

**Efeito de dose única de quimioterapia  
profilática com Actinomicina D no  
esvaziamento uterino de pacientes com  
Mola Hidatiforme de Alto-Risco, para  
prevenção de Neoplasia Trofoblástica  
Gestacional pós-molar.**

**Elza Maria Hartmann Uberti**

**Dr<sup>a</sup> Helena Schmid – orientadora**

**Dr<sup>a</sup> Márcia Silveira Graudenz – co-orientadora**

**Porto Alegre, 2009**

---

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Efeito de dose única de quimioterapia  
profilática com Actinomicina D no  
esvaziamento uterino de pacientes com  
Mola Hidatiforme de Alto-Risco, para  
prevenção de Neoplasia Trofoblástica  
Gestacional pós-molar.**

**UFCSPA**

**Elza Maria Hartmann Uberti - autora**

**Dr<sup>a</sup> Helena Schmid - orientadora**

**Dr<sup>a</sup> Márcia Silveira Graudenz – co-orientadora**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade  
Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção  
do grau de Doutor**

## DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

U14e Uberti, Elza Maria Hartmann

Efeito de dose única de quimioterapia profilática com actinomicina D no esvaziamento uterino de pacientes com mola hidatiforme de alto-risco, para prevenção primária de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar / Elza Maria Hartmann Uberti. Porto Alegre: UFCSPA, 2009.

178 p.: il. gráf. tab.

Inclui dois artigos científicos aprovados para publicação em 2009 no periódico **Gynecologic Oncology** e disponíveis eletronicamente em:  
DOI:10.1016/j.ygyno.2009.04.006 e DOI:10.1016/j.ygyno.2009.09.012

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Helena Schmid.

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Márcia Silveira Graudenz.

Tese(Doutorado) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Faculdade de Medicina. Área de concentração: Patologia.

1. DACTINOMICINA/administração & dosagem. 2. NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS/prevenção & controle. 3. MOLA HIDATIFORME/cirurgia. 4. MOLA HIDATIFORME/quimioterapia. 5. TAXA DE GRAVIDEZ. 6. GRAVIDEZ DE ALTO RISCO. 7. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. 8. ENSAIOS CLÍNICOS COMO ASSUNTO. I. Schmid, Helena. II. Graudenz, Márcia Silveira. III. Título.

C.D.D. 618.3

C.D.U. 618.3-006:615.33 (043.2)

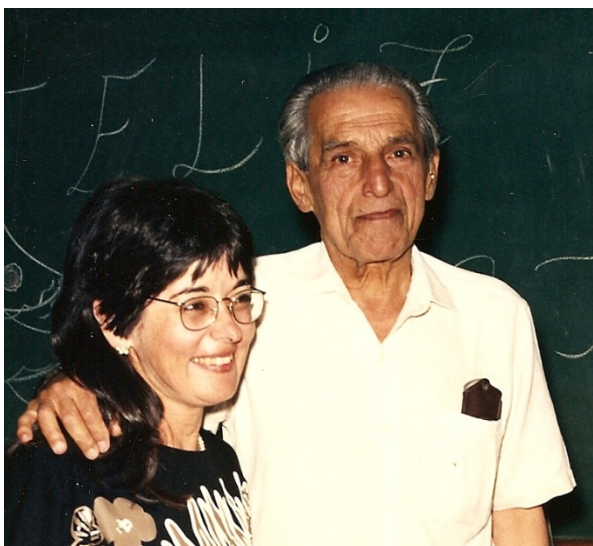
N.L.M. QZ 310



*Passarei por este Caminho uma só vez  
Assim,  
Todas as Boas Ações que eu possa praticar,  
Todas as Gentilezas que eu possa dispensar  
A qualquer Ser Humano  
Devo aproveitar este momento para fazê-lo  
Não devo adia-las, nem esquecer-me delas  
Porque não voltarei a passar por este Caminho.*

Robin Dranash Tagore

Prêmio Nobel Indiano



*Ao Professor Dr. Pedro Luiz Costa,*

*in memoriam,*

Pioneiro da Obstetrícia Brasileira, na introdução no Brasil de condutas essenciais da Arte Obstétrica:

presença do pediatra na sala de partos para assistência ao RN;

emprego do sulfato de magnésio para prevenção e controle de convulsões na gestante com pré-eclampsia;

introdução do partograma na assistência obstétrica ao trabalho de parto.

Idealizador e orientador do Centro de Doenças Trofoblásticas desde sua criação, em 1985, até quando desceu do “trem da vida”, em 2001.

**Mestre e Amigo,** pela convivência educativa no dia-a-dia, durante 20 anos.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Diva e Fernando** – *in memoriam* – que, com seus exemplos de amor, caráter, esforço, perseverança e respeito ao ser humano, orientaram meus passos durante a longa estrada desta vida. Ao meu marido **Flávio Antonio**, amigo e companheiro de longa data, pelo carinho, presença constante, estímulo, apoio incondicional e por nossa maior obra de arte: nossos filhos. Aos meus queridos filhos **André e Flávio**, razão maior da minha existência, por sempre me apoiarem e acompanharem, ensinando a valorizar cada momento de nossas vidas e a amar as pessoas da forma como elas são. Às minhas irmãs (de fato e por opção) **Hilda Orquídea Hartmann Lontra, Maria Elvira Hartmann Tajés, Neli Gomes Silveira, Eliane Amaral Campello, Jussara Rodrigues Vidal e Maria do Carmo Fajardo**, pela amizade, apoio, carinho e participação ativa em todas as empreitadas da minha história.

Às minhas amigas e professoras. **Dr<sup>a</sup>. Helena Schmid e Dr<sup>a</sup>. Márcia Silveira Graudenz** as quais, por acreditarem na relevância do nosso trabalho de assistência, ensino e pesquisa realizado no CDT, deram seu apoio técnico, enquanto orientadoras competentes, para a divulgação de nossas crenças e realizações. A minha gratidão se estende a todos os professores do Curso de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, pelos valiosos ensinamentos na elaboração desta pesquisa, com ética e metodologia adequada, destacando a **Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marilda Fernandes** e o **Prof. Dr. Renan Bonamigo**.

Agradeço, também, a todos os amigos e excepcionais colegas da “rede” de trabalho no CDT, por participarem do atendimento às pacientes, mostrando afeto, dedicação e eficiência em suas diferentes atuações, colaborando, portanto, para que atingíssemos os resultados desta pesquisa. Expresso minha gratidão especial aos médicos **Maria do Carmo Fajardo, Fernando Ebling Guimarães, Marcos Wengrover Rosa, Gilberto de Nápoli, Maria Amélia Rolla Moreira, Magali Duarte Torres, Leila Maria Rodrigues, Rui Soares Silveira, Luiza Leonetti, Carmen Quadros Kroeff, Leticia Viçosa Pires, Adriana Gehardt Vieira da Cunha, Mauricio Vannoni Pereira, Raquel Cristina Seger, Antonio Celso K. Ayub, Tânia Regina Callegari e Silvio Luiz Conter** (*in memoriam*), colegas com quem partilhamos o atendimento cotidiano das pacientes do CDT: Sou grata aos médicos **José Jesus Peixoto Camargo** (cirurgião torácico), **Moacyr Andrade** (oncologista), **Alice Ayub** (histeroscopista), **Dorvaldo Tarrasconi** (radiologista intervencionista) e **Áurea Sandri** (radioterapeuta), os quais representam os profissionais que, muitas vezes, ajudaram a resolver, em suas especialidades, os problemas apresentados pelas pacientes com DTG.

Estendo meu agradecimento a pessoas destacadas, que representam cada área da grande equipe multiprofissional que nos auxilia em diferentes locais de atuação do CDT (Ambulatório Central, Maternidade Mário Totta e Hospital Santa Rita): grata às queridas enfermeiras **Margareth Santos Kirsten, Lorena Rita Petrics Mendes e Sirlene Frota**; às estimadas auxiliares de enfermagem **Maria Ferronato, Izabel Isolina Melo Campos e Nara Gislei Gomes**; agradeço a auxiliar de Serviço Social e Administrativo **Rosane Ramos Guimarães**, representando todas competentes colegas do Serviço Social da ISCMPA; também agradeço à bioquímica **Rochele Weissshahn Müller Rimoli**, representando toda a eficiente equipe do nosso Laboratório Central da Santa Casa; as queridas e dedicadas secretárias **Maria Salete Poletto**, representando todas as secretárias da Maternidade “Mário Totta,” **Ivanice dos Santos**, pelo Programa de Pós-Graduação da UFCSPA, e a secretária, de muitos anos, do meu consultório **Maria Neisa Veiga Ferreira**; finalmente minha gratidão vai para as psicólogas **Maria Elaine Lacerda e Sílvia Villa Verde Ribeiro Ferreira**, responsáveis pelo inestimável apoio emocional das nossas pacientes

Agradeço à competente estatística **Ceres Oliveira**, pela constante ajuda bem humorada, disponível e eficiente na análise estatística das numerosas variáveis dos dois trabalhos científicos desta tese. Sou grata à minha querida amiga e cunhada **Anelise Burmeister**, pela rapidez e eficiência na versão das nossas idéias para a língua inglesa.

Por fim, com a consciência de que a memória falha, mas o sentimento é verdadeiro, expresso minha gratidão às estimadas pacientes do CDT, destacando a querida **Maria Helena Schneider** (*in memoriam*), por aceitarem nossa ajuda no momento crítico de suas vidas, colaborando para o fortalecimento da nossa experiência no manejo dessa peculiar doença da placenta.

## Lista de Abreviaturas

**Act-D** = Actinomicina D

**A.D.** = After Domini (Depois de Cristo)

**$\alpha$**  = alfa

**AMIU** = aspiração manual intra-uterina

**AMRIGS** = Associação Médica do Rio Grande do Sul

**AR** = Alto-Risco

**BCF** = Batimentos cardíacos fetais

**$\beta$**  = beta

**$\beta$ -hCG** = subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana

**CDT** = Centro de Doenças Trofoblásticas

**CHSCPA** = Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

**CorioCa** = Coriocarcinoma

**CR** = Centro de Referência

**DHFR** = Dihidrofolatoredutase

**DNA** = Ácido desoxiribonucleico

**DTG** = Doença Trofoblástica Gestacional

**EMA/CO** = sigla do esquema de poliquimioterapia com etoposide, methotrexate, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina

**EV** = via endovenosa

**FIGO** = Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

**FSH** = Hormônio folículo-estimulante

**hCG** = Gonadotrofina coriônica humana

**HNI** = Instituto Nacional de Saúde

**IG** = Idade gestacional

**ISCMPA** = Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

**LH** = Hormônio luteinizante

**MH** = Mola Hidatiforme

**MH-AR** = Mola Hidatiforme de Alto-Risco

**MHC** = Mola Hidatiforme completa

**MHI** = Mola Hidatiforme invasora

**MHP** = Mola Hidatiforme parcial

**Mtx** = Methotrexate

**NTG** = Neoplasia Trofoblástica Gestacional

**OMS** = Organização Mundial da Saúde

**Qt** = Quimioterapia

**Qt-P** = Quimioterapia profilática

**Rh** = Antígeno Rh

**RJ** = Rio de Janeiro

**RNA** = Ácido ribonucleico

**RS** = Rio Grande do Sul

**SP** = São Paulo

**ST** = Sequelas trofoblásticas

**TTG** = Tumor trofoblástico gestacional

**TTSP** = Tumor trofoblástico do sítio placentário

**UFCSPA** = Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**UFRJ** = Universidade Federal do Rio de Janeiro

**US** = Ultrassonografia

<b>Lista das ilustrações</b>	<b>página</b>
Figura 1- NTG como causa de mortalidade materna	19
Figura 2 – Gestação de origem da NTG	23
Figura 3 – Origem cromossômica dos dois tipos de MH	24
Figura 4 – Cariótipos dos dois tipos de MH	25
Quadro 1 – Principais diferenças entre os dois tipos de MH	31
Figura 5 – Estrutura da molécula de hCG	32
Figura 6 - Ultrassonografia de MH completa	37
Figura 7 – Imagem ultrasonográfica de cistos ovarianos teca-luteínicos	38
Figura 8 – Ultrassonografia de MH parcial	39
Figura 8 – Fotografia de imagem macroscópica de MHP	39
Quadro 2 – Escore de risco para identificação dos casos de MH-AR intra-útero	41
Figura 9 – Esquema de técnica de vácuo-aspiração uterina	44
Figura 10 – Fotografia de macroscopia e microscopia de MH completa	46
Figura 11 – Fotografia de Coriocarcinoma: macroscopia e microscopia	49
Figura 12 – Gráfico da curva de regressão normal do hCG	53
Figura 13 – Fotografia de metástase vaginal de NTG (exame especular)	56
Figura 14 – Imagem por US e ecodoppler a cores de invasão miometrial por NTG	56
Figura 15 – Imagem por Rx de tórax de metástases pulmonares por NTG	57
Figura 16 – Imagem por tomografia computadorizada de metástase cerebral de NTG	57
Quadro 3 – NTG: Estadiamento anatômico da FIGO (2000)	58
Quadro 4 – Escore prognóstico da OMS para avaliar risco individual de resistência ao tratamento quimioterápico de NTG	58
Quadro 5 - opinião dos experts sobre a Qt-profilática na MH	74

## SUMÁRIO

Epígrafe	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista das ilustrações	v
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 – Conceito de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG)	3
2.2 – Aspectos históricos da DTG	5
2.2.1 – no Mundo	5
2.2.2 – no Brasil	9
2.3 – Prevalência / população de risco / importância	17
2.4 – Achados citogenéticos e histopatológicos da Mola Hidatiforme (MH)	20
2.5 – Achados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos na MH	28
2.5.1 – Quadro clínico de MH completa e MH parcial	29
2.5.2 – Avaliação laboratorial	31
2.5.2.1 – Dosagem de $\beta$ -hCG	31
2.5.2.2 – Outros exames complementares	35
2.5.3 – Ultrassonografia	36
2.6 – Classificação das MH, conforme o risco de evolução para NTG pós-molar	40
2.7 – Possíveis complicações pós-esvaziamento uterino	42
2.8 – Tratamento da gestação molar	43
2.8.1 – Esvaziamento uterino	43
2.8.2 – Exame anatomopatológico	46
2.8.3 – Acompanhamento clínico-laboratorial pós-esvaziamento uterino	49
2.9 – NTG: diagnóstico e tratamento	52

2.9.1 – NTG – Diagnóstico	52
2.9.2 – NTG – Tratamento	59
2.10 – Profilaxia das complicações neoplásicas	67
2.10.1 – Princípios do emprego da quimioterapia profilática (Qt-P) no esvaziamento molar	67
2.10.2 – Trabalhos salientados sobre uso de Qt-P na MH	68
2.10.3 – Argumentos contrários ao uso de Qt-P na gestação molar	72
2.10.4 – Estado corrente e recomendações dos Centros de Referência favoráveis ao emprego da Qt-P na MH	73
2.10.5 – Critérios de inclusão e logística do emprego de Qt-P na MH	75
2.11 – Considerações de reforço	76
3. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA PARA REVISÃO DA LITERATURA	78
4. OBJETIVOS	94
5. HIPÓTESE	94
6. ARTIGOS PUBLICADOS QUE REGISTRAM O DESENVOLVIMENTO DESTA TESE	95
6.1 – Artigo número 1, em Inglês	95
6.2 – Artigo número 1, em Português: “Prevenção da NTG pós-molar com uso de dose única, em bolo, de Actinomicina D, como Qt-P, na MH-AR: <i>uma alternativa simples, eficaz, segura e de baixo-custo, sem efeitos adversos na adesão ao seguimento geral ou ao tratamento subsequente</i> ”.	114
6.3 – Artigo número 2, em Inglês	138
6.4 – Artigo número 2, em Português: “Desempenho reprodutivo após a alta de pacientes com MH-AR, com ou sem administração de uma dose em bolo de Actinomicina D, como Qt-P, durante o esvaziamento uterino da gravidez molar”.	155
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	173
8. ANEXOS	178



## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é o nome genérico de um grupo de afecções derivadas da placenta humana que apresentam comportamento tumoral. Atinge mulheres em idade reprodutiva, geralmente jovens, que estão ou estiveram grávidas. Parecem estar relacionadas, entre outras causas, a deficiências protéicas e hormonais. Desde o diagnóstico, as pacientes afetadas por DTG podem apresentar complicações tanto do ponto de vista físico quanto emocional.

As formas mais prevalentes de DTG são os dois tipos de gestações molares – Mola Hidatiforme completa (MHC) e Mola Hidatiforme parcial (MHP) – que podem evoluir para Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) em cerca de 15 a 20% dos casos.

Entretanto, há situações nas quais essa evolução neoplásica pode ocorrer em frequência maior, atingindo 40 a 50% das pacientes. São os casos de Mola Hidatiforme de Alto-Risco (MH-AR), que constituem a população-alvo desta investigação.

Assim sendo, o objetivo maior desta pesquisa foi tentar interferir na história natural da MH-AR e chegar à prevenção primária da NTG pós-molar.

A prevenção dessa neoplasia a qual, segundo Kohorn (1991), está associada a maior estresse emocional do que outras neoplasias com pior prognóstico, é extremamente relevante, uma vez que essas gestantes são habitualmente jovens, muitas vezes no início da vida reprodutiva, tendo pela frente a necessidade da preservação da saúde, para garantir o desenvolvimento biológico, psicológico e social tanto seu quanto de sua prole.

É de se considerar, ainda, que parecem ser reduzidos e controláveis os efeitos colaterais que podem estar associados ao uso de dose única, *in bolus* de Actinomicina D, administrada pouco antes do esvaziamento uterino da MH-AR. A hipótese de reduzir o percentual de pacientes com NTG pós-molar, restabelecendo a saúde em menor tempo e possibilitando outras gestações exitosas em um prazo menor, motivou esta pesquisa.

Após ampla revisão de bibliografia a respeito de quimioprofilaxia no esvaziamento molar, constatamos que as opiniões dos *experts* são variadas e, muitas vezes, divergentes. A crença de que, com terapêutica clínica adequada, específica para os casos de MH-AR, associada ao esvaziamento uterino correto, se chegue à redução do desenvolvimento de NTG pós-molar motivou os ensaios clínicos subsequentes. Crê-se que o emprego dessa quimioterapia profilática pode levar à diminuição da morbidade neoplásica relacionada à MH-AR e à redução dos distúrbios físicos e emocionais que as pacientes poderão vir a apresentar.

Constam no presente relatório 10 enfoques sobre a DTG e os dois artigos científicos que resultaram do estudo. Nas considerações finais serão traçadas as perspectivas e aplicações clínicas resultantes desta pesquisa.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 – Conceito de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG)**

Ampliando as considerações iniciais, entende-se que as DTG decorrem de um distúrbio no mecanismo da fecundação, do qual resultou uma gravidez molar [Berkowitz e Goldstein (1996); Cunningham (2001)].

Do ponto de vista da formação embriológica, entende-se por trofoblasto as células epiteliais especializadas derivadas das camadas mais externas do blastocisto, originadas por ocasião da diferenciação embrionária. O blastocisto é um dos estágios do processo de fecundação no qual o embrião se fixa à parede uterina; o trofoblasto atua na implantação do ovo e na conseqüente nutrição do embrião [Scully RE e cols. (1994); Benirschke e Kaufmann (1995)].

As DTG compreendem um espectro de manifestações em que o tecido trofoblástico, tendo perdido os mecanismos naturais de controle e fugido da vigilância imunológica [Newlands e cols. (1999); Seckl e Newlands (2004)], desenvolve-se de forma anormal, podendo invadir áreas circunvizinhas do hospedeiro materno. Tal comportamento descrito por Barcellos (1995), Redline e Abdul-Karim (1995), Paradinas e cols. (2003), Carvalho (2007), pode originar uma neoplasia maligna invasiva [Garner e Goff (2009)].

Essa doença decorrente da gravidez foi conhecida e estudada sob várias denominações, tais quais Coriomas, Trofoblastomas, e Neoplasia Trofoblástica Gestacional [Belfort P (2007)]. Contudo, uma vez que a maioria dos casos, após o esvaziamento uterino, tem resolução espontânea, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1983, passou a recomendar que fosse empregado o nome

genérico de “doença”, e não de “neoplasia”, para caracterizar esse grupo de afecções placentárias de comportamento tumoral – DTG, reservando o termo NTG para os casos com evolução neoplásica.

A DTG engloba um grupo heterogêneo de doenças bem definidas do ponto de vista clínico, molecular e histopatológico. Os vários tipos de DTG costumam apresentar alguns aspectos em comum, tais como: a falha reprodutiva, a secreção de gonadotrofina coriônica (marcador tumoral) e os níveis variáveis de potencial neoplásico [Cole e Butler (2002); Fisher (2003); Ngan e Seckl (2007); Berkowitz e Goldstein (2009)]. No entanto, o que diferencia as DTG de outras enfermidades é o fato de existir um marcador biológico muito sensível – a gonadotrofina coriônica humana (hCG) . A presença e a variação dos níveis séricos de hCG subsidiam o diagnóstico, sinalizam a persistência de tecido trofoblástico ativo no organismo, e monitoram tanto a remissão como a persistência da DTG [Belfort (2007)].

Segundo revisão de bibliografia, mesmo os tipos mais agressivos de DTG são altamente curáveis, se diagnosticados no início da evolução neoplásica e se adequadamente conduzidos [Newlands e cols. (1998); Lurain (2002); Bagshawe (1987 e 2003); Garner e Goff (2009)]. É consenso que as pacientes com os tipos neoplásicos das DTG [ MH invasora e Coriocarcinoma (CorioCa)] apresentam grandes chances de cura, muitas vezes com o emprego exclusivo de quimioterapia (Qt), sem necessidade da utilização de métodos cirúrgicos para atingir a remissão da doença [Bagshawe (1992); Schorge e cols. (2000); Uberti e cols. (2000 b); Sasaki (2003); Wright e Mutch (2003); Garner e Goff (2009)].

## **2.2 – Aspectos históricos da DTG**

Ober (1987), Abrão (1987) e Belfort (2007), em revisões de literatura a respeito da história das DTG, destacam as seguintes datas e fatos mais importantes ou pitorescos relacionados ao tema em questão.

### **2.2.1 – No MUNDO:**

- Idade Antiga - a Mola foi reconhecida como causa de aborto desde o tempo de Hipócrates e seu pupilo Diocles de Carystos. No século VI A.D. Aetius de Amida empregou pela primeira vez o termo hidátide.
- Idade Média - são poucas as informações trofoblásticas nesse período.
- Em 1276 - a Condessa Margaret de Henneberg deu à luz 365 vesículas, consideradas “crianças” e sendo metade batizada como John e metade como Mary.
- Em 1638 – em New England – ocorreu o primeiro relato de caso de MH descrito no hemisfério ocidental.
- Em 1840 – William Weston apresentou o primeiro relato de tumor placentário fatal (corioadenoma destruens), que perfurou o útero levando à hemorragia intraperitonal.
- Em 1877 – Hans Chiari, em Viena, relatou os primeiros casos de CorioCa.
- Em 1895, Felix Marchand, Professor de Patologia em Marburg, reconheceu que o tumor é derivado do trofoblasto e não da decídua. Ele fez a primeira publicação de exemplos corretamente diagnosticados: o primeiro caso ocorreu em jovem com 17 anos e com história de gravidez ectópica rota, a qual, 2

meses após, apresentou quadro de dor abdominal súbita e sangramento vaginal profuso, devido a metástases vaginais, evoluindo a óbito; o segundo caso era de paciente com 34 anos e 9 filhos, cujo óbito também foi por sangramento vaginal intenso, 1 mês após o parto. Prosseguindo, Marchand revisou outros 26 casos previamente relatados como tumores deciduais.

- Em 1910 – Ewing sistematizou a DTG apresentando-a sob 3 formas clínicas distintas: MH, MH invasora e CorioCa.

- Em 1914, antes da primeira grande guerra, já se sabia que o CorioCa era um tumor maligno, derivado do trofoblasto, proveniente de qualquer tipo de gestação, e que se disseminava, por via sanguínea, para os pulmões, fígado e cérebro, sendo fatal em 90 a 95% dos casos. Sabia-se também que, nas lesões metastáticas, não havia estroma; o aspecto microscópico característico dessas lesões era uma fina borda de tumor viável rodeando uma zona central com hemorragia e necrose.

- Em 1920 – houve o descobrimento dos hormônios hipofisários.

- Em 1930 – Ascheim e Zondek detectaram o hormônio gonadotrófico coriônico (hCG) na urina, o que possibilitou diagnosticar bioquimicamente o CorioCa e monitorar o tratamento.

- Em 1949 – Roy Hertz criou o Setor de Endocrinologia do Instituto Nacional do Câncer, no Hospital Universitário George Washington, para atuar como unidade de pesquisa clínica e laboratorial em pacientes portadoras de cânceres produtores de hormônios, causados por hormônios ou suscetíveis a tratamento hormonal. Os cânceres incluídos eram provenientes de: mama, células

germinativas dos ovários, supra-renal, próstata, testículo, endométrio, hipófise e placenta.

- **1956** – Li, Hertz, e Spencer, do Instituto Nacional do Câncer dos EUA, iniciaram quimioterapia com methotrexate (Mtx) para tratamento do CorioCA. Esse ano inaugurou o exitoso tratamento quimioterápico dos tumores trofoblásticos. Nesse trabalho os autores já referiam que o ácido fólico era essencial para o desenvolvimento embrionário normal, que a excreção de gonadotrofina coriônica era um índice disponível de atividade tumoral na avaliação dos agentes terapêuticos, e sugeriam que, para um efeito terapêutico mais sustentado, depois que o nível de gonadotrofina estivesse normal, deveria ser administrado mais um ciclo de quimioterapia.

- Em 1958 – Bagshawe propôs quimioterapia combinada em pacientes com CorioCa avançado e metastático, para diminuir o risco de resistência aos quimioterápicos.

- Em 1961 – Hertz, Lewis e Lipsett fizeram o primeiro relato do emprego de Actinomicina D (Act-D) e fármacos derivados dos alcalóides da vinca, no CorioCa metastático.

- Em 1964 – Bagshawe introduziu o ácido folínico, para reduzir a possível toxicidade do uso de Mtx, quando empregado em ciclos convencionais de 5 dias.

Nesse mesmo ano, Acosta-Sisson, na 1ª Conferência Internacional sobre CorioCa, analisou o êxito obtido no tratamento clínico dos tumores trofoblásticos, especulando a possibilidade de reproduzir os resultados no tratamento de leucemias.

- Em 1970 – iniciaram-se encontros internacionais de oncologistas e ginecologistas em Londres e em Nova York, os quais periodicamente vêm sendo repetidos, para estímulo à divulgação dos conhecimentos sobre NTG. Nessa época foi lançada a idéia de que, por serem doenças raras, as pacientes portadoras de NTG deveriam ser atendidas em centros especializados (Centros de Referência – CR), os quais assegurassem o melhor tratamento com profissionais experientes no manejo da NTG.

Nesse ano ocorreu também a determinação química da sequência de aminoácidos dos hormônios folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH) e gonadotrófico coriônico (hCG), sendo constatados, entre eles, tanto a semelhança das subunidades  $\alpha$ , como a diferença e a especificidade das subunidades  $\beta$ .

- Em 1972 – Vaitukaites desenvolveu uma técnica de radioimunoensaio específica para o hCG. Era técnica sensível, replicável, sem a frequente reação cruzada com o LH, verificada nos métodos biológicos usados na detecção desses hormônios.

- Em 1976 – Devido à heterogeneidade das doenças trofoblásticas, Bagshawe desenvolveu um sistema de fatores prognósticos capazes de identificar as pacientes com risco de resistência ao tratamento quimioterápico da NTG

- Em 1977 – Kaji e Ohama descreveram a fisiopatologia da mola, mostrando que o ovo fecundado tem genoma de origem exclusivamente paterna.

- Em 1978 – Szulman e Surti caracterizaram os dois tipos distintos de MH, do ponto de vista citogenético: MH completa (diploide) e MH parcial (triploide),



destacando que, na MH parcial, as sequelas trofoblásticas são muito menos frequentes do que na MH completa.

- Na década de 80 – foram desenvolvidos anticorpos monoclonais, para detecção do hCG no soro ou no plasma, que são utilizados, por exemplo, nos métodos ELISA (ensaio imunoenzimático), MEIA (teste imunoenzimático por micropartículas), quimioluminescência, etc.

- Em 1982 – Newlands e cols. identificaram que o etoposide era o agente quimioterápico mais ativo do regime EMA/CO (etoposide, methotrexate com ácido folínico, actinomicina, ciclofosfamida e vincristina). Até 2009, este é o regime mais eficiente, utilizado e difundido no tratamento da NTG de alto-risco.

- Na década de 90 – foram desenvolvidos outros agentes quimioterápicos, com indicação para os casos resistentes ao regime EMA/CO (Ex.: EP/EMA, taxanos, gencitabina, capecitabina, etc.).

A partir dessa década, evidências passaram a recomendar cautela quanto ao emprego do etoposide, porque tal uso, a longo prazo, poderia ser fator causal de outras neoplasias (Ex.: leucemias, Ca de mama, etc).

### **2.2.2 – NO BRASIL**

- 1925 – Marcondes DB apresentou tese de docência à Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, abordando o tema “Chorio-epithelioma”.

- 1935 – Machado LM publicou relato de “Sete casos de chorio-epithelioma”, na *Revista de Ginecologia e Obstetrícia do Rio de Janeiro*.

- 1936 – Costa CC publicou “Revisão sobre Chorio-epithelioma”, nos *Anais Brasileiros de Ginecologia*.

- 1950 – Machado LM publicou sua experiência com o “Manejo clínico do Chorio-epithelioma”, nos *Anais Brasileiros de Ginecologia*, investigação em que foi observada a cura de 13 casos de CorioCa oriundos de MH, sendo 5 deles em pacientes com doença não metastática.

- 1959 – Rezende J criou a 33ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e, em 1960, foi registrada a primeira paciente com NTG.

- 1965 – Belfort P, Barcellos JM, Castro JM e cols. publicaram o primeiro artigo sobre NTG, abordando “Coriocarcinoma em colo uterino”.

Nesse ano, Grillo B cria o Centro de Referência (CR) de Curitiba (Paraná).

- 1967 – Lima GR, Viçosa Jr. HM e Piatto S publicaram, na *Revista de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia*, artigo sobre Ginecologia e Obstetrícia na Prática, abordando “Diagnóstico e Vigilância na Prenhez Molar”.

- 1968 – Belfort P, Rezende J, Coslowsky S e cols. publicaram o livro “*Coriomas*”, sobre uma experiência de 40 casos, em homenagem ao jubileu do Prof. Dr. Pedro da Cunha (Lisboa - Portugal).

- 1969 – Belfort P, Rezende J, Barcellos JM e cols. Publicaram uma revisão sobre “Coriomas’ na Revista de Atualização em G & O.

- 1970 – Viggiano MGC criou o CR de NTG em Goiânia (Goiás).

- 1971 – Oliveira FC criou o CR de NTG em Fortaleza (Ceará), na Maternidade ‘Assis Chateaubrien”.

- 1972 – Abraão FS criou o CR de NTG em São Paulo (SP), no Hospital “AC Camargo”.
- 1974 – Belfort P e Viggiano MGC editaram a primeira edição do “ABC” da *Mola*.
- 1976 – Ramos LO apresentou tese de docência na Universidade de São Paulo sobre “Contribuição para o tratamento das formas não-metastáticas e metastáticas da moléstia trofoblástica”
- 1979 – Madi JM criou o CR de NTG em Caxias do Sul (RS): “Ambulatório de atendimento de pacientes portadoras de patologias do trofoblasto”.

Nesse ano Giordano C e cols. publicaram capítulo abordando “Aspectos atuais do tratamento do coriocarcinoma” no livro *Temas de Ginecologia e Obstetrícia* (editado por Delliveneri AP, Ed. Sarvier, São Paulo).

- 1980 – Rezende J, Belfort P e Barcellos JM editaram o 1º livro-texto sobre *Corioma*, relatando 500 casos tratados na 33ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (Ed. Manole).
- 1982 – Belfort P apresentou tese de docência na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) abordando “Neoplasia Trofoblástica Gestacional: resposta terapêutica e morfologia trofoblástica”
- 1984 – Belfort P realizou o 1º Encontro Brasileiro sobre NTG, no Rio de Janeiro, com chancela da Comissão Nacional Especializada da FEBRASGO.
- 1985 – Costa PL criou o CR em Porto Alegre (RS) (março/85)– Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) na Maternidade “Mário Totta” da Irmandade da

Santa Casa de Misericórdia, desde então com a supervisão de Uberti EMH, Callegari TR e Diestel MCF.

Realização, em junho/85, do II Encontro Brasileiro sobre NTG em Caxias do Sul, RS, com a presidência de Madi JM.

Costa RR funda o CR de Brasília, na Unidade de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional da Asa Norte, atualmente dirigido por Kalume P.

- 1986 – Belfort P presidiu o III Congresso Mundial de NTG realizado no Rio de Janeiro, com participação de renomados mestres da especialidade.
- 1987 – Abamonte CN criou o CR de NTG em Santos (SP), no Hospital Guilherme Álvaro e Faculdade de Ciências Médicas, cujos diretores são Del Sant JR e Silveira E.

Publicação, por Belfort P e Viggiano M do “Protocolo de tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional”, com patrocínio da Sociedade Brasileira de Cancerologia e distribuído em todo o Brasil

Nesse mesmo ano, Abrão FS apresentou tese de mestrado ao Curso de Pós-Graduação na área de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina (SP) abordando o tema “NTG metastática: tratamento poliquimioterápico com alternância de drogas”.

Em dezembro desse ano, III Encontro Brasileiro de NTG e 1º Seminário de Avaliação das Patologias do 1º trimestre da Gravidez, em Salvador (BA), com a presidência de Machado E.

- 1988 – Tourinho EK apresentou tese de mestrado na UFRJ, com o tema “Subsídios ultra-sonográficos para o diagnóstico da Mola Hidatiforme”.

- 1988 – Viggiano MGC apresentou tese de livre docência na UFRJ, abordando o tema “Methotrexate com resgate de fator citrovorum na Neoplasia Trofoblástica Gestacional não-metastática: a propósito da experiência de 40 casos”.

- 1989 – Dahas Jorje NM apresentou Tese de Mestrado ao Instituto de Ginecologia da UFRJ sobre “Neoplasia trofoblástica gestacional - Mola invasora: diagnóstico e tratamento”.

Realização do IV Encontro Nacional sobre NTG, em Fortaleza (CE), sob presidência de Chagas Oliveira F.

- 1990 – Maestá I criou o CR de Botucatu (SP).

- 1992 – Freire NS apresentou tese de livre docência na Universidade Gama Filho com o tema “Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais: subsídios anatomopatológicos”.

V Encontro Nacional sobre NTG, realizado em Curitiba (PR), com a presidência de Grillo BM. Nesse evento aconteceu a primeira participação das médicas do CDT de Porto Alegre.

- 1993 – Costa PL, Uberti EMH e Diestel MCF oficializaram a criação do CDT da Maternidade “Mário Totta” (MMT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), em carta ao editor na Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS).

VI Congresso Brasileiro de NTG, realizado em São Paulo, sob presidência de Abrão F, quando foi criada a Sociedade Brasileira de NTG e trocada a designação de Encontro para Congresso.

- 1995 – VII Congresso Brasileiro de NTG, realizado em Petrópolis, RJ, sob presidência de Belfort P.

Madi JM e Grillo BM editam o livro *Neoplasia Trofoblástica Gestacional*.

- 1996 – Dahas NM criou o CR de NTG em Belém (Pará).
- 1997 – VIII Congresso Brasileiro de NTG e I Encontro de Ginecologia e Obstetrícia de Valença, Valença (RJ), com presidência de Belfort P.
- 1999 – IX Congresso Brasileiro de NTG e I Encontro de G & O da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS), sob a presidência de Madi JM.

Maestá I defendeu tese de doutorado na Faculdade de Medicina de Botucatu (SP) com o tema “Preditores clínicos, histopatológicos e curva de regressão para tumor trofoblástico gestacional em portadoras de mola hidatiforme completa”.

Neste mesmo ano, Madi JM defendeu tese de doutorado apresentada à UFRJ, com o tema “Prognóstico da Mola Hidatiforme pela citometria digital”.

- 2001 – X Congresso Brasileiro de NTG e I Encontro de G & O do Vale Médio Paraíba do Sul em Valença, RJ, sob a presidência de Belfort P.

Belfort P e Viggiano M participaram de protocolo multinacional do “Estudo para avaliar a possibilidade de utilizar DNA extraído de molas hidatiformes anônimas, monospérmicas, para identificar polimorfismo de nucleotídeos simples em genes candidatos”.

- 2002 – Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE e cols publicaram, na revista sueca *Acta Scandinavica Obstetrica e Ginecológica*, um artigo científico sobre “DTG: um risco a mais da gravidez na adolescência”.

- 2003 – XI Congresso Brasileiro de NTG e I Congresso Goiano de Ginecologia e Obstetrícia, realizado em Goiânia (GO), sob a presidência de Viggiano M.

- 2005 – XII Congresso Brasileiro de NTG e III Jornada de Obstetrícia e Ginecologia da Sogesp, em Santos, SP, presidido por Silveira E.

Nesse ano, Uberti EMH apresentou dissertação de mestrado em Ciências Médicas na Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas, Porto Alegre (RS), abordando o tema “Quimioterapia profilática com Actinomicina D em dose única em adolescentes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco, para prevenção de NTG pós-molar”; a pesquisa foi publicada em 2006, na revista americana *Gynecologic Oncology*.

- 2006 – Lei 4817 do Governo do Estado do RJ criou o “Programa de apoio às mulheres com NTG”, filiando o CR do RJ à Secretaria Municipal de Saúde.

Uberti UMH e cols publicaram os dados do CDT/ISCOMPA referente ao tratamento das pacientes com NTG, nos anos de 1999 a 2001, no 26th Annual Report on the results of treatment in Gynecological Cancer, editado por Pecorelli S, no *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, em 2006.

Nesse mesmo ano, Delmanto LR apresentou dissertação de mestrado na Faculdade de Medicina de Botucatu (SP) abordando o tema “Identificação precoce de Neoplasia Trofoblástica pós-molar pela curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana”.

- 2007 – XIII Congresso Brasileiro de NTG e I Encontro do Centro de Terapia Oncológica de Petrópolis, realizado no RJ sob presidência de Belfort P. Nesse congresso foi lançado o livro *NTG: controvérsias*, editado por Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano MC.

Nesse mesmo ano, Braga A apresentou dissertação de mestrado na Faculdade de Medicina de Botucatu (SP), abordando o tema “Maternal and perinatal outcome of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women”; tal investigação foi publicada, em março/09, na revista americana *Gynecologic Oncology*.

- 2008 – Ferreira EG apresentou dissertação de mestrado sobre “Assessment of quality of life and psychologic aspects in patients with gestational trophoblastic disease”; o relato foi publicado em 2009 na revista americana *Journal of Reproductive Medicine*.

- 2009 – XIV Congresso Brasileiro de NTG, realizado no RJ sob presidência de Belfort P.

Defesa de tese doutorado de Uberti EMH no Curso de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (RS) (UFCSPA) da qual resultaram dois artigos publicados em 2009 na revista americana *Gynecologic Oncology*:

1. “Prevenção da Neoplasia Trofoblástica Gestacional pós-molar com o uso de dose única, *in bolus*, de Actinomicina D, como quimioterapia profilática, na Mola Hidatiforme de Alto-Risco: *uma alternativa simples, eficaz, segura e de baixo custo, sem efeitos adversos na adesão ao seguimento geral ou ao tratamento subsequente*”



2. “Desempenho reprodutivo após a alta de pacientes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco, com ou sem administração de dose única, *in bolus*, de Actinomicina D, como quimioterapia profilática, durante o esvaziamento uterino da gravidez molar”.

### **2.3 – Prevalência / população de risco / importância**

Uma vez que a documentação da existência de gravidez precedente na população de uma região é fator obrigatório na estimativa do denominador da razão de incidência, é muito difícil calcular a incidência real das DTG; a maioria dos estudos epidemiológicos substituiu esse denominador pelo número de partos ou RN vivos de um determinado hospital ou instituição de saúde. À semelhança do denominador, o numerador real, referente ao número de casos de DTG, também é pouco claro, porque alguns casos podem passar despercebidos (abortamentos espontâneos precoces) [Lee e cols. (2009)].

Segundo a OMS (1983), Palmer (1994), Steigrad (2003) e o ACOG (2004), a prevalência da DTG varia, sendo menos comum na Europa e Estados Unidos (1/1500 a 1/2000 gestações), e mais frequente nos países do Oriente (Filipinas: 1/120 gestações) bem como nos países em desenvolvimento da África e América Latina.

De acordo com Belfort (1995), estima-se que a DTG ocorra em 1/200 gestações; no entanto, no Brasil não há dados oficiais de prevalência [www.saude.gov.br, acesso em julho 2009]. Belfort (2007) pondera que, para expressar a incidência nacional de NTG, seria preciso, além de informações epidemiológicas confiáveis, que cada Estado tivesse seu Centro de Referência e

contabilizasse sua experiência. Comenta também que as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste estão bem representadas nesse contexto, sendo reduzidas as expressões da região Norte (com exceção do estado do Pará), e da região Nordeste (Salvador (BA) com Olivia Lucia Costa, Natal (RN) com Maria do Carmo Lopes de Mello e Aracaju (SE), com Safira Barcellos).

Nos dois primeiros anos de acompanhamento de pacientes com MH, na Maternidade “Mário Totta” do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS), antes de ser oficializado o Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT), a prevalência de gestação molar foi de 1/850 gestações (denominador dessa fração: número de partos, abortos e gestações ectópicas) [Uberti e cols. (1988)].

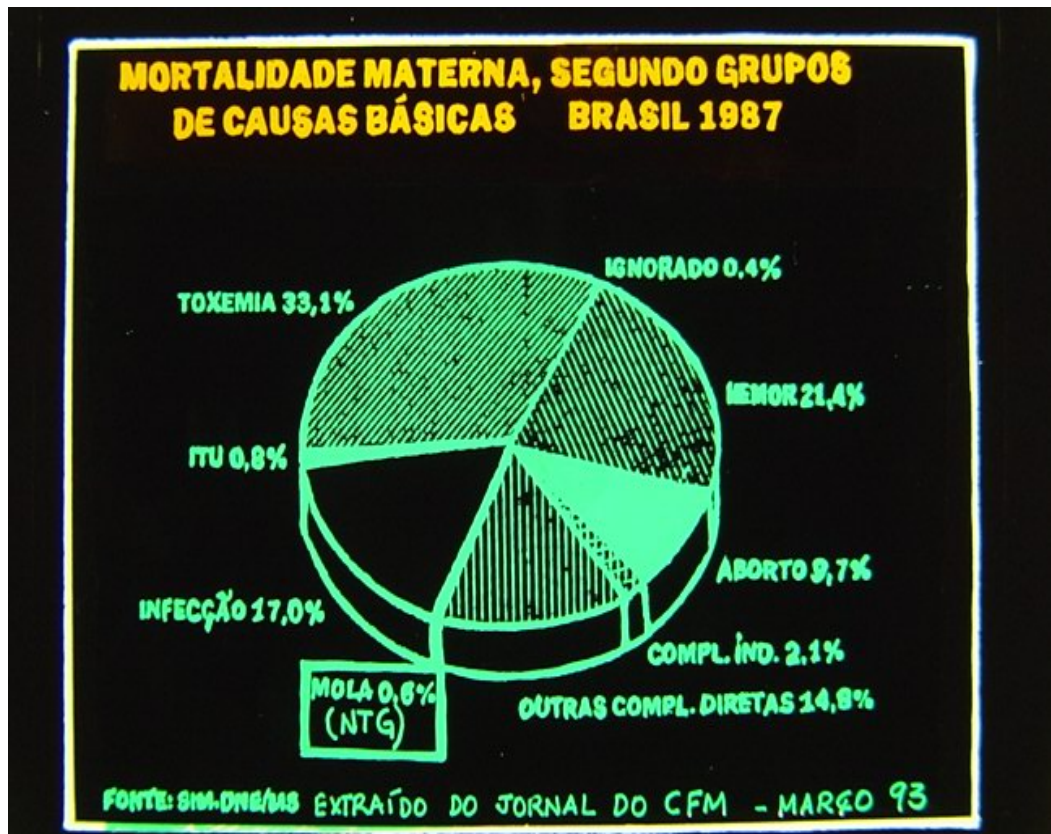
As sequelas trofoblásticas (MH invasora e CorioCa) são ainda mais raras, ocorrendo entre 1/15.000 e 1/40.000 gestações [Kim (1997); Bentley (2003); Berkowitz e Goldstein (2004)].

Como consta na literatura especializada, as DTG atingem mulheres, geralmente em idade reprodutiva, que estão ou estiveram grávidas [OMS (1983); Palmer (1994); Belfort e Batista (2007)]. São mais prevalentes nos extremos da vida reprodutiva: entre adolescentes ( $\leq 19$  anos) e em mulheres com mais de 40 anos [Slocumb e Lund (1969); Bandy e cols. (1984); Bayatpour e Reyes (1993); Uberti e cols. (2002); Altieri e cols. (2003)].

Apesar da baixa prevalência, por atingir mulheres jovens e ser doença altamente curável, mesmo se houver evolução neoplásica, destaca-se a importância do manejo precoce e adequado de todos os tipos de DTG em centros de referência, por médicos com experiência na condução desses casos devido às variadas apresentações clínicas das DTG [Bagshawe (1987)].

A DTG ainda continua um importante problema de saúde reprodutiva em todo o mundo. Fatores de risco bem definidos para desenvolvimento de DTG são idade materna, história prévia de MH, fatores raciais e geográficos. [Lee e cols. (2009)]. A NTG é uma das causas de mortalidade materna, conforme pode ser avaliado na figura 1, e, mesmo sendo pouco frequente, exige uma investigação rigorosa no intuito de minimizarem-se os efeitos letais dessa enfermidade.

**Figura 1: NTG como causa de mortalidade materna**



Fonte: Jornal do CFM – Brasil – março/93

Segundo Belfort (2007), a origem da MH desafia, até hoje, a argúcia dos experientes. Fatores etiológicos para desenvolvimento de DTG têm sido estudados a longo tempo, mas nenhuma causa definitiva foi ainda encontrada [Lee e cols. (2009)]. A prevenção primária de qualquer tipo de DTG continua

sendo evitar que aconteça a gestação [Uberti e cols. (2002)]. Em decorrência de estudos epidemiológicos, sabe-se que a DTG parece estar vinculada a diversos fatores, em especial à deficiência de proteínas, vitamina A, caroteno, estrógenos, às condições de vida e variações étnicas, a fatores relacionados à saúde individual e a peculiaridades imunológicas da gravidez [Slocumb e Lund (1969); Teoh e cols. (1971); Bandy e cols. (1984); Palmer (1994); Belfort (1995); Roberts e Macfee (1995); Kim (1997); Altieri e cols. (2003); Smith (2003); Berkowitz e Goldstein (2004); Belfort e Baptista (2007)].

#### **2.4 – Achados citogenéticos e histopatológicos**

O trofoblasto gestacional deriva do mesoderma extra-embriônico e contribui para o desenvolvimento do vilos placentar. Uma das principais funções do trofoblasto é ganhar acesso à circulação materna, e o trofoblasto normal infiltra, invade vasos e pode mesmo ser transportado aos pulmões [Sebire e cols. (2009)].

Com base em estudos morfológicos, imunológicos e funcionais, as células trofoblásticas podem ser classificadas em três populações distintas: citotrofoblasto, sinciotrofoblasto e trofoblasto intermediário. O citotrofoblasto é composto por células germinativas situadas na superfície da vilosidade coriônica; no início da gestação, o citotrofoblasto se diferencia na vilosidade e em uma camada extravilosa. Na superfície vilosa, o citotrofoblasto se diferencia em sinciotrofoblasto – uma estrutura polinucleada com perda completa da atividade proliferativa. Na camada extravilosa, que ocorre no leito placentário, onde o embrião invade o miométrio, o citotrofoblasto se diferencia em trofoblasto

intermediário, que infiltra a decídua, o miométrio e as artérias do sítio de implantação, estabelecendo a circulação materno/fetal [Scully e cols. (1994); Madi e Madi (2007)]. Sebire e cols (2009) afirma que o citotrofoblasto é a célula tronco das células trofoblásticas: são células mononucleares primitivas com citoplasma claro (o que reflete a escassez de organelas celulares) e alto índice mitótico; geralmente expressam citoqueratinas mas produzem pouco ou nenhum hormônio. O sinciotrofoblasto se diferencia a partir da fusão de células do citotrofoblasto e é composto por células multinucleadas com abundante citoplasma denso; essas células secretam quantidade abundante de hCG, um pouco de hPL e fosfatase alcalina placentária, mas têm pouca capacidade de proliferação [Sebire e cols (2009)]. O trofoblasto intermediário se subdivide em trofoblasto intermediário viloso (localizado nas colunas das vilosidades), trofoblasto intermediário do sítio de implantação (localizado no sítio placentário) e trofoblasto intermediário do tipo coriônico (localizado nas membranas do saco gestacional). O trofoblasto intermediário do sítio de implantação é composto por células mono e multinucleares com denso citoplasma eosinófilo; é morfológicamente diferente do citotrofoblasto viloso e do sinciotrofoblasto e imunocitoquimicamente tem forte coloração para hPL e citoqueratina, mas escassa coloração para hCG e fosfatase alcalina placentária [Sebire e cols. (2009)].

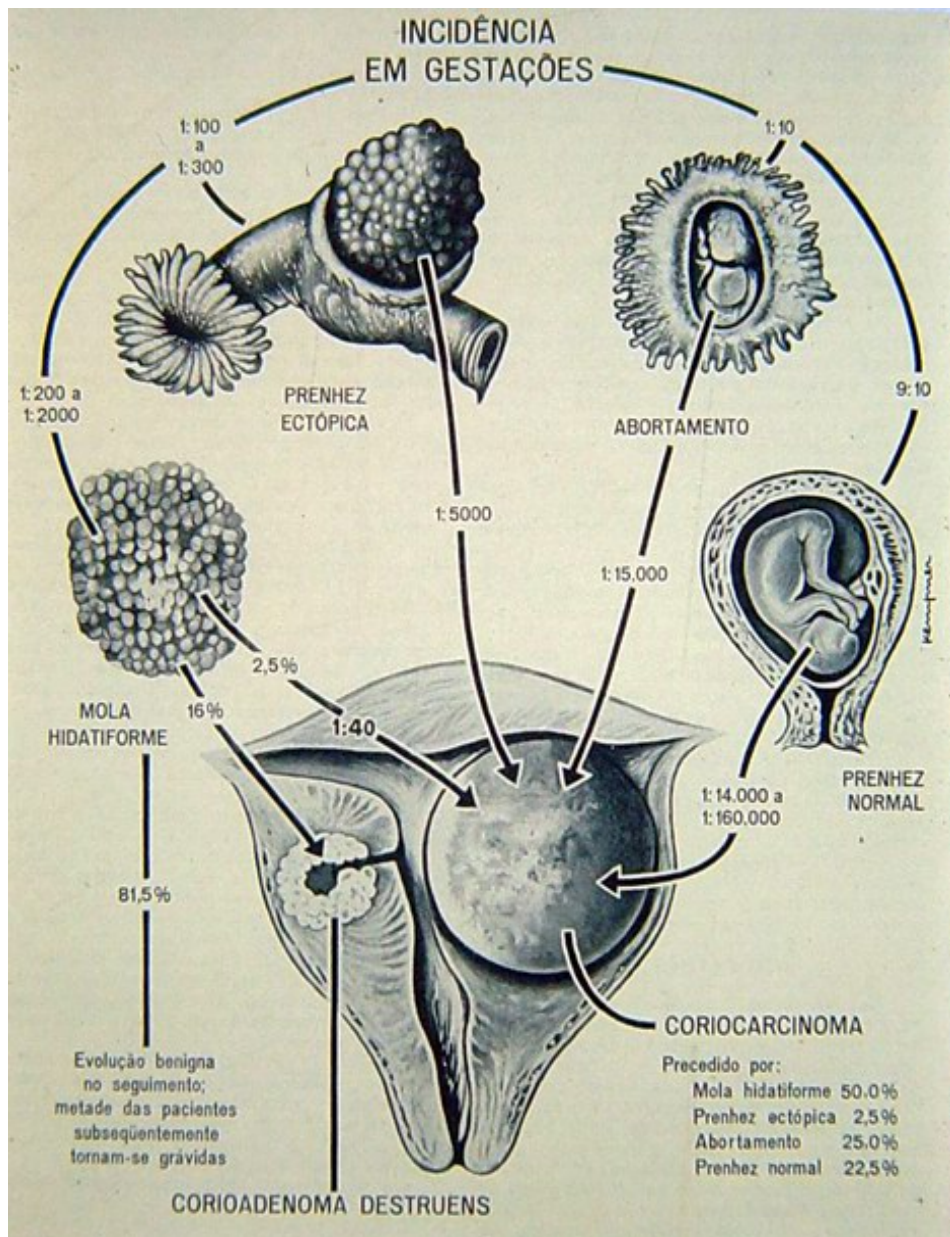
Os tumores trofoblásticos são enxertos fetais nos tecidos maternos e apresentam características únicas do ponto de vista biológico, imunológico e patológico. Os tumores trofoblásticos são relativamente raros e pouco familiares a ambos, médicos clínicos e patologistas, que não trabalhem em centros especializados. Devido às freqüentes dificuldades e dano potencial na obtenção

de amostras adequadas a partir de lesões profundamente invasivas e hemorrágicas, muitas vezes o diagnóstico patológico definitivo é difícil ou impossível de ser obtido. Esses fatos justificam a conduta bem estabelecida de tratar as pacientes apenas com base em critérios clínicos e com avaliação sorológica positiva para hCG, que geralmente apresenta níveis em *plateau* ou ascendentes [Sebire e cols (2009)].

Os tumores do trofoblasto gestacional (TTG) abrangem dois grupos: (a) os que têm vilosidades, presentes nos dois tipos benignos de MH (MHC e MHP) e na MH invasora – esta a forma neoplásica mais comum de sequelas trofoblásticas - e (b) aqueles que não têm vilosidades, o que é verificado no CorioCa, no Tumor Trofoblástico Sítio Placentário (TTSP) [Barcellos (1995); Benirschke (1995); Paradinas e cols. (2003); Behtash e Zarchi (2008)], e no recentemente descrito Tumor Trofoblástico Epitelióide (TTE) [Sebire e cols. (2009)].

Em mais da metade dos casos de NTG a gestação precedente foi gravidez molar; entretanto, as formas neoplásicas de DTG podem se originar de qualquer outro tipo de gravidez (abortamento não-molar, gravidez ectópica ou gestação a termo com RN normal), distribuição que pode ser acompanhada na ilustração bem conhecida, datada de 1968, e apresentada na figura 2.

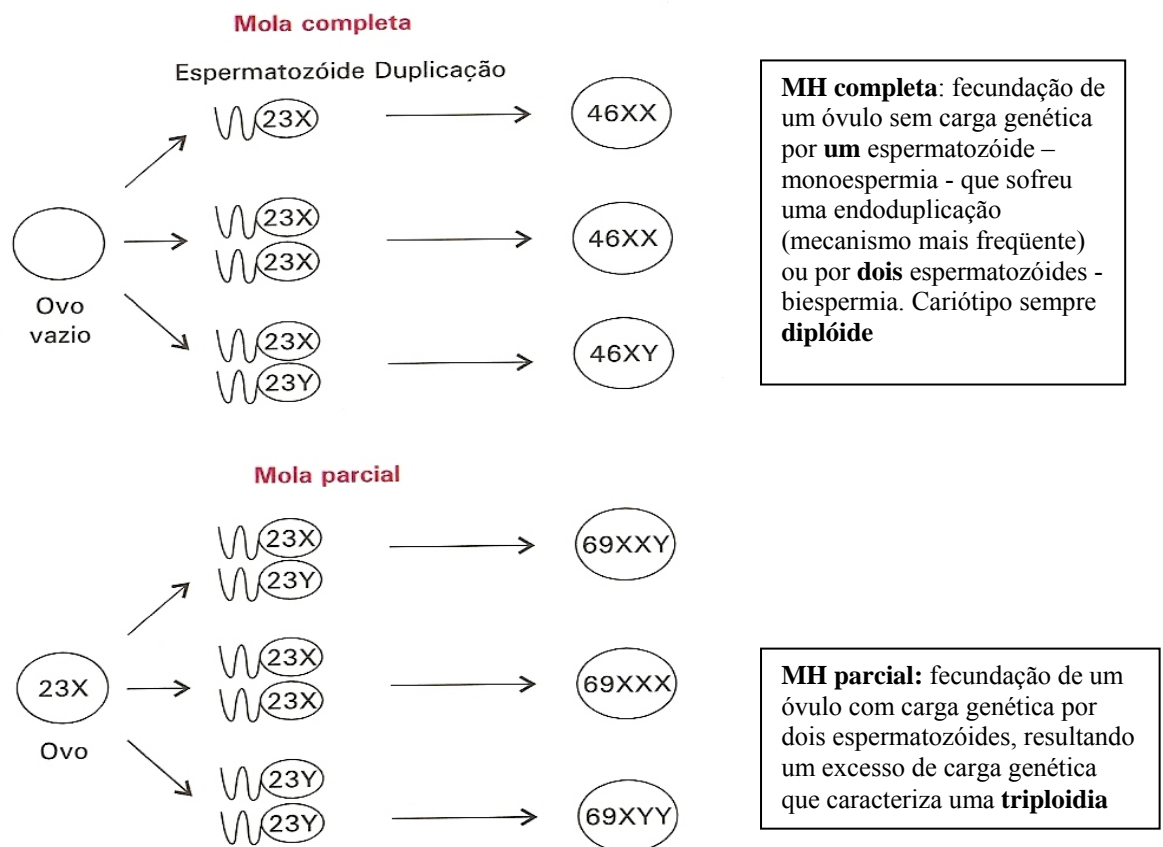
**Figura 2: Gestação de origem da NTG**



Fonte: adaptado de Hertig AT, 1968, citado por Goldstein DP, 1980

Em 1977, Kaji e Ohama e, posteriormente, Szulman e Surti (1978) esclareceram a fisiopatologia da gravidez molar, mostrando que os dois tipos de MH resultam de um erro genético, ocorrido no momento da fecundação, conforme pode ser observado na figura 3.

**Figura 3: Origem cromossômica dos dois tipos de MH**



Fonte: Madi e Madi, 2007.

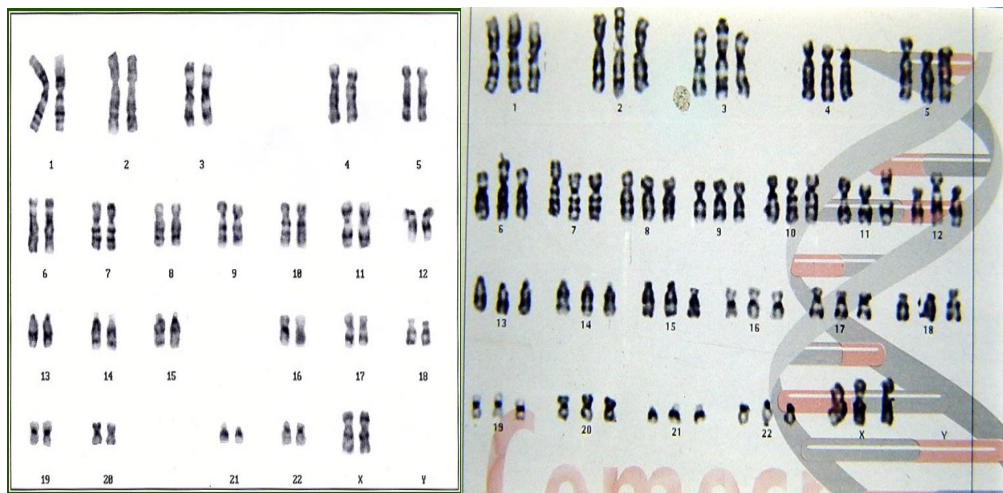
Na MH completa ocorre a fecundação de um óvulo, sem núcleo, que perdeu a carga genética, por um ou dois espermatozóides, resultando em um zigoto com 46 cromossomas (com concepção geralmente diplóide, apresentando em geral cariótipo 46 XX) e sendo todo o genoma de origem paterna [Sebire e cols. (2009)].

Na MH parcial acontece a fecundação de um óvulo normal por dois espermatozóides, tendo como resultado um zigoto com triploidia (cariótipo 69 cromossomas); concepção essa com pelo menos carga dupla de cromossomas paternos associado a 23 cromossomas maternos [Szulman e Surti (1978); Sebire



e cols. (2009)]. O cariótipo consequente dos dois tipos de MH pode ser observado na figura 4.

**Figura 4: Cariótipos de MH completa (à esquerda) e parcial (à direita)**



MH completa: cariótipo diplóide (46 XX) – MH parcial: cariótipo triplóide (69 XXX)

Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

Nas MH encontram-se edema das vilosidades placentárias e proliferação do sincício e citotrofoblasto, com graus variáveis de hiperplasia. Essas alterações são gerais na MH completa e focais na MH parcial, na qual também há vilos normais [Cheung (2003); Carvalho (2007)]. Pela presença de cromossoma X de origem materna, na MH parcial podem ser identificados embrião, eritrócitos fetais ou saco gestacional, os quais geralmente estão ausentes na MH completa [Paradinas e cols (2003); Wells (2007)].

Quando o esvaziamento uterino for realizado no 1º trimestre de gestação, podem não ser identificados os critérios ultra-sonográficos e os histopatológicos típicos da MH completa de maior tempo de evolução, o que dificulta o diagnóstico correto; nesses casos há menos cisternas, menor grau de hiperplasia trofoblástica

circunferencial, menos necrose, vilosidades em menor número, mais estroma viloso primitivo, podendo levar a uma classificação equivocada de MH parcial ou aborto hidrópico não-molar [Keep e cols. (1996); Lazarus e cols. (1999); Sebire e cols (2003); Wells (2007); Berkowitz e Goldstein (2009); Sebire e cols. (2009)].

Segundo Roberts e Mutter (1994), considerando que a avaliação morfológica do tipo de gestação molar tem mostrado limitação, no que diz respeito tanto ao valor preditivo quanto à evolução da doença, outros métodos foram buscados para alcançar um diagnóstico diferencial mais preciso entre os tipos de MH. Para distinguir a MH completa de outras gestações, foram desenvolvidas técnicas de citometria de fluxo, para determinar a ploidia (isto é, MH diplóide vs. MH triplóide) e técnicas de imunohistoquímica, para identificação de biomarcadores.

Na MHC, devido à ausência de cromossomas maternos, estão ausentes os produtos da marca genética paterna, que são normalmente expressos pelos cromossomas maternos [Berkowitz e Goldstein (2009)]. Assim, na MHC os núcleos das células trofoblásticas e o estroma viloso não expressam o *p57* ou o *PHLDA2* (Plecstrin homology-like domain, family A, member 2), que são uma marca genética paterna expressada pelos produtos genéticos maternos.

Em todas as outras gestações, incluindo na MHP, a imunohistoquímica para esses marcadores é reagente nos núcleos das células da placenta. Portanto, a MHC é diplóide e negativa para *p57* e *PHLDA2*; um aborto hidrópico é diplóide e positivo para *p57* e *PHLDA2* e uma MHP é geralmente triplóide e positiva para *p57* e *PHLDA2* [Berkowitz e Goldstein (2009)].

O papel do *p57* como “imprint” genômico também foi relatado por outros autores [Seckl e Newlands (2004); Mao e cols. (2007); McConnell e cols. (2009)].

Além desses genes, um defeito genético biparental no cromossoma 19q13.3-13.4, parece ser causa de MH de repetição [Seckl e Newlands (2004)].

Na MH invasora ocorre a identificação, dentro do miométrio, de tecido trofoblástico e de vilos edemaciados [Barcellos (1995); Bentley (2003); Carvalho (2007)]. O CorioCa caracteriza-se por anaplasia do trofoblasto que é evidenciada, macro e microscopicamente, por hemorragia, necrose e ausência de vilos [Benirschke (1995); Wells (2007); Mao e cols. (2007) ]. O CorioCa tem crescimento rápido e é neoplasia altamente invasiva, estando frequentemente associado a focos metastáticos [Cheung (2003); Shih (2007)]. Pelas características de alto índice mitótico, esse tumor responde muito bem ao tratamento com quimioterapia [Bagshawe (1992); Newlands (2003); Ngan e Seckl (2007)]. Em casos resistentes à Qt, a morfologia das células do CorioCa pode estar marcadamente alterada e, quando metástases resistentes a tratamento são excisadas, observam-se células mononucleares bizarras que representam provavelmente células clones resistentes [Sebire e cols. (2009)].

Três outros genes intimamente relacionados podem ser envolvidos no desenvolvimento de NTG e de outras síndromes de super-crescimento: são o gene *H19* (gene supressor tumoral), o gene *CDKN1C* (também designado como *p57* e *KIP2*) que atua como inibidor da quinase dependente de ciclina e é normalmente expressado pelo alelo materno, e o gene *IGF2*, de expressão paterna, um fator de crescimento comumente associado à proliferação tumoral. Tanto o gene *CDKN1C* quanto o *H19* estão expressos na MH completa e no CorioCa. Os tumores trofoblásticos que se originam pós-gestação a termo mostram expressão bialélica do *H19* e do *IGF2* [Seckl e Newlands (2004)].

O Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário (TTSP), que deriva do citotrofoblasto do tipo intermediário, são massas necróticas que têm menos hemorragia, menor tendência invasiva, e pior resposta a tratamento quimioterápico [Ngan e Seckl (2007); Betash e Zarchi (2008); Garner e Golf (2009)]. Essas células trofoblásticas com citoplasma densamente eosinófilo e núcleos pleomórficos infiltram o miométrio e podem se estender a órgãos adjacentes, mas têm menor potencial metastatizante [Sebire e cols. (2009)]. Nesse tipo de NTG não-metastática a histerectomia tem um lugar de destaque no planejamento do tratamento [Lehman e cols (1994); Newlands e cols. (1998); Soper (2003); Tidy (2003); Berek (2006); Doumplis e cols. (2007)].

As células do muito raro Tumor Trofoblástico Epitelióide apresentam-se como nódulos de citotrofoblasto que podem ser diferenciados do CorioCA monomórfico e do TTSP através do perfil imunohistoquímico; no TTE as células ficam difusamente positivas para citoqueratina e fosfatase alcalina placentária enquanto a coloração para hCG e hPL é fraca ou dispersa [Sebire e cols. (2009)].

## **2.5 – Achados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos na MH**

No que se refere aos aspectos diagnósticos [Curry e cols. (1975); Mosher e cols. (1998); Uberti e cols (2000a); Belfort e Braga (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)], cogita-se uma hipótese diagnóstica de MH quando pacientes, em idade reprodutiva, com atraso menstrual e teste para gravidez positivo, apresentarem os seguintes sinais e sintomas:

- sangramento vaginal (em mais de 90% dos casos),

- ausência de batimentos cardíacos fetais (exceto, eventualmente, em MHP com feto vivo e gestação gemelar associada a MHC),
- graus variáveis de anemia (40% a 50%),
- útero maior do que o esperado para idade gestacional, calculada, classicamente, a partir da data da última menstruação (20 a 50 %),
- aumento bilateral do volume ovariano, às custas da formação de cistos tecaluteínicos (20 a 30 %),
- sinais de pré-eclampsia que surgem antes das 20 semanas de gestação (12 a 20 %),
- náuseas e vômitos exacerbados (10 a 15 %),
- taquicardia, tremor ou outros sinais de aumento da função tireoidiana (<2%).

Quando a hipótese diagnóstica de gestação molar é feita no primeiro trimestre de gravidez, os sinais e sintomas são bem menos frequentes e/ou pouco exuberantes [Soto-Wright e cols. (1995); Mosher e cols. (1998); Belfort e Braga (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)].

### **2.5.1 – QUADRO CLÍNICO DE MHC E MHP**

Na MHC ocorre sangramento vaginal da 8<sup>a</sup> à 12<sup>a</sup> semana de gravidez. Esse sangramento tem intensidade variável, dependendo da idade gestacional. Quando a gestação atinge o segundo trimestre, pelo maior tempo de proliferação do tecido molar intra-útero, outros sinais e sintomas clínicos podem ser observados: altura uterina maior que a esperada para a idade gestacional, sinais de pré-eclampsia antes de 20 semanas, náuseas e vômitos exacerbados, quadro clínico de

hipertireoidismo, presença de cistos ovarianos volumosos e bilaterais [Curry e cols. (1975); Berkowitz e Goldstein (1987); Sasaki (2003); Uberti e Fajardo (2008)]. Esses critérios caracterizam a MH como sendo de alto-risco para desenvolvimento de NTG durante o controle pós-molar, nos meses subsequentes ao esvaziamento uterino.

Na MHC habitualmente ocorre ausência de batimentos cardíacos fetais, que poderão estar presentes, entretanto, na muito rara associação observada de gestação gemelar diamniótica com MH e feto coexistente [Sebire e cols. (2002); Seckl e Newlands (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Tanto a apresentação clínica como os aspectos patológicos da MHC mudaram substancialmente nos últimos 20 anos, devido à disponibilidade de testes sensíveis e acurados para detecção do hCG e à realização precoce de ultrassonografia. Atualmente o diagnóstico de MHC é realizado mais cedo, muitas vezes já no primeiro trimestre da gravidez, antes que apareçam os sinais e sintomas clássicos da gestação molar anteriormente descritos e mesmo antes de haver sangramento vaginal [Berkowitz e Goldstein (2009)].

Na MHP a apresentação clínica mais comum é de gestação anembrionada ou de abortamento retido. Os sintomas são bem menos pronunciados, o tamanho uterino é geralmente menor que o esperado para a idade gestacional, o sangramento vaginal é mais tardio, menos intenso, ou até ausente, podendo ou não serem auscultados os batimentos cárdio-fetais, dependendo da vitalidade do embrião. O diagnóstico de MHP é feito mais tardiamente [Belfort (1992); Hancock e Tidy (2002); Hurteau (2003)], e algumas vezes apenas pelo exame anatomopatológico do material curetado. As principais diferenças clínicas,

genéticas, histopatológicas e prognósticas entre os dois tipos de MH podem ser observadas no quadro 1. Frente à paciente com MHP não tem havido a mesma mudança na apresentação clínica, conforme tem sido verificado nos casos de MHC [Berkowitz e Goldstein (2009)].

#### Quadro 1 – Principais diferenças entre os dois tipos de MH:

Parâmetros	MHC	MHP
<b>Genético</b> – cariótipo + frequente origem dos cromossomas	46 XX paterna (exclusiva)	69 XXX ou XXY paterna e materna
<b>Patológico</b> – proliferação do trofoblasto edema das vilosidades embrião, feto ou saco gestacional vasos sanguíneos	global graus variáveis ausentes ausentes	focal menos evidente podem estar presentes presentes..
<b>Clínicos</b> - Sangramento vaginal batimentos cardio-fetais útero > esperado p/IG diagnóstico inicial por US níveis séricos de hCG	precoce (10-12 sem) sempre ausentes 20 a 50% MH muito elevados	+ tardio (15-18 sem) podem estar presentes raro aborto retido relativamente baixos
<b>Prognóstico</b> – NTG pós-molar associação c/CorioCA	15 a 40% 50%	5% muito rara

Abreviaturas: MH = Mola Hidatiforme; MHC = Mola Hidatiforme completa; MHP = Mola Hidatiforme parcial; IG = idade gestacional; US = ultrassonografia; hCG = hormônio gonadotrófico coriônico; NTG = Neoplasia Trofoblástica Gestacional; CorioCa = coriocarcinoma Fonte: adaptado de Uberti EMH e cols. Boletim nº 4 do Programa de Educação Médica Continuada da AMRIGS, junho/julho de 1998.

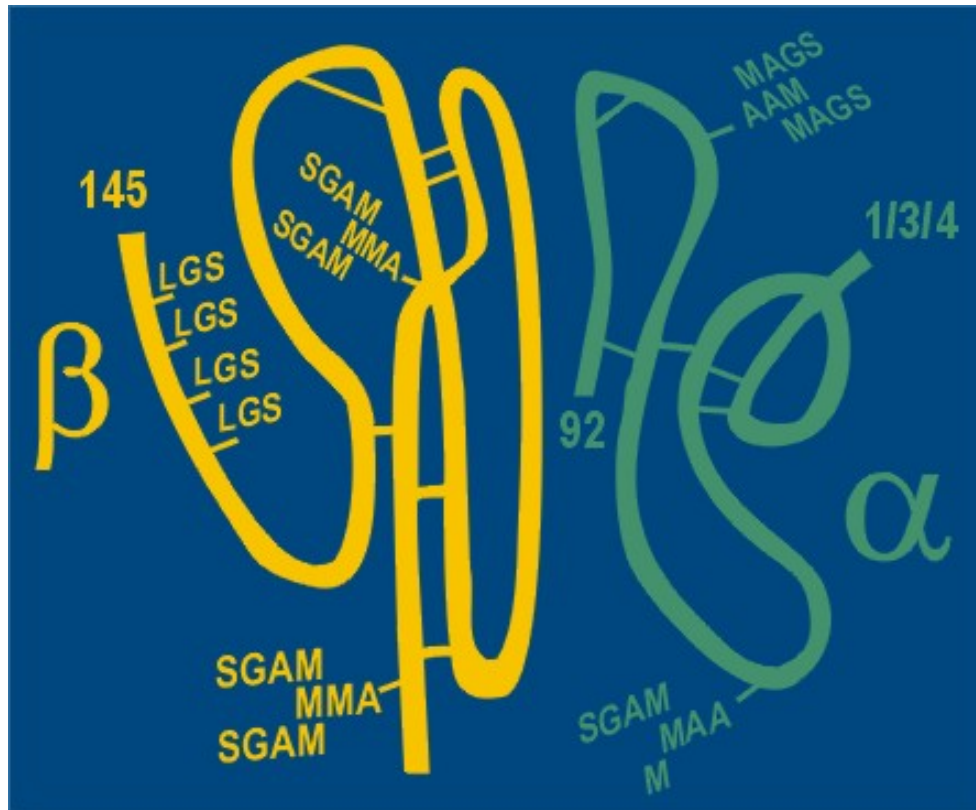
## 2.5.2 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

### 2.5.2.1 - Dosagem de $\beta$ -hCG

A gonadotrofina coriônica (hCG) pertence ao grupo dos hormônios glicoproteicos que também compreende o luteinizante (LH), o folículo estimulante (FSH) e o tireoestimulante (TSH) [Stenman e cols. (2004)]. Todos estes possuem duas subunidades diferentes,  $\alpha$  e  $\beta$ , que são unidos por ligações não covalentes

[Uberti e cols. (1999); Cole (2003); Keay e cols. (2004)] e que precisam estar combinadas para formar o hormônio biologicamente ativo [Cole e Butler (2002); Cole e Sutton (2003)] (Figura 5).

**Figura 5 – Estrutura da molécula do hCG**



Molécula completa do hCG – peso molecular 36700 daltons; meia vida: 40 horas

Fonte: Cole (1998, 2003).

A subunidade  $\alpha$  do hCG, que tem 92 aminoácidos, é produzida tanto na hipófise como na placenta e tem a mesma seqüência peptídica das subunidades  $\alpha$  dos LH, FSH, TSH. A cadeia  $\beta$  é peculiar a cada hormônio e determina sua especificidade [Cole (1998); Keay e cols. (2004); Stenman e cols. (2004)]. A função específica do hCG é garantida pela fração  $\beta$  com seus 145 aminoácidos que curiosamente apresenta semelhanças em 80% de sua estrutura com LH  $\beta$



tendo esta, 24 aminoácidos a menos que a primeira [Tyrey (1995); Cole (2003); Keay e cols. (2004)].

A gonadotrofina coriônica é produzida pela placenta na gestação normal, pelas neoplasias trofoblásticas em mulheres que estão ou estiveram grávidas, nas neoplasias de origem germinativa, por tumores não-trofoblásticos [Keay e cols. (2004); Stenman e cols. (2004)] e também em tecidos normais, incluindo testículo e hipófise humana [Cole (1998 e 2003)]. A principal função do hCG é promover a produção de progesterona pelo corpo lúteo do ovário [Cole (1998); Uberti e cols. (1999); Keay e cols. (2004); Rezende e Montenegro (2005)].

No início da gestação normal, o trofoblasto se diferencia em células predominantemente citotrofoblásticas, enquanto aquelas sinciciotrofoblásticas são dominantes ao término da mesma. O sinciciotrofoblasto é a maior fonte secretora de hCG intacto na circulação materna e as células menos diferenciadas do citotrofoblasto secretam, além do hormônio na sua forma intacta, as subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  [Uberti e cols. (1999); Cole e Sutton (2003, 2004)]. Da mesma forma como na placenta normal, as células anormais do trofoblasto na DTG sintetizam e secretam tanto o hCG intacto como as formas livres das subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  [Cole (1998); Cole e cols. (2001); Cole e Sutton (2003)].

Os níveis da subunidade  $\alpha$  são semelhantes tanto em mulheres com gestação normal como na gravidez molar ou no coriocarcinoma. O mesmo não ocorre com a fração  $\beta$ , cujos níveis anormalmente elevados em portadoras de DTG refletem a abundância de citotrofoblasto, próprio da proliferação celular característica dessa patologia [Cole (1998); Uberti e cols. (1999); Okamoto e cols. (2001)]. Enquanto estes tumores produzem predominantemente o hormônio na

forma intacta e as subunidades livres, alguns tumores não trofoblásticos produzem apenas a fração  $\beta$ . Esta representa um sinal da agressividade da neoplasia e os seus níveis elevados estão relacionados com mau prognóstico, como descrito em 45 a 60% de pacientes com neoplasias malignas nas vias biliares e no pâncreas e em 10-30% em outras neoplasias [Linhares (1995); Tyrey (1995); Stenman e cols. (2004)].

Uma vez que os dois tipos de células da placenta responsáveis pela produção de hCG (citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto) são hiperplásicos na gravidez molar, a presença de uma MHC é fortemente sugerida quando há níveis marcadamente elevados da gonadotrofina coriônica, os quais refletem a quantidade de trofoblasto em atividade [Cole e Buttler (2002); Keay e cols. (2004)].

Na MHC os valores de hCG em geral são muito elevados; na MHP os valores podem ser bem mais baixos, devido à hiperplasia do trofoblasto ser apenas focal [Cole e Sutton (2004); Uberti e Costa (2007)]. Kohorn e cols. (1998) destacam ser correto afirmar que a associação de níveis de  $\beta$ -hCG maiores de 92.000 mUI/ml e a ausência de batimentos cardíaco-fetais (BCF) ou de feto à ultrasonografia implica o diagnóstico de MHC.

A dosagem da gonadotrofina coriônica deve ser realizada no soro sanguíneo. Atualmente a dosagem do hCG total inclui a subunidade  $\beta$  e várias outras frações da molécula que devem ser precisamente quantificadas, através do emprego de anticorpos monoclonais, como utilizados em algumas técnicas de imunoenaios, a exemplo da técnica de quimioluminescência [Tyrey (1995); Cole e cols. (2001)].

A quantificação do  $\beta$ -hCG é mais importante no acompanhamento da paciente pós-esvaziamento molar do que no diagnóstico da MH [Burrows e cols. (1996); Uberti e cols. (1999); Maestá e cols. (2000); ACOG (2004)]. Antes do esvaziamento uterino, a quantificação do  $\beta$ -hCG é indicador importante para, junto com outros critérios clínicos, distinguir os casos de MH-AR [Curry e cols. (1975); Berkowitz e Goldstein (1987)]; nesses casos os valores do  $\beta$ -hCG habitualmente excedem a 100.000 mUI/ml [Berkowitz e Goldstein (1987); Murad e cols. (1990); Ayhan e cols. (1996); Sasaki (2003); Uberti e Costa (2007)].

#### **2.5.2.2 – Outros exames complementares**

Quando a gravidez atinge o segundo trimestre, as complicações médicas associadas à MHC de maior tempo de evolução são frequentes. Essas complicações incluem graus variáveis de anemia (muitas vezes com necessidade de transfusão sanguínea), de infecção pélvica e, em especial nos casos de MH-AR, associação de hipertensão gestacional, desequilíbrio hidro-eletrolítico, hipertireoidismo, coagulopatia e embolização trofoblástica [Belfort (1992); Goldstein e Berkowitz (1981 e 1994); Uberti e cols. (2000 a); Hurteau (2003)].

Dessa forma, antes do esvaziamento uterino, além da dosagem de hCG, os seguintes exames complementares são recomendados [Berkowitz e Goldstein (1996 e 2009); Uberti e Fajardo (2008)]: exame qualitativo de urina, tipagem sanguínea, hemograma completo, com contagem de plaquetas, e determinações no soro de: tempo de protrombina, tempo de protrombina ativado pelo caolim (KTTP), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), creatinina, índice de tiroxina

(T<sub>4</sub>) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH). Quando as pacientes apresentarem também um tamanho uterino grande, com mais de 16 cm, pelo risco aumentado de embolização trofoblástica, na avaliação laboratorial devem ser acrescentados gasometria arterial e dosagem de eletrólitos.

Esses exames têm por finalidade a obtenção de dados que orientem as medidas a serem adotadas para estabilizar o quadro clínico da paciente (tais como reposição hidro-eletrolítica, transfusão sanguínea, antibioticoterapia, etc), antes de ela vir a ser submetida ao procedimento anestésico associado ao esvaziamento uterino [Cunningham (2001); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Idealmente, todas as pacientes com gestação molar necessitam realizar Rx de campos pulmonares antes do esvaziamento uterino, ou logo após o procedimento cirúrgico/anestésico, para a avaliação dos pulmões e detectar, eventualmente, a presença de metástase nessa região.

### **2.5.3 - ULTRASSONOGRAFIA**

A ultrassonografia (US) é o exame mais importante no diagnóstico presuntivo pré-operatório de gestação molar, porque torna visível um conteúdo uterino heterogêneo com padrão vesicular [Berkowitz e Goldstein (2009)]: áreas anecóicas de tamanho variado no interior da cavidade uterina (conforme mostrado na figura 6) e sem evidência de uma gravidez normal em evolução.

Na MHC não se identifica embrião ou saco gestacional e a cavidade uterina encontra-se preenchida por material ecogênico intercalado com numerosas áreas sonoluscentes pontuadas – imagens em “flocos de neve” [Fine e cols. (1989); De Baz e Lewis (1995); Fowler e cols. (2006)].

**Figura 6: Ultrassonografia de MH completa**

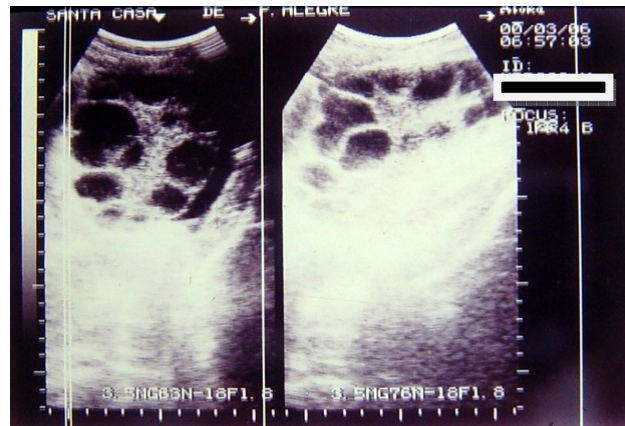


Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

A variação na imagem da US depende da idade gestacional e do tamanho das vesículas hidrópicas [Lazarus e cols. (1999); Fowler e cols. (2006)]. Quando o exame for realizado no primeiro trimestre de gestação, o diagnóstico por US fica muitas vezes dificultado, porque o tecido placentário mostra menos cavitações e menores vilos [Lazarus e cols. (1999); Coelho (2007)]. Em idade gestacional precoce, muitas vezes os achados US presumem um diagnóstico de aborto retido, conforme observam Berkowitz e Goldstein (2009).

Em aproximadamente 25% dos casos de MHC, pode ser observado também aumento bilateral no tamanho dos ovários, às custas de formações císticas e septadas (cistos teca-luteínicos), devido ao estímulo causado pelos níveis muito aumentados de hCG, conforme pode ser avaliado na figura 7.

**Figura 7: Aspecto ultrassonográfico dos cistos ovarianos septados bilaterais (cistos teca-luteínicos)**



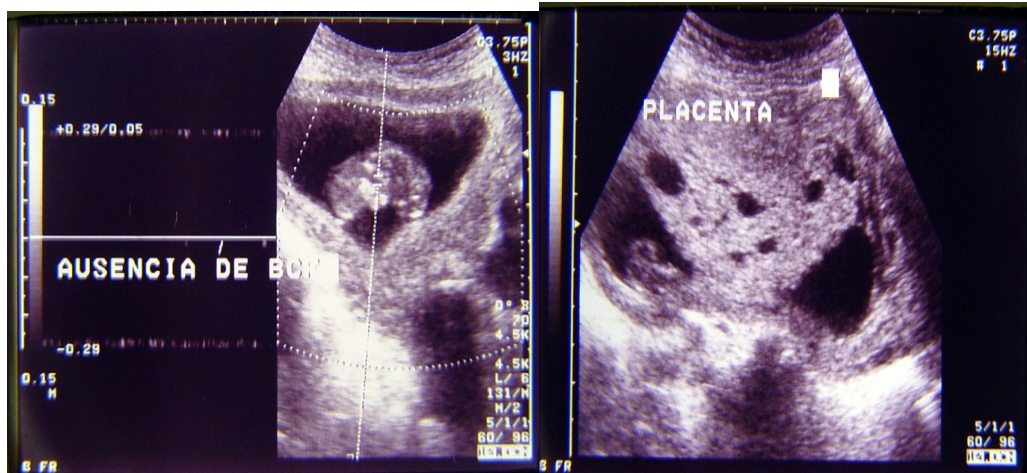
Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

Esses cistos ovarianos, que são sempre benignos, podem ocasionar dor pélvica importante; os cistos costumam regredir completamente, em torno de 2 a 3 meses, após o esvaziamento uterino do conteúdo molar [Montz e cols. (1988)], com a diminuição progressiva da gonadotrofina coriônica. Entretanto, o aumento ovariano pode, eventualmente, permanecer por um tempo maior, contribuindo para a persistência de dor pélvica. Quando causarem muitos sintomas dolorosos, os cistos podem ser puncionados sob controle ecográfico ou por laparoscopia [De Baz e Lewis (1995); Bellfort e Braga (2007); Uberti e Fajardo (2008)].

Já, na MHP, mais frequentemente identificam-se, através da US, imagens compatíveis com gestação interrompida: presença de saco gestacional sem embrião, ou com embrião sem batimentos cardíacos. As alterações anteriormente descritas e relativas à ecogenidade da placenta podem não ser percebidas [Coelho (2007)]. Uma hipótese diagnóstica de MHP também pode ser levantada

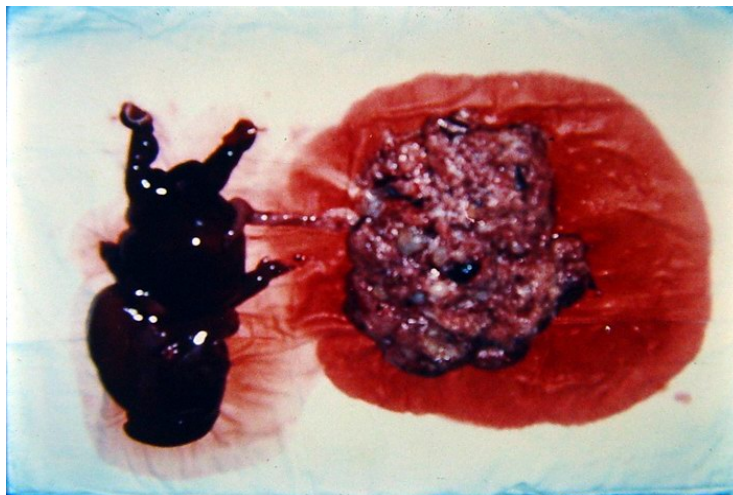
quando forem visíveis alterações de ecogenicidade na placenta, independente do estado de vitalidade do embrião [Berkowitz e Goldstein (2009)] (Figura 8 e 9).

**Figura 8: Ultrassonografia de MH parcial**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

**Figura 9: Fotografia de imagem macroscópica de MHP**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

Dobkin e cols. (1991) citam que há valor preditivo positivo de 90% para diagnóstico de MHP, quando, ao exame US, for identificada, além das alterações placentárias, uma relação maior do que 1,5:1,0 nas medidas do saco gestacional,

avaliadas no corte longitudinal (relação do diâmetro transverso sobre o diâmetro ântero-posterior).

Em resumo, os parâmetros mais relevantes para o diagnóstico de gestação molar são a associação de achados de US compatíveis com DTG + um teste de gestação com resultado positivo, independente se realizado no sangue ou na urina.

## **2.6 – Classificação das MH conforme o risco de evolução para NTG pós-molar.**

Algumas pacientes com MHC intra-útero poderão apresentar, antes do esvaziamento uterino, critérios clínicos e laboratoriais de alto-risco para o desenvolvimento de NTG pós-molar, segundo Curry e cols.(1975) e Berkowitz e Goldstein (1987).

Esses critérios incluem aspectos especiais relativos à idade (maior do que 40 anos ou adolescentes com menos de 20 anos), à altura uterina (superior a 16 cm ou com tamanho uterino quatro ou mais semanas maior do que o correspondente para a idade gestacional, calculada pela data da última menstruação), à presença de cistos teca-luteínicos volumosos (com mais de 6 cm de diâmetro), à associação com complicações clínicas (hiperemese, hipertireoidismo, hipertensão gestacional, sinais de embolização trofoblástica, a níveis séricos de  $\beta$ -hCG elevados (acima de 100.000 mUI/ml) [Berkowitz e Goldstein (1987)]. Esses critérios podem ser melhor avaliados no quadro 2.

Nos casos de MH-AR, alguns autores indicam o emprego de quimioprofilaxia (Qt-P) adjuvante ao esvaziamento uterino. Essa Qt-P, que pode



ser feita com Mtx ou com Act-D, deve ser aplicada por via parenteral, pouco antes ou logo após a vácuo-aspiração [Ratnam e cols. (1971); Goldstein (1974); Kim e cols. (1986); Kashimura e cols. (1986); Goldstein e Berkowitz (1995); Limpongsanurak (2001); Uberti e cols. (2006)].

**Quadro 2 - Escore de risco para identificar as pacientes com MH intra-útero de acordo com as chances de virem a desenvolver sequelas trofoblásticas – NTG pós-molar**

Fatores prognósticos	<u>Pontos para o Escore</u>			
	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Histórico de MH em gestação anterior e tipo de MH à US na gestação atual	Parcial	Completa	Recorrente	—
Tamanho uterino em relação à idade gestacional (meses)	≤1	> 1	> 2	> 3
Níveis de β-hCG (mUI/ml)	< 50.000	> 50.000 a < 100.000	>100.000 a <1.000.000	> 1.000.000
Diâmetro dos cistos teca-luteínicos (cm)	—	< 6	>6 a <10	> 10
Idade da paciente (anos)	—	< 20	≥40	> 50
Complicações associadas (*)	—	≥1	—	—

**Escore final: < 4 = BAIXO-RISCO; ≥ 4 = ALTO-RISCO**

US = ultrassonografia

(\*) = hipertireoidismo, hiperêmese, pré-eclampsia, embolização trofoblástica, coagulação intravascular disseminada

Fonte: Berkowitz e Goldstein (1987)]

Segundo Berkowitz e Goldstein (1987), é possível reduzir a probabilidade de sequelas trofoblásticas (ST) de 40% para 4% (em NTG não-metastática) e para 0% (em NTG metastática), mediante o emprego de Qt-P com Act-D, no momento

do esvaziamento uterino, em pacientes com MH-AR, ou seja, que apresentem um escore de risco  $\geq 4$ .

## **2.7 - Possíveis complicações após o esvaziamento uterino**

O sangramento vaginal, às vezes prolongado, antes do diagnóstico da gestação molar predispõe à infecção pélvica e, mais frequentemente, à anemia, algumas vezes com necessidade de transfusão sanguínea. Essas complicações são observadas com mais frequência nos casos de alto-risco, nos quais o esvaziamento uterino ocorre durante o segundo trimestre da gestação [Curry e cols. (1975); Uberti e cols. (2000 a); Cunningham (2001); Hancock (2002)].

Devido às características amolecidas do útero e da placenta observadas nas pacientes com MH, algumas vezes pode ser necessária a realização de mais de um procedimento cirúrgico para assegurar o esvaziamento uterino completo. A repetição de curetagens, não raro, leva à amenorréia secundária, decorrente de sinequias uterinas [Flam (1994); Millar (1997); ACOG (2004); Madi e Madi (2007)]. Além disso, o aumento do número de curetagens é fator de risco para desenvolvimento de NTG pós-molar [Tidy e cols. (2000); Seckl e Newlands (2004)]. Conforme levantamento do Hospital “Charing Cross” (Londres), após o primeiro esvaziamento uterino, 2,4% das pacientes necessitaram de quimioterapia; após dois procedimentos, o percentual aumentou para 18%; com três procedimentos, esse percentual subiu e para 50% e, com quatro procedimentos, atingiu 81% dos casos [Seckl e Newlands (2004)].

Quando presente o aumento no volume ovariano, devido aos grandes e bilaterais cistos teca-luteínicos, com frequência as pacientes apresentam queixas

de dor pélvica, e necessitam de analgesia e restrição de esforço físico, para reduzir o risco de torção dos ovários, situação essa que implica intervenção cirúrgica de urgência [Montz e cols. (1988); Soper (1994)].

## **2.8 – Tratamento da gestação molar**

Uma vez feito o diagnóstico, as três etapas essenciais no manejo da MH incluem o esvaziamento uterino, o sistemático exame anátomo-patológico do material curetado e o acompanhamento das pacientes, mediante um protocolo sistematizado de controle pós-molar [Berkowitz e Goldstein (1996); Soper e Lewis (1997); Uberti e Fajardo (2008)].

### **2.8.1 - ESVAZIAMENTO UTERINO**

O método preconizado para o esvaziamento molar é a vácuo-aspiração automática, a qual deve ser sempre seguida de curetagem cuidadosa do útero. Uma vez que tal órgão habitualmente se encontra amolecido e às vezes aumentado em suas dimensões [Sasaki (2003); Seckl e Newlands (2004); Madi e Madi (2007)], esse cuidado se justifica com o objetivo de assegurar a completa limpeza da cavidade e para que seja reduzido o risco de perfuração. Nos úteros volumosos, é importante ter à disposição sangue compatível, pronto para rápida infusão e material disponível para eventual laparotomia de emergência [Millar (1997)].

Na técnica da vácuo-aspiração, a cânula deve ser introduzida no canal cervical até logo acima do orifício interno do colo; a cânula deverá ser apenas girada no local, até que seja aspirada a maior parte do tecido molar (aspiração

centrípeta) e, à medida que o útero for diminuindo de tamanho, poderá ser feito um movimento mais liberal, combinando raspagem e aspiração [Uberti e Fajardo (2008)], conforme é desenhado na figura 10. Quando possível, o controle ecográfico no transoperatório auxilia a assegurar o esvaziamento completo da cavidade uterina [Bulic e cols (1983); ACOG (2004); Madi e Madi (2007)].

**Figura 10: Esquema da técnica de vácuo-aspiração uterina**



Fonte: Acervo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS – Ilustração de André Uberti.

Green-Thompson (1987) e Fajardo e Uberti (2007) sugerem que, nas pacientes que apresentarem colo uterino fechado, para o preparo da cérvix antes do esvaziamento molar, uma dose de 1 a 2 comprimidos de 200 mcg do análogo da prostaglandina E1 (misoprostol) pode ser colocado no terço superior da vagina, 4 a 6 horas antes do procedimento.

Associado à vácuo-aspiração, deve ser infundido soro com ocitocina, para tornar a fibra uterina mais resistente e diminuir o risco de perfuração. Para manter o útero bem contraído, essa solução ocitócica deve ser mantida por cerca de 6

horas após o esvaziamento molar [Goldstein e cols (1981); Uberti e cols. (2000 a); Evans e cols. (2003)].

As pacientes com tipagem sanguínea apresentando fator Rh negativo devem receber imunoglobulina anti-Rh após o esvaziamento uterino, porque o antígeno Rh também está presente nas vilosidades placentárias [Soper e cols. (1997); Cunningham (2001); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Em situação de urgência, e quando não for possível realizar vácuo-aspiração, a eliminação da maior parte da massa molar pode ser realizada mediante uso endovenoso de ocitocina ou uso tópico de misoprostol, este repetido a cada 4 a 6 horas. Nesses casos é ainda mais importante realizar, após o esvaziamento da massa molar, uma cuidadosa curetagem uterina, para complementar o procedimento [Flam e cols. (1991); Millar (1997); Uberti e Fajardo (2008)]. Entretanto, o emprego dos ocitócicos é controverso, devido ao risco teórico de embolização do tecido molar para os pulmões, que poderia estar associado ao uso desses fármacos ocitócicos [Tidy e cols. (2000); Seckl e Newlands (2004); Madi e Madi (2007)].

Quando o útero for pequeno, com tamanho inferior ao correspondente à gestação de 12 semanas, o esvaziamento molar pode ser feito através de curetagem uterina tradicional ou mediante técnica de aspiração manual intra-uterina (AMIU), com seringa de Karman [Madi e Madi (2007)].

Segundo vários autores, entre eles Berkowitz e Goldstein (2009), em pacientes com gestação molar que já completaram sua prole ou que não tenham interesse em manter a capacidade reprodutiva, o esvaziamento uterino poderá ser

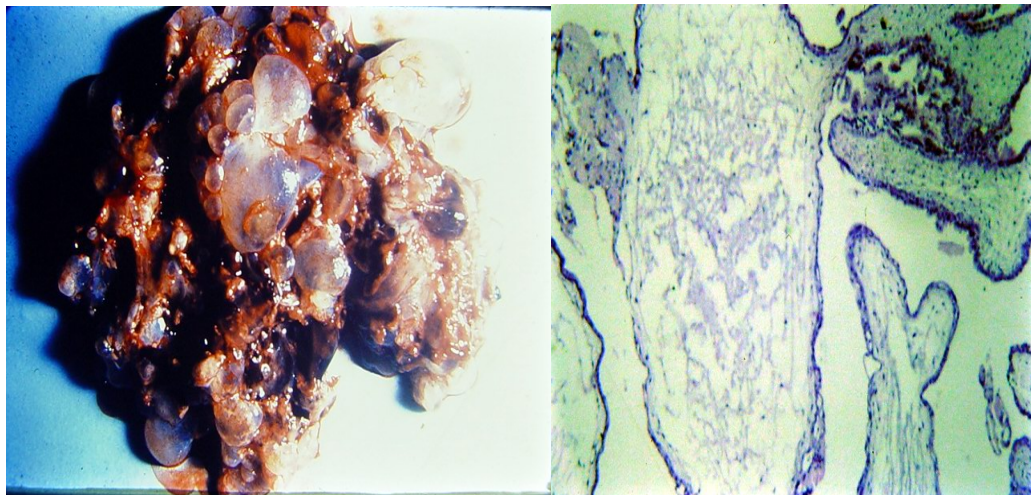
feito por histerectomia. Embora tal procedimento impeça o desenvolvimento de invasão local, não elimina o risco de doença metastática. Portanto, nas pacientes histerectomizadas continua sendo fundamental a dosagem sistemática da gonadotrofina coriônica para assegurar a remissão espontânea e/ou diagnosticar precocemente a NTG pós-molar [Ngan e Seckl (2007); Uberti e Fajardo (2008)].

### 2.8.2 – EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

Uma vez que o resultado do exame histológico é o “padrão ouro” para assegurar o diagnóstico de MH, aconselha-se que o médico ginecologista-obstetra analise macroscopicamente todo o material aspirado e/ou curetado, à procura de vesículas, e remeta-o sistematicamente para exame anátomo-patológico, com um alerta ao patologista quanto à suspeita clínica de gestação molar [Redline e Abdul-Karim (1995); Cheung (2003); Sebire e cols. (2003); Freire (2007)]

Os aspectos macroscópicos e microscópicos da MHC podem ser visualizados na figura 11.

**Figura 11: Fotografias de macroscopia e de microscopia de MHC**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

O exame anátomo-patológico de todo material curetado do útero é ainda mais importante no diagnóstico precoce da NTG desenvolvida após gestação não-molar, quando às vezes poderá ser evidenciada histologia de CorioCa, diagnóstico que imediatamente direciona a paciente para avaliação metastática e tratamento específicos [Bagshawe (1992); Barcellos (1995); Wright e Mutch (2003); Carvalho (2007) Uberti e Fajardo (2008)].

Em todos os casos de MHC e MHP encontram-se edema nas vilosidades placentárias e proliferação do sincício e do citotrofoblasto, com