

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE MOLA HIDATIDIFORME. HOSPITAL SANTO TOMÁS. PANAMÁ. 1994-2001.

CASE-CONTROL STUDY OF RISK FACTORS FOR MOLAR PREGNANCY.
HOSPITAL SANTO TOMÁS. PANAMÁ. 1994-2001.

Josefina Fletcher**, **Jeanid Guillén***, **Juan Carlos Romero****, **Julio Sandoval****

* Estudiante de X semestre de la carrera de Medicina de la Universidad de Panamá.

** Doctor en Medicina egresado de la Universidad de Panamá. Médico Interno del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Asesorado por el Comité Científico de la Asociación de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Panamá.
Mejor Trabajo de Investigación del 21 de septiembre de 2001 en los
XXX Seminarios Científicos del Hospital Santo Tomás.

RESUMEN:

La mola hidatidiforme (MH) es una degeneración quística edematosa de las vellosidades coriales que abarca la placenta y el resto del complejo ovular; y actualmente es la forma más común de enfermedad gestacional del trofoblasto (EGT).

Realizamos un estudio de casos y controles no pareado retrospectivo, con el objetivo de determinar la posible fuerza de asociación entre algunos factores y el desarrollo de MH. Utilizando el universo de casos obtenidos en el período de estudio, realizamos un estudio de 1:1 con 140 casos y 140 controles. Los casos fueron pacientes de la Clínica de Control de Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás desde abril 1994 hasta marzo 2001; y los controles fueron pacientes tomadas al azar que daban a luz en la maternidad de este mismo hospital.

Como factores de riesgo estadísticamente significativos encontramos edad de menarquia ≤ 12 años DR=1.74 (95% IC 1.08-2.82), ciclos menstruales irregulares DR=2.29 (95% IC :1.19-4.40) y grupo étnico indígena DR=2.28 (95% IC: 1.6-3.24). Este último es un hallazgo relevante debido a las características socioeconómicas, culturales y nutricionales de este grupo. Como factor protector, el uso de anticonceptivos orales DR=0.40 (95%; IC: 0.22 – 0.69). Otros factores estudiados fueron edad materna ≥ 35 años y ≤ 20 años, antecedentes personales / familiares de MH, nuliparidad, grupo sanguíneo A, inicio temprano de vida sexual activa, ≥ 3 compañeros sexuales; sin encontrar en ninguno de estos casos fuerza de asociación estadísticamente significativa.

Palabras claves: Mola hidatidiforme, enfermedad gestacional del trofoblasto, embarazo molar.

ABSTRACT:

Hydatidiform mole (HM) is the most common entity of the gestational trophoblastic disease (GTD), which is a heterogeneous group of interrelated lesions that describes a continuum of tumors that arise in the fetal chorion of the placenta.

The purpose of our study was to identify risk factors for molar pregnancy and determine the possible force of association between some factors and the development of HM. We made a retrospective not-matched case – control study of 1:1 with 140 cases and 140 controls. The cases were patients from the Clinic of Control of Diseases of the Trophoblast of the Hospital Santo Tomás from April 1994 to March 2001; and the controls were chosen by a random process applied to the patients that deliver in the maternity of this same hospital.

As statistically significant risk factors, we found age of menarche ≤ 12 years OR = 1.74 (95% CI:1.08-2.82), irregular cycles OR=2.29 (95% CI:1.19-4.40) and indigenous ethnic group OR=2.28 (95% CI:1.6-3.24) is a relevant finding due to the social, economic, cultural and nutritional characteristics. As a protective factor, oral contraceptives use OR=0.40 (95%; CI: 0.22-0.69). No statistically significant differences were found in maternal age ≤ 20 years and ≥ 35 years, personal and familiar history of HM, nulliparity, A blood type, early beginning of active sexual life, ≥ 3 sexual partners.

