

# CONDUTA NO TUMOR TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL: EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

*Management of gestational trophoblastic tumors: A 10 years's experience in a Reference Center*

ELZA MARIA HARTMANN UBERTI<sup>1</sup> MARIA DO CARMO FAJARDO DIESTEL<sup>1</sup> FERNANDO EBLING GUIMARÃES<sup>2</sup> MARIA ELAINE LACERDA<sup>3</sup> MARCOS WENGROVER ROSA<sup>4</sup> GILBERTO DE NÁPOLI<sup>5</sup> PEDRO LUIZ COSTA<sup>6</sup>

**Objetivo:** Analisar os resultados de dez anos de atividade de um Centro de Referência (CR) no manejo de pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) de evolução complicada por Tumor Trofoblástico Gestacional (TTG).

**Pacientes e Método:** Ensaio clínico sistematizado e prospectivo envolvendo 117 pacientes com TTG que foram tratadas no Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da ISCMPA-RS, no período de dez anos, pela mesma equipe personalizada e multiprofissional.

**Resultados:** O TTG atingiu mulheres jovens e de baixa paridade. A gestação precedente ao TTG foi Mola Hidatiforme (MH) em 102 pacientes (87%), aborto em 10 pacientes (8,5%), parto a termo em quatro pacientes (3,4%) e um caso de gestação ectópica. O diagnóstico de TTG foi feito significativamente mais cedo nas pacientes em controle pós-molar que foram manejadas desde o início no CDT e nas com ingresso < 4 semanas do que nos casos de ingresso mais tardio. Em mais de 90% das pacientes os padrões da curva de regressão do b-hCG em "plateau" ou ascendentes foram as primeiras evidências de evolução pós-molar complicada para seqüelas trofoblásticas. Na avaliação metastática, 77,6% das pacientes com TTG estavam no Estádio I da FIGO e destas, 93% eram de baixo risco quanto ao escore da OMS. 116 pacientes foram tratadas por TTG (99,1%): 83 pacientes (70,9%) foram tratadas apenas com quimioterapia (Qt); nos casos manejados só no CDT, o percentual de histerectomia associada à Qt foi de 20,5%. Esquemas de monoQt, isolados ou seqüenciais, com metotrexato + ácido folínico ou com actinomicina D foram utilizados em 77,5% dos casos (90 pacientes). O regime EMA/CO foi o esquema de poliQt mais empregado (em 92,3% dos 13 casos de alto risco). O tempo médio para remissão do TTG variou de 16,6 semanas (Estádio I) a 21,6 semanas (Estádios III e IV). Houve uma adesão de 93,3% das pacientes a todo acompanhamento proposto. O tempo médio de seguimento foi de 31 meses no Estádio I e 44,5 meses nos Estádios III e IV. Sobrevida livre de doença foi observada em 114 das 116 pacientes tratadas (98,2%) e houve preservação da fertilidade em 72,4% dos casos. Nas 27 gestações subseqüentes aos tratamentos dos TTG, a freqüência de gravidez em evolução normal ou de parto foi de 85%.

**Conclusão:** As pacientes com TTG devem ser manejadas desde o início em CR, preferentemente por equipe personalizada e multiprofissional, uma vez que nos CR há possibilidade de diagnóstico precoce, estadiamento correto, tratamento adequado e seguimento completo de todos os tipos de DTG, com altos índices de cura e de preservação da fertilidade.

**Unitermos:** Doença trofoblástica gestacional, tumor trofoblástico gestacional, coriocarcinoma, centros de referência.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic tumors, choriocarcinoma, reference center.

**Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - RS (ISCMPA), que tem suas atividades exercidas na Maternidade Mário Totta e Hospital Santa Rita da ISCMPA.**

1 - Médica assistente da Maternidade Mário Totta e responsável pelo CDT.

2 - Médico ultra-sonografista do Serviço de Radiologia e Ecografia do RX Central da ISCMPA e do CDT.

3 - Psicóloga clínica do CDT.

4 - Médico assistente da Maternidade Mário Totta e cirurgião do CDT.

5 - Professor Adjunto da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Patologista do CDT.

6 - Professor Titular de Obstetrícia da FFFCMPA; Professor Adjunto de Obstetrícia da UFRGS; Livre-Docente em Obstetrícia pela UFRGS; Diretor da Maternidade Mário Totta da ISCMPA de 1973 a 1993. Mentor da criação e consultor do CDT.

**Endereço para correspondência:** Dra. Elza Maria Hartmann Uberti - Rua Cel. Paulino Teixeira, 315/204 - CEP 90420-160 - Porto Alegre - RS - Telefone/Fax: (051) 331.2647 - e-mail: elzauberti@cpovo.net

## Introdução

As Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTG) englobam um grupo de doenças neoplásicas que derivam da placenta humana e que são inter-relacionadas; incluem as Molas Hidatiformes Completa (MHC) e Parcial (MHP), a Mola Hidatiforme Invasora (MHI), o Tumor Trofoblástico do "Situs" Placentário (TTSP) e o Coriocarcinoma (CC)<sup>(5,19,57,42,52)</sup>. São doenças raras: o tipo mais comum, a MHC, ocorre, no Brasil, em freqüência que varia entre 1/200 gestações<sup>(6,8)</sup> a 1/800 gestações<sup>(44)</sup>; o mais grave, o CC, incide em 1/40.000 gravidezes<sup>(11,19,55,42)</sup>.

As MHC evoluem para MHI em 15% a 30% dos casos e para CC em 2% a 3%<sup>(5,19,25,55,57,49)</sup>. Embora a maior parte dos Tumores Trofoblásticos Gestacionais (TTG) provenha de uma gestação molar, eles podem seguir qualquer tipo de gravidez: a termo, ectópica ou terminada em abortamento<sup>(11,19,42)</sup>. Caracteristicamente as DTG atingem mulheres jovens, em idade reprodutiva, que estão ou estiveram grávidas<sup>(11,12,54,47)</sup>.

Segundo Belfort<sup>(8)</sup>, constituem risco de vida entre brasileiras pobres e, como citado por Kohorn<sup>(23)</sup> e outros autores<sup>(9,16,21,24)</sup>, esses tumores estão associados com stress psicológico maior do que em outras neoplasias de pior prognóstico.

Todas as formas de DTG têm potencial variável para invasão e disseminação; entretanto, o TTG é uma das raras neoplasias humanas que é altamente curável, mesmo com metástases generalizadas<sup>(1,5,4,11,19,25,26,29,51,41,47)</sup>; esse fato é devido não apenas à característica que esses tumores têm de serem altamente sensíveis à quimioterapia<sup>(3,18,23,29,51,56)</sup>, mas também pela capacidade que as DTG têm de sintetizar um marcador tumoral específico – a gonadotrofina coriônica – cujos níveis geralmente correlacionam-se bem com a evolução da doença<sup>(11,13,19,25,52,59,50,51)</sup>, exceto no TTSP<sup>(42,47,52)</sup>. Ainda que pouco se saiba sobre a etiologia das DTG, o diagnóstico e o manejo desenvolveram-se a tal ponto nos últimos 15 anos que a morbidade é baixa e a mortalidade é rara, desde que sejam precocemente empregados os princípios bem definidos do diagnóstico, do tratamento e do seguimento<sup>(3,11,18,20,25,57,41,49)</sup>.

É consenso que as pacientes com DTG devam ser manejadas em Centros de Referência, para que atinjam as metas propostas de sobrevida máxima com morbidade mínima<sup>(8,19,25,51,53,42,47)</sup>.

O presente trabalho tem por objetivo mostrar os resultados de dez anos de atividade de um Centro de Referência no manejo de pacientes com MH e outros tipos de DTG; nesse Serviço a estrutura do atendimento prospectivo foi, desde o início, fundamentada num trabalho em equipe, personalizado e multiprofissional e onde as pacientes tiveram também participação ativa e consciente.

