

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL, CORIOCARCINOMA ESTADIO IV- ALTO RIESGO

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA,
CHORIOCARCINOMA, STAGE IV- HIGH RISK



Dr. Iván Coto-Ramírez¹
Dra. Cinthya Gómez-Hernández²
Dr. Paul Guislain-Ribas³

Coto-Ramírez, I.; Gómez-Hernández, Cinthya; Guislain-Ribas, P. Neoplasia trofoblástica gestacional, coriocarcinoma estadio IV-alto riesgo. *Crónicas Científicas*. Vol.12. No.12. Pág. 120-129. ISSN: 2215-4264

Fecha de Recepción: 9/1/2019
Fecha de Aceptación: 8/3/2019

¹Médico especialista en Oncología Médica, Hospital Maximiliano Peralta, Cartago. ivancoto1384@hotmail.com
² Médico general, Caja Costarricense Seguro Social. cinthyagh19@gmail.com
³ Médico general. pguislain@me.com

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica gestacional engloba un conjunto de patologías asociadas a una anomalía en la invasión placentaria. Su diagnóstico durante el periodo de gestación o posterior a este de forma temprana, permite evitar las complicaciones de esta entidad patológica para la mujer embarazada, que podría incluir hasta la muerte. Dichas neoplasias son producidas por una proliferación anormal del tejido trofoblástico, el cual tiene la capacidad de producir tumores tanto benignos como malignos. Dentro del espectro de patologías malignas, también llamadas neoplasia trofoblástica gestacional, el coriocarcinoma es el que tiene la capacidad de metástasis más elevada y, por ende, un índice de mortalidad mayor, en comparación con otras enfermedades pertenecientes a este grupo. El fin de este artículo es mostrar la revisión de un caso y el análisis de una paciente con diagnóstico de coriocarcinoma postgestacional, quien fue tratada con quimioterapia combinada durante el estadio en el que se encontraba su enfermedad a la hora de su diagnóstico.

Palabras clave

Neoplasia, trofoblasto, coriocarcinoma, metástasis, quimioterapia.

ABSTRACT

The diagnostic entity of Gestational Trophoblastic Disease encompasses a set of pathologies associated with an abnormality in the placental invasion. Its early diagnosis during the gestational period, or subsequent to it, permits the avoidance of complications for this clinical entity in pregnant women, which could include the possibility of death. These pathologies, produced by an abnormal proliferation of the trophoblastic tissue, have the capacity to produce both benign and malignant tumors. Within the spectrum of malignant pathologies, also called Gestational Trophoblastic Neoplasia, Choriocarcinoma is the one that has the highest metastatic capability and therefore a higher mortality rate, in comparison with other diseases belonging to this group. The purpose of this article is to review a clinical case of a patient with the diagnosis of post-gestational choriocarcinoma, who was treated with combined chemotherapy due to the stage in which her disease was found at the time of her diagnosis.

Keywords

Neoplasia, trophoblast, choriocarcinoma, metastasis, chemotherapy.

Introducción

La neoplasia trofoblástica gestacional es un conjunto de tumores malignos que emergen del tejido trofoblástico placentario vellosos y extraveloso. Abarca los siguientes tipos histológicos: mola invasiva, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioides. Siendo este último considerado en algunas bibliografías como un subtipo del tumor trofoblástico del sitio placentario.

En este artículo, se realizará una revisión de caso específico de coriocarcinoma, con la finalidad de concientizar a los profesionales en salud sobre la importancia de la captación temprana de este tipo de patología, recordando la relevancia de la historia clínica, sobre todo los antecedentes personales y ginecoobstétricos. De esta manera, se podrá dar un manejo lo más temprano posible, disminuir el riesgo de eventuales complicaciones y así impactar la sobrevivencia de la paciente.

El coriocarcinoma, tema en el cual se enfoca este artículo, es el tumor maligno más agresivo de este grupo de enfermedades debido a su rápida invasión vascular y metastásica. Su incidencia en Europa y Estados Unidos es de 1 en cada 20 000 a 40 000 embarazos, y aumenta en mujeres de etnia asiática y africana. Se considera una neoplasia curable; sin embargo, si no se detecta a tiempo puede llegar a ser mortal.

