a quimioterapia (16). Al sistema anti génico TLX, se le ha atribuido un papel central en la regulación de interac ciones inmunológicas materno-fetales con la placenta y tejido uterino. Estu dios ulteriores de las características inmunológicas podrían ser capaces de identificar embarazo molar agresivo y tumor trofoblástico gestacional que -- requiera seguimiento intensivo de niveles hormonales y quimioterapia y tam bién podría permitir el desarrollo de inmunoterapia para pacientes seleccio nadas quienes tuvieran una rápida y progresiva resistencia a la quimioterapia (17).

Así mismo se ha estudiado la reactividad de anticuerpos monoclonales anties perma humano con placenta normal, mola hidatidiforme y coriocarcinoma gesta cional. Dos anticuerpos monoclonales antiesperma humano (MA2 y MA7) reaccio no

naron con el trofoblasto de 4 molas hidatidiformes o de 4 placentas normales, en pruebas de inmunofluorescencia y absorción. Aunque, en términos generales de expresión esos antígenos espermio-embriónicos, el trofoblasto de mola hidatidiforme es más semejante al trofoblasto de placenta normal que al coriocarcinoma. Las relaciones entre placenta normal, mola hidatidiforme y coriocarcinoma pueden ser mejor comprendidas por estudios continuados en el modelo de expresión de antígenos embriónicos adicionales en esos tres tejidos gestacionales (18).

Las pacientes con coriocarcinoma que muestran pobre respuesta a la quimioterapia tienen menos reacción inflamatoria en sus muestras histológicas.

Se han identificado receptores de transferrina en las vellosidades del trofoblasto normal, en células de coriocarcinoma y células del trofoblasto molar. Las vellosidades del trofoblasto molar también fueron claramente positivas en ensayos de inmunofluorescencia de receptores para transferrina. - Los receptores para transferrina son expresados por rápida proliferación celular in vitro y en vivo, y a la mayoría de células malignas incluyendo coriocarcinoma, expresan altos niveles de esta molécula.

Cuando anticuerpos monoclonales para receptores de transferrina, se unen en bloque a la transferrina, el crecimiento celular de tumor humano se inhibe in vitro.

Los receptores de transferrina pueden proteger al tejido molar de reacción inmunológica por disminución de la respuesta linfocítica materna o enmascaran de otros sitios antigénicos del trofoblasto.

Aunque, la expresión de receptores de transferrina podría también acentuar la respuesta inmunológica del huésped, porque los receptores de transferrina (probablemente en forma modificada) son aparentemente estructuras blanco para las células destructoras naturales (19). No obstante, no está todo dicho aún en lo que se refiere a la inmunología de la NTG.

Estudios de factores HLA muestran que la clásica mola hidatidiforme, es un poco más efectiva, que el embarazo normal en causar la aparición de anticuerpos anti-HLA en el suero materno (9).

Los antígenos HLA no pueden demostrarse en el trofoblasto humano pero pueden encontrarse en tejidos molares, en las células del estroma y en los linfocitos fetales.

Hasta la fecha no se ha relacionado a ningún antígeno HLA específico, a la propensión de la NTG; pero se ha observado que en los coriocarcinomas que siguen a embarazos a término, la madre y el niño (que supuestamente comparten antígenos HLA con el coriocarcinoma) son HLA-A y HLA-B compatibles, - con una frecuencia mayor a la esperada (1, 5).

Contracepción oral.

En un estudio control de casos, de mujeres con coriocarcinoma, subsecuente a mola, el uso de anticonceptivos parecía elevar el riesgo relativo para - NTG (5,9). Sin embargo, en la actualidad no se ha encontrado relación con la malignización del trofoblasto (8) y es un método útil en el control y - seguimiento de la enfermedad.

Endocrinología.

Una variedad de determinaciones hormonales (estrógenos urinarios o séricos progesterona en suero o pregnandiol urinario, lactógeno placentario y leucina aminopeptidasa sérica, etc.) han sido estudiados pero su utilidad es limitada.

El trofoblasto humano, tanto el neoplásico como el normal produce una hormona gonadotropina, la cual es por sí misma inmunológica y biológicamente indistinguible, principalmente en su fracción beta. Esta hormona (HGC) es elaborada en todas las pacientes con NTG, y la cantidad producida va en relación al tejido trofoblástico en la paciente. En tejido cultivado in vitro - 1000 células producen aproximadamente 1 mIU/ml de HGC en 24 horas, y así, - la cuantificación en suero de HGC puede proporcionar una estimación de la -

cantidad del tumor (1). En 1966, Midgley descubrió la técnica de Radioinmunoensayo (RIA) con sensibilidad de 10 mU/ml, pero tenía reacción cruzada con la hormona Luteinizante (LH). Vaikutaitis y cols. midieron la subunidad Beta y se logró mayor especificidad (20).

En embarazo normal y con técnica de RIA, la HGC empieza a detectarse después del 8º al décimo día de la ovulación, y elevaciones rápidas en picos, después de los 80 días. Una leve caída en las siguientes 7 a 8 semanas, después los niveles permanecen en meseta hasta el parto. Hay una variedad de condiciones no neoplásicas, asociadas con alteraciones en la concentración o excreción de HGC en el embarazo. Cambios asociados con aumento en los niveles de HGC incluyen: gestación múltiple, toxemia, enfermedad renal y algunas enfermedades metabólicas. Niveles bajos se han relacionado en pacientes con aborto inevitable o embarazo ectópico (1).

Los niveles de HGC declinan rápidamente después de la terminación del embarazo normal, siendo no detectables (RIA) a los diez o veinte días de terminado el parto, en la paciente normal.

No obstante, en NTG, la persistencia de niveles elevados de HGC indican actividad trofoblástica y es obligado el estudio ulterior de la paciente, para clasificación y tratamiento adecuado.

IV.- PATOLOGIA.

Se han descrito ciertas propiedades del trofoblasto, normalmente asociados con malignidad. La implantación del huevo fecundado en el endometrio, es debido a la propiedad invasora del trofoblasto, su nutrición precoz depende de la sangre materna obtenida por la penetración a los vasos sanguíneos maternos. También una especie de "metástasis fisiológica" se observa en la portación a los pulmones de este tejido. Attwood y Park sugieren que el trofoblasto se encuentra en los pulmones de casi la mitad (43.6 %) de todas las mujeres embarazadas, aunque las vellosidades no son comunes (12).

Esta invasión de la pared del útero por el trofoblasto es restringida, como

ya sabemos, y queda limitada por un mecanismo local de defensa que se encuentra probablemente en la decidua.

Estudios recientes de Douthawaite y Urbach suponen que el trofoblasto posee un revestimiento de sialomucina que tiende a impedir la detección, por células inmunológicamente competentes. Hay factores no aclarados inmunológicos - que intervienen en la falta de rechazo del trofoblasto (12).

En un estudio de células inmunológicamente competentes con anticuerpos monoclonales en el sitio de implantación en embarazo molar describe: un aumento promedio en el infiltrado linfocítico de células T en el sitio de implantación molar, comparado con el sitio de implantación del embarazo normal. En contraste, no se encontró infiltrado inflamatorio en las vellosidades coriónicas de la mola, esto podría sugerir una pérdida en el reconocimiento por el sistema inmune materno del trofoblasto vellosa, el cual no expresa mayor histocompatibilidad antigénica (2).

La NTG, ya sea en sus formas benigna o maligna, tiene una distinta y única - histología, inmunología y propiedades hormonales, aunque los rasgos patológicos son completamente característicos, en la progresión de mola hidatidiforme a coriocarcinoma, la única propiedad común que comparten es la de secretar HGC.

Se denomina habitualmente NTG a tres entidades: Mola Hidatidiforme, Mola Invasora (Corioadenoma destruens) y Coriocarcinoma (22). Desde 1947, Hertig y Sheldon dieron a conocer su clasificación histológica, la cual describimos - en el siguiente cuadro (3):

CUADRO NUMERO 3

I. BENIGNA.....	Hiperplasia ausente o discreta del trofoblasto.
II. PROBABLEMENTE BENIGNA.....	Hiperplasia discreta o moderada.
III. POSIBLEMENTE BENIGNA.....	Hiperplasia con discreta anaplasia.
IV. POSIBLEMENTE MALIGNA.....	Anaplasia moderada con hiperplasia.

- V. PROBABLEMENTE MALIGNA..... Anaplasia acentuada con hiperplasia.
- VI. MALIGNA..... Crecimiento trofoblástico exuberante (actividad mitótica variable) con anaplasia acentuada y frecuente evidencia de invasión miometrial.
-

En 1954, Novak y Seah propusieron una clasificación similar descartando el término "Endometritis sincitial" por considerarlo un residuo de embarazo normal, aborto o mola. En 1957, Prawirohardjo y cols. señalaron el potencial maligno y letal del coriocarcinoma destruens y postularon la siguiente clasificación histológica, la cual fué adoptada en Singapur (1966) y ha sido utilizada desde entonces:

CUADRO NUMERO 4

- 1) MOLA HIDATIDIFORME
 - 2) CORIOCARCINOMA VELLOSO (En sustitución del Coriocarcinoma destruens o mola invasora).
 - 3) CORIOCARCINOMA AVELLOSO.
-

Según literatura reciente los términos "Enfermedad Trofoblástica no Metastásica" y "Enfermedad Trofoblástica Metastásica" han sido utilizados para referirse a las formas malignas de la enfermedad trofoblástica y ésta última (Metastásica) se subdivide en categorías de "Buen" y "Mal" Pronóstico (Hammond 1973).

Bagshawe clasifica a las pacientes en Grupos de Bajo, Medio y Alto riesgo, según un sistema de puntuación basado en factores como: edad, embarazo, tipo de embarazo, tipo de embarazo previo, intervalo de diagnóstico, grupo sanguíneo, sitios y número de metastasis, tamaño de masa tumoral, infiltración linfocítica, estado inmune y quimioterapia previa, este sistema se utiliza como pronóstico y para selección de pacientes en la aplicación de quimioterapia (23, 24).

Características Macroscópicas de la Mola Hidatidiforme.

La mola hidatidiforme puede ser Parcial o más comúnmente Total, o Completa. En ésta última está afectada toda la estructura vellosa y hay ausencia de embrión. En la Parcial sólo está afectado un número limitado de vellosidades. El embrión o feto rara vez sobreviven a término, la mayoría mueren antes de las 9 semanas de edad menstrual y sus restos se pueden encontrar en abortos del primer o segundo trimestre. Los dos tipos de molas pueden distinguirse en la actualidad en un 100%.

La incidencia de Mola coexistente con feto viable es baja 1 en 50 000 embarazos y 1 en 22 000 partos (Franke 1983). Sólo se ha descrito un caso de cariotipo normal 46, XX en mola con feto normal (Szulman y Surti).

Aunque algunos autores afirman que no hay coriocarcinoma siguiendo a una mola parcial, Franke (1983) describió una paciente con NTG Persistente después de la evacuación de una mola parcial (25), también se ha descrito recurrencia de molas parciales (26).

Las vellosidades hidrópicas tienen diversos tamaños, según el grado de edema y la presencia o ausencia de cambios degenerativos, las vellosidades comúnmente de 0.5 a 2 cm, aunque pueden ser de pocos milímetros, se encuentran firmemente unidas entre sí por un escaso tejido conectivo frágil, contienen una pequeña cantidad de líquido claro y no existe membrana amniótica.

El trofoblasto es la mayor fuente de HGC, los niveles elevados en el líquido de las vellosidades, reflejan excesiva producción de HGC por el trofoblasto molar. En un estudio se compararon las concentraciones de prolactina del contenido de las vesículas, en el embarazo molar y el líquido amniótico de embarazos normales de la misma edad gestacional encontrando niveles de prolactina más bajos en el líquido de las vesículas del embarazo molar, probablemente por producción alterada de la decidua (27).

Además se ha estudiado el efecto del líquido vesicular del embarazo molar, encontrando la presencia de un procoagulante en el líquido de vesículas de mola completa y parcial, el líquido acorta el tiempo de activación de trom-

boplastina parcial, aunque no todos los líquidos lo acortan en el mismo -- grado, esto es inexplicable pero podría relacionarse con la edad y tamaño -- de las vesículas (28).

Características Microscópicas de la Mola Hidatidiforme.

Estas son:

- 1.- Proliferación trofoblástica.
- 2.- Degeneración hidrópica del estroma veloso.
- 3.- Escasez de vasos sanguíneos.

El grado de proliferación trofoblástica ha sido de interés, Hertig y Seheldon consideran que el grado de proliferación se encuentra relacionado con -- el riesgo de aparición de coriocarcinoma, sin embargo Elston y Bagshawe -- (1972) han llegado a la conclusión de que "carecen de valor las tentativas para predecir malignidad subsiguiente, basándose en el aspecto histológico de una mola hidatidiforme" (24).

La tasa de progresión de la mola hidatidiforme hacia coriocarcinoma y NTG - Persistente, siendo ésta última una entidad patológica de "crecimiento tro -- foblástico activo" que se diagnostica por pruebas serológicas (HGC), sin ha -- berse encontrado prueba histológica de malignidad; es aproximadamente 5 a - 10%, superior en el grupo de edad mayor que en el menor (23).

HOLA INVASORA (Corioadenoma destruens, Mola maligna).- Ewing utilizó el nom -- bre de corioadenoma por una supuesta semejanza con las vellosidades corióni -- cas y las glándulas pero no es aceptable (12). Actualmente el más utilizado es el de Mola invasora.

Se caracteriza por su tendencia a invadir los vasos sanguíneos uterinos y -- pélvicos, las metástasis son raras aunque posibles y en ocasiones con mínim -- o de tendencias proliferativas histológicas. Las características son: 1.- Penetración anormal en el tejido uterino, parauterino y vaginal adyacente, -- de molas que microscópicamente pueden ser similares a las benignas, 2.- Gra -- dos excesivos de proliferación trofoblástica. La invasión del miometrio pue

de extenderse a la serosa del útero y la hemorragia peritoneal puede ser una característica clínica que se presente, el sitio de invasión del miometrio puede debilitarse y ocurrir perforación yatrógena con hematoma o hemorragia peritoneal, al tratar de realizar legrado uterino instrumental diagnóstico, por ello es preferible la quimioterapia (1).

La mola invasora siempre se asocia con aumento persistente de la HGC, y distintos grados de luteinización de la teca de los ovarios (3).

CORIOCARCINOMA (Corioepitelioma).- La principal característica es la invasión de la pared uterina por las células trofoblásticas con destrucción de los tejidos uterinos acompañada de necrosis y hemorragia (12).

El coriocarcinoma no es un tumor del útero sino del corion embrionario.

Características Macroscópicas.

Se presenta como un tumor nodular elevado, bien circunscrito, de aspecto hemorrágico y color rojizo oscuro, de consistencia grumosa que afecta alguna parte del fondo uterino. Menos frecuentemente, es difuso y poco elevado sobre la superficie y raramente polipoide. Tiene tendencia hemorrágica y se desarrolla comúnmente en la pared uterina debajo de la superficie, la cual puede estar intacta, esto podría dar un diagnóstico engañoso por legrado uterino instrumental. Al avanzar, muestra necrosis y ulceración, la lesión puede atravesar la pared uterina o la vagina infiltrando el parametrio y los ligamentos anchos.

Características Microscópicas.

Se describe como columna o alvéolos de células trofoblásticas, separadas por espacios llenos de sangre coagulada, que se introducen en el tejido muscular, con avance irregular marcado por destrucción del músculo, la hemorragia y necrosis son tan constantes que en ocasiones dificultan identificar las células tumorales. Las dos capas de epitelio trofoblástico participan en el proceso maligno, pero alguna puede predominar. El hiperchromatismo es habitual, núcleos grandes y mitosis frecuentes. El trofoblasto tiene as-

pecto indiferenciado y activo (12).

Se han demostrado dos características microscópicas relacionadas con el pronóstico de coriocarcinoma gestacional: una reacción linfoplasmocitaria en los tejidos huésped adyacentes, como buen pronóstico, y la invasión trofoblástica de los vasos sanguíneos, mal pronóstico (22).

La reacción de Arias-Stella puede acompañar a la NTG. La NTG metastásica - puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo humano (1), aunque las metástasis pulmonares son las más frecuentes. Su forma de extensión es por vía hematogena, pero los linfáticos pueden estar también afectados (12).

PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO (Corioma del sitio placentario, sincitioma, tumor trofoblástico de localización placentaria).- Ya desde 1895, Marchand describió una entidad que no encajaba en ninguna de las modalidades antes descritas (mola hidatidiforme, mola invasora y coriocarcinoma) y aplicó la denominación de "Coriocarcinoma atípico" para este tumor.

En 1910, Ewing dividió el corioepitelioma atípico en "Endometritis sincitial" y "Sincitioma" (29, 30). Endometritis sincitial, indica la presencia de numerosas células trofoblásticas mononucleares y polinucleadas, en la zona de implantación y miometrio subyacente (29), es un estado de pseudoembarazo de la pared uterina con marcada reacción inflamatoria, puede haber necrosis (12). Sincitioma, término que se utilizaba para referirse a una forma exagerada de "Endometritis sincitial" con "características de neoplasia" (29). Denominaciones como "corioepiteliosis", "reacción de localización placentaria exagerada", "invasión coriónica benigna"; se utilizaban para designar lesiones parecidas al sincitioma. Fue hasta 1976, que Kurman, Scully y Norris propusieron el nombre de "Pseudotumor trofoblástico del útero" -- (30, 31), este nombre se seleccionó tras un estudio, donde se observó invasión similar a la de un tumor de miometrio, y la lesión no recurrió después de realizar histerectomía o de un simple legrado uterino. Posteriormente, se encontró malignidad en el comportamiento del tumor, en algunos casos con

resultado fatal, por lo que Young y Scully, introdujeron el término más general de "Tumor Trofoblástico de Localización Placentaria" (TTLP), en el idioma inglés conocido como "Placental-site Trophoblastic Tumor" (29, 30, 31).

PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO (Continuación).

Características Macroscópicas.

Su apariencia es la de una masa sólida, que puede ser polipoide, a veces llena la cavidad uterina o infiltra el miometrio, al cual puede perforar. En ocasiones invade el cérvix y en un caso se presentó como una masa polipoide endocervical. La mayoría aparece como un tumor bien circunscrito, en ocasiones es difuso y puede crecer a través del útero y afectar los ovarios.

Al cortar el tumor, es visible un tejido amarillento o pardo, blando, puede haber focos de hemorragia.

Características Microscópicas.

El exámen microscópico muestra un tumor mal definido compuesto por células poliédricas, redondeadas, a veces fusiformes, la mayoría mononucleadas, algunas con varios núcleos. El citoplasma es abundante anfolítico, pero puede ser claro. Algunas células recuerdan a las del sincitiotrofoblasto. Los núcleos varían de tamaño, forma y propiedades de tinción. Algunos son pequeños, redondos y pálidos, otras son grandes, hiper cromáticas. Los nucléolos normalmente son visibles y pueden ser prominentes. Las mitosis son dos por cada 10 campos, de gran aumento, rara vez exceden de 5; hay mitosis atípicas frecuentes. Es característico que la neoplasia infiltre el miometrio en forma de células sueltas o de pequeños agregados celulares, que van disecando fibras musculares y haces de fibras. Puede haber focos de necrosis y hemorragia ocasional, dentro del tumor. Las células neoplásicas frecuentemente se unen en grupos dentro de la luz de los vasos sanguíneos, subendoteliales o invadiendo su pared. Habitualmente las paredes vasculares están reemplazadas por fibrina, parcial o completamente. El endometrio adyacente a un TTLP puede ser lugar de reacción decidual, del fenómeno de Arias-Stella, o ambas (29).

En un caso de TILP, la observación por microscopía electrónica fue la siguiente: se encontraron varias poblaciones celulares: 1) células inflamatorias, fibroblastos y células endoteliales, 2) células grandes con rasgos particulares. El contorno del núcleo, era irregular y mostraba invaginaciones. Uno o dos nucleólos estaba presente. La membrana celular, sinuosa y con pseudópodos y microvellosidades de apariencia variada. El citoplasma -- lleno de una gran variedad de organelos. La más notable característica fue abundancia de retículos endoplásmicos, con dilatación irregular. Numerosas vesículas de contenido finamente granular. Grandes cisternas, limitadas por una membrana tachonada de ribosomas, conteniendo un material globular de moderada densidad. Abundantes ribosomas distribuidos a través del citoplasma o asociados con el retículo endoplásmico. Los aparatos de Golgi con apilamientos de vesículas (31).

V.- CUADRO CLINICO.

