



Revista del Hospital Materno Infantil Ramón
Sardá

ISSN: 1514-9838

asociacionsarda@yahoo.com.ar

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Argentina

Berkowitz, Ross; Goldstein, Donald

EMBARAZO MOLAR

Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, vol. 28, núm. 3, 2009, pp. 129-134

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91212200006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

EMBARAZO MOLAR

Ross Berkowitz^a y Donald Goldstein^a

Traducción: **Dra. Carla C. Otero^b**

Publicado en *N Engl J Med* 2009;360:1639-1645.

El siguiente artículo comienza con un caso clínico. Se presenta la evidencia que sustenta el manejo y las estrategias, seguida de una revisión de las guías. Este artículo finaliza con recomendaciones clínicas de los autores.

Caso clínico

Embarazada de 37 años, cursando la 10 semana de gestación, que consulta por sangrado vaginal. El examen físico demuestra altura uterina correspondiente a la edad gestacional con niveles de sub-beta HCG de 22.000 mIU/ml. Por ecografía no se comprueban latidos fetales. Luego de recibir un diagnóstico de aborto incompleto, la paciente es sometida a una evacuación uterina; el examen anatomopatológico indica mola completa. ¿Cómo debe ser manejado este caso?

El problema clínico

El embarazo molar comprende dos entidades distintas, mola parcial y mola completa, que pueden ser diferenciadas por la morfología y el examen histopatológico de acuerdo al patrón cromosómico. La **mola completa** no presenta tejido embrionario o fetal. Clásicamente la vellosidades coriales presentan hiperplasia trofoblástica difusa y marcada atipia del trofoblasto del sitio de implantación. La mola completa usualmente tiene cariotipo 46 XX, y los cromosomas molares son de origen paterno completamente. La mayoría de las molas completas son homocigotas y derivan de un ovocito anucleado, fertilizado por espermatozoides (23X) que se replica dentro del ovocito. A pesar que las molas completas tiene un origen paterno, el ADN mitocondrial es de origen materno.

En oposición a la mola completa, la **mola parcial** se caracteriza por vellosidades coriales que varían de tamaño, con hiperplasia trofoblástica focal, atipia focal del trofoblasto del sitio de implantación, prominentes inclusiones estromales trofoblásticas y tejido fetal o embrionario. La mola parcial usualmente tiene cariotipo triploide que deriva de la fertilización de un aparente óvulo normal por dos espermatozoides. Cuando se identifica un feto en la mola parcial, éste usualmente tiene anomalías congénitas asociadas a triploidias como sindactilia, labio leporino o paladar hendido.

Las molas completas generalmente se diagnostican en el segundo trimestre, y algunos signos y síntomas son comunes al momento de la presentación, incluyendo altura uterina mayor a la correspondiente por amenorrea, anemia, toxemia, hiperemesis, hipertiroidismo y falla respiratoria. No obstante, la presentación clínica y las características patológicas de una mola completa han cambiado en las últimas dos décadas. En una serie de casos de embarazadas entre 1965 y 1975 del *New England Trophoblastic Disease Center* la edad promedio de diagnóstico fue de 16,5 semanas, la frecuencia de altura uterina aumentada para la edad gestacional fue de 51%, anemia 54%, toxemia 27%, hiperemesis 26%, hipertiroidismo 7% y falla respiratoria del 2%.

Con la disponibilidad de test sensibles para la detección de **sub-beta HCG** y el uso de la ecografía precoz, el diagnóstico ahora es usualmente realizado en el primer trimestre, antes del desarrollo de los signos y síntomas. Por ejemplo, en una serie de casos diagnosticados entre 1988 y 1993, la edad gestacional al diagnóstico fue de 11,8 semanas, la altura uterina mayor que la esperada por la amenorrea, anemia, toxemia e hiperemesis se detectaron solo en un 28%, 5%, 1% y 8% de las embarazadas respectivamente, y no se detectó hipertiroidismo o falla respiratoria. La incidencia de sangrado vaginal como síntoma de presentación también disminuyó de un 97% a un 84% en la última serie de casos.

a. Division of Gynecologic Oncology, Department Of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital.

b. Médica, Jefe de Residentes de Tocoginecología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Las embarazadas con una mola parcial usualmente se presentan como síntomas de un aborto incompleto, incluyendo genitorragia, altura uterina menor o igual a la correspondiente por amenorrea, en oposición a las características de una mola completa. Los síntomas y la edad de diagnóstico de una mola parcial no han cambiado a través del tiempo.

