

**Oncoguía**  
**Enfermedad**  
**trofoblástica**  
**gestacional**  
**2020**

**SEGO**

**Guías**  
**de práctica**  
**clínica**  
**en cáncer**  
**ginecológico**  
**y mamario**



Documento de consenso

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

**SeAP-IAP**  
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]  
[International Academy of Pathology]

## **PARTICIPANTES**

### **Sociedades Científicas**

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)  
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)  
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

### **Comité organizador y metodología**

**Pluvio J. Coronado Martín** (Coordinador)  
Tesorero de la Sección de Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
Hospital Clínico San Carlos. IdISSC (Madrid)  
**Jordi Ponce Sebastià** (Facilitador)  
Expresidente de Sección Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)  
**Javier de Santiago García**  
Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
MD Anderson (Madrid)  
**Santiago Domingo del Pozo**  
Secretario de la Sección de Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)  
**Antonio Gil Moreno**  
Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
Hospital Vall D'Hebron (Barcelona)  
**Amina Lubrano Rosales**  
Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica  
y Patología Mamaria de la SEGO  
Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias

### **Asesores externos de la oncoguía**

**Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate**  
Presidente de la SEGO  
**Alvaro Rodríguez Lescure**  
Presidente de la SEOM  
**Xavier Matias Guiu**  
Presidente de la SEAP

### **Consenso de expertos**

**Sonsoles Alonso Salvador** (Ginecología)  
MD Anderson (Madrid)  
**Antonio Casado Herraéz** (Oncología)  
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)  
**Mariló Diestro Tejeda** (Ginecología)  
Hospital Universitario La Paz (Madrid)  
**David Hardisson Hernández** (Anatomía Patológica)  
Hospital Universitario La Paz (Madrid)  
**Gloria Marquina Ospina** (Oncología)  
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)  
**Guillermina Montoliu Fornas** (Radiodiagnóstico)  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)  
**Angel Sánchez del Río** (Ginecología)  
Hospital Álvarez-Buylla (Asturias)  
**Ana Santaballa Bertran** (Oncología)  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

.....

### **Diseño Gráfico**

Adriana Martínez Vila-Abadal

.....

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

.....

## **CITACIÓN Y AUTORÍA**

En caso de posible interconurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento.

Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

“Oncoguía SEGO: Enfermedad trofoblástica gestacional. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2020.”

# ÍNDICE

<b>PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO</b>	
Introducción. Definición y valores . . . . .	II
Proceso . . . . .	II
Metodología. Estandarización de evidencia y consenso. . . . .	III
<b>PARTE II. Oncoguía SEGO: Enfermedad trofoblástica gestacional 2020</b>	
Concepto . . . . .	1
Epidemiología de la ETG . . . . .	1
Factores de riesgo . . . . .	2
Anatomía patológica. . . . .	3
Clasificación . . . . .	3
Gestación molar. . . . .	4
Neoplasias trofoblásticas gestacionales . . . . .	6
Diagnóstico. . . . .	7
Clínica . . . . .	8
Ecografía transvaginal . . . . .	8
Estudio de hcg . . . . .	9
Estadificación . . . . .	10
Pruebas de imagen para diagnóstico de extensión en la ntg . . . . .	11
Estadificación clínica Figo . . . . .	11
Estadificación de riesgo: Figo/OMS 2015 . . . . .	11
Tratamiento . . . . .	13
Indicaciones de histerectomía . . . . .	14
Tratamiento con quimioterapia. . . . .	14
Bajo riesgo (figo/oms puntuación 0-6) . . . . .	15
Alto riesgo (puntuación 7-12) . . . . .	16
Ultra alto riesgo (puntuación > 13). . . . .	17
Enfermedad resistente o recurrente. . . . .	18
Seguimiento . . . . .	20
Tumor trofoblástico de lecho placentario (tllp) y tumor trofoblástico epitelioides (tte) . . . . .	22
Enfermedad trofoblástica gestacional en embarazo gemelar con gemelo vivo . . . . .	23
Centros de referencia para el diagnóstico y manejo de la Etg . . . . .	23
Referencias bibliográficas . . . . .	24

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad trofoblástica gestacional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) . . . . .	3
Tabla 2. Principales características de la mola completa y parcial . . . . .	5
Tabla 3. Principales características de los tumores trofoblásticos gestacionales . . . . .	6
Tabla 4. Síntomas Enfermedad Trofoblástica . . . . .	8
Tabla 5. Estadio FIGO . . . . .	11
Tabla 6. Puntuación de riesgo de la NTG . . . . .	12
Tabla 7. Quimioterápicos y dosis usada en la enfermedad trofoblástica gestacional . . . . .	14

## ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Actitud diagnóstica ante la sospecha de ETG . . . . .	7
Algoritmo 2. Estadificación tras confirmación de una ETG y tras sospecha de NTG . . . . .	10
Algoritmo 3. Tratamiento (Evidencia baja / Recomendación fuerte) . . . . .	13
Algoritmo 4. Esquema terapéutico en la NTG de bajo riesgo . . . . .	15
Algoritmo 5. Esquema terapéutico en la NTG de alto riesgo . . . . .	16
Algoritmo 6. Esquema terapéutico en la NTG de Ultra alto riesgo . . . . .	17
Algoritmo 7. Esquema de tratamiento y seguimiento en la NTG de alto riesgo persistente o recurrente . . . . .	18
Algoritmo 8. Seguimiento tras tratamiento de la mola hidatídica. . . . .	20
Algoritmo 9. Seguimiento de la Neoplasia trofoblástica. . . . .	20

# PARTE I

## Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

### INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las **oncoguías** se conciben como la herramienta que utiliza la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los **valores fundamentales** que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

**Equidad** - Garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.

**Protección** - Facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

**Fiabilidad** - Estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.

**Consenso** - Elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.

**Transparencia** - Concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran **rasgos diferenciales y de innovación** respecto a otras iniciativas similares, la formalización explícita de **sistemas de implantación** y la inclusión de un sistema de **registro de datos** que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de **revisión y actualización de la oncoguía** (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, EFQM).

### PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensado.
6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

## METODOLOGÍA:

### Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como

punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la **tabla I** pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La **tabla II** detalla dicha información.

### Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la *Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)*. La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

### Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.



Fuentes de información consultadas	Proceso de elaboración, implantación y revisión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/)</li> <li>Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)</li> <li>National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)</li> <li>National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)</li> <li>National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines)</li> <li>AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003 Feb;12(1):18-23.</li> <li>www.gradeworkinggroup.org</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Designación de Facilitador, Coordinador, Secretario, comité de expertos y revisores externos.</li> <li>Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.</li> <li>Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.</li> <li>Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.</li> <li>Revisión y confección del documento final.</li> <li>Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.</li> <li>Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.</li> <li>Registro básico de datos.</li> <li>Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.</li> <li>Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.</li> </ol>

**Tabla I. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia**

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	<b>Limitación de la calidad</b> del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	<b>Alta</b>
		<b>Inconsistencia</b> importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la <b>evidencia es directa</b>	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	<b>Moderada</b>
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	<b>Baja</b>
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	<b>Muy baja</b>

\* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., de alto a bajo);  
 \*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.  
 \*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

**Tabla II. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones**

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
<b>Fuerte</b>	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
<b>Débil</b>	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

## PARTE 2

# Oncoguía SEGO: Enfermedad trofoblástica gestacional 2020

### CONCEPTO

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) comprende un grupo de trastornos que se caracterizan por el crecimiento y desarrollo anormal del trofoblasto después de una fertilización anormal. Esta enfermedad suele ser de buen pronóstico y su potencial agresivo se debe a la capacidad de invasión y persistencia. Estos trastornos incluyen afecciones como la **gestación molar** (mola hidatidiforme completa (MHC), parcial (MHP) e invasiva (MHI)) y la **neoplasia trofoblástica gestacional** (NTG) (coriocarcinoma (CC), el tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP) y el tumor trofoblástico epitelioides (TTE)). El pronóstico de este tipo de tumores depende del estadio inicial y de que se administren los tratamientos apropiados. El diagnóstico de MH, CC, TTLP y TTE es anatomopatológico, mientras que la NTG se define por criterios clínicos y analíticos. Las entidades incluidas como ETG varían ampliamente en cuanto a su comportamiento; pero el término de NTG se refiere de forma específica a las que tienen capacidad para invadir los tejidos y producir metástasis. (1)

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETG

La estimación precisa de la incidencia de la ETG es difícil de establecer debido a que hay registrados pocos casos, así como la discordancia en la recogida de datos y a que existen importantes variaciones entre diferentes áreas geográficas del mundo. En España no hay datos, ya que no se dispone de un registro centralizado de esta patología. Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, en algunos países como el Reino Unido, se han creado centros de referencia. En EEUU la incidencia de embarazos molares es de aproximadamente 1 por cada 1.500 embarazos. La prevalencia de ETG es mayor en Asia que en Europa o América. Los estudios más fiables sugieren que la incidencia de mola hidatidiforme (MH) varía entre alrededor del 1 por cada 1.000 embarazos en la mayor parte del mundo y 7 por cada 1.000 en Malasia y Filipinas. La MHP es más frecuente que la MHC.

La mayoría de la ETG son Molas hidatidiformes (80%), 15% son MHI y 5% son CC (2). Aproximadamente, el 50% de los casos de las ETG tienen el antecedente de una gestación molar, el 25% de abortos espontáneos y el otro 25% de embarazos viables. La ETG tras una gestación molar se desarrolla en el 15-20% de los pacientes después de una MHC y en el 5% después de una MHP. La incidencia de una ETG después de una gestación no-molar es de 2-7 por 100.000 embarazos.(3)

## FACTORES DE RIESGO

### Factores de riesgo de gestación molar

Los dos factores de riesgo más importantes y mejor establecidos son la **edad materna** y una **gestación molar previa**. Respecto a la edad, se ha demostrado que mujeres por debajo de los 16 años o de más de 40 años tienen una incidencia significativamente más alta de gestación molar. El segundo factor de riesgo es el antecedente de gestación molar, siendo la incidencia de ETG del 1-2% en una segunda gestación y de un 15-25% en una tercera con dos ETG previas (4). Por otro lado, las mujeres con gestaciones molares repetidas tienen un mayor riesgo de sufrir una NTG, aunque estas pacientes también pueden tener un embarazo normal con posterioridad. Otros factores de riesgo como abortos, grupo sanguíneo, paridad e hipovitaminosis A y B9 (folatos) no han sido claramente demostrados.

Respecto a factores de riesgo genético, se ha identificado en el cromosoma 19q un trastorno autosómico recesivo conocido como gestación molar recurrente familiar. Las mujeres afectadas tienen una mutación del gen *NLRP7* y, más raramente, del gen *KHDC3L* están predispuestas a MHC.(5)

### Factores de riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional tras gestación molar (Evidencia baja / Recomendación moderada)

- Edad materna > 40 años.
- El nº de partos e historia de embarazos molares previos.
- Cantidad de proliferación trofoblástica en el momento de la evacuación. Es importante destacar que, a pesar del diagnóstico más precoz, no ha disminuido la incidencia de NTG postmolar. Esto significa que podría haber otros mecanismos biológicos moleculares responsables del desarrollo de las NTG más influyentes que la cantidad de proliferación trofoblástica en el momento de la evacuación.
- Valores elevados de hCG (>100.000 UI/L) al diagnóstico.
- Tamaño uterino mayor de lo esperado para la edad gestacional.
- Presencia de quistes ováricos bilaterales teca-luteínicos > 8 cm en el momento del diagnóstico.
- Presencia de lesiones hiperecoicas (nódulos) en el miometrio con aumento de la vascularización.



