



Cecília Canêdo Freitas Desmarais

Investigação em 20 anos (1990-2009) da Doença Trofoblástica Gestacional em um Centro de Referência da Região Sudeste do Brasil

**Orientadora: Profa Dra Izildinha Maestá
Co-orientadora: Profa. Dra Maria Inés Bianconi**

Mestrado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”

UNESP

2013



Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu
Campus de Botucatu



Investigação em 20 anos (1990-2009) da Doença Trofoblástica Gestacional em um Centro de Referência da Região Sudeste do Brasil

Cecília Canêdo Freitas Desmarais

Orientadora: Profa Dra Izildinha Maestá

Co-orientadora: Profa. Dra Maria Inés Bianconi

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, para obtenção do título de Mestre.

Botucatu – SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Desmarais, Cecília Canêdo Freitas.

Investigação em 20 anos (1990-2009) da Doença Trofoblástica Gestacional em um Centro de Referência da Região Sudeste do Brasil / Cecília Canêdo Freitas Desmarais. – 2013.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2013.

Orientador: Profa Dra Izildinha Maestá

Co-orientador: Profa. Dra Maria Inés Bianconi

Assunto: CAPES:

1. Gravidez 2. Placenta – Doenças

CDD

Palavras-chave: Gravidez; Doença trofoblástica gestacional;

A cada sonho que você deixa para trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir.

(Steve Jobs)

Dedicatória

À minha filha Luísa Canêdo Freitas Desmarais, que foi minha maior inspiração e que, apesar das dificuldades, me deu forças para seguir e finalizar meu projeto com muita felicidade.



Agradecimientos

À Deus, que iluminou meus passos, me conduziu ao mestrado, não me deixou fraquejar diante dos obstáculos e sempre me deu confiança.

À Prof^a Dra Izildinha Maestá, orientadora desta dissertação, por proporcionar a construção deste trabalho, participando ativamente, desde a formulação de suas idéias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação dos manuscritos. Mas seus ensinamentos vão além da parte científica, contribuindo para melhorar minha vida profissional, não só na docência, mas também na clínica, com sua ética, respeito e dedicação.

À Prof^a Dra Maria Ines Bianconi, co-orientadora desta dissertação, pela consideração e amizade, e muito contribuir para meu aprendizado científico.

Ao Prof. Dr. Antônio Braga, colaborador desta dissertação, pelos conselhos oferecidos na realização deste trabalho, grande estudioso e de valiosa experiência vivida na 33^a Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e no Centro de Doenças Trofoblásticas do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, que tratam, de forma ímpar, as pacientes com doença trofoblástica.

Ao Prof Rafael Cortés Charry, por acreditar e proporcionar grandes oportunidades, e ainda por me acolher como parte da sua família “trofoblástica”, integrando estudantes latinos da doença trofoblástica.

Ao Prof. Dr. Adriano Dias, coordenador do PPGOM FMB UNESP.

Ao Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela ajuda essencial na elaboração estatística desta dissertação e na análise dos resultados.

À Prof^a Dra Marilza Vieira Cunha Rudge, cuja personalidade singular reflete-se na humanística do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço a acolhida filial na realização deste trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, José Carlos Peraçoli e Iracema de Mattos Paranhos Calderón, pelo acolhimento fraterno, cordial e solícito que me dispensaram, o que tanto suavizou as distâncias geográficas, quanto ampliou meu horizonte acadêmico.

À Ana Cláudia Garcia Mira, secretária da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, pela ajuda nos caminhos, por vezes impérvios, da formação acadêmica.

À Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, Regina Célia Spadin e Nathanael Pinheiro Salles, funcionários da Seção de Pós-graduação da UNESP, pela presteza e prontidão em ajudar-me nas múltiplas demandas deste mestrado.

Ao meu marido, Anderson Cardoso Desmarais, por compreender minha ausência em toda a jornada de estudo e pela força e empenho para realizar o mestrado.

Aos meus pais, Mauro Soares de Freitas e Cristina Bicalho Canêdo Freitas, que me incentivaram e muito me ajudaram, com carinho e compreensão, a concluir o mestrado.

Aos amigos Dra Patrícia Rangel Sobral Dantas, Dr Renan Rocha Soares e Dra Flávia Tarabini Castellani Asmar pela ajuda e parceria para conclusão do mestrado, e gratidão pela amizade.

Às pacientes com Doença Trofoblástica acompanhadas em nosso Centro de Referência, pelo exemplo de persistência, tenacidade e amor à vida, destinatárias das respostas contidas nesta dissertação.



Sumário

RESUMO**ABSTRACT**

| | |
|---------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2. OBJETIVOS..... | 21 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 22 |
| 2.2 Objetivos Específicos..... | 22 |
| 3. MÉTODOS..... | 23 |
| 4. RESULTADOS..... | 28 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 32 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 40 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 42 |
| 8. FIGURA E TABELAS..... | 51 |
| ANEXOS..... | 60 |



Resumo

Investigação em 20 anos (1990-2009) da Doença Trofoblástica Gestacional em um Centro de Referência da Região Sudeste do Brasil

RESUMO

Objetivos: Analisar os resultados de 20 anos de atividades de um centro de referência da região Sudeste do Brasil para tratamento e seguimento de pacientes com doença trofoblástica gestacional (DTG). **Métodos:** Revisão de prontuários médicos de 260 pacientes com DTG atendidas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (CDTB), no período de 1990 a 2009. Dados clínicos das pacientes incluíram idade, tipos de DTG, métodos de diagnóstico, tratamento, tempo de remissão e de seguimento. Em adição, a incidência da DTG foi estimada por 1.000 partos. Análise estatística foi realizada com teste de Mann-Whitney e modelo de regressão logística. Diferenças foram significativas se valor de $p < 0,05$. **Resultados:** De 1990 a 2009, foram registrados 24.568 partos no serviço e 280 casos de DTG, resultando em uma incidência geral de 11,4 casos de DTG por 1.000 partos. Das pacientes com mola hidatiforme (MH), 204 (75,6%) realizaram esvaziamento uterino no CDTB e 66 (24,4%) foram encaminhadas de outras instituições (OI), após o esvaziamento. Dentre os 204 casos de MH do CDTB, a ocorrência de NTG pós-molar foi de 20,9% entre as molas completas (MC) e de 3,9% das molas parciais (MP). Houve diferenças dos métodos de diagnóstico e de tratamento da MH entre o CDTB e outras instituições (OI). A curva de regressão anormal de hCG associada à anormalidades do endométrio/miométrio na ultrassonografia transvaginal com Doppler, diagnosticou mais de dois terços dos casos de NTG pós-molar, em pacientes do CDTB e de OI. Do total de 61 casos de NTG pós-molar, 53 (86,9%) foi classificado de baixo risco e oito (13,1%) de alto risco. Todas as pacientes com NTG de baixo risco alcançaram remissão, enquanto duas pacientes com NTG de alto risco morreram devido à progressão da doença. Houve efeito da idade sobre o risco de desenvolvimento de NTG pós-molar entre pacientes com MC (OR = 1,04, IC 95%: 1,006–1,086; $p=0,025$). O tempo de remissão da MC foi maior comparado ao da MP. **Conclusões:** Os resultados indicam que pacientes com DTG tratadas no centro de referência apresentam bom prognóstico. A idade materna influencia o desenvolvimento de NTG seguindo mola completa. Seguimento pós-molar em centro especializado agiliza o tratamento da NTG.