El diagnóstico definitivo requiere de la confirmación del análisis anatomopatológico.

Estrategias y evidencias Diagnóstico

Ecografía

Debido a que la **mola completa** presenta vellosidades coriales hidrópicas, el hallazgo ultrasonográfico de un patrón vesicular es altamente sugestivo de dicho diagnóstico. Comparado con las molas completas que se diagnostican más tardíamente, la mola completa diagnosticada en el primer trimestre presenta menor cavitación y vellosidades más pequeñas. A pesar de esto, la ecografía puede detectar la mayoría de estos casos. Los hallazgos ecográficos que no incluyen las características de un embarazo molar usualmente son presumidos como abortos incompletos (*Figura 1*). Un nivel de sub beta HCG elevado al momento de la ecografía ayuda a realizar el diagnóstico diferencial entre mola completa y aborto incompleto. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere de la confirmación del análisis anatomopatológico.

La **mola parcial** también se caracteriza por hallazgos ecográficos tales como imágenes quísticas focales en la placenta y una razón entre el diámetro transversal sobre el anteroposterior del saco gestacional mayor a 1,5; esto último se relaciona con triploidia (*Figura 2*). En un estudio donde se encontraron ambos hallazgos el valor predictivo

positivo de mola parcial fue de 87%, aunque esto no ha sido validado.

Medición de sub beta HCG

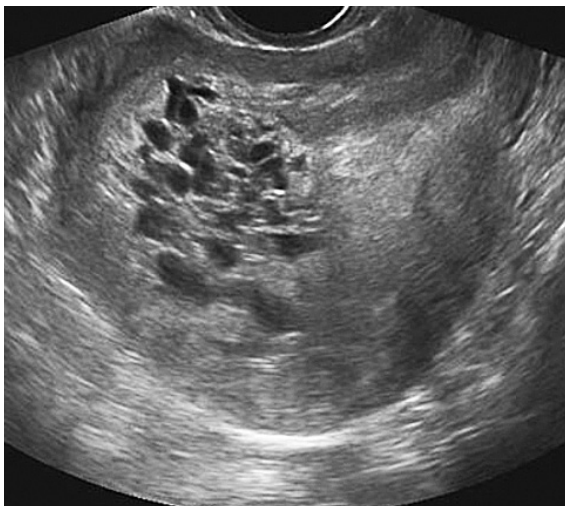
Debido a que las células trofoblásticas (que producen HCG) presentan hiperplasia en un embarazo molar, la presencia de una mola completa se relaciona con altos valores de HCG. En cambio, la mola parcial presenta hiperplasia trofoblástica menos evidente; por lo tanto, se relacionan en menor medida con elevados niveles de HCG.

Desafíos en el diagnóstico anatomopatológico

La detección más temprana y la evacuación de las molas completas han hecho que el diagnóstico patológico sea imprescindible. La mola completa temprana presenta aspectos morfológicos tan sutiles que pueden llevar a que sean mal clasificados como mola parcial o abortos no molares.

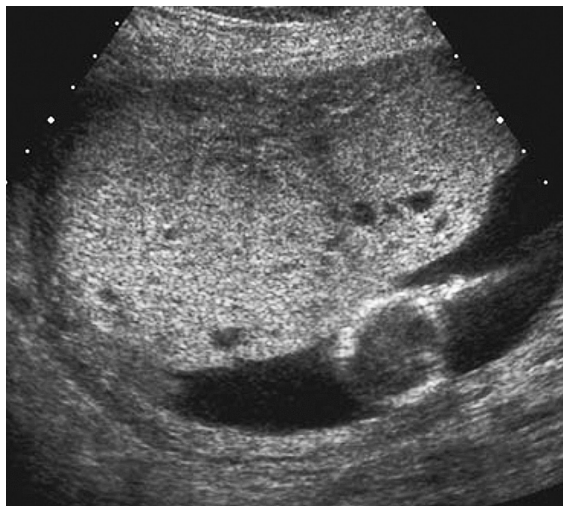
El adecuado diagnóstico anatomopatológico puede ser facilitado con citometría de flujo para

Figura 1. Ultrasonografía de una paciente con embarazo molar completo del primer trimestre



Se observan cambios vesiculares difusos y la ausencia de saco gestacional. (Cortesía de Carol B. Benson, M.D., Dept. of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston).