## ANATOMIA PATOLOGICA

### Clasificación

La MH y las NTG se originan a partir del trofoblasto placentario que está compuesto por citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto y trofoblasto intermedio (figura 1). El sincitiotrofoblasto invade el estroma endometrial en el momento de la implantación del blastocisto y es el tipo celular que produce la gonadotropina coriónica humana (hCG). El citotrofoblasto juega un papel destacado en la formación de las vellosidades coriónicas. Por otro lado, el trofoblasto intermedio se localiza en las vellosidades, el lecho de implantación y el saco coriónico. Todos estos tipos de trofoblasto pueden dar origen a una enfermedad trofoblástica gestacional cuando proliferan.

**Tabla 1. Clasificación de la enfermedad trofoblástica gestacional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). (6)**

Gestación molar	Código ICD-O
Mola hidatidiforme	9100/0
Completa	9100/0
Parcial	9103/0
Invasiva	9100/1
<b>Neoplasias</b>	
Coriocarcinoma	9100/3
Tumor trofoblástico del lecho placentario	9104/1
Tumor trofoblástico epiteliode	9105/3
<b>Lesiones no neoplásicas</b>	
Reacción exagerada del lecho placentario	
Nódulos y placas del lecho placentario	
<b>Lesiones vellositarias anormales (no molares)</b>	

ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology

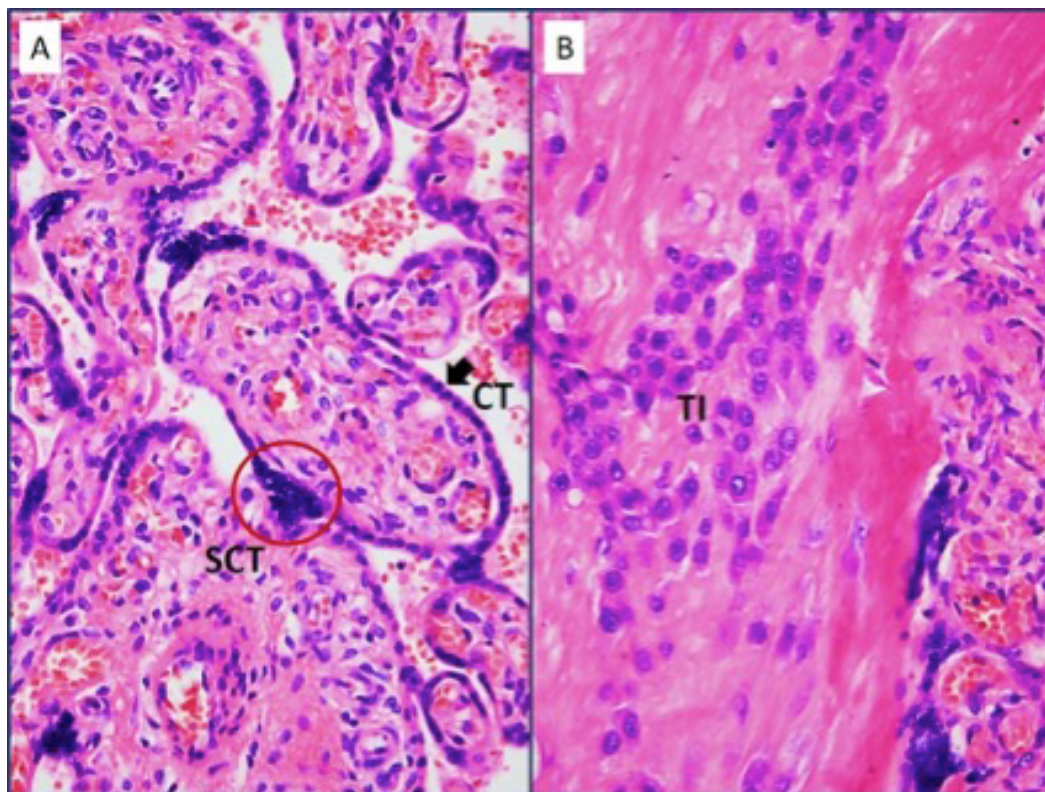


Figura 1: Sección histológica de una placenta normal a término. (A) Vellosidades coriales en las que se aprecia el sincitiotrofoblasto (SCT) en la zona más externa de las vellosidades, caracterizado por células con múltiples núcleos y el citotrofoblasto (CT) constituido por células mononucleadas de morfología cuboidea que revisten la parte interna de las vellosidades. (B) Zona de interfase entre las vellosidades de anclaje y la placa coriónica en la que se observan agregados de células de trofoblasto intermedio (TI), de morfología poligonal, núcleo redondeado y citoplasma anfófilo. Hematoxilina-eosina, x400.

## Gestación molar

### Mola hidatidiforme

La gestación molar se define como una placenta anómala con grados variables de hiperplasia trofoblástica (cito y sincitiotrofoblasto) y edema vellositario (6). Se clasifica en MHC y MHP, que son entidades diferentes desde un punto de vista clínico, morfológico y citogenético (Tabla 2). Además, se reconoce una variante de MHI con capacidad de infiltrar el miometrio y diseminarse a distancia.

Tanto la MHC como la MHP se producen como consecuencia de una fecundación anómala (8). En la MHC, un óvulo vacío es fecundado por un espermatozoide que, a continuación, duplica su ADN, lo que resulta en un cariotipo androgénico diploide habitualmente 46, XX (10% de las MHC tienen un cariotipo 46, XY). En raras ocasiones, el óvulo vacío es fecundado por dos espermatozoides (dispermia). Las MHP son prácticamente siempre triploides y se producen habitualmente por la fertilización de un óvulo normal por dos espermatozoides, lo que resulta en un cariotipo triploide (triploidía diándrica, con dos cromosomas paternos y uno materno, habitualmente 69, XXY).

### Mola completa

Macroscópicamente, la MHC típica está compuesta por vellosidades coriónicas marcadamente hidrópicas, de diferente tamaño, que le confieren un aspecto característico en "racimo de uva". Histológicamente, se reconocen vellosidades aumentadas de tamaño y edematosas con una moderada a intensa hiperplasia trofoblástica circunferencial, formación de abundantes cisternas trofoblásticas en el centro de las vellosidades, inclusiones de trofoblasto y ausencia de desarrollo vascular (7). En la mayoría de los casos hay marcada atipia citológica y numerosas mitosis. La MHC no se acompaña del desarrollo de tejidos fetales o de tejido placentario no vellositario.

En los últimos años se ha reconocido una forma temprana de MHC que se caracteriza por un pa-

trón de crecimiento vellositario bulboso, estroma vellositario mixoide hipercelular con una red de abundantes estructuras vasculares canaliculares, imágenes de cariorrexis en el interior de las vellosidades y, al menos, hiperplasia trofoblástica focal en la superficie vellositaria, así como en la superficie inferior de la placa coriónica.(7)

### Mola parcial

Las características morfológicas de la MHP incluyen la presencia de dos tipos de vellosidades (unas grandes, irregulares e hidrópicas y otras pequeñas, fibrosas e inmaduras), cisternas en algunas de las vellosidades de mayor tamaño, vellosidades muy irregulares con bordes festoneados y, habitualmente, ligera o moderada hiperplasia trofoblástica circunferencial (7;8). En la MHP puede haber desarrollo de estructuras o células fetales.(9)

### Mola invasiva

La mola invasiva se define como una MH, prácticamente siempre completa, que invade el miometrio y/o los vasos uterinos (6). Aunque la MHI no es una verdadera neoplasia a menudo se la considera como una entidad maligna clínicamente, ya que puede infiltrar el miometrio y metastatizar. El 10-17% de las MH evolucionará hacia una MHI y alrededor del 15% se diseminará a distancia a los pulmones, aunque también puede extenderse a la vagina, vulva o ligamento ancho (10). Histológicamente, el diagnóstico de MHI requiere la demostración de vellosidades con cambios molares infiltrando el miometrio o extendiéndose a localizaciones extrauterinas. En muchas ocasiones la MHI se diagnostica clínicamente por la persistencia de la elevación de la hCG tras un legrado evacuador por enfermedad molar y se trata con quimioterapia aún en ausencia de un diagnóstico anatomopatológico de confirmación.

Los principales diagnósticos diferenciales de la MH incluyen al aborto hidrópico y a los cambios gestacionales tempranos con cierto grado de hiperplasia trofoblástica.



**Tabla 2. Principales características de la mola completa y parcial**

Característica	Mola completa	Mola parcial
Presentación clínica	Sangrado vaginal en segundo trimestre (media, 16 semanas).* Útero aumentado de tamaño	Sangrado vaginal, aborto subclínico o incompleto en el final del primer trimestre o inicio del 2° trimestre
hCG sérica pretratamiento	>100.000 mIU/ml (>90%)	<100.000 mIU/ml (>90%)
Edema vellositario	Generalizado	Focal
Proliferación de trofoblasto	Difusa, circunferencial	Focal
Contorno vellositario	Redondeado	Festoneado
Desarrollo fetal	Ausente	Ocasional
Atipia trofoblástica	Marcada	Ligera
Estroma vellositario	Muy edematoso, frecuentes cisternas e inclusiones trofoblásticas. Ausencia de desarrollo vascular y de hematíes nucleados	Ocasionales cisternas, pseudoinclusiones trofoblásticas. Desarrollo vascular y presencia de hematíes nucleados (no siempre evidentes)
Apoptosis en estroma vellositario	Prominente	Limitada
Expresión de p57	Ausencia de tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias	Tinción nuclear en el citotrofoblasto y células estromales vellositarias
hCG tisular	Intensa (3+)	Débil (1+)
Genotipado del ADN	Genoma diploide (exclusivamente paterno) 46, XX	Genoma triploide diándrico (69 XXY)
Riesgo de desarrollo de coriocarcinoma	2-3%	Muy bajo

\*La mola completa temprana suele presentarse como aborto subclínico en las 6-12 primeras semanas de gestación.

## Neoplasias trofoblásticas gestacionales

Las neoplasias trofoblásticas gestacionales incluyen tres entidades: coriocarcinoma, tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP) y tumor trofoblástico epiteloide (TTE) (Tabla 3).