La mola hidatidiforme completa generalmente produce síntomas a las 6 u 8 semanas de gestación y, si no se evacúa, será expulsada espontáneamente a las 16 o 18 semanas de gestación (32). El síntoma más frecuente es el SANGRADO TRANSVAGINAL, usualmente en el primer trimestre, se presenta en más del 90% de los casos. La sangre es de color café, semejante a "jugo de ciruela", o rojo brillante. La cantidad puede ser tan excesiva que lleve a la paciente a anemia y amerite transfusión sanguínea; el VOMITO Excesivo se presenta en un tercio de las pacientes; puede ser confundido con la emesis del embarazo normal, parece tener relación con útero muy agrandado y niveles altos de - HGC (2). Un 10% de las pacientes puede necesitar hospitalización por desequilibrio hidroelectrolítico (11). EL CRECIMIENTO UTERINO por lo general es excesivo (cuatro semanas mayor para la edad gestacional). El útero puede estar crecido por la gran proliferación trofoblástica y también por la gran cantidad de sangre coagulada. Cuando el útero está muy agrandado y más si se asocia con la presencia de quistes tecaluteínicos de los ovarios (2, 11), se considera como factor de riesgo para el desarrollo de NTC Maligna. El - 50% de las pacientes tienen una medida uterina exagerada para la edad gestacional (2, 32), un 30 a 40% tienen un tamaño uterino acorde a la edad gestacional, y en un 15 a 20% será menor. (32). Se encuentran QUISTES TECALUTEI-

30% (2, 11), éstos involucionan en varias semanas en forma paralela a la --
disminución de HGC. La intervención quirúrgica sólo está indicada, si los --
ovarios sufren ruptura, hemorragia, torsión o si se infectan (11). En más --
del 80% de los casos, ocurre EXPULSION DE VESICULAS MOLARES por vía transva--
ginal (11), y la paciente puede referirlas como "lágrimas", "perlas" o "uvas"
(32).

Hay dos síndromes que pueden asociarse al embarazo molar:

- a) TOXEMIA GRAVIDICA.- Se presenta en un 10 a 12% de las pacientes, durante
el primer trimestre y es muy sugestivo de mola hidatidiforme (11), se ca
racteriza por hipertensión, albuminuria y edema moderado, se pueden pre--
sentar convulsiones si la presión arterial es alta. El mecanismo de pro--
ducción es desconocido, pero se le ha relacionado con sobredistensión -
uterina (Hertz, 1978). Incluso, Mulroy en 1977, describió en tales casos
una gran elevación de los niveles de renina en el suero (24).
- b) HIPERTIROIDISMO.- Ocurre en un 3 a 10% de las pacientes (11, 24), tiende
a presentarse con cambios en la esfera afectiva y temblor. La taquicar--
dia es frecuente, y en ocasiones puede presentarse como emergencia médi--
ca.

El exámen físico también revela AUSENCIA DE PARTES FETALES y de RUIDOS CAR--
DIACOS a una edad gestacional en que deberían escucharse, ya sea con este--
toscopio de Pinard o con sonido Doppler.

EL CUADRO CLINICO DE LA MOLA INVASORA Y CORIOCARCINOMA.- Las manifestacio--
nes clínicas en éstas entidades son: SANGRADO TRANSVAGINAL PERSISTENTE, con
el antecedente de expulsión de vesículas por la vagina o el antecedente de
la evacuación de una mola meses antes, con SUBINVOLUCION UTERINA, DOLOR PEL--
VICO INEXPLICABLE o CRECIMIENTO RAPIDO de los ovarios. En el caso de CORIO--
CARCINOMA se agregan los síntomas y signos dados según el sitio de implanta--
ción de las metástasis.

CUADRO CLINICO DEL PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO.- Este tumor aparece en mujeres de 21 a 52 años de edad, en promedio a los 28 años. La mayoría de las pacientes en edad de procrear.

Los síntomas son: **AUSENCIA DEL PERIODO MENSTRUAL** desde un mes hasta un año; **SANGRADO TRANSVAGINAL**, de varios días hasta un año de duración, puede ser tan profuso que ponga en peligro la vida de la paciente, **ANTECEDENTE DE ABORTO** espontáneo o de **MOLA HIDATIDIFORME**, la **PRUEBA PARA EMBARAZO POSITIVA** en un tercio de los casos y puede presentarse a confusión con un aborto; el examen pélvico revela **CRECIMIENTO UTERINO** (29); y en un caso reportado en la literatura mostró datos de **VIRILIZACION**, incluyendo **CLITOROMEGALIA** (30), además se han descrito casos de pacientes con metástasis pulmonares por **MALIGNIZACION** del tumor (33), manifestados como **HEMOPTISIS** y visualización de metástasis vaginales en forma de **NODULOS** (34); y una frecuente asociación con el **SINDROME NEFROTICO** (29).

VI.- DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la Mola hidatidiforme puede realizarse por:

1.- Técnicas no Invasoras y, 2.- Técnicas Invasoras.

1. Las Técnicas no Invasoras incluyen:

A) Rayos X.- La Placa simple de abdomen se utilizaba en el pasado para comprobar la ausencia de esqueleto fetal, el cual es visible radiológicamente a las 16 semanas de amenorrea. Se pueden obtener datos falsos y surgir dificultades con la coexistencia de un feto y mola. Conlleva el riesgo de radiar a un feto normal (24).

B) Determinaciones Hormonales.- El trofoblasto humano es muy activo en la producción de hormonas. La HGC ha sido hasta ahora la más útil en el diagnóstico y manejo de la NTG. Sin embargo, se ha atribuido a la proteína específica del embarazo (SP-1) cierta utilidad en correlación con la HGC.

a.- La Hormona Gonadotropina Coriónica. Se piensa que es producida por el sincitiotrofoblasto. Tiene un peso molecular de 36 a 40 -

Daltons. Es una glucoproteína constituida por dos subunidades: - Alfa, de 89 a 92 aminoácidos y Beta, de 145 aminoácidos en sucesión diferente. Su actividad es similar a la hormona luteinizante (LH) y su diferencia reside en los últimos 30 aminoácidos del terminal carboxilo.

En caso de embarazo se detecta en la sangre a los 9 días posteriores al pico ovulatorio y en día siguiente a la implantación, momento en el cual estimula al cuerpo amarillo y con la producción de progesterona; otras de sus funciones es estimular la producción de hidroplandrosterona en la suprarrenal fetal, estimula el tiroides y puede producir hipertiroidismo en el embarazo molar. Produce tolerancia inmunológica materna frente al feto.

Se han utilizado pruebas inmunológicas para embarazo como método rápido para diagnosticar de gestación (gravindex). Estas pruebas sin embargo no son cuantitativas y son muy variables. La mayoría de este tipo de pruebas son positivas cuando la HGC es mayor de 500 a 1000 UI/L (Surwit y Hammond, 1980). Las pruebas de inhibición de hemaglutinación en suero, no detecta títulos menores a 625 UI/L (24). Por lo tanto estas pruebas no son de utilidad en el diagnóstico de la NTG.

Debido a la semejanza de la subunidad Alfa de la HGC, con la cadena Alfa de las hormonas: luteinizante (LH), folículo estimulante del tiroides (TSH), estas pruebas producen reacción cruzada con tales hormonas, por lo que se buscó más especificidad.

Vaikutaitis y cols. en 1972, (20, 24, 32), rompieron la secuencia de la molécula de la HGC en su "terminal carboxi", detectando la subunidad Beta más específica, con sensibilidad menor a 5 mUI/ml (11).

La primera preparación Internacional de gonadotropina menopáusi-

humana, se estandarizó definiendo una UI (1 UI) como la cantidad de gonadotropina que "doblaría el peso del ovario de la rata".

En el sistema de Radioinmunoanálisis (RIA), se utiliza la unidad diminutiva de mili Unidad Internacional (m UI) por su gran sensibilidad.

Ahora se puede estimar que 1 ng de HGC, es aproximadamente igual a 5 m UI de actividad de la HGC (35).

Se ha descubierto recientemente que la mayoría de los tejidos normales sintetizan pequeñas cantidades de HGC, los niveles séricos máximos se esquematizan en el siguiente cuadro (35):

CUADRO NUMERO 5

SUERO	pg/ml	mUI/ml
Mujer	101	0.5
Hombre	30	0.15

1 pg = 1 / 1.000 ng
1 ng = 5 m UI

Debido a la anterior, no es raro que la HGC pueda encontrarse elevada en pacientes con tumores de origen no trofoblástico. Aún no es conocida la asociación entre la síntesis y secreción de HGC en tumores trofoblásticos y no trofoblásticos.

La HGC a los 90 días de gestación puede elevarse hasta 200 000 mUI/ml de BHGC y alcanzar hasta 500 000 mUI/ml o más en el embarazo múltiple (32).

La determinación por RIA de la fracción Beta de la HGC, es en la actualidad la base par la elección de pacientes al tratamiento, para localizar los casos de peor pronóstico, para administrar el quimioterápico, dosis, duración y para detectar las recaídas (36).

Para hacer el diagnóstico de NTG, no basta con encontrar una ti tulación anormal de HGC. Las pruebas histológicas no son indis-- pensables. Existe la posibilidad de error cuando hay un embarazo no sospechado, y sólo se confía en la determinación de HGC.

Signos hormonales Diagnósticos de NTG Persistente:

1.- La excreción de HGC continúa elevada por arriba de los valores - normales a pesar de haber tenido una curva de regresión 12 a 14 semanas después de la evacuación de la mola.

2.- La excreción de HGC aumenta o se estabiliza durante 2 o 3 se manas en el primer período de control de 12 a 14 semanas.

b.- Glicoproteína B-1 específica del embarazo (SP-1), descrita por - primera vez por Bohn, tiene una vida media de 30 horas aproxima- damente y es similar a la HGC. Es activamente sintetizada por el trofoblasto normal "temprano" (9). Esta proteína se encuentra en el suero de las pacientes con NTG, coexistiendo con la HGC, pero en concentraciones más bajas (35).

En estudios realizados por Szymendera y cols., llegaron a la con clusión con respecto a la relación SP-1/GC, en NTG: lo que en la regresión espontánea de mola hidatidiforme, la relación HGC/SP-1 es compatible con la edad gestacional estimada al tiempo de la - evacuación molar, y los niveles séricos declinaron uniformemente del tiempo de la evacuación de la mola hacia la remisión; 2o en mola invasora, la relación HGC/SP-1 es comúnmente mayor que la - esperada para la edad gestacional estimada al tiempo de la eva-- cuación molar y con tendencia a aumentar, y los niveles séricos de HGC y SP-1 son mayores que en la mola hidatidiforme y frecuen- temente con tendencia a elevarse; 3o en el coriocarcinoma, la re lación HGC/SP-1 es mayor o muy alta y tiende a incrementarse, y los niveles séricos de HGC y SP/1, cualquiera de los dos puede - aumentar o disminuir, como en la mola invasora; 4o ensayos simul

táneos de HGC y SP-1 y el cálculo de la relación HGC/SP-1 puede ser de beneficio importante para pronóstico; So la respuesta al tratamiento puede ser seguida por ensayos de sólo HGC al mismo tiempo que determinación de SP-1 para que el resultado sea redundante (37).

c.- La relaxina en suero, se considera que su secreción es regulada en humanos por la HGC, se detecta por RIA en embarazo normaly embarazo molar. Sus niveles se encuentran elevados en la NTG. Según estudios de Seki, Vesato y Kato (38). Se midieron niveles de relaxina en suero de pacientes con mola invasora, coriocarcinoma y NTG persistente, detectándose más bajos que en el embarazo normal. El cuerpo lúteo es la fuentes principal de relaxina circulante en el embarazo normal. Se observaron cambios paralelos en los niveles de HGC en NTG, en la presencia de cuerpo lúteo y pudieran ser de utilidad estos eventos en el diagnóstico y evolución de la enfermedad, pero todavía falta por estudiar más esta situación.

C) Ultrasonografía pélvica.- La utilización de ésta técnica surgió a partir del trabajo de Donald y Brown (1961) y estudios ulteriores han señalado a este método como el más confiable (Gottesfeld y Thompson, 1967; Barnett y Morley, 1974) (24). Es un método ideal para distinguir un embarazo normal de una mola hidatidiforme y aborto en evolución o fallido. Los patrones ultrasónicos en escala gris y de tiempo real, proporcionan una gran resolución del tejido blando, y los errores diagnósticos, principalmente en gestación temprana, no son comunes. La forma ovoide del útero grávido en el vértice de la vagina provee una excelente orientación anatómica, y la vejiga urinaria distendida, adyacente al útero, muestra cortes óptimos a través de una ventana anterior, acústica y homogénea, y desplaza ondas del intestino, el cual bloquea la penetración del sonido. La confiabilidad del diagnóstico de embarazo molar por ultrasonido, depende de la habilidad y experiencia del ultrasonografista.

El diagnóstico puede realizarse durante el primer trimestre del embara

zo. Se puede identificar un saco gestacional normal, al mismo tiempo - que se hace positivo el exámen urinario, y es aproximadamente a las 8 semanas de gestación, cuando se localizan ecos fetales dentro del saco. A las 10 semanas, se pueden observar movimientos cardíacos fetales (1). Romero demostró que las pulsaciones del corazón fetal se hacen notables a una concentración de 60 000 mUI de fracción Beta de HGC (32).

Las principales dificultades diagnósticas se presentan en dos situaciones: 1) cuando la gestación gemelar, con un feto normal y su placenta coexiste con una mola hidatidiforme separada, el feto rara vez sobrevive y es necesario realizar rastreos seriados cuidadosos para establecer el diagnóstico, el embarazo en estas circunstancias debe ser interrumpido; 2) cuando hay un feto y sólo la placenta con cambios hidatidiformes importantes, esto crea grandes dificultades, o hay un saco fetal con niveles muy altos de HGC, sin embargo se ha reportado el parto de un feto viable con mola hidatidiforme, el feto con frecuencia tiene múltiples anomalías congénitas que pueden asociarse con trisomía cromosómica (32).

Los patrones acústicos de mola hidatidiforme son relativamente específicos, son ecos que se reflejan en la superficie de las vellosidades - hidrópicas, dando la imagen característica descrita como "Copos de nieve", "Panal de abeja" o "Esponja de mar".

Se describen datos falsos positivos ultrasonográficos de un 1%, y el error diagnóstico frecuentemente se origina de no identificar el útero aisladamente de ecos complejos de la pelvis.

Las falsas negativas se reportan aproximadamente en un 7% y es probablemente porque se utilizaban aparatos ultrasonográficos rudimentarios (1).

Esta técnica también se utiliza para detectar el crecimiento de los ovarios por quistes tecaluteínicos.

Una paciente con hemorragia en el primer trimestre de gestación o con útero mayor para la edad gestacional, debe someterse a estudio ultrasonográfico.

Una vez diagnosticada la mola hidatidiforme por ultrasonido, debe ser tratada. La ultrasonografía seriada con titulaciones seriadas de HGC, ocasionalmente puede estar indicada, al principio del primer trimestre de gestación y en presencia de un feto vivo con un foco de mola hidatidiforme en la placenta (32).

2.- Las Técnicas Invasoras comprenden las siguientes:

- A) Sondeo uterino.- Propuesto por Acosta Sison, en 1958, por lo que la prueba lleva su nombre. Consiste en pasar una sonda estéril, en una longitud de 11 cm. o más, dentro de la cavidad uterina, sin encontrar resistencia. Es fácil de realizar, pero tiene sus inconvenientes como provocar la ruptura accidental de membranas amnióticas, en caso de gestación normal (24).
- B) Amniografía.- Descrita por primera vez por Bayan y Apelo, en 1957(24), este método es simple y confiable después de las 12 semanas de gestación, cuando el útero ha sobrepasado la sínfisis del pubis. Se coloca una aguja No. 19 ó 21, transabdominalmente, dirigida al útero, se puede aspirar previamente y si se obtiene líquido amniótico, se debe interrumpir el procedimiento. De lo contrario, se inyecta material de contraste, en cantidad de 5 ó 10 ml. el contraste contornea las vesículas, y la imagen de "Burbuja Jabonosa", a la radiografía de abdomen, es diagnóstica de mola hidatidiforme (24, 32). Esta técnica ha sido ampliamente superada por el ultrasonido y no se utiliza en la actualidad.
- C) Arteriografía.- Método aportado por Borell, Fernstrom y Westman en 1955 para el diagnóstico de tumores trofoblásticos (24), actualmente goza de gran popularidad en algunos nosocomios. Tiene la ventaja de permitir, en muchos casos distinguir entre un proceso benigno y tumores trofoblásticos malignos (Takahashi y Negata, 1971).

Puede ser auxiliar útil en pacientes seleccionadas en quien suceda recurrencia pélvica y extrapélvica de NTG. Se pueden lograr mayores grados de precisión para identificar persistencia uterina mediante arteriografía pélvica transfemorale. Los hallazgos son: arterias uterinas prominentes, cortos circuitos arteriovenosos, hipervascularidad del útero y tumor. La arteriografía selectiva de otros órganos como riñón o pulmón, puede ser beneficiosa si está indicada, para identificar nodulos aislados de metástasis. No obstante, la arteriografía puede ser engañosa porque algunas pacientes pueden mostrar cambios aparentes de malignidad trofoblástica cuando sólo existen tumores fantasma. Tales cambios pueden persistir años después de que la enfermedad ha sido erradicada (1). Su uso sistemático sería demasiado traumático (24), - afortunadamente hoy en día se dispone de métodos no agresivos más exactos para el diagnóstico de mola hidatidiforme.

- D) Radioinmunoescintigrafía.- Recientemente, Wahl y cols. (39), describen esta técnica para detectar focos de coriocarcinoma oculto, el cual no se localizó con otros métodos (como la tomografía axial computarizada). Esto revela la posibilidad diagnóstica de este método en tumores malignos, especialmente el coriocarcinoma oculto. Estudios subsecuentes deberían sumarse en el manejo de este tipo de pacientes para, esencialmente definir, la sensibilidad y especificidad de esta técnica.

Procedimientos Diagnósticos Especiales.

- 1.- Legrado uterino.- Aunque, sólo ocasionalmente, las muestras obtenidas por legrado uterino instrumental, revelan un coriocarcinoma y da un diagnóstico histológico preciso; a menos que la lesión se encuentre en la superficie endometrial, lo cual no es un hallazgo común, - el legrado podría ser negativo e impedir otras pruebas, en la sospecha de tumor trofoblástico. Fragmentos trofoblásticos sin vellosidades encontrados en una mujer que tuvo una mola hidatidiforme, en los 6 meses anteriores, sugiere fuertemente el diagnóstico de coriocarcinoma, o NTG persistente (9).

Una neoplasia maligna compuesta solamente de trofoblasto, es un coriocarcinoma.

La mola invasora rara vez se diagnostica por legrado uterino.

El diagnóstico de coriocarcinoma debe de tenerse en cuenta siempre que, después de un embarazo: 1) haya un nódulo hemorrágico en la placenta, 2) el feto sea inexplicablemente hidrópico o un neonato con anemia no explicable, 3) siempre que se encuentre trofoblasto no vellosa, sólido, en muestras de legrado uterino, después del parto; ó 4) cuando el útero contiene trofoblasto no vellosa, aparentemente viable más de dos semanas después del parto (22).

- 2.- Biopsia.- La biopsia de una lesión típica purpúrea, en el cérvix, puede mostrar un coriocarcinoma infiltrante. Las vellosidades molares encontradas en: miometrio, pared vaginal o localizaciones disjuntas, constituyen una mola invasora (22).

Las lesiones de vagina o vulva pueden ser debidas a coriocarcinoma o mola invasora. La Biopsia lleva un riesgo considerable de sangrado severo, ya que las metástasis vaginales comunican con una gran red vascular arteriovenosa dilatada, creada en el tejido pélvico, por una lesión trofoblástica invasora.

Las lesiones metastásicas superficiales de la piel, pueden ser reseca^das pero en las que aparacen en el piso de la boca o encías, es mejor no intentarlo (9).

- 3.- Radiografía Simple de Tórax.- Es necesaria para la detección de metástasis pulmonares y siempre debe tomarse antes de evacuar una mola hidatidiforme. También es de utilidad en el seguimiento post-evacuación molar y en la respuesta al tratamiento. Se pueden definir tres formas de lesiones metastásicas (9): 1.- La clásica opacidad redondeada de un cm. de diámetro, hasta de 15 cm. o más, única o

múltiple; 2.- La apariencia en "tormenta de nieve", la cual es confundida con tuberculosis miliar, o infección viral o micótica del pulmón, y 3.- Obstrucción arterial pulmonar en un segmento, o pérdida unilateral de la vascularidad y crecimiento e hipertrofia ventricular derecha. Los nódulos pulmonares tienden a resolverse antes que los niveles de HGC, sean detectables en el suero, pero hay excepciones.

