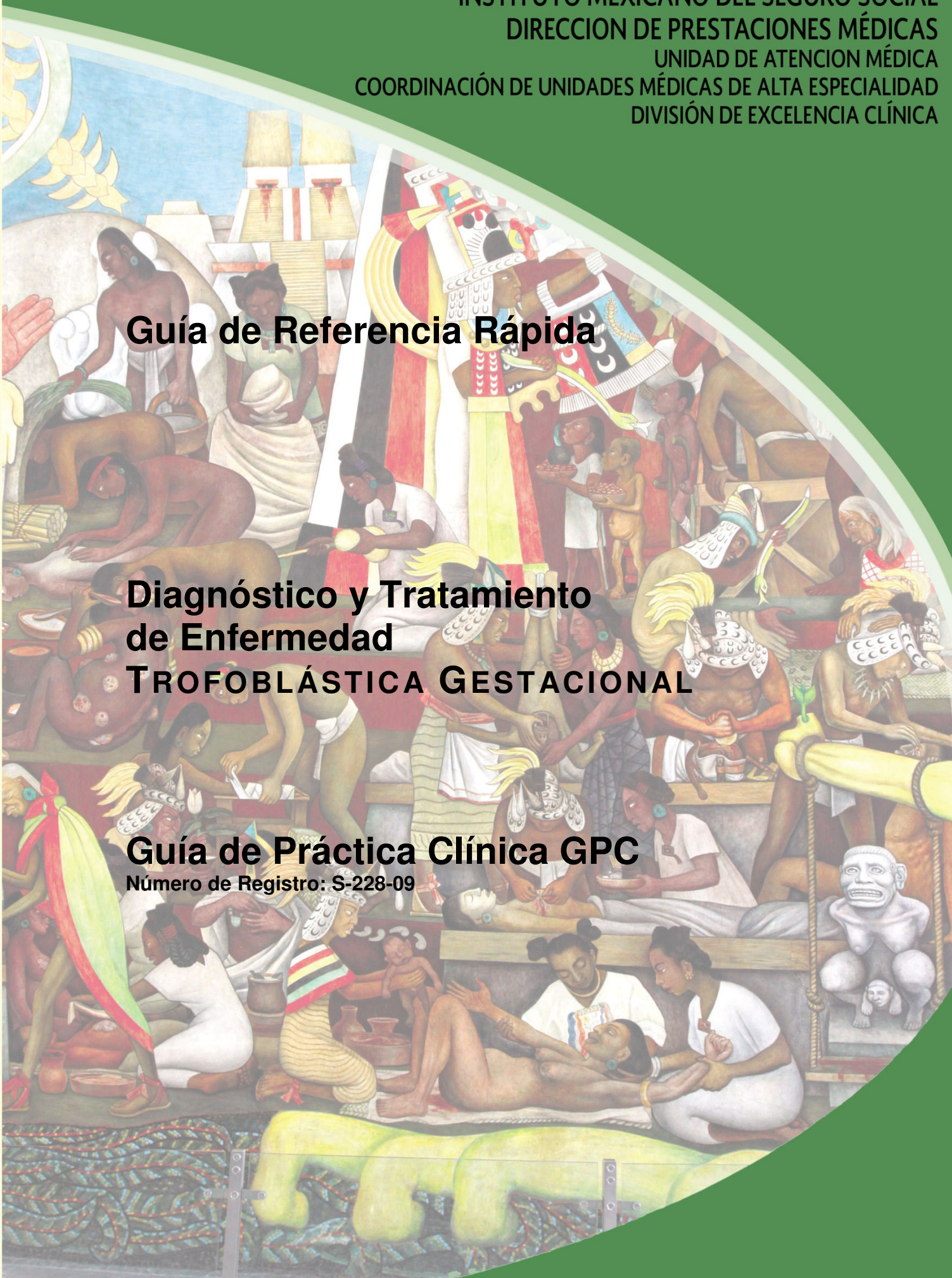


## Guía de Referencia Rápida

## Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

## Guía de Práctica Clínica GPC

Número de Registro: S-228-09



## GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

**D39 Neoplasia de comportamiento desconocido o incierto de órganos genitales femeninos**

**D39.2 placenta**

**001 Mola Hidatiforme**

**001.0 Mola Hidatiforme clásica**

**001.1 Mola Hidatiforme parcial**

**001.9 Mola Hidatiforme no especificada**

**C58 Malignant neoplasma of placenta**

**GPC**

**Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional  
ISBN en trámite**

## DEFINICIÓN

**Coriocarcinoma:** tumor maligno del epitelio trofoblástico. Esta compuesto por sincitio y citotrofoblasto anaplásico y células gigantes multinucleadas, que invade y puede dar metástasis a sitios distantes.

**Mola completa:** ausencia de tejido embrionario o fetal. Degeneración hidrópica de vellosidades coriales, hiperplasia trofoblástica difusa con atipia difusa y marcada del trofoblasto en el sitio de la implantación molar.

**Mola invasora** (corioadenoma destruens) es una lesión localmente invasora, que rara vez da metástasis a distancia, caracterizada por invasión local al miometrio sin involucrar al estroma endometrial.

**Mola Parcial:** presencia de tejido embrionario o fetal. Hiperplasia trofoblástica focal, varibilidad marcada en el tamaño de las vellosidades con importante edema y cavitación, presentando inclusiones prominentes en el estroma trofoblástico de las vellosidades, presentandose ocasionalmente atipia focal y leve del trofoblasto en el sitio de implantación.

**Tumor del sitio placentario:** es un tumor extremadamente raro. Se origina en el sitio de implantación de la placenta y deriva de células del trofoblasto intermedio de la placenta, las cuales se identifican por la secreción de lactógeno placentario y pequeñas cantidades de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica. No contiene vellosidades coriales.

## DIAGNÓSTICO DE ETG

En el primer trimestre del embarazo se debe sospechar ETG cuando se presenta:

Hemorragia uterina anormal,

Crecimiento uterino mayor al esperado por edad gestacional,

Ausencia de frecuencia cardíaca fetal

Presencia de quistes tecaluteínicos

Hiperémesis gravídica

Hipertensión gestacional en las primeras 20 SDG

Niveles elevados de hormona gonadotropina coriónica hGC

En mujeres con antecedente de un evento obstétrico y sangrado anormal deben determinarse niveles de  $\beta$ hCG.

Cuando exista sangrado uterino anormal por más de 6 semanas posterior a cualquier embarazo descartar ETG.

En pacientes que hayan tenido un aborto, embarazo de término, o pre término, o embarazo molar que presenten sangrado uterino anormal y/o síntomas respiratorios o neurológicos se deberá sospechar en ETG y se solicitarán niveles de hGC para descartar nuevo embarazo o ETG para realizar un diagnóstico temprano.

## UTILIDAD DE LA ULTRASONOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ETG

Los datos de ETG por ultrasonido son los siguientes:

1. Patrón difuso ecogénico mixto (zonas hiperecoicas y zonas hipoecoicas)

2. Presencia de quistes tecaluteínicos (ovarios mayores a 3 cm de diámetro)

3. En casos de mola parcial o incompleta se puede encontrar la presencia de feto

4. Se puede sospechar la invasión a miometrio cuando hay imágenes hiperecoicas dentro del miometrio por lo que se solicitara USG Doppler para descartar invasión a miometrio (incremento en la vascularización del miometrio)

Los diagnósticos diferenciales de una mola parcial por USG son:

1) Hematoma retroplacentario.

2) Otras anomalías retroplacentarias.

Degeneración de un mioma.

El ultrasonido tiene un valor limitado para detectar embarazos con mola parcial por lo cual es necesario considerar el cuadro clínico y los niveles de  $\beta$ hCG.

Ante la dificultad de establecer el diagnóstico del tipo de ETG antes de su evacuación, el examen histológico del material obtenido se recomienda para descartar una NTG.

## UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL CARIOTIPO FETAL EN LA ETG

La determinación del cariotipo fetal se recomienda sólo en aquellos embarazos múltiples que coexisten con feto vivo con placenta normal en un saco gestacional y otro saco gestacional con mola completa o parcial cuando ambos padres decidan continuar con el embarazo y firmen consentimiento informado a pesar del mal pronóstico por las complicaciones médicas. Si el cariotipo es normal continuar con el embarazo hasta que el feto sea viable.

## DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

El diagnóstico definitivo de ETG es histopatológico.

Pacientes que hayan tenido un aborto, embarazo de término, o pre término, o embarazo molar que presenten sangrado uterino anormal y/o síntomas respiratorios o neurológicos deberá descartarse ETG; debe ser evaluado con hGC para descartar nuevo embarazo o ETG para realizar un diagnóstico temprano y establecer el tipo de ETG

Pacientes que hayan tenido un aborto, embarazo de término, o pre término, o embarazo molar que presenten sangrado uterino anormal y/o síntomas respiratorios o neurológicos deberá descartarse ETG; debe ser evaluado con hGC para descartar nuevo embarazo o ETG para realizar un diagnóstico temprano y establecer el tipo de ETG.

Los tejidos obtenidos pos evacuación uterina de un aborto completo o incompleto, en todos los casos y obligadamente, deberán enviarse al servicio de patología con lo cual se evitará omitir el diagnóstico de ETG o inclusive NTG.

## VIGILANCIA POST EVACUACIÓN DE LA PACIENTE CON ETG

En toda paciente con sospecha de ETG preevacuación se deben realizar los siguientes estudios:

- BH con diferencial y cuenta plaquetaria
- Tiempos de coagulación,
- Pruebas de funcionamiento renal y hepático
- Grupo y RH
- Niveles de hGC
- Tele de tórax
- Ultrasonido obstétrico

## VIGILANCIA POST EVACUACIÓN DE LA PACIENTE CON ETG

Posterior a la evacuación de ETG se recomienda realizar lo siguiente:

1. Exploración ginecológica en cada consulta (determinación de tamaño uterino y búsqueda de metástasis vaginales)
2. Determinación de niveles de  $\beta$ hGC sérica semanal hasta su negativización y posteriormente mensual hasta los 6 meses pos evacuación. Cuando no se negativiza la hGC se aplican los criterios para descartar NTG.
3. Tele de tórax para búsqueda de metástasis.

Cuando los niveles de hGC persisten elevados o en meseta sin evidencia de ETG por clínica ni estudios radiológicos se deberá considerar lo siguiente:

1. Nuevo embarazo
2. Resultado falso positivo de  $\beta$ hGC
3. ETG quiescente

Criterios para sospecha de malignidad:

1. Que los niveles de  $\beta$ hGC se mantengan en meseta con fluctuaciones  $\pm 10\%$  en cuatro mediciones los días 1, 7, 14, y 21 pos evacuación.
2. Que los niveles de  $\beta$ hGC presenten incrementos mayores a 10% en tres mediciones los días 1, 7 y 14 pos evacuación.

Que los niveles de  $\beta$ hGC persistan detectables después de 6 meses pos evacuación

Se han reportado pacientes en edad reproductiva sin antecedente de embarazo molar con metástasis de coriocarcinoma gestacional Se recomienda que en pacientes en edad reproductiva, incluso sin antecedente de embarazo molar pero con metástasis de origen primario desconocido. Se sospeche de coriocarcinoma gestacional con enfermedad metastásica.

Pos evacuación de ETG se debe realizar control anticonceptivo con los anticonceptivos hormonales como primera elección y se podrá intentar un nuevo embarazo después de 6 a 12 meses de la remisión completa Las pacientes con antecedente de mola parcial o completa tienen 10 veces más riesgo de un embarazo molar subsecuente. (Incidencia 1-2%), por lo que se debe realizar USG obstétrico en cuanto se sospecha un embarazo subsecuente.

En pacientes con quimioterapia se recomienda control anticonceptivo y vigilancia por 12 meses como mínimo posterior a terminar el tratamiento

## TRATAMIENTO PARA MOLA HIDATIDIFORME

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Una vez establecido el diagnóstico ETG debe realizarse la evacuación preferentemente por AMEO, posterior a la evacuación se debe monitorizar con hGC seriada en sangre. En caso de mola completa se debe realizar evacuación mediante AMEO, o en pacientes con paridad satisfecha, histerectomía en bloque.

Una alternativa del AMEO es el LUI, considerando el mayor riesgo de perforación uterina. En MH con altura uterina similar a 16 SDG o mayor existe riesgo de embolización pulmonar.

Se recomienda de preferencia tratamiento con AMEO pero cuando se trate con LUI considerar que existe mayor riesgo de perforación uterina. En MH con altura uterina similar a 16 SDG o mayor deberá vigilarse a la paciente por el riesgo de embolización pulmonar.

No realizar inducción de trabajo de aborto en ETG. Tanto en el tratamiento con AMEO o LUI debe de aplicarse oxitocina endovenosa trans operatoria.

El manejo de mola parcial es:

- a) pacientes con paridad satisfecha histerectomía en "bloque" conservando ovarios.
- b) paciente sin paridad satisfecha evacuación del útero por histerotomía, AMEO o LUI

En ambos casos con firma de consentimiento informado.

Se indica la histerotomía en casos donde el tamaño fetal no permite el AMEO.

En pacientes con Grupo RH negativo se debe aplicar la inmunoglobulina anti D después de la evacuación.

La histerectomía en pacientes con MH reduce el riesgo de una evolución maligna en 97% de los casos sin embargo, las pacientes aún con histerectomía deberán contar con un seguimiento y cuantificación de los valores de hGC.

En casos seleccionados cuando la paciente tiene paridad satisfecha la histerectomía y conservación de anexos es una buena alternativa.

Cuando se realiza el diagnóstico de mola parcial en embarazo temprano, se debe realizar la interrupción inmediatamente, previo consentimiento informado, en virtud de que pueden presentarse complicaciones médicas materno-fetales.

El curetaje repetido no induce remisión ni influye en el tratamiento de la ETG y si favorece la perforación uterina.

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO POST EVACUACION DE MH

En toda paciente con MH de alto riesgo para desarrollar NTG se debe indicar quimioterapia profiláctica con actinomicina dosis única (cuadro V). Utilizar los criterios de Berkowitz donde se considera que el beneficio de la profilaxis se tiene en pacientes con 4 ó más puntos en relación al riesgo de desarrollar NTG. (cuadro IV).

## TRATAMIENTO PARA NTG

Criterios para indicar quimioterapia:

- a) Cuatro mediciones de  $\beta$ hGC en los días 1, 7, 14 y 21 pos evacuación que se mantenga en meseta en valores con fluctuaciones de  $\pm 10\%$   
Tres mediciones de  $\beta$ hGC los días 1, 7 y 14 pos evacuación con incrementos mayores de 10%  
Que la  $\beta$ hGC persista detectable después de los 6 meses pos evacuación.
- b) Diagnóstico histológico de coriocarcinoma
- c) Metástasis en hígado, cerebro y tracto gastrointestinal o pulmonares mayores de 2 cm en tele de tórax.

En pacientes con NTG se considera remisión con:

Nivel de hGC menor de 5 UI/L en cada una de tres determinaciones semanales consecutivas.

Falla a tratamiento:

- a) Disminución menor de 10% el nivel basal de hGC en 3 mediciones consecutivas semanales
- b) Incremento del nivel de hGC mayor de 20% en 2 determinaciones semanales consecutivas
- c) Aparición de metástasis durante el tratamiento

En las mujeres con 8 o más puntos de acuerdo a la clasificación de la OMS es primordial iniciar poli-quimioterapia.