Abstract

Twenty years' (1990-2009) experience in the treatment of Gestational Trophoblastic Disease at a Reference Center in Southeastern Brazil

ABSTRACT

Objectives: To review 20 years' clinical experience in the treatment and followup of patients with gestational trophoblastic disease (GTD) at a reference Center in southeaster Brazil. **Methods:** Review of the medical records of the 260 patients with GTD that received care at the Trophoblastic Diseases Center of Botucatu Medical School Hospital, São Paulo State University-UNESP (CDTB) between 1990 and 2009. Data collected included age, GTD type, diagnostic method, treatment, time to remission and followup length. In addition, GTD incidence per 1000 births was estimated. Statistical analysis was performed using the test of Mann-Whitney and a logistic regression model. Significance level was set at $p < 0.05$. **Results:** From 1990 to 2009, there 24,568 births and 280 cases of GTD in our center. As a result, the overall GTD incidence during this period was 11.4 cases per 1,000 births. Among patients with hydatidiform mole (HM), 204 (75.6%) underwent uterine evacuation at our center, while 66 (24.4%) were referred to our center after having undergone evacuation in other institutions. Of the 204 HM cases that underwent evacuation at our center, post-molar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) occurred in 20.9% of the patients with complete moles (CM), and in 3.9% of those with partial moles (PM). There were differences between the diagnostic methods and HM treatments used in our center from those used in other institutions. An abnormal hCG regression curve associated with endometrial/myometrial abnormalities seen on transvaginal Doppler Ultrasound diagnosed more than two thirds of the cases of post-molar GTN both at our center and at other institutions. Of the 61 cases of post-molar GTN, 53 (86.9%) were classified as low-risk, and eight (13.1%) as high-risk. All low-risk GTN patients achieved remission whereas two high-risk patients died due to the progression of the disease. In MC patients, age was associated with the risk of developing post-molar GTN (OR = 1.04, 95%CI: 1.006–1.086, $p=0.025$). Time to remission was longer in CM than in PM cases. **Conclusions:** The prognosis of GTD patients treated at our Center is good. Maternal age influences the development of GTN following complete mole. Post-molar followup in a specialized center improves the quality of GTN treatment.

1. Introdução

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) constitui grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico placentário, cujo marcador biológico-hormonal é o hCG (hormônio gonadotrofina coriônica). (Smith et al., 2005; Seckl et al., 2010). A verdadeira etiologia ainda não está clara, no entanto a origem da DTG parece ser por gametogênese e fertilização anormais, além da transformação maligna do tecido trofoblástico (Berkowitz & Goldstein, 2009). Embora incomum, a DTG apresenta complicações clínicas importantes e potencial maligno com alta taxa de mortalidade materna antes do advento da quimioterapia (Li et al., 1956). Melhoria do prognóstico ocorreu nas últimas décadas pela criação de centros de referência, avanços do tratamento quimioterápico e das técnicas de dosagem do hCG, marcador biológico da doença (Hoekstra et al., 2008). A doença trofoblástica gestacional é dividida dentro de dois grupos: mola hidatiforme e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Esta última é a forma maligna da doença e inclui mola invasiva, coriocarcinoma e o raro tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) (ACOG,2004; Ngan & Seckl, 2007).

A mola hidatiforme, forma benigna da doença, apresenta duas entidades clínicas distintas: mola hidatiforme completa (MC) e mola hidatiforme parcial (MP), com base nas suas diferenças morfológicas, histopatológicas e genéticas (Kajii & Ohama, 1977; Vassilakos et al., 1977; Szulman & Surti, 1978). A MC, na maioria das vezes, ocorre pela fertilização de um óvulo vazio por um espermatozóide haplóide (23X) que duplica seus cromossomos, resultando em diploidia. Portanto, a MC tem origem genética exclusivamente paterna (androgenética). A mola hidatiforme parcial (MP) acontece quando um óvulo haplóide (23X) é fertilizado por dois espermatozoides, resultando em um zigoto com 69 cromossomos (triploidia). O feto apresenta desenvolvimento anormal com múltiplas malformações e restrição de crescimento intra-uterino.

O estudo da MH é importante pela incidência de evolução maligna, de 18 a 28% nos Estados Unidos (Garner et al., 2007) e de 7 a 25% no Brasil (Uberti et al., 2002; Maestá et al., 2003; Belfort & Braga, 2004). Os tipos de molas, completa e parcial, devem ser distinguidos, porque sangramento vaginal, complicações clínicas e desenvolvimento de NTG são mais freqüentes na MC (Garner et al., 2007). Isto é explicado pela natureza androgenética da MC. A superexpressão de genes paternos é associada com marcada hiperplasia trofoblástica (Fisher, 2009) que aumenta o risco para NTG e metástases (Hoffner & Surti, 2012).

A revisão da literatura mostra predomínio da forma clínica MC, entretanto, a MP muitas vezes não é diagnosticada (Newlands et al., 1999; Buza & Hui, 2013). O diagnóstico da MP é difícil. Na ultrassonografia (Fowler et al., 2006), e mesmo no exame histopatológico (Buza & Hui, 2013), a MP pode ser confundida com aborto hidrópico, MC em gravidez gemelar, triploidia por diginia e displasia mesenquimal da placenta. Técnicas de apoio como imunohistoquímica e biologia molecular são necessárias para o correto diagnóstico da MP. O diagnóstico da MC é confirmado, usualmente, antes do término da gestação, pelo exame ultrassonográfico, associado à dosagem de hCG. Em um amplo estudo de 1000 pacientes, 80% das molas completas e 30% das molas parciais tiveram diagnóstico ultrassonográfico sugestivo de gestação molar (Fowler et al., 2006).

O tratamento da MH consiste de duas fases: o esvaziamento imediato do tecido molar e o seguimento pós-molar. A técnica de escolha para o esvaziamento uterino é a vácuo-aspiração, porque apresenta menor incidência de complicações (hemorragia, perfuração uterina). Dilatação e curetagem ou histerectomia são métodos utilizados de acordo com indicações precisas (Garner et al., 2007).

O seguimento pós-molar é a fase mais importante do tratamento da MH e tem como

objetivo diagnosticar precocemente os casos que evoluem para NTG. A dosagem seriada de hCG é o teste com maior sensibilidade para avaliar a evolução clínica da MH, seja para remissão espontânea ou evolução para NTG. Os títulos de hCG são mensurados semanalmente ou quinzenalmente até a normalização por três dosagens consecutivas seguidos de avaliação mensal durante 6 meses. A contracepção é imprescindível durante o tempo de seguimento, porque uma nova gravidez dificulta sobremaneira a interpretação dos valores do hCG pós-molar (ACOG, 2004; Garner et al., 2007).

A Neoplasia Trofoblástica Gestacional é a forma maligna da DTG, caracterizada pela persistência de tecido trofoblástico ativo na parede uterina ou em outros órgãos e tecidos. A detecção precoce da forma maligna, seguida de adequada quimioterapia, promove cura da doença, com preservação da capacidade reprodutiva (ACOG, 2004; Hoekstra et al., 2008).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) padronizou a classificação da NTG (Ngan et al., 2002). Esta classificação combina a distribuição anatômica da neoplasia ao sistema de escore de risco (Ngan et al., 2002). O sistema de escore de risco utiliza fatores prognósticos para a resistência à quimioterapia: o escore de 6 ou menos é doença de baixo risco, tratada com agente único; o escore de 7 ou mais é doença de alto risco e necessita de múltiplos agentes, uma vez que nestes casos, é alta a probabilidade de resistência à quimioterapia com agente único (Ngan et al., 2006).

O tratamento das neoplasias trofoblásticas (mola invasiva e coriocarcinoma) é feito com base nos grupos prognósticos de baixo e alto risco de acordo com FIGO (2002). Quimioterapia com agente único (metotrexate ou actinomicina-D) é indicada para pacientes com NTG de baixo risco. Na NTG de alto risco, o tratamento quimioterápico com múltiplos agentes (EMA/CO ou EP/EMA) deve ser utilizado desde o início. A

cirurgia é tratamento coadjuvante, realizado em pacientes com doença residual localizada, sem resposta ao tratamento quimioterápico (Ngan & Seckl, 2007). Cura completa da doença é observada em 100% dos casos de NTG de baixo risco e > 80% nas pacientes de alto risco (Hoekstra et al., 2008; Sita-Lumsden et al., 2012).