- 4.- Tomografía Axial Computarizada (TAC).- La tomografía pulmonar, probablemente, no es esencial como procedimiento de rutina. Empero, el rastreo por TAC es más sensitivo que la radiografía simple para detectar metástasis pulmonares; sus indicaciones más comunes son: -- Cuando la radiografía de tórax no es concluyente; si hay sospecha de enfermedad pulmonar que necesite confirmación; si existen granulomas o enfermedad infecciosa que pudiera empañar la interpretación o si hay títulos persistentemente elevados de HGC, sin evidencia clínica en una paciente con metástasis pulmonares previas.

Su mayor valor es en detectar metástasis cerebrales ya que logra -- identificar nódulos tan pequeños como de 6mm. Las metástasis a cerebro de coriocarcinoma muestran alta densidad con un gradiente claro adyacente al tejido cerebral normal con edema circundante, estas características son compartidas sólo con el melanoma metastásico, carcinoma del colon y sarcoma osteogénico (1).

En las pacientes con TAC del cerebro normal y que exhiben síntomas neurológicos, deben ser evaluadas con ELECTROENCEFALOGRAMA y exámen de LCR. Cuando existen metástasis cerebrales hay una relación de HGC en plasma/LCR mayor de 60:1 este exámen puede ser útil cuando las metástasis son clínicamente inaparentes (1).

- 5.- Pielografía intravenosa.- Se utiliza para localizar metástasis en el parénquima renal, retroperitoneales o parametriales y de la pared lateral de la pelvis. Puede mostrar desviación ureteral u obstrucción

del flujo ureteral (1).

- 6.- Resonancia Nuclear Magnética.- Su uso es reciente, principalmente - para detectar metástasis hepáticas, renales, pulmonares y más específicamente cerebrales donde hay más experiencia al respecto.

Diagnóstico de Pseudotumor Trofoblástico.

Se puede realizar por los datos clínicos, por medio de determinaciones de HGC sérica, la cual se puede encontrar normal o aumentada. Deben realizarse pruebas de función renal, ya que se pueda asociar con síndrome nefrótico (29). También es de utilidad realizar determinaciones hormonales de estrógenos y progesterona y del lactógeno placentario (LPH), debido a que se encontró más tinción de las células del tumor, para LPH - que para HGC, lo que sugiere, que el LPH puede ser un marcador más sensible en el diagnóstico y seguimiento de esta entidad (29).

Pero, en definitiva, el diagnóstico de TTLP, se realiza mediante exámen anatomopatológico de las muestras de legrado uterino o del tumor.

La radiografía de tórax, también debe tomarse siempre, por la capacidad de dar metástasis del tumor.

VII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Entre estos están:

- 1.- El embarazo normal con sus posibles complicaciones: amenaza de aborto, aborto en evolución o fallido; evidentemente el síntoma cardinal es el sangrado transvaginal.
- 2.- Gestación múltiple: se acompaña de útero mayor de lo esperado para la edad gestacional y de niveles elevados de HGC.

De cualquier manera el diagnóstico final se establece por estudio ultrasonográfico.

Pseudotumor trofoblástico.- Se puede prestar a confusión con varios tumores no trofoblásticos del útero (29):

- a) Leiomioma epitelioide.
- b) Sarcoma endometrial.
- c) Carcinoma uterino poco diferenciado, como el carcinoma de cérvix.

Nuevamente, el diagnóstico definitivo, se realiza en base al estudio histopatológico, ya que este tumor tiene características propias ya descritas.

VIII.- COMPLICACIONES NO NEOPLASICAS DEL EMBARAZO MOLAR.

Estas comprenden una serie de alteraciones de sistemas orgánicos, es esencial la identificación de pacientes con alto riesgo de presentarlas. La causa de estas alteraciones es desconocida hasta hoy, pero están relacionadas con una respuesta fisiológica exagerada a altos niveles de HGC.

Tirotoxicosis.- En 1971, Hershman y Higgins (40, 41), reportaron dos casos de tirotoxicosis y mola hidatidiforme, ellos encontraron una sustancia que actuaba como estimulador tiroideo, diferente biológica e inmunológicamente, de los tres estimuladores tiroideos ya conocidos (TSH, tiro tropinacoriónica y LATS). Se encontró que esta sustancia tenía actividad tirotrópica intrínseca, que la tirotoxicosis que se presenta en pacientes con mola, se debe a la actividad estimuladora de la HGC por sí misma, y que esta hormona HGC humana, interactúa con gran afinidad a los sitios receptores para TSH (40). Se ha evidenciado que la HGC, es una tirotrópina débil, y es capaz de estimular al tiroides cuando sus concentraciones aumentan.

Además, el hipertiroidismo también ocurre en pacientes con coriocarcinoma y en hombres con tumores testiculares malignos, apoyando que los niveles séricos de HGC elevados, se relacionan con aumento en la actividad tiroídica. Este hipertiroidismo cede con tratamiento quirúrgico o quimioterápico.

Siempre deben realizarse pruebas de función tiroidea, en las cuales, la TSH determinada por RIA, se puede encontrar normal o baja en estas pacientes, puede ser debido a una reacción cruzada de la HGC con la TSH. Los datos clínicos del hipertiroidismo pueden ser: bocio palpable, temblor fino, taquicardia supraventricular con edema pulmonar, pérdida de peso, diarreas y manifestaciones cardíacas como: aumento del ritmo cardíaco, del gasto, del volumen sistólico medio y del trabajo del ventrículo izquierdo; el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo está acortado.

Se han descrito casos de pacientes con embarazo molar sin sintomatología de hipertiroidismo, pero con concentraciones de hormonas tiroideas (t3 y t4) elevadas. Se cree que hay una duración muy corta en la circulación de estas hormonas que impide la aparición de la sintomatología.

El tratamiento amerita utilización de yoduro sódico para disminuir la t3 circulante, y administrar propranolol para controlar los síntomas cardíacos.

Indudablemente, la evacuación molar es imperativa y retrasar este procedimiento implica exponer a la paciente a más riesgos de complicaciones - (40).

Embolización Pulmonar.- Casi siempre se presenta cuando hay crecimiento uterino excesivo. La paciente puede estar asintomática o con síntomas mínimos. Generalmente ésta se presenta al evacuar la mola. Se ha descrito embolización pulmonar trofoblástica subclínica. La función respiratoria se ve comprometida en esta situación, sin embargo, no todos los datos de compromiso respiratorio se deben a esta circunstancia; otras causas podrían ser: metástasis pulmonares, neumonía, síndrome de distress respiratorio del adulto, etc.

Se deben tomar determinaciones de gases arteriales y si se encuentran anormales, hacerlo en forma seriada y tener una vía arterial permeable.- Se ha constatado que la PO2 radial o braquial, se encuentra disminuída, en pacientes con síntomas pulmonares. La hipoxemia arterial grave conco-

mitante con datos radiológicos de edema pulmonar, es primordial tratarla en una unidad de cuidados intensivos.

Las causas no cardíacas de hipoxemia grave, se denomina "síndrome de distress respiratorio del adulto" y la alteración principal, se piensa que se encuentra en la membrana alveolar, el líquido llena los espacios intersticiales, esto aumenta el agua libre en el árbol pulmonar, seguido de colapso alveolar, lo que aumenta la producción de surfactante, y en consecuencia hay mala ventilación/perfusión progresiva, ocasionando un -- corto circuito, de derecha a izquierda, aumentando la hipoxemia. La capacidad pulmonar está disminuída en forma importante.

En el embarazo molar complicado con hipertensión, la disminución en la presión osmótica coloidal, puede provocar un aumento del agua libre y un bloqueo capilar alveolar.

Se puede producir disfunción pulmonar con hipoxemia y edema pulmonar, -- cuando la diferencia entre la presión osmótica coloidal y la presión en cuña de la arteria pulmonar, es menor de 4 mm de Hg, por lo que la presión osmótica coloidal debe determinarse en las pacientes con altera-- ción pulmonar.

Una vez más, el tratamiento en esta situación es la evacuación uterina - urgente del embarazo molar.

Alteraciones en la Función Cardíaca.- Estas pueden deberse al hipertiroidismo o a causas yatrógenas como sobrecarga de líquidos, administración de anestésicos o enfermedad cardíaca previa, se puede producir disfunción cardíaca y edema pulmonar.

Si se sospecha disfunción cardíaca deben realizarse estudios funcionales de la capacidad del corazón (40).

Anemia.- Como en el embarazo normal, se produce una anemia "fisiológica" por el aumento del volumen plasmático, alcanzando su pico máximo a las -

24-34 semanas, con un aumento del 42%, en promedio sobre los valores fuera del embarazo; en el embarazo molar también puede producirse un incremento en el volumen plasmático.

En base a estudios, se demostró que las pacientes con anemia severa, por embarazo molar, tienen un gran potencial de hipervolemia, en relación a su volumen sanguíneo, determinado después del embarazo.

La pérdida excesiva y prolongada de sangre, lleva anemia y esto traduce un diagnóstico tardío.

Las pacientes con anemia, oliguria, hemorragia vaginal, hipertensión y -- proteinuria, se consideran gravemente enfermas y requieren cuidados intensivos (40).

Infeción.- Por lo general, se presenta después de un aborto espontáneo de una mola, o tras un legrado uterino instrumental. Se trata con antibióticos adecuados, según los esquemas ya conocidos (32).

Trastornos en la Coagulación Sanguínea.- El estudio de los factores de la coagulación, se debe de realizar en todas las pacientes con mola, que ten gan anemia y más si a ella está asociada la hipertensión inducida por el embarazo. Estos trastornos por lo general surgen de la insuficiencia respiratoria, sepsis y transfusiones múltiples (40).

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID), se puede presentar como ca racterística principal del embarazo molar o aparecer durante el trata-- miento. Al evacuar el útero se pueden liberar sustancias tromboplásticas a la circulación materna, causando un consumo de plaquetas y disminución del fibrinógeno (32).

Es prudente realizar determinaciones de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno y tiempo de sangrado, para detectar estos trastornos.

Lo ideal, es tomar estas determinaciones antes y después de la evacuación

del embarazo molar.

Con frecuencia el tratamiento de esta alteración comprende transfusión de plaquetas, plasma fresco y ocasionalmente crioprecipitados.

Insistimos, el tratamiento es el vaciamiento molar, lo que se traduce en una regresión de las alteraciones a la normalidad, en tales pacientes (40).

IX.- TRATAMIENTO.

Al establecer el diagnóstico de embarazo molar, debe realizarse una valoración integral del estado general de la paciente y si requiere tratamiento previo de alguna complicación tal como: infección, anemia, tirotoxicosis, etc., efectuarlo para llevar a la paciente a condiciones óptimas.

La evaluación necesaria implica hospitalización de la paciente y recolectar los datos comprendidos en el siguiente cuadro (1):

CUADRO NUMERO 6

- 1.- Historia clínica y exámen físico completo.
 - 2.- Biometría Hemática Completa, cuenta de plaquetas y pruebas de coagulación sanguínea.
 - 3.- Determinación de grupo sanguíneo y Rh. Pruebas cruzadas.
 - 4.- V.D.R.L.
 - 5.- Química sanguínea. Electrólitos.
 - 6.- Pruebas de Función Tiroidea.
 - 7.- Pruebas de Función Hepática y Renal.
 - 8.- Determinación de gases arteriales.
 - 9.- Titulación de Subunidad Beta de HGC.
 - 10.- Cuantificación de HGC en orina de 24 horas.
 - 11.- Exámen general de orina.
 - 12.- Radiografía de Tórax AP y Lateral.
 - 13.- Electrocardiograma.
 - 14.- Ultrasonido pélvico incluyendo hígado.
-

En el pasado varias técnicas se han utilizado en el tratamiento de NTG en tre ellas: la dilatación y legrado, aplicación de supositorios de prosta-- glandinas, prostaglandinas intraamnióticas, solución salina intraamniótica utilización primaria de oxitócicos, e hysterotomía; pero no son recomenda-- bles.

El uso de soluciones salinas hipertónicas intrauterinas está contraindica-- do por el gran riesgo que existe de embolización trofoblástica a los pulmo-- nes.

Algunos médicos utilizan dilatación cervical por medio de tallos de lamina ría y posteriormente el legrado, pero actualmente no es necesario.

Legrado por succión. Actualmente es el método más seguro y confiable para la evacuación molar aún con útero grande. Debe realizarse bajo anestesia - general en el quirófano. Se coloca a la paciente en posición de litotomía dorsal, se introduce una valva vaginal y se toma el cérvix con una pinza - de Pozzi, debe tenerse cuidado de no lesionar el cérvix al dilatarlo, esto no es necesario si se utiliza una legra de succión de 8 mm. pero es prefe-- rible la de 12 mm. de diámetro. Una vez adentro del canal cervical la feneg-- tración de la legra, se inicia la succión con presión negativa entre 60 y 76 mm. Hg. y al mismo tiempo se inicia infusión de occitocina intravenosa. La legra se rota en su sitio extrayendo con ello la mayor parte del tejido molar. Conforme se va contrayendo el útero se pueden realizar movimientos de rotación y raspado con la legra.

Se debe tener cuidado, al momento de evacuar el tejido molar, por parte - del anestesiólogo y cirujano, ya que al extraer un gran volumen de tejido, se puede creer que se trata de un sangrado importante y administrar líqui-- dos intravenosos en demasía, pudiendo ocasionar un edema pulmonar a la pa-- ciente.

Después de la evacuación por succión de la mola, se efectúa un cuidadoso - raspado de la cavidad uterina, con legra cortante para verificar su limpie

za, y el tejido obtenido, se envía como muestra aparte del obtenido por succión.

El exámen pélvico, bimanual durante el prodecimiento, revelará la presencia de quistes tecalutefínicos en los ovarios.

En úteros pequeños, de 10 semanas de gestación o menores, el legrado por succión puede ser suficiente.

Estimulación uterina. Es otra opción terapéutica; la oxitocina intravenosa y los supositorios vaginales de prostaglandinas E2 son los más utilizados, pero ofrecen ciertos problemas como el fracaso absoluto o necesitar muchas horas para lograr la evacuación.

Las prostaglandinas tienen efectos colaterales desagradables como son las náuseas, vómitos, cefalea, calosfríos, diarrea; lo que limita su uso.

El legrado por succión o raspado se requiere después la evacuación molar, ya que casi siempre queda algún resto retenido dentro de la cavidad uterina.

Además hay un riesgo creciente de hemorragia cuando ocurre expulsión parcial de la mola y, las contracciones uterinas pueden aumentar el riesgo de embolización trofoblástica (42).

Histerotomía. Ha sido reemplazada por el legrado por succión. Su utilidad se limita a los casos complicados con hemorragia (2, 11). La indicación más precisa se emplea en embarazo molar con feto viable, se reserva la intervención hasta alcanzar la madurez fetal o cuando se presentan complicaciones tales como toxemia, sangrado, etc. (42).

Histerectomía. Se emplea en pacientes con paridad satisfecha (1, 2), o en pacientes mayores de 45 años, quienes tienen más riesgo de malignidad (11, 42). Tsukamoto, lo recomienda como método de elección en mujeres de 50 años

de edad o más, el procedimiento es histerectomía abdominal total primaria con la mola "in situ" (43). Los anexos pueden ser conservados según esté indicado, si existe la presencia de quistes tecaluteínicos, los ovarios - pueden conservarse, si el tamaño es tal que dificulten la cirugía éstos - pueden puncionarse. Los ovarios tienden a involucionar, al disminuir los niveles de HGC a la normalidad (2, 42). Es importante recordar que aún - cuando este procedimiento disminuye la frecuencia de malignidad, no elimi- na la posibilidad, sólo reduce la necesidad de vigilancia prolongada de - los niveles de HGC (24).

Otra indicación para esta modalidad terapéutica sería la mionecrosis por cistostridios (rara) y el hemoperitoneo por una mola invasora que haya per- forado el útero (42).

La histerectomía deberá hacerse manipulando lo menos posible al útero y - con ligadura inmediata de los vasos útero-ováricos para evitar el riesgo de enviar tejido trofoblástico a la circulación.

Se consideran contraindicaciones relativas para este procedimiento: la -- sepsis, hemorragia o hipertiroidismo (42).

Inmunoglobulina Rh. Está indicada la administración de esta inmunoglobuli- na, en toda mujer con factor Rh negativo y embarazo molar, debido a que puede coexistir un pequeño feto que no haya sido detectado y la produc- ción de glóbulos rojos fetales se lleve a cabo, considerando que basta un pequeño número de éstos para producir sensibilidad materna (42).

Quimioterapia profiláctica. Existe gran controversia al respecto. Los pun- tos a favor de ésta práctica se basan en que el metotrexate y la actinomi- cina D, protegen a la paciente contra la enfermedad metastásica reduciendo hasta en una tercera parte la frecuencia de enfermedad local perisist- tante (23). Los argumentos en contra son: los quimioterápicos en un 10 a 15% de las pacientes ya que son las que presentarán NTG persistente o co- cilocarcinoma; el seguimiento adecuado, proporciona un diagnóstico temprano seguro y se puede iniciar el tratamiento oportunamente para un mejor -

pronóstico (23); se han reportado varios casos de muertes por toxicidad - (1, 2, 11, 24), secundarias a esta conducta terapéutica.

A pesar de ello, aún es discutible la utilidad de esta profilaxis y debe tomarse en cuenta en pacientes de alto riesgo con factores predisponentes marcados para desarrollar NTG Persistente o coriocarcinoma o cuando exista la posibilidad de perder el control de la paciente o no haya acceso a - las determinaciones de HGC (23).

En nuestra opinión no se aconseja de rutina este manejo y en los países - desarrollados no se utiliza.

Seguimiento. Después de la evacuación molar, el principal y más importante aspecto es la monitorización de los niveles de HGC, y en segundo lugar reconocer el modelo anormal de la curva de regresión de la HGC.

Se han señalado algunos factores en relación al riesgo de presentar NTG - persistente o coriocarcinoma, los cuales se muestran en el cuadro siguiente (23):

CUADRO NUMERO 7
FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE NTG MALIGNA

- Edad menor de 40 años (5-10%). Mayor de 40 años (30-35%).
 - Hemorragia persistente varias semanas después de la evacuación molar -- (\pm 100%).
 - Útero grande a la exploración más quistes tecaluteínicos grandes --- (\pm 60%).
 - Sólo quistes tecaluteínicos grandes (50%).
 - Sólo útero grande a la exploración (\pm 50%).
 - Crecimiento uterino al inicio mayor al que corresponde a 20 semanas de gestación (45%).
 - Subinvolución uterina después de evacuación molar (\pm 45%).
-

Algunos autores (44) a éstos agregan otros factores tales como:

- Gestación molar previa.
- Edad Gestacional.
- Presencia de feto.
- Presencia de complicaciones médicas:
 - & Toxemia.
 - & Hipertiroidismo.
 - & Insuficiencia pulmonar.
- Título de HGC preevacuación
- Radiografía de tórax.

La gestación molar previa como es sabido precede a la NTG maligna en un 50 a 80% de los casos. La edad gestacional va en relación a que a mayor edad gestacional con útero de tamaño mayor a las 20 semanas se asocia con más frecuencia a complicaciones médicas.

La presencia de feto disminuye las posibilidades de malignización.

La metástasis pulmonares ocasionalmente podrán observarse por radiografía de tórax, ésta es parte de la valoración inicial.

Una guía útil del grado de riesgo para NTG Maligna es la cantidad de HGC preevacuación, títulos menores de 50 000 mUI/ml de subunidad beta es sugestivo de bajo riesgo (44).

Se continuará el manejo clínico global u seguimiento de la Mola hidatidiforme en base a los puntos resumidos como sigue (1):

CUADRO NUMERO 8

- 1.- Valoración preoperatoria completa.
- 2.- Legrado por succión o histerectomía terapéutica.
- 3.- Exámen físico postoperatorio y radiografía de tórax.
- 4.- Titulaciones seriadas de HGC:
 - A) Títulos séricos de HGC cada una a 2 semanas hasta negativización.
 - B) Títulos de HGC para confirmar el mes, seguidos por la primera nega

CUADRO NUMERO 8

ativización.

C) Títulos de HGC cada 2 ó 3 meses por un año.

- 5.- Anticoncepción por un año.
- 6.- Embarazo permisible después de títulos negativos de HGC durante un año.
- 7.- Títulos de HGC en meseta o elevación requiere estudio para NTG Maligna.