Figura 2. Ultrasonografía de una paciente con embarazo molar parcial del primer trimestre



Se observan cambios vesiculares focales en la placenta y un feto con saco gestacional (abajo). (Cortesía de Carol B. Benson, M.D., Dept. of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston).

determinar la ploidía y a través de biomarcadores maternos o paternos para la expresión de genes. Las mola completas y los abortos incompletos son generalmente diploides y las molas parciales son generalmente triploides. Debido a que las molas completas no presentan cromosomas maternos algunos genes producidos por estos mismos van a estar ausentes, como por ejemplo el p57 y PHLDA2. Por lo tanto una mola completa es diploide con p57 y PHLDA2 negativos, un aborto es diploide con p57 y PHLDA2 positivos y una mola parcial es triploide con p57 y PHLDA2 positivo.

Las embarazadas que reciben el diagnóstico de embarazo molar deben ser estudiadas para descartar complicaciones como la anemia, toxemia e hipertiroidismo.

de sangrado, infección y de tejido molar retenido comparado con ocitocina o prostaglandinas. Debido que el antígeno Rh se expresa en el trofoblasto, las embarazadas Rh negativas deben recibir la profilaxis con inmunoglobulinas al momento de la evacuación. Las embarazadas que tienen paridad completa o no desean tener más hijos pueden ser sometidas a histerectomía. A pesar que la histerectomía previene la evolución de la enfermedad local, no elimina la enfermedad sistémica metastásica. Luego debe realizarse un cuidadoso monitoreo de los niveles de HCG para confirmar que no se haya desarrollado una enfermedad persistente.

Hallazgos histopatológicos y cromosómicos en mola completa y parcial

Características	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	Diploide 46(XX) usualmente 46 (XY)	Triploide
Expresión de genes maternos p57 y PHLDA2	Negativo	Positivo
Tejido fetal o embrionario	Ausente	Presente
Velloidades coriales hidrópicas	Difusa	Focal
Hiperplasia trofoblástica	Difusa	Focal
Inclusiones estromales trofoblásticas	Ausente	Presente
Trofoblasto en el sitio de implantación	Atipía marcada	Atipía media

Conducta médica

Las embarazadas que reciben el diagnóstico de embarazo molar deben ser estudiadas para descartar complicaciones como la anemia, toxemia e hipertiroidismo.

Todas las embarazadas deben ser sometidas a un examen físico y estudios de laboratorio, incluyendo grupo y factor sanguíneo, hematocrito, evaluación de hormonas tiroideas, hepatograma y función renal.

Luego se debe evaluar el modo de evacuación uterina. El aspirado-legado uterino es el método óptimo para la evacuación a pesar del tamaño uterino, en embarazadas que desean mantener su función reproductiva, ya que acarrea un muy bajo riesgo

Neoplasia persistente luego de un embarazo molar

La neoplasia trofoblástica gestacional metastásica o no metastásica puede desarrollarse de una mola parcial o completa. La **neoplasia no metastásica** se genera cuando el tejido molar o coriocarcinoma invade la pared uterina y no existe evidencia de enfermedad más allá del útero, mientras que la **enfermedad metastásica** se disemina más allá del mismo. En el 2002, la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología estableció un nuevo criterio para el diagnóstico de neoplasia persistente luego de un embarazo molar. Este criterio incluye niveles de sub-beta HCG que no regresan a la normalidad luego de la evacuación, evidencia de metástasis, diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma; cualquiera de ellos establece el diagnóstico de enfermedad persistente.