Nos estudos epidemiológicos, destacam-se as diferenças observadas na incidência da DTG, entre regiões bem como entre países, que se devem à irregularidade metodológica entre os relatos (Smith HO, 2003; Soares et al., 2010). O número total de gestações seria o denominador mais apropriado para o cálculo das taxas de incidência. Entretanto, quase nunca se consegue esse número real de gestações, o que torna o cálculo da incidência da DTG impreciso e não raro discordante (Smith HO, 2003).

A incidência mundial da DTG é de 1/1000 gravidezes (Cintio ED et al., 1997). Nos países asiáticos e da América Latina, a incidência de DTG é cerca de 3 a 6 vezes mais que a reportada na Europa ou América do Norte (Altieri et al., 2003; Garner et al., 2007; Cortés-Charry, 2009). No Brasil não existe registro oficial específico para DTG, sendo esta doença, de significativa morbidade e impacto psicossocial, subestimada (Belfort, 2007).

Este trabalho tem relevância na divulgação da DTG, desconhecida pelas pacientes e muitas vezes entre os profissionais da área de saúde. Além disso, propiciará avaliação dos resultados do Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu – UNESP e aprimoramento da assistência às pacientes com esta peculiar doença da gravidez.

2. Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar os resultados de 20 anos de atividades do Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu-UNESP (CDT-Botucatu) para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com doença trofoblástica gestacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Determinar a incidência da DTG no centro de referência.
 - b) Estudar a evolução para NTG em função do tipo histológico de MH e local de esvaziamento.
 - c) Observar métodos de diagnóstico e de tratamento dos tipos de DTG.
 - d) Efeito da idade no desenvolvimento de NTG por tipo histológico de MH.
 - e) Verificar tempo de remissão e de seguimento dos tipos de DTG.
-

3. Métodos

Trata-se de revisão retrospectiva de prontuários médicos de 280 pacientes com DTG atendidas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu (CDT-Botucatu) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2009. O CDT-Botucatu atende às pacientes com DTG da região do Departamento Regional de Saúde VI/SP (DRS-VI/SP), que integra 68 municípios e abrange área de 26.790,1 Km².

A incidência (*IDTG*) da doença foi calculada pela relação entre o número de pacientes com DTG e o número de partos ocorridos no HC-FMB, multiplicado por 1000, segundo a fórmula:

$$IDTG = \frac{\text{Número de pacientes com DTG durante o período estudado} \times 1000}{\text{Número de partos durante o período estudado}}$$

Dados clínicos das pacientes incluíram idade, tipos de DTG (mola hidatiforme completa, mola hidatiforme parcial ou neoplasia trofoblástica), métodos de diagnóstico, tratamento, tempo de remissão e seguimento. Também, o local do esvaziamento uterino de mola hidatiforme foi registrado (CDT-Botucatu ou outras instituições) (ANEXO I).

As formas benignas da DTG, MC e MP, foram estudadas como entidades clínicas distintas (ACOG, 2004) e as formas malignas, neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), de acordo com o sistema de estadiamento FIGO 2002 (Ngan *et al.*, 2002) (ANEXO II). A NTG foi classificada de baixo ou alto risco para falha do tratamento quimioterápico por agente único conforme o escore de risco FIGO 2002 (Ngan *et al.*, 2002) (ANEXO II).

Quando as pacientes ingressaram no CDT-Botucatu, as avaliações clínica, laboratorial (dosagem do hCG) e por imagem (ultrassonografia pélvica com Doppler e radiografia de tórax) foram os elementos utilizados para fundamentar o diagnóstico de

DTG. Os tipos de mola hidatiforme, MC e MP, foram identificados pelo achado macroscópico do material retirado no esvaziamento uterino e exame histopatológico.

O tratamento da MH foi feito em duas fases: o esvaziamento uterino, realizado por vácuo-aspiração ou dilatação e curetagem ou ainda histerectomia nas pacientes com mais 40 de anos; e o seguimento pós-molar, com dosagem seriada do hCG sérico a cada duas semanas até os títulos normalizarem, seguindo-se com intervalos mensais por 6 meses (Sebire et al., 2007; Delmanto et al., 2007). As dosagens do hCG foram realizadas pelo método imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA), do laboratório Abbott (*Abbott Laboratories, Abbott Park, IL*).

Com base nas características da curva de regressão do hCG pós-molar, as pacientes foram classificadas em duas categorias: remissão espontânea ou NTG pós-molar. A remissão espontânea da MH foi considerada após três dosagens consecutivas normais de hCG ($< 5\text{mUI/mL}$). NTG pós-molar foi diagnosticada de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2002) (Ngan et al., 2002), que estabelece curva do hCG em platô ou em ascensão. O platô é definido por quatro valores ou mais do hCG, por pelo menos três semanas consecutivas (1º, 7º, 14º e 21º dias), enquanto que o aumento do valor do hCG em 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1º, 7º e 14º dias) indica curva em ascensão. Adicionalmente, qualquer aumento do hCG detectável por seis meses, após o esvaziamento molar; ou resultado de exame histopatológico de coriocarcinoma foram considerados para diagnóstico de NTG (Ngan et al., 2002).

Antes do início do tratamento quimioterápico, as pacientes com NTG foram avaliadas quanto à doença metastática pelo exame ginecológico, ultrassonografia transvaginal com Doppler e radiografia de tórax. Pacientes com acometimento pulmonar

realizaram tomografia computadorizada (TC) de tórax e ressonância magnética ou TC de crânio e de abdome para determinar a extensão da doença.

As pacientes com NTG de baixo risco (escore de risco ≤ 6) receberam tratamento quimioterápico com agente único (metotrexate ou actinomicina-D). Aquelas com NTG de alto risco (escore de risco ≥ 7) foram tratadas com múltiplos agentes, sendo a escolha do regime de quimioterapia conforme o período do diagnóstico: de 1990 a 1992, MAC (metotrexate, dactinomicina, ciclofosfamida); de 1993 a 2000, EMA/CO (etoposide, metotrexate, dactinomicina alternando com ciclofosfamida e vincristina); de 2001 a 2009, EP/EMA modificado (etoposide e cisplatina na fase 1 e EMA na fase 2) (Newlands et al., 2000; Michelin et al., 2007). Remissão da NTG foi considerada depois de 3 semanas consecutivas de valores normais de hCG, e então dosagens mensais por 1 ano. Resistência da NTG ao tratamento quimioterápico foi definida por platô ou elevação do hCG durante três semanas consecutivas. Nestes casos, mudança de regime quimioterápico foi prontamente estabelecida.

Tratamento cirúrgico foi realizado em casos selecionados, devido a complicações da NTG, como hemorragia, infecção ou quimiorresistência.

Depois do tratamento quimioterápico, as pacientes com NTG foram acompanhadas com dosagens mensais do hCG pelo período de pelo menos um ano, após obtenção do primeiro valor normal.

Durante o seguimento da MH e NTG, as pacientes foram orientadas a evitar gravidez. Pacientes com MH e remissão espontânea puderam planejar gravidez após seis meses, enquanto aquelas com NTG, depois de um ano do término do tratamento quimioterápico (Braga et al., 2009).

As análises estatísticas foram conduzidas com software SPSS v.15.0. Estimativa do

efeito da idade no desenvolvimento de NTG pós-molar foi avaliada por modelo de regressão logística. Teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre MHC e MHP em relação ao tempo de remissão. Relações e diferenças foram significativas se valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista, sob protocolo número 3508-2010-B (ANEXO III).

4. Resultados

De 1990 a 2009, foram registrados 24.568 partos no serviço e 280 casos de DTG, resultando em uma incidência geral de 11,4 casos de DTG por 1.000 partos. Entre esses, 270 foram casos de MH e 10 apresentaram DTG de origem não molar. Das pacientes com MH, 204 (75,6%) realizaram esvaziamento uterino no CDT-Botucatu e 66 (24,4%) foram encaminhadas de outras instituições, após o esvaziamento, para tratamento de NTG ou seguimento de MH.