MANEJO CLINICO Y SEGUIMIENTO DE LA MOLA HIDATIDIFORME

El exámen físico completo debe realizarse 2 a 4 semanas después de evacuación de la mola para verificar la involución del útero y el tamaño de los ovarios. Los quistes tecalutefínicos deben desaparecer a las 6 u 8 semanas después de la remisión de los niveles de HGC (44).

La radiografía de tórax se debe tomar sistemáticamente cada 2 semanas, junto con la exploración física, hasta que los niveles de HGC no sean detectables. Los títulos de HGC pueden realizarse en orina hasta que se vuelvan negativos, posteriormente debe continuarse con determinación de la fracción beta en suero hasta valores normales, pero si a las 12 semanas postevacuación molar no hay negativización de la BHCC, se debe valorar el uso de quimioterápicos (24).

En presencia de patrones anormales de excreción de HGC, debe iniciarse tratamiento (24).

Las siguientes figuras esquematizan el patron de regresión normal de la



FIGURA NUM. 3 REGRESION NORMAL DE LA HGC POSTEVACUACION MOLAR.

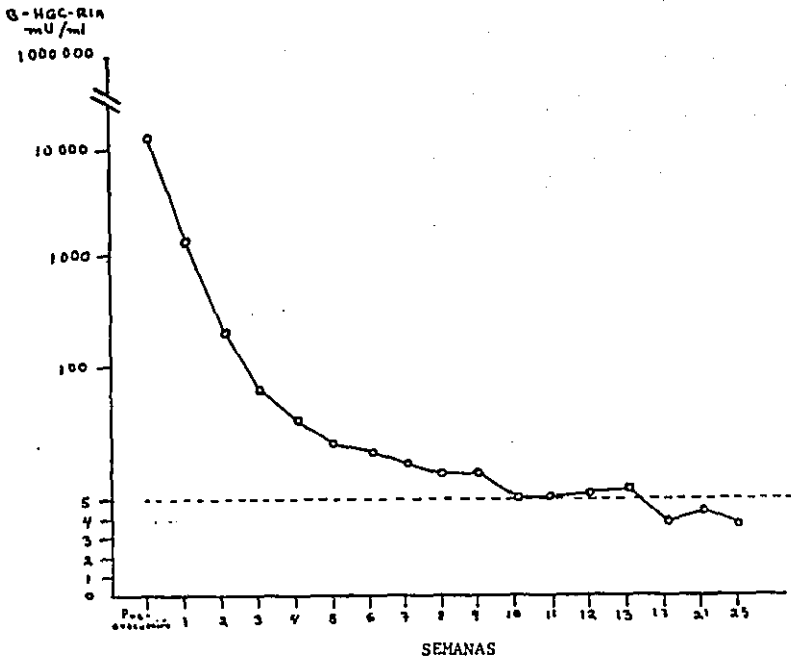


FIGURA NUM. 4 VALORES PROMEDIO DE B- HGC POSTEVACUACION MOLAR.

Anticoncepción. Es conveniente, prescribir un buen método anticonceptivo en las pacientes tras evacuación molar, ya que cualquier aumento en los niveles de HGC sérica serían difíciles de interpretar, en caso de que ocurriera embarazo. Esta protección deberá usarse durante un año, después de remisión completa, luego permitir un nuevo embarazo.

El método anticonceptivo puede ser el que mejor se adapte a la paciente, aunque cabe señalar que el DIU (dispositivo intrauterino), tiene como efecto colateral el producir sangrado uterino anormal, lo que puede presentarse a confusión (24). Los métodos de barrera tienen el inconveniente de ser menos seguros, por lo que se ha optado por los hormonales orales como los más confiables, a pesar de que se les ha atribuido cierta rela-

ción con malignización del trofoblasto. Estudios recientes han venido a derribar esta creencia como se demuestra en el estudio realizado por -- Morrow y cols. (45), quienes concluyen que el uso de anticonceptivos hormonales con contenido estrogénico, inmediatamente después de gestación molar, es una práctica segura y no hay evidencia clínica de que su utilización aumente el riesgo de ocurrencia para mola invasora o coriocarcinoma.

Quimioterapia. Desde que Li, Hertz y Spencer, en 1956, iniciaron el manejo de la NTG con metotrexate (24, 46, 47), se ha considerado a éste como el medicamento de elección. Teóricamente los quimioterápicos deben destruir selectivamente a las células tumorales hasta lograr curación. Como se -- muestra en un estudio reciente, el metotrexate es capaz de inhibir el crecimiento celular en cultivos de trofoblasto normal in vitro a concentraciones 1000 veces mayores de las necesarias para inhibir la síntesis de -- DNA en células cultivadas de coriocarcinoma, (umbral de 10^{-6} mol/L) (48).

La necesidad de quimioterapia para NTG, después de un embarazo molar fué 2 a 3 veces mayor en pacientes a quienes se les realizó inducción médica, -histerectomía o histerotomía, comparadas con aquellas en quienes se utilizó legrado por aspiración o instrumental (49).

Se consideran 5 indicaciones para administrar quimioterapia en NTG Postmolar (44):

CUADRO NUMERO 9

- 1.- Curva de regresión anormal de HGC:
 - A.- Estabilización durante 3 ó más semanas consecutivas.
 - B.- Aumento en los títulos de HGC durante 2 semanas consecutivas.
 - 2.- Presencia de Metástasis.
 - 3.- Diagnóstico Histopatológico de coriocarcinoma.
 - 4.- Hemorragia Uterina Persistente.
 - 5.- Pacientes de Alto riesgo que no pueden ser seguidas.
-

INDICACIONES PARA QUIMIOTERAPIA EN NTG POSTMOLAR

La indicación más frecuente para administrar quimioterapia es la curva de regresión Anormal para HGC. Se consideran anormales 3 patrones:

1) Aumento en las determinaciones, se define como un incremento del doble o más en las concentraciones de HGC, en un período de 2 semanas con determinación cada semana.

2) Estabilización en Meseta de la curva, cuando hay un aumento menor del doble de HGC y no hay disminución numérica en cualquier intervalo de 3 semanas, tomadas en serie semanalmente.

Al observar estabilización o aumento en la curva de regresión de la HGC - debe tomarse una radiografía de tórax, la cual será positiva en un 10 a - 15% de los casos (44), la presencia de metástasis será la indicación de - administrar quimioterapia. Hay que realizar ultrasonido obstétrico, si ya pasaron más de 6 a 8 semanas posteriores a la evacuación molar, para descartar la posibilidad de embarazo.

3) Elevación secundaria (Recurrencia). Cuando los niveles de HGC regresan a la normalidad y posteriormente ocurre elevación de los mismos.

La siguiente figura representa los patrones normal y anormales en la curva de regresión de HGC:

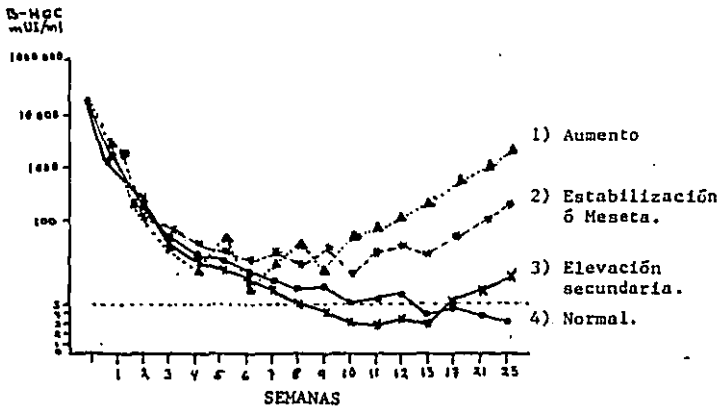


FIGURA NUM. 5 CURVA DE HGC COMPARATIVA CON PATRONES ANORMALES Y NORMAL.

Con el fin de brindar una orientación respecto al tratamiento con quimioterápicos, Bagshawe propuso un esquema de puntuación para valorar el riesgo de presentar NTC Maligna y lo dividió en : Bajo, Medio y Alto riesgo - de acuerdo a la calificación obtenida. De este modo seleccionar el régimen terapéutico requerido por la paciente (50).

En el siguiente cuadro se muestran los parámetros analizados en este esquema:

CUADRO NUMERO 10				
	0	10	20	40
Edad (años)	-39	+39		
Partos Habidos	1, 2, + 4	3 ó 4	A término	
Gestación precedente	Mola	Aborto	A término	
Intervalo entre embarazo precedente y la quimioterapia (meses)	- 4	4 - 7	7 - 12	+ 12
HGC Orina Suero	- 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	+ 10 ⁵
Grupo sanguíneo Mujer- Hombre	A X A X B X AB	O X O A X O	B X AB X	
Número de Metástasis	Ninguna	1-4	4-8	+ 8
Sitio de Metástasis	Negativa	Bazo, Riñón Vagina	Apto. G.Intest. Hígado	Cerebro
Diámetro de masa tumoral	- 3 cm	3 a 5 cm	+ 5 cm	
Infiltración linfocítica	Marcada	Moderada, Desconocida	Escasa	
Estado Inmunitario	Reactivo		No Reactivo	
Quimioterapia previa	No		Si	
Puntuación: Menos de 55 = Bajo Riesgo De 55 a 95 = Medio Riesgo Más de 95 = Alto Riesgo				

INDICE PRONOSTICO SEGUN BAGSHAWE (50)

Para estos grupos Bagshawe propone el siguiente esquema terapéutico:

CUADRO NUMERO 11			
FARMACOS	DOSIS	ADMINISTRACION VIA TIEMPO	
De Bajo Riesgo:			
- Metotrexate	1 mg/Kg	I.M.	Cada 48 hs X 4 Dosis
- Citrovorum	6 mg	I.M.	30 hs después de la administración de MTX
Ciclos repetidos con intervalos de 6 días entre un ciclo y otro.			
De Medio Riesgo:			
- Actinomicina D	10 mcg/Kg/Día Tras 7 a 9 días	I.V.	Durante 5 a 7 días Consecutivos
- Vincristina	20 mcg/Kg	I.V.	Días 1, 3 (5)
- Ciclofosfamida	10 mg/Kg Tras 7 a 9 días	I.V.	Días 1, 3 (5)
- Hidroxiurea	500 mg	V.O.	Cada 12 hs X 4 Dosis
- Metrotexate	1 mg/Kg	I.M.	Días 3, 5, 7, 9
- Citrovorum	6 mg	I.M.	Días 4, 6, 8, 10
- 6 Mercaptopurina	1 mg/Kg		Tres administraciones diarias del día 3 al 9 inclusive
De Alto Riesgo:			
- Hidroxiurea	500 mg	V.O.	Cada 12 hs X 4 Dosis
- Vincristina	1 mg/m ²	I.V.	Día 3
- Metotrexate	100 mg/m ² + 200 mg/m ²	I.V.	Día 3 Infusión Día 3 (mismo día del I.V. de 12 hs bolus)
- Citrovorum	12 mg/m ²	I.M.	Cada 12 hs X 4 Dosis, iniciando 12 hs después del MTX
- Actinomicina D	10 mcg/Kg	I.V.	Días 5, 6, 7
- Ciclofosfamida.	600 mg/m ²	I.V.	Día 5
- Adriamicina	30 mg/m ²	I.V.	Día 10
- Melfalán	6 mg/m ²	I.V.	Día 10
Los ciclos se repiten a intervalos de 9 - 14 días			

ESQUEMA DE BAGSHAWE PARA LOS TUMORES TROFOBlasticOS MALIGNOS (51)

Radioterapia. A pesar de que la NTG es sensible a la radioterapia, se usa con limitación porque produce en los pulmones fibrosis intersticial. Su enfoque terapéutico está dirigido hacia las metástasis hepáticas y cerebrales, siempre en combinación simultánea con quimioterapia (24).

Cirugía. Ha sido desplazada desde la aparición de la quimioterapia. Ya se ha señalado el papel de la histerectomía y sus indicaciones. Cabe subrayar que la manipulación quirúrgica puede causar diseminación de las células malignas. Hertz, 1978, considera algunas situaciones como indicativas de cirugía (24):

- Tratamiento de complicaciones obviamente quirúrgicas, como obstrucción de vías urinarias.
- Descompresión en caso de hipertensión intracraneana.
- Control de hemorragia rebelde.
- Extirpación por histerectomía de focos aislados de enfermedad residual, como nódulos intrauterinos resistentes a quimioterapia.
- Resección de nódulos pulmonares que no responden a quimioterapia.
- Excisión de nódulos vaginales solitarios.

Inmunoterapia. El papel de la terapia no se ha establecido del todo. Existen casos de regresión espontánea de coriocarcinoma. Se presagia un mejor pronóstico cuando el estado inmunológico del huésped es reactivo (24).

Hace falta estudiar más esta cuestión para poder realizar conclusiones al respecto.

NTG MALIGNA.

Si se ha establecido el diagnóstico de NTG Maligna, por una curva de regresión de HGC, anormal, ya sea Estabilización en Meseta o Elevación. Se recomienda hospitalizar a la paciente y efectuar el estudio en serie de los parámetros señalados en el cuadro número 6 más los siguientes:

- Determinación de proteínas totales en suero.
- Colesterol sanguíneo.
- Urocultivo.
- Papanicolaou.
- Tomografía de Tórax si está indicado. TAC de Cerebro.

OPCIONALES:

- Tipo HLA
- Electroencefalograma.
- Arteriografía selectiva.
- Punción lumbar y niveles de HGC en LCR.

Al obtener todos estos parámetros se debe clasificar clínicamente a la paciente según el esquema de Hammond, para individualizar la terapia como se muestra en el siguiente cuadro (1, 2, 11, 52):

CUADRO NUMERO 12

I NTG NO Metastásica.

II NTG Metastásica.

A.- De "Buen Pronóstico" o de "Bajo Riesgo":

- 1.- HGC en orina de 24 hrs. menor de 100 000 UI/l o en suero fracción Beta menor de 40 000 mUI/ml.
- 2.- Síntomas de malignidad presentes durante menos de 4 meses.
- 3.- Metástasis Hepáticas y Cerebrales Ausentes.
- 4.- Sin haber recibido quimioterapia previa.

B.- De "Mal Pronóstico" o de "Alto Riesgo":

- 1.- HGC en orina mayor de 100 000 UI/l o en suero BHGC mayor de 40 000 mUI/ml.
- 2.- Síntomas de Malignidad presentes por más de 4 meses.
- 3.- Metástasis cerebrales y Hepáticas.
- 4.- Embarazo de término previo.
- 5.- Quimioterapia previa.

CLASIFICACION CLINICA DE HAMMOND PARA NTG MALIGNA

NTG NO MESTASTASICA.

Es la forma más común de la enfermedad maligna, por definición la enfermedad se limita al útero y no hay metástasis identificada.

Si se ha excluido la presencia de metástasis por medio de examen físico, -

de estudios de laboratorio y gabinete y con una titulación de HGC menor de 500 mUI/ml, se puede iniciar quimioterapia con un solo agente (52). Si la paridad está satisfecha, la histerectomía es la elección. Con estudios negativos, pero determinación de HGC mayor 500 mUI/ml, se deberá realizar TAC cerebral y TAC o gammagrafía hepática, si son negativos para metástasis el tratamiento es también con agente único (53), si en este grupo el título de HGC es mayor de 5 000 mUI/ml, se prefiere quimioterapia combinada (metotrexate y actinomicina D).

La histerectomía cuando está indicado realizarla, se recomienda iniciar primero quimioterapia con agente único (Actinomicina D 10 a 12 mcg x Kg - I.V. durante 5 días) y al tercer día la intervención quirúrgica, no se han reportado problemas de infección o en la cicatrización de la herida con este procedimiento (1).

El agente único más utilizado es el metotrexate y sólo se evita cuando hay alteraciones en funcionamiento hepático, ya que se metaboliza en hígado (2). Otro agente que también se utiliza con igual efectividad es la actinomicina D, algunos autores le confieren igual toxicidad que el metotrexate (2), pero otros lo prefieren por la comodidad para su aplicación en la paciente.

El tratamiento con agente único (metotrexate) a altas dosis con Citrovorum (antes AC. Folfínico) de rescate, ha empezado a ser tratamiento de elección en pacientes con NTG No Metastásica en muchos centros (1, 2, 47, 48, 54) por su baja toxicidad. Wong y cols. subrayan su preferencia por el corto intervalo que requiere para llevar a la remisión (46) y Berkowitz y cols. tras 10 años de experiencia con esta combinación, lo recomiendan como terapia primaria en NTG (48).

Sung y cols. en un estudio para reevaluar el 5 - Fluorouracilo como agente terapéutico único en la NTG, lograron una remisión de 84.9% en pacientes con molécula invasora y 59.3% en coriocarcinoma. La toxicidad fue moderada y menos frecuente que con 6 - mercaptopurina o metotrexate, ésta con-

sistió en diarrea la cual puede llevar a colitis pseudomembranosa si no se administra apropiadamente (55).

Las opciones Terapeuticas se indican en el siguiente cuadro (1):

CUADRO NUMERO 13

- 1.- Metotrexate 15 a 25 mg I.M. diarios por 5 días.
Monitoreo diario de toxicidad.
Repetir a los 7 ó 9 días, si la toxicidad lo permite.
 - 2.- Actinomicina D 10 a 13 mcg/Kg I.V. diarios por 5 días.
Monitoreo diario de la toxicidad.
Repetir a los 7 ó 9 días, si la toxicidad lo permite.
 - 3.- Metotrexate 1 mg/Kg los días 1, 3, 5 y 7 a las 19:00 horas.
Cytovorun 0.1 mg/Kg I.M. los días 2, 4 6 y 8 a las 19:00 horas.
Monitoreo de la toxicidad diariamente.
Repetir a los 6 ó 7 días dependiendo de la toxicidad.
 - 4.- Limitaciones del tratamiento.
No dar nuevo régimen hasta:
B.H. con Leucocitos mayores de 3 000
Segmentados más de 1 500
Plaquetas más de 100 000
Transaminasas normales.
N. de urea normal.
 - 5.- Todas las pacientes deben seguirse con determinaciones semanales de - HGC.
 - 6.- Continuar el tratamiento hasta lograr tres títulos negativos, consecutivos de HGC.
-

OPCION TERAPEUTICA EN NTG NO METASTASICA

Con el metotrexate pueden ocurrir úlceras orales severas que imposibiliten la vía oral, esto no sucede combinado con cytoovorun (2). El tratamiento - debe continuarse hasta obtener títulos negativos de HGC. La remisión se de fina como TRES títulos CONSECUTIVOS NEGATIVOS de HGC. Se deben realizar de terminaciones semanales de HGC. La radiografía y exámen pélvico repetido - deben realizarse cada 2 semanas.

Al lograr la negativización de los niveles de HGC, se recomienda dar un ci clo más de quimioterapia "para el camino" y las determinaciones de HGC se hacen cada 2 semanas por 3 meses, cada mes por 3 meses, cada 2 meses por 6

meses y cada 6 meses de por vida. Se necesita una buena contracepción por un año después del tratamiento y ulteriormente se permite el embarazo si la paciente lo desea (1, 2).

Si un título de HGC, se eleva o permanece en meseta después de 2 ciclos - de quimioterapia, es necesario utilizar drogas alternas. La evidencia de metástasis hace indicativo el cambio de quimioterapia. El tratamiento de la NTG No Metastásica puede ser exitoso en un 100%, con diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado (1, 2, 52, 56). Lurain y cols. igualmente reportaron resultados excelentes en pacientes con NTG tratadas en el Centro Brewer de Enfermedad Trofoblástica: 100% para NTG No metastásica y 83% para enfermedad metastásica (57).

NTG METASTASICA.

La experiencia inicial con quimioterapia en pacientes con NTG Metastásica ha demostrado que la presencia o ausencia de factores relacionados con la interacción huésped-tumor influye importantemente en el pronóstico. El reconocer a estas pacientes con alto riesgo por fracaso en la quimioterapia con agente único, permite seleccionar pacientes candidatas a quimioterapia combinada agresiva y precoz y radiación adyuvante o cirugía lo que ha resultado en mejorar la supervivencia. Lo contrario en pacientes con menos riesgo, el tratamiento menos agresivo permite una disminución en la toxicidad (52).

Si los primeros estudios de NTG Maligna muestran metástasis, las pacientes son subcategorizadas como de Bueno o Mal Pronóstico según los factores señalados en la clasificación de Hammond.

Hay dos factores que se consideran pronósticos de fracaso a la quimioterapia con agente único: las concentraciones elevadas de HGC y la larga evolución de los síntomas (52, 58).

Desde que se empezó a utilizar la quimioterapia múltiple estos factores se han vuelto menos significativos para predecir el fracaso del tratamien

to.