Key words: Hydatidiform mole, gestational trophoblastic disease, molar pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad gestacional del trofoblasto (EGT) es un término que describe un grupo de tumores, los cuales muestran las siguientes características en común: a) se originan del corion fetal, b) producen la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), considerada como el primer marcador tumoral y c) responden bien a la quimioterapia.¹ El término EGT incluye al tumor trofoblástico del sitio placentario, a la mola hidatidiforme (parcial y completa), a la mola invasora y al coriocarcinoma (metastásico o no).^{2,3} La causa de EGT es desconocida, a pesar de tener conocimientos acerca de la epidemiología y citogenética del proceso de esta enfermedad.

El embarazo molar o mola hidatidiforme (MH) reporta una incidencia de poco menos de 1:1000 embarazos en la mayoría de las regiones a nivel mundial, dándose la mayor en Japón (2:1000).⁴ La mayor incidencia de embarazo molar se ha atribuido a factores nutricionales y socioeconómicos como resultado de varios estudios de casos y controles en diversas partes del mundo.^{5,6}

Muchos estudios han demostrado que el tener más de 35 años constituye un factor de riesgo;⁵⁻⁷ y el tener más de 40 años,⁸ incrementa cinco veces y más este riesgo. Otros estudios han encontrado que también hay una moderada elevación del riesgo entre las adolescentes.

Se han considerado otros factores como historia de paridad, abortos espontáneos, abortos inducidos, inicio de vida sexual activa, edad del primer embarazo, edad de la menarquia, ciclos menstruales, historia de infertilidad,⁵ número de compañeros sexuales (más de 10).⁹

El antecedente de embarazo molar también constituye un factor de riesgo establecido. El riesgo es de una a cuatro veces mayor en un segundo embarazo.¹⁰

El grupo sanguíneo ABO ha sido asociado a coriocarcinoma, pero no hay mucha evidencia acerca de esto. Parazzini y otros, obtuvo la presencia del grupo A en un gran número de casos; pero este mismo factor no se encontró en otros estudios.⁵

Estudios realizados en Estados Unidos y China, comprobaron su hipótesis de que el uso prolongado de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de EGT. Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en otros dos estudios de casos y controles.¹¹

En la mujer panameña existe una prevalencia importante en pacientes jóvenes. En un estudio de 125 pacientes con EGT, se encontró que el 31.2% eran menores de 20 años, 46.4% tenían entre 20-29 años y el 22.4% eran

mayores de 29 años. En la actualidad, Panamá sólo cuenta con estudios de incidencia (Moreno Arosemena 1970-1999) y considerando la creciente frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio, consideramos importante realizar un estudio que relacionara factores de riesgo previamente descritos en la literatura con el posterior desarrollo de EGT.

El objetivo de este estudio es identificar posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de MH.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

1. Mujeres de 35 años o más son más propensas a desarrollar MH.
2. Mujeres de 20 años o menos son más propensas a desarrollar MH.
3. Las mujeres con antecedentes personales de MH presentan mayor riesgo de desarrollar MH.
4. Las mujeres con antecedentes familiares de MH presentan mayor riesgo de desarrollar MH.
5. Las nulíparas presentan un mayor riesgo de desarrollar MH.
6. El uso de anticonceptivos orales predispone al desarrollo de MH.
7. Mujeres con grupo sanguíneo A tienen mayor probabilidad de desarrollar MH.
8. El inicio de vida sexual activa a los ≤ 15 años predispone a desarrollar MH.
9. Mujeres con ≥ 3 compañeros sexuales tienen mayor predisposición a MH.
10. Las mujeres con edad de menarquia con ≤ 12 años tienen mayor predisposición a MH.
11. Las mujeres de grupo étnico blanco están más predispuestas a desarrollar MH.
12. Las mujeres con ciclos menstruales irregulares tienen mayor riesgo de desarrollar MH.

METODOLOGÍA

Realizamos un estudio analítico de casos y controles no pareado retrospectivo, tomando como población las pacientes atendidas en la maternidad del Hospital Santo Tomás, entre abril de 1994 y marzo de 2001.

CASO: Mujer que haya estado embarazada con diagnóstico clínico, ultrasonográfico (USG) o histopatológico de MH atendida en la Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás (CTHST).