### Ítems que deben figurar en el informe anatomopatológico

(Evidencia baja / Recomendación fuerte):

- Localización del tumor
- Tamaño tumoral
- Afectación de la serosa
- Tipo histológico
- Márgenes
- Invasión linfovascular
- Infiltración miometrial
- Extensión local.
- Estadio patológico provisional (AJCC, 8ª edición; FIGO)

**Tabla 3. Principales características de los tumores trofoblásticos gestacionales (6;7; 9;11;12;13;14)**

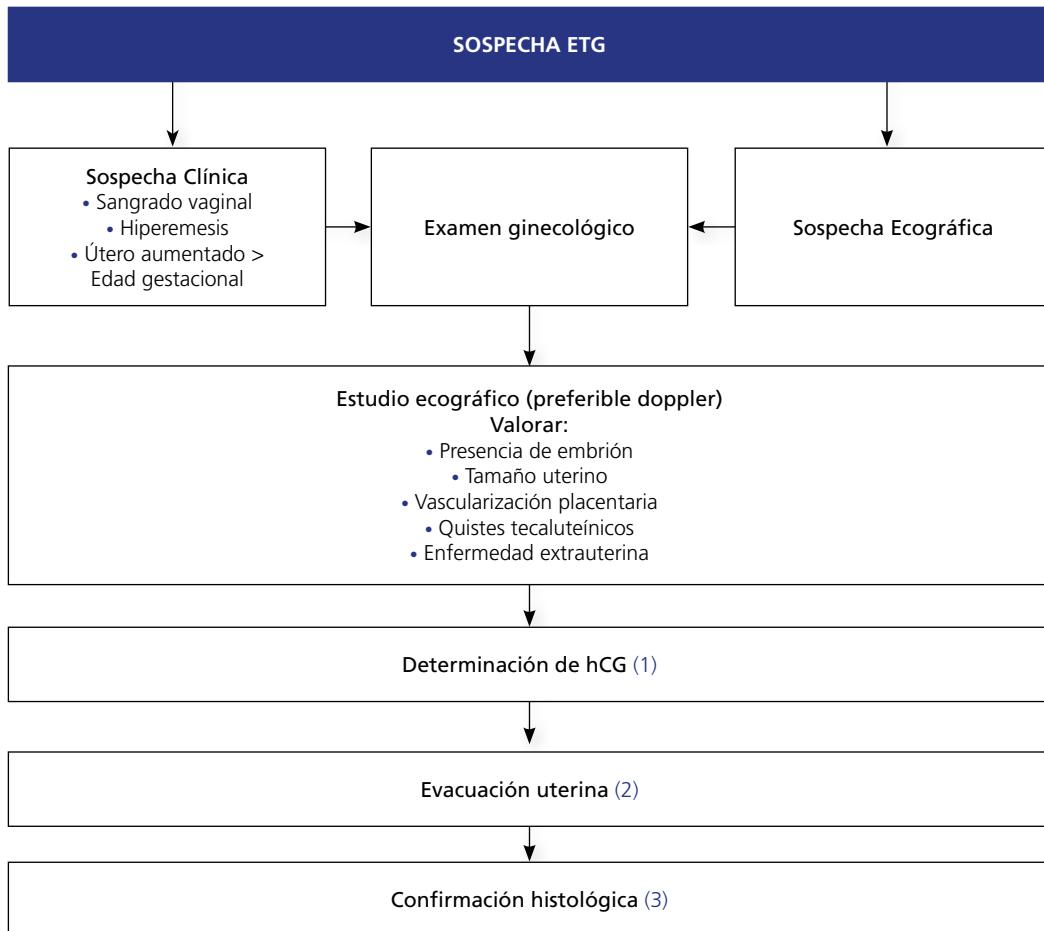
Característica	Coriocarcinoma	TTLP	TTE
Edad	Período reproductivo (media, 30 años)	20-63 años (media, 31 años)	15-48 años (media, 36 años)
Gestación previa	Gestación a término, MHC	Gestación a término	Gestación a término
Tiempo de latencia	Media de 2 años tras gestación a término; 13 meses tras MHC	2 semanas a 17 años (media, 12-18 meses)	1-25 años (media, 6,2 años)
Aspecto macroscópico	Tumor circunscrito o infiltrativo hemorrágico	Tumor sólido expansivo o infiltrativo	Tumor sólido expansivo
Localización del tumor (útero)	Cuerpo	Cuerpo	Cérvix, SUI, cuerpo
Borde	Infiltrativo	Infiltrativo	Circunscrito. expansivo
Tipo celular	Citotroblasto, sincitiotroblasto, trofoblasto intermedio vellositario	Trofoblasto intermedio del lecho de implantación placentario	Trofoblasto intermedio de tipo coriónico
Atipia citológica	Intensa	Moderada a intensa	Ligera a moderada
Necrosis	Extensa	Rara	Extensa
Inmunofenotipo	hCG, HSDB31 (sincitiotroblasto), Mel-CAM, HLA-G, MUC-4 (trofoblasto intermedio), citoqueratina (difuso)	hPL, MUC-4, HSD3B1, HLA-G, CD10, y Mel-CAM (CD146), citoqueratinas (AE1/AE3 y citoqueratina 18)	p63, H3D3B1, HLA-G, ciclina E, CD10, $\alpha$ -inhibina, EMA, citoqueratinas (AE1/AE3, CK18, CAM 5.2). Focal: Mel-CAM y hPL
Índice de proliferación (Ki67)	>90%	10-30%	>10%
Citogenética	Cariotipo complejo (amplificación de 7p y delección de 8p). Dotación cromosómica XX	Presencia de cromosoma X paterno	Ausencia de cromosoma Y
Comportamiento clínico	Agresivo si no se trata; curable en la mayoría de las pacientes tras tratamiento	Autolimitado, persistente o agresivo	Autolimitado, persistente o agresivo
Diseminación	Citogenética	variable	variable

TTLP, tumor trofoblástico del lecho placentario; TTE, tumor trofoblástico epiteloide; MHC: mola hidatídica completa; SUI, segmento uterino inferior; hCG, gonadotropina coriónica humana; hPL, lactógeno placentario humano.

## DIAGNOSTICO

### Algoritmo 1. Actitud diagnóstica ante la sospecha de ETG

(Evidencia baja / Recomendación fuerte)



1) recomendable usar hCG total, pero puede usarse beta-hCG. Usar siempre el mismo test, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se recomienda además perfil básico y tiroideo

2) Ver algoritmo evacuación uterina

3) Si confirmación de ETG hacer control de hCG postevacuación



### Clínica

La ETG se ha asociado con diferentes síntomas y signos que varían según la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de la ETG cada vez es más precoz durante la ecografía de control en las primeras semanas de gestación, por lo que los síntomas más floridos son poco comunes.

En el caso de la MHP, los síntomas son escasos, siendo lo más característico el sangrado vaginal, lo que hace difícil su diagnóstico diferencial con un aborto incipiente. Otras manifestaciones más características de la ETG las podemos encontrar con más frecuencia en caso de MHC (15;16) o cuando el diagnóstico se realiza más allá de las 10 semanas (17). La presencia de émbolos pulmonares trofoblásticos con distrés respiratorio es poco común en la actualidad, pero se ha llegado a describir hasta en un 2% de los casos de MHC durante el segundo trimestre. (15)

**Tabla 4. Síntomas Enfermedad Trofoblástica (16)**

Síntomas	Mola completa	Mola parcial
Sangrado vaginal	42%	15%
Útero aumentado de tamaño	24%	4%
Hiperemesis	13%	4%
Hipertiroidismo bioquímico	16%	5%
Hipertiroidismo clínico	2%	2%
Anemia Hb <11 mg/dl	13%	3%
Preeclampsia	1%	3%

Existen casos de NTG después de abortos espontáneos, embarazos ectópicos o gestaciones a término. En esos casos, puede aparecer sangrado vaginal anómalo, o síntomas como consecuencia de sangrado de los sitios de metástasis trofoblásticas como abdomen, pulmón o cerebro.

### Ecografía transvaginal

**(Evidencia moderada / Recomendación fuerte)**

Es la técnica de elección y con la que suele realizar el diagnóstico de sospecha. Es una técnica indispensable para confirmar la presencia o ausencia de embrión.(18)

La clásica “tormenta de nieve” de la MHC puede no verse durante el primer trimestre. Sin embargo, el aspecto quístico de la placenta, ausencia de partes embrionarias o saco gestacional deformado pueden ser signos de una gestación molar temprana.

La presencia de quistes teca-luteínicos prominentes puede aparecer hasta en un 50% de las pacientes por lo que es un signo para tener en cuenta en la ecografía inicial. (15)

Con la ecografía se valora también el tamaño del útero, la posible extensión pélvica de la enfermedad y la vascularización mediante doppler. Existe correlación positiva entre los niveles de hCG y la vascularización.

Existen falsos positivos y negativos de la ecografía que deben tenerse en cuenta y, por ello, la confirmación histológica es obligatoria. En el caso de MHC, en el 75% de los casos la sospecha diagnóstica ecográfica es de mola, pero hasta en un 25% de los casos es de aborto. La MHP, sin embargo, tan sólo se sospecha ecográficamente en un 14% de los casos siendo en un 67% de los casos diagnosticada como aborto y en un 19% como huevo huero.(19)



## Estudio de hCG

(Evidencia alta / Recomendación fuerte)

Ante la sospecha de ETG se debe realizar determinación sérica de hCG total (preferible) o de beta-hCG (más comúnmente usada), según disponibilidad de centro. Es recomendable usar siempre el mismo test, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, puesto que los valores pueden diferir, siendo más bajos en la determinación de beta-hCG.

El desarrollo de la forma invasiva de la enfermedad trofoblástica se manifiesta con una elevación persistente de la hCG tras la evacuación uterina. Por este motivo, ante sospecha de mola se debe hacer una determinación previa a la evacuación y otra determinación posterior a la misma. Una elevación de hCG puede ser la primera evidencia de una neoplasia trofoblástica. Una determinación hCG total superior a 100.000 mIU/mL sugiere una MHC, aunque algunas gestaciones normales pueden llegar a esos niveles entre la 8 y 11 semana de gestación. Hay que tener en cuenta que las MHP producen menos hCG que las MHC.

Existe variabilidad en los test de determinación de hCG según las variantes medidas y la sensibilidad, por lo que a la hora de hacer determinaciones seriadas de hCG deberían hacerse en el mismo laboratorio si es posible y con la misma técnica. Se debe usar un test sensible que detecte la forma regular y la forma hiperglicosilada (hCG-H), ya que estas son las dos formas más comunes de hCG sintetizadas por las células. La hCG-H constituye una alta proporción de la hCG sintetizada dado que las células citotrofoblásticas son las predominantes en este tipo de tumores invasivos.