A pesar de todo, pacientes con NTG que tengan metástasis extensas pero - que inicien tratamiento precoz pueden tener un mejor pronóstico que aquellas con enfermedad de mayor duración y con tumor más pequeño (52).

NTG Metastásica de Buen Pronóstico.

Con un manejo adecuado las pacientes de esta categoría podrían virtualmente ser curadas en un 100% (1).

La mayoría de estas pacientes puede ser tratada con agente único, metotrexate o actinomicina D a dosis similares que para NTG No metastásica (1,2). La función renal, hepática y hematopoyética deben ser valoradas y el nuevo ciclo se administra hasta que la toxicidad lo permita. Los niveles de HGC se valoran, si se negativizan puede administrarse un ciclo más de quimioterapia con metotrexate, pero si los títulos de HGC permanecen en Mesta o se Elevan o aparecen nuevas metástasis, es indicativo de resistencia a la droga y las pacientes son candidatas a tratamiento con actinomicina D. Si la resistencia continúa el multiesquema debe emplearse: metotrexate, actinomicina D y clorambucil (MAC) o el Protocolo Modificado de Bagshawe (PMB) (1,2).

Si no hay evidencia de metástasis y los títulos de HGC continúan altos, - es probable que el sitio de producción sea el útero y puede buscarse con arteriografía pélvica. En pacientes con deseo de procrear, la infusión intra-arterial de citotóxicos, a altas concentraciones está indicada (59).- Si no se desea conservar la fertilidad, la histerectomía total es la elección ya que puede acortar el número total de ciclos de quimioterapia y - los días de hospitalización (1,2).

NTG Metastásica de Mal Pronóstico.

Se ha enfatizado un punto importante en el tratamiento de la NTG, principalmente la NTG Maligna de Alto riesgo, el cual subraya que se debe tener un conocimiento en el comportamiento de la enfermedad y experiencia -

en el manejo de tales pacientes, si no se llenan estos requisitos como te repeuta es mejor enviar a la pacientes a un Centro de Manejo de la NTG (1, 2, 58) y Bagshawe a esta falta de conocimiento en el manejo de NTG, - lo manifiesta como un incuantificable riesgo para la paciente (60).

Las combinaciones intensivas de agentes quimioterápicos, radioterapia y - cirugía pueden ser necesarias para proporcionar un rango de cura de 75% - en estas pacientes (1).

La hospitalización y el tratamiento intensivo está indicado. La mayoría de estas pacientes requieren hospitalización prolongada hasta por varios meses. Pueden tener toxicidad del tratamiento y requerir medidas de sostén y alimentación parenteral.

La presencia de metástasis cerebrales o hepáticas son características de un pronóstico en extremo sombrío. Estas metástasis se asocian con sobrevivida reducida, quizá por resistencia a las drogas y por las complicaciones hemorrágicas que pueden producir la muerte antes de que puedan tratarse - adecuadamente. Ben Ayed y cols., en un estudio comprobaron que la existencia de metástasis extrapulmonares y extrapélvicas con niveles de HGC mayores de 200 000 mUI/ml son de peor pronóstico (61).

La NTG metastásica cuyo tratamiento previo con quimioterapia ha fracasado también empeora el pronóstico en dichas pacientes.

La respuesta a la quimioterapia combinada es difícil ya que a menudo hay resistencia a las drogas y la toxicidad se acumula, la médula ósea puede estar deprimida lo que limita la terapia. En ocasiones puede haber resistencia anatómica del tumor por encontrarse en sitios donde los quimioterápicos actúan poco debido a cicatrización y fibrosis (52).

El antecedente de gestación a término previa puede influir en un retraso diagnóstico ya que muchos síntomas pueden estar enmascarados por el embarazo o acaso no se sospeche en ellos (52).

Las alteraciones de la respuesta del huésped inducidas por el embarazo - pueden favorecer la malignidad (52).

Con frecuencia las pacientes incluidas en esta categoría se presentan re firiendo síntomas iniciales de metástasis a distancia como: hemoptisis o hemorragia cerebral.

La valoración clínica se realiza incluyendo todos los estudios referidos en el cuadro número 6 más los adicionales para NTG Maligna.

La exploración física puede proporcionar información valiosa en NTG maligna. El examen neurológico es necesario para detectar los cambios en la - función neurológica durante el tratamiento de la NTG Metastásica en el ce rebro. Aunque en algunas ocasiones de metástasis ocultas en cerebro este examen no revela cambios importantes (52).

La exploración pulmonar en sí puede no revelar metástasis, pero por rayos X, detectarse ya que los pulmones son el sitio más común de metástasis en NGT Maligna y deben investigarse sistemáticamente en una mujer joven, y - requerir una biopsia transparietal por aspiración o por broncoscopía de - fibra óptica, pero se debe ser cauteloso con este procedimiento por la -- tendencia hemorrágica de la lesión (62).

En general hasta un 80% de las pacientes con NTG, tienen metástasis pulmo nares y la mayoría se detecta con radiografía de tórax. Las micrometástasis se identifican con TAC en las circunstancias indicadas.

Las metástasis hepáticas raramente se diagnostican por las pruebas de fun ción hepática. Entonces se deben realizar rastreos hepáticos.

La pielografía intravenosa es de utilidad para visualizar los uréteres en caso de cirugía pélvica electiva. El contraste intravenoso puede interferir con la TAC del hígado o cerebro por lo que debe programarse por separado (52). Pero según reportes este método no es lo suficientemente sensi

ble y específico para detectar metástasis renales por lo que se recomienda otros métodos de rastreo renal (63).

La arteriografía se utiliza en forma opcional, no obstante se han reportado resultados falsos positivos y falsos negativos.

El estudio de HGC en suero y LCR es de utilidad en pacientes con resistencia a la quimioterapia o en quienes se demuestra enfermedad residual por niveles aumentados de HGC pero no se ha localizado el sitio de enfermedad (52). Aunado a esto se recomienda la TAC. También se sugiere la descompresión quirúrgica intracraneal si la presión endocraneal está elevada, se considera el uso de radiación como temporalmente efectiva par los depósitos cerebrales y la quimioterapia sistémica con agentes múltiples como auxiliares valiosos en el tratamiento de la enfermedad cerebral (64).

Recientemente se ha descrito el rastreo con anticuerpos marcados para la HGC, en pacientes con resistencia a la quimioterapia y el uso de anticuerpos marcados para HGC o para antígenos HLA sin embargo aún no se puede opinar adecuadamente por ser ésta técnica demasiado nueva para sacar conclusiones (52).

Algunos autores aconsejan la laparoscopia para delimitar la extensión de la NTG pélvica y abdominal pero no se justifica como procedimiento de rutina (52).

La clave del tratamiento en NTG de mal pronóstico es la quimioterapia combinada y agresiva agregando irradiación o cirugía si está indicado (52).

A principios de 1969, en estas pacientes se estableció la quimioterapia triple (1, 2, 52). Originalmente fué propuesto por Li para pacientes con coriocarcinoma testicular y ulteriormente se adaptó como terapia secundaria en NTG. Posteriormente Hammond y col. demostraron su mayor utilidad como terapia inicial preferible al agente único en pacientes de mal pronóstico (52). Se han obtenido rangos de remisión completa a largo plazo

de 66 a 80% con este régimen. La toxicidad es considerable. Este esquema incluye metotrexate, actinomicina D y clorambucil o ciclofosfamida.

A continuación se muestra el esquema terapéutico MAC (1, 52):

CUADRO NUMERO 14

Metotrexate	12 a 15 mg I.M.
Actinomicina D	8 a 10 mcg/kg
Clorambucil	0.2 mg/Kg (8 a 10 mg V.O.) δ
Ciclofosfamida	3-5 mg/Kg (200-250 mg I.V.)

Monitoreo diario de toxicidad
Repetir el ciclo siguiente si la toxicidad lo permite (generalmente en 9 a 14 días).

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA TRIPLE (MAC)

Lurain y Brewer utilizaron metotrexate, actinomicina D y ciclofosfamida - como terapia inicial en pacientes con NTG metastásica de alto riesgo y no encontraron diferencias importantes en los porcentajes de curabilidad (65).

Berkowitz, Goldstein y Berntein utilizaron la quimioterapia Triple Modificada (MAC III) en el manejo inicial de pacientes con NTG Metastásica de - Alto riesgo, ésta incluye: Metotrexate y factor Citrovorum, actinomicina D y ciclofosfamida. Los resultados fueron buenos, concluyendo que es un - régimen afectivo como alternativa de tratamiento (66).

El Protocolo Modificado de Bagshawe fué originalmente descrito como CHAMO MA. Después fué modificado por Surwit y cols. reduciendo el tamaño del ciclo de tratamiento y aumentando la cantidad de actinomicina D. Comienza - con hidroxiurea, restablecedor del ciclo celular, enseguida vincristina, - inhibidor del huso mitótico. Contiene además la modificación del MAC III ya que se agrega factor Citrovorum de rescate para disminuir la toxicidad del metotrexate a altas dosis. La adriamicina y el melfalón se adminis--tran el último día de cada ciclo de tratamiento (52).

Wong, Choo y Ma, en su experiencia encontraron una alta efectividad con toxicidad aceptable en el protocolo modificado de Bagshawe administrando a pacientes con NTG de alto riesgo y resistencia al metotrexate (67).

CUADRO NUMERO 15

1o	Día :	Hidroxiurea	500 mg V.O.	a las 6, 12, 18 y 24 Hs.
		Actinomicina D	0.2 mg I.V.	
2o	Día :	Vincristina	1 mg/m ² I.V.	a las 7 Hs.
		Metotrexate	100 mg/m ² I.V.	a las 19 Hs.
		Metotrexate	200 mg/m ² en infusión	
		Actinomicina D	0.2 mg I.V.	
3o	Día :	Actinomicina D	0.2 mg I.V.	a las 7 Hs.
		Cytosán	500 mg/m ² I.V.	
		Citovorom	14 mg I.M.	
4o	Día :	Citovorom	14 mg I.M.	a la 1, 7, 13 y 19 Hs.
		Actinomicina D	0.5 mg I.V.	a las 19 Hs.
5o	Día :	Citovorom	14 mg I.M.	a la 1 Hs.
		Actinomicina D	0.5 mg I.V.	a las 19 Hs.
6o y 7o	Día	No dar tratamiento		
8o	Día :	Cytosán	500 mg/m ²	
		Adriamicina	30 mg/m ² I.V.	

PROTOCOLO MODIFICADO DE BAGSHAWE (PMB)

Los ciclos de tratamiento se repiten tan pronto la toxicidad lo permita, generalmente en 10 ó 12 días. Si hay toxicidad profunda, reducir la dosis de todos los agentes en un 25% (1, 52).

Adicionalmente, pacientes seleccionadas pueden ser tratadas con Vinblastina y Actinomicina D, la Vinblastina 2 a 3 mg Intradérmica por 3 días y actinomicina D a 0.5 mg I.V. durante 5 días con ciclos repetidos cada 2 a 3 semanas dependiendo de la toxicidad. El uso de Vinblastina, Cis-plastino y Bleomicina en combinación similar a las utilizadas para tumores testiculares se ha visto con buen éxito temprano, pero no tanto a largo plazo (52).

CUADRO NUMERO 16

DROGA	DOSIS	INTERVALO
Vinblastina	0.2 mg/Kg I.V.	Días 1 y 2
Bleomicina	30 unidades I.V.	C/sem/12
Cis-platino	20 mg/m ² /Día I.V.	Días 1, 2, 3, 4, 5.

QUIMIOTERAPIA VBP PARA NTG DE MAL PRONOSTICO

Se repite el ciclo cada 3 semanas durante 3 ó 4 ciclos (11).

Los parámetros hematológicos y hepáticos deben monitorizarse. Se debe aplazar el siguiente ciclo, con excepción en la terapia de salvamento en NTG recurrente o resistente a las drogas, si los leucocitos son menores 3 000, los neutrófilos menos de 1 500 por mm³, si las plaquetas son menos de 100 000 por mm³ o las enzimas hepáticas, están muy elevadas (52). La respuesta al tratamiento se sigue con títulos de HGC semanalmente y valoración continua de las metástasis con estudios radiológicos y exploración.

Se debe cambiar la quimioterapia si el título de HGC no ha disminuido en un 25% después de un ciclo de tratamiento o cuando la toxicidad no permita una dosis y frecuencia adecuadas (52).

Las pacientes con metástasis cerebrales y hepáticas presentan problemas especiales. En ellas la radioterapia adyuvante debe ser utilizada para el tratamiento inicial. Se inicia con irradiación a todo el cerebro con 2000 a 3000 rads en total simultáneamente con la quimioterapia durante 10 días. Esto estabiliza los signos y síntomas neurológicos para poder continuar la quimioterapia. Además disminuye la vascularización tumoral evitando las complicaciones como la hemorragia. La dexametasona y manitol están indicados si hay edema cerebral durante el tratamiento. Los anticonvulsivos previenen los ataques. En ocasiones se requerirá la craneotomía. Con todos estos procedimientos se ha logrado una supervivencia del 40 al 50% en pacientes con NTG metastásica a cerebro. Cuando las metástasis cerebrales aparecen durante la quimioterapia el pronóstico es peor que si se hubieran presentado al inicio (52). Bagshawe recomienda el metotrexato por

vía intratecal, algunos autores no lo creen necesario (1, 2, 52).

Las metástasis hepáticas se tratan con irradiación de toda la glándula a dosis de 2 000 rads fraccionadas, durante 10 días. La dosis es menor que la requerida por el tumor pero disminuye la tendencia hemorrágica de las metástasis hepáticas durante la quimioterapia. No obstante, algunos terapeutas no la utilizan a menos que exista la hemorragia, otros aconsejan ocluir la arteria hepática por ligadura o embolización (52).

En relación al fracaso de la quimioterapia en NTG Metastásica, Lurain y cols. señalaron tres factores importantes:

- 1.- Enfermedad extensa.
- 2.- Tratamiento inicial inadecuado.
- 3.- Fracaso por utilización de un sólo protocolo en enfermedad avanzada (2).

El manejo integral de NTG Maligna requiere mediciones semanales de HGC. Una vez obtenida la remisión se deben dar 2 ó 3 ciclos más de tratamiento para mejorar los cambios de remisión sostenida (1, 2, 52). Posteriormente las determinaciones de HGC son cada 2 semanas por 3 meses, cada 2 meses por 6 meses y cada 6 meses de por vida. La contracepción es imperativa y el embarazo si es deseado se puede permitir después de un año en remisión completa (1, 2, 52).

Un manejo agresivo también podría incluir extirpación quirúrgica de metástasis accesibles y ocasionalmente irradiación de metástasis pequeñas. La perfusión arterial localizada de metástasis aisladas puede ser de beneficio en casos seleccionados. Si la procreación no se desea, la histerectomía puede ser necesaria para erradicar enfermedad persistente (1).

Tratamiento de Salvamento en NTG Maligna.

La presencia de resistencia a los quimioterápicos en el tratamiento de NTG origina gran cantidad de problemas al clínico.

Tales pacientes tienen disminuidas las reservas nutricionales, toxicidad acumulada en la médula ósea y enfermedad resistente anatómicamente.

La quimioterapia previa debe evaluarse para seleccionar agentes y protocolos más factibles de respuesta por la NTG resistente. El factor limitante en el tratamiento de estas pacientes es la toxicidad. El fracaso en la respuesta puede deberse tanto a resistencia como retraso en la administración de un nuevo ciclo.

El protocolo modificado de Bagshawe ha aportado la mayor experiencia como quimioterapia de salvamento en dichas pacientes. Bagshawe (52) ha informado que tanto el cis-platino como el VP 16-213 (etopósido) son activos individualmente en el tratamiento de NTG, y el etopósido tiene actividad sólo o en combinación. A pesar de ello se requiere mayor estudio de este agente (52).

RECURRENCIA.

En pacientes con enfermedad inicial avanzada hay mayor probabilidad de desarrollar recurrencia. Especialmente en NTG Metastásica de Buen y Mal Pronóstico. Es por ello que la quimioterapia subsecuente después del tratamiento normal de HGC, se da como medida de precaución con el fin de disminuir la posibilidad de recurrencia. Es de extrema importancia que una vez que la paciente ha obtenido la remisión, el PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO se lleve a cabo estrictamente (2), ya que se ha descrito aparición de NTG Maligna después de 17 años del antecedente de embarazo (1). Aunque lo común es que la recurrencia cuando aparece se presenta en los primeros meses después de terminado el tratamiento. Se debe llevar a la paciente a remisión completa y después de ello continuar con el protocolo de SEGUIMIENTO igual que para los demás casos de NTG.

TRATAMIENTO DEL PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO.

Por el limitado conocimiento en cuanto al comportamiento de este tumor, sólo se justifican recomendaciones temporales para el tratamiento de la paciente. Si no desea conservar la fertilidad, la histerectomía total se

ría la opción ya que permite un estudio adecuado de la extensión total de la lesión y una valoración confiable de la actividad mitótica y de otras características histológicas que tienen valor pronóstico.

Se debe realizar un monitoreo de los niveles de HGC y LPH.

Si la paciente desea procrear más hijos, es recomendable la terapia conservadora, sólo si el tumor no tiene características microscópicas que indiquen alto riesgo de conducta maligna y si la paciente puede ser seguida.

Combinaciones de drogas han sido útiles otras no. Todavía queda la cuestión si la quimioterapia será más efectiva en pacientes con menos cantidad de tumor residual o recurrente, o su utilidad será mejor como tratamiento adyuvante después de histerectomía, para pacientes con tumores poco diferenciados, aparentemente confinados al útero (29).

Hopkins y cols (34), basados en su experiencia han propuesto un Protocolo de Tratamiento relacionado al índice mitótico o evidencia de enfermedad metastásica, como sigue:

CUADRO NUMERO 17

A todas las pacientes:

- Buscar metástasis con Radiografía de tórax, TAC de cabeza, abdomen y pelvis.
- B.H. Completa. Pruebas de Función hepática y renal.
- Determinaciones de HGC y LPH.
- Semanalmente títulos de HGC o de LPH hasta negativizarse, posteriormente cada mes durante un año.

En tumores con mitosis menor de 5/10 Campos de Alto poder. Sin Metástasis. Con deseo de preservar la fertilidad:

- Un ciclo del PMB.
- Si los marcadores tumorales se estabilizan en Meseta o se elevan, repetir PMB, realizar histerectomía total abdominal con SOB y linfadenectomía.

Si la Fertilidad no es deseada:

- Un ciclo de PMB, HTA con SOB y Linfadenectomía.
- Si los marcadores tumorales permanecen en Meseta o se Elevan, continuar con el PMB y repetir los estudios en busca de metástasis.

En tumores con más de 5 mitosis por 10 Campos de Alto Poder o presencia - de Metástasis:

- PMB, HTA C/SOB y Linfadenectomía.
- Continuar el PMB hasta que los títulos de los marcadores sean negativos.
- Radiación pélvica si la enfermedad residual está confinada a la pelvis.
- Planear quimioterapia alternativa.

ESQUEMA DE MANEJO SUGERIDO PARA PSEUDOTUMOR TROFOBLASTICO (HOPKINS Y COLS)

X .- COMPLICACIONES DE NTG.

Estas incluyen las causadas por el tumor en sí y las originadas por las - metástasis, con sintomatología según el sitio de implantación. Además de las provocadas por el tratamiento.

El uso de agentes quimioterápicos potentes podría llevar a complicaciones por lo que es esencial un vigoroso sostén. Con el protocolo de agentes - múltiples, son comunes la agranulocitopenia y trombocitopenia severa y ne cesitar la paciente la administración de antibióticos, un tratamiento in mediato para choque séptico y en ocasiones requerir transfusión de células blancas. La trombocitopenia también puede ser un grave problema y necesit-tarse la transfusión plaquetaria para prevenir una hemorragia importante (1).

La depresión de la médula ósea se puede preveer en más del 25% de las pa- cientes tratadas en forma agresiva por NTG Metastásica de Mal Pronóstico.

Se han producido muertes hasta en un 25% por complicaciones de toxicidad en la quimioterapia agresiva en pacientes que desarrollaron enfermedad re sistente (52).

CUADRO NUMERO 18

MOLA HIDATIDIFORME.

- Sínd. de hiperestimulación ovárica con o sin choque, ascitis, peritonitis.
- Perforación uterina iatrógena con hematoma o hemoperitoneo.
- Pulmón de choque.
- Coagulación Intravascular Diseminada.

NTG MALIGNA.

⊕ Supresión Medular.

Agranulocitopenia.

Trombocitopenia.

Anemia.

⊕ Sepsis e Infecciones debidas a supresión medular.