Presentación del caso

Femenina de 28 años, conocida sana, con los siguientes antecedentes ginecoobstétricos: tres gestas y tres partos vaginales sin complicaciones, sin historia de abortos ni cesáreas, menarca a los 12 años, inicio de relaciones sexuales a los 13 años, sin antecedentes conocidos de enfermedades de transmisión sexual, no se cuenta con antecedentes heredo-familiares.

Paciente consulta en tres ocasiones durante los primeros dos meses postparto de un embarazo a término; su primera consulta se da a los 25 días por síndrome anémico y síndrome de

sangrado uterino disfuncional. Al examen físico se destaca: palidez, somnolencia, hipotensión, taquicardia, afebril, abdomen blando depresible, no doloroso a la palpación, especuloscopia: sangrado transvaginal con abundantes coágulos.

Se le realizó un primer US que reporta endometrio irregular con grosor de 31 mm y restos placentarios, sin observarse otros datos patológicos. En laboratorio se documenta anemia normocítica hipocrómica severa, con leve leucocitosis con desviación a la izquierda, y pruebas de coagulación normal.

Debido al panorama anterior, se hospitaliza y se maneja el caso como atonía uterina por retención de restos placentarios, por lo que se lleva a cabo AMEU, reposición de líquidos, transfusión de glóbulos rojos empacados y uterotónicos.

La paciente continúa sintomática a pesar del manejo, consultando en una segunda ocasión, donde persiste con los mismos hallazgos clínicos y se maneja de la misma

forma, con la excepción de una toma de biopsia en este segundo AMEU, y se envía a manejo ambulatorio.

La paciente consulta por tercera vez en postparto a los dos meses, puesto que persiste con sangrado vaginal, por lo que se decide manejo hospitalario para completar estudios. Durante la hospitalización, se documenta reporte de biopsia tomada en segundo AMEU: "trofoblasto sospechoso de coriocarcinoma". Adicionalmente, se le realiza análisis de niveles séricos de sub-beta gonadotrópica coriónica, la cual se encuentra en 467517.21 mUI/mL (rango normal 0-5 mUI/mL). Se realiza punción lumbar con una presión de apertura elevada en 33cmH₂O, líquido claro, con niveles de sub-beta gonadotrópica coriónica del líquido cefalorraquídeo en 1107 mUI/mL (valor normal <5.3 mUI/mL).

Se le realiza tomografía axial computarizada de cráneo y resonancia magnética de neuroeje, los cuales no evidencian carcinomatosis

meníngea ni lesiones ocupantes de espacio en parénquima. De forma adicional, se realiza tomografía axial computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis, donde se observa útero visible en su contorno rodeado de implantes metastásicos peritoneales sólidos; el mayor de 88x58x61mm, ubicado en fosa iliaca izquierda sin adenopatías y ascitis importante en cavidad pélvica.

Con base en los estudios realizados, se llega al diagnóstico de una neoplasia trofoblástica gestacional tipo coriocarcinoma FIGO IV (por enfermedad a nivel peritoneal) de alto riesgo, por el sistema de escala pronóstica de la Organización Mundial de la Salud (escala en 8 puntos).

Como tratamiento local, se realizó legrado uterino instrumentado por aspiración, el cual se envió a estudio histopatológico y se documenta: fragmentos de endometrio entremezclado con fibrina, hemorragia y abundante necrosis, con grupos de células pleomórficas que corresponden a citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto (en su mayoría) y trofoblasto intermedio, las cuales tienen marcada atipia nuclear con núcleos hiper cromáticos y otros vesiculares, diagnóstico de coriocarcinoma. También se identifican fragmentos de miometrio con invasión neoplásica. Por escala de riesgo, se indicó quimioterapia combinada con esquema EMA-CO.