Dentre os 204 casos de MH do CDT-Botucatu, 153 (75%) eram MC e 51 (25%) MP. Nestas pacientes, a ocorrência de NTG pós-molar foi de 20,9% entre as MC e de 3,9% das MP. Por outro lado, das 66 pacientes com MH e esvaziamento em outras instituições, 55 (83,3%) tiveram MC e 11 (16,7%) MP. Neste grupo, houve desenvolvimento de NTG pós-molar em 45,5% das MC e em 18,2% dos casos de MP (Figura 1).

O método de diagnóstico de MC em mais de 80% dos casos foi a ultrassonografia pélvica, independentemente do local de esvaziamento. As MP foram diagnosticadas por exame histopatológico em 37% dos casos atendidos no CDT-Botucatu e em 72% das pacientes encaminhadas de outras instituições (Tabela 1).

A curva de regressão anormal de hCG no seguimento molar, associada à anormalidades do endométrio/miométrio na ultrassonografia transvaginal com Doppler, diagnosticou mais de dois terços dos casos de NTG pós-molar, em pacientes do CDT-Botucatu e de outras instituições. Chama a atenção, no CDT-Botucatu, a elevada proporção de NTG (32%) diagnosticada unicamente pela alteração da curva de hCG pós-molar (Tabela 2).

Em pacientes com MC do CDT-Botucatu, a vácuo-aspiração foi o método mais utilizado para o esvaziamento uterino (71,2% dos casos), enquanto que naquelas encaminhadas de outras instituições, a dilatação e curetagem foi realizada na maioria

(96,4% dos casos). No CDT-Botucatu, histerectomia como método de retirada da MC foi feita em seis pacientes (3,9%). Histerotomia para esvaziamento uterino de MH foi feita em uma paciente em outra instituição (1,8%). Nas MP, dilatação e curetagem foi realizada em mais que a metade das pacientes (54,9%) do CDT-Botucatu e em todas as pacientes de outras instituições (100%) (Tabela 3).

Do total de 61 casos de NTG pós-molar avaliados no CDT-Botucatu, 53 (86,9%) foi classificado NTG de baixo risco e oito (13,1%) NTG de alto risco. Todas as pacientes com NTG de baixo risco receberam quimioterapia com agente único e obtiveram resposta completa ao tratamento. Nestas pacientes, necessidade de mudança para segunda linha de tratamento ocorreu em três pacientes que utilizaram metotrexate (3/14, 21,4%) e em nove (9/36, 25%) pacientes tratadas com metotrexate e ácido folínico. Em apenas duas pacientes do grupo de baixo risco foi necessária terceira linha de tratamento quimioterápico para alcançar resposta completa. Em todas as pacientes com NTG de alto risco foi indicado de início tratamento com múltiplos agentes, sendo que 6 receberam o regime EP/EMA modificado, 1 EMA/CO e 1 MAC. As pacientes que tiveram tratamento primário com regime EP/EMA modificado obtiveram resposta completa e sobreviveram, enquanto as duas pacientes tratadas com outros regimes evoluíram para óbito (Tabela 4).

Das 270 pacientes que tiveram MH, histerectomia ou toracotomia foi realizada em 17 pacientes (6,3%), sendo 15 histerectomias e 2 toracotomias. As histerectomias ocorreram devido à MH e idade materna avançada (6 pacientes), foco uterino de NTG resistente à quimioterapia (6 pacientes), NTG e idade materna avançada (2 pacientes) e NTG com massa uterina extensa (1 paciente). Lobectomia pulmonar foi indicada em duas pacientes com NTG e metástase pulmonar isolada, sem acometimento genital.

A média de idade entre pacientes com MC foi de $23,27 \pm 7,62$ e naquelas com MHP foi de $24,71 \pm 6,56$, sem diferença significativa ($p=0,060$ teste de Mann-Whitney). No

entanto, o efeito da idade sobre o risco de desenvolvimento de NTG pós-molar foi significativo entre pacientes com MC (OR = 1,04, IC 95%: 1,006–1,086; p=0,025) e não significativo para aquelas com MP (OR = 1,132, IC 95%: = 0,963–1,331; p=0,132). O aumento de um ano na idade entre os casos de MC resultou num acréscimo de risco de evolução para NTG em 4%, em média (Tabela 5).

As Tabelas 6 e 7 mostram o tempo de remissão e de seguimento dos tipos de DTG de acordo com o local de esvaziamento e evolução. O tempo médio e mediano até a remissão foi significativamente maior entre as pacientes com mola completa e remissão espontânea comparado àquelas com mola parcial e remissão espontânea, independentemente do local de esvaziamento. Maior intervalo de tempo para remissão foi observado nos casos de mola completa que desenvolveram NTG, sendo em média de $16,72 \pm 6,53$ semanas nos casos do CDT-Botucatu e de $20,57 \pm 8,34$ semanas naqueles encaminhados de outras instituições.

Não houve diferença no tempo de seguimento entre pacientes com mola completa e remissão espontânea em relação àquelas com mola parcial e remissão espontânea, independentemente do local de esvaziamento. Pacientes com mola completa e NTG fizeram seguimento prolongado, em média de $17,84 \pm 2,98$ meses nos casos do CDT-Botucatu e de $19,76 \pm 8,25$ naqueles encaminhados de outras instituições. Da mesma forma, naquelas pacientes que tiveram mola parcial e NTG, o tempo de seguimento foi além de 12 meses. Vale considerar que o tempo de remissão e de seguimento não foi obtido em quatro pacientes devido a: mudança de endereço (1 paciente); gravidez 8 semanas pós-esvaziamento uterino (1 paciente); óbito por insuficiência pulmonar pós-esvaziamento uterino de MHC (1 paciente); e óbito após 3 anos de tratamento quimioterápico de NTG resistente (1 paciente).

5. Discussão

Em nosso centro, a incidência geral de DTG num período de 20 anos foi de 11,4 casos por 1000 partos. Outros centros brasileiros de referência observaram incidência de 8 casos por 1000 partos (Belfort & Viggiano, 1989). Esta elevada incidência está relacionada à origem hospitalar desses estudos, enquanto a real incidência de DTG é determinada por investigações de base populacional (Ozalp & Oge, 2013). Entre 1998-2007, no Reino Unido foi observada uma gravidez molar por 461 nascidos vivos ou 591 concepções viáveis (Savage et. Al., 2010), correspondendo aos resultados de 2-3 casos por 1000 nascidos vivos relatado por outros autores (Altieri et al., 2003).

O tipo clínico mais comum de DTG foi MC (75%) e MP ocorreu em menor proporção (25%). Entretanto, estudo realizado no Charing Cross Hospital (Savage et. al., 2010), num total próximo de 10.000 casos de MH, 41% eram molas completas e 55,5% molas parciais e, em 3,5% dos casos o tipo de MH não foi classificado. A possível explicação desses resultados discordantes é a dificuldade no diagnóstico da MP. Na ultrassonografia (Fowler et al., 2006), e mesmo no exame histopatológico (Buza & Hui, 2013), a MHP pode ser confundida com aborto hidrópico, MC em gravidez gemelar, triploidia por diginia e displasia mesenquimal da placenta. Técnicas de apoio como imunohistoquímica e biologia molecular são necessárias para o correto diagnóstico da MP. Estas técnicas ainda não estão disponíveis na maioria dos centros. No CDT-Botucatu, a técnica da imunohistoquímica (marcador P57 KIP2) é realizada desde 2007 para o diferencial dos tipos de MH. No entanto, quando há positividade da imunoexpressão do P57 no tecido placentário, especificamente citotrofoblasto e estroma viloso, confundem MP, aborto hidrópico e outras complicações obstétricas (Buza & Hui, 2013).