⊕ Sangrado de las Metástasis.

Enfermedad Vasculard cerebral.

Intrahepático

Intratorácico o pulmonar.

Gastrointestinal.

Intraoperitoneal.

Retroperitoneal.

Pleurodinia.

⊕ Complicaciones del SNC

Crisis convulsivas

Edema cerebral

Necrosis postirradiación.

Neuropatías.

Parálisis por metástasis espinal

⊕ Gastrointestinales.

Náuseas, vómitos.

Estomatitis, mucositis.

Ileo.

Obstrucción Intestinal lo cual puede producir:

Perforación espontánea del apéndice cecal (68).

CUADRO NUMERO 18

- Hepatitis.
 - & Malnutrición severa.
 - & Genitourinarias.
 - Deshidratación.
 - Cistitis.
 - Nefritis.
 - & Serositis.
 - & Dermatológicas.
 - Erupciones.
 - Alopecia.
 - Fotosensibilidad.
 - & Coagulación Intravascular Diseminada.
 - & Fístulas Arterio-venosas con gasto alto.
 - & Complicaciones Yatrógenas quirúrgicas y no quirúrgicas.
 - Perforación uterina con hematoma o hemoperitoneo.
 - & Fracturas patológicas (raras)
-

COMPLICACIONES EN NTG (1, 52).

Las pacientes que están en quimioterapia intensiva a largo plazo, son consumidas nutricionalmente y requieren alimentación parenteral total para mantener peso y asistencia en una condición global óptima. Después de 2 ó 3 ciclos de quimioterapia se debe realizar una evaluación nutricional con recuento total de linfocitos y determinación de proteínas séricas. Cuando éstas indiquen depleción nutricional, es necesario un sostén adicional. Este debe efectuarse con sonda de nasogastrostomía, pero a menudo la nutrición parenteral es necesaria (1).

XI .- REPRODUCCION DESPUES DE NTG.

Las pacientes con diagnóstico de NTG tienden a una remisión completa de los niveles de HCG, con diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y seguimiento metódico.

Por fortuna, la NTG es sensible a la quimioterapia, aún con metástasis extensas y si la paciente lo desea puede conservar la fertilidad.

Embarazo después de una Gestación Molar.

En un trabajo realizado por Ho, Wong y Ma (69), mostraron que después de estudiar a pacientes con mola parcial y completa, para observar el regreso de la ovulación después de evacuar una mola hidatidiforme encontraron: que el primer ciclo menstrual fué ovulatorio en un 29.9% y anovulatorio - en 53.7%, en un 16.4% la ovulación fué incierta. No hubo diferencia entre pacientes con mola parcial y mola completa. Sin embargo, sí se encontró - relación en pacientes con quistes tecalutefínicos en quienes la ovulación fué menor que para las que no los tenían. Los niveles séricos de BHGC antes de la evacuación fueron más bajos en las pacientes que ovularon en el primer ciclo. El resto de las pacientes ovularon cuando los niveles de - BHGC alcanzaron 10 mUI/ml.

Además, Goldstein y cols. (70) en otro estudio señalaron que las pacientes con embarazo molar pueden esperar una función reproductiva normal. El riesgo de prematuridad, óbitos, abortos espontáneos o malformaciones congénitas no es mayor que para el resto de la población general (71).

Embarazos Molares de Repetición.

La paciente que ha tenido un embarazo molar, tiene mayores probabilidades de presentar otro, en embarazos subsecuentes (70). La frecuencia de embarazo molar de repetición en el Centro de Nueva Inglaterra fué 10 veces ma yor que para la población general. En las pacientes con embarazo molar - sucesivo se observó un riesgo aumentado de NTG persistente.

En Israel la incidencia de embarazo molar recurrente fué de 1:50 y en el Centro Brewer de Chicago: 1:66 (70).

Existe un caso reportado por Nor-Joseph y cols. (72), de una paciente con embarazo molar de repetición tras la administración de inductores de la -

ovulación (Pergonal y clomifeno) a las dosis usuales para el tratamiento de esterilidad, la paciente era nulípara, había concebido 7 veces, las cuatro primeras gestaciones culminaron en aborto espontáneo del primer trimestre, el resto (3) fueron embarazos molares repetidos aproximadamente después de un año de remisión de los títulos de HGC, después del último embarazo molar hubo asociación con NTG persistente y requirió quimioterapia con metotrexate, se llevó a remisión y permaneció así durante un año. No está bien aclarado el papel de los inductores de ovulación como causantes de esta repetición en los embarazos molares, pero creemos que no hay relación en ello sino más bien características propias de la paciente -- con tendencia a desarrollar la NTG.

No obstante, las pacientes en esta situación pueden a la larga lograr un embarazo normal, pero también puede esperarse en ellas el desarrollo de un coriocarcinoma tras un embarazo no molar.

Embarazo Después de NTG Persistente.

Algunos Centros Internacionales de reconocida capacidad en el tratamiento de NTG señalan que las pacientes que han sido tratadas adecuadamente con quimioterapia y cuya respuesta haya sido exitosa, pueden tener una función reproductora normal en un futuro. El uso de quimioterapia en este tipo de pacientes no afecta la fertilidad subsiguiente (73) o al producto según lo indican algunos estudios.

Así mismo se ha comprobado, que la frecuencia de malformaciones congénitas en el producto no está aumentada (70).

Está demostrado que el metotrexate induce aberraciones cromosómicas en la fase preovulatoria de la oogénesis en Ratón. Por lo que es conveniente el uso de una contracepción efectiva durante el seguimiento. La quimioterapia sólo afecta los ovocitos que están activos en los folículos en desarrollo (70).

Embarazos Subsecuentes y Manejo.

Es imperativo el control prenatal. Se debe tener en mente que después de que una paciente ha presentado una NTG, el riesgo para desarrollar una recurrencia está aumentado y la aparición de signos y síntomas sospechosos justifican una meticulosa investigación mediante ultrasonido pélvico y los demás parámetros, disponibles por medio de auxiliares diagnósticos.

Se recomienda también que las placentas o restos de abortos en embarazos ulteriores sean sometidos a estudios histopatológicos completos para un diagnóstico precoz.

Es necesario obtener la determinación de HGC, seis semanas después de la terminación de cualquier embarazo para detectar un posible coriocarcinoma postparto.

El método de conclusión de un parto se elige en base a los criterios obstétricos habituales (70).

CONCLUSIONES.

- Existe una alta incidencia de NTG en la población socioeconómicamente pobre.
- Todas las pacientes en edad reproductiva tienen un riesgo elevado de presentarla.
- Existen factores personales y familiares de riesgo.
- Aún no está clara la importancia de factores de riesgo en relación a grupos sanguíneos.
- La teoría citogenética parece ser la explicación más lógica en la aparición de Mola Parcial y Completa.
- En 50% de los casos el Coriocarcinoma seguirá a una Mola y el resto a un embarazo normal, aborto o embarazo ectópico.
- El 80% de los casos de NTG Benigna tendrán remisión postevacuación.
- El pronóstico incluye factores de riesgo como niveles de HGC, tamaño uterino y presencia de quistes tekaluteínicos.
- El ultrasonido constituye la base del diagnóstico como método de gabinete en la NTG.

- La cuantificación de HGC es ideal con el método de RIA.
- La Quimioterapia es la pauta en el tratamiento de la NTG Metastásica, y en forma secundaria el tratamiento quirúrgico y/o la radiación.
- Se deben monitorizar los Índices hematológicos y hepáticos durante la quimioterapia.
- La NTG No Metastásica y aún la Metastásica de Buen Pronóstico pueden tener un rango de curabilidad de hasta un 100%.
- La Fertilidad después de una NTG no parece estar afectada.
- Es necesario un conocimiento en el comportamiento y manejo de esta entidad, de lo contrario se debe remitir a la paciente a Centros especializados.

PARTE II

NEOPLASIA TROFOBlastica
GESTACIONAL EN EL HOSPITAL
GENERAL " DR. MIGUEL SILVA "
DE MORELIA, MICH.

AUTORES: DRA. NATIVIDAD IMELDA GARCIA GARCIA

DR. MARIO TRIGUEROS VELAZQUEZ

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTACIONAL EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DE MORELIA, MICH.

AUTORES: Dra. Natividad Imelda García García.
Dr. Mario Trigueros Velázquez (Asesor).

SERVICIO DE GINECOOBSTETRICIA.

INTRODUCCION.

Según reportes recientes de la literatura (6) existe una alta incidencia de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) en México.

Y como hasta la fecha no se ha realizado un estudio que determine la frecuencia de esta entidad en nuestro medio, en donde manejamos un gran volumen de pacientes, esto es debido a que se trata de un Hospital de concentración que absorbe pacientes procedentes del estado de Michoacán, parte de los estados de Guanajuato, Jalisco y Guerrero; la característica común que comparten estas pacientes es que provienen de un medio socioeconómico pobre, lo que se traduce en una alimentación deficiente y falta de recursos económicos para adquirir medicamentos de costo elevado, lo que limita su tratamiento; además el hecho de ser foráneas dificulta su seguimiento ya que la mayoría no acuden a control en la consulta externa y consecuentemente se reducen las posibilidades de cura en tales pacientes, esto es serio, si tomamos en cuenta que esta enfermedad tiene un 100% de curabilidad en sus formas benigna, maligna no metastásica y maligna metastásica de bajo riesgo.

Por todo lo anterior decidimos realizar un estudio retrospectivo con seguimiento de la casuística y realizar una colección de variables epidemiológicas diagnósticas, terapéuticas y contribuir con algunas consideraciones y sugerencias para mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

OBJETIVOS:

1^o Determinar la frecuencia de NTG en la población de ingreso a ginecoobstetricia en sus formas tanto benigna como maligna.

- 2^a Conocer la morbi-mortalidad en este tipo de pacientes y valorar los resultados en cuanto a evolución clínica, eficacia diagnóstica, medidas terapéuticas y seguimiento de los casos en cada grupo analizado por año.
- 3^a Proporcionar información actualizada sobre este tema, que motive a promover campañas educativas sobre esta patología, al personal médico, paramédico, de trabajo social y, a las mismas pacientes para lograr un manejo óptimo.

MATERIAL Y METODOS:

- Se revisaron los libros del control de ingreso de pacientes al servicio de ginecoobstetricia durante el período del 1 de Enero de 1983 al 31 de Agosto de 1987, y se recolectaron los casos catalogados como NTG en cualquiera de sus variantes.
- Se confirmó el diagnóstico de acuerdo al reporte histopatológico archivado en el Departamento de Anatomía Patológica.
- Se determinaron variables epidemiológicas como: edad, grupo sanguíneo y factor rh; antecedentes familiares, personales, ginecoobstétricos y de NTG previa; nivel socioeconómico; edad gestacional, intervalo de la evolución de la enfermedad al diagnóstico; relación del tamaño uterino con la edad gestacional; hallazgos en cuanto a estudios de laboratorio y gabinete, procedimientos terapéuticos empleados; resultados del seguimiento.
- Se analizaron 42 expedientes únicamente, ya que 9 se extraviaron y un caso se descartó por falta de confirmación diagnóstica histopatológica.
- Se efectuó revisión bibliográfica actualizada relacionada al tema.

RESULTADOS:

La prevalencia de la NTG encontrada en la muestra de estudio se describe en la gráfica número 1.

Para cuestión de frecuencia se tomó el número real de casos ya que hubo -- confirmación histopatológica del diagnóstico aún cuando no se encontraron algunos expedientes.

La relación del porcentaje y proporción de nacidos vivos con NTG, se muestra en el siguiente cuadro:

CUADRO NUMERO 19				
AÑO	NUM. CASOS DE NTG.	NACIDOS VIVOS	PORCENTAJE	PROPORCION NTG/N.V.
1983	7	1869	0.374%	1: 267
1984	9	2096	0.429%	1: 232
1985	11	2067	0.435%	1: 187
1986	11	2521	0.476%	1: 229
1987 -	<u>13</u>	<u>1606</u>	<u>0.809%</u>	<u>1: 123</u>
TOTALES	51	10159	0.5020	1: 199

PORCENTAJE Y PROPORCION DE NTG / NACIDOS VIVOS

La frecuencia por cada 10 000 nacidos vivos se estima en la gráfica número 2.

De acuerdo a la variedad histológica se obtuvo el resultado esquematizado - en la gráfica número 3.

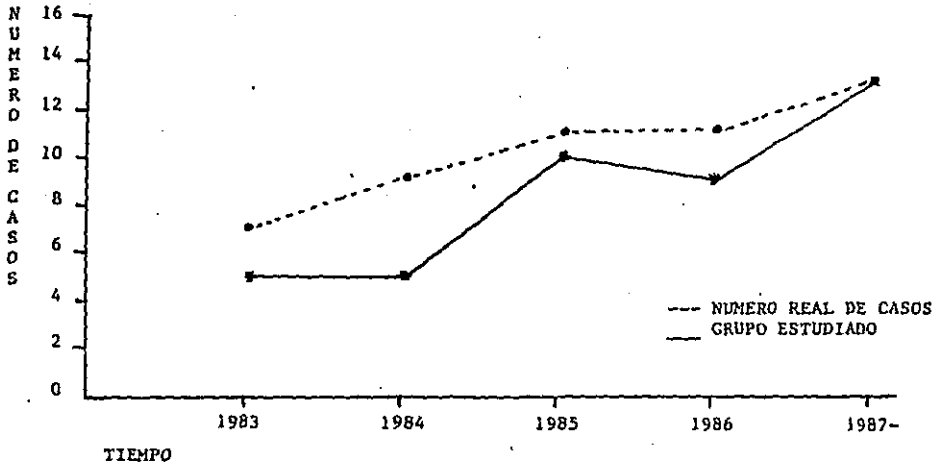
Curiosamente no se detectaron casos de NTG Maligna durante los años de 1983 y 1984, quizá porque entonces no se enviaron las muestras obtenidas de la grado uterino a estudio anatomopatológico.

El número total de NTG Maligna se observa en la gráfica número 4.

Afortunadamente se encontraron pocos casos de NTG Metastásica de Alto riesgo y el número mayor de casos fue NTG Maligna No Metastásica un caso de coriocarcinoma confinado al útero, incluido en esta última categoría.

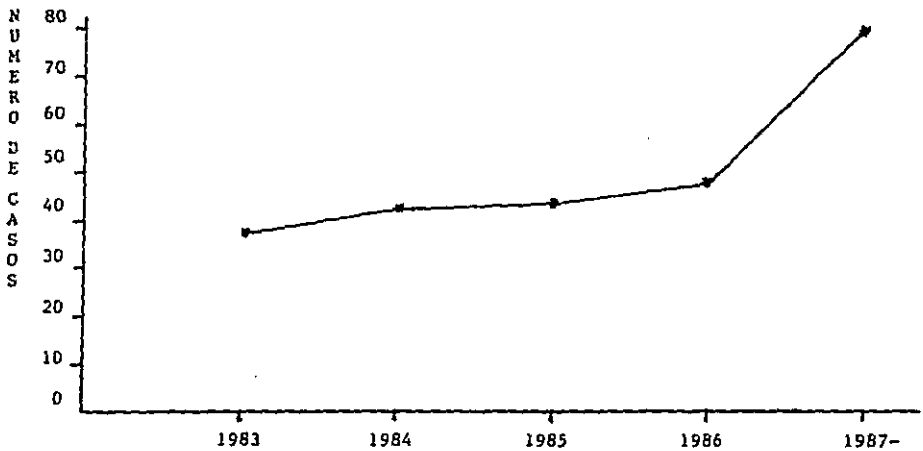
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA NUMERO 1



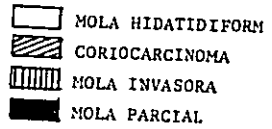
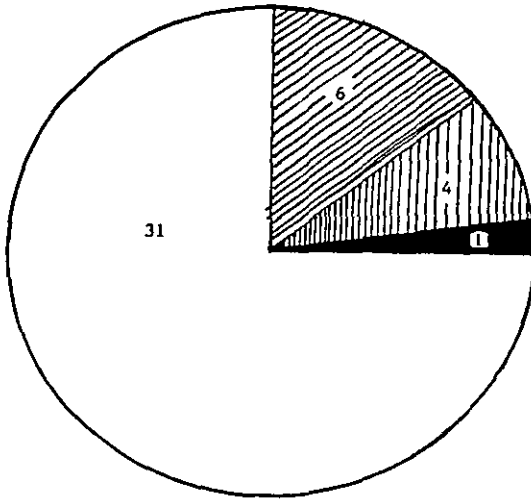
FRECUENCIA POR AÑO DE NTG.

GRAFICA NUMERO 2



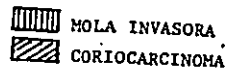
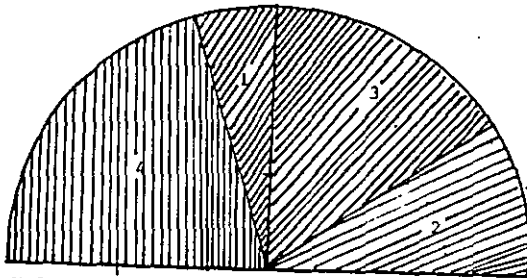
FRECUENCIA DE NTG POR CADA 10 000 NACIDOS VIVOS.

GRAFICA NUMERO 3



VARIEDAD HISTOLOGICA

GRAFICA NUMERO 4



NTG NO METASTASICA.

(4+1)

NTG METASTASICA DE BAJO RIESGO.

(3)

NTG METASTASICA DE ALTO RIESGO.

(2)

FRECUENCIA DE NTG MALIGNA.

EDAD.- Se encontró una mínima de 17 y máxima de 52 años, tal y como se describe en la literatura, la mayor aparición de NTG en los grupos de edad menores de 20 años y en los mayores de 40 años. La gráfica número 5 muestra la frecuencia global de NTG por grupos de edad.

En la gráfica número 6 se relaciona el número de casos de NTG con la variedad histológica y por grupos de edad.

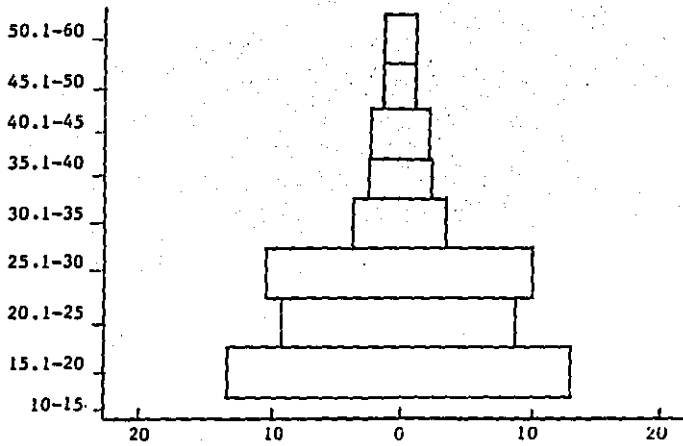
GRUPO SANGUINEO Y FACTOR RH.- No comprobamos una asociación de NTG Maligna con el grupo sanguíneo "B" y "AB", ya que en un sólo caso de coriocarcinoma se encontró tipo sanguíneo "B" como se ilustra en la gráfica número 7.

ANTECEDENTES FAMILIARES.- De importancia únicamente se observaron cinco casos relacionados con Diabetes Mellitus en familiares directos y oncológicos en 3 casos: cáncer cervicouterino, cáncer mamario y tumor uterino respectivamente.

ANTECEDENTES PERSONALES.- En cinco pacientes existió el antecedente de NTG previa, todas ellas con diagnóstico de NTG Maligna al reingreso. El lapso de tiempo de aparición de la enfermedad al diagnóstico, fluctuó entre 15 días y un año. Un caso de NTG Metastásica de Mal pronóstico en estado crítico fué dada de alta voluntaria y trasladada a un hospital de tercer nivel donde falleció finalmente debido a la gran diseminación metastásica; otro caso de NTG Metastásica de Mal pronóstico solicitó también su alta voluntaria e ignoramos el desenlace de su enfermedad; un caso de NTG Metastásica de buen pronóstico fué llevada a remisión completa; los otros dos casos categorizados como NTG Persistente, una de ellas adquirió remisión completa y la otra no volvió a control subsecuente.