Durante el primer ciclo de tratamiento, la paciente presenta toxicidad relacionada al metrotexato (pancitopenia, mucositis y hepatitis), lesión renal aguda AKI III e infección del tracto urinario por los gérmenes *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, la cual se complicó con bacteremia y shock séptico. Esto ameritó manejo por unidad de Cuidados Intensivos para la estabilización hemodinámica, tratamiento antibiótico parenteral con carbapenémicos, manejo de soporte ventilatorio, renal y hepático.

Se realiza ultrasonido pélvico que impresiona masa anexial heterogénea de 122x102x96 mm para 631 cc de volumen; por lo que

se decide llevar a sala de operaciones, donde le realizan laparotomía exploratoria, documentando absceso pélvico secundario a perforación uterina por respuesta tumoral del coriocarcinoma, del cual la masa primaria medía 10 cm de diámetro. Se procedió a histerectomía subtotal más lavado de cavidad y cierre de herida quirúrgica. La biopsia final se reporta: necrosis licuefactiva extensa con inflamación aguda y crónica; no se documenta neoplasia residual. Posteriormente a esta intervención y al manejo médico de soporte, la paciente mejora su condición de salud hasta lograr egreso para manejo ambulatorio.

La paciente completó cuatro ciclos de esquema de quimioterapia EMA-CO de forma ambulatoria con disminución progresiva de sub-beta gonadotrópica coriónica, hasta alcanzar resultados menores a 1.20 mUI/mL. y se mantiene de esta manera hasta la actualidad, que cumple 11 meses de seguimiento de acuerdo con el protocolo establecido.

Discusión

El coriocarcinoma es un tumor epitelial puro, maligno, compuesto de tejido trofoblástico y sincitiotrofoblástico anormal.

Los sitios metastásicos más comunes son: pulmones, vagina, cerebro, hígado, pelvis, riñón, intestino y bazo; siendo los primeros dos los más frecuentes.

Se presenta en un 25% después de un embarazo normal, 25% posterior a un óbito, aborto o embarazo ectópico, y 50% posterior a una mola hidatiforme. Sin embargo, solamente de 2-3% de las molas progresan a coriocarcinoma.

En contraste con la mola invasiva, la mayoría de coriocarcinomas emergen de un embarazo no molar.

Dentro de los factores de riesgo más importantes se encuentran: antecedentes de mola hidatiforme completa, extremos de edad materna (<20 años, >40 años), multiparidad (>5 gestas), descendencia asiática, africana, e india americana, y uso de anticonceptivos orales por

Tabla 1. *Estadaje de Neoplasia Trofoblástica Gestacional según FIGO*

Estadio I	Enfermedad limitada al útero
Estadio II	Extensión fuera del útero, pero se limita a estructuras genitales (anexos, vagina, ligamentos)
Estadio III	Enfermedad con metástasis a pulmón
Estadio IV	Enfermedad con otros sitios metastásicos

Tabla 2. *Clasificación según la Organización Mundial de la Salud*

	Puntaje			
Factores pronósticos	0	1	2	4
Edad	<40	>39	-	-
Antecedentes de embarazo	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo de término	-
Periodo intergenésico (meses)	<4	4-6	7-12	>12
BhCG previo tratamiento (mU/mL)	<10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	>10 ⁵
Tamaño tumoral mayor, incluyendo útero (cm)	<3	3-4	>5	-
Sitios de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Número de metástasis identificadas	0	1-4	5-8	-
Quimioterapia fallida previa	-	-	1 droga	2 o más drogas

más de siete años, aunque su uso posterior a un embarazo molar no aumenta el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional.

Como se evidencia en la paciente del caso presentado, el hecho de no contar con estos factores de riesgo no exime de la posibilidad de desarrollar la enfermedad.

Se consideran factores de buen pronóstico un tiempo entre la gestación y el diagnóstico de coriocarcinoma menor a cuatro meses y niveles de gonadotropina coriónica humana <1000 mUI/mL previos al inicio de la quimioterapia.

El diagnóstico de coriocarcinoma se debe sospechar por medio de historia clínica, examen físico, valores de hormona gonadotrópica coriónica humana, datos ecográficos y se confirma mediante estudio histopatológico.