**Pacientes e Método**

De 23 de março de 1987 a 22 de março de 1997 foram atendidas 416 pacientes com DTG no Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) – RS. Quatorze pacientes (3,3%) foram reencaminhadas aos seus médicos, após parecer técnico sobre a evolução de suas doenças e 402 pacientes foram manejadas no próprio CDT. 256 pacientes (63,7%) fizeram todo o seguimento no CDT, desde o esvaziamento molar na Maternidade Mário Totta (MMT) da ISCMPA; as 146 restantes (36,3%) foram encaminhadas ao CDT para o controle pós-molar, após o esvaziamento uterino ter sido feito em outro serviço, ou para estadiamento e tratamento do TTG. Dessas 146 pacientes, em 70 casos (47,9%) o ingresso no CDT foi precoce (<= 4 semanas após o esvaziamento uterino) e 76 pacientes (52,1%) tiveram ingresso tardio (>= 5 semanas). O diagnóstico de TTG foi feito em 117 pacientes, das quais 116 foram tratadas. Uma equipe multiprofissional composta por médicos (obstetras, anestesistas, ultra-sonografistas, radiologistas, patologista, oncologista), enfermeiros, auxiliares de enfermagem, bioquímicos, técnicos de laboratório, assistentes sociais, psicóloga e secretárias prestou atendimento integrado às pacientes, tendo todos tomado conhecimento da importância da sua participação no manejo das pacientes com DTG graças ao “ABC” da Mola<sup>(6,45,48)</sup>.

As duas médicas diretamente responsáveis pelo atendimento das pacientes foram as mesmas ao longo dos dez anos.

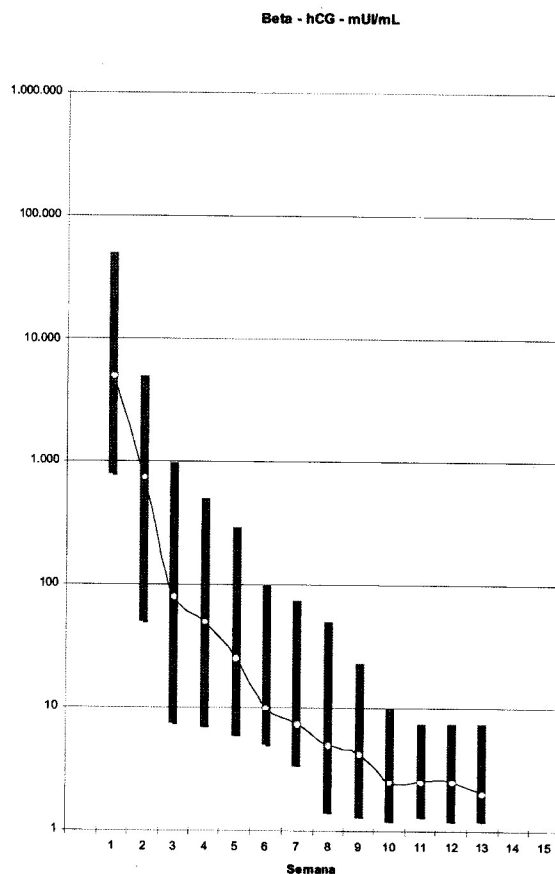
O manejo das 285 pacientes com MH não complicada está descrito em outro trabalho<sup>(51)</sup> e engloba os aspectos de

diagnóstico, esvaziamento uterino e seguimento pelo protocolo de controle pós-molar do CDT.

O objetivo do controle pós-molar é o diagnóstico precoce das pacientes que apresentarem seqüelas trofoblásticas, termo genérico que engloba a doença trofoblástica persistente, a MHI e a Neoplasia Trofoblástica metastática<sup>(11,19,42,49)</sup>.

No controle pós-molar do CDT, conforme recomendado por Goldstein<sup>(11)</sup>, todas as pacientes fizeram revisões semanais com dosagem plasmática e quantitativa do β-hCG, até serem atingidos três resultados negativos consecutivos (abaixo de 10 mUI/ml) – remissão da doença<sup>(27,44)</sup>. A seguir, as revisões passaram a ser mensais por mais seis a 12 meses, momento em que as pacientes com MH não complicada recebiam alta do acompanhamento e ficavam liberadas para engravidar novamente. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica de cada paciente foi comparada com a curva padrão proposta por Schlaerth<sup>(29,59,47)</sup> (Gráfico 1).

**Gráfico 1**



**Gráfico 1.** Curva padrão de regressão espontânea da gonadotrofina coriônica após o esvaziamento molar (média +/- 2 desvios padrão) proposta por Schlaerth<sup>(39)</sup>. É curva adequada também para monitorar a resposta ao tratamento quimioterápico quando a queda do β-hCG é paralela à curva padrão.

**Tabela 1. Estadiamento Clínico da FIGO para TTG<sup>(14)</sup>**

<b>Estádio</b>	<b>Definição</b>
<b>I Doença restrita ao útero:</b>	
Ia	sem fator de risco
Ib	com um fator de risco
Ic	com dois fatores de risco
<b>II Doença fora do útero mas limitada aos órgãos genitais (vagina, pelve):</b>	
IIa	sem fator de risco
IIb	com um fator de risco
IIc	com dois fatores de risco
<b>III Doença estende-se aos pulmões, com ou sem envolvimento genital conhecido:</b>	
IIIa	sem fator de risco
IIIb	com um fator de risco
IIIc	com dois fatores de risco
<b>IV Doença em todos os outros locais metastáticos:</b>	
IVa	sem fator de risco
IVb	com um fator de risco
IVc	com dois fatores de risco

**Fatores de risco avaliados no momento do diagnóstico do TTG:**

**1.β-hCG plasmático > 100.000 mUI/ml**

**2.Duração da doença > 6 meses desde a gestação precedente**

A certeza da adesão da paciente ao seguimento proposto é fundamental para o diagnóstico precoce do TTG. No registro semanal dos resultados do β-hCG, os casos de eventual não comparecimento à consulta prevista eram identificados; notificava-se então o Serviço

foram realizados e/ou repetidos:

- exame clínico/ginecológico (especular)
- raio X de tórax (que era complementado por tomografia computadorizada pulmonar se o resultado desse rX fosse negativo<sup>(18,42,47)</sup>)

Social que procurava contactar as pacientes de todas as maneiras possíveis: por telefone, carta, chamadas pelo rádio e até visita domiciliar. Só se considerava abandono do seguimento quando as pacientes não retornavam ao CDT após serem enviados, a cada 15 dias, um total de 6 chamados<sup>(44)</sup>.

Na evolução do controle pós-molar, quando os níveis plasmáticos da gonadotrofina coriônica deixavam de acompanhar a curva padrão de regressão (ficando ascendentes por duas semanas ou em "plateau" por três semanas consecutivas), ou quando apareciam lesões a distância, caracterizava-se a presença de seqüelas trofoblásticas – complicações neoplásicas da MH – englobadas como TTG.

Nesses casos de TTG era indicada a realização de avaliação metastática para estabelecer o estágio clínico da neoplasia, conforme a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) (Tabela 1) e definir os fatores de risco para falha do tratamento, de acordo com o recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(11,14,18,19,55,41,42,48)</sup> (Tabela 2).

Na avaliação metastática dos casos de TTG

**Tabela 2. Escore Prognóstico da OMS para TTG<sup>(19)</sup>**

<b>Fator Prognóstico</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Idade (anos)	<39	≥39	-	-
Gestação precedente	mola	aborto	a termo	-
Intervalo (meses) *	<4	4 a 6	7 a 12	>12
β-hCG (mUI/ml)	<1.000	<10.000	<100.000	>100.000
Grupo ABO (F** x M***)	-	O x A ou A x O	B x ? ou AB x ?	-
Maior massa tumoral (cm)	-	3 a 5	>5	-
Local das metástases	-	baço ou rim	fígado ou TGI	cérebro
N. de locais metastáticos	0	1 a 4	5 a 8	>8
N. de drogas quimioterápicas (usadas em tratamentos anteriores)	-	-	1	>1

\* - Intervalo entre a gestação precedente e o diagnóstico do TTG

F\*\* = feminino; M\*\*\* = masculino

**Escore total: 0 a 4 = baixo-risco**  
**5 a 7 = risco intermediário**  
**>7 = alto-risco**

- ultra-sonografia pélvica transvaginal (complementada por ecodoppler em cores quando o resultado fosse negativo<sup>(15,17,41,48)</sup>)
- ultra-sonografia abdominal total
- e, sempre que os níveis plasmáticos de b-hCG excedessem 500 mUI/ml, avaliação do sistema nervoso central com tomografia computadorizada cerebral e punção lombar para cálculo da relação plasma/liquor de  $\beta$ -hCG<sup>(29,51,47)</sup>.

Após a classificação clínica do estágio da doença (FIGO) e a definição dos fatores de risco para resistência ao tratamento quimioterápico (OMS), as pacientes do Estádio (E) I, a maioria de baixo risco, foram tratadas, em regime ambulatorial, no Ambulatório de Quimioterapia do Hospital Santa Rita (HSR) da ISCMPA, com esquema de monoquimioterapia.

Quando indicada a monoquimioterapia, optou-se preferentemente pelo esquema proposto por Berkowitz e Goldstein<sup>(11,23)</sup> que utiliza metotrexato (1 mg/kg/dia em quatro doses, cada 48 horas) alternado com ácido folínico (0,1 mg/kg/dia, em quatro doses). Até setembro de 1992, a repetição da série de quimioterapia dependia apenas da resposta inadequada verificada pelos níveis plasmáticos da gonadotrofina coriônica (repetição do "plateau" ou ascendentes); a partir de outubro/1992, seguindo as orientações de Bagshawe<sup>(2)</sup> e de experiência do nosso grupo<sup>(46)</sup>, esse esquema de quimioterapia passou a ser repetido a intervalos de sete dias, enquanto a dosagem semanal da gonadotrofina coriônica continuasse acompanhando a curva padrão de regressão (queda aproximada de um logaritmo por semana nos níveis de  $\beta$ -hCG<sup>(3,11,29,59,44,49)</sup>).

Nas pacientes de baixo risco, o emprego da actinomicina D ficou restrito para quando fosse diagnosticada toxicidade hepática ou resistência ao metotrexato<sup>(11,42)</sup>, ou quando as pacientes não tivessem condições econômicas para retornar diariamente e por oito dias para receber o tratamento quimioterápico com o metotrexato. A actinomicina D era aplicada segundo o esquema proposto por Petrilli<sup>(23,56)</sup>, na dose de 1,25 mg/m<sup>2</sup>, por via EV, a cada 15 dias.

As pacientes do EIV, todas consideradas de alto risco, foram tratadas com poliquimioterapia, utilizando preferentemente o esquema EMA/CO<sup>(2,7,18,19,26,50,41,47)</sup> - etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>/dia/EV/dois dias), metotrexato (300 mg/m<sup>2</sup>/dia/EV/1 dia) + ácido folínico (15 mg, via intramuscular, em quatro doses), actinomicina D (0,5 mg/dia/EV/dois dias), ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>/dia/EV/um dia), vincristina (1 mg/m<sup>2</sup>/dia/EV/um dia). A internação das pacientes para esse tipo de tratamento quimioterápico foi feita no HSR da ISCMPA. Em alguns casos o esquema poliquimioterápico foi associado à cirurgia (histerectomia) e/ou à radioterapia. A radioterapia, também feita no HSR da ISCMPA, foi empregada na vigência de metástases hepáticas ou cerebrais, na dose de, respectivamente, 2.500 e 3.000 rads, divididos em dez aplicações<sup>(4,11,26,42)</sup>.

Nos EII e III, os fatores de risco foram fundamentais para definir o tratamento: monoquimioterapia seqüencial nos casos de baixo risco<sup>(2,23,29,56,44)</sup> e poliquimioterapia combinada com esquema EMA/CO nas situações de médio ou alto risco<sup>(3,11,18,51,41,47)</sup>.

Antes de cada série de quimioterapia, foi feito controle laboratorial com hemograma, plaquetas, TGO e creatinina<sup>(11,42,48)</sup>.

Conforme recomendado por Bagshawe e outros autores<sup>(3,20,42)</sup>, após a remissão da neoplasia as pacientes recebiam, como reforço do tratamento, uma, duas ou três séries da quimioterapia anteriormente utilizada, respectivamente nos casos de baixo, médio ou alto risco.

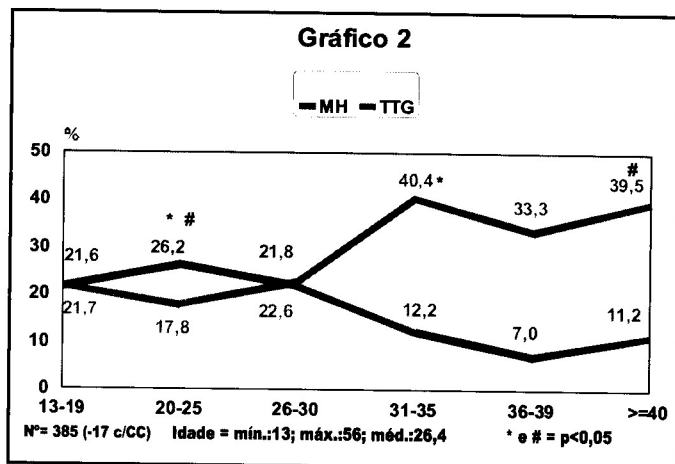
O controle da gonadotrofina coriônica durante e após o tratamento quimioterápico do TTG continuou semanal até a remissão da neoplasia; passou para quinzenal nos dois a três meses seguintes, mensal por seis meses, bimensal por mais seis meses, semestral por mais quatro anos (nos casos de E I) ou indefinidamente (nos casos de TTG metastático ou diagnóstico histológico de CC<sup>(3,11,25,26,51,47)</sup>).

Após um ano da remissão do TTG, as pacientes também foram liberadas para engravidar. Nas gestações posteriores, em qualquer tipo de DTG, as pacientes foram orientadas a fazer uma ultra-sonografia com 12 semanas (para confirmar gravidez normal em evolução), e, para excluir as formas de TTG<sup>(10,28,44,53)</sup>, exame anatomopatológico da placenta e dosagem de  $\beta$ -hCG quantitativo seis a oito semanas após o parto.

Na análise estatística dos resultados deste trabalho foi utilizado o teste "t" de Student<sup>(42)</sup>.

## Resultados

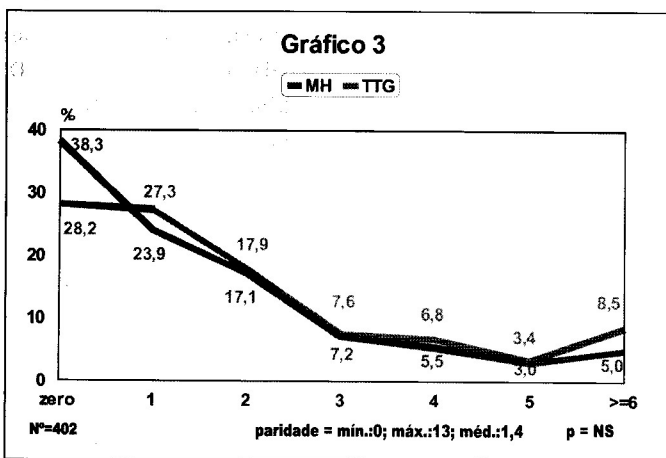
No gráfico 2 encontra-se a freqüência de DTG por faixa etária. Nesse gráfico observa-se que, enquanto as MH incidiram mais abaixo dos 30 anos, a freqüência de doença complicada por TTG foi significativamente maior entre 31 e 35 anos e após os 40 anos (p < 0,05).



**Gráfico 2.** Distribuição das pacientes por faixa etária. Com o aumento da idade aumenta a freqüência de TTG (linha clara) pós-MH.

Nos dados referentes à paridade, apresentados no gráfico 3, fica evidente que mais da metade das pacientes com MH ou TTG eram nulíparas ou tinham apenas um filho.

Ao contrário da população em geral, na qual predomina o tipo sanguíneo O (43,8%), segundo dados obtidos em boletim da Secretaria



**Gráfico 3.** Distribuição das pacientes pelo número de filhos (paridade). Mais da metade das pacientes eram nulíparas ou tinham apenas 1 filho.

de Saúde do Meio Ambiente relativos a 154.319 doações de sangue no ano de 1994, nas 393 pacientes com DTG e tipagem sanguínea conhecida houve maior freqüência do grupo sanguíneo do tipo A (52,8%), resultado com significância estatística ( $p < 0,05$ ) quando comparado com a freqüência do grupo sanguíneo do tipo A verificado nessa amostra da população (42%).

Na tabela 3, na qual podem ser observados os resultados dos exames anatomopatológicos, destaca-se que a maior freqüência foi de MHC (77,8%); em 21 pacientes o diagnóstico foi de CC (5,3%), em 12 casos (cinco de MH e sete de TTG), 11 dos quais manejados inicialmente fora da MMT, não foi feito exame histológico e em 13 casos de DTG que tiveram diagnóstico clínico/ecográfico e curva de regressão compatível com MH, o diagnóstico histológico não confirmou essa patologia trofoblástica.

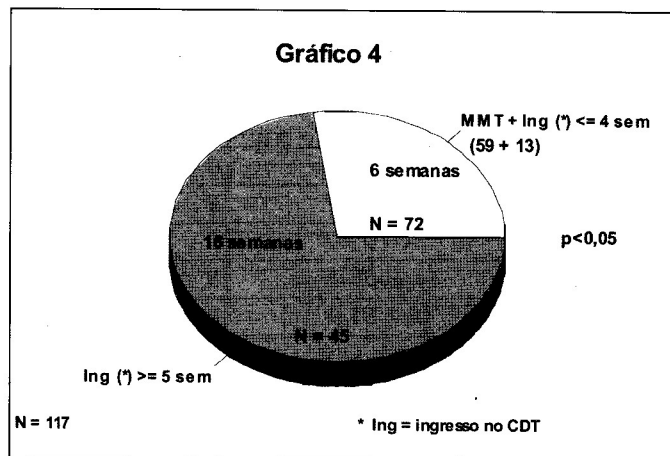
**Tabela 3. Diagnóstico histológico inicial da DTG x**

**Evolução do seguimento**

Histologia/Evolução:	DTG não complicada	TTG	Total	%
MH completa	229	84	313	77,8
MH parcial	38	5	43	10,8
Outro diagnóstico	13	0	13	3,2
Não avaliada	5	7	12	2,9
Coriocarcinoma	0	21	21	5,3
<b>Total</b>	<b>285</b>	<b>117</b>	<b>402</b>	<b>100</b>

No que se refere à anticoncepção preconizada no controle pós-molar até a alta médica e do diagnóstico do TTG até a liberação para nova gestação, o método contraceptivo mais empregado foram os anti-concepcionais orais com baixa dosagem estrogênica, sendo utilizados em 90,5% das pacientes com MH e 65% dos casos de TTG.

O tempo entre o esvaziamento uterino da MH e o diagnóstico da



**Gráfico 4.** Tempo médio para diagnóstico do TTG nas pacientes manejadas desde o início no CDT ou com ingresso precoce comparado com o observado nas pacientes com ingresso tardio.

seqüela trofoblástica (TTG) é mostrado no gráfico 4. Pode ser observado que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grupo cujo esvaziamento molar foi feito na MMT (59 casos) e daquelas 13 pacientes com ingresso precoce no CDT, comparada com as 45 pacientes que tiveram ingresso tardio (respectivamente seis e 16 semanas).

Com a classificação das pacientes pelo estadiamento da FIGO observa-se que a maior parte dos 116 casos tratados estava no Estádio I (77,6% - 90 pacientes). A correlação entre o estágio da FIGO e o escore de risco da OMS pode ser avaliada na tabela 4, em que se observa que eram de baixo risco 93% das pacientes no Estádio I (84 casos) e 64% das pacientes no Estádio III (dez casos).

O tipo de tratamento empregado nas 116 pacientes com TTG pode ser analisado no gráfico 5. Destaca-se que em 70,9% das pacientes empregou-se apenas quimioterapia. Dos 31 casos tratados com quimioterapia +

cirurgia, em dez pacientes a histerectomia foi realizada antes do ingresso da paciente no CDT. Nos casos tratados desde o início no CDT, a associação de quimioterapia com histerectomia foi empregada em 22 pacientes (20,5%).

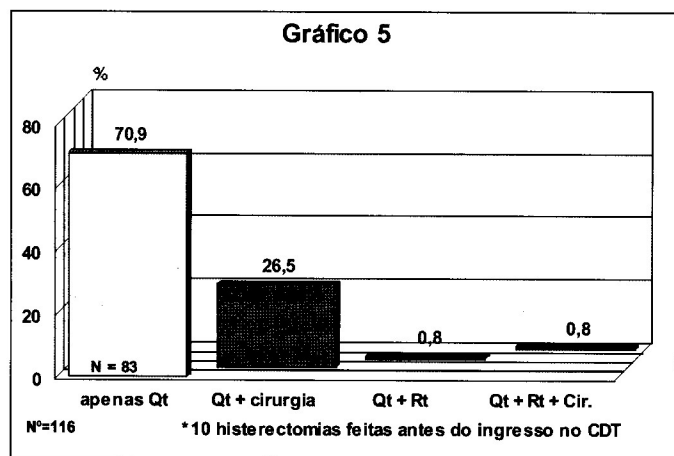
A análise das 22 histerectomias em relação ao estágio clínico da FIGO mostra que 15 pacientes estavam no EI (68%), uma no EII (4,5%), quatro no EIII (18%) e duas no EIV (9%). As 15 histerectomias realizadas nas pacientes do EI corresponderam a 18% do total de 90 casos tratados nesse estágio; no Estádio I as indicações das histerectomias

foram: prole completa em pacientes com mais de 40 anos (seis casos - 40%), doença recidivante (três casos - 20%), hemorragia vaginal importante (três casos - 20%) e resistência à monoquimioterapia em paciente jovem, mas com prole completa (três casos - 20%). A indicação da histerectomia feita na paciente no E II foi um volumoso CC no ovário. Já nos EIII e IV foram realizadas seis histerectomias indicadas em dois

**Tabela 4. TTG: Estadiamento da FIGO x Escore de Risco da OMS**

Estádio \ Escore:	Baixo	Médio	Alto	Total	%
Estádio I	84	6	0	90	77,6
Estádio II	1	0	2	3	2,6
Estádio III	10	2	5	17	14,6
Estádio IV	0	0	6	6	5,2
Total	95	8	13	116	
%	81,9	6,9	11,2		100

casos (33%) por prole completa e doença recidivante, um caso por hemorragia uterina devido a fistula arteriovenosa como seqüela pós-tratamento de TTG (16%), estando a paciente há seis meses em remissão da neoplasia, e um caso para diminuição de grande massa tumoral, em paciente jovem e nulípara, com doença de longa duração (três anos) e que teve ingresso muito tardio no CDT (30 meses após o início da doença). Observou-se que a histerectomia não reduziu significativamente o número de séries de quimioterapia necessários para as pacientes atingirem a remissão da doença.

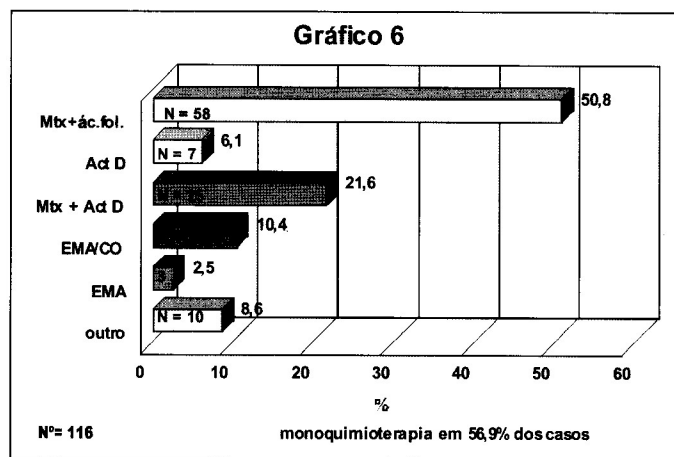


**Gráfico 5.** Tipos de tratamento empregados.

No gráfico 6 podem ser observados os tipos de quimioterapia empregados nas 116 pacientes, sendo metotrexato + ácido folínico o esquema mais utilizado nos casos tratados com monoquimioterapia (58 das 65 pacientes - 89,2%). O esquema EMA/CO foi o tipo mais freqüente de poliquimioterapia empregada nos 13 casos de alto risco (92,3%). Em duas pacientes do Estádio IV e com ultra-alto risco (escore de risco da OMS > ou = a 12) foi empregado, desde o início do tratamento e associado à radioterapia, o esquema de poliquimioterapia EMA/EP.

Foi reduzida a morbidade relacionada aos esquemas de monoquimioterapia: 67,2% das 58 pacientes tratadas com o regime empregado de metotrexato não apresentaram qualquer efeito colateral; quando presentes, os efeitos colaterais mais observados nesse grupo foram estomatite (17 pacientes - 29,3%), dor pleural (três pacientes - 5,4%) e um caso (1,7%) de náuseas/vômitos, toxicidade hepática ou

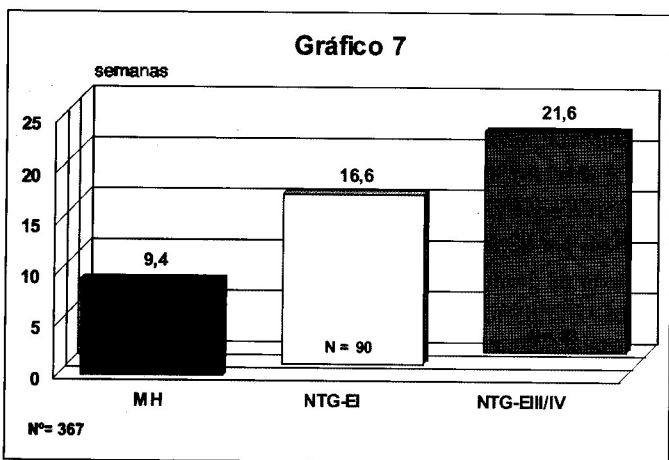
plaquetopenia. Nas sete pacientes tratadas com actinomicina D, também não houve toxicidade em 57,1% e, quando presentes, os efeitos colaterais mais observados foram estomatite (28,5%), náuseas/vômitos (14,2%) e flebite (14,2%). Nas 25 pacientes tratadas com a associação desses dois quimioterápicos, 80% das pacientes apresentaram alguma morbidade, verificada por náuseas/vômitos (32%), toxicidade hepática (16%), dor pleural (12%) e ceratite (12%). Quanto empregado o regime EMA/CO, todas as 12 pacientes apresentaram alopecia, sendo também pouco intensos ou freqüentes os outros efeitos colaterais observados: leucopenia (33%), estomatite (25%) e náuseas/vômitos (25%). Com o regime EMA/EP, empregado nas duas pacientes com Estádio IV e ultra-alto risco, a morbidade observada foi importante, tendo as pacientes apresentado vários episódios de leucopenia importante, sendo necessário o emprego de filgrastim para possibilitar a manutenção do tratamento no tempo previsto, plaquetopenia e sepse.



**Gráfico 6.** Esquemas de quimioterapia utilizados.

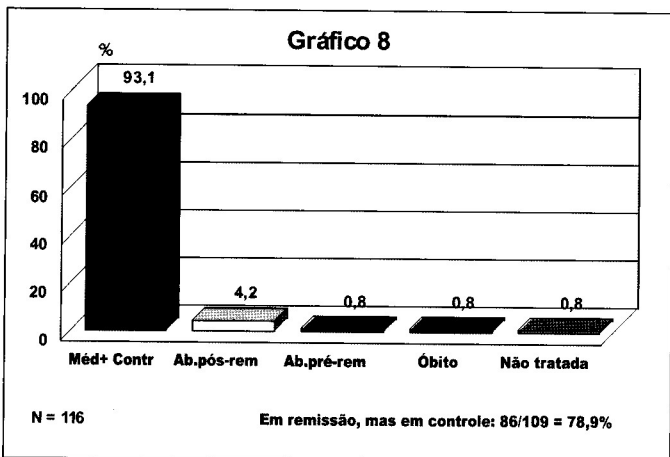
Nos casos de MH não complicada, o tempo médio para remissão da doença, desde o esvaziamento uterino, foi de 9,4 (+/- 0,2) semanas (variação de quatro a 24 semanas). Nos casos de TTG não-metastáticos (EI) esse tempo foi em média 16,6 (+/- 0,6) semanas (variação de dez a 34 semanas) e, nos estágios mais avançados (EIII e EIV), de 21,6 (+/- 1,6) semanas (variação de 11 a 40 semanas). Esses resultados podem ser verificados no gráfico 7. A média do tempo de seguimento foi de 8,2 (+/- 1,5) meses nas pacientes com MH não complicada e, nas pacientes tratadas por TTG, 31 (+/- 2,3) meses Estádio I e 44,5 (+/- 5,3) meses nas pacientes com TTG metastático nos Estádios III e IV.

Os percentuais de recidiva de TTG foram de 3,3% (3/90 casos) no EI e 8,7% (2/23 pacientes) nos EIII e IV.



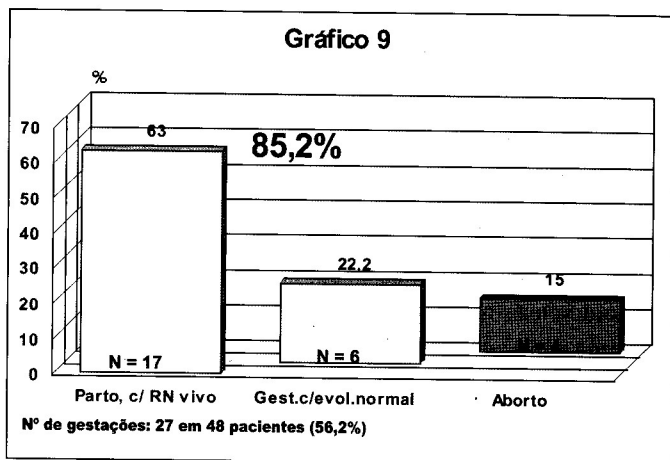
**Gráfico 7.** Tempo médio para as pacientes com Mola Hidatiforme e TTG atingirem a remissão da doença.

As condições de alta são mostradas no gráfico 8. Nas pacientes com TTG o percentual de pacientes que estão em acompanhamento ou que tiveram alta médica foi de 93,3% (alta médica em 23 pacientes - 19,7% + 73,6% dos casos (86 pacientes) que permaneciam em controle). O único caso de óbito, ocorrido dois anos e seis meses após o ingresso no CDT, aconteceu em uma paciente do E IV que teve duas recidivas da doença e que tinha abandonado o controle, seis meses antes do falecimento, quando só apresentava como evidência da doença em atividade níveis plasmáticos positivos de  $\beta$ -hCG; esse óbito foi devido à insuficiência respiratória, em consequência de hemorragia pulmonar, no reinício de outro esquema de poliquimioterapia com cisplatina + etoposide.



**Gráfico 8.** Condições de alta das pacientes tratadas por TTG.

No que se refere à performance reprodutiva das 116 pacientes iniciais com TTG, excluídas as 32 pacientes hysterectomizadas, as duas com ligadura tubária, as 18 ainda não liberadas para gestar ou que não quiseram engravidar (19 casos), restaram 48 pacientes com desejo/possibilidade de gestar novamente. Houve 27 gestações subsequentes (56,2%). Os resultados dessas gestações são mostrados no gráfico 9: as chances de uma gravidez normal em evolução e de parto com RN vivo foram de 85,2%.



**Gráfico 9.** Desempenho reprodutivo das pacientes em nova gestação após o tratamento do TTG.

### Comentários

Os resultados dos grandes centros que estudam e orientam DTG (Hospital Charing Cross, de Londres, com Bagshawe e Newlands<sup>(3)</sup>; New England Trophoblastic Center, de Boston, com Goldstein e Berkowitz<sup>(11)</sup>; Duke University Medical Center, com Hammond e Soper<sup>(20,42)</sup>; Yale Trophoblast Center, de New Haven, com Kohorn<sup>(23)</sup>; Enfermaria 33 da Santa Casa do Rio de Janeiro, com Belfort<sup>(6,8)</sup> e de outros centros<sup>(53)</sup> mostram que o prognóstico das pacientes com MH e outros tipos de TTG pode ser excelente, com baixos índices de morbimortalidade. Entretanto, é consenso que essas pacientes, que geralmente são jovens e que muitas vezes estão no início da vida reprodutiva, precisam ter, no momento do diagnóstico dessa patologia da gestação, um atendimento clínico e psicológico precoce e correto, tendo como meta os menores índices de morbidade, tanto do ponto de vista físico como emocional, para que, uma vez superada a DTG, possam voltar a ter saúde plena e futuro reprodutivo normal<sup>(8,11,23,42,47,51,53)</sup>.

Nos Centros de Referência para DTG concentram-se profissionais que estão constantemente em atualização no manejo dessas patologias obstétricas tumorais e que podem oferecer às pacientes o tratamento integral mais adequado à individualidade de cada caso<sup>(33,47)</sup>.

Como ainda não existe prevenção primária para DTG, uma vez que a etiologia das doenças trofoblásticas é desconhecida<sup>(12,19,25)</sup>, no atendimento dessas pacientes todos os esforços precisam ser direcionados para as prevenções secundária (diagnóstico precoce das seqüelas trofoblásticas) e terciária (tratamento das complicações do TTG).

É citado que as DTG são mais comuns nos extremos da vida reprodutiva<sup>(1,5,6,12,19,55,44)</sup>; na série mostrada o percentual de MH em adolescentes não diferiu do das pacientes acima de 20 anos, mas maiores índices de doença complicada já foram observados a partir dos 31 a 35 anos, persistindo significativamente elevados após os 40 anos ( $p < 0,05$ ). As médias de idade e paridade foram baixas, respectivamente 26,4 anos e 1,4 filhos.

A identificação da maior frequência do grupo sanguíneo do tipo A nas pacientes com DTG está de acordo com os dados epidemiológicos de vários autores<sup>(12,19,54)</sup> que também constataram essa associação.

Um exame macroscópico cuidadoso feito pelo obstetra de todo material curetado e o envio sistemático desse material para avaliação microscópica anatomopatológica são condutas básicas e fundamentais no diagnóstico definitivo tanto das MH como nos casos suspeitos de CC<sup>(3,5,11,55,57,49)</sup>. Como foi mostrado, com essa rotina foi possível diagnosticar mais 13,7% dos casos de DTG, casos esses que poderiam ter ficado sem acompanhamento.

Diagnóstico histológico foi obtido em 97,1% dos casos e foi concordante com a evolução dos achados clínico-laboratoriais em 93,9%; as razões das discordâncias desses percentuais correram por conta de alterações que dificultaram a avaliação correta do trofoblasto e/ou do edema de vilos sem hiperplasia trofoblástica (restos placentares com necrose extensa; associação com processo inflamatório intenso, etc.<sup>(5,57)</sup>). É relevante salientar que, mesmo sem a confirmação histológica da neoplasia, como ocorreu em sete pacientes do grupo com TTG, o diagnóstico clínico-laboratorial de seqüelas trofoblásticas indica avaliação metastática e autoriza um tratamento quimioterápico<sup>(2,3,5,19,25,42,47)</sup>.

Também é consenso que as pacientes que recentemente esvaziaram MH ou estejam em tratamento de outros tipos de TTG não devem engravidar durante um tempo mínimo de oito a 12 meses, dependendo da evolução, mesmo nos casos não complicados<sup>(10,11,19,25,28,49,53)</sup>. No CDT mensalmente é fornecida às pacientes uma cartela de anticoncepcional oral, durante todo o seguimento da doença, até a alta médica. Essa medida indiretamente serve também como estímulo ao retorno às consultas, principalmente quando as pacientes já estão alguns meses além da remissão da doença.

O acompanhamento individual da curva de regressão da gonadotrofina coriônica, comparada com a curva padrão proposta por Schlaerth<sup>(39)</sup>, propicia uma forma clara e objetiva de identificar os casos em vias de complicação<sup>(3,11,29,52)</sup>. Esse é um dos instrumentos mais utilizados no CDT no manejo das pacientes com MH ou TTG<sup>(44,51)</sup>. Com essa conduta foram identificados mais de 90% dos nossos casos de seqüelas trofoblásticas, num estágio precoce e assintomático. Com a curva de regressão monitoriza-se também a resposta ao tratamento quimioterápico e diagnostica-se uma eventual recidiva da TTG<sup>(3,13,29,52,47)</sup>.

A média de tempo para remissão da neoplasia, nos casos de MH não complicada foi semelhante à descrita na literatura<sup>(11,25,42)</sup>. Como esperado, um tempo mais prolongado para remissão também foi verificado nos estágios mais avançados de TTG<sup>(3,4,19,26,41)</sup>, que algumas vezes tiveram diagnóstico tardio.

Por ser um acompanhamento prospectivo, após a avaliação metastática, mais de 75% dos casos de seqüelas trofoblásticas estavam no Estágio I da FIGO. Todos as pacientes do Estádio IV tiveram, em relação ao momento da gestação precedente, ingresso tardio no CDT. Excluindo dez pacientes que ingressaram já

histerectomizadas, o percentual total de resolução do TTG apenas com quimioterapia e com preservação da fertilidade foi de 78,3%. No Estádio I, excluindo as seis pacientes cuja histerectomia primária foi indicada por terem mais de 40 anos e prole completa<sup>(19,20,58,40)</sup>, esse índice foi de 89,2% (75/84), cifra que é comparável aos percentuais de 91,4% citados por Berkowitz e Goldstein<sup>(11,18)</sup> e 85% referidos por Soper e Hammond<sup>(42)</sup>. No Estádio III, o percentual de remissão da doença apenas com tratamento quimioterápico foi de 82,3% (3/17 pacientes). O pequeno número de cirurgias realizadas e/ou de pacientes tratadas talvez seja a explicação para o fato observado de que a histerectomia não reduziu o número de séries de quimioterapia necessários para se alcançar a remissão da doença, conforme relatado em séries maiores de pacientes tratadas<sup>(11,20,40)</sup>.

Os autores especializados citam que o metotrexato é o fármaco menos tóxico e um dos mais eficazes no manejo dos casos de baixo risco e não-metastáticos<sup>(2,11,18,19,23,29,55)</sup>. O esquema de monoquimioterapia mais utilizado na nossa casuística foi com metotrexato e ácido fólico<sup>(2,11)</sup>.

Das pacientes tratadas com monoquimioterapia, 46,5% não apresentaram qualquer tipo de complicação; quando presentes, as complicações observadas com monoquimioterapia foram de intensidade reduzida, sendo estomatite leve o efeito tóxico mais comum nas pacientes que usaram o metotrexato.

No grupo tratado com poliquimioterapia com esquema EMA/CO, ocorreu alopecia em todas as pacientes, mas os outros efeitos colaterais foram também pouco frequentes ou intensos e de fácil manejo, conforme já amplamente divulgado na literatura<sup>(2,7,11,25,50,51,41,47)</sup>. A morbidade observada com o regime EMA/EP também foi observada por Surwit<sup>(43)</sup>.

O tempo médio de seguimento nas pacientes com MH não complicada foi semelhante ao citado por outros autores<sup>(11,29,42)</sup>; a média de seguimento das pacientes nos outros estágios foi mais prolongada, uma vez que nesse aspecto adotamos a conduta que é sugerida por Bagshawe<sup>(2,5)</sup>, na qual as pacientes com doença metastática ou diagnóstico histológico de CC fazem controle de  $\beta$ -hCG a cada seis meses, indefinidamente.

Foi elevada a adesão das pacientes a todo o acompanhamento proposto (mais de 90%), tanto nas pacientes com MH como nas que tiveram TTG. A alta eficiência do atendimento está relacionada à sistemática adotada de trabalho personalizado, com equipe multiprofissional e com a participação ativa e consciente das pacientes<sup>(45)</sup>; entretanto, mesmo com toda a sistemática do CDT, ainda acontecem ocasionalmente casos de não-adesão e mesmo de abandono do seguimento, principalmente nas pacientes que já estão alguns meses com  $\beta$ -hCG negativo.

A única paciente com TTG que não foi tratada, por abandono do controle no momento do diagnóstico da seqüela trofoblástica, era analfabeta, tinha prole completa, 44 anos, morava no interior do Estado e ainda desejava engravidar; essa paciente não respondeu aos vários chamados feitos pelo Serviço Social da Santa Casa.

O caso de óbito talvez pudesse não ter acontecido se a paciente não tivesse abandonado o Serviço, após dois anos de tratamento poli-



quimioterápico, quando rejeitou um novo esquema de tratamento; nessa fase a paciente estava assintomática, com doença em atividade apenas por marcador biológico positivo. Cinco meses após o abandono, a paciente retornou com disfunção respiratória secundária às múltiplas metástases pulmonares e faleceu por insuficiência respiratória devido à lise tumoral maciça durante o primeiro ciclo do novo esquema de poliquimioterapia de resgate (segundo Kelly e cols.<sup>(22)</sup> e Lurain<sup>(26)</sup> a insuficiência respiratória é a causa mais freqüente de óbito nas pacientes com TTG).

O desempenho reprodutivo nas gestações subseqüentes à DTG foi semelhante aos percentuais referidos na literatura nacional por Viggiano<sup>(53)</sup> e internacional<sup>(10,28)</sup>, com mais de 80% das gestantes tendo dado à luz ou estando com gravidez normal em evolução. Os índices de aborto e de repetição da MH, respectivamente 15% e 1,6%, foram também semelhantes aos verificados pelos outros autores<sup>(10,11,28,42,52)</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, as DTG são mais prevalentes em pacientes pobres dos países subdesenvolvidos<sup>(8,12,54,44)</sup>. Os resultados dos dez anos de atendimento do CDT/ISCMPA, com a sua sistemática de trabalho em equipe, personalizado e multiprofissional, feito a pacientes predominantemente da classe socioeconômica menos favorecida (Sistema Único de Saúde), mostram que é possível que sejam alcançados no Brasil os altos índices de cura da doença com morbidade mínima, preservação da fertilidade e seguimento quase completo<sup>(45,51)</sup>, à semelhança dos dados da literatura médica internacional<sup>(3,11,18,42,43)</sup>.

### Conclusão

Como os TTG são doenças pouco freqüentes, mas potencialmente curáveis, é importante enviar para exame anatomopatológico todo material curetado do útero, e pensar nesse diagnóstico quando pacientes do sexo feminino e com possibilidade de terem gestado, apresentarem sangramento vaginal anormal e/ou sinais e sintomas

de envolvimento metastático a distância. Na ausência de gravidez em evolução, o resultado positivo de um  $\beta$ -hCG alerta e sugere esse diagnóstico, autorizando prosseguir na avaliação mesmo quando a gestação precedente não foi MH.

Sendo o diagnóstico precoce o alicerce fundamental no sucesso do tratamento de qualquer paciente com TTG, o manejo desses casos, em especial o controle pós-molar, precisa ser feito em Centros de Referência que disponham de equipe multiprofissional habilitada para acompanhar e tratar os aspectos físicos e emocionais das pacientes com MH e outros tipos de NTG.

No sentido de manter a maior adesão da paciente a todo o seguimento proposto, é importante também que não mudem alguns membros da equipe envolvida no manejo dessas pacientes<sup>(45)</sup>. Considerações semelhantes a essa conclusão já foram expressas por Bagshawe em 1987, ao encerrar uma conferência sobre NTG com a seguinte frase<sup>(2)</sup>: "É uma observação muito freqüente que a sobrevivência de uma mulher jovem com coriocarcinoma depende da experiência geral e do treinamento dos médicos que ela encontrou precocemente, no início de sua doença".

### Agradecimentos

Os autores agradecem:

- a todos os colegas que participaram ativamente, com entusiasmo e dedicação no atendimento às pacientes com DTG que passaram pelo CDT/ISCMPA;
- às próprias pacientes que aceitaram as intervenções da equipe nesse momento das suas vidas;
- ao Dr. Silvio Luiz Conter, por suas idéias criativas na organização do CDT, pela participação na discussão de alguns casos e pela revisão crítica deste trabalho.

### Summary

**Background:** Gestational Trophoblastic Tumors (GTT) refers to the pathological entities of Invasive Hydatidiform Mole, Choriocarcinoma and Placental Site Trophoblastic Tumor. The aim of the study was to analyse the results of 10 years experience in the management of GTT in a regional Trophoblastic Disease Reference Center (TDRC) at Santa Casa Hospital, Medical School, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Subjects and Methods:** The entire cohort of 117 patients with GTT was managed during a 10 years follow up period, by multi-professional team on the basis of individualized approach.

**Results:** We report an increased incidence of GTT in young, low parity women. Eighty seven percent of the cases followed Hydatidiform Mole (MH), 8,5% followed na abortion, 3,4% of the cases were associated with term delivery and 0,9% developed after an ectopic pregnancy. The diagnosis of GTT was made earlier in patients managed from the beginning of trophoblastic disease in TDRC and in patients that soon entered to follow up program than those cases that arrived later. Following evacuation, the first evidence of GTT in 90% of patients was rising or stabilization of  $\beta$ -hCG serum levels. In metastatic evaluation, 77,6% of patients had Stage 1 Federation International Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification and 93% of them were categorized as "low risk" by World Health Organization (WHO) scale. Of 116 patients treated for GTT, 70,9% of patients were managed only with chemotherapy and 20,5% were treated with combined chemotherapy and hysterectomy. Single-agent chemotherapy with methotrexate and folinic acid or dactinomycin was given in 77,5% and all of them were successfully cured. Of 13 high-risk patients, 92,3% were treated with EMA/CO regimen combination chemotherapy and achieved persistent and complete remission in all, except for two cases. The time to achieve GTT remission was 16,6 weeks (FIGO Stage I) and 21,6 weeks (FIGO Stages III and IV). Up to July 1997, these patients were followed for a mean of 31 month (FIGO Stage I) and 44,5 month (FIGO Stages III and IV). The adherence to follow up GTT program was 93,3%, with 98% of patients achieving cure. Reproductive function was preserved in 72,4% of patients and further successful pregnancy was achieved in 85% of those that wanted become pregnant.

**Conclusion:** Patients with GTD should be managed by a multi-professional team in an TDRC from the beginning of the disease. Management in a TDRC allows early diagnosis, precise staging, adequate treatment and complete follow-up for all types of GTD, with high index of disease's cure and fertility preservation.

## Referências bibliográficas

1. Abrão FS, Abrão MS. Neoplasia trofoblástica gestacional metastática. In: Madi JM, Grillo BM editores. Neoplasia trofoblástica gestacional. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. p. 115-26.
2. Bagshawe KD. From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman AE, Buchsbaum HJ editores. Gestational trophoblastic disease: clinical perspectives in obstetrics and gynecology. New York: Springer-Verlag; 1987. p. 127-34.
3. Bagshawe KD. Choriocarcinoma: a model for tumour markers. Acta Oncol 1992; 31:99-106.
4. Bakri Y, Berkowitz RS, Goldstein DP et al. Brain metastases of gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med 1994; 39:179-84.
5. Barcellos JM. Neoplasia trofoblástica gestacional: anatomia patológica. In: Madi JM, Grillo BM, editores. Neoplasia trofoblástica gestacional. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. p. 155-86.
6. Belfort P, Viggiano M, Mello MAA et al. O ABC da "mola" (neoplasia trofoblástica gestacional). 2ª ed., Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira Cancerologia; 1987. p. 6-11. (Publicação de educação leiga).
7. Belfort P et al. Regime EMA/CO no tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional metastática. Fêmina 1991; (março):199-202.
8. Belfort P. Neoplasia trofoblástica gestacional: risco de vida entre brasileiras pobres. Digest Coletânea 1995; 1:28-31.
9. Belfort P, Barros RB. Aspectos psicossociais da neoplasia trofoblástica gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editores. Neoplasia trofoblástica gestacional. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. p. 209-11.
10. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Reproductive experience after complete and partial molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 1991; 36:3-8.
11. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editores. Novak's gynecology 20ª ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, cap. 35:1261-1282.
12. Buckley JB. The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. Clin Obstet Gynecol 1984; 27:153-159.
13. Cole LA, Kohorn EI, Kim GS. Detecting and monitoring trophoblastic disease: new perspectives on measuring human chorionic gonadotropin levels. J Reprod Med 1998; 39:193-200.
14. Creasman WT. Revision in classification by International Federation of Gynecology and Obstetrics. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:857-8.
15. De Baz BR, Lewis TJ. Imaging of gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22:130-41.
16. Diestel MCF, Uberti EMH, Wagner A et al. Abordagem psicossocial das pacientes com doença trofoblástica gestacional. In: Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria, 46. Resumo. Porto Alegre, 1995. p. 79.
17. Dobkin GR. Duplex ultrasonography for persistent gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med 1991; 36:14-6.
18. Dubeshter B, Berkowitz RS, Goldstein DP et al. Metastatic gestational trophoblastic disease: experience at the New England Trophoblastic Disease Center - 1965 to 1985. Obstet Gynecol 1987; 69:390-5.
19. Organização Mundial da Saúde. Enfermedades trofoblásticas de la gestación: serie de informes técnicos. Washington: Genebra; 1983. (Series n. 692).
20. Hammond CB, Weed JC, Curie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1980; 36:844-8.
21. Hogg M, Knapp JE, Lappa C. Psychological and emotional impact on patients and families with gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1991; 36:166-78.
22. Kelly MP, Rustin GJ, Ivory C et al. Respiratory failure due to choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. Gynecol Oncol 1990; 38:149-54.
23. Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: perspectives for the 21 st century after three decades of use. J Reprod Med 1991; 36:49-55.
24. Lacerda ME. Abordagem psicológica das pacientes com doença trofoblástica gestacional. São Leopoldo, 1995. Dissertação (conclusão) Unisinos.
25. Lewis JL. Past, present and future of gestational trophoblastic diseases. Int J Gynecol Obstet 1998; 60 suppl 1:s12-s127.
26. Lurain JR. High risk metastatic gestational trophoblastic disease: current management. J Reprod Med 1994; 39:217-22.
27. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
28. Mola JRL, Goldfarb JM. Reproductive performance of patients after gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22:193-7.
29. Morrow CR. Postmolar trophoblastic disease: diagnosis, management and prognosis. Clin Obstet Gynecol 1984; 27:211-20.
30. Newlands ES. Results with the EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours. Br J Obstet Gynecol 1991; 98:550-7.
31. Newlands ES. The management of high-risk gestational trophoblastic tumors (GTT). Int J Gynecol Obstet 1998; 60 suppl n. 1:S65-S70.
32. O'Brien TJ. Trophoblastic disease monitoring. Clin Obstet Gynecol 1984; 27:240-7.
33. Oliveira FC, Bandeira LF. A importância dos centros especializados. In: Madi JM, Grillo BM, editores. Neoplasia trofoblástica gestacional. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. p. 187-91.
34. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994; 39:155-62.
35. Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Center in London. Int J Obstet Gynecol 1998; 60 suppl n. 1:s57-s64.
36. Petrilli ES, Twigg LB, Blessing JA et al. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Cancer 1987; 60:2173-6.
37. Redline R, Abdul-Karim N. Pathology of gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22:96-107.
38. Rosa MW, Uberti EMH, Diestel MCF et al. Papel da histerectomia no manejo de pacientes com doença trofoblástica gestacional. In: Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria, 46. Resumo. Porto Alegre, 1995.
39. Schlaerth JB. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 58: 478-80.
40. Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. J. Reprod Med 1994; 39:168-74.
41. Soper JT. Identification and management of high risk gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22:172-84.
42. Soper JT, Lewis JL, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. Principles and practice of gynecologic oncology. 2ª ed., Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1.039-77.
43. Surwit EA, Childers JM. High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: a new dose intensive multiagent chemotherapeutic regimen. J Reprod Med 1991; 36:45-8.
44. Tham KF, Ratnam SS. The classification of gestational trophoblastic disease: a critical review. Int J Obstet Gynecol 1998; 60 suppl n. 1:s39-s49.
45. Uberti EMH, Diestel MCF, Lubbe LP et al. Controle ambulatorial pós-molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão da paciente ao tratamento. Rev Bras Ginecol Obstet 1992; 6:267-71.
46. Uberti EMH, Diestel MCF, Conter SL et al. Estudo comparativo entre duas formas de administração de metotrexate em neoplasia trofoblástica gestacional do Estádio I. Acta Oncol Bras 1994; 14:26-30.
47. Uberti EMH, Diestel MCF, Rosa MW et al. Doença trofoblástica gestacional: situação atual. Rev Medica Sta. Casa (Porto Alegre) 1996; 7:1372-83.
48. Uberti EMH, Diestel MCF, Lacerda ME et al. Doença trofoblástica gestacional metastática e de ultra-alto risco: importância do manejo em Centros de Referência por equipe interprofissional. Acta Oncol Bras 1997, 17:83-7.
49. Uberti EMH, Diestel MCF, Winik AP et al. Doença trofoblástica gestacional: a gestação molar e suas implicações. J Amrigs 1998; (4)1998.
50. Uberti EMH, Diestel MCF, Campestrini DT et al. Importância e dificuldades na quantificação do  $\beta$ -hCG em pacientes com doença trofoblástica gestacional. GO Atual 1999; 9:8-22.
51. Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FG et al. Conduta na doença trofoblástica gestacional: experiência de 10 anos de um centro de referência no manejo de pacientes com mola hidatiforme de evolução não complicada. Rev Santa Casa de Porto Alegre (no prelo).
52. Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor: principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 1995; 16:290-5.
53. Viggiano MC. A função reprodutiva após neoplasia trofoblástica gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editores. Neoplasia trofoblástica gestacional. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. p. 193-204.