La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional luego de una mola completa en los EE.UU. fue reportada del 18 al 29% y no fue afectada por el diagnóstico y tratamiento precoz. En nuestro centro, luego de la evacuación de una mola completa, la invasión local uterina fue diagnosticada en el 15% de las embarazadas y las metástasis fueron diagnosticadas en el 4%. La quimioterapia demostró ser altamente efectiva en el tratamiento de ambas enfermedades, metastásica o no metastásica, con una tasa de curación del 80 al 100% dependiendo de la extensión de la enfermedad.

Ciertas características clínicas son sugestivas de tumores luego de un embarazo molar. Dentro de 858 embarazadas con mola completa que fueron seguidas en nuestro centro, la presencia de tumor persistente luego de la evacuación fue significativamente mayor en aquellas embarazadas que

presentaban signos de marcada proliferación trofoblástica, niveles de HCG mayores a 100.000 mUI/ml, tamaño uterino mayor que el correspondiente a edad gestacional o quistes tecaluteínicos mayores a 6 cm de diámetro, que entre las embarazadas que no presentaban estos hallazgos clínicos. La tasa de invasión uterina posterior dentro de las embarazadas con signos de proliferación trofoblástica fue del 31%, comparado con un 3,4% entre las embarazadas sin estos signos y la tasa de metástasis fue del 8,8% comparado con un 0,6%. Por lo tanto, las embarazadas con mola completa que presentan marcada elevación de sub-beta HCG y tamaño uterino anormal antes de la evacuación son categorizadas como embarazadas de alto riesgo para neoplasia trofoblástica gestacional.

El riesgo reportado para el desarrollo de neoplasia trofoblástica gestacional luego de una mola parcial es del 0 al 11%. La neoplasia trofoblástica gestacional fue reportada en 73 de 7.155 embarazadas con mola parcial en 10 centros (1%) y 22 de 390 embarazadas en nuestro centro (5,6%); en nuestra serie de casos, los síntomas clínicos de presentación no se diferencian de embarazadas de alto riesgo para tumor persistente de aquellas que no presentan riesgo.

Monitoreo de HCG luego de la evacuación de la mola

Luego de la evacuación los niveles de sub-beta HCG seriados deben ser monitorizados en embarazadas con mola completa o parcial para facilitar el diagnóstico temprano de una neoplasia trofoblástica persistente. Para asegurar que las embarazadas tengan una remisión completa, los tests de HCG deben realizarse semanalmente hasta que los niveles de sub-beta HCG sean indetectables por tres semanas, luego mensualmente hasta ser negativos por 6 meses. Reportes de múltiples centros indican que una vez que los niveles son indetectables, la elevación recurrente de la HCG ocurre en menos de un 1% de los casos. El tiempo de recaída no fue específicamente indicado en la mayoría de las embarazadas. En una serie que involucra 4.754 embarazadas con mola, 27 de ellas (0,6%) recayeron luego de al menos un test negativo de sub-beta HCG. En 8 series clínicas desde 2004, solo 2 de más de 2.000 embarazadas con mola presentaron tumor persistente luego de una sub-beta HCG indetectable. Esto sugiere que se podría acortar el lapso de segui-

miento de los niveles de HCG luego de la evacuación sin mayor compromiso para la paciente.

Debido a que un nuevo embarazo puede comprometer el curso clínico del seguimiento de los niveles de sub-beta HCG, las embarazadas con mola deben ser aconsejadas sobre anticoncepción. El DIU no debe ser colocado antes de la remisión de la HCG por el riesgo de perforación si el tumor está presente. Se debe recomendar métodos de barrera o anticoncepción hormonal.

Aunque existe limitada información que sugiera el uso de anticoncepción hormonal antes de la remisión de gonadotropinas, pue-

de asociarse con un aumento 2 a 3 veces mayor de la frecuencia de tumor luego de un embarazo molar. Un estudio randomizado reciente no muestra riesgo de aumento de neoplasia trofoblástica luego de un embarazo molar. Además otros tipos de estudios observacionales no reportaron asociación significativa entre anticonceptivos hormonales y tumor persistente.