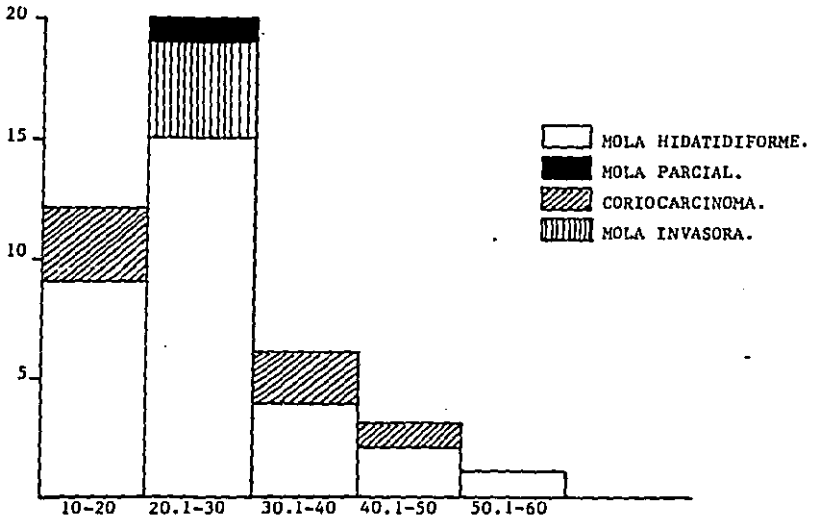
ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS.- No se atribuyó influencia alguna de estos factores sobre NTG. La menarca de aparición entre los 10 y 16 años, en dos expedientes faltó el dato de inicio de la menarca. El inicio de vida sexual activa fué desde los 11 años hasta los 25 años de edad, agrupándose la mayoría a los 18 años. La gestación varió desde primíparas hasta grandes múltiplas (XVII Gestas). El número de abortos fué desde nulo hasta 4 consec

GRAFICA NUMERO 5



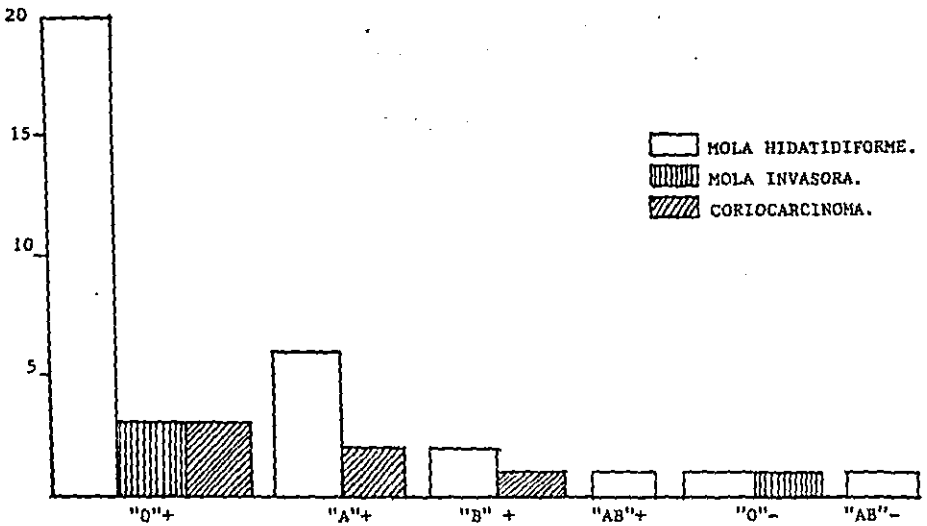
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD.

GRAFICA NUMERO 6



RELACION EDAD/TIPO HISTOLOGICO

GRAFICA NUMERO 7



TIPO HISTOLOGICO/GRUPO SANGUINEO.

tivos, no se obtuvo el dato de la edad gestacional a la que ocurrieron.

INTERVALO DEL ULTIMO EVENTO GESTACIONAL.- El lapso de tiempo del último embarazo a la aparición de NTG actual no se logró determinar debido a - que el dato no se encontró asentado en la mayoría de los expedientes, - así como tampoco el número de parejas sexuales de la paciente ni la uti lización de algún método contraceptivo.

EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO.- Osciló entre 8 semanas a 24 meses (ver gráfica Num. 8).

EDAD GESTACIONAL.- Se determinó en base al último período menstrual, -- con variación de 8.3 a 33.6 semanas. Un caso de coriocarcinoma con ante cedentes de NTG dos años antes, se ignora a que edad gestacional se rea lizó el diagnóstico, la fecha exacta de la evacuación del embarazo molar y si se llevó a cabo estudio histopatológico ya que esto ocurrió a nivel particular. (ver gráfica Num. 9).

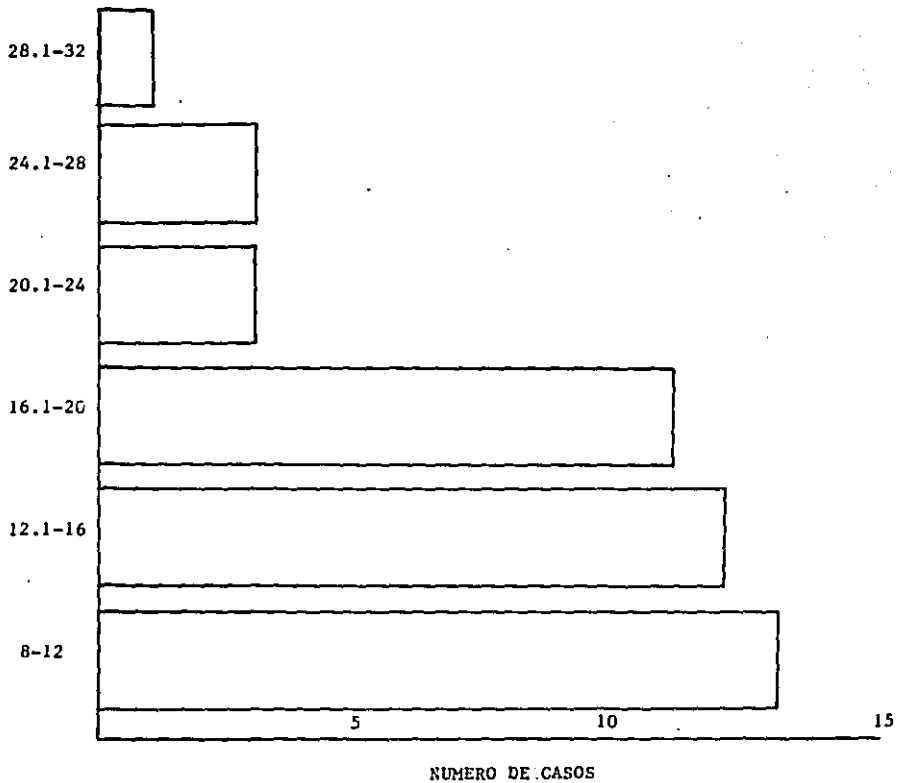
TAMAÑO UTERINO.- En relación con la edad gestacional, en una mayoría se encontró más grande para la edad gestacional, y acorde o de tamaño menor en proporción inversa a la usual, el porcentaje se observa en la gráfica Num. 10.

TITULOS DE HGC.- Las cifras fueron muy variables, en un rango desde 896 UI/l mínima y 448 000 UI/l máxima. Los casos de NTG Maligna alcanzaron - los títulos demostrados en la gráfica número 11. Cabe subrayar el hecho de que la cuantificación de esta hormona no se efectuó en 10 casos in- cluyendo 3 de NTG Maligna.

Además el método utilizado para la medición fué el inmunológico, y no - el ideal como lo es el radioinmunoanálisis para la fracción Beta de la -- HGC en suero, desgraciadamente aún no se introduzca este método en el la boratorio de nuestro Hospital.

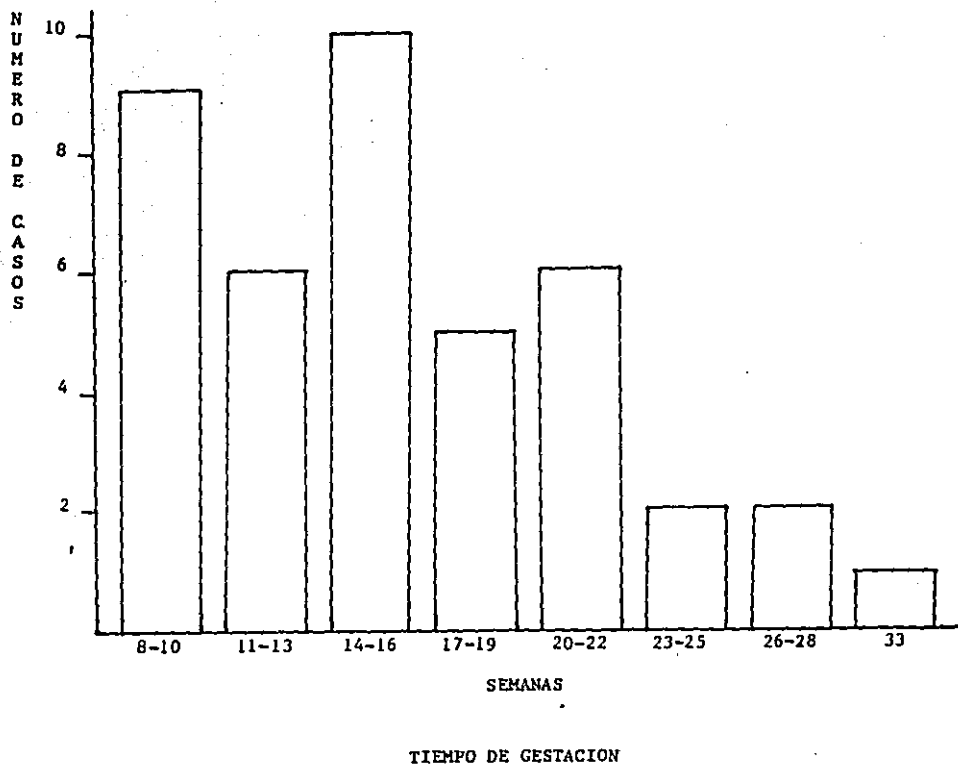
SEMANAS

GRAFICA NUMERO 8

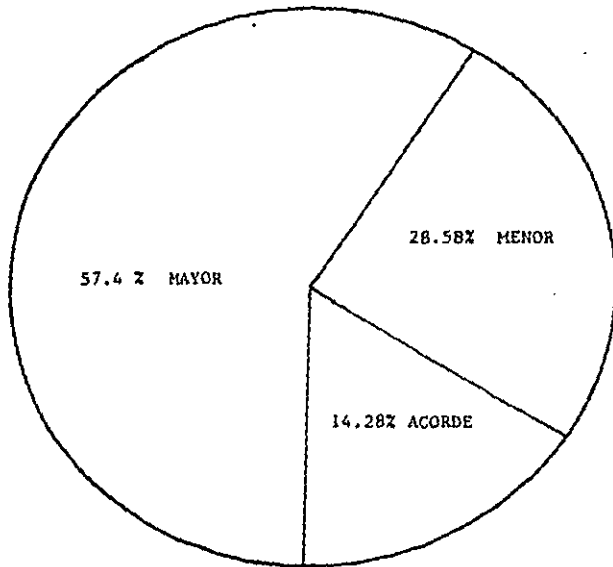


TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO

GRAFICA NUMERO 9



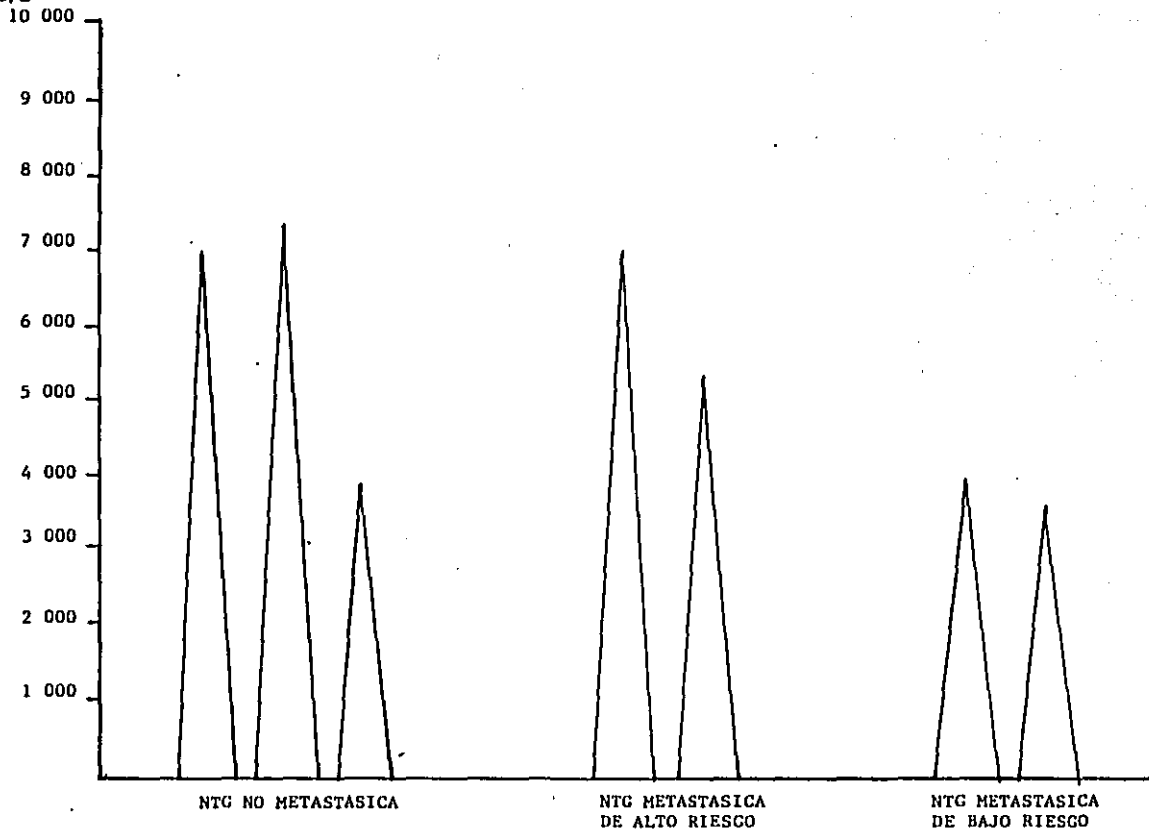
GRAFICA NUMERO 10



TAMAÑO UTERINO EN RELACION A EDAD GESTACIONAL.

HGC
UI/L

GRAFICA NUMERO 11



NTG NO METASTASICA

NTG METASTASICA
DE ALTO RIESGO

NTG METASTASICA
DE BAJO RIESGO

TITULO DE HGC/NTG MALIGNA

QUISTES TECALUTEINICOS.- Se observaron en 8 pacientes: un caso de NTG Metastásica de Mal pronóstico con cifras de HGC de 7 168 UI/ml, un caso de NTG - Maligna No metastásica con cifras de 7.0 UI/ml de HGC; un caso de Mola Invasora con títulos de HGC de 7.0 UI/ml; un caso de NTG Persistente con cifras - de 39.5 UI/ml; cuatro casos de Mola hidatidiforme con quistes unilaterales de 3 X 4 cm. y cifras respectivas de HGC de 14 UI/ml, una determinación cualitativa positiva, un caso sin determinación se ignora la causa y por último un caso de quistes grandes bilaterales en una paciente traída de otro estado que había sido atendida en clínica particular por evacuación de embarazo molar, llegó en estado grave con datos de abdomen agudo y el antecedente de haber sido transfundida sin previas pruebas de compatibilidad, nose le realizó cuantificación de HGC por el estado crítico de la paciente, no permitió un estudio adecuado ya que desarrolló necrosis tubular renal e insuficiencia renal aguda y falleció en pocas horas.

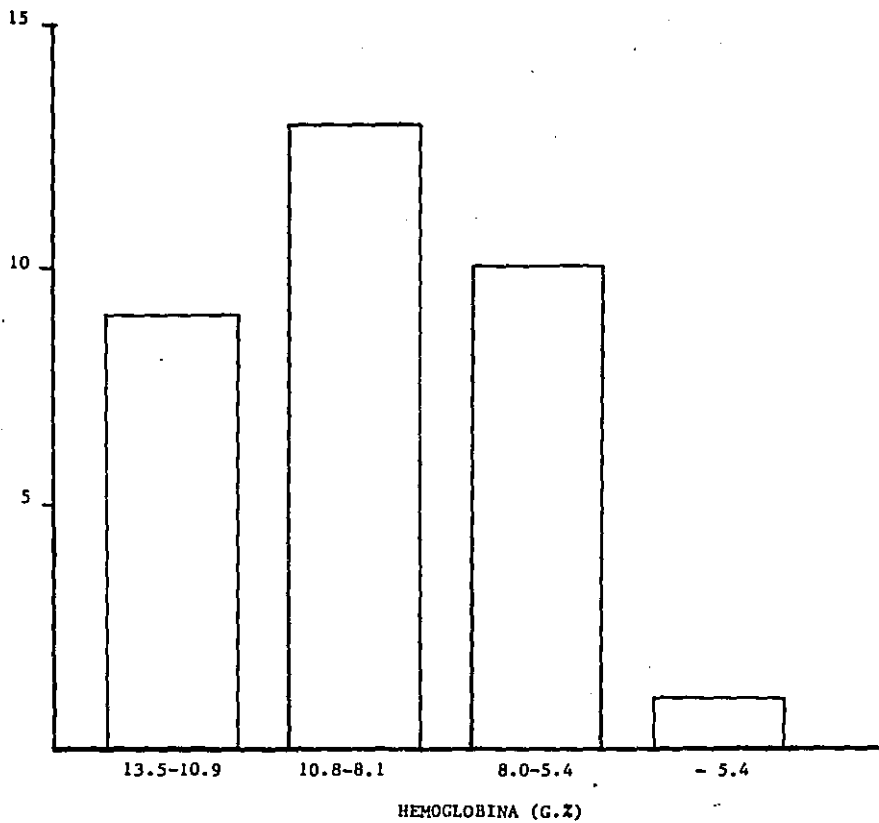
ESTUDIOS DE LABORATORIO.- La anemia se presentó casi como regla general, -- las cifras de hemoglobina fluctuaron de 4.5 g % hasta 14 g %, ésta última - en sólo dos casos. En 7 expedientes no existió el reporte de la B.H. y en - 20 casos no hubo otros estudios realizados. Los grados de anemia en asociación a NTG se pueden ver en la gráfica número 12.

RADIOGRAFIA DE TORAX.- Fué tomada en 22 pacientes únicamente. En 18 pacientes la imagen fué normal, en tres había evidencia de metástasis correspondientes a diagnóstico de coriocarcinoma, en una paciente había datos de derrame pleural de diferente etiología, una paciente con NTG Persistente tenía reporte de tele de tórax normal.

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA.- Se realizaron en 4 pacientes cuyos diagnósticos correspondían a tres casos de coriocarcinoma y uno de mola invasora. Sólo en un caso de NTG Metastásica de Mal pronóstico resultaron alteradas.

ULTRASONOGRAFIA PELVICA.- Fué efectuada en 15 pacientes; en 13 casos el -- diagnóstico de embarazo fué confirmado por este método, en 6 pacientes se detectó la presencia de quistes tecalutefínicos.

GRAFICA NUMERO 12



INTENSIDAD DE ANEMIA EN ASOCIACION A NTG.

ULTRASONIDO HEPATICO.- Realizado a 4 pacientes: una con diagnóstico de Mola hidatidiforme y tres de coriocarcinoma, no se descubrieron metástasis hepáticas en ninguna de las pacientes.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA.- Fue necesario realizarla en un caso de Mola Invasora por presencia de crisis convulsivas en la paciente, se descartaron las metástasis, las crisis convulsivas resultaron de otra etiología. A una paciente con NTG Metastásica de Mal Pronóstico se le realizó TAC pélvica y pulmonar la cual evidenció lesiones metastásicas en ambos pulmones, útero y vagina.

PROCEDIMIENTOS TERAPEUTICOS.- En el mayor número de casos la evacuación del embarazo molar se llevó a efecto por medio del Legrado Uterino Instrumental solo en un caso de Mola Invasora se presentó como complicación la perforación uterina durante el procedimiento, ameritando Laparatomía exploradora.- Trece casos requirieron inducción previa del aborto molar, por medio de infusión intravenosa con oxitocina, en ninguno de estos casos se presentaron complicaciones de ninguna índole.