## Criterios diagnósticos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (20)

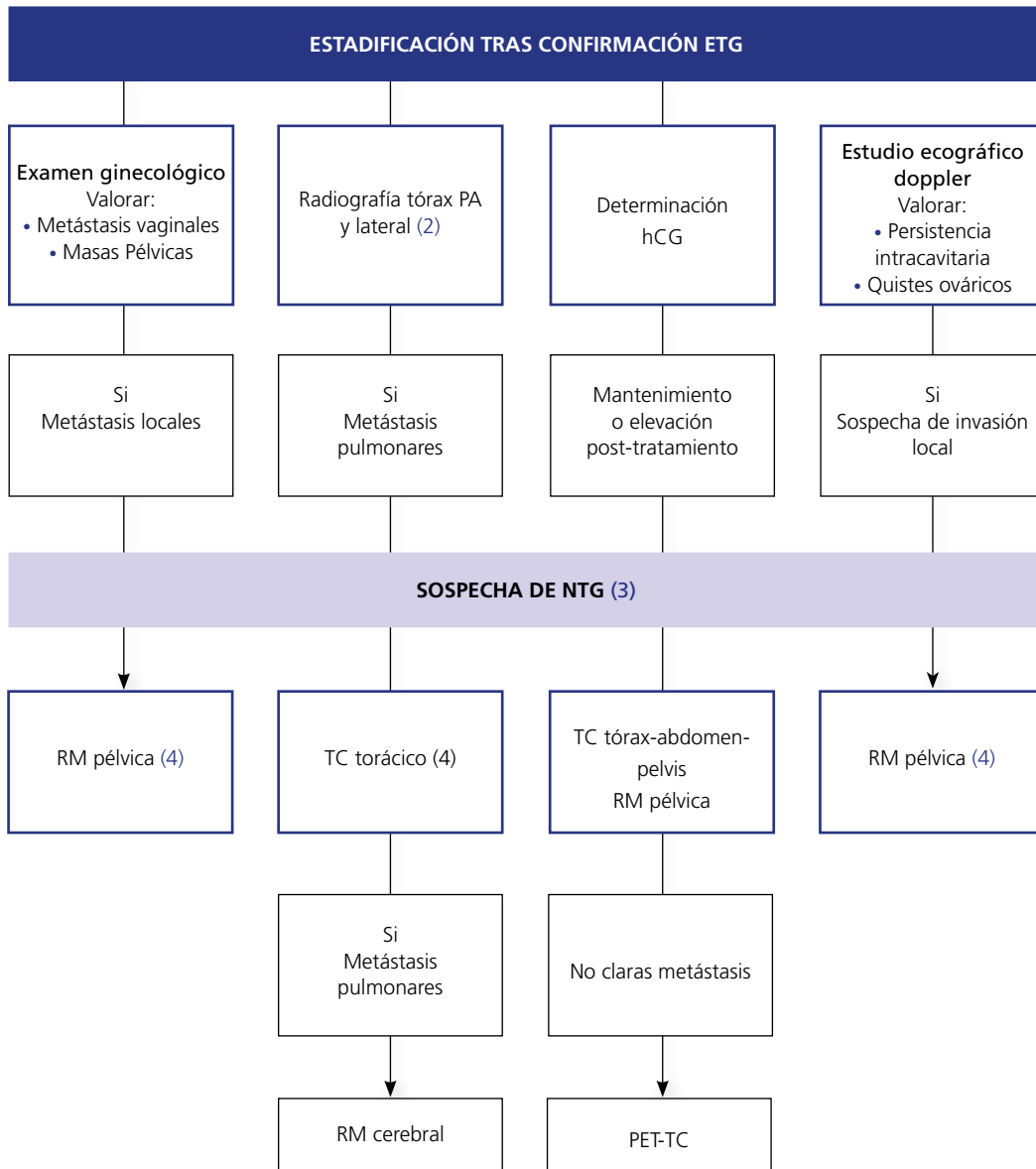
(Evidencia moderada / Recomendación fuerte)

- Meseta en los niveles de hCG al menos durante 4 medidas en un periodo de 3 semanas o superior, es decir, en días 1, 7, 14, 21.
- Aumento de hCG en 3 medidas semanales consecutivas en un periodo de al menos 2 semanas o más, días 1, 7 y 14.
- Si hay un diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

## ESTADIFICACIÓN

### Algoritmo 2. Estadificación tras confirmación de una ETG y tras sospecha de NTG

(Evidencia moderada-baja / Recomendación fuerte)



1) No se deben biopsiar o extirpar las metástasis vaginales por el riesgo de sangrado

2) Aunque la radiografía de tórax infravalora la afectación, se considera que las micrometástasis no son relevantes

3) Valorar remitir a centro de alta complejidad

4) Valorar TC toraco-abomino-pélvico





En el **estudio de extensión** de la NTG debemos considerar que los coriocarcinomas tienen elevado de riesgo de metástasis hematógenas, ya que invaden vasos de forma extensa y precoz. Son frecuentes en pulmón (además, puede provocar tromboembolismo pulmonar), vagina y cerebro, menos frecuentes en vulva, riñones, hígado, ovarios e intestino. En el caso del tumor del lecho placentario este suele estar confinado en cuerpo de útero y puede invadir ganglios linfáticos. (Algoritmo 2)

### Pruebas de imagen para diagnóstico de extensión en la NTG

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte)

- TC tóraco-abdomino-pélvico con contraste
- RM cerebral en el caso de que existan metástasis pulmonares
- RM pélvica para valorar afectación pélvica y linfática
- PET-TC en caso de dudas (persistencia o elevación de hCG y no se hayan detectado metástasis), confirmación de diseminación metastásica o recaída.

### Estadificación clínica FIGO

Desde el año 2000, la FIGO recomendó un sistema para la estadificación clínica de la ETG (21) que solo tiene en cuenta el desarrollo de metástasis y lugar de asiento de las mismas, sin considerar otros factores de riesgo (tabla 5).

Tabla 5. Estadio FIGO

Estadio FIGO	Descripción
I	Enfermedad confinada al útero
II	Enfermedad que se extiende a anejos/vagina, pero limitada estructuras genitales
III	Metástasis en pulmón con o sin enfermedad en tracto genital
IV	Cualquier otro lugar de metástasis

### Estadificación de riesgo: FIGO/OMS 2015

Está basada en factores de riesgo descritos en 1976 por Bagshawe (22) e incluidos inicialmente en la estadificación de la Organización Mundial (OMS), aceptados en 2000 por la FIGO (23), con una última actualización en 2015 (21). Mediante esta estadificación se determina si la paciente tiene bajo o alto riesgo de no respuesta a tratamiento con monoterapia.

Los factores de riesgo son 8 y pueden recibir una puntuación de 0, 1, 2 o 4. (tabla 6) (24, 25, 26)



**Tabla 6. Puntuación de riesgo de la NTG** (Evidencia moderada / Recomendación fuerte)

FIGO/OMS puntuación	0	1	2	4
Edad	< 40	> 40	-	-
Gestación anterior	Mola	Aborto	A término	-
Intervalo desde gestación anterior (meses)	< 4	4-6	7-12	>12
hCG pre-tratamiento	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Mayor diámetro tumoral (incluido el útero) en cm	-	3-4	≥ 5	-
Lugar de metástasis	Pulmón	Bazo, Riñón	Tracto gastrointestinal	Hígado, Cerebro
Número de metástasis	-	1-4	5-8	> 8
Quimioterapia previa	-	-	Monoterapia	2 o más fármacos

Las NTG con puntuación entre 0 y 6 son de bajo riesgo. Las NTG con puntuación < 4 responden bien a la quimioterapia con único agente y las de entre 4 y 6 precisan evaluación con otros factores de riesgo para elegir el tratamiento óptimo. En este sentido, el flujo de la arteria uterina puede predecir la respuesta al metotrexate (27). La NTG con puntuación mayor a 6 (máximo 20) son de alto riesgo y tienen indicación de tratamien-

to con poliquimioterapia combinada. Las NTG con puntuación > 13 se consideran de ultra alto riesgo y, junto con las que presentan metástasis en cerebro, hígado o enfermedad metastásica diseminada, deben considerarse aparte.(28)

Los TTLP no se pueden valorar por el este sistema de puntuación de riesgo por su baja secreción de hCG y su diferente comportamiento y respuesta al tratamiento, pero pueden estadificarse según la FIGO.

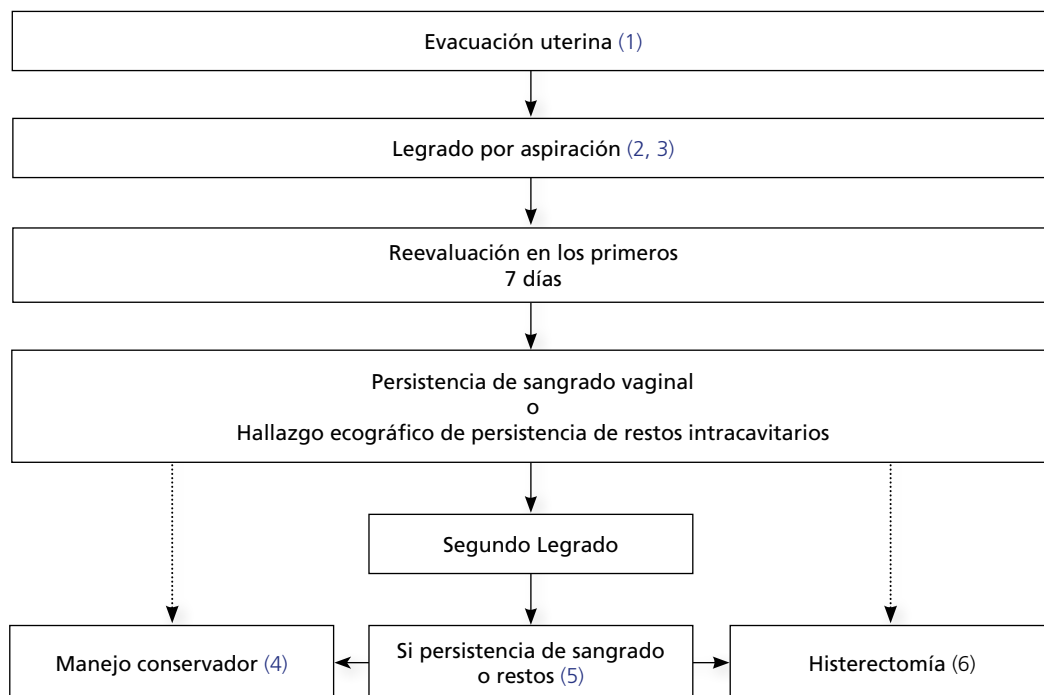
## TRATAMIENTO

Tras la sospecha de ETG, como primer paso para la confirmación diagnóstica y el tratamiento del proceso, se procederá a dilatación cervical y legrado por aspiración (Evidencia baja / Recomendación fuerte). Se realizará preferiblemente bajo control ecográfico, y se completará con legra cortante del mayor tamaño posible al final de la intervención. No se recomienda administrar prostaglandinas por vía vaginal, así como evitar fármacos uterotónicos, antes de la evacuación uterina (Evidencia baja / Recomendación fuerte). Éstos se administrarán una vez realizada la dilatación cervical e iniciado el legrado. Respecto a la eficacia, debe tenerse en cuenta que los receptores de oxitocina pueden no estar presentes. En caso de existir feto, no está indicada la inducción del

parto por el incremento asociado del riesgo de desarrollar una NTG postmolar (29). (Evidencia muy baja / Recomendación débil).

La realización de un segundo legrado podría estar indicado en caso de sospecha ecográfica de persistencia de tejido molar residual intrauterino o persistencia del sangrado (30) (Evidencia baja / Recomendación fuerte). Un tercer legrado no estaría recomendado por el alto riesgo de sinequias, con la consecuente afectación del pronóstico reproductivo en la paciente con deseo genésico. En ese caso, el manejo debe individualizarse. La presencia de ETG en el segundo legrado aumenta las probabilidades de requerir quimioterapia. A las pacientes Rh negativo se les debe administrar inmunoglobulina anti-D después de la evacuación.