Criterios de inclusión: 1. Con diagnóstico clínico y/o ultrasonográfico (USG) de MH comprobado por histopatología; 2. Que se atiende o haya sido atendida en la CTHST; 3. Que el expediente clínico proporcionó todos los datos necesarios para llenar la encuesta.

Criterios de exclusión: 1. Sin diagnóstico clínico, USG ni histopatológico de MH; 2. Que no sea atendida en la CTHST; 3. Paciente cuyo expediente clínico estuviese incompleto.

CONTROL: Mujer que completó exitosamente un embarazo, con el nacimiento de un producto vivo en la maternidad del Hospital Santo Tomás.

Criterios de inclusión: 1. Que no tuvo sospecha clínica ni USG de MH durante dicho embarazo; 2. Que estuvo hospitalizada en las salas de puerperio del Hospital Santo Tomás al momento de realizar la encuesta; 3. Que proporcionó todos los datos para completar la encuesta mediante entrevista personal.

Criterios de exclusión: 1. Con diagnóstico clínico o USG de MH y comprobado por histopatología; 2. Con diagnóstico de cualquiera otra patología obstétrica; 3. Que no estuviese hospitalizada en las salas de puerperio del Hospital Santo Tomás al momento de realizar la encuesta; 4. Que no llene satisfactoriamente la encuesta.

Procedimientos, métodos e instrumentos de recolección

Se tuvo acceso a todos los expedientes clínicos de consulta externa de las pacientes atendidas en la Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás, estos una vez enumerados, se listaron con nombre de la paciente, número de expediente y/o cédula de identidad personal para proceder a la búsqueda del expediente clínico de hospitalización completo en los registros del hospital.

Para la recolección de datos se utilizó un cuestionario de trabajo, el cual fue elaborado por los autores y fue validado aplicándolo a una población similar a la de nuestro estudio en las distintas salas de la maternidad del HST.

Para los casos, dicho cuestionario de trabajo se les aplicó a los expedientes clínicos de las pacientes a partir de enero 2000 hasta marzo 2001. Para los controles, el cuestionario de trabajo fue aplicado en una entrevista personal de las pacientes con los autores, previo a lo cual se explicó a las pacientes acerca de la finalidad del estudio y pidió su aprobación para participar en el mismo.

Para obtener los controles, se visitaron las salas de puerperio dos veces al mes, a partir de enero de 2000

hasta enero 2001, una vez en la mañana y otra vez en la tarde. Se entrevistaron a todas las pacientes hospitalizadas en estas salas. Al terminar el período del estudio y tener nuestros 140 casos; se tomaron al azar, por método del paloteo, los 140 controles.

Definición de variables:

- **Edad materna:** Edad cumplida en años al momento del diagnóstico de mola hidatidiforme (caso) ó al final del embarazo en estudio (control).
- **Antecedente personal de mola hidatidiforme:** Mujer con diagnóstico de una o más molas hidatidiformes en embarazos previos al embarazo molar (caso) o al embarazo en estudio (control).
- **Antecedente familiar de mola hidatidiforme:** Mujer cuyos familiares dentro del primer o segundo grado de consanguinidad hayan padecido de mola hidatidiforme.
- **Nuliparidad:** Mujer que no haya parido un producto viable antes de su embarazo molar (caso) o del embarazo en estudio (control).
- **Uso de anticonceptivos orales:** Utilización de anticonceptivos orales previo al embarazo molar (caso) o previo al embarazo en estudio (control) como método de planificación familiar.
- **Grupo sanguíneo A:** Mujer con tipaje sanguíneo A sin tomar en cuenta su grupo Rh.
- **Inicio temprano de vida sexual activa:** Mujer con ≤ 15 años cumplidos a la fecha de su primera relación sexual.
- **Número de compañeros sexuales:** Cantidad de hombres con los que la paciente ha tenido relaciones sexuales.
- **Edad de menarquia:** Edad cumplida en años a la cual la paciente tuvo su primera menstruación.
- **Grupo étnico:** Raza a la cual pertenece la paciente, a saber: blanca, negra, mestiza e indígena.
- **Ciclos menstruales irregulares:** Menstruaciones que usualmente difieren en frecuencia y duración.