La presentación clínica depende del tiempo de evolución de la enfermedad. Inicialmente, hasta en un 74% de los coriocarcinomas postparto se puede manifestar mediante sangrado uterino anormal persistente durante seis semanas postparto, ya sea escaso o incluso hasta producir shock hemorrágico y además agrandamiento del útero. Una vez que la enfermedad progresa a metástasis, los signos y síntomas serán más inespecíficos, podrán presentar dolor abdominal (como posible complicación de perforación uterina), melena, aumento de presión intracraneal (secundario a hemorragia cerebral, que provocan cefaleas, convulsiones o hemiplejía) y puede haber síntomas secundarios a metástasis pulmonar como hemoptisis, disnea, tos y dolor torácico. Al ser el coriocarcinoma una neoplasia de origen citotrofoblástica y sincitiotrofoblástica, es productor de la hormona gonadotrópica coriónica, por lo cual, sus valores se encuentran elevados de forma proporcional a la carga tumoral.

Dentro de los hallazgos ecográficos se espera encontrar una masa de aspecto heterogéneo a

nivel uterino hipervascularizado.

El estudio histopatológico mostrará hiperplasia y anaplasia citotrofoblástica y sincitiotrofoblástica anormal, con ausencia de vellosidades coriónicas, zonas necróticas y hemorrágicas, con invasión miometrial y vascular.

La paciente presentada es compatible con muchos de los datos mencionados anteriormente: un sangrado uterino anormal persistente, con niveles elevados de hormona gonadotrópica coriónica, con una ecografía que evidenció una masa pélvica heterogénea y una biopsia de un legrado que mostró tejido citotrofoblástico y sincitiotrofoblástico con zonas de necrosis y hemorragia. Como signos inespecíficos presentó elevación de la presión intracraneana, con un nivel de hormona gonadotrópica coriónica en líquido cefalorraquídeo elevado de 1107 mU/L; sin embargo, mediante TAC y RMN del eje neural, se descartó la presencia de metástasis. Un hallazgo que resaltar en este caso en discusión es la presencia de enfermedad metastásica peritoneal, que es un sitio infrecuente de diseminación de esta enfermedad.

Previamente a la elección del tratamiento, es estrictamente necesario realizar una clasificación y estadiaje de la enfermedad. Actualmente se basa en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (Tabla 1) y la Organización Mundial de la Salud (Tabla 2). Para esto se utilizan los datos que llevaron al diagnóstico y además se debe realizar radiografía de tórax o, mejor, una tomografía

axial de tórax, dado que un 40% de los pacientes que no muestran metástasis en radiografía, se detectará en la tomografía axial. Si hay metástasis pulmonar o presenta una escala de riesgo alto, se debe solicitar resonancia magnética de sistema nervioso central y tomografía axial abdominopélvica para descartar metástasis en otros sitios

extratorácicos. Algunas veces, el estudio de líquido cefalorraquídeo, mediante una punción lumbar, puede resultar útil para confirmar compromiso del neuroeje.

Una vez estadificada la paciente, se decide el manejo. Pacientes sin metástasis (estadio I) y pacientes con metástasis y bajo riesgo (estadio II y III, con <7 puntos) serán tratadas inicialmente con el esquema de monoterapia (Tabla 3). Pacientes con metástasis y alto riesgo (estadio IV, y estadio II y III con >6 puntos), requieren quimioterapia combinada, además de posible radioterapia adyuvante y/o cirugía si fuera necesario. Pacientes de bajo riesgo con un tumor grande (que se refleja mediante valores de hormona gonadotrópica coriónica humana >100.000 mU/mL), podrían desarrollar resistencia a la monoterapia, por lo que debe considerarse la utilización de quimioterapia combinada desde el inicio del tratamiento. Actualmente, el protocolo de quimioterapia combinada más aceptado es el EMA/CO (Tabla 4).

La paciente presentó un coriocarcinoma estadio FIGO IV de alto riesgo, según la escala OMS en 8 puntos. Esto se concluyó de la siguiente forma: se tomó como enfermedad con otros sitios metastásicos por sus implantes peritoneales documentados en la tomografía axial y escala de riesgo en 8 puntos, debido a 2 puntos de embarazo a término, 4 puntos del valor de hormona gonadotrópica coriónica, y 2 puntos por el tamaño del tumor. Por esta razón, se decidió manejar con el protocolo EMA/CO. El esquema de tratamiento en monoterapia es más efectivo al administrarse el metrotexate de forma diaria o alternada que cuando se hace de forma semanal o menos frecuente que los anteriores.

