

Lúcia Regina Marques Gomes Delmanto

**Identificação Precoce de Neoplasia Trofoblástica
Pós-Molar pela Curva de Regressão Normal
da Gonadotrofina Coriônica Humana**

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá



***Botucatu - SP
2007***

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Delmanto, Lúcia Regina Marques Gomes

Identificação precoce de neoplasia trofoblástica pós-molar pela curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana / Lúcia Regina Marques Gomes Delmanto – Botucatu : [s.n.], 2007.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2007.

Orientador: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Assunto CAPES: 40101150

1. Gravidez. 2. Placenta - Doenças. 3. Tumores. 4. Câncer.

CDD 618.34

Palavras chave: Curva de regressão; Diagnóstico; Gonadotrofina coriônica humana; Neoplasia trofoblástica pós-molar.



Dedicatórias

*Aos meus pais, Máxima e Firmino,
exemplos de vida dos quais eu me orgulho muito,
que me educaram com a linguagem do amor,
que me permitiram voar mais alto,
o agradecimento de sua filha
e a dedicatória deste trabalho.*

*Às minhas irmãs e amigas, Renata e Cláudia,
e ao meu cunhado Paulo,
que com carinho e amor
me apoiaram nesta conquista.*

*Ao meu grande amor, Armando,
pela presença iluminada em minha vida,
por cada sorriso provocado em meu rosto,
pelo companheirismo permanente,
compartilho esta vitória.*

*À minha princesa Laura, linda, doce,
razão da minha vida,
que me emociona a cada olhar.*

Ao meu filho Neto, já amado e desejado, que em breve estará trazendo mais alegria à nossa família.

*À Prof^a Dr^a Ozildinha Maestá
minha professora e amiga,
pela dedicação à confecção deste trabalho,
por considerar sempre a paciente em primeiro lugar,
pelo carinho pela profissão,
pela bondade e exemplo pessoal,
compartilho a alegria por esta dissertação.*

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. José Carlos Peraçoli, pela colaboração em tornar esta tese mais clara, pelos ensinamentos de obstetrícia que enriqueceram meu aprendizado.

À Prof^a Dr^a Tracema de Mattos Paranhos Calderon pelos primeiros ensinamentos de obstetrícia que sempre ficarão guardados na lembrança do internato, pela formação acadêmica e pessoal.

Ao Prof. Dr. Odair Carlito Michelin, pela dedicação às pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional submetidas à quimioterapia, pelo importante trabalho como Médico e Professor na Oncologia Clínica do HC-UNESP, tão enriquecedor a todos nós.

À minha família Beth, Armando e Marcelo, pelo carinho com que me receberam e demonstraram a cada dia, muito obrigado.

The background of the page is a photograph of a forest floor. It is covered with a thick layer of fallen leaves in various shades of brown, tan, and reddish-brown. There are also some twigs and small branches scattered throughout. In the lower-left quadrant, there is a large, smooth, light-colored rock, possibly a piece of limestone or a similar sedimentary rock, which is partially covered by leaves. The overall scene is a natural, autumnal setting.

Agradecimientos

À Deus, por permitir que eu esteja aqui hoje, por me dar saúde e força para superar obstáculos e sabedoria para seguir por caminhos certos.

Às pacientes, pela confiança e carinho, por representarem o fruto do nosso esforço na busca incessante pelo bem estar. Muito obrigada.

Aos professores do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da FMB-UNESP, por participarem da minha formação como médica e pelo incentivo constante em mais esta etapa.

Ao Prof. Dr. José Raimundo de Souza Passos por se envolver de maneira carinhosa no desenvolvimento das curvas de β -hCG, peças fundamentais dessa dissertação.

Ao Prof. Dr. Adriano Dias e Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela análise estatística desta tese e pela paciência e dedicação durante as reuniões.

À Nádia dos Reis Carvalho, Vera Lúcia Rodrigues João e Dr^o Adriana Polachini do Valle, do Laboratório de Sorologia do HC-FMB-UNESP, pelo esforço contínuo que fazem para nos manter com os Kits de β -hCG e pela rapidez dos resultados.

À amiga Anice Maria Vieira de Camargo Martins, pela amizade e carinho, por ser responsável por um dos momentos mais importantes da minha vida, o nascimento da minha filha.

À Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge, pelo incentivo ao trabalho e colaboração permanente.

À Nelly Maria de Carvalho Dellevedove do Serviço Social, pelo carinho e consideração com as pacientes, preocupando-se sempre com o bem estar do próximo; muito obrigada.

À Regina Célia Callile de Paula, psicóloga do Ambulatório de Doenças Trofoblásticas do HC-UNESP, pelo conforto das nossas pacientes através das palavras, pelo carinho e consideração.

Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, por toda colaboração necessária.

Às funcionárias do Ambulatório de Doenças Trofoblásticas do HC-UNESP, pela dedicação na convocação das pacientes que faltaram à consulta.

Aos funcionários da Pós-graduação, pelas informações e atenção constantes nos momentos necessários.

Às funcionárias da Biblioteca pela confecção da ficha catalográfica e pela revisão das referências bibliográficas.

Aos funcionários do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela atenção nas minhas solicitações.



Sumário

Capítulo I

Doença trofoblástica gestacional e neoplasia trofoblástica gestacional: conceito, nomenclatura, patologia e imunohistoquímica	14
--	-----------

Leituras suplementares	29
------------------------------	----

Capítulo II

Identificação precoce de neoplasia trofoblástica pós-molar pela curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana ..	40
---	-----------

Resumo	41
--------------	----

Abstract	43
----------------	----

Introdução	45
------------------	----

Pacientes e Métodos	49
---------------------------	----

Resultados	54
------------------	----

Discussão	57
-----------------	----

Conclusões	62
------------------	----

Referências Bibliográficas	63
----------------------------------	----

Anexos

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	73
--	----

Anexo II – Cronograma de Atividades	74
---	----



Capítulo I

*Doença trofoblástica gestacional e neoplasia trofoblástica gestacional:
conceito, nomenclatura, patologia e imunohistoquímica*

O termo doença trofoblástica gestacional (DTG) inclui um grupo singular de condições inter-relacionadas derivadas a partir de trofoblastos placentários, que diferem na propensão para regressão, invasão, metástases, e recorrência^{1,2}. Vale considerar que, na DTG há o enxerto trofoblástico, com perda dos mecanismos naturais de controle de sua proliferação celular e invasão. Ademais, a falha da vigilância imunológica no organismo materno permite os desvios do desenvolvimento trofoblástico, podendo ocorrer invasão de tecidos e destruição de vasos sanguíneos causando hemorragias^{3,4}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide a DTG dentro dos seguintes grupos: mola hidatiforme completa (MC), mola parcial (MP), coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP), tumores trofoblásticos diversos (sítio placentário exagerado, nódulo do sítio placentário) e lesões trofoblásticas não classificadas^{2,5}. Shih et al. (2002)⁶ descreveram a classificação modificada da DTG considerando duas categorias: lesões molares e lesões não molares (Tabela 1).

Em 2003, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia⁷ (FIGO), juntamente com a *International Gynecological Cancer Society*, publicou definições das doenças trofoblásticas. Nesse consenso⁷, neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) substitui os termos *chorioadenoma destruens*, mola metastática e coriocarcinoma, enquanto que DTG refere-se às molas hidatiformes. *Chorioadenoma destruens*, mola metastática e coriocarcinoma são diagnósticos histológicos e, a verificação histológica dessas neoplasias não é essencial para a classificação clínica em uso.

Kohorn (2001; 2002)^{8,9}, do *Yale Trophoblast Center* (EUA) considera que, o termo DTG é mais apropriado para o conjunto de molas hidatiformes (completa, parcial, invasiva) com resolução espontânea de gonadotrofina coriônica humana [hCG]), enquanto que a denominação neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é reservada para casos com elevação persistente de hCG após esvaziamento de mola hidatiforme, para doença metastática ou coriocarcinoma. Atualmente, para o propósito de discussão e tratamento, essa nomenclatura das doenças trofoblásticas é a mais aceita².

CLASSIFICAÇÃO MODIFICADA DA DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Mola hidatiforme

Mola hidatiforme (MH) é uma placenta caracterizada por aumento anormal das vilosidades com vilos coriônicos vesiculares acompanhados de proliferação trofoblástica. No esvaziamento uterino, observam-se vilosidades hidrópicas características, as vesículas, geralmente em grande quantidade. A superfície dos vilos coriônicos apresenta hiperplasia variável e focal do cito e sinciciotrofoblasto. As molas são divididas em completa ou parcial com base nas diferenças de morfologia, de citogenética e de características clínicas. Uma proporção entre 9% e 20% das pacientes com mola hidatiforme apresentam desenvolvimento para NTG e necessitam de quimioterapia para alcançar a remissão da doença.

A mola completa é tipicamente caracterizada pela presença de vilosidades hidrópicas grandes e edemaciadas, semelhantes a um “cacho de uva” na placenta (Figuras 1A, 1B e 1C). As vilosidades apresentam diâmetros de poucos milímetros até 3,0 cm, com 1,5 cm em média. As principais características microscópicas são a proliferação trofoblástica e as vilosidades coriônicas edemaciadas (Figuras 2A e 2B). O trofoblasto da mola completa sempre exhibe atipia celular.

Na mola parcial há vilosidades coriônicas edemaciadas misturadas a vilosidades normais. Desenvolvimento fetal anormal é freqüentemente evidente. As vilosidades são menores que as encontradas na mola completa e contém estroma semelhante ao encontrado em abortos espontâneos. A hiperplasia trofoblástica é focal e menor em relação à mola completa. A atipia celular é pequena.

A diferenciação entre mola completa e mola parcial pode ser feita pela imunohistoquímica através da expressão do gene materno p57 tipo2. Este gene está ausente ou baixo na mola completa, enquanto apresenta-se elevado na mola parcial.

Mola invasiva

Mola invasiva é a MH em que os vilos hidrópicos invadem o miométrio ou vasos sanguíneos ou, mais raramente, sítios extra-uterinos. No útero, a mola invasiva é uma lesão hemorrágica e erosiva, estendendo-se desde a cavidade até o miométrio (Figuras 3A e 3B). A característica

microscópica da mola invasiva é a presença de vilosidade molar alongada com trofoblasto no miométrio. A proliferação trofoblástica e a atipia são variáveis e acompanham as vilosidades. A mola invasiva é seqüela de mola completa, e raramente, de mola parcial. Pacientes com mola invasiva podem ter resolução espontânea da doença, em cerca de 40% das vezes. O seguimento pontual com dosagem de β -hCG quantitativo define a evolução da mola invasiva: remissão espontânea ou NTG.

Coriocarcinoma

Coriocarcinoma é neoplasia epitelial maligna rapidamente invasiva e que metastatiza amplamente. É originário de qualquer tipo de gravidez (mola hidatiforme - 50% dos casos; aborto – 25%; gravidez normal – 22%; gravidez ectópica – 3%). A constituição celular do coriocarcinoma é dimórfica com presença de cito e sinciciotrofoblasto e não forma estrutura vilosa. O coriocarcinoma é lesão com marcada hemorragia e necrose central, e as células tumorais viáveis são circundadas, na interface, por tecido normal (Figuras 4A e 4B). Morfologicamente, assemelha-se ao trofoblasto primitivo no primeiro estágio de desenvolvimento da placenta e é caracterizado por camadas de células trofoblásticas invadindo e envolvendo vasos e tecidos. O coriocarcinoma não é associado a vilosidades e apresenta atipia celular considerável no trofoblasto, com núcleos grandes, pleomórficos, com figuras mitóticas anormais e configuração celular bizarra (Figuras 4C e 4D). Na imunohistoquímica do coriocarcinoma há positividade difusa para hCG das células do sinciotrofoblasto (Figura 4E). Outra característica do coriocarcinoma é a elevação persistente de β -hCG, em

decorrência da rápida replicação das células trofoblásticas. O valor de β -hCG pode duplicar ou triplicar em uma semana e está diretamente relacionado ao número de células tumorais viáveis, o que reforça a necessidade de otimização do tratamento desta neoplasia.

Coriocarcinoma e tumores de células germinativas

O coriocarcinoma gestacional deve ser diferenciado dos tumores de células germinativas, de origem não gestacional². Além de avaliação dos marcadores de células germinativas (alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionário, desidrogenase láctica), a análise molecular (PCR - *polymerase chain reaction*) é necessária para categorização correta da origem gestacional ou não gestacional do coriocarcinoma^{10,11}. O estudo de genética molecular utiliza tecido tumoral, sangue periférico da paciente e de seu companheiro, começando com a extração de DNA, seguida pela técnica da PCR. Os marcadores polimórficos de microsatélites por PCR e a análise automatizada, em estudo comparativo das três amostras de DNA (paciente, companheiro e tumor), confirmam presença ou ausência de genes paternos no tumor. A caracterização genética molecular da origem do coriocarcinoma tem importância no tratamento e prognóstico¹².

Tumor trofoblástico do sítio placentário

Tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) apresenta constituição celular monomórfica, o trofoblasto intermediário caracterizado por célula grande, poligonal e irregular. A necrose celular está usualmente ausente. Forma rara de NTG, apresenta características clínicas e terapêuticas diferenciadas, necessitando para seu diagnóstico de estudo imunohistoquímico de tecido tumoral. O TTSP apresenta positividade difusa para hPL (lactogênio placentário humano) e MEL-CAM (CD146) (anticorpo específico do trofoblasto intermediário), sendo fracamente positivo para hCG e PLAP (fosfatase alcalina placentária). Outra particularidade do TTSP são os valores baixos de β -hCG, devido à proliferação neoplásica de células do trofoblasto intermediário. Qualquer tipo de gravidez pode desenvolver TTSP, gravidez normal, aborto ou mola hidatiforme. Comparado com outras neoplasias trofoblásticas, o TTSP é menos responsivo à quimioterapia e a histerectomia é o tratamento de escolha.

Tumor trofoblástico epitelióide

O tumor trofoblástico epitelióide (TTE) é uma rara neoplasia e representa a mais nova categoria dentre as neoplasias trofoblásticas gestacionais, reportada inicialmente como múltiplos nódulos uterinos de trofoblasto intermediário¹³ ou ainda, como coriocarcinoma atípico¹⁴. A denominação tumor trofoblástico epitelióide (TTE) foi feita por Mazur e

Kurman em 1994¹⁵, sendo as suas características clinicopatológicas delineadas em 1998¹⁶. Cerca de 90 casos foram relatados na literatura (Pesquisa Medline – 1996 a 2006), geralmente em mulheres de idade reprodutiva, entre 15 e 48 anos, sendo raro na pós-menopausa¹⁷.

A apresentação clínica comum dos TTEs é sangramento vaginal irregular após algum tipo de gravidez, notadamente gravidez de termo, abortamento espontâneo e mola hidatiforme, embora presença de amenorréia tenha sido recentemente relatada¹⁸. Metástases, geralmente em pulmões, ocorrem em 25% dos casos. Existe elevação persistente de β -hCG (gonadotrofina coriônica humana – fração beta) em praticamente todos os casos de TTE, mas com valores baixos (< 2500 mUI/ml)^{16,18}.

Apesar de prognóstico favorável, evolução para óbito é observada em 10% das pacientes com TTE. O intervalo de tempo entre a gravidez precedente e a manifestação do tumor é variável, de 1 a 18 anos (média de 6,2)¹⁶.

O diagnóstico diferencial do TTE é feito entre coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e carcinoma de células escamosas, utilizando-se, além da avaliação clínica e ginecológica, o exame histopatológico e a imunohistoquímica. O estudo imunohistoquímico do TTE mostra imuno-expressão focal dos marcadores trofoblásticos hPL e hCG e positividade para *cytoqueratin 18*, antígeno epitelial de membrana (EMA), p63, PLAP e inibina-alfa e taxa de proliferação celular (Ki-67) $> 10\%$ ^{16,18}.

A confirmação da origem gestacional do TTE é conseguida através da análise genética molecular pela técnica PCR (*polimerase chain reaction*), descrita em 14 casos por Oldt et al. (2002)¹⁹. Mutações no oncogene K-ras, presentes em uma variedade de neoplasias humanas, não foram associadas com o desenvolvimento do TTE¹⁹.

Chama a atenção relatos sobre pacientes com associação de TTE com focos de TTSP ou de coriocarcinoma, em metade das vezes. Nestes casos, considera-se que os elementos trofoblásticos epitelióides levam à persistência de doença localmente invasiva e de resistência ao tratamento quimioterápico^{16,20}.

Devido às semelhanças no comportamento biológico entre TTSP e TTE, o tratamento primário do TTE deve ser cirurgia, sendo a quimioterapia considerada na falha do tratamento cirúrgico.

Sítio placentário exagerado

Sítio placentário exagerado é uma lesão benigna caracterizada pela infiltração exuberante do miométrio por trofoblasto intermediário do sítio de implantação da placenta. A distinção entre implantação normal e sítio placentário exagerado é arbitrário e não existe um critério estabelecido para quantificação. É considerado processo fisiológico que se resolve espontaneamente após parto ou curetagem de aborto e não carrega risco de desenvolvimento de NTG.

Nódulo do sítio placentário

Nódulo do sítio placentário é agregado circunscrito e hialinizado de trofoblasto intermediário embebido no estroma do útero ou colo uterino. É achado incidental nas curetagens uterinas, biópsias de colo uterino e histerectomias. Podem representar sítios não envolvidos de tecido placentário de gravidezes remotas. É alteração histológica benigna que pelo seu pequeno tamanho e delimitação pode ser removida completamente com cirurgia. Não existe progressão de nódulo do sítio placentário para NTG.

CLASSIFICAÇÃO ATUAL DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

A classificação da NTG foi denominada *Torre de Babel Trofoblástica* por Kohorn (1995)²¹, em decorrência dos vários sistemas de avaliação destas neoplasias, que impediam a comparação de resultados e a realização de *trials* clínicos randomizados, nos centros de referência.

Sistema de Estadiamento FIGO 2000

A Sociedade Internacional para o Estudo da Doença Trofoblástica (ISSTD), a Sociedade Internacional do Câncer Ginecológico

(IGCS) e a FIGO (*Committee on Gynecologic Oncology*) padronizaram o estadiamento da NTG, que foi aceito no ano 2000 e publicado no ano 2002²². Este novo estadiamento associa os estadios da FIGO ao sistema de escore de risco da OMS modificado (Tabela 2). O estadiamento da FIGO é feito de acordo com a distribuição anatômica da neoplasia: estadios I, II, III e IV. O sistema de escore de risco da OMS modificado utiliza fatores prognósticos para a resistência à quimioterapia. Um valor de 0, 1, 2 ou 4 é dado para cada fator de risco e a somatória desses valores classifica a paciente dentro dos grupos de baixo ou alto risco: o escore de 6 ou menos é doença de baixo risco, tratada com agente único de quimioterapia; o escore de 7 ou mais é doença de alto risco e necessita de quimioterapia combinada, uma vez que nestes casos, é alta a probabilidade de resistência à monoquimioterapia²³. Em adição, considera-se NTG de ultra-alto risco, pacientes com escore de risco de 12 ou mais^{24,25}. A diferenciação entre aquelas pacientes que apresentam um escore entre 7-11 (NTG de alto risco) daquelas com escore de 12 ou mais (NTG de ultra-alto risco) é importante pela diversidade dos resultados terapêuticos, entre esses dois grupos. Além disso, especialistas orientam que NTG de ultra-alto risco deve ser tratada com quimioterapia primária à base de platina, esquema EP/EMA melhor que EMA/CO^{26,27}.

A forma de registrar o estadiamento da NTG FIGO 2000 difere das outras neoplasias ginecológicas. O estadiamento anatômico é expresso em numeral Romano I, II, III, e IV, que é separado, por dois pontos, do valor total do escore de risco, representado em numeral Árábico. Por

exemplo, estadio II: 4. O estadiamento e o escore de risco são estabelecidos para cada paciente com NTG. Em resumo, NTG de baixo risco inclui os estadios I, II ou III: escore de risco 6 ou menos; NTG de alto risco é considerada nos estadios I, II ou III: escore de risco entre 7-11 ou estadio IV; e NTG de ultra-alto risco ocorre em estadios III ou IV: escore de risco 12 ou mais^{22,24,25}.

EXAMES PARA ESTADIAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Existe uma padronização de exames necessários para efetuar-se o estadiamento da NTG FIGO 2000⁷. A anamnese avalia os fatores de risco clínicos como idade, tipo de gestação antecedente e o intervalo de tempo, em meses, entre a gestação e o início do tratamento da neoplasia. O exame físico inclui a inspeção dos órgãos genitais externos e o exame especular, que pode surpreender nódulo violáceo ou escurecido, sangrante à manipulação. A dosagem de β -hCG quantitativo pré-tratamento é necessária para a pontuação do escore de risco e também para posterior controle do tratamento. Dentre os métodos de diagnóstico por imagem, são necessários para a classificação da NTG, a ultra-sonografia transvaginal com Doppler e a radiografia de tórax. A ultra-sonografia pélvica pode localizar lesões lacunares na parede uterina com padrão de hipervascularização. Tem importância, além da dopplervelocimetria das artérias uterinas, o mapeamento a cores do miométrio e da região pélvica

para identificar massa heterogênea hipervascular, com baixa resistência vascular ao Doppler. Na ultra-sonografia, também são observados os ovários pela possibilidade de policistose. A radiografia de tórax, quando positiva, é utilizada no estadiamento da NTG para a contagem do número de metástases pulmonares.

Não é rotina a investigação de metástases cerebrais e hepáticas, pelos métodos de imagem, para o estadiamento da NTG. A tomografia computadorizada (TC) do crânio e a ultra-sonografia ou TC do abdome são necessárias somente nos casos em que a radiografia de tórax é positiva para metástases. A justificativa é que as metástases pulmonares apresentam disseminação por via venosa e antecedem as cerebrais e hepáticas, que são metástases arteriais^{1,7}.

O papel da TC do tórax na avaliação da NTG é controverso. Relatos na literatura sugerem que pacientes com micrometástases, identificadas somente na TC de tórax, apresentam necessidade de múltiplas doses de quimioterapia ou risco aumentado de resistência ao tratamento de primeira linha, requerendo agentes adicionais de quimioterapia. No entanto, Gamer et al. (2004)²⁸ constataram que a TC de tórax isolada não é fator preditivo para o desfecho clínico da NTG. Em nosso serviço não é rotina a realização de TC de tórax para a avaliação da NTG. Realizamos este exame em casos selecionados: pacientes com NTG de alto risco ou no planejamento de cirurgia de pulmão ou de útero. Muitas vezes, nódulos localizados na radiografia, mostram distribuição difusa na TC de tórax, contra-indicando procedimento cirúrgico. Por exemplo, no ano de 2003,

atendemos uma paciente com neoplasia trofoblástica resistente à quimioterapia combinada. Ela apresentou, na radiografia de tórax, dois nódulos localizados no lobo superior esquerdo. Previamente à indicação de lobectomia pulmonar foi realizada a TC de tórax, que revelou mais que 10 nódulos, de distribuição randomizada, alguns com sinais de vaso nutrício. Desta forma, foi contra-indicada a cirurgia pulmonar coadjuvante.

O *pet-scan* (tomografia com emissão de pósitrons - ^{18}F -*fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) não tem papel definido no estadiamento da NTG. Chang et al. (2006)²⁹ realizaram estudo piloto com 14 pacientes e observaram benefícios do uso do *pet-scan* em 7 de 16 exames (43,8%). O *pet-scan* é potencialmente útil em pacientes selecionadas com NTG, pela precisão no mapeamento de metástases e na avaliação da extensão do tumor. Estudos com maior número de pacientes são necessários para estabelecer a utilidade do *pet-scan* em NTGs.

Feito o rastreamento das lesões trofoblásticas com base na avaliação clínica, laboratorial (dosagem de β -hCG) e por imagem, é estabelecido o estadiamento FIGO 2000, que indica tratamento individualizado. A verificação histológica da NTG não é necessária para o início da quimioterapia. Deve-se evitar curetagem uterina para retirada de amostras de tecido ou biópsias de lesões suspeitas pela possibilidade de complicações, em especial infecção e hemorragia profusa^{1,7}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da tendência atual de referir-se a MHs como doenças trofoblásticas gestacionais, e a NTGs como proliferação trofoblástica maligna, manifestada pela elevação persistente de β -hCG, os centros especializados tratam de doenças trofoblásticas em geral. Ademais, a Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Trofoblásticas (*ISSTD – International Society for the Study of Trophoblastic Diseases*) abrange ciência e compreensão sobre ambas, MHs e NTGs. De fato, o termo doenças trofoblásticas gestacionais inclui variedades benignas da doença (MHs) e formas malignas (NTGs). Do grupo de MHs participam mola completa, parcial e mola invasiva com resolução espontânea de β -hCG. Das NTGs participam pacientes com elevação persistente de β -hCG após esvaziamento de MH, ou com detecção de hCG após aborto ou gravidez normal, ou ainda, com exame anatomopatológico de coriocarcinoma, TTSP ou TTE. A avaliação das pacientes com NTG deve ser feita com base no sistema de estadiamento FIGO 2000, que determina tratamento apropriado de acordo com estadio e escore de risco. Considerando a opinião do Professor Kohorn²⁵, do *Yale Trophoblast Center* (EUA), este manuscrito sobre conceito e nomenclatura busca a uniformidade de relatos sobre as doenças trofoblásticas, vislumbrando a comparação de resultados e estudos colaborativos, entre centros especializados. De outra maneira, a *Torre de Babel Trofoblástica* continuará obscurecendo o entendimento das DTGs.

LEITURAS SUPLEMENTARES

1. ACOG Practice Bulletin nº 53, June 2004. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. ACOG Pract Bull 2004; 103: 1365-77.
 2. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol Clin North Am 2005; 32:661-84.
 3. Seckl MJ, Newlands ES. Management of gestational trophoblastic disease. In: Gershewson DM, Mc Guire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G, editors. Gynecologic cancer controversies in management. Philadelphia: Elsevier 2004. p. 555–73.
 4. Uberti EM, Diestel MC, Guimaraes FE, De Napoli G, Schmid H. Single-dose actinomycin D: Efficacy in the prophylaxis of postmolar gestational trophoblastic neoplasia in adolescents with high-risk hydatidiform mole. Gynecol Oncol 2006; *in press*.
 5. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70: 209-62.
-

6. Shih Ie-M, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman Robert J, editor. Blaustein' s Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag, Inc.; 2002. p. 1193-247.
 7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Trophoblastic disease. In: Benedet JL, Ngan HYS, Hacker NF, editors. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. 2nd ed. London: FIGO; 2003. p.119-42.
 8. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 73-7.
 9. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002; 47: 445-50.
 10. Pandian Z, Seckl MJ, Smith R, Lees DA. Gestational choriocarcinoma: an unusual presentation with response to gemcitabine and surgery. *BJOG* 2004; 111: 382-4.
 11. Maestá I, Michelin OC, Traiman P, Hokama P, Rudge MVC. Primary non-gestational choriocarcinoma of the uterine cervix: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 146-50.
-

12. Newlands ES. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 905-23.
 13. Silva EG, Tornos C, Lage J, Ordonez NG, Morris M, Kavanagh J. Multiple nodules of intermediate trophoblast following hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 324-32.
 14. Mazur MT. Metastatic gestational choriocarcinoma. Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer* 1989;63:1370-7.
 15. Mazur M, Kurman R. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman R, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag, 1994.
 16. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1393–403.
 17. Coulson LE, Kong CS, Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1558–62.
 18. Fadare O, Parkash V, Carcangiu ML, Hui P. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement. *Mod Pathol* 2006; 19: 75-82.
-

19. Oldt RJ, Kurman RJ, Shih IeM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002; 161: 1033-7.
 20. Knox S, Brooks SE, Wong-You-Cheong J, Ioffe O, Meisenberg B, Goldstein DP. Choriocarcinoma and epithelial trophoblastic tumor: successful treatment of relapse with hysterectomy and high-dose chemotherapy with peripheral stem cell support: a case report. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 204-8.
 21. Kohorn EI. The trophoblastic tower of Babel: classification systems for metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 280-8.
 22. 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.
 23. Ngan HYS. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 202-5.
 24. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E et al. Workshop report: combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for trophoblastic neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 84-88.
-

25. Kohorn E. EMA-EP Regimen, as first line multiple agent chemotherapy in high risk GTD patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 676.
 26. Osborne R, Covens A, Mirchandani D, Gerulath A, Osborne R, Covens A et al. Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. *J Reprod Med* 2004; 49: 655-61.
 27. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, Behtash N, Moosavi AZ. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 360-5.
 28. Gamer EI, Garret A, Goldstein DP, Berkowitz RS. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2004; 49: 411-4.
 29. Chang TC, Yen TC, Li YT, Wu YC, Chang YC, Ng KK et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 156-63.
-

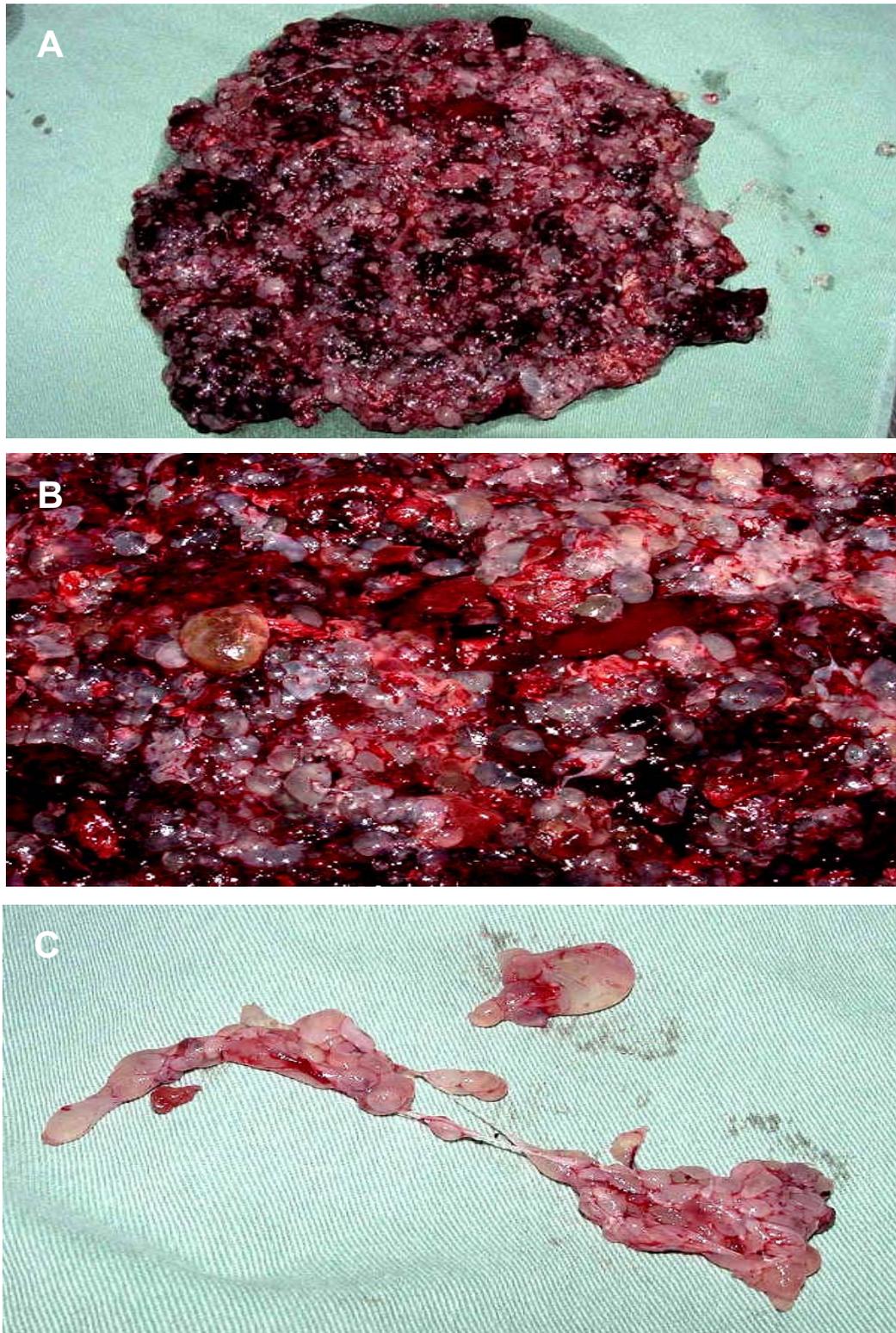


Figura 1. Mola hidatiforme completa. Macroscopia (A) tecido molar retirado na aspiração uterina; (B) detalhe das vesículas com coágulos sanguíneos entremeio; (C) rede de fibrina interligando as vesículas.

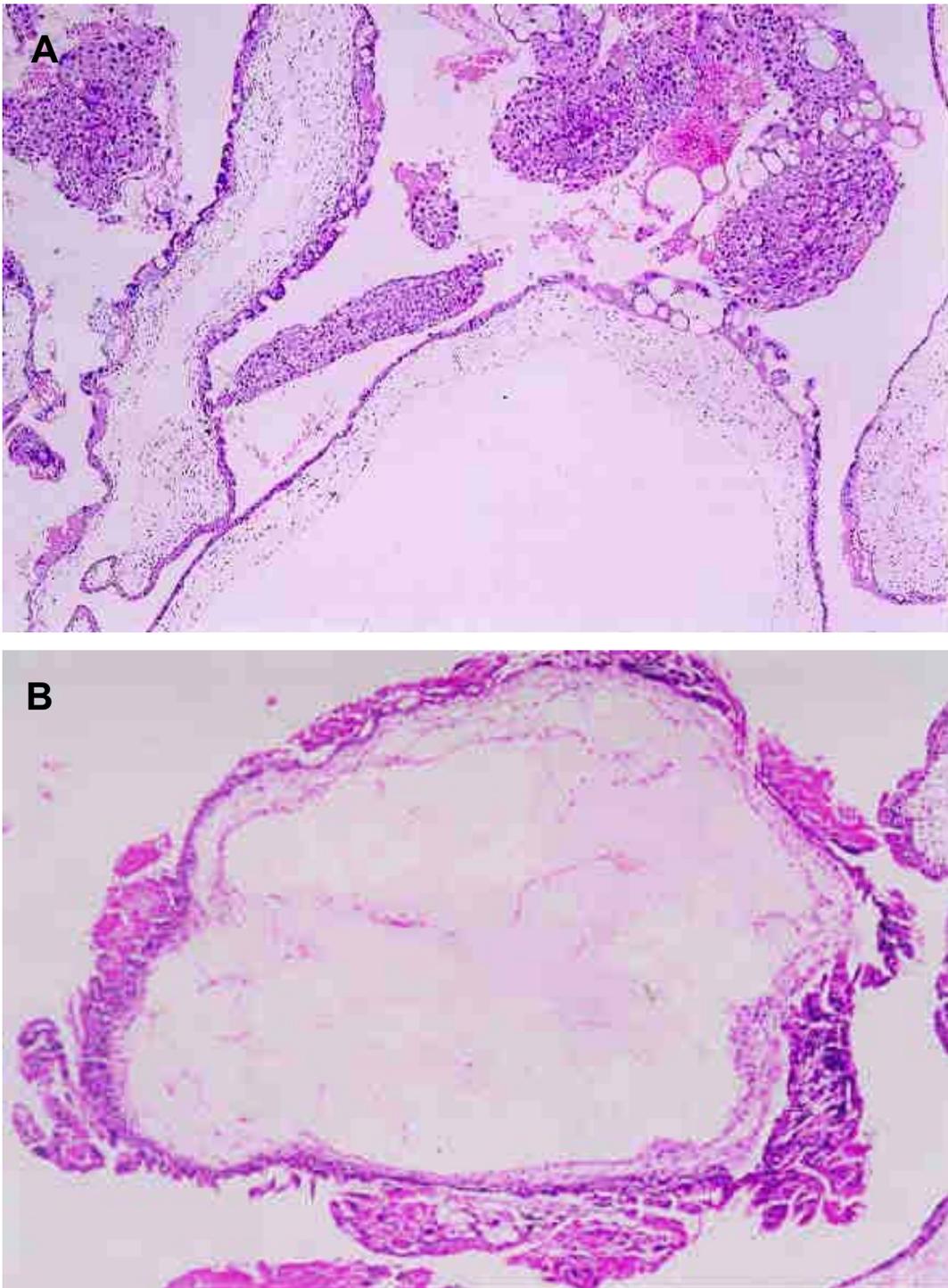


Figura 2. Mola hidatiforme completa. Histologia (A) vilosidades aumentadas com edema acentuado, formação de cisternas e proliferação trofoblástica exuberante; (B) grande vilosidade hidrópica avascular com áreas de hiperplasia trofoblástica circunferencial.

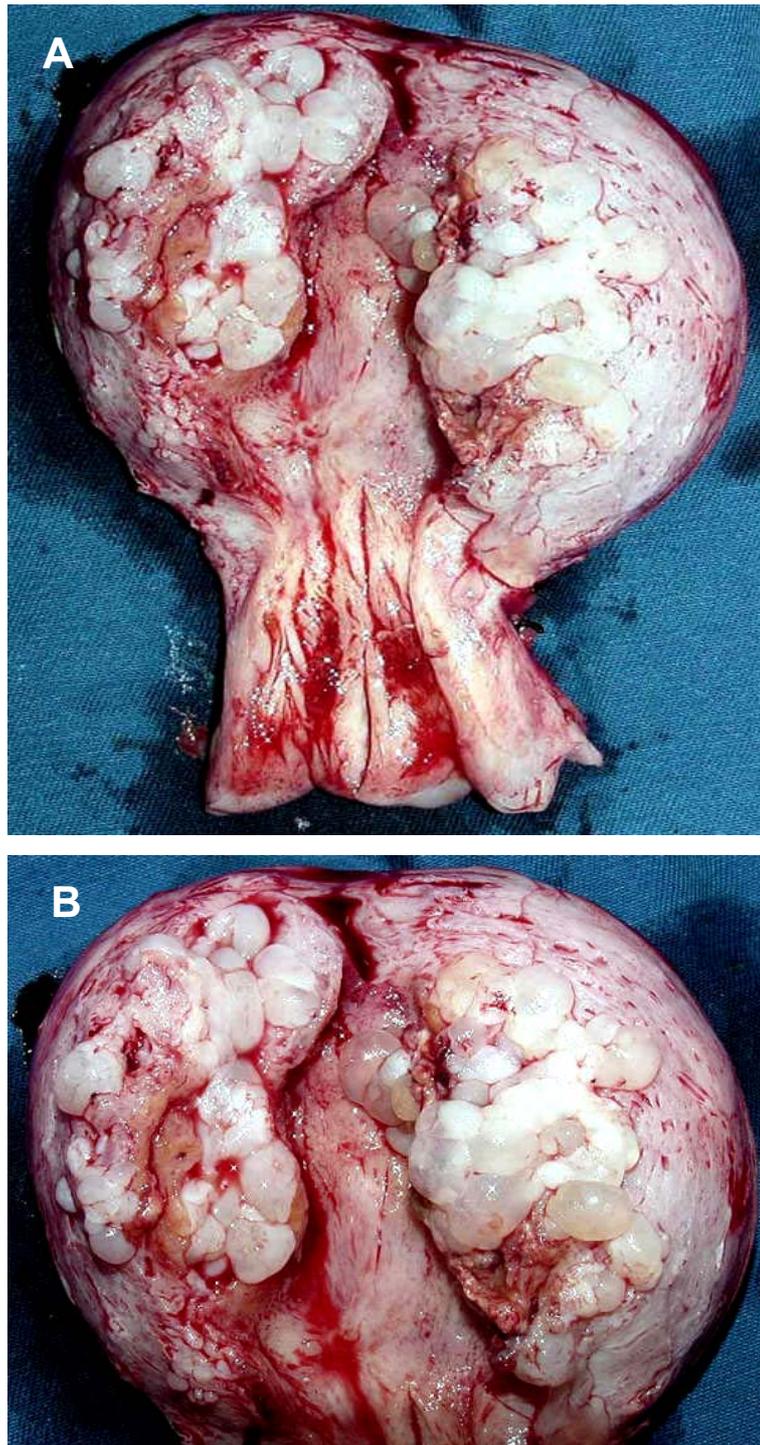


Figura 3 - Mola invasiva. (A) peça cirúrgica de histerectomia: vesículas na parede uterina, próximas a serosa; (B) detalhe das vesículas infiltradas no miométrio.

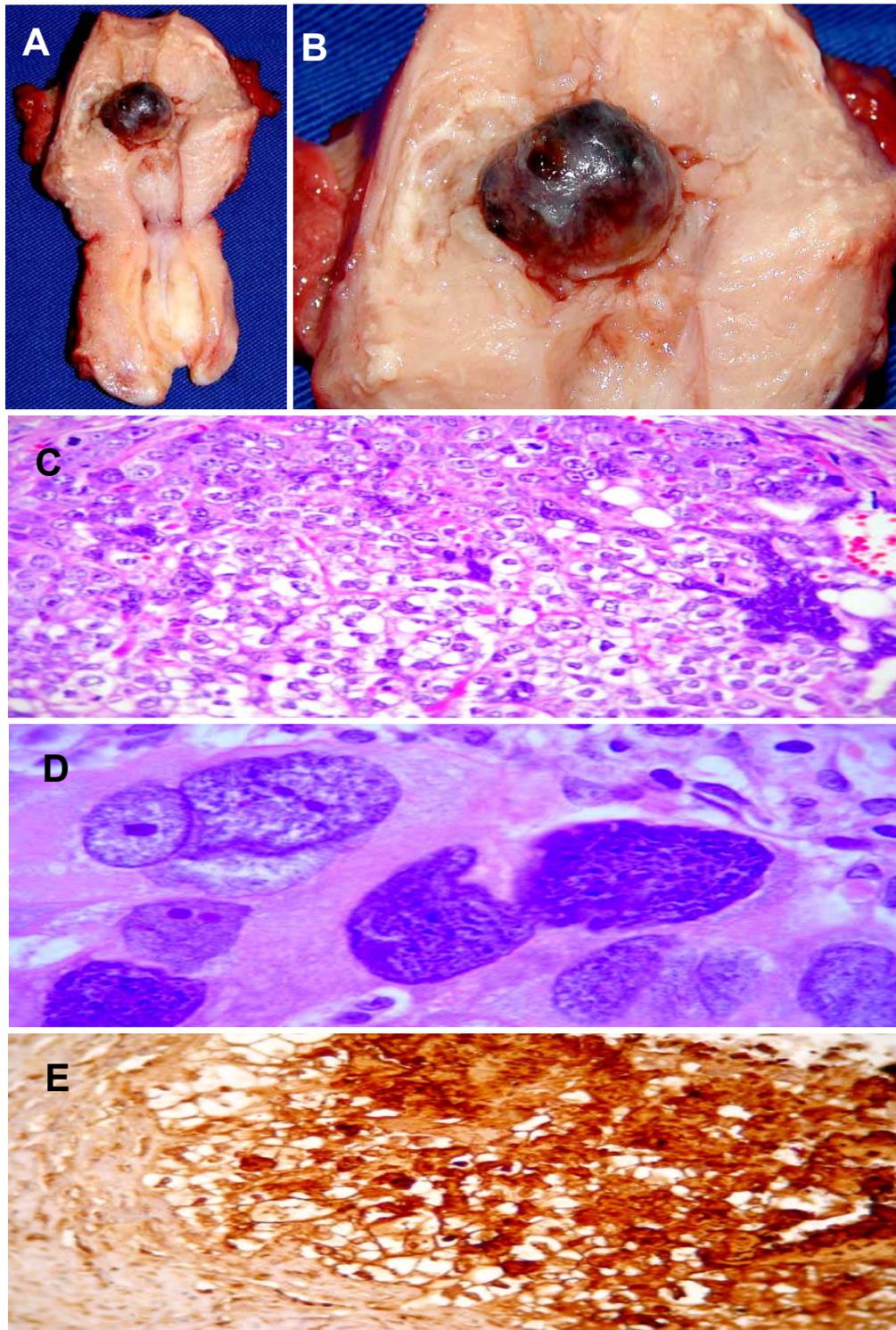


Figura 4. Coriocarcinoma. (A) macroscopia de útero com nódulo intramural circunscrito de 2 cm e cor escura na parede fúndica anterior, que não envolve o endométrio; (B) fotografia com foco em nódulo; (C) corte histológico do nódulo uterino revelando células atípicas de citio e sinciotrofoblasto; (D) célula de sinciotrofoblasto com núcleos bizarros; (E) imunohistoquímica: células de citio e sinciotrofoblasto fortemente positivas para hCG.

Tabela 1 - Classificação modificada da doença trofoblástica gestacional*.

LESÕES MOLARES
Molas Hidatiformes
Completa
Parcial
Mola invasiva
LESÕES NÃO MOLARES
Coriocarcinoma
Tumor trofoblástico do sítio placentário
Tumor trofoblástico epitelióide
Tumores trofoblásticos diversos
Sítio placentário exagerado
Nódulo do sítio placentário

*Referência: Shih Ie-M, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman Robert J, editor. Blaustein' s Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag, Inc.; 2002. p. 1193-1247.

Tabela 2 - NTG - Sistema de Estadiamento FIGO 2000

Estadiamento				
Estádio I	Doença restrita ao corpo do útero			
Estadio II	NTG em pelves, 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*	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
β-hCG (mUI/ml) pré-tratamento NTG	<10 ³	10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Maior tumor (cm), incluindo útero	–	3 - 4cm	≥ 5cm	–
Sítio de metástases	–	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases	–	1 – 4	5 – 8	> 8
Falha quimioterapia	–		Agente único	2 ou mais agentes

*Escore 6 ou menos = baixo risco; entre 7-11 = alto risco; 12 ou mais = ultra-alto risco; NTG – neoplasia trofoblástica gestacional; β-hCG – gonadotrofina coriônica humana – fração beta.

Capítulo II

Identificação precoce de neoplasia trofoblástica pós-molar pela curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana

Resumo

Objetivo: avaliar a utilidade da curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) no diagnóstico de neoplasia trofoblástica pós-molar (NTG). **Metodologia:** Foi construída curva de regressão normal considerando-se a média e o limite superior de confiança a 95% dos valores quinzenais de β -hCG sérico de 80 pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) e remissão espontânea. Nesta curva de regressão normal foram identificados o primeiro valor de β -hCG acima do limite superior de confiança a 95% das 25 pacientes com MHC e evolução para NTG. Curvas individuais das 105 pacientes foram estabelecidas e analisadas sobre a curva de regressão normal, verificando-se o comportamento destas curvas. Os valores de β -hCG que excederam o limite superior da curva normal foram considerados anormais. **Resultados:** As 25 pacientes que desenvolveram NTG pós-molar tiveram desvio da curva de regressão normal de β -hCG em $3,84 \pm 2,57$ semanas, enquanto platô ou ascensão ocorreu em $8,40 \pm 2,94$ semanas, pós-esvaziamento uterino, com diferença significativa ($p < 0,001$). Do total de 25 pacientes com MHC e evolução para NTG, 20 (80%) apresentaram valores de β -hCG acima do limite superior da curva de regressão normal dentro de quatro semanas, pós-esvaziamento uterino, enquanto nenhuma apresentou platô ou ascensão. Em seis semanas pós-esvaziamento uterino, 23 pacientes com NTG (92%) apresentaram valores

anormais, acima do limite superior da curva de regressão normal, enquanto somente 11 (44%) mostraram evolução com platô ou ascensão. Houve diferença no comportamento das curvas individuais dos dois grupos quando analisadas sobre a curva de regressão normal. **Conclusões:** A identificação de pacientes com MHC e evolução para NTG é mais rápida através da curva de regressão normal de β -hCG, comparada ao platô ou ascensão. A curva de regressão normal de β -hCG é útil no diagnóstico precoce de NTG pós-molar.

Abstract

Objective: To evaluate the usefulness of the normal β -human chorionic gonadotrophin (β -hCG) regression curve in the diagnosis of post-molar trophoblastic neoplasia (PMTN). **Methods:** The normal regression curve was constructed by taking into account the mean and the 95% confidence limit of the bi-weekly values of serum β -hCG from 80 patients with uneventful complete hydatidiform mole. In this normal regression curve, the first β -hCG value over the 95% confidence upper limit of the 25 patients with complete hidatidiform mole (CHM) and the development to PMTN were identified. Individual curves of the 105 patients were established and analyzed over the normal regression curve, and the behavior of such curves was analyzed. The β -hCG values exceeding the upper limit of the normal curve were regarded as abnormal. **Results:** The 25 patients who developed PMTN showed a deviance in the β -hCG normal regression curve in 3.84 ± 2.57 weeks while the plateau or increase occurred in 8.40 ± 2.94 weeks after evacuation with a significant difference ($p < 0.001$). Of the total of 25 patients with CHM and development to PMTN, 20 (80%) showed β -hCG values over the normal regression curve upper limit within four weeks postevacuation while none showed a plateau or increase. In six weeks post-uterine emptying, 23 patients with PMTN (92%) showed abnormal values over the normal regression curve upper limit while only 11 (44%) showed development with a

plateau or increase. A difference was noted in the behavior of individual curves in the two groups when they were analyzed over the normal regression curve. **Conclusions:** The identification of patients with CHM and development to PMTN is quicker when using the β -hCG normal regression curve as compared to the plateau or increase. The β -hCG normal regression curve is useful in the early diagnosis of post-molar NTG.

Introdução

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) constitui um grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico, cujo marcador biológico-hormonal é a gonadotrofina coriônica humana (hCG)^{1,2}. A doença trofoblástica ocorre pela falha dos mecanismos de controle da proliferação e da invasão trofoblástica; as células trofoblásticas escapam da vigilância imunológica, desenvolvem-se anormalmente e invadem órgãos e tecidos do organismo materno^{3,4}.

A Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) é a forma maligna da doença, 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 das pacientes. Ainda que a gravidez molar seja o antecedente mais freqüentemente encontrado em pacientes com NTG, a gravidez a termo, o abortamento e a gravidez ectópica também dão origem a esta moléstia⁵.

A medida seriada de β -hCG (gonadotrofina coriônica humana - fração beta) é o parâmetro mais efetivo de avaliação da evolução clínica da DTG, sendo utilizada no seguimento pós-molar^{5,6}. O β -hCG sérico monitoriza a ação do tecido trofoblástico residual após o esvaziamento uterino e auxilia na detecção precoce da NTG. A identificação de aumento

ou platô do valor de β -hCG sérico indica doença persistente, com necessidade de tratamento adicional, a quimioterapia^{7,8,9,10}.

Na literatura, vários critérios determinam a indicação de quimioterapia com base na dosagem seriada de β -hCG. Em 2000, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico de NTG, internacionalmente aceitos: platô do valor de β -hCG sérico em três semanas de seguimento ou mais; ascensão de mais de 10% do valor de β -hCG, em duas semanas de seguimento ou mais; persistência de β -hCG sérico detectável por seis meses ou mais, após o esvaziamento uterino e diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

Além dos critérios estabelecidos pela FIGO, alguns autores utilizam a curva de regressão normal de β -hCG para identificação precoce de NTG pós-molar, de acordo com valores seriados de β -hCG. Em 1981, Schlaerth et al.¹¹ construíram uma curva de regressão normal de β -hCG, considerando a média e o limite superior de confiança a 95% dos valores semanais de β -hCG sérico de pacientes com mola hidatiforme e remissão espontânea. Houve diferença significativa, quando comparadas as curvas de regressão de β -hCG das pacientes que evoluíram para NTG pós-molar com a curva de regressão normal de β -hCG, das pacientes com mola e remissão espontânea.

Yedema et al.¹² também estabeleceram uma curva de regressão normal de β -hCG, sugerindo que pacientes com valores anormais de β -hCG, ou seja, acima do limite superior da curva normal, apresentam maior risco de desenvolver NTG. Entre as pacientes que desenvolveram

NTG pós-molar, 92% foram identificadas através da curva de regressão normal, construída a partir dos dados de pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) e remissão espontânea. Em decorrência deste estudo, a *Dutch Society for Obstetrics and Gynecology*, da Holanda, incluiu para o diagnóstico de NTG pós-molar, em adição ao platô ou ascensão¹³, pelo menos um valor de β -hCG excedendo o limite superior da curva de regressão normal de β -hCG⁹.

Shigematsu et al.¹⁴ avaliaram a utilidade da curva de regressão normal do β -hCG em relação à acurácia diagnóstica para NTG pós- molar. Estabeleceram uma curva de regressão normal com limite superior de confiança a 95%, utilizando valores de β -hCG semanais de pacientes com mola e remissão espontânea. A comparação da curva individual de β -hCG de pacientes com mola hidatiforme e evolução para NTG mostrou que os valores de β -hCG destas pacientes excederam o limite superior da curva normal em $5,04 \pm 3,85$ semanas, enquanto platô ou ascensão foi definido em $7,11 \pm 3,28$ semanas. Os autores concluíram que a curva de regressão normal de β -hCG foi útil na discriminação entre NTG pós-molar e MHC com remissão espontânea, sendo mais precisa e precoce que a identificação com base no platô ou ascensão.

Matsui et al.⁷ avaliaram três critérios para indicar quimioterapia em pacientes com NTG pós-molar: a curva de regressão normal de β -hCG do próprio serviço, a curva de regressão normal estabelecida pela Sociedade Japonesa de Ginecologia e Obstetrícia (SJGO) e a presença de platô ou ascensão¹³. Com base nestes critérios, do total de pacientes com mola e remissão espontânea, 3,5% teriam o diagnóstico de

NTG utilizando os parâmetros da SJGO ou da FIGO e receberiam quimioterapia desnecessária. Estes autores consideraram que a curva de regressão normal de β -hCG estabelecida no serviço é mais seletiva, permitindo uma espera maior antes do início da quimioterapia. Assim, a curva de regressão normal de β -hCG própria do serviço seria um critério mais específico em relação aos parâmetros da SJGO e FIGO.

O Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu – UNESP (CDT-Botucatu) estabeleceu uma curva de regressão normal, construída a partir dos valores de β -hCG de pacientes com MHC e remissão espontânea. A análise comparativa da curva de regressão normal com a curva de pacientes que tiveram NTG pós-molar mostrou desvio precoce dos valores de β -hCG, entre a quarta e sexta semana pós-esvaziamento molar ¹⁵. A partir deste estudo, o CDT-Botucatu utiliza para o diagnóstico de NTG pós-molar, a curva de regressão normal de β -hCG do próprio serviço, associada aos critérios platô e ascensão ¹³.

O objetivo geral deste estudo é avaliar a utilidade da curva de regressão normal de β -hCG do CDT-Botucatu no diagnóstico de NTG pós-molar. Os objetivos específicos compreendem restabelecer a curva de regressão normal de β -hCG no CDT-Botucatu; identificar o primeiro valor de β -hCG acima da curva normal de pacientes com NTG, confrontando-o com os critérios platô e ascensão; comparar a curva de regressão normal de β -hCG com a curva de regressão das pacientes com NTG; e investigar o comportamento das curvas individuais de β -hCG, pós-esvaziamento uterino, em relação a curva normal, nos dois grupos (remissão espontânea e NTG).

Pacientes e Métodos

DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado estudo longitudinal que utilizou o banco de dados do CDT-Botucatu. O CDT-Botucatu foi implantado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HC-FMB), em 1990, para assistência às pacientes com DTG, servindo de referência para outros serviços de saúde.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

PACIENTES

Entre Janeiro de 1990 e dezembro de 2005, 120 pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) foram encaminhadas ao CDT-Botucatu, antes do esvaziamento uterino, para tratamento e acompanhamento. Na admissão das pacientes foram registrados os seguintes dados: idade (anos); número de gestações anteriores; idade gestacional no momento do diagnóstico estratificada em três faixas: < 10 semanas, entre 11 e 15 semanas e entre 16 e 22 semanas; e valor do

β -hCG quantitativo pré-esvaziamento uterino. O diagnóstico de MHC foi feito com base no achado macroscópico do material retirado no esvaziamento uterino e no exame anatomopatológico.

Após o esvaziamento uterino, as pacientes realizaram seguimento pós-molar com dosagens quinzenais de β -hCG até alcançar a normalização (< 5,0 mUI/ml), seguidas de dosagens mensais por seis ou 12 meses, de acordo com a necessidade de quimioterapia. Durante o período de acompanhamento todas as pacientes receberam contraceptivo hormonal oral de baixa dosagem.

Das 120 pacientes, 15 foram excluídas do estudo por apresentarem menos de seis meses de seguimento (12), por terem engravidado durante o seguimento (1) ou por terem realizado histerectomia (2).

CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS

As pacientes com MHC foram classificadas em dois grupos, com base nos valores subseqüentes de β -hCG: remissão espontânea ou NTG. Foi considerada remissão espontânea da MHC quando se constataram três dosagens consecutivas normais de β -hCG (< 5mUI/ml). O tempo para alcançar a remissão foi observado em semanas pós-esvaziamento uterino. Do total de 105 pacientes, 80 (68,8%) apresentaram

normalização do β -hCG sem tratamento adicional. Essas pacientes foram identificadas como MHC e remissão espontânea.

Evolução da MHC para NTG foi diagnosticada por alteração da regressão do β -hCG, após o esvaziamento uterino, quando se constatou platô dos valores de β -hCG por três semanas ou mais ou ascensão de seus títulos, de pelo menos 10%, por duas semanas ou mais ¹³. De acordo com esses critérios, 25 pacientes (31,2%) com MHC tiveram NTG pós-molar e necessitaram de quimioterapia.

Antes do início da quimioterapia as pacientes foram avaliadas por exame físico completo, radiografia de tórax, ultra-sonografia pélvica com Doppler e exames laboratoriais (hemograma, função renal, hepática e β -hCG). Estes exames rastrearam e classificaram as pacientes com NTG, pré-quimioterapia. No período do estudo todas as pacientes apresentaram NTG de baixo risco (escore de risco 6 ou menos) ¹³ e foram tratadas com monoquimioterapia. Após a normalização de β -hCG foi realizado acompanhamento com dosagens mensais de β -hCG, durante o período de pelo menos um ano.

IMUNOENSAIO

Os valores de β -hCG foram mensurados usando o método imunoenensaio enzimático de micropartículas (MEIA), analisado pelo equipamento AxSYM[®] system do laboratório Abbott (*Abbott Laboratories* ,

Abbott Park, IL). Este método padronizado conforme a Organização Mundial de Saúde (*Third International Standard 75/537*), faz a determinação quantitativa da gonadotrofina coriônica humana e suas formas moleculares (hCG intacta, hCG hiperglicosilada, hCG clivada, subunidade beta livre) ¹⁶. É imunoensaio enzimático que utiliza anticorpos monoclonais, ligados a micropartículas de látex, contra a cadeia beta da gonadotrofina coriônica. Após a incubação desses anticorpos com soro da paciente, adiciona-se anticorpo policlonal, marcado com enzima fosfatase alcalina, dirigido contra a molécula intacta hCG, formando um complexo antígeno–anticorpo (reação tipo sanduíche). Na etapa final adiciona-se o substrato enzimático (MUP-4 metilumbeliferil), o qual sofre ação da enzima e se torna fluorescente (MUMetilumbeliferone). A taxa de fluorescência emitida é medida por um imunoanalisador automatizado (Axsym[®] system). A referência de normalidade é o valor menor que 5,0 mUI/ml (*cutoff*). Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório de Sorologia do HC-FMB.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi criado no programa computacional SPSS/Windows[®] versão 12.0. Os testes de Mann-Whitney, Wilcoxon e do Qui-quadrado foram utilizados para verificação de diferenças na amostra (idade da paciente, MHC na primeira gravidez, idade gestacional no

diagnóstico e valor do β -hCG quantitativo pré-esvaziamento uterino), nos grupos MHC com remissão espontânea e MHC com evolução para NTG.

Uma curva de regressão normal foi construída com valores de β -hCG representados em escala logarítmica, considerando-se a média e o limite superior do intervalo de confiança a 95% dos valores quinzenais de β -hCG sérico de 80 pacientes com MHC e remissão espontânea. Para sua construção utilizou-se, no eixo x, o tempo zero (pré-esvaziamento) e o tempo em intervalos quinzenais (pós-esvaziamento) e, no eixo y os valores do β -hCG (mUI/ml). Sobre a curva de regressão normal foram colocados o primeiro valor de β -hCG acima do limite superior do intervalo de confiança a 95%, das 25 pacientes com NTG. Neste estudo, os valores de β -hCG que excederam o limite superior da curva normal foram considerados anormais.

Uma curva, considerando a média e o intervalo de confiança a 95%, dos valores quinzenais de β -hCG de 25 pacientes com MHC e evolução para NTG foi estabelecida e analisada sobre a curva de regressão normal, nas semanas 2 a 20 após o esvaziamento uterino.

As curvas de regressão de β -hCG individuais de todas as pacientes com MHC, tanto com remissão espontânea quanto com evolução para NTG, foram estabelecidas e analisadas sobre a curva de regressão normal de β -hCG.

Para os testes utilizados foi adotado o nível de significância estatística de 5%.

Resultados

As pacientes com MHC e remissão espontânea apresentaram média de idade de 22 ± 7 anos e aquelas com MHC e NTG, 24 ± 7 anos ($p=0,09$, teste *Mann-Whitney*). A proporção da MHC na primeira gravidez foi alta nos dois grupos de pacientes, sendo de 52,5% no grupo com remissão espontânea e 36% naquele com evolução para NTG ($p=0,22$, teste Qui-quadrado). A maioria das pacientes teve diagnóstico de MHC entre 11 e 15 semanas, tanto no grupo com remissão espontânea (55%) como naquele com NTG (48%) ($p=0,70$, teste Qui-quadrado). Acima de 15 semanas foi diagnosticada MHC em 38,8% das pacientes com remissão espontânea e em 40% daquelas com NTG ($p=0,74$). Abaixo de 10 semanas, 11,3% das pacientes com remissão e 12% daquelas com NTG tiveram diagnóstico de MHC ($p=0,91$). A concentração sérica média de β -hCG, pré-esvaziamento uterino, nas pacientes com MHC e remissão espontânea foi de 292.850,5 mUI/ml, enquanto naquelas com NTG foi de 652.117,9 mUI/ml, havendo diferença significativa entre os grupos ($p<0,001$, teste *Mann-Whitney*).

O tempo necessário para alcançar a normalização dos valores de β -hCG, após o esvaziamento uterino, nas pacientes com MHC e remissão espontânea é mostrado na Tabela 1. Em 16 semanas de seguimento pós-molar, 90% das pacientes apresentaram valor normal de β -hCG ($<5,0$ mUI/ml) e até a vigésima semana todas as pacientes alcançaram a remissão.

Na Tabela 2 estão a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança a 95% dos valores quinzenais de β -hCG, pós-esvaziamento uterino, do grupo MHC e remissão espontânea. A curva de regressão normal de β -hCG, com a média e o limite superior do intervalo de confiança a 95% está ilustrada na Figura 1. Os valores de β -hCG obedecem a um padrão exponencial decrescente nas pacientes com MHC e remissão espontânea. Nesta curva de regressão normal é colocado o primeiro valor de β -hCG que excedeu o limite superior do intervalo de confiança a 95%, das pacientes com MHC e evolução para NTG (Figura 1).

A Tabela 3 apresenta o número de semanas, pós-esvaziamento uterino, em que o primeiro valor de β -hCG excedeu a curva normal comparado ao número de semanas que exibiu platô ou ascensão, no grupo de pacientes com NTG. As pacientes que desenvolveram NTG tiveram desvio da curva normal de β -hCG em $3,84 \pm 2,57$ semanas, enquanto platô ou ascensão ocorreu em $8,40 \pm 2,94$ semanas, pós-esvaziamento uterino, com diferença significativa ($p < 0,001$, teste de Wilcoxon).

Na quarta semana pós-esvaziamento uterino, os valores de β -hCG foram superiores ao intervalo de confiança a 95% em 80% das pacientes com NTG, não se verificando platô ou ascensão. Em seis semanas pós-esvaziamento uterino, 92% das pacientes com NTG apresentaram valores anormais, acima do intervalo de confiança a 95% e apenas 44% mostraram platô ou ascensão.

A comparação entre a curva de regressão normal de β -hCG (remissão espontânea) e a curva das pacientes com NTG mostra que, na segunda semana, pós-esvaziamento uterino, os intervalos de confiança a 95% coincidem. Entretanto, o grupo com NTG mostra um desvio dos valores de β -hCG, acima do limite superior da curva normal, na quarta e sexta semanas, pós-esvaziamento uterino, com diferença significativa entre os grupos remissão espontânea e NTG (Figura 2).

Entre os dois grupos, remissão espontânea e NTG, verificou-se diferença no comportamento das curvas individuais de β -hCG quando analisadas sobre a curva de regressão normal. No grupo com NTG, todas as pacientes ultrapassaram o limite superior da curva normal, com valor seguinte de β -hCG inalterado ou em elevação, e mantiveram valores anormais até o início da quimioterapia. No grupo com remissão espontânea, apenas 8,7% das pacientes apresentaram β -hCG acima do limite superior do intervalo de confiança a 95%, com valor imediato de β -hCG em declínio superior a 10%, atingindo a normalização do marcador tumoral sem quimioterapia.

As pacientes com NTG iniciaram quimioterapia em média com $8,12 \pm 4,90$ semanas pós-esvaziamento uterino e todas obtiveram resposta completa. A normalização de β -hCG ocorreu, em média, em $20,6 \pm 6,4$ semanas pós-esvaziamento uterino. O acompanhamento, durante pelo menos um ano, depois de alcançada a remissão, não mostrou recidiva da doença em nenhuma paciente.

Discussão

No presente estudo foi restabelecida uma curva de regressão normal de β -hCG de pacientes com MHC e remissão espontânea. Também foi construída uma curva de regressão de β -hCG de pacientes com MHC e evolução para NTG, que foi comparada àquela das pacientes com remissão espontânea.

A dosagem seriada de β -hCG quantitativo é o parâmetro mais importante para a determinação da evolução clínica da MHC, remissão espontânea ou evolução para NTG. Os títulos de β -hCG são mensurados semanalmente^{13,17,18} ou quinzenalmente^{15,5,18} até a normalização por três dosagens consecutivas, seguidos de avaliação mensal durante 6 a 12 meses^{1,18}. Neste estudo, a maioria das pacientes com MHC e remissão espontânea alcançou a normalização de β -hCG (< 5 mUI/ml) dentro de 16 semanas, o que também foi observado por outros autores⁷.

No ano 2000 foram estabelecidos os critérios diagnósticos para NTG pós-molar pelo Comitê Oncológico da FIGO^{13,2}. Wolfberg et al.¹⁰ do *New England Trophoblastic Disease Center* (EUA), observaram 0,2% de elevação de β -hCG em pacientes com MHC que tiveram remissão espontânea. Os autores concluíram que, o risco de desenvolver NTG pós-molar, depois de alcançada a normalização de β -hCG, é próximo de zero.

Vários especialistas utilizam a curva de regressão normal de β -hCG após o esvaziamento uterino para identificar pacientes com NTG pós-

molar e otimizar o início da quimioterapia^{11,12,7,8}. No Brasil, poucos centros de referência fazem uso da curva de regressão normal para o diagnóstico de NTG pós-molar. Maestá et al.¹⁵ utilizam a curva estabelecida no próprio serviço e Uberti et al.¹⁹ consideram a curva proposta por Schlaerth et al.¹¹.

Na maior parte dos centros de tratamento de doenças trofoblásticas existe dificuldade em se proporcionar um seguimento pós-molar pontual, rigoroso e sistemático, devido a vários fatores como adversidades socioeconômicas e relutância da paciente em compreender a doença e aderir às consultas regulares^{20,21,18}. A curva de regressão normal de β -hCG pode auxiliar na decisão do intervalo de tempo de seguimento de cada paciente, além de permitir o reconhecimento precoce de NTG pós-molar e a quimioterapia em tempo hábil^{22,12,7,8}.

Neste estudo, foi estabelecida uma curva de regressão de β -hCG das pacientes com diagnóstico de MHC que alcançaram remissão espontânea. Com base nesta curva normal foi verificado se as pacientes com MHC e evolução para NTG podem ser identificadas precisamente, analisando-se o primeiro valor anormal de β -hCG sobre a curva normal e comparando-o com o momento em que exibiu platô ou ascensão. As pacientes que tiveram NTG apresentaram desvio precoce do valor de β -hCG, acima do limite superior da curva normal, antes do diagnóstico considerando platô ou ascensão. O primeiro valor de β -hCG acima da curva normal foi observado em metade do tempo em que verificou-se platô ou ascensão.

Após quatro semanas do esvaziamento uterino, 76% das pacientes com NTG apresentaram valor de β -hCG acima da curva normal e, no mesmo momento, nenhuma mostrou platô ou ascensão. Em 88% das pacientes com NTG, o primeiro valor anormal de β -hCG foi observado em seis semanas, enquanto apenas em 44% verificou-se platô ou ascensão. Este fato mostra a utilidade da curva de regressão normal no diagnóstico precoce de NTG, promovendo a detecção mais rápida de seqüela maligna da MHC e indicando tratamento imediato.

Behtash et al.⁸ identificaram NTG pós-molar utilizando a curva de regressão normal de β -hCG em comparação aos critérios platô ou ascensão, definidos pela FIGO¹³. Observaram que o tempo médio, pós-esvaziamento uterino, em que as pacientes com NTG apresentaram valores de β -hCG acima do limite superior da curva normal foi significativamente menor comparado a platô ou ascensão.

Trommel et al.⁹ utilizam para o diagnóstico de NTG pós-molar, além do platô ou ascensão¹³, pelo menos um valor de β -hCG acima do limite superior da curva normal. Essa condição adicional é justificada por duas razões: a NTG definida pela curva de regressão normal é diagnosticada duas semanas antes que a observação de platô ou ascensão, e o uso da curva de regressão normal evita a quimioterapia desnecessária.

No presente estudo, a comparação entre a curva de regressão normal de β -hCG e a curva de pacientes com NTG identificou precocemente o grupo de pacientes que necessitaram de quimioterapia para alcançar a remissão, na quarta e sexta semanas pós-esvaziamento uterino.

Outros estudos também observaram um desvio precoce da curva de regressão normal de β -hCG, em torno de quatro a seis semanas, após o esvaziamento uterino, em pacientes que desenvolveram NTG^{11,12,14,15}. Após o esvaziamento uterino de MHC, a quarta e sexta semanas são importantes para definir as evoluções opostas da doença – remissão espontânea e NTG pós-molar.

A análise das curvas individuais de β -hCG sobre a curva de regressão normal, das pacientes com remissão espontânea e com NTG, mostrou um comportamento diferente entre os dois grupos. Assim, 8,7% de pacientes com remissão espontânea apresentaram valores de β -hCG acima do limite superior da curva normal, porém em declínio superior a 10%. Em contraste, todas as pacientes com NTG apresentaram valores anormais de β -hCG, acima do intervalo de confiança a 95%, inalterados ou em elevação, e somente retornaram à faixa normal após o início da quimioterapia. Não há relatos na literatura comparando as curvas individuais das pacientes com remissão espontânea com a curva regressão normal de β -hCG.

Yedema et al.¹² verificaram que 15% das pacientes com remissão espontânea apresentaram platô ou ascensão por três semanas, com valores abaixo do limite superior da curva de regressão normal de β -hCG. Fazendo uso apenas dos critérios platô ou ascensão, essas pacientes seriam desnecessariamente tratadas com quimioterapia. Os autores concluíram que, para o diagnóstico correto de NTG, além dos critérios platô ou ascensão, deve-se utilizar a curva de regressão normal.

A NTG é doença silenciosa, de prognóstico excelente quando diagnosticada na fase assintomática e quimiossensível. A alta taxa de cura da NTG com o uso de medicamentos antineoplásicos deve-se à elevada fração de crescimento desses tumores e da presença de antígenos paternos expressados na superfície das células trofoblásticas^{23,24}. O diagnóstico precoce da NTG, através da curva de regressão normal de β -hCG, evita a forma metastática da doença proporcionando melhor prognóstico^{12,14,8}.

O papel da curva de regressão normal de β -hCG é otimizar o tratamento precoce da neoplasia trofoblástica pós-molar. No acompanhamento das pacientes do CDT-Botucatu, quando os valores de β -hCG excedem o limite superior da curva normal em pelo menos dois momentos consecutivos, determina-se observância semanal e investigação para NTG. Esta investigação é feita por exame clínico e ginecológico, ultrassonografia pélvica com Doppler e radiografia de tórax, e indica-se quimioterapia na presença de alteração clínica ou de exame de imagem. Estudos prospectivos e de maior casuística devem ser realizados para comprovar o valor da curva de regressão normal no diagnóstico mais rápido de NTG pós-molar.

Conclusões

- 1) A curva de regressão normal de β -hCG obedece um padrão exponencial decrescente;
 - 2) O diagnóstico de NTG pós-molar, utilizando a curva de regressão normal de β -hCG, foi mais rápido quando comparado aos critérios platô ou ascensão;
 - 3) Após o esvaziamento uterino, a curva de regressão de β -hCG das pacientes com NTG apresenta um desvio precoce (entre a quarta e a sexta semanas) em comparação à curva de regressão normal;
 - 4) Houve diferença no comportamento das curvas individuais de regressão de β -hCG das pacientes com MHC e remissão espontânea e daquelas com evolução para NTG.
-

Referências Bibliográficas

- 1 Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:661-84.
 - 2 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gisltrap III LC, Wenstrom KD. Gestational trophoblastic disease. In: *Williams Obstetrics*. 22nd ed. Prentice-Hall: Mc Graw Hill; 2005. cap.11, p. 273-84.
 - 3 Seckl MJ, Newlands ES. Management of gestational trophoblastic disease. In: Gershewson DM, Mc Guire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G, editors. *Gynecologic cancer controversies in management*. Philadelphia: Elsevier. 2004. p. 555–73.
 - 4 Uberti EM, Diestel MC, Guimaraes FE, De Napoli G, Schmid H. Single-dose actinomycin D: Efficacy in the prophylaxis of postmolar gestational trophoblastic neoplasia in adolescents with high-risk hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 325-32.
 - 5 ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 53, June 2004. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *ACOG Pract Bull* 2004; 103: 1365-77.
-

-
- 6 World Health Organization. Scientific Group on Gestational Trophoblastic Disease. Gestational trophoblastic diseases. Geneva: WHO; 1983. (Technical Report series, 692).
 - 7 Matsui H, Litsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Criteria for initiating chemotherapy in patients after evacuation of hydatidiform mole. *Tumour Biol* 2003 ;24:140-6.
 - 8 Behtash N, Ghaemmaghami F, Honar H, Riazi K, Nori A, Modares M, et al. Is normal β -hCG regression curve helpful in the diagnosis of persistent trophoblastic disease? *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:980-3.
 - 9 Van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, ten Kate-Booij MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 2006; 24: 52-8.
 - 10 Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 743
 - 11 Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D'Abcaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin in titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 478-82.
-

-
- 12 Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Born GF, Segers MF, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 787-92.
 - 13 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.
 - 14 Shigematsu T, Kamura T, Saito T, Kaku T, Nakano H, Kinugawa N. Identification of persistent trophoblastic diseases based on a human chorionic gonadotropin regression curve by means of a stepwise piecewise linear regression analysis after the evacuation of uneventful moles. *Gynecol Oncol* 1998; 71:376-80.
 - 15 Maestá I, Rudge MVC, Passos JRS, Calderon IMP, Carvalho NR, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*.2000; 22: 373-80.
 - 16 Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med* 2004; 49:545-53.
 - 17 Belfort P, Braga A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003; 25: 61-66.
-

-
- 18 Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006; 108:176-87.
 - 19 Uberti EM, Diestel Mdo C, Guimaraes FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Napoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:356-63.
 - 20 Belfort P. As síndromes da mola hidatiforme. *GO Atual* 1992; 1: 20-35.
 - 21 Allen JE, King MR, Farrar DF, Miller DS, Schorge JO. Postmolar surveillance at a trophoblastic disease center that serves indigent women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1151-3.
 - 22 Kohorn EI. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease in Southern Connecticut. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 78-84.
 - 23 Berkowitz RS, Umpierre SA, Taylor-Emery S, Goldstein DP, Anderson DJ. Immunobiology of complete molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *Cancer Metastasis Rev* 1986; 5: 109-23.
 - 24 Wang X, Fu S, Freedman RS, Liu J, Kavanagh JJ. Immunobiology of gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1500–15.
-

Tabela 1 - Frequência e porcentagem acumulada de pacientes com mola hidatiforme completa e normalização do valor de β -hCG, em semanas pós-esvaziamento uterino.

Semanas	Número de pacientes	%
2	0	0,0
4	1	1,3
6	5	6,3
8	23	28,8
10	49	61,3
12	63	78,8
14	71	88,8
16	72	90,0
18	78	97,5
20	80	100,0

Tabela 2 - Média, desvio-padrão (DP) e limite superior do intervalo de confiança a 95% (IC 95%) dos valores de β -hCG avaliados em semanas pós-esvaziamento uterino, das pacientes com mola hidatiforme completa e remissão espontânea.

Semanas	Média (mUI/ml)	DP (mUI/ml)	IC 95%
0	292850,5	315916,4	373555,2
2	3553,3	5712,6	5012,7
4	1036,6	3311,5	1882,5
6	338,8	1304,1	671,9
8	154,3	683,7	329,0
10	60,9	324,5	143,7
12	24,2	91,9	47,7
14	11,5	55,8	25,7
16	5,6	31,0	13,5
18	1,6	3,6	2,5
20	1,0	0,2	1,1

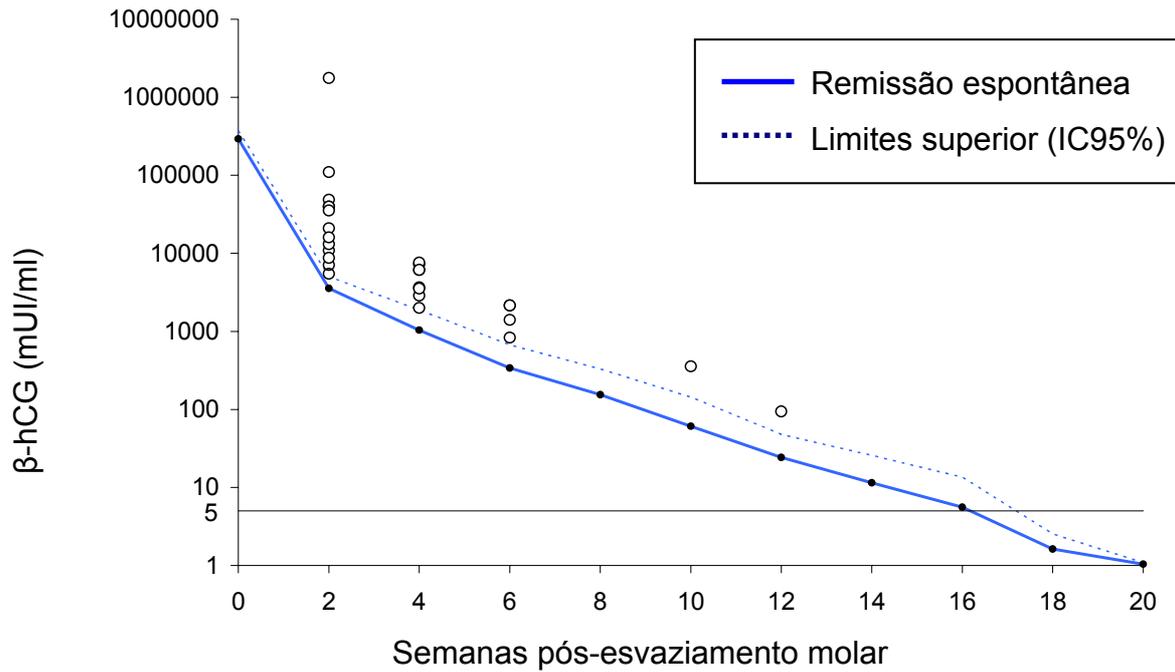


Figura 1 - Curva de regressão normal de β -hCG de pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) e remissão espontânea, em semanas pós-esvaziamento uterino (linha contínua) e limite superior do intervalo de confiança a 95% (linha pontilhada). Os círculos mostram o primeiro valor de β -hCG que excedeu a curva normal, de pacientes com MHC e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional.

Tabela 3 - Número de semanas, pós-esvaziamento uterino, em que o valor de β -hCG excedeu a curva normal, comparado ao número de semanas em que apresentou platô ou ascensão, em pacientes com mola hidatiforme completa e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional.

Paciente	Semana em que excedeu curva normal	Semana em que apresentou platô ou ascensão
1	2	12
2	2	6
3	2	6
4	2	10
5	2	6
6	2	8
7	2	6
8	2	6
9	2	8
10	2	8
11	2	10
12	2	8
13	4	6
14	4	6
15	4	6
16	4	6
17	4	8
18	4	6
19	4	10
20	4	6
21	6	14
22	6	10
23	6	8
24	10	16
25	12	14
Média \pm DP	3,84\pm2,57	8,40\pm2,94

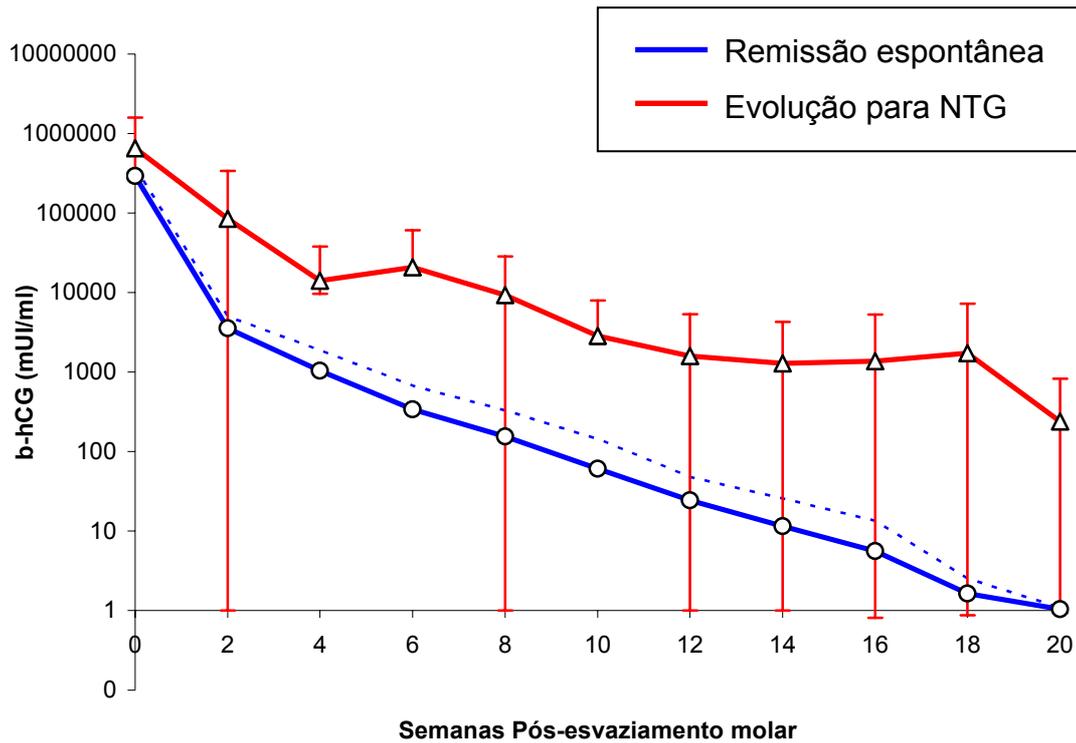


Figura 2 - Comparação entre a curva de regressão normal de β -hCG e a curva de regressão das pacientes com mola hidatiforme completa e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional, com intervalos de confiança a 95%, em semanas pós-esvaziamento uterino.



Anexas

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Dr. Rildo Rubião Junior, SM[®] - Botucatu – S.P.
CEP: 10.018-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail: secretaria_cep@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
set de 1997

Botucatu, 06 de novembro de 2006

DF: 535/2006-CEP

*Ilustríssima Senhora
Prof.^ª Dr.^ª Izildinha Maeski
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezada Dr.^ª Izildinha,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "Identificação precoce de neoplasia trofoblástica pós molar pela curva de regressão normal da gonodotrofina coriônica humana", a ser conduzido pela Dr.^ª Lúcia Regina M. G. Delmanto, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 06/11/2006.

Situação do Projeto: APROVADA

- Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.*

Atenciosamente,

*Alberto Santos Capellupi
Secretário do CEP.*

Anexo 2 – Cronograma de atividades

Períodos Atividades	Nov 2006	Dez 2006	Jan 2007	Fev 2007
Etapa 1:				
Levantamento dos dados	X	X		
Etapa 2:				
Processamento dos dados		X	X	
Etapa 3: Análise estatística			X	
Etapa 4: Redação dos resultados e da discussão			X	X
Etapa 5: Editoração do trabalho de Mestrado				X