RESULTADOS

Nuestra muestra estuvo constituida por 140 casos y 140 controles, los cuales cumplieron los criterios de inclusión, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión al universo.

La edad promedio de los casos fue 24.7 años y la de los controles 24.6 años. Se obtuvo una mayor frecuencia de mujeres en el grupo de edad entre los 15 y 24 años tanto en casos como en controles. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los casos y controles según grupos de edad. Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás. Abril 1994 – Marzo 2001.

| Grupos de edad (años) | CASOS | Porcentaje | CONTROLES | Porcentaje |
|-----------------------|-------|------------|-----------|------------|
| 15 - 24 | 75 | 53.6 | 83 | 59.3 |
| 25 - 34 | 54 | 38.6 | 47 | 33.6 |
| 35 - 44 | 7 | 5 | 10 | 7.1 |
| 44 ó más | 4 | 2.8 | 0 | 0 |
| TOTAL | 140 | 100 | 140 | 100 |

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. Hospital Santo Tomás. Marzo 2000-Marzo 2001.

La edad materna como factor de riesgo no fue significativa estadísticamente para ninguno de los dos parámetros establecidos en nuestras hipótesis (≥ 35 y ≤ 20 años). (Tabla 2)

Tabla 2. Relación de la edad materna y el desarrollo de mola hidatidiforme. Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás. Abril 1994 – Marzo 2001.

| Grupos | Edad materna ≥ 35 años | Edad materna ≤ 20 años |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
| Casos | 11 | 46 |
| Controles | 10 | 39 |
| p | 0.82 | 0.36 |

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. Hospital Santo Tomás. Marzo 2000-Marzo 2001.

Al estudiar la asociación entre el inicio temprano de vida sexual activa y el desarrollo de MH no encontramos una relación estadísticamente significativa donde sólo 12.1% de nuestros casos presentaban esta condición. La edad promedio de este factor en casos y controles fue 17.0 y 17.3 años, respectivamente. La relación entre 3 ó más compañeros sexuales y el embarazo molar no fue estadísticamente significativa. El uso de anticonceptivos orales solamente se observó en 17.8% de los casos, resultando estadísticamente significativo con $\chi^2 = 10.6$ con una desigualdad relativa de 0.40 (95%: IC: 0.22 – 0.69). (Tabla 3)

Tabla 3. Relación del uso de AO y el desarrollo de mola hidatidiforme. Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás. Abril 1994 – Marzo 2001.

| Uso de AO | Casos | Controles | Total |
|-----------|-------|-----------|-------|
| Sí | 25 | 49 | 74 |
| No | 115 | 91 | 206 |
| TOTAL | 140 | 140 | 280 |

$\chi^2 = 10.6$
 DR = 0.40 (95%: IC: 0.22 – 0.69)
 AO = Anticonceptivos orales

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. Hospital Santo Tomás. Marzo 2000-Marzo 2001.

Las nulíparas antes de su embarazo molar representaron 28.6% de los casos; este factor no fue estadísticamente significativo. Las mujeres con menarquia a los 12 años o menos representaron 49.3% de los casos y obtuvieron una desigualdad relativa de 1.74 (95%: IC: 1.08-2.82) estadísticamente significativa. Las pacientes con ciclos menstruales irregulares constituyeron un 22.8% de los casos y al correlacionar este hallazgo con el embarazo molar resultó estadísticamente significativa con una desigualdad relativa de 2.29 (95%: IC: 1.19-4.40).

Al no encontrar fuerza de asociación estadísticamente significativa entre la etnia blanca y el desarrollo de MH, se investigaron las otras razas encontradas en nuestras encuestas y encontramos fuerza de asociación estadísticamente significativa en la etnia indígena, con una desigualdad relativa de 2.28 a diferencia de otros grupos étnicos ($\chi^2 = 3.97$).