Hasta el momento actual no existe evidencia de alto valor que demuestre que alguno de los esquemas de quimioterapia para pacientes de alto riesgo sea superior, sin embargo como resultado del análisis de la bibliografía existente se sugiere que la primera línea sea el EMA/CO, en caso de resistencia a tratamiento o toxicidad no aceptable, la segunda línea es EMA-CE, MAC y como tercera línea CHAMOMA o CHAMOCA. Sin embargo se requieren de ECC bien diseñado para determinar la superioridad de alguno de ellos. (cuadro V).

El esquema EMA-CE y EMA-CO tienen similares porcentajes de respuesta sin embargo el primero se asocia a mayor toxicidad hematológica e incremento del riesgo de segundas neoplasias (leucemias) relacionadas al empleo de etoposido, por lo que su uso es recomendado en pacientes refractarias al EMA-CO.

Para la NGT de alto riesgo debe ser tratada con la combinación de fármacos quimioterápicos:

1. EMA/CO
2. MAC o EMA-CE
3. CHAMOMA o CHAMOCA (cuadro V)

Pacientes con metástasis al sistema nervioso central utilizar metotrexate intratecal con altas dosis de metotrexate endovenoso calculado a 1 gr por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Continuar la quimioterapia 6 semanas después de la remisión entendiéndose por esta niveles  $\beta$ hGC menores de 2 UI/l, en determinaciones semanales consecutivas en 3 ocasiones.

La ETG no metastásica, la histerectomía temprana puede reducir los ciclos de quimioterapia y reducir los efectos tóxicos con una rápida remisión.

En pacientes con ETG no metastásica si se da uno o dos ciclos de quimioterapia después de la normalización de los niveles de HCG la recurrencia es menor a 5%.

Con base en que ETG no metastásica, la histerectomía temprana puede reducir los ciclos de quimioterapia y reducir los efectos tóxicos con una rápida remisión, esto se recomienda solo en pacientes con paridad satisfecha ya que cada paciente debe decidir su futuro de fertilidad mediante decisión informada.

En pacientes con ETG no metastásica la quimioterapia deberá ser continuada hasta la normalización o negativización de los niveles de HCG.

## INDICACIONES DE HISTERECTOMÍA EN NTG

Realizar tratamiento quirúrgico en las siguientes condiciones:

Tumor del sitio placentario

Hemorragia uterina severa o sepsis

Persistencia endouterina de la NTG a pesar de quimioterapia

Pacientes con paridad satisfecha con NTG confinada al útero

Antes o después de la quimioterapia en aquellas pacientes consideradas de alto riesgo

El tratamiento quirúrgico en la enfermedad metastásica tiene las siguientes indicaciones:

Toracotomía cuando persiste tumor viable posterior a quimioterapia intensiva o cuando existen nódulos fibróticos sospechosos en tele de tórax posterior a una remisión completa de la fracción beta de hormona gonadotropina criónica

Resección hepática: indicada en el control de metástasis hemorrágicas.

Craneotomía para el control de hemorragia o resección de una metástasis solitaria.

## COMPLICACIONES DE MOLA HIDATIFORME

Las complicaciones médicas de mola hidatidiforme se presentan en aprox. 25% de las pacientes con un crecimiento uterino similar a un embarazo de 14 o más SDG.

Estas incluyen anemia, infección, hipertiroidismo, hipertensión inducida por el embarazo, hemorragia uterina grave y coagulopatía.

Se ha reportado la presentación del síndrome de distrés respiratorio causado principalmente por el síndrome de embolización trofoblástica, falla cardíaca congestiva, anemia, hipertiroidismo, preeclampsia o sobrecarga de líquidos iatrogénica.

El curetaje repetido favorece la perforación uterina.

## CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El manejo de la mola deberá ser en unidad hospitalaria que cuente con unidad de cuidados intensivos, banco de sangre y servicio de anestesiología.