Embarazo futuro

Luego de un embarazo molar la paciente y su pareja se preocupan sobre el riesgo de un posible embarazo molar en el futuro. Serie de casos indican que la mayoría de las embarazadas con un embarazo molar que se embarazan posteriormente, pueden presentar embarazo molar, pero no existe un riesgo aumentado de otra enfermedad molar; el riesgo absoluto es del 1% luego de un único embarazo molar y del 15-18% luego de dos embarazos molares anteriores. Por este riesgo aumentado, es aconsejable realizar ecografía en el primer trimestre para confirmar un embarazo normal. Se considera adecuado que las embarazadas inicien la búsqueda de su embarazo luego que hayan completado los exámenes de sub-beta HCG.

Áreas de incertidumbre

El período de seguimiento luego de la evacuación de una mola es incierto.

El uso de quimioterapia profiláctica al momento de la evacuación también es incierto. En dos estudios realizados, la quimioterapia en embarazadas con alto riesgo de mola completa resultó en una reducción significativa en la incidencia de neoplasia molar persistente. El uso de quimioterapia está considerado en embarazadas con alto riesgo en las

Las embarazadas con mola completa que presentan marcada elevación de sub-beta HCG y tamaño uterino anormal antes de la evacuación son categorizadas como embarazadas de alto riesgo para neoplasia trofoblástica gestacional.

cuales el seguimiento con HCG no está disponible o por falta de adherencia de la paciente.

Guía

La ACOG recomienda testear HCG cada una o dos semanas luego de la evacuación uterina en toda paciente con niveles elevados, y luego mensualmente por 6 meses una vez que los niveles han sido indetectables.

La FIGO estableció la siguiente guía de diagnóstico de enfermedad persistente: 4 o más determinaciones de HCG que muestren una meseta en un período mayor a 3 semanas, un aumento de los niveles de HCG del 10% o más en tres o más determinaciones en por lo menos dos semanas, la presencia de coriocarcinoma al examen histopatológico y la persistencia de niveles de HCG luego de 6 meses de la evacuación.

Conclusiones y recomendaciones

La mujer descripta en la introducción presenta signos y síntomas de aborto incompleto. No presentó las características clásicas de enfermedad molar (útero de mayor tamaño que el correspondiente a la amenorrea, aumento marcada de sub-beta HCG ni características ecográficas de mola). Esta ausencia de hallazgos es común en la mayoría de las molas diagnosticadas en el primer trimestre. En casos en los que los hallazgos histopatológicos no son diagnósticos, el uso de la citometría de flujo para determinar ploidia y las determinaciones de productos génicos maternos pueden facilitar el diagnóstico. El aspirado-legrado es recomendado para la evacuación, luego se debe testear los niveles de sub-beta HCG en todas las embarazadas hasta que se negativicen, lo que es indicativo de remisión.

La ACOG recomienda tests de HCG hasta 6 meses después que los niveles de la hormona hayan sido indetectables, aunque el riesgo de recurrencia una vez que los niveles han sido negativos es del 1%; por lo tanto sería posible abreviar el período de seguimiento. Las mujeres deben tener anticoncepción durante todo el período de seguimiento de sub-beta HCG, mientras que es recomendado el uso de anticoncepción hormonal. Las embarazadas deben ser asesoradas de que a pesar que el riesgo de un futuro embarazo molar es ligeramente mayor luego de un solo antecedente de embarazo molar, en la mayoría de los casos el futuro embarazo será normal.

Bibliografía

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740-8.
2. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform

- mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:20-7.
3. Idem. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:665-71.
4. Montes M, Roberts D, Berkowitz RS, Genest DR. Prevalence and significance of implantation site trophoblast atypia in hydatidiform moles and in spontaneous abortions. *Am J Clin Pathol* 1996;105:411-6.
5. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268:633-4.
6. Yamashita K, Wake N, Araki T, Ichinoe R, Makoto K. Human lymphocyte antigen expression in hydatidiform mole: androgenesis following fertilization by a haploid sperm. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:597-600.
7. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y, et al. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecol Oncol* 1991;40:29-33.
8. The diagnosis and management of molar pregnancy. In: Goldstein DP, Berkowitz RS. *Gestational trophoblastic neoplasms: clinical principles of diagnosis and management*. Philadelphia: Saunders, 1982:143-75.
9. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman & Hall, 1997:127-42.
10. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management and longterm follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45:1-8.
11. Kohorn EI. Molar pregnancy: presentation and diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:181-91.
12. Soto-Wright V, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9.
13. Felemban AA, Bakri YN, Alkharif HA, Altuwajri SM, Shalhoub J, Berkowitz RS. Complete molar pregnancy: clinical trends at King Fahad Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. *J Reprod Med* 1998;43:11-3.
14. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:677-81.
15. Czernobilsky B, Barash A, Lancet M. Partial moles: a clinicopathologic study of 25 cases. *Obstet Gynecol* 1982;59:75-7.
16. Szulman AE, Surti U. The clinicopathological profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982;59:597-602.
17. Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med* 2006;51:902-6.
18. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR, Genest DR. Complete hydatidiform mole: comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998;43:21-7.
19. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:188-91.
20. Romero R, Horgan JG, Kohorn EI, Kadar N, Taylor KJW, Hobbins JC. New criteria for the diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:553-8.

21. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;73:414-8.
22. Naumoff P, Szulman AE, Weinstein B, Mazer J, Surti U. Ultrasonography of partial hydatidiform mole. *Radiology* 1981;140:467-70.
23. Menczer J, Modan M, Serr DM. Prospective follow-up of patients with hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1980;55:346-9.
24. Genest DR, Laborde O, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Lage J. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991;78:402-9.
25. Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC. Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:69-77.
26. Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57 (KIP2) expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol* 2002;33:1188-92.
27. Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles: complementary use of flow cytometry and immunohistochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002;47:342-6.
28. Thaker HM, Berlin A, Tycko B, et al. Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PHLDA2 for facilitating the differential diagnosis of complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2004;49:630-6.
29. Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:347-54.
30. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Evolving concepts of molar pregnancy. *J Reprod Med* 1991;36:40-4.
31. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia: a progress report. *J Reprod Med* 2002;47:445-50.
32. Idem. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease in Southern Connecticut. *Obstet Gynecol* 1982;59:78-84.
33. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B. Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:591-5.
34. Morrow CP, Kletzky OA, DiSaia PJ, Townsend DE, Mishell DR, Nakamura RM. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:424-30.
35. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD, Newlands E. A clinical, histopathologic and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996;28:101-10.
36. Morrow CP. Postmolar trophoblastic disease: diagnosis, management, and prognosis. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:211-20.
37. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole: incidence and outcome. *J Reprod Med* 2006;51:764-6.
38. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol* 2003;101:732-6.
39. Kerkmeijer LGW, Wielsma S, Massuger LFAG, Sweep FCGJ, Thomas CMG. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2007;106:142-6.
40. Kerkmeijer L, Wielsma S, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Guidelines following hydatidiform mole: a reappraisal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:112-8.
41. Pisal N, Tidy J, Hancock B. Gestational trophoblastic disease: is intensive follow up essential in all women? *BJOG* 2004;111:1449-51.
42. Wielsma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Persistent trophoblastic disease following partial molar pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:119-23.
43. Batorfi J, Vegh G, Szepesi J, Szigetvari I, Doszpod J, Fulop V. How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:95-7.
44. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:551-4.
45. Wolfberg AJ, Growdon WB, Feltmate CM, et al. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:393-6.
46. Lavie I, Rao GG, Castrillon DH, Miller DS, Schorge JO. Duration of human chorionic gonadotropin surveillance for partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1362-4.
47. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-1983. *Lancet* 1986;2:673-7.
48. Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:782-92.
49. Curry SL, Schlareth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805-11.
50. Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR, Bernstein M. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981;58:474-7.
51. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of postmolar trophoblastic neoplasia—a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;100:579-85.
52. Wenzel L, Berkowitz R, Robinson S, Bernstein MR, Goldstein D. The psychological, social, and sexual consequences of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1992;46:74-81.
53. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008;53:481-6.
54. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease mole. *Obstet Gynecol* 1986;67:690-4.
55. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2001;46:110-6.
56. Soper JT, Mutch DG, Schink JC. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol* 2004;93:575-85.