La relación entre grupo sanguíneo A y el desarrollo de MH no resultó estadísticamente significativa, por lo que, adicionalmente a las hipótesis estudiamos el grupo sanguíneo O, que tampoco resultó significativo, siendo éste el grupo sanguíneo de 66.4% de los casos. (Tabla 4)

Tabla 4. Relación de grupo sanguíneo materno y el desarrollo de mola hidatidiforme. Clínica del Control de las Enfermedades del Trofoblasto del Hospital Santo Tomás. Abril 1994 – Marzo 2001.

| Grupos | Grupo sanguíneo A | Grupo sanguíneo O |
|-----------|-------------------|-------------------|
| Casos | 25 | 93 |
| Controles | 18 | 103 |
| p | 0.24 | 0.19 |

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. Hospital Santo Tomás. Marzo 2000-Marzo 2001.

DISCUSIÓN

De los factores estudiados, el más frecuente en la población de estudio fue la edad de menarquia ≤ 12 años que estuvo presente en 49.2% de los casos y se obtuvo un incremento de 1.74 veces en el riesgo de desarrollar MH con respecto a mujeres que presentaron menarquia después de los 12 años como antecedente. Este factor no ha sido estudiado por muchos autores; sin embargo, Palmer en 1994⁵ no encontró significancia estadística al relacionarlo con MH.

Las mujeres con ciclos menstruales irregulares obtuvieron un incremento de 2.29 veces en el riesgo para desarrollar MH en comparación con las mujeres con ciclos menstruales regulares. Tampoco ha sido un factor muy estudiado; a pesar de esto, este hallazgo 4.

concuera con Berkowitz y otros en 1995,¹² que también encontraron una relación significativa estadísticamente para el incremento en el riesgo de MH.

Con respecto a la relación entre la etnia indígena y el desarrollo de MH, consideramos este hallazgo relevante, ya que otros estudios no coincidían al atribuir relación a un grupo étnico específico y el desarrollo de MH. A pesar de nuestra hipótesis inicial acerca de la posible relación con la etnia blanca; nos pareció interesante investigar a las otros grupos étnicos, debido a la condición de nuestra población nacional caracterizada como "multirracial". Podríamos tal vez, correlacionar este dato con aspectos socio-económicos, culturales y nutricionales que influyeran en estos resultados; teniendo en cuenta que como indígenas estos parámetros difieren con los demás grupos étnicos de nuestro país. La etnia indígena panameña tiene 2.28 veces mayor probabilidad de desarrollar MH que el resto de la población femenina de nuestro país.

Al tomar en cuenta a las madres de 35 años o mayores tal como los estudios de Palmer en 1994⁵ y Martin y otros en 1998,¹³ la edad materna se presenta como un factor de riesgo; dato con el que discrepa nuestro estudio donde esta relación no fue estadísticamente significativa.

Tomando en cuenta otros estudios que también ponen de manifiesto la relación entre el desarrollo de MH y mujeres con edad de menos de 20 años,^{14,15} en nuestro estudio, 33% de los casos estaban en este grupo de edad pero no encontramos significancia estadística. En cuanto a este hallazgo, el mismo puede atribuirse a que ambos grupos, tanto casos como controles, tenían distribuciones etarias similares. Cabe recalcar que el promedio de edad en nuestro estudio es similar a la edad materna con MH que se encuentra descrita en la literatura.¹⁶

El factor nuliparidad no fue estadísticamente significativo y no concuerda por tanto con algunos estudios que señalan que la nuliparidad tiene una asociación importante con el riesgo de desarrollar de MH. Entre ellos, Palmer en 1994,⁵ Plascencia y otros en 1995,¹⁷ encontraron sólo 44.5% de multiparas que cursaron con un embarazo molar, y Mungan y otros en 1996¹⁸ describieron que 60% de las pacientes de su estudio tuvieron una mola como primer embarazo.

El uso de anticonceptivos orales y la relación que guarda con el desarrollar MH ampliamente descrita por Palmer y otros en 1999⁹ como factor de riesgo que incrementa a medida que aumenta el tiempo de uso, en nuestro estudio resultó un factor protector con una desigualdad relativa de 0.4. Es importante señalar que en la población

estudiada, este método anticonceptivo compite fuertemente con otros como lo son los dispositivos intrauterinos (DIU).