1. Todas las pacientes en primer nivel con diagnóstico de Embarazo Molar serán referidas a un segundo nivel.
2. En el segundo nivel podrán ser tratadas aquellas pacientes con diagnósticos de: Mola Completa, Mola Parcial con remisión de la enfermedad y sin complicaciones médicas.
3. Las pacientes pasarán de un segundo a un tercer nivel cuando:

Cuenten con el diagnóstico post-evacuación de MH de alto riesgo (candidatas a quimioterapia profiláctica).

Pacientes con diagnóstico de Mola Invasora, Coriocarcinoma y Tumor del Sitio Placentario).

Pacientes con enfermedad metastásica.

## CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE CONTRARREFERENCIA

### Mola hidatiforme completa y parcial

A) Bajo riesgo para desarrollo de NTG:

Vigilancia en el servicio de Obstetricia

Se enviará de  $\beta$ hGC o hGC en orina de 24 horas según criterios de inactividad de la enfermedad; se enviará a segundo nivel con reporte histopatológico de mola hidatidiforme y con negativización de hGC

B) Alto riesgo para desarrollo de NTG:

Vigilancia en el servicio de Oncología

Alta a HGZ posterior a negativización de  $\beta$ hGC o hGC en orina de 24 hrs según criterios de inactividad de la enfermedad.

### Neoplasia trofoblástica gestacional

Vigilancia y Tratamiento en el servicio de Oncología.

a) Bajo riesgo

Alta a HGZ posterior a negativización de  $\beta$ hGC o hGC en orina de 24 horas según criterios de inactividad de la enfermedad durante un año posterior a la normalización

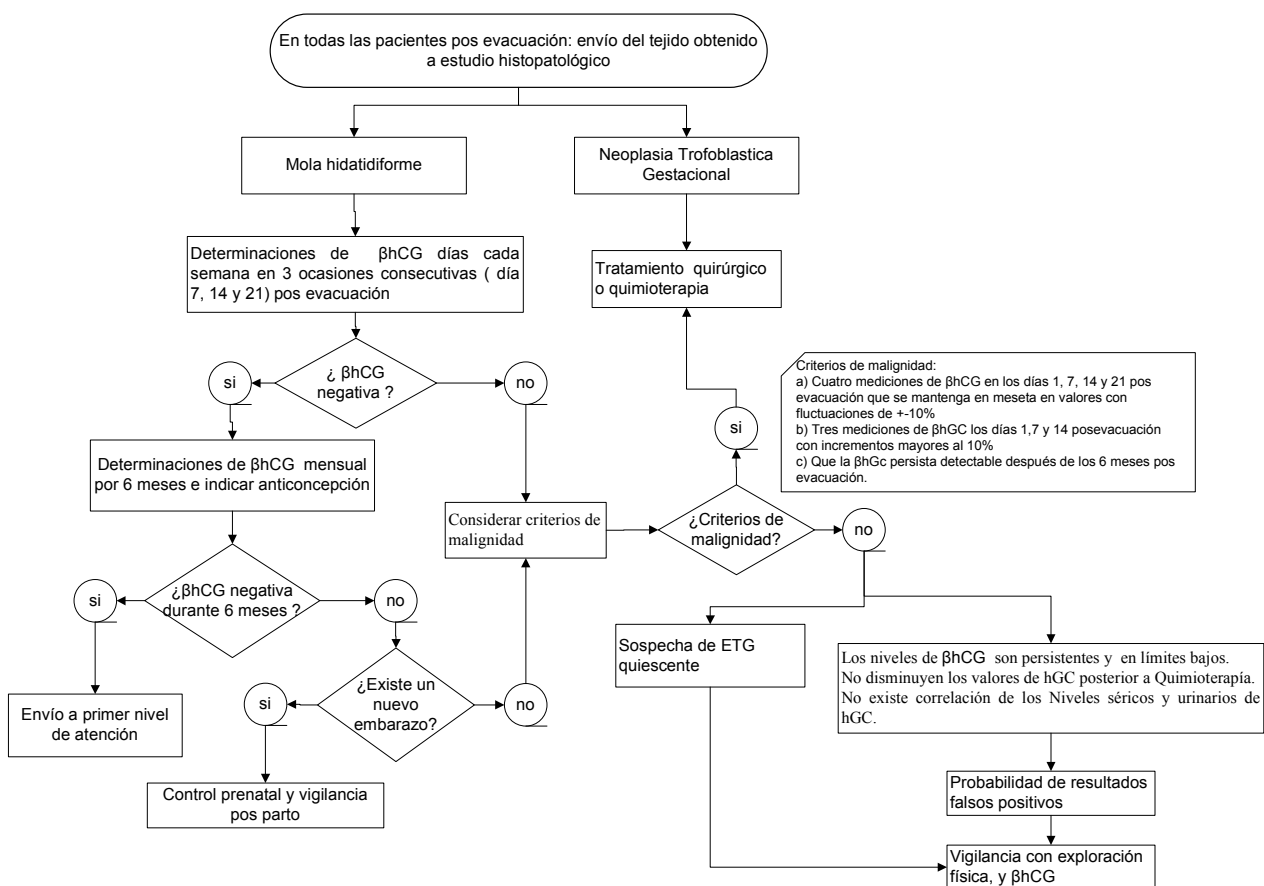
b) Alto riesgo

Alta a HGZ posterior a negativización de  $\beta$ hGC o hGC en orina de 24 horas según criterios de inactividad de la enfermedad durante 5 años posterior a la normalización.



ALGORITMOS

Algoritmo 1. Vigilancia de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional pos evacuación en pacientes sin sospecha de metástasis



Sistema de clasificación, por factores de riesgo para NTG, en pacientes pos evacuación de MH

Factores pronósticos	Puntuación			
	0	1	2	3
Antecedente de embarazo molar	Mola parcial	Mola completa	Recurrente	-
Tamaño uterino para la edad Gestacional (meses)	≥ 1	>1	>2	>3
Niveles de fracción β hCG (mUI/ml)	<50,000	>50,000-100,000	>100,000-1000,000	>1000,000
Diámetro de Quistes tecaluteínicos (cm)	-	<6	6-10	>10
Edad de la paciente (años)	-	<20	≥ 40	>50
Complicaciones asociadas: Hipertiroidismo, hiperémesis, preeclampsia, embolización trofoblástica, coagulación intravascular diseminada	-	≥ 1	-	-

**Interpretación: pacientes con < 4 puntos BAJO RIESGO para desarrollar NTG ≥ 4 = ALTO RIESGO para desarrollar NTG**

Hartmann

UE, Carmo FM, Vieira da Cunha A et al. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: A simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecologic Oncology* 2009;114:299-305

Clasificación de la NTG (FIGO/OMS 2000)

a) Etapa

I	Enfermedad confinada al útero
II	Fuera del útero pero confinada al tracto genital (anexos, vagina, ligamento ancho)
III	Presencia de metástasis pulmonares con ó sin involucro al tracto genital
IV	Metástasis a otros sitios

b) Sistema de clasificación para pacientes con NTG con base en el riesgo de mal pronóstico para guiar quimioterapia.

Características	Puntos			
	0	1	2	4
Edad	<40	≥40	-	-
Antecedente de embarazo	Mola	Aborto	Embarazo de término	-
Periodo intergenésico	<4	4 a <7	7 a <13	≥13
Nivel de hgc (UI/mL) basal en suero	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> a <10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> a <10 <sup>5</sup>	≥10 <sup>5</sup>
Tamaño del tumor, incluyendo útero (cm)	<3	3 a <5	≥5	-
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Hígado, cerebro
Número de metástasis	-	1 a 4	5 a 8	>8
Falla previa a quimioterapia	-	-	Monoterapia	Dos o más quimioterápicos