Estos protocolos de metrotexate son bien tolerados, sin ocasionar alopecia; sin embargo,

presentan algunos efectos adversos como: mucositis, el cual disminuye de forma importante si se utiliza ácido fólico, y otros

menos frecuentes como serositis, lesión hepática y lesión renal. Raras veces ocasiona mielosupresión.

La quimioterapia combinada es más tóxica que la monoterapia. Entre sus efectos secundarios se encuentran: alopecia, mucositis, mielosupresión y neuropatía periférica inducida por vincristin. Además, hay un escaso riesgo de presentar tumores secundarios, posiblemente a causa del etopósido; los más frecuentes son la leucemia mieloide aguda y el cáncer de mama. Sin embargo, estos protocolos son bien tolerados y no deben generarse muertes a causa de esta toxicidad, siempre y cuando haya un monitoreo adecuado de las diferentes líneas celulares, función renal y hepática.

En el caso de esta paciente, presentó mucositis, lesión renal, hepatitis y pancitopenia, lo cual fue bien manejado y controlado gracias a una adecuada y detallada vigilancia.

La histerectomía precoz no cambiará el pronóstico de las pacientes de alto riesgo, ya sea con o sin metástasis; sin embargo, puede reducir el tiempo y dosis necesaria de quimioterapia. En el caso en discusión, se realizó laparotomía exploratoria con el fin de detectar focos infecciosos que se pudieran drenar quirúrgicamente y, dado a que se encuentra un absceso pélvico con necrosis de la masa primaria, se decide realizar histerectomía subtotal de forma adicional, como parte del tratamiento del drenaje del foco infeccioso.

La quimioterapia debe continuarse hasta que el valor de hormona gonadotrópica coriónica humana esté por debajo del valor normal y suministrarse de 2 a 3 ciclos más de mantenimiento, principalmente en pacientes de alto riesgo.

La paciente disminuyó 97.9% de su valor máximo después de completar su primer ciclo de quimioterapia combinada, y negativizó luego del segundo ciclo; además, recibió dos ciclos de mantenimiento y actualmente se

Tabla 3. Regímenes de monoquimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo

Regímenes de metrotexate	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metrotexate: 0.4-0.5 mg/kg IV o IM diarios por 5 días 2. Metrotexate: 30-50mg/m² IM cada semana 3. Metrotexate / ácido fólico: <ol style="list-style-type: none"> a. Metrotexate: 1mg/kg IM o IV días 1,3,5 y 7 b. Ácido fólico: 10mg VO días: 2,4,6 y 8 4. Altas dosis de metrotexate y ácido fólico: <ol style="list-style-type: none"> a. Metrotexate: bolo de 100mg/m²IV b. Metrotexate: 200mg/m² en infusión de 12 horas c. Ácido fólico 15mg cada 12 horas en 4 dosis IM o VO, iniciando 24 horas posterior al inicio de metrotexate
Regímenes de actinomicina D	<ol style="list-style-type: none"> 1. Actinomicina D 10-12 μ g/kg IV push diarios por 5 días 2. Actinomicina D 1.25mg/m² IV push cada 2 semanas

Tabla 4. Protocolo EMA / CO

Día	Fármaco	Dosis
1	Etopósido Actinomicina D Metrotexate	100mg/m ² en 200mL de solución salina en infusión de 30 minutos 0,5mg IV push 200mg/m ² en infusión de 12horas
2	Etopósido Actinomicina D Ácido Fólico	100mg/m ² en 200mL de solución salina en infusión de 30 minutos 0,5mg IV push 15mg cada 12 horas, 4 dosis IM o VO iniciando 24 horas posterior al inicio de metrotexate
8	Ciclofosfamida Vincristina	600mg/m ² en solución salina en infusión de 30 minutos 1mg/m ² IV push



encuentra en remisión.