LAPARATOMIA EXPLORADORA.- Se llevó a cabo en 5 pacientes, a quienes se les realizó Histerectomía Total Abdominal (HTA), en un caso de Mola hidatidiforme la paciente de 52 años de edad, se le realizó HTA en bloque con la mola "in situ" y salpingooforectomía bilateral (SOB), se recuperó y se encuentra sana. Un caso de Mola hidatidiforme que ingresó con datos de abdomen agudo referida de clínica particular con antecedente de evacuación de embarazo molar y transfusión sanguínea múltiple sin previas pruebas cruzadas, al ingresar a esta institución fué sometida a laparatomía exploradora e HTA con SOB, sin embargo falleció horas más tarde por insuficiencia renal aguda. Otro caso de Mola hidatidiforme en paciente joven, quien aceptó HTA sin SOB por paridad satisfecha; el caso de Mola Invasora que se complicó con perforación uterina tenía afección de ovarios y fué necesario realizarle HTA con SOB, y por último un caso de coriocarcinoma metastásico de alto riesgo, requirió un ciclo de quimioterapia previa a base de metotrexate, se le efectuó HTA con SO Unilateral, actualmente la paciente se encuentra en remisión

y con seguimiento adecuado, al igual que el caso de Mola Invasora quien es está recibiendo terapia hormonal sustitutiva.

QUIMIOTERAPIA.- Se administró a 5 pacientes con diagnóstico de NTG Maligna todas recibieron monodroga (metotrexate), a las dosis convencionales, - sólo en un caso se redujo la dosis por toxicidad leve, a pesar de ello la paciente logró remisión completa. Un caso de NTG Persistente no metastásica, recibió tres ciclos de quimioterapia, se indicó iniciar el siguiente ciclo pero la paciente desertó por falta de recursos económicos.

COMPLICACIONES.- Se presentaron en pocos casos: perforación uterina secundaria a LUI, en el caso de Mola invasora; el caso de insuficiencia renal - aguda por transfusión sanguínea incompatible extrahospitalaria con resultado fatal, y las complicaciones secundarias a toxicidad por la quimioterapia las cuales fueron: mucositis leve a moderada, leucopenia y agranulocitosis moderada que no requirió retrasar el siguiente ciclo de tratamiento.

CONTROL DE LA FERTILIDAD Y SEGUIMIENTO.- Se llevó a cabo adecuadamente en tres pacientes con diagnóstico de Mola hidatidiforme durante un año, mediante la prescripción de hormonales orales, los títulos de HGC declinaron en el tiempo que comúnmente tienden a hacerlo. Una paciente joven a la - cual le realizaron HTA sin SOB, no requirió contracepción obviamente pero llevó control de los títulos de HGC durante un año. Dos pacientes más: una NTG Metastásica de Mal pronóstico y otra con NTG Maligna No Metastásica - fueron llevadas a remisión completa después HTA, han recibido los ciclos - de quimioterapia requeridos (5 en total) y continúan en control de las - concentraciones de HGC, según el protocolo para esta enfermedad, hasta la fecha. Una paciente con NTG Maligna No Metastásica, suspendió los hormonales orales por iniciativa propia, nueve meses después del quinto ciclo de quimioterapia con metotrexate y concibió un embarazo cuyo curso fué normal y culminó en un parto eutócico, con producto de término y sano.

COMENTARIO.

Hemos comprobado que la frecuencia de NTG, sigue siendo alta en nuestro me

dio, y que las variables epidemiológicas estudiadas no difieren en gran manera a las descritas en la literatura. La relación de malignidad con los grupos sanguíneos "B" y "AB", no se comprobó debido a la falta del dato -- del grupo sanguíneo en algunos expedientes y por ende imposibilidad para establecer una relación porcentual de los grupos sanguíneos en la población obstétrica, y poder tener la proporción real de cada grupo sanguíneo existente en la totalidad de nuestras pacientes. En cuanto a la edad, la mayoría de los casos se agrupó entre los 21 y 30 años, siguiendo en frecuencia el grupo de menos de 20 años. Los casos de malignidad se engloban en un -- rango de edad de los 18 años hasta los 40 años. No encontramos correlación entre los antecedentes familiares y NTG. Los antecedentes ginecoobstétricos no aportaron participación de NTG, salvo el antecedente de NTG previa el cual se observó estrechamente relacionado en 5 casos de NTG Maligna, -- confirmado el hecho de que en la mayoría de los casos la NTG Maligna es -- precedida por un embarazo molar.

El tamaño uterino se encontró mayor para la edad gestacional correspondiente en un gran número de casos tal como se describe en la literatura.

Los títulos de HGC no se encontraron en cantidades excesivamente elevadas en los casos de NTG Maligna como esperaríamos encontrarlos.

Respecto a los estudios de laboratorio, se evidenció la presencia del re-
porte de la B.H. en la mayoría de los casos, excepto en 7; nueve casos sin siquiera determinación de HGC y en casi la mitad de los expedientes (20 -
casos), ausencia de otros estudios de laboratorio tales como: química sanguínea, examen general de orina, etc.

Estudios de laboratorio complementarios como la teleradiografía de tórax, -
ultrasonografía pélvica y TAC, comprobaron su utilidad. En un 31% de los ca-
sos el diagnóstico de embarazo molar fué realizado o confirmado por ultra-
sonido.

Los procedimientos terapéuticos empleados han resultado ser efectivos, con

un mínimo de complicaciones.

La quimioterapia se ha administrado con buenos resultados en las pacientes que así lo han requerido, con toxicidad manifiesta en grados leves. Siempre se ha presentado la dificultad para obtener el quimioterápico por falta de recursos económicos de la paciente, obstáculo enorme, difícil de vencer y causa principal de la deserción de dichas pacientes, lo que imposibilita el llevarlas a remisión completa de su enfermedad o detectar patrones anormales en la curva de regresión de la HGC oportunamente, otra causa es la ignorancia de las pacientes con respecto a la evolución y curso final de la enfermedad.

El control de la fertilidad es incierto ya que aún cuando se prescriben anticonceptivos es imposible comprobar si la paciente los utiliza ya que la gran mayoría no acude a control ulterior.

A las pacientes captadas en el último año con diagnóstico de NTG, se les ha realizado un procedimiento terapéutico adecuado y hasta la fecha continúan su estudio con control periódico de los niveles de HGC. Se ha constatado en base a las observaciones efectuadas, que el mejor conocimiento en el comportamiento de esta patología redundará en una mejor atención para tales pacientes como se ha evaluado en la experiencia de nuestra institución a lo largo de los últimos cuatro años y cómo la evolución en el manejo se ha optimizado en el último año.

Sin embargo, la labor médica no concluye su función aún en este campo, si no que es necesario implementar un protocolo accesible que permita una mayor utilización de recursos y que contribuya a lograr:

- a) Detección de pacientes con riesgo de presentar NTG en alguna de sus formas malignas.
- b) El diagnóstico temprano de la NTG Maligna y su tratamiento y seguimiento adecuado para obtener cura en la mayor parte de los casos con los recursos disponibles.

- c) Hacer las especificaciones necesarias para el SEGUIMIENTO y CONTROL de las pacientes, contando con la ayuda y colaboración de departamentos como: Trabajo Social y Promotoras Voluntarias.
- d) Adquirir información actualizada en los adelantos recientes que se logren sobre este tema.
- e) Fomentar la enseñanza y difusión de la NTG en el Hospital y fuera del mismo.
- f) Proponernos a corto plazo, realizar trabajos de investigación clínica.
- g) Tratar en forma multidisciplinaria a nuestras pacientes para lograr éxito.
- h) Conminar a cuanto personal se encuentre involucrado en el manejo de estas pacientes para que cada quien tome su parte de responsabilidad y en forma entusiasta colabore en el tratamiento de este tipo de pacientes para que se cumpla el adagio de que "la NTG es la más curable de las neoplasias ginecológicas".

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pilch Y: Surgical oncology San Diego Cal. E.U.: Mc Graw-Hill book company 1984: 844-57.
- 2.- DiSaia P, Creasman WT: Clinical gynecologic oncology 2da. ed. St. Louis, Missouri: The C.V. Mosby company, 1984:192-213.
- 3.- De Alvarez R: Texto de ginecología México, D.F.: La Prensa médica, 1984: 342-56.
- 4.- Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA: Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation AM J Obstet Gynecol 1986; 154: 906-9.
- 5.- Buckley JD: Epidemiología del embarazo molar y del coriocarcinoma Clin Obstet Gynecol 1984: 1: 199-206.
- 6.- Zarafin G AJ y cols. : Frecuencia y control terapéutico de la enfermedad trofoblástica gestacional Cine Obst.Mex. 1986: 34: 8-11.
- 7.- Grimes DA: Epidemiology of gestational trophoblastic disease AM J Obstet Gynecol 1984; 150; 3: 309-18.
- 8.- Messerli ML, Lilienfeld AM, Parmley T, Woodruff JD y Rosenheim NB: Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia AM J Obstet - Gynecol 1985; 153: 294-300.
- 9.- Coppleson M: Gynecologic oncology.New York: Ed. Churchill Livingstone, 1981; 2: 745-72.
- 10.- La Vecchia C, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Fasoli M, Fava Ili G y cols.: Age of parents and risk of gestational trophoblastic disease Obstet Gynecol Surv 1984; 73: 254-5.
- 11.- Benson R: Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétrico México, D.F.: El Manual moderno, 1986; 717-26.

- 12.- Novak ER, Woodruff JD: Patología Ginecológica y obstétrica 8a. - Ed, Buenos Aires, Argentina: Edit. Panamericana, 1982: 657-94.
- 13.- Szulman AE, Surti U: Síndrome de gestación molar parcial y comple
ta Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 223-37.
- 14.- Vejerslev LO, Fisher RA, Surti U y Walke N: Hidatidiform mole: -
cytogenetically unusual cases and their implications for the pre
sent classification AM J Obstet Gynecol 1987; 157: 180-4.
- 15.- Vejerslev LO, Dueholm M, Nielsen FH: Hidatidiform mole: cytogene
tic marker analysis in twin gestation AM J Obstet Gynecol 1986;
155: 614-17.
- 16.- Ho PC, Lawton JW, Wong LC, Ma HK: T- cell subsets and natural ki
ller cell activity in patients with gestational trophoblastic -
neoplasia AM J Obstet Gynecol 1986; 155: 330-4.
- 17.- Berkowitz RS, Umpierre SA, Johnson PM, Mc Intyre JA, Anderson DJ: Expression of trophoblastic-leukocyte common antigens and placen
tal-type alkaline phosphatase in complete molar pregnancy AM J -
Obstet Gynecol 1986; 155: 443-6.
- 18.- Berkowitz RS, Alexander NJ, Goldstein DP, Anderson DJ: Reactivi
ty of anti-human sperm monoclonal antibodies with normal placen
ta, hidatidiform mole, and gestational choriocarcinoma Gynecol -
Oncol 1985; 22: 334-40.
- 19.- Berkowitz RS, Dubey DP, Goldstein DP, Anderson DJ: Localization
of transferrin receptor in the chorionic villi of complete molar
pregnancy AM J Obstet Gynecol 1985; 151: 128-9.
- 20.- Vargas LE, Cano CE, Vázquez-Matute L, Aldana A, Santini AJ: Sub
unidad Beta de la gonadotropina coriónica en el control de la en
fermedad trofoblástica benigna Gine Obst Méx. 1982; 50:4-7.

- 21.- Kabawat SE, Mostoufi-Zadeh M, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bhan AK: Implantation site in complete molar pregnancy: A study of immunologically competent cells with monoclonal antibodies - AM J Obstet Gynecol 1985; 152: 97-9.
- 22.- Driscoll SG: Neoplasia trofoblástica gestacional: Consideraciones clínico-patológicas y quirúrgicas Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 209-22.
- 23.- Doorems H: Tratamiento no quirúrgico de las enfermedades malignas Antillas Holandesas, La Haya: El Manual moderno, 1982; 5: 154-69.
- 24.- Ratnam SS, Ilancheran A: Disease of the trophoblast Clin Obstet -- Gynaecol 1982; 9(3): 539-64.
- 25.- Crooij MJ, Van Der Harten JJ, Puyenbroek JI, Van Geijn HP, Arts NF: A partial hydatidiform mole, dispersed throughout the placenta, -- coexisting with a normal living fetus Br J Obstet Gynaecol 1985; - 92: 104-6.
- 26.- Honoré LH: Recurrent partial hydatidiform mole: report of a case - AM J Obstet Gynecol 1987; 156: 922-4.
- 27.- Yuen BH: Differing concentrations of human chorionic gonadotropin and prolactin in the cyst fluid of hydatidiform mole and in amniotic fluid AM J Obstet Gynecol 1987; 156:400-2.
- 28.- Kaplan SS, Szulman AE, Surti U: Effect of hydatidiform molar vesicular fluid on blood coagulation AM J Obstet Gynecol 1985; 153: -- 703-7.
- 29.- Young RH, Scully RE: Tumor trofoblástico placentario: estado actual Clin Obstet Gynecol 1984; 1:323-34.

- 30.- Nagelberg SB, Rosen SW: Clinical and laboratory investigation of a virilized woman with placental- site trophoblastic tumor Obstet Gynecol 1985; 65: 527-34.
- 31.- Berger G, Verbaere J, Feroldi J: Placental- site trophoblastic tumor of the uterus; an ultrastructural and immunohistochemical - study ultrastruct Pathol 1984; 6: 291-94.
- 32.- Kohorn EI: Embarazo molar: presentación y diagnóstico Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 235-47.
- 33.- Daldas GE, Hurlimann J y cols.: Placental- site trophoblastic tumor (trophoblastic pseudotumor) of the uterus with metastases and fatal outcome. Clinical and autopsy observations of a case AM J - Surg Pathol 1983; 7(5): 483-86.
- 34.- Hopkins M, Nuñez C, Murphy JR, Wentz WB: Malignant placental- site trophoblastic tumor Obstet Gynecol 1985; 66: 95-100.
- 35.- O'Brien Tj: Monitorización d la enfermedad trofoblástica Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 313-22.
- 36.- Amiel JL, Droz JP, Ben Ayed F: Choriogonadotropic hormone and placental tumors Ann Endocrinol 1984; 45 (4-5): 231-3.
- 37.- Szymendera JJ, Ploch E, Zalucka K, Sikorowa L, Kaminska JA, Gadok A: Gestational trophoblastic disease: the ratio of choriogonadotropin to specific pregnancy protein, HGC/SP-1, provides useful diagnostic and prognostic evidence Gynecol Oncol 1986; 23:149-59.
- 38.- Seki K, Vesato T, Kato K: Serum relaxin in patients with invasive mole, choriocarcinoma and persistent trophoblastic disease Endocrinol Jpn 1986; 33(5): 727-33.

- 39.- Whal RL, Khazaeli MB, Lo Buelio AF, Patilio RA, Tuscan MJ, Beier-waltes WH: Radioimmunosciintigraphic detection of occult gestatio-nal choriocarcinoma AM J Obstet Gynecol 1987; 156: 108-11.
- 40.- Twiggs LB: Complicaciones no neoplásicas del embarazo molar Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 259-72.
- 41.- Amir SM, Osathanondh R, Berkowitz RS, Goldstein DP: Human chorio nic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidi-form mole AM J Obstet Gynecol 1984; 150:723-24.
- 42.- Schlaerth JB: Metodología de la interrupción del embarazo molar Clin Obstet Gynecol 1984; 1:249-57.
- 43.- Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura y cols.: Gestational trophoblas tic disease in woman aged 50 or more Gynecol Oncol 1985; 20 (1): 53-61.
- 44.- Morrow CP: Enfermedad trofoblástica postmolar: diagnóstico, pro-nóstico y tratamiento Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 273-86.
- 45.- Morrow P, Nakamura R, Schlaert J, Gaddis O, Eddy G: The influen-ce of oral contraceptives on the postmolar human chorionic gona-dotropin regression curve AM J Obstet Gynecol 1985; 151: 906-14.
- 46.- Wong LC, Choo YC, Ma HK: Methotrexate with citrovorum factor res-cue in gestational trophoblastic disease AM J Obstet Gynecol 1985; 152: 59-62.
- 47.- Berkowitz RS, Goldstein DP, Barnstein MR: Ten years experience - with methotrexate and folic acid as primary therapy for gesta-tional trophoblastic disease Gynecol Oncol 1986; 23: 111-18.

- 48.- Sand PK, Stubblefield PA, Ory SJ: Methotrexate inhibition of normal trophoblasts in vitro AM J Obstet Gynecol 1986; 155: 324- 9.
- 49.- Stone M, Bagshawe KD: An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hvdatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy Br J Obstet Gynaecol 1979; 86 - (10): 782- 92.
- 50.- Bonadonna G, Robustelli G: Manual de oncología médica Barcelona, España: Masson, S.A., 1983: 637- 40.
- 51.- Bagshawe KD: Le neoplasie dell' apparato genitale femminile CEA, Milán, 1979: 389- 95.
- 52.- Hammond CB, Soper JT: Neoplasia trofoblástica gestacional metastásica de mal pronóstico Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 297-311.
- 53.- Mellier G, Dargent D: The management of a molar pregnancy Rev Fr Gynecol Obstet 1985; 80(7): 565- 71.
- 54.- Hansen LA, Clayton BD: Treatment of gestational trophoblastic tumors Drug Intell Clin Pharm 1984; 18(7-8): 569- 76.
- 55.- Sung HG, Wu PC, Yang HY: Reevaluation of 5-fluoruracil as a single therapeutic agent for gestational trophoblastic neoplasms AM J Obstet Gynecol 1984; 150 (1): 69- 75.
- 56.- Mc Donald TW, Ruffolo EH: Modern management of gestational trophoblastic disease Obstet Gynecol Surv 1983; 38(2): 67- 83.
- 57.- Laurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B: Gestational trophoblastic disease: treatment results at the Brewer Trophoblastic - Disease Center Obstet Gynecol 1982; 60(3): 354- 60.

- 58.- Gordon AN, Garshenson DM, Copeland LJ, Saul PB, Kavanagh JJ, Edwards CL: High-risk metastatic gestational trophoblastic disease Obstet Gynecol 1985; 65: 550-56.
- 59.- Goldman JA, Peleg D, Agmon M, Shapiro G: Arteriography and chemotherapy in localized trophoblastic disease. by means of local -- (pelvic) intraarterial infusion Acta Obstet Gynecol Scand 1979; 58(4): 415- 16.
- 60.- Bagshawe KD: Treatment of hig-risk choriocarcinoma J Reprod Med 1984; 29 (11): 813- 20.
- 61.- Ben Ayed F, Bellet D, Badri N, Spielmann M, Droz JP, Tursz T, -- Amiel JL: Factors of servity in placental choriocarcinoma J Gynecol Obstet Biol Reprod 1982; 11(4): 487- 9.
- 62.- Guerin JC, Touraine R, Biron P, Pasquier J: Pulmonary metastases of a placental choriocarcinoma Rev Mal Respir 1986; 3(4): 201-6.
- 63.- Smith EB, Dunnick NR, Nelson P y cols.: Renal metastases of malignant gestational trophoblastic disease: the use of intravenous - urography in staging Gynecol Oncol 1985; 20 (3): 317- 24.
- 64.- Kanazawa K, Takeuchi S: Clinical analisis of intracranial metastases in gestational choriocarcinoma: a series of 15 cases Aust NZJ Obstet Gynaecol 1985; 25(1): 16-22.
- 65.- Lurain JR, Brewer JI: Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin D, and cyclophosphamide chemotherapy Obstet Gynecol 1985; 65(6): 830- 36.
- 66.- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR: Modified triple chemotherapy in the management of high-risk metastatic gestational - trophoblastic tumors Gynecol Oncol 1984; 19(2): 173- 81.

- 67.- Wong LC, Choo YC, Ma HK: Modified Bagshawe's regimen in high-risk gestational trophoblastic disease Gynecol Oncol 1986; 23: 87- 93.
- 68.- Bandy LC, Clarke- Pearson DL, Hammond CB: Pseudoobstruction of - the colon complicating choriocarcinoma Gynecol Oncol 1985; 20(3): 402- 07.
- 69.- Ho PC, Wong LC, Ma KH: Return of ovulation after evacuation of hydatidiform moles AM J Obstet Gynecol 1985; 153: 638-42.
- 70.- Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR: Reproducción tras embarazo molar y tumores trofoblasticos gestacionales Clin Obstet Gynecol 1984; 1: 287- 95.
- 71.- Flichi O, Tadjerouni A, Rodyn C: The reproductive function following a hydatidiform mole J Gynecol Obstet Biol Reprod 1984; 13 - (1): 67- 76.
- 72.- Mor-Joseph S, Anteby SO, Granat M, Brzezinsky A, Evron S: Recurrent molar pregnancies associated with clomiphene citrate and human gonadotropins AM J Obstet Gynecol 1985; 151: 1085- 6.
- 73.- Kanazawa K, Moridaira H, Hirogami T, Hando T, Takeuchi S: Studies on treatment of invasive mole and subsequent reproductive performance, a report of 39 cases Nippon Sanka Fujinka Gakki Zasshi -- 1980; 32(1): 67- 74.