**Interpretación: pacientes con bajo riesgo ≤6 puntos, pacientes con alto riesgo > 7 puntos.**

Modificada de: El-Helw LM, Coleman RE, Everard JE et al. Impact of the revised FIGO/Who system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. Gynecologic oncology 2009;113;306-311

Esquemas de quimioterapia para el manejo de NTG con base en el Sistema de Clasificación FIGO/OMS 2000

### A) PACIENTES CON BAJO RIESGO ≤6 PUNTOS (FIGO/OMS )

#### 1ª. LINEA

a) Actinomicina  
1.25 mg/m<sup>2</sup> SC vía EV

Actinomicina:  
Pulsos cada 2 semanas

b) Metotrexate  
0.4mg/kg /día vía IM

Metotrexate día uno al día cinco ,  
repetir cada 2 semanas y 2 ciclos  
posteriores a su remisión.

#### 2º. LINEA:

Actinomicina-etoposido (AE)

Actinomicina 0.5 mg/día IV x3  
Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup>/día x3 con  
intervalos de 7 días entre los ciclos

AlazzamM,Tidy J,HancockBW,OsborneR. First line chemotherapy in lowrisk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art.No.: CD007102. DOI: 10.1002/14651858.CD007102.pub2.

## B) PACIENTES CON ALTO RIESGO >6 PUNTOS (FIGO/OMS )

### 1ª. LÍNEA

#### EMACO

Días	Fármaco	Dosis y vía de administración
1	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> , EV, infusión/30 min (en 200 ml de solución salina)
	Metotrexato	100 mg/m <sup>2</sup> , EV, bolo seguido por 200 mg/m <sup>2</sup> , EV, infusión/ 12 hora
2	Actinomicina	350 µg/m <sup>2</sup> , EV, bolo
	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> , EV infusion/30 min
	Actinomicina	350 µg/m <sup>2</sup> , EV bolo
	Acido Folínico	15 mg, IM ó VO/ 12 hr por 4 dosis. Iniciando 24 hrs después de metotrexato
7	Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> , EV infusión (en solución salina)
	Vincristina	1.0 mg/m <sup>2</sup> , EV bolo
15	Iniciar el siguiente ciclo	

Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD005196. DOI: 10.1002/14651858.CD005196.pub3.

### 2ª. LÍNEA

#### MAC

Días	Fármaco	Dosis y vía de administración
1-5	Metotrexate	15mg EV o IM
	Actinomicina	0.5 mg EV
	ciclofosfamida	3mg/kg/IV
Repetir cada 14 a 21 días		

Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD005196. DOI: 10.1002/14651858.CD005196.pub3

3ª. LÍNEA  
CHAMOMA

Días	Fármaco	Dosis y vía de administración
1	Hidroxiurea Actinomicina Vincristina Metotrexato	500 mg tid 0.2 mg, ( día 1-5) 1 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> , EV, bolo
2	Actinomicina Metotrexato	350 µg/m <sup>2</sup> , EV, bolo 200 mg/m <sup>2</sup> , EV, infusión/ 12 h
3	Ciclofosfamida Actinomicina	600 mg/m <sup>2</sup> , EV, infusión 350 µg/m <sup>2</sup> , EV bolo
4	Ácido folínico Actinomicina	15 mg, (15 mg, IM/ 12 hr × 4 dosis) 350 µg/m <sup>2</sup> , EV bolo
5	Actinomicina	350 µg/m <sup>2</sup> , EV bolo
6, 7	Descanso	
8	Doxorrubicina Melfalán	30 mg/m <sup>2</sup> , día 8 6 mg/m <sup>2</sup> vía oral, día 8
Iniciar otro ciclo en 21 días		

Curry SL, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin and chlorambucil versus methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea, and vincristine in "poor prognosis" metastatic gestational trophoblastic disease. A

Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol* 1989;73:357-62.

Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD005196. DOI: 10.1002/14651858.CD005196.pub3.

Wright JD, Mutch DG, Treatment of High-Risk Gestational Trophoblastic Tumors. *Clinical Obstetric and Gynecology* 2003;46(3):593-606