Bajo estos regímenes de tratamiento, el coriocarcinoma, ya sea de bajo o alto riesgo, presenta un rango de curación de 80 a 90%, pero estos valores se ven reducidos en casos de metástasis a hígado o cerebro.

Se considera remisión completa cuando hay tres valores normales de hormona gonadotrópica coriónica humana semanales consecutivos. Una vez que se alcance esto, se debe continuar con controles de hormona gonadotrópica coriónica humana semanalmente durante al menos seis semanas, y luego cada dos a cuatro semanas hasta completar un año luego de su normalización. Algunas bibliografías recomiendan continuar el control de valores de esta hormona hasta por 24 meses en pacientes con estadio IV.

Además, se recomienda evitar embarazos durante al menos 12-24 meses posteriores a la remisión completa para evitar teratogenicidad y confusiones en los valores de hormona gonadotrópica coriónica humana, y para esto se aconseja utilizar anticonceptivos orales, si la paciente no tiene ninguna contraindicación, ya que disminuye los embarazos hasta en un 50% más que a las pacientes que se protegen con un método de barrera.

La recurrencia implica aparición de nuevas metástasis o aumento de hormona gonadotrópica coriónica humana tres meses posteriores a la remisión inicial. Hay un mayor riesgo de recurrencia durante el primer año y es aproximadamente <3%, y un 13% de las pacientes de alto riesgo desarrollará recurrencia.

Conclusión

El coriocarcinoma, a pesar de ser la neoplasia trofoblástica gestacional de comportamiento más agresivo, tiene un alto porcentaje de curación si se trata de forma adecuada y, para esto, lo más importante es captarlo de forma

temprana puesto que, a mayor tiempo de evolución, mayor posibilidad de metástasis por su alta capacidad de invasión miometrial y vascular y, por lo tanto, un comportamiento más agresivo. La meta es sospechar tempranamente y dar un tratamiento óptimo y seguro.

Referencias bibliográficas

1. Agustín, A., Savirón, R., Lerma, D., Herrero, A., Campillos, J. (2015). Coriocarcinoma postgestacional. *Revista chilena de Obstetricia y Ginecología*, 80(5), 405-411. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000500009
2. Aparicio, C., Hernández, E., Escoin, C. (2017). Coriocarcinoma: a propósito de un caso. *Farmacia Hospitalaria*, 41(6), 692-693. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432017000600692
3. Callahan, T. L., Caughey, A. B. (2018). Gestational Trophoblastic Disease. *Blue Prints Obstetrics & Gynecology* (487-497). Philadelphia: Wolter Kluwer.
4. Goldstein, D., Berkowitz, R. (2012). Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematology/Oncology Clinics*, 26(1), 111 - 131. Recuperado de: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(11\)00136-5/abstract](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(11)00136-5/abstract)
5. Guerrero, A., Jennings, A., López, D., Ochoa, F., Briones, J. (2012). Coriocarcinoma gestacional. Caso clínico de medicina crítica en ginecología y obstetricia. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 11(1), 55-59. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-coriocarcinoma-gestacional-caso-clinico-medicina-11665920112232388>
6. Izaguirre, A., Amalia, B., Hasbun, B., Theresa, D. (2016). Hallazgo incidental postmortem de coriocarcinoma uterino con metástasis multiorgánica. Reporte de caso. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 63(4), 196-201. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69808>
7. Jiménez, P. (2016). Enfermedad Trofoblástica Gestacional. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, 73(618), 173-178. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66687>
8. Lurain, J. (2010). Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 203(6), 531-539. Recuperado de: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(10\)00853-7/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(10)00853-7/fulltext)
9. Ngan, S., Seckl, M. (2007). Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Current Opinion in Oncology*, 19(5), 486-491. Recuperado de: https://journals.lww.com/co-oncology/Abstract/2007/09000/Gestational_trophoblastic_neoplasia_management_an.13.aspx
10. Ramírez, K., Muñoz, M., Flores, M., García, J. (2016). Coriocarcinoma: reporte de 3 casos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 62(3), 303-306. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000300014