### Algoritmo 3. Tratamiento (Evidencia baja / Recomendación fuerte)



- 1) En pacientes con Rh negativo, administrar inmunoglobulina anti-D después de la evacuación
- 2) Dilatación cervical y legrado por aspiración preferiblemente con control ecográfico, y se completará con legra cortante del mayor tamaño posible
- 3) No uso de úterotónicos antes del legrado. Se recomienda su uso durante y tras el mismo.
- 4) Se aceptaría el manejo conservador con control de hCG

- 5) Un tercer legrado no estaría recomendado por el alto riesgo de sinequias, con la consecuente afectación del pronóstico reproductivo
- 6) Considerar realizar histerectomía y salpinguectomía bilateral como tratamiento inicial de la ETG en mujeres perimenopáusicas o que no desean preservación de la fertilidad. Conservación ovárica, incluso en presencia de quistes tecaluteínicos. No evidencias sobre la elección de la vía de abordaje

## INDICACIONES DE HISTERECTOMÍA

(Evidencia baja / Recomendación débil)

Se puede considerar realizar histerectomía y salpinguectomía bilateral como tratamiento inicial de la ETG en mujeres perimenopáusicas o que no desean preservación de la fertilidad. Es preceptiva la conservación ovárica, incluso en presencia de quistes tecaluteínicos (31). No está claro si la vía elegida (minimamente invasiva o laparotomía) altera los resultados; por ello, la vía dependerá de la experiencia de cada centro. Los quistes tecaluteínicos desaparecen de forma espontánea incluso después de varios meses, con una media de 8 meses postevacuación o histerectomía, y raramente deben ser extirpados. La cirugía se reserva para los casos de rotura o torsión, situación muy poco frecuente. Si se detectara lesión visible en alguna otra localización del tracto genital in-

ferior, es muy importante recordar que no debería realizarse biopsia, debido al elevado riesgo de hemorragia.

## TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

(Evidencia alta / Recomendación fuerte)

Se deberá iniciar tratamiento con quimioterapia cuando (tabla 7):

- Los valores de hCG se mantengan o eleven tras la evacuación
- Exista evidencia histopatológica de NTG
- Exista enfermedad metastásica
- Los valores de hCG  $\geq 20.000$  UI/L (4 semanas después de la evacuación)
- Presencia de sangrado vaginal intenso o evidencia de sangrado intraperitoneal o gastrointestinal

**Tabla 7. Quimioterápicos y dosis usada en la enfermedad trofoblástica gestacional**

Quimioterápico	Dosis	
Metotrexate-Leucovorin	Metotrexate, 50 mg (o 1 mg/kg, máximo 70 mg) vía i.m. o i.v. cada 48 horas, 4 administraciones (días 1, 3, 5 y 7). Leucovorin: 0,1 mg/kg vía i.m. o i.v. un día después de la administración de metotrexate (días 2, 4, 6 y 8). Los tratamientos se repiten después de una semana sin tratamiento, es decir, los días 1, 15, 29, etc.	
Actinomicina-D	10-12 microgramos/kg/día, i.v. 5 días, repetido a intervalos de 7 días.	
EMA-CO Ciclos cada 2 semanas.	<b>1ª Parte (EMA)</b>	
	<b>Día 1.</b> Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> iv, en infusión de 30 minutos. Metotrexate: 100 mg/m <sup>2</sup> , iv bolus 200 mg/m <sup>2</sup> , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 350 microgramos/m <sup>2</sup> iv en bolus.	<b>Día 2.</b> Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> iv, en infusión de 30 minutos. Actinomicina-D 350 microgramos/m <sup>2</sup> iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas después de la infusión bolus de metotrexate).
	<b>2ª Parte (CO)</b> <b>Día 8.</b> Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> iv. Vincristina 1,0 mg/m <sup>2</sup> iv bolus.	
EP-EMA se alterna EP y EMA cada 7 días.	<b>EP:</b> Etopósido 150 mg/m <sup>2</sup> iv, en infusión de 1 hora Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> iv	<b>EMA:</b> Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> iv, en infusión de 1 hora. Metotrexate 300 mg/m <sup>2</sup> , iv, en infusión de 12 horas. Actinomicina-D 300 microgramos/m <sup>2</sup> iv en bolus. Ácido folínico: 15 mg vo o i.m. cada 12 horas, 4 dosis (comenzando 24 horas del inicio de metotrexate).
Pembrolizumab	Dosis 2 mg/kg iv cada 3 semanas	

## BAJO RIESGO (FIGO/OMS puntuación 0-6)

### NTG en etapa I

Se recomienda monoquimioterapia con metotrexate y considerar como posible alternativa la Actinomicina D (Evidencia alta / Recomendación fuerte).

La histerectomía puede ser considerada como alternativa a quimioterapia, en casos seleccionados, si:

- Enfermedad localizada en el útero y no deseo de preservación de fertilidad.
- Buena respuesta inicial al descenso de los niveles de hCG, pero seguida de estabilización o bien elevación progresiva o rápida de nueva aparición.
- Pobre respuesta al descenso de los niveles de hCG.

### NTG en etapa II-IV

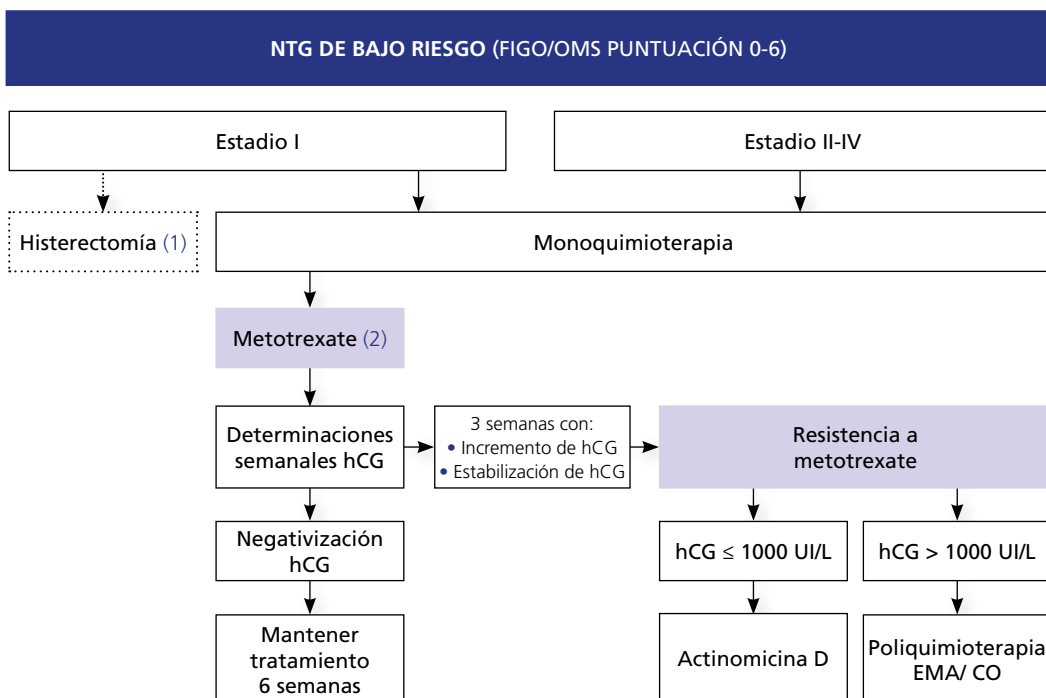
Está indicada la quimioterapia. La presencia de enfermedad residual tras la quimioterapia no es predictiva de un mayor riesgo de recurrencia, por lo que la resección quirúrgica de la misma no está indicada.(32)

Se recomienda la monoquimioterapia con metotrexate o actinomicina D como alternativa (33, 34) (Evidencia alta / Recomendación fuerte). En general, con un manejo adecuado, la mayoría de las NTG de bajo riesgo tienen una elevada supervivencia, independientemente de su respuesta inicial. Por esa razón y su perfil de toxicidad favorable, el régimen de primera línea preferido suele ser metotrexate con rescate de ácido fólico, por la disponibilidad y su perfil de toxicidad (no produce alopecia). La quimioterapia para la enfermedad de bajo riesgo debe continuarse durante 6 semanas después de la negativización de la hCG.

La resistencia primaria se define como un aumento o una meseta en dos valores de hCG consecutivos durante la quimioterapia de agente único y ocurre en 10 a 30% de los pacientes con NTG de bajo riesgo. Tras fallo a metotrexate, una segunda línea con actinomicina D puede ser efectiva (Evidencia alta / Recomendación fuerte). y, si esta fallara, los esquemas de poli-quimioterapia son de utilidad (35). Para las pacientes que no respondan a la quimioterapia de combinación se pueden ofrecer regímenes alternativos o cirugía.

### Algoritmo 4. Esquema terapéutico en la NTG de bajo riesgo

(Evidencia alta / Recomendación fuerte)



1) Si Enfermedad localizada en el útero y no deseo de preservación de fertilidad.

2) Como alternativa considerar Actinomicina D.

## ALTO RIESGO (FIGO/OMS puntuación 7-12)

Estas mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar quimio-resistencia por lo que debe usarse una quimioterapia múltiple con EMA/CO (etopósido, metotrexato, actinomicina-D más ciclofosfamida y vincristina) (36, 37, 38, 39, 34) (Evidencia moderada / Recomendación fuerte).

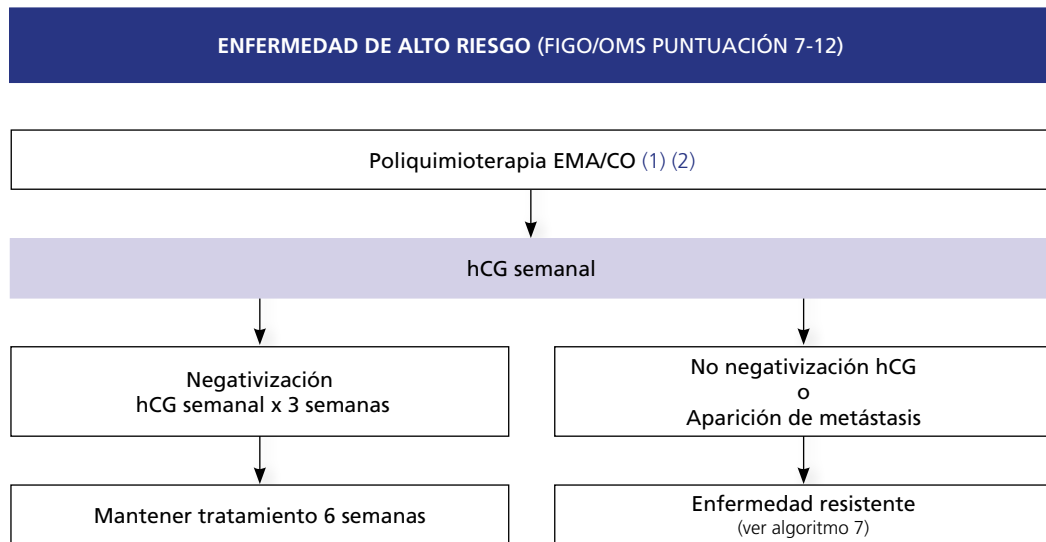
El tratamiento debe seguirse hasta cumplir 6 semanas con valores negativos de hCG (8 semanas

si se presentan características de mal pronóstico como metástasis hepáticas o cerebrales).