A evolução da MH para NTG em nossas pacientes mostrou proporção semelhante àquela observada na literatura (Seckl et al., 2000; Feltmate et al., 2006; Lurain, 2010),

quando estudadas pacientes com MH que tiveram tratamento inicial no CDT-Botucatu-UNESP: 20% das MC e 3,9% das MP desenvolveram NTG pós-molar. Interessante que, avaliação separada das pacientes com MH encaminhadas de outras instituições, revelou incidência elevada de NTG pós-molar, sendo 45,5% seguindo MC e 18%, MP. Esses achados confirmam que nosso centro é referência para tratamento de pacientes com MH complicada com desenvolvimento de NTG.

Molas completas foram diagnosticadas antes do esvaziamento uterino pela ultrassonografia em 85% dos casos, no CDTB e em OI. Nas MC, a proliferação trofoblástica difusa com vilos aumentados e edemaciados é observada na ultrassonografia como massa heterogênea na cavidade endometrial, vesículas e ecos amorfos, aspecto clássico descrito como flocos de neve (Gottesfeld et al., 1967). Por outro lado, o diagnóstico ultrassonográfico das MP foi menos frequente, sendo realizado em 62% e 27% dos casos do CDTB e OI, respectivamente. Esta diferença no método de diagnóstico da MP entre o CDTB e OI pode ser explicada pela técnica da ultrassonografia, que é aprimorada no CDTB com uso de equipamento de ultrassom de alta resolução. Além disso, no CDTB, a visibilidade na ultrassonografia de placenta espessa com áreas císticas sinaliza o diagnóstico de MP (Naumoff et al., 1981), que é confirmado pelo estudo do cariótipo do concepto, antes ou depois do término da gravidez (Buza & Hui, 2013).

A curva de regressão anormal de hCG associada à anormalidades do endométrio/miométrio na ultrassonografia transvaginal com Doppler, diagnosticou mais de dois terços dos casos de NTG pós-molar, em pacientes do CDTB e de OI. Notavelmente, um terço das pacientes do CDTB tiveram diagnóstico de NTG pós-molar pela alteração nas concentrações do hCG sérico, sem identificação de lesão nos exames de imagem (ultrassonografia transvaginal com Doppler, radiografia e/ou TC de tórax). Seguindo os

critérios FIGO 2002 (Ngan et al., 2002), a maioria das pacientes que desenvolvem NTG depois da MH é detectada precocemente pelo monitoramento rigoroso do hCG no seguimento pós-molar. Assim, investigação detalhada é raramente necessária e a escolha do tratamento é baseada na história clínica e exame físico, curva de regressão do hCG, ultrassonografia transvaginal com Doppler e radiografia de tórax (Seckl et al., 2010). TC de tórax não é necessária quando achados da radiografia de tórax é normal, uma vez que micrometastases pulmonares não interferem com o prognóstico (Ngan et al., 1998). No entanto, se lesões são notadas na radiografia de tórax, ressonância magnética ou CT do cérebro e abdome são recomendadas para excluir disseminação da doença, por exemplo, no cérebro ou fígado, o que modifica substancialmente a conduta (Seckl et al., 2010).

O método de tratamento inicial da MC diferenciou consoante o local onde foi realizado, CDTB ou OI. Vácuo-aspiração uterina predominou no CDTB (71% dos casos), enquanto dilatação e curetagem foi procedimento utilizado em OI (96% dos casos). Embora a vácuo-aspiração é a técnica de escolha para esvaziamento uterino de MC pelo menor tempo cirúrgico e menor risco de perfuração uterina (Hanna & Soper, 2010), falta nos hospitais de atenção secundária o equipamento aspirador uterino. É provável que dificuldades com a obtenção do equipamento de *vacuum curetage system* estão relacionadas com custo e impedimento de realizar a compra, pois este equipamento não tem registro na Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA). Histerectomia foi feita em 4% dos casos de MC do CDTB e em nenhuma paciente de OI. NO CDTB, a indicação de histerectomia foi para MC em pacientes de idade avançada e com número de filhos definido. Cirurgia de grande porte e com complicações inerentes, a histerectomia para esvaziamento uterino de MC não foi realizada em OI.

Em nosso centro, molas parciais tiveram tratamento inicial principalmente por dilatação e curetagem (55%) ou vácuo-aspiração (41%), enquanto em OI, 100% dos casos de MP realizaram dilatação e curetagem. O que diferenciou o método de esvaziamento uterino para pacientes com MP foi presença do feto, que indicou indução com misoprostol até a dilatação do colo uterino e expulsão do conceito, complementada por curetagem uterina. MP são geneticamente triplóides e, portanto, concepções não viáveis, que raramente ultrapassam o primeiro trimestre da gravidez (Szulman & Surti, 1978; Lawler et al., 1979). Nestas pacientes com MP e óbito precoce do embrião, vácuo-aspiração uterina foi preferencialmente utilizada para esvaziamento uterino no CDTB, enquanto dilatação e curetagem foi realizada em OI.

Dentre os 53 casos de NTG de baixo risco, tratamento de primeira linha com metotrexate com ou sem ácido folínico foi feito em 50 pacientes (94%). Somente três pacientes realizaram actinomicina D como primeira linha de tratamento, sendo duas por própria escolha e outra por transaminases elevadas, que contraindicaram o uso do metotrexate. Não existe consenso sobre a superioridade clara do metotrexate versus actinomicina D para o tratamento da NTG de baixo risco, no entanto, desde a introdução da quimioterapia, metotrexate tem sido amplamente utilizado em todo o mundo. O metotrexate é efetivo, bem tolerado (McNeish et al., 2002) e custo-efetivo (Shah et al., 2012) e pode ser utilizado com ácido folínico que reduz a toxicidade. No entanto, alguns investigadores indicam que actinomicina D é mais provável de induzir remissão da neoplasia (Gilani et al., 2005; Osborne et al., 2011). Estudo recente mostrou que independentemente se metotrexate ou actinomicina D foi usado como primeira linha, o tempo de remissão permaneceu inalterado em pacientes com NTG de baixo risco (Maesta et al., 2013).

Embora todas as pacientes com NTG de alto risco foram tratadas de início com múltiplos agentes, a maioria (6 de 8 pacientes) recebeu o regime EP/EMA modificado (Michelin et al., 2007). O protocolo EMA/CO, elaborado pelo grupo de Newlands do *Charing Cross Hospital* (Londres), é quimioterapia primária de escolha para NTG de alto risco, com taxa de resposta completa superior a 80% (Bower et al., 1997). No entanto, em nosso centro existe preferência pelo regime EP/EMA modificado considerando o efeito sinérgico da associação cisplatina e etoposide e o desenvolvimento de resistência na fase CO (ciclofosfamida e vincristina) do esquema EMA/CO (Ghaemmaghami et al., 2004). Além do tratamento com quimioterapia combinada, algumas de nossas pacientes com NTG de alto risco, necessitaram de cirurgia para controle de hemorragia uterina (histerectomia) ou para remoção de doença resistente (histerectomia ou toracotomia).

Houve efeito da idade sobre o risco de desenvolvimento de NTG para pacientes com MC, mas não para aquelas com MP. Sugere a literatura que mulher de idade avançada tem maior propensão de evolução maligna da MH (Bagshawe et al., 1986; Bandy et al., 1984). Estudos prévios de DTG na idade materna avançada mostraram entre 33% a 53% a proporção de MH com evolução para NTG pós-molar (Tow, 1966; Curry et al., 1975; Xia et al., 1980; Elias et al., 2012). Esse aumento da incidência de NTG em mulheres com idade materna avançada é provável que seja resultado de fatores intrínsecos, com uma aneuploidia, e não uma resposta imune celular diminuída (Nagymanyoki et al., 2010). Controvérsia existe acerca da influência do tratamento inicial (histerectomia ou esvaziamento uterino) da MC no desenvolvimento de NTG, em mulheres de idade avançada (Elias et al., 2012).