Encontramos que aproximadamente el 18% de los casos tuvo grupo sanguíneo A; sin embargo, no hubo significancia estadística para este factor. Este dato discrepa con el estudio realizado por Talati y otros en 1998,¹⁴ quien encontró que el grupo sanguíneo A predispone 1.6 veces más al desarrollo de MH que el resto de los grupos (95%: IC: 1.01-2.53). También se observó que, a pesar del alto porcentaje de casos con grupo sanguíneo O (66.4%), no existe significancia estadística para este factor. Algunos estudios hacen la observación y la Organización Mundial de la Salud toma en cuenta también el grupo sanguíneo paterno para establecer el pronóstico de MH.¹⁹

La mayor parte de nuestra población de estudio tuvo una edad de inicio de vida sexual activa a los 15 años o más (90%). Para el factor de riesgo inicio temprano de vida sexual activa antes de los 15 años no se encontró significancia estadística. Esto concuerda con un estudio realizado por Palmer y otros,⁹ en el cual no se observó fuerza de asociación o incremento en el riesgo con respecto al inicio de vida sexual activa antes de los 16 años (RR=1.0).

Sólo 1/3 de los casos tienen más de 3 compañeros sexuales y no se observó significancia estadística para esta variable. Palmer y otros⁹ tampoco encontraron datos significativos, excepto para mujeres con más de 10 compañeros sexuales, en los cuales el riesgo se duplicaba. En nuestro estudio no hubo mujeres con 10 o más compañeros sexuales.

Como limitación dentro de este estudio, nos fue imposible analizar los factores antecedentes personales y familiares de mola hidatidiforme, debido a que este dato no aparecía claramente consignado en todos los expedientes clínicos ya que los casos y los controles no parecían tener mucho conocimiento acerca del tema y/ o su familia en muchas ocasiones.

REFERENCIAS

1. Lewis JL. Diagnosis and Management of Gestational Trophoblastic Disease. Cancer supplement 1993; 71: 1639-47.
2. Fox H. Gestational trophoblastic disease. Neoplasia or pregnancy failure. BMJ 1997; 314: 1363-4.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of gestational trophoblastic disease. ACOG technical bulletin 178. Washington, DC. 1993. Abstract.

4. Berek JS, Ainbinder S. Epidemiology and pathology of gestational trophoblastic disease. Uptodate 2000. URL: <http://www.uptodate.com/>
5. Palmer JR. Advances in the Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med* 1994; 39:3: 155-62.
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996; 335:1740-8.
7. Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic disease over four decades. A Korean experience. *J Reprod Med* 1998; 43:60. Abstract.
8. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current Management of Complete and Partial Molar Pregnancy. *J Reprod Med* 1994; 39:139-46.
9. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, et al. Oral contraceptives use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 635-40.
10. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43:81-6.
11. La Vecchia CL, Franceschi S, Parazzini F, Fasoli M, Decarli A, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 457-64.
12. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, et al. Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:788-94.
13. Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience. *J Reprod Med* 1998; 43:60. Abstract.
14. Talati NJ. The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi. *JPMA J Pak Med Assoc* 1998; 48: 296-300. Abstract.
15. Di Cintio E, Parazzini R, Rosa C, Chatenoud L, Benzi G. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol* 1997; 143:103-8. Abstract.
16. Coukos F, Makrigiannakis A, Chung J, Randall TC, Rubin SC, et al. Complete hydatidiform mole. A disease with changing profile. *J Reprod Med* 1999; 44: 698-704.
17. Plascencia L, González T, Gomezpedroso R, Novoa A, Aranda F, et al. Gestational trophoblastic disease. A 6-year experience at the Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63:478-82.
18. Mungan T, Kuscu E, Dabakoglu T, Senoz S, Ugur M, et al. Hydatidiform mole: clinical análisis of 310 patients. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 233-6. Abstract.
19. Rich W. Gestational Trophoblastic Disease. URL: <http://www.obgyn.net/women/articles/rich/gest/htm>. Mayo 2000.