No es infrecuente que se requiera un tratamiento quirúrgico adicional locoregional o de metástasis. Además, la histerectomía podría ser considerada cuando el útero está extensamente invadido por el tumor para prevenir hemorragias, perforación o infección. La embolización arterial selectiva podría ser una elección en casos seleccionados.

### Algoritmo 5. Esquema terapéutico en la NTG de alto riesgo

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte)



1) Es el más utilizado por su efectividad y porque su toxicidad es fácil de manejar, pero no se ha comparado frente a otras combinaciones.

2) En pacientes seleccionadas la dosis de etopósido puede reducirse tras la normalización de la hCG.

## ULTRA ALTO RIESGO (FIGO/OMS puntuación 13 o mayor)

Tener una puntuación  $\geq 13$  se asocia con una mala supervivencia, y ello está relacionado no solo con la quimiorresistencia, sino también con complicaciones como metástasis hemorrágicas, infección, insuficiencia de órganos multisistémica o síndrome de lisis tumoral.

Se recomienda empezar tratamiento con bajas dosis de quimioterapia con Etoposido y Cisplatino, repetidos semanalmente durante las primeras 1-3 semanas según respuesta (25,40,34). Una vez realizada esta "inducción", se recomienda seguir con esquema EP/EMA o EMA-CO (Evidencia moderada / Recomendación fuerte). En los casos de pacientes con enfermedad cerebral, el grupo de Charing Cross aboga por no inicio de tratamiento con radioterapia (mujeres jóvenes,

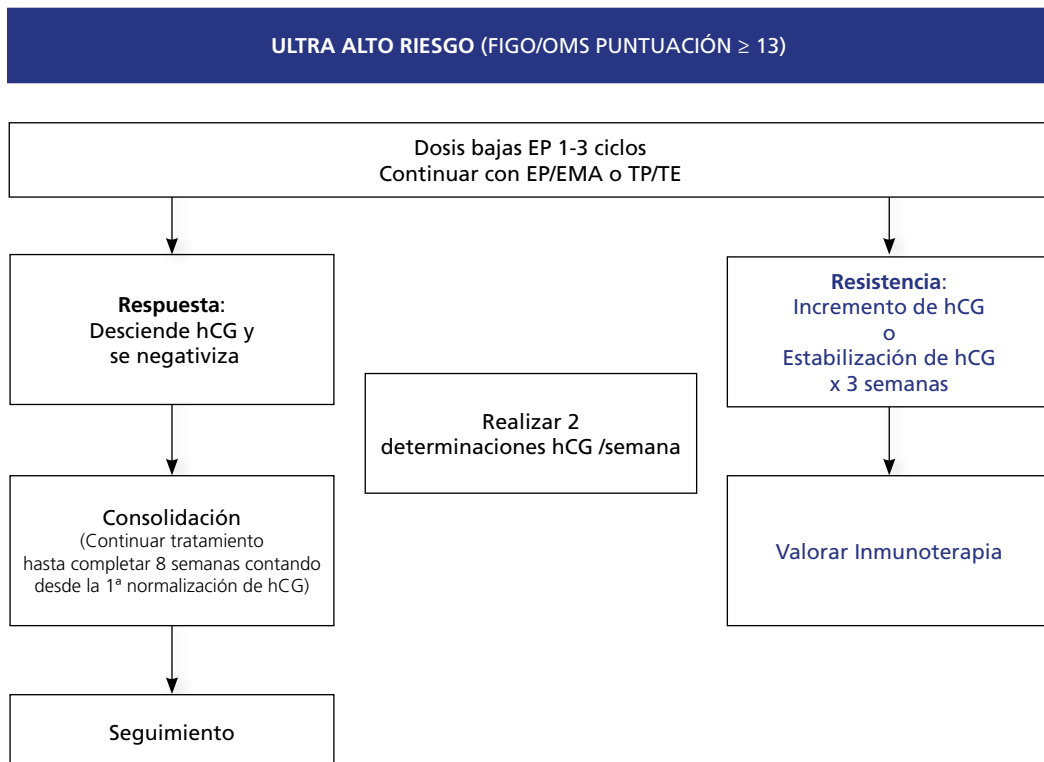
riesgo de toxicidad a largo plazo) y, en su lugar, realizar tratamiento sistémico (con supervivencias en torno a 86%) (41) incrementando la dosis de metotrexate a 1 g/m<sup>2</sup> en el esquema EMA-CO; en algunos casos (individualizar) considerar tratamiento con Metotrexate intratecal (42,34).

En los casos de resistencia al tratamiento o como alternativa al tratamiento con quimioterapia a altas dosis, valorar otras alternativas como la inmunoterapia con pembrolizumab (43, 44,45) (Evidencia baja / Recomendación fuerte).

Un diagnóstico rápido, el tratamiento en centros especializados oncológicos y el inicio precoz de la quimioterapia han conducido a mejoras significativas en la supervivencia de las pacientes con enfermedad de ultra alto riesgo.

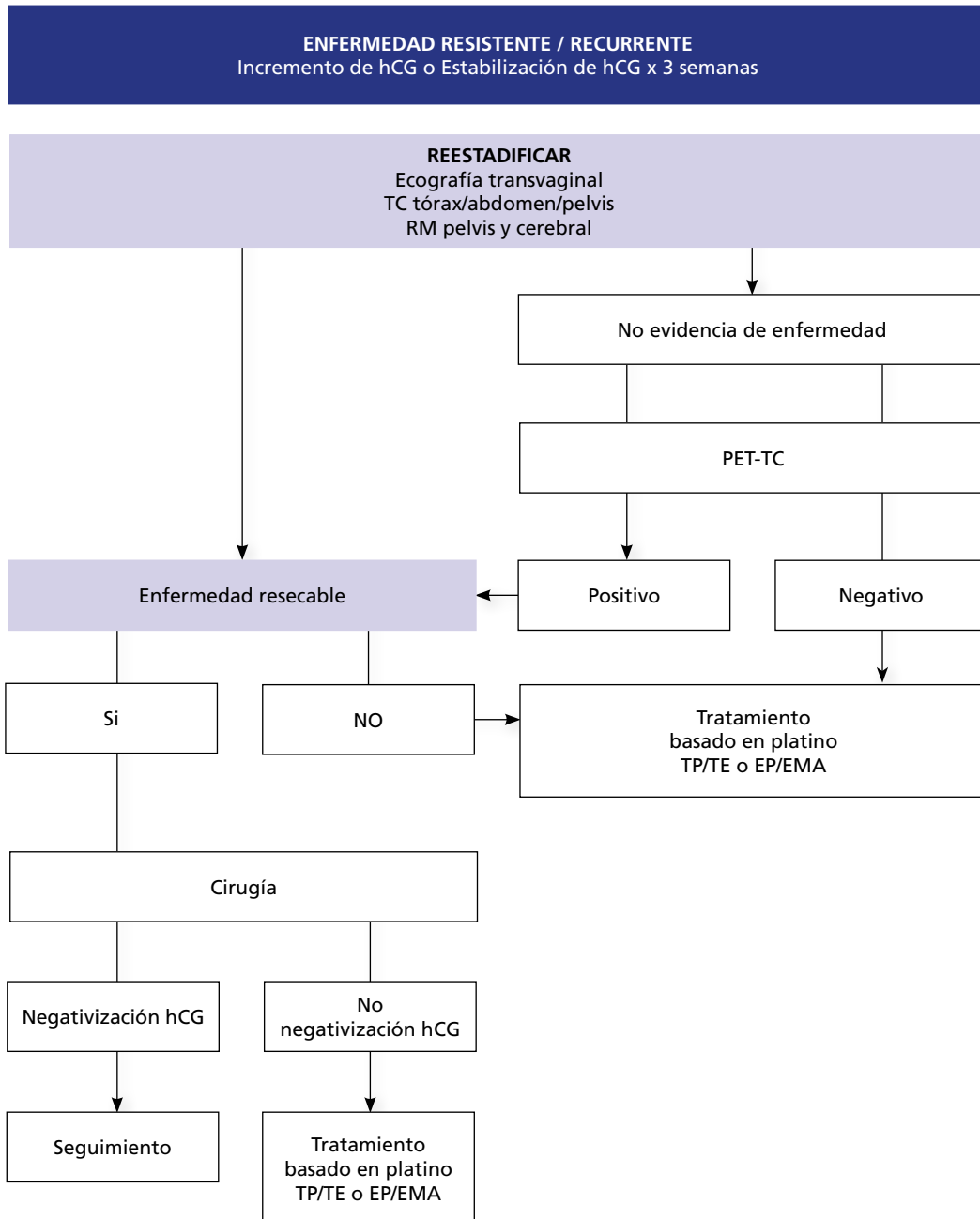
### Algoritmo 6. Esquema terapéutico en la NTG de Ultra alto riesgo

(Evidencia baja-moderada / Recomendación fuerte)



## ENFERMEDAD RESISTENTE O RECURRENTE

**Algoritmo 7. Esquema de tratamiento y seguimiento en la NTG de alto riesgo resistente o recurrente** (Evidencia baja / Recomendación fuerte)







Hasta el 20-25% de las mujeres con NTG alto riesgo tiene persistencia de la enfermedad, progresión o recaída después de la quimioterapia primaria. Sin embargo, con las terapias de rescate actuales, la curación es aún posible en más del 75% de los casos. La histerectomía secundaria y la resección de la metástasis podrían contemplarse en casos seleccionados de enfermedad resistente a la quimioterapia.(46)

El tratamiento más utilizado es EP/EMA, con una tasa de respuesta de 75 a 80% (Evidencia baja / Recomendación fuerte). Algunas evidencias sugieren que TP/TE es tan efectivo y menos tóxico que el EP/EMA (47) (Evidencia baja / Recomendación débil). En casos resistentes valorar la inmunoterapia.(42)

### Manejo de las metástasis

(Evidencia baja / Recomendación fuerte)

#### Sistema nervioso central

En pacientes con lesiones del sistema nervioso central el tratamiento con quimioterapia es el estándar. El tratamiento con radioterapia holocraneal es controvertido por los potenciales efectos secundarios neurocognitivos. Sin embargo, puede considerarse tras tratamiento quimioterápico para potenciar su efecto (48). La cirugía puede considerarse en caso de focos de resistencia a la quimioterapia si la lesión es accesible y única.(49)

#### Pulmonares

Aunque la resección pulmonar puede ser útil, debe llevarse a cabo solo en casos seleccionados, ya que la mayoría de las lesiones pulmonares son tratadas con éxito mediante quimioterapia. La ci-

rugía en el manejo del nódulo pulmonar solitario se plantea como adyuvante al tratamiento quimioterápico, particularmente si apareciese resistencia.

Se preconizan las siguientes recomendaciones para toracotomía:

- Paciente buena candidata a cirugía.
- Enfermedad primaria controlada.
- No evidencia de otras localizaciones metastásicas.
- Metástasis pulmonar limitada a un pulmón.
- Niveles de hCG < 1000 mUI/ml.

En situaciones de imágenes pulmonares persistentes con normalización de los niveles de hCG, no está indicada la exéresis pulmonar. Sin embargo, la resección de un nódulo pulmonar también podría estar indicada para establecer el diagnóstico de ETG en los casos en los que la confirmación histopatológica se requiera y sea necesaria. Por ejemplo, en mujeres con nódulo pulmonar solitario y niveles altos de hCG sin historia de embarazo reciente.

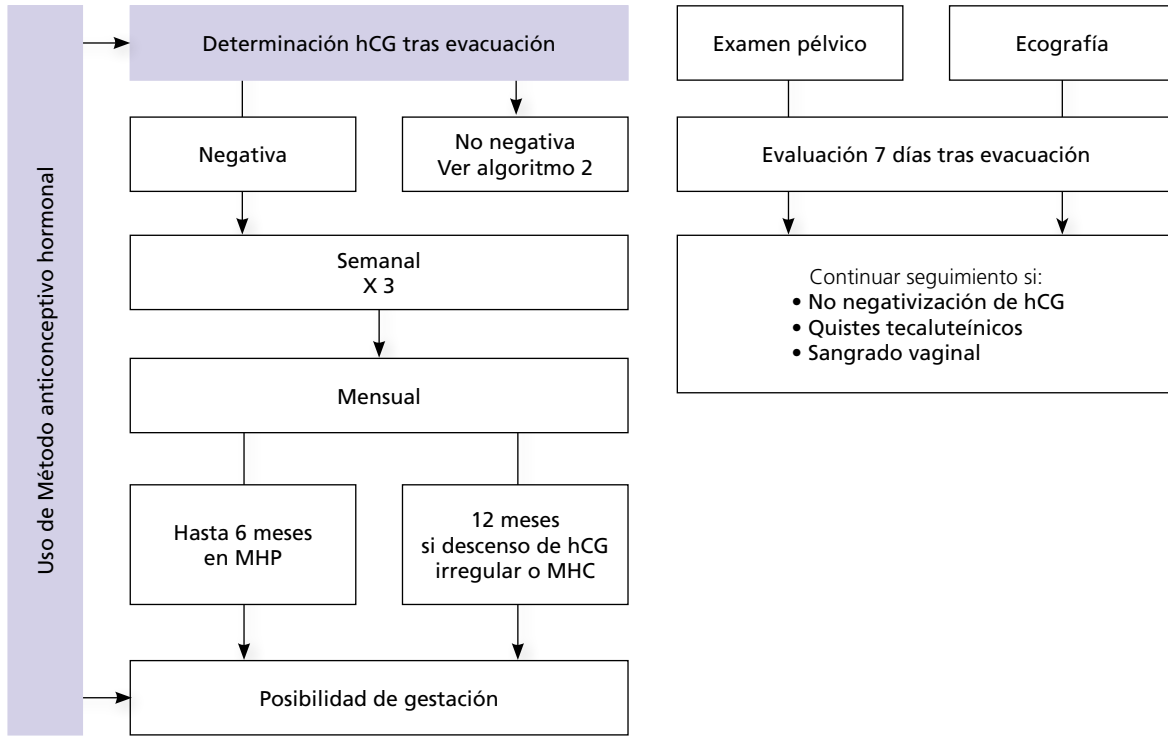
#### Hepáticas

Aunque la afectación hepática es quizás la afectación metastásica de mayor relevancia, la mayoría responden al tratamiento con quimioterapia. La intervención quirúrgica de las lesiones hepáticas está limitada a pacientes con hemorragia aguda o con localizaciones metastásicas hepáticas periféricas en el contexto de resistencia a quimioterapia. También puede contemplarse como opción la embolización arterial en situaciones de hemorragia hepática aguda, aunque su uso en el manejo de la enfermedad hepática resistente a quimioterapia no está bien documentado.

## SEGUIMIENTO

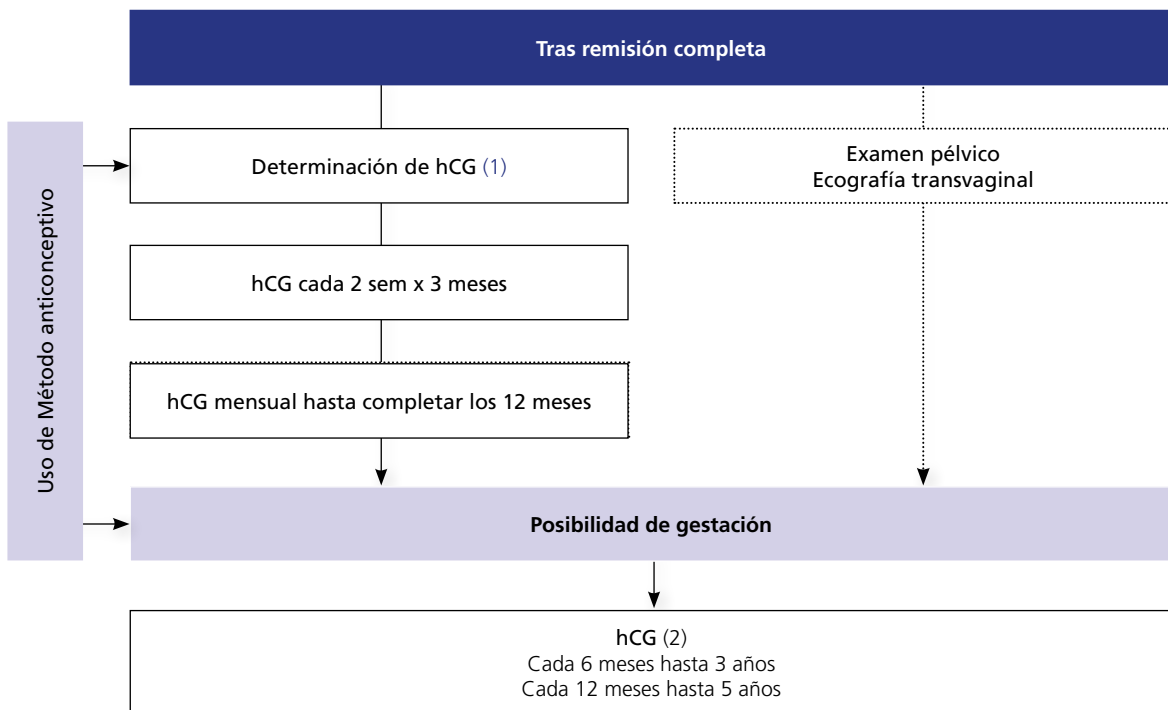
### Algoritmo 8. Seguimiento tras tratamiento de la mola hidatidiforme

(Evidencia baja / Recomendación fuerte)



### Algoritmo 9. Seguimiento de la Neoplasia trofoblástica

(Evidencia baja / Recomendación fuerte)



(1) Lactógeno placentario en el TTLP

(2) Examen físico y ecografía transvaginal opcional



### Seguimiento tras MH

El seguimiento de la paciente después de la evacuación de una MH es clave para diagnosticar a tiempo la posible NTG y poder iniciar tratamiento lo antes posible. El control se realiza determinando cuantitativamente los niveles de hCG sérica.

Se deben vigilar los niveles de hCG sérica cada semana hasta que se obtengan tres valores normales consecutivos y después mensual o hasta que se cumplan criterios de NTG. Hay que indicar que el riesgo de NTG posmolar es muy bajo tras alcanzar esta normalización. En el caso de MHC por su mayor riesgo de desarrollar una NTG se debe hacer un seguimiento con niveles mensuales de HCG hasta 12 meses.

Cuando los valores de hCG se mantienen estables o se elevan de forma prolongada tras la evacuación de una mola se plantea el diagnóstico de NTG (entre el 15-20% después de la evacuación de una MHC y solo en el 1-5% si se evacuó una MHP). Ante esta situación se debe realizar una exploración completa dirigida a identificar posibles metástasis y otros factores pronósticos con relevancia clínica para priorizar e iniciar tratamiento lo antes posible. Es muy importante detectar la NTG en sus fases iniciales, ya que el retraso en el diagnóstico podría empeorar el pronóstico y reducir la respuesta al tratamiento.

Se deben establecer medidas anticonceptivas eficaces durante el seguimiento de los valores de hCG. Aunque los embarazos producidos poco después de una evacuación molar suelen evolucionar con normalidad, este tipo de embarazos dificulta la detección de una posible elevación de la hCG a causa de una NTG. Los anticonceptivos hormonales combinados (ACH) no incrementan la incidencia de NTG posmolar ni alteran el patrón de regresión de los valores de hCG. Se recomienda el uso de ACH como método anticonceptivo, ya que inhiben el pico de hormona luteinizante (LH) al impedir la ovulación (la LH comparte una subunidad alfa con la hCG, por lo que el pico de LH podría originar un valor falsamente positivo de hCG). Se ha demostrado que el uso de ACH no está asociado con el desarrollo de NTG postmolar o retraso en la negativización

de hCG; siendo recomendados para prevenir una nueva concepción después de una MH, independientemente del nivel de hCG (50). (Evidencia baja / Recomendación fuerte).

Una vez completado el seguimiento y tras haber mantenido la remisión un mínimo de 6 meses, se puede recomendar, si la paciente lo desea, un nuevo embarazo. Las pacientes con antecedentes de gestación molar siguen teniendo un riesgo elevado de NTG en todos los embarazos posteriores. Por tanto, se recomienda la evaluación anatomopatológica de la placenta y los productos de la concepción de todos los embarazos posteriores. También se debe realizar una determinación sérica de hCG a las 6 semanas del parto o en su caso del aborto.

### Seguimiento durante y después del tratamiento de la NTG

Durante el tratamiento quimioterápico, se deben vigilar los valores cuantitativos de hCG sérica cada semana. Se habla de **Respuesta** al tratamiento quimioterápico si tenemos una reducción de la hCG >10% durante 1 ciclo; de **Estabilización** ante una variación de la hCG de  $\pm$  10% durante 1 ciclo y de **Resistencia** cuando se eleva la hCG >10% durante 1 ciclo o se estabiliza durante 2 ciclos de quimioterapia. Ante una Resistencia se debe reevaluar a la paciente en busca de nuevas metástasis y valorar quimioterapia alternativa, así como la extirpación de los focos de enfermedad resistentes al tratamiento. Se considera que la paciente está en **Remisión** si tenemos tres valores semanales consecutivos de hCG normales, situación en la que se debe valorar quimioterapia de mantenimiento.

Para el seguimiento de la remisión se deben realizar valoraciones de hCG cada 2 semanas  $\times$  3 meses y después cada mes hasta completar el año. A partir del segundo año, se recomienda realizar cuantificación de hCG, exploración física y ecografía vaginal, cada 6 meses durante 3 años y después anual hasta 5 años (Evidencia baja / Recomendación fuerte). La realización de examen pélvico y ecografía trasvaginal complementa el estudio, pero no hay evidencia de que mejore la tasa de detección de recurrencias.

## TUMOR TROFBLÁSTICO DE LECHO PLACENTARIO (TTLP) Y TUMOR TROFBLÁSTICO EPITELIOIDE (TTE)

(Evidencia baja / Recomendación débil)

El tratamiento primario en mujeres con TTLP o TTE es quirúrgico. La incidencia de metástasis en estos tumores se estima entre 5% y 15% para estadios clínicos I, especialmente si el tamaño tumoral es considerable y la invasión miometrial es profunda. Debido a que se han evidenciado metástasis de estos tumores en ganglios linfáticos, la histerectomía con muestreo de ganglios linfáticos pélvicos es de elección en estadio I. (51)

La cirugía es electiva también en las masas residuales. TTE es más agresivo en su comportamiento tumoral, pero el tratamiento es el mismo que en TTLP. Los pacientes con enfermedad metastásica requieren poliquimioterapia. Se recomienda continuar con el tratamiento durante 8 semanas de niveles negativos de BHCG.

El TTLP es difícil predecir en su comportamiento, aunque la supervivencia a largo plazo (10 años) mejora a menor estadio (90% en estadios I frente a un 49% en los estadios III y IV (52). Un factor independiente predictor de supervivencia libre de

enfermedad y supervivencia global es el tiempo desde el embarazo anterior, habiéndose establecido un punto de corte en los 48 meses. Para enfermas con enfermedad avanzada, además de la cirugía, se debe usar poliquimioterapia tipo EMA/CO o EMA/EP. Embrolizumab puede usarse como alternativa en casos refractarios o ante mala tolerancia a poliquimioterapia (indicación no aprobada en España). Con estos regímenes puede conseguirse en una alta tasa de remisiones a largo plazo.

La experiencia clínica con TTE es limitada, aunque se considera de manejo similar a TTLP. Muchos casos reportados no han sido seguidos a largo plazo, pero se considera que las metástasis pueden ocurrir en un 25% de las pacientes y el fallecimiento en el 13%. El TTE parece parcialmente sensible a la quimioterapia, ya que estas lesiones pueden recidivar o metastatizar a pesar de los tratamientos de quimioterapia, si bien regímenes de poliquimioterapia como EMA/CO han sido administrados con éxito a enfermas con TTE.

## ENFERMEDAD TROFBLÁSTICA GESTACIONAL EN EMBARAZO GEMELAR CON GEMELO VIVO

La presencia de una MH asociada a una gestación múltiple en la que hay un feto vivo es una entidad rara, pero que debido a las técnicas de reproducción humana será un evento cada vez más observado. Se estima en global una incidencia de 1 por cada 100.000 embarazos (53). En estos embarazos lo que se encuentra suele ser una MHC y un feto potencialmente viable que posee una placenta normal. Las MHP suelen asociarse a un feto triploide no viable con una placenta anormal.(54) Los casos de MH en gestación gemelar se asocian abortos espontáneos, muerte intrauterina del feto sano, preeclampsia e hipertiroidismo (55). La conducta habitual ha sido siempre interrumpir el embarazo lo antes posible para evitar complicaciones y la evolución a NTG. Sin embargo, no se ha demostrado que interrumpir el embarazo mejor las tasas de evolución a NTG ni tampoco que esta esté relacionada con la edad gestacional.(56) En un reciente estudio de cohortes retrospectivas, de un total de 12.455 casos de ETG, 72 (5.7 por 1000) fueron en gestaciones gemelares. De estos, 3 (4%) tuvieron una MH previa, 41 (63%) tuvieron complicaciones en la gestación y 1 (1.4%) falleció. De las 60 gestantes que progresaron en sus embarazos, 35 tuvieron recién nacidos vivos viables (60%), de los que 25 fueron pretérminos.

En este grupo, la tasa general de NTG fue del 46%; los casos que progresaron a NTG presentaron niveles más altos de hCG y mayor frecuencia de interrupción del embarazo debido a complicaciones médicas en comparación con aquellos con remisión espontánea.(57)

Cuando se compararon las diferencias entre los casos de MHC simple con los de MH y gestación gemelar con feto vivo, se observó que los casos gemelares presentaron niveles 3 veces más elevados de hCG, 14% más de hipertiroidismo, 31% más de preeclampsia, 28% más de progresión a NTG y 54% más de situaciones médicas severas. Ante estas condiciones, la presencia de una gestación gemelar con MH y feto vivo viable, la recomendación es valorar la finalización o continuación de la gestación siempre en consenso con la pareja con asesoramiento y conocimiento de los frecuentes efectos adversos para la madre y la alta tasa de prematuridad fetal (Evidencia baja/ Recomendación débil). Si se decide seguir la gestación, ésta será considerada de alto riesgo y su evolución estará determinada por las condiciones obstétricas. El seguimiento tras la finalización de la gestación dependerá del estudio histológico final y será igual al indicado en esta guía para los diferentes tipos de ETG.

## CENTROS DE REFERENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ETG

La GM y la NTG son unas entidades poco frecuentes pre-malignas y malignas, respectivamente. Se requieren centros con experiencia en el tratamiento de estas entidades para el correcto diagnóstico ecográfico, analítico (hCG) y anatomopatológico, así como un correcto y rápido tratamiento quirúrgico o quimioterápico de las pacientes. Al ser una enfermedad poco frecuente, se recomienda aglutinar los casos en centros de referencia para asegurar ese correcto manejo.

Si las pacientes son correctamente tratadas, aún con enfermedad metastásica, las tasas de curación pueden alcanzar el 100%.

En España no disponemos de datos de incidencia, prevalencia ni evolución de las pacientes con ETG. Esto es debido a que no disponemos de registros nacionales de ETG. Ante esta carencia, se va a poner en marcha un registro nacional de ETG a finales de 2020-principios de 2021 en el que recomendamos que todos los casos de ETG sean incluidos en este registro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barber EL, Soper JT. Gestational trophoblastic disease. In Disaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, Mc Meeking S, Mutch DG (eds). *Clinica Gynecological Oncology* 9th edition; Ed Elsevier 2018; Chap 7: 163-89.
2. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017;144:200-7.
3. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:541-56.
4. Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr.* 2016 Mar 3;10(1-2):226-35. doi: 10.1080/19336918.2015.1093275. Epub 2015 Sep 30.
5. Fallahi J, Razban V, Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Namavar-Jahromi B, Anvar Z, Fardaei M. A Novel Mutation in NLRP7 Related to Recurrent Hydatidiform Mole and Reproductive Failure. *Int J Fertil Steril.* 2019 Jul;13(2):135-138. doi: 10.22074/ijfs.2019.5657. Epub 2019 Apr 27.
6. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumors of Female Genital Reproductive Organs.* 4th edition. (IARC, ed.). Lyon; 2014
7. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1485-1502. doi:10.5858/arpa.2018-0226-R
8. Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12(1):449-485. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100237
9. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl:79-85. doi:10.1002/ijgo.12615
10. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-539. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.073
11. Hui P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* November 2018. doi:10.5858/arpa.2018-0234-RA
12. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):208-214. doi:10.1016/j.ygyno.2016.10.024
13. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1393-1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808132>.
14. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1393-1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808132>.
15. Berkowitz rs, goldstein DP, bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:677-681.
16. Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockey AA, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Berkowitz RS. Clinical presentation of complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease center in the United States over the past two decades. *Int J Gynecol Cancer* 2016 Feb;26(2):367-70.
17. Sun SY, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015 Jul;138(1):46-9.
18. Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2012; 41:1-10.
19. Lelic M, Fatusic Z, Iljazovic E, Ramic S, Markovic S, Alicelebic S. Challenges in the routine praxis diagnosis of hidatidiform mole: a tertiary health center experience. *Med Arch* 2017 Aug;71(4):256-260.
20. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143 (Suppl.2):79-85.
21. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* octubre de 2015;131:S123-6.
22. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer.* septiembre de 1976;38(3):1373-85
23. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer.* enero de 2000;10(1):84-8.
24. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* octubre de 2015;131:S123-6
25. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

- treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1 de octubre de 2013;24(suppl 6):vi39-50.
26. **Santaballa A, García Y, Herrero A, Láinez N, Fuentes J, De Juan A, et al.** SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(1):38-46
  27. **Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al.** Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1089-94
  28. **Ngan HYS et al.** Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143 (Supp. 2):79-85.
  29. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360:1639-45.
  30. **Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J Coleman RE.** The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):423-9.
  31. **Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W.** Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Jan 7;19(1):13. doi: 10.1186/s12885-018-5168-x.
  32. **Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X.** The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol*. 2006;103:479-82.
  33. **Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L.** Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:79-85. doi: 10.1002/ijgo.12615.
  34. **Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M.** Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer*. 2020 May;130:228-240.
  35. **Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al.** Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1 de octubre de 2013;24(suppl 6):vi39-50
  36. **Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al.** EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *Journal of Clinical Oncology*. julio de 1997;15(7):2636-43.
  37. **Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L.** Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol*. junio de 1991;98(6):550-7.
  38. **Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanaboni F, et al.** EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol*. noviembre de 1988;31(3):439-44.
  39. **Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L, Dent J.** Developments in chemotherapy for medium- and high-risk patients with gestational trophoblastic tumours (1979-1984). *Br J Obstet Gynaecol*. enero de 1986;93(1):63-9.
  40. **Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al.** EMA/CO for High-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Good Outcomes With Induction Low-Dose Etoposide-Cisplatin and Genetic Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de enero de 2013;31(2):280-6
  41. **Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJS.** Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. junio de 2002;47(6):465-71
  42. **Savage P, Kelpandis I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ.** Brain metastases in gestational trophoblastic neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol*. abril de 2015;137(1):73-6
  43. **Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ.** Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2343-2345. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32894-5.
  44. **Huang et al 2017.** Complete serological response to pembrolizumab in a woman with chemoresistant metastatic chorioncarcinoma. *J Clin Oncol* 35(27):3172-3174
  45. **Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia.** 9 January 2018
  46. **Doll KM, Soper JT.** The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:533-42.
  47. **Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al.** Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol*. 2008;19:1578-8
  48. **Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W Jr, Schink JC, Lurain JR.** Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med*. 2012 Jul-Aug;57(7-8):288-92.
  49. **Lurain JR, Singh DK, Schink JC.** Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006; 51:773.
  50. **Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ.** Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG*. 2016 Jul;123(8):1330-5. doi: 10.1111/1471-0528.13617. Epub 2015 Oct 7.
  51. **Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.** Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):717-29.
  52. **Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA.** Combination chemotherapy for primary treatment of high-



risk gestational trophoblastic tumour. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 31 de enero de 2013 [citado 7 de abril de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005196.pub4>

53. **Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl MJ.** Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin, *Lancet* 2002;359:2165–2166.

54. **Wee L, Jauniaux E.** Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy, *Prenat. Diagn.* 2005;25:772–776, <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1272>.

55. **Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM, Lenoir VT, Dupuis O,**

**Hajri T, Raudrant D.** Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus. Obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 143 (2009) 84–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.006>.

56. **Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, et al.** Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol. Oncol.* 2015;138:46–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.002>.

57. **Lin LH, Maestá I, Braga A, et al.** Multiple Pregnancies With Complete Mole and Coexisting Normal Fetus in North and South America: A Retrospective Multicenter Cohort and Literature. *Gynecol Oncol.* 2017 Apr;145(1):88-95. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.021. Epub 2017 Jan 26.