O tempo de remissão da MC foi de 10-12 semanas após o esvaziamento uterino, enquanto MP apresentou tempo de remissão mais curto, de 8 semanas, independentemente

do local do tratamento inicial. Semelhante resultado foi apresentado por outros autores (Kizaki et al., 2012) que observaram tempo de remissão entre pacientes com MC e MP, sendo de 9,3 semanas e 8, 3 semanas depois do esvaziamento uterino, respectivamente. No entanto, em pacientes com MC que desenvolveram NTG, a mediana do tempo de remissão foi de 16 semanas (112 dias) para pacientes com tratamento inicial no CDTB e de 20 semanas (140 dias) para aquelas encaminhadas de OI. Análise da literatura evidencia tempo mediano de remissão da NTG pelo menos o dobro mais curto, de 46 - 56 dias (Hoffman et al., 1996; Lertkhachonsuk et al., 2009; Osborne et al., 2011; Maesta et al., 2013), entretanto comparação com nossos resultados não é possível, uma vez que esses estudos incluíram somente pacientes com NTG de baixo risco. Além disso, é bem provável que pacientes desses centros internacionais (Hoffman et al., 1996; Lertkhachonsuk et al., 2009; Osborne et al., 2011; Maesta et al., 2013) têm pontuação mais baixa do escore de risco e, portanto, menor tempo para remissão (Maesta et al., 2013). Em nosso centro, NTG seguindo MP foi rara, sendo que o tempo de remissão nestes casos variou de 14-17 semanas no CDTB e 11-27 semanas em OI.

O tempo de seguimento das pacientes com MC e MP foi semelhante, sendo de 8 meses para pacientes do CDTB e 10 meses para aquelas encaminhadas de OI. Este tempo semelhante de seguimento entre os tipos de molas hidatiformes é explicado pelo uso do mesmo programa de seguimento, quer seja MC ou MP (Sebire et al., 2007). Por outro lado, o tempo mediano de seguimento das pacientes com NTG foi prolongado, sendo de 18 meses para NTG pós-mola completa e de 15 meses para NTG seguindo mola parcial, sem influência do local do esvaziamento uterino. O seguimento para pacientes após o término do tratamento de NTG é feito com monitoramento mensal do hCG por pelo menos 12 meses. A partir de então, controvérsia é observada em literatura quanto ao tempo de seguimento com dosagem de hCG. No New England Trophoblastic Disease Center

(Harvard Medical School) especialistas recomendam dois anos de seguimento para pacientes com doença metastática de alto risco, principalmente em casos de metástase cerebral ou hepática (Goldstein & Berkowitz, 2012). No Reino Unido (Charing Cross Hospital), dosagem do hCG é realizada a cada 6-12 meses indefinidamente, ao longo da vida (Seckl et al., 2010). Então, ainda é incerto quando interromper a dosagem do hCG é seguro para pacientes que tiveram NTG.

6. Conclusão

Em conclusão, pacientes com DTG no nosso centro de referência apresentaram bom prognóstico. A idade materna influenciou o desenvolvimento de NTG seguindo MC. Aconselhamento eficaz e informação acerca do plano de tratamento e seguimento foram essenciais para adesão das pacientes. Embora com taxas de cura elevadas, o estresse das pacientes com DTG relacionado à perda gestacional, possível necessidade de quimioterapia e incertezas sobre gravidez futura causa diferentes tipos e graus de impacto psicossocial. Desta forma, centros especializados que proporcionam abordagem multidisciplinar, reduz ansiedade e melhora a qualidade de vida das pacientes e familiares.



7. Referências

ACOG Practice Bulletin n° 53, June 2004. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. ACOG Pract Bull 2004; 103: 1365-77.

Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 670 – 8.

Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26:483-88.

Belfort P, Madi JM, Grillo BM, Viggiano M. Epidemiologia da doença trofoblástica gestacional in neoplasia trofoblástica gestacional, controvérsias. Rio de Janeiro: Editora Rubia; 2007.p.27-31.

Belfort P, Viggiano MGC: Epidemiological features of gestational trophoblastic neoplasia in Rio de Janeiro and in Goiânia-Brazil. *In Advances in gynecology and obstetrics series. Proceedings of the 12th World Congress of Gynecology and Obstetrics.* Edited by Belfort P, Pinotti JA, Eskes TKAB. *Gynecol Cancer* 1989;327-332.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(3):654-62.

Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. (1997) EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 15:2636–2643.

Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LRG, Consonni Marcos, Rudge MVC, Belfort P. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(3):568-71.

Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(3):307-15.

Cintio ED, Parazzini F, Rosa CC, Hatenuod L, Benzi G. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Gen Diag Pathol.* 1997; 143: 103-8.

Cortés-Charry R: Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. *In Gestational trophoblastic disease.* Edited by Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Third edition. Connecticut, ISSTD, 2009, p.407-419

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Gestational trophoblastic disease. *Williams Obstetrics* 22 ed. Mc Graw Hill, 2005. Cap.11, p. 273-84.

Delmanto LRMG, Maestá I, Braga Neto AR, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, Rudge MVC. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? *Rev Bras Ginec Obstet* 2007;29(10):506-10.

Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):254-8.

Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med* 2006;51:902-6.

Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med* 2006;51:902-6.

Fisher RA. Genetics. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. Connecticut: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2009. p.6-48.

Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):56-60.

Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):112-22.

Gilani MM, Yarandi F, Eftekhar Z, Hanjani P. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:161-4.

Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26(1):111-31.

Gutierrez G, Barón S, Avecilla A, Ponce A. Molar pregnancy unsuspected in first trimester's abortium. *Ginecol obstet Mex* 2003; 71: 55-9.

Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist*. 2010;15(6):593-600.

Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):251-8.

Hoffman MS, Fiorica JV, Gleeson NC, Roberts WS, Cavanagh D. A single institution experience with weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1996;60:292-4

Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet* 2012;205:63-77.

Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977; 18;268(5621):633-4.

Kizaki S, Matsui H, Usui H, Shozu M, Hanawa S, Yamamoto E, Kikkawa F. Normal human chorionic gonadotropin regression curves in uneventful postmolar patients. *J Reprod Med*. 2012 May-Jun;57(5-6):243-8.

Lawler SD, Pickthall VJ, Fisher RA, et al. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. *Lancet* 1979;2:580.

Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):985-8.

Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy on choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med*, 93: 361-6,1956.

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(6):531-9.

Maestá I, Dalben I, Pedrazzani CD, Uemura G, Consonni M, Rudge MVC. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário – Estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). *Acta Oncol Bras.* 2003;23:421-31.

McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-44.

Michelin OC, Maestá I, Braga Neto AR, Gaspari LRS, Delmanto LRMG, Consonni M. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional resistente ao metotrexate. *Femina* 2007; 35: 35-40.

Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA.. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Current therapeutic issues in gynecologic cancer. Hematol Oncol Clin North Am*, 13: 225-44, 1999.

Ngan HY, Chan FL, Au VW, Cheng DK, Ng TY, Wong LC. Clinical outcome of micrometastasis in the lung in stage IA persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 192–94.

Ngan HY, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman WT, Beller U, Quinn MA, Heintz AP, Pecorelli S, Benedet JL. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S193-203.

Ngan HYS, Benedet JL, Jones III HW, Bender HG, Pecorelli S. FIGO Staging and risk factor scoring for trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-7.

Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007; 19(5):486-91.

Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011;29:825-31

Ozalp SS: Regional perspectives on gestational trophoblastic disease in Turkey. *J Reprod Med* 2008;3:639-642.

Rudge MVC, Maestá I, Missiato M, Borges VT, Suetake H, Berezowski AT. Mola hidatiforme parcial: diagnóstico na gestação. *J Bras Ginec*, 104: 219-22, 1994.

Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, Seckl MJ. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG*. 2007; 114(6):760-2.

Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, Seckl MJ. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG*. 2007 Jun;114(6):760-2.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356(9223):36-9.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356(9223):36-9.

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 28;376(9742):717-29.

Shah NT, Barroilhet L, Berkowitz RS, Goldstein DP, Horowitz N. A cost analysis of first-line chemotherapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012;57:211-8.

Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, Savage PM. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer* 2012;107(11):1810-4.

Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32(4):661-84.

Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends . *Clin Obst Gynecol.* 2003; 46: 541-56.

Soares PD, Maestá I, Costa OL, Charry RC, Dias A, Rudge MV. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2010 Jul-Aug;55(7-8):305-10

Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*, 131: 665-71, 1978.

Uberti EM, Diestel MC, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):356-63.

Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities: a morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol* , 127: 167-70, 1977.

8. Figura e Tabelas

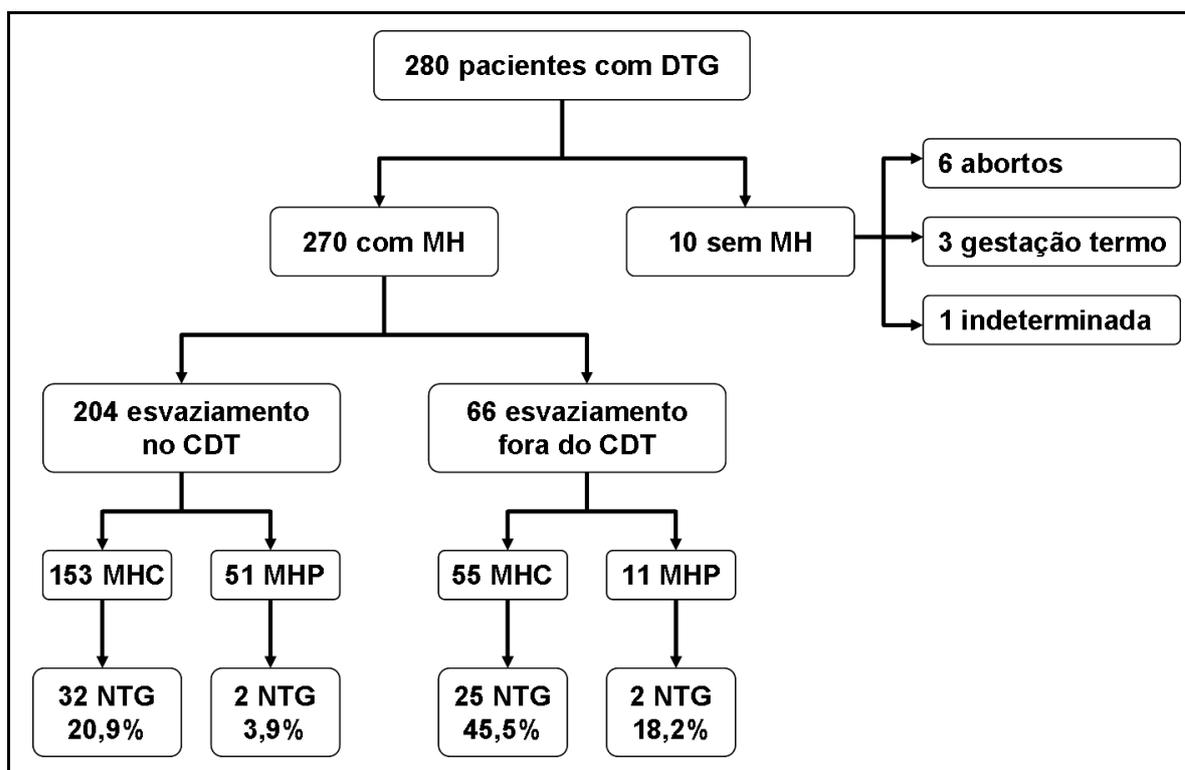


Figura 1 – Visão geral de uma série de casos de doença trofoblástica gestacional.

Tabela 1 – Método de diagnóstico da mola hidatiforme segundo local de esvaziamento.

| <i>Local do esvaziamento</i> | <i>DTG</i> | <i>Método diagnóstico</i> | <i>Frequência absoluta</i> | <i>% Relativo</i> |
|------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
| <i>CDT-Botucatu</i> | MHC | Expulsão vesículas | 17 | 11,1 |
| | | US | 131 | 85,6 |
| | | Histopatológico | 5 | 3,3 |
| | <i>Total</i> | | <i>153</i> | <i>100,0</i> |
| | MHP | US | 32 | 62,7 |
| | | Histopatológico | 19 | 37,2 |
| <i>Total</i> | | <i>51</i> | <i>100,0</i> | |
| <i>Outra instituição</i> | MHC | Expulsão vesículas | 1 | 1,8 |
| | | US | 47 | 85,5 |
| | | Histopatológico | 7 | 12,7 |
| | <i>Total</i> | | <i>55</i> | <i>100,0</i> |
| | MHP | US | 3 | 27,3 |
| | | Histopatológico | 8 | 72,7 |
| <i>Total</i> | | <i>11</i> | <i>100,0</i> | |

Tabela 2 – Método de diagnóstico da neoplasia trofoblástica segundo local de esvaziamento.

| <i>Local do esvaziamento</i> | <i>Método diagnóstico</i> | <i>Frequência Absoluta</i> | <i>% Relativo</i> |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
| <i>CDT-Botucatu</i> | Curva de hCG | 11 | 32,4 |
| | hCG + US Pélvica | 23 | 67,6 |
| | <i>Total</i> | <i>34</i> | <i>100,0</i> |
| <i>Outra instituição</i> | Curva de hCG | 4 | 14,8 |
| | hCG + US Pélvica | 19 | 70,4 |
| | hCG + TC de tórax | 3 | 11,1 |
| | Histopatológico | 1 | 3,7 |
| | <i>Total</i> | <i>27</i> | <i>100,0</i> |

Tabela 3 – Método de esvaziamento uterino de acordo com o local do tratamento.

| <i>Local do esvaziamento</i> | DTG | | <i>Frequência absoluta</i> | <i>% Relativo</i> |
|------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------|
| <i>CDT-Botucatu</i> | MHC | Dilatação/Curetagem | 38 | 24,8 |
| | | Vácuo-aspiração | 109 | 71,2 |
| | | Histerectomia | 6 | 3,9 |
| | | Total | 153 | 100 |
| | MHP | Dilatação/Curetagem | 28 | 54,9 |
| | | Vácuo-aspiração | 21 | 41,2 |
| | | Histerotomia | 1 | 2 |
| | | Expulsão espontânea | 1 | 2 |
| | | Total | 51 | 100 |
| | <i>Outra instituição</i> | MHC | Dilatação/Curetagem | 53 |
| Vácuo-aspiração | | | 1 | 1,8 |
| Histerotomia | | | 1 | 1,8 |
| Total | | | 55 | 100 |
| MHP | | Dilatação/Curetagem | 11 | 100 |

Tabela 4 – Tratamento quimioterápico das pacientes com neoplasia trofoblástica pós-molar de baixo e alto risco.

| <i>Risco</i> | <i>1º Linha</i> | <i>2º Linha</i> | <i>3º Linha</i> | <i>Total de pacientes</i> | <i>Sobrevida</i> | <i>Óbito</i> |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|------------------|--------------|
| Baixo | MTX | --- | --- | 11 | 11 | 0 |
| | MTX | MTX/FA | --- | 1 | 1 | 0 |
| | MTX | ACT | --- | 2 | 2 | 0 |
| | MTX/FA | --- | --- | 27 | 27 | 0 |
| | MTX/FA | ACT | --- | 7 | 7 | 0 |
| | MTX/FA | ACT | EP/EMA | 2 | 2 | 0 |
| | ACT | --- | --- | 3 | 3 | 0 |
| Alto | EP/EMA | --- | --- | 6 | 5 | 0 |
| | EMA/CO | EP/EMA | IP | 1 | 0 | 1 |
| | MAC | --- | --- | 1 | 0 | 1 |

Tabela 5 – Efeito da idade no desenvolvimento de NTG por tipo de mola hidatiforme.

| Tipo de MH | Variável | B | ep | Wald | P | OR(IC95%) |
|-------------------|--------------------------|----------|-----------|-------------|----------|------------------|
| Parcial | Idade na admissão (anos) | 0,12 | 0,08 | 2,27 | 0,132 | 1,13(0,96-1,33) |
| | Constante | -6,04 | 2,48 | 5,95 | 0,015 | 0,00 |
| Completa | Idade na admissão | 0,04 | 0,02 | 5,04 | 0,025 | 1,05(1,01-1,09) |
| | Constante | -2,03 | 0,50 | 16,26 | 0,000 | 0,13 |

Tabela 6 – Tempo de remissão (em semanas) segundo local de esvaziamento, tipo de mola hidatiforme e evolução.

| <i>Local de esvaziamento</i> | <i>DTG e evolução</i> | <i>N</i> | <i>Resumo descritivo</i> | <i>p⁽¹⁾</i> |
|------------------------------|-----------------------|----------|--|------------------------|
| <i>CDT-Botucatu</i> | MHC-RE | 119 | 10,66 ± 3,73 ; 10,00(8,00 ; 13,00) 2/26 | <0,001 |
| | MHP-RE | 49 | 8,47 ± 4,29 ; 8,00(5,00 ; 11,00) 3/22 | |
| | MHC-NTG | 32 | 16,72 ± 6,53 ; 16,00(12,25 ; 20,00) 7/36 | |
| | MHP-NTG | 2 | 14/17 | |
| <i>Outra instituição</i> | MHC-RE | 30 | 12,20 ± 6,25 ; 10,00(8,00 ; 14,50) ; 4/29 | 0,041 |
| | MHP-RE | 9 | 8,00 ± 3,16 ; 7,00(6,00 ; 11,50) ; 4/13 | |
| | MHC-NTG | 23 | 20,57 ± 8,34 ; 19,00(16,00 ; 25,00) ; 4/36 | |
| | MHP-NTG | 2 | 11//27 | |

(*) Resumo descritivo em média, desvio-padrão, quartís, mínimo e máximo.

(1) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

Tabela 7 – Tempo de seguimento (em meses) segundo local de esvaziamento, tipo de mola hidatiforme e evolução.

| <i>Local do esvaziamento</i> | <i>Evolução</i> | <i>n</i> | <i>Resumo descritivo</i> ^(*) | <i>p</i> ⁽¹⁾ |
|------------------------------|-----------------|----------|---|-------------------------|
| <i>CDT-Botucatu</i> | MHC-RE | 118 | 8,97 ± 3,68 ; 9,00(7,00 ; 12,00) ; 1/18 | 0,087 |
| | MHP-RE | 49 | 8,14 ± 2,75 ; 8,00(7,00 ; 10,00) ; 2/14 | |
| | MHC-NTG | 32 | 17,84 ± 2,98 ; 18,00(16,00 ; 18,75) ; 12/24 | |
| | MHP-NTG | 2 | 15/16 | |
| <i>Outra instituição</i> | MHC-RE | 30 | 10,30 ± 3,22 ; 11,00(9,00 ; 12,00) | 0,622 |
| | MHP-RE | 9 | 10,00 ± 2,23 ; 11,00(7,50 ; 12,00) ; 7/12 | |
| | MHC-NTG | 24 | 19,76 ± 8,25 ; 18,00(15,50 ; 25,00) ; 9/36 | |
| | MHP-NTG | 2 | 13/15 | |

(*) Resumo descritivo em média, desvio-padrão, quartís, mínimo e máximo.

(1) Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.



Anexos

ANEXO 1 – PROTOCOLO MOLA/NTG

| | | |
|-----------------------------------|----------------|---------|
| Nome: | | |
| Registro Hospitalar: | Data admissão: | |
| Idade: | | |
| Gesta : | Para: | Aborto: |
| DUM: | | |
| Idade gestacional no diagnóstico: | | |

QUADRO CLÍNICO

- Tamanho uterino: _____ cm Menor () Maior () Compatível ()
- Sangramento vaginal: Não () Sim () duração: _____
- Anemia (Hb <11 g/dl): Não () Sim ()
- Cistos de ovário: Não () Sim ()
 - Localização/ tamanho dos cistos de ovários:
 - () Unilateral <6 cm
 - () Unilateral ≥ 6 cm
 - () Bilateral < 6 cm
 - () Bilateral ≥ 6 cm
- Modo de diagnóstico: () Clínico / eliminação de vesículas
 - () US/ hCG
 - () Histopatológico
- Complicações clínicas:

| | | |
|-------------------------|---------|---------|
| Hemorragia (Transfusão) | Não () | Sim () |
| Hiperemese | Não () | Sim () |
| Hipertensão gestacional | Não () | Sim () |
| Pré-eclâmpsia | Não () | Sim () |
| EAP/ Embolização | Não () | Sim () |

ESVAZIAMENTO UTERINO

- hCG pré-esvaziamento molar: _____ mUI/ml
- Data da Curetagem: ____/____/____
 - () HC-FMB-UNESP
 - () Encaminhada outro hospital
- Método de esvaziamento uterino:
 - () Dilatação-curetagem
 - () Vácuo-aspiração e curetagem
 - () Histerectomia
- Evolução: () Remissão espontânea
 - () NTG
- Data normalização hCG pós-esvaziamento molar: ____/____/____

Valor: _____ mUI/ml

ANEXO II – Sistema de Estadiamento FIGO 2002 para Neoplasia Trofoblástica Gestacional

Estadio I Doença restrita ao corpo do útero

Estadio II NTG em pelve, vagina, anexos, ligamento largo

Estadio III NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital

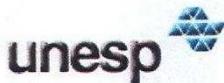
Estadio IV Todos os outros locais de metástases

Escore de risco

| Fatores de risco | Pontuação * | | | |
|--|------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Idade (anos) | < 40 | ≥ 40 | | |
| Gestação anterior | Mola | Aborto | Termo | |
| Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG | < 4 | 4 – 6 | 7 – 12 | > 12 |
| hCG (mUI/ml) | <10 ³ | 10 ³ - 10 ⁴ | >10 ⁴ - 10 ⁵ | > 10 ⁵ |
| Pré-tratamento NTG | | | | |
| Maior tumor (cm) | | 3 - 4cm | ≥ 5cm | |
| Sítio de metástases | | Baço, rim | Gastrointestinal | Cérebro, fígado |
| Nº de metástases | | 1 – 4 | 4 – 8 | > 8 |
| Falha quimioterapia | | | Agente único | 2 ou mais agentes |

* ≤ 6 = baixo risco; ≥ 7 = alto risco

ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 06 de junho de 2013

Of. 90/2013-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Izildinha Maestá
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª Izildinha,

Informo que o Projeto de Pesquisa “Protocolo CEP 3508-2010” “Doença Trofoblástica Gestacional em um Centro de Referência Regional: Estudo de 20 anos (1990-2009)”, aprovado por este CEP em 03/05/2010, coordenado pela Profª Drª Izildinha Maestá, trata-se de “Projeto Mãe” e conta com 2 sub-projetos à saber:

Sub-Projeto I: “Protocolo CEP 3508-2010-A” Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós molar”, que foi desenvolvido por Patrícia Rangel Sobral Dantas, tendo sido resultante de Dissertação de Mestrado. (OBS: Já apresentado publicação do trabalho como Relatório Final de Atividades)

Sub-Projeto II: “Protocolo CEP 3508-2010-B” Investigação em 20 anos (1990-2009) da doença trofoblástica gestacional num centro de referência da região Sudeste do Brasil”, que foi desenvolvido por Cecília Canêdo Freitas Desmarais com objetivo de Dissertação de Mestrado, ainda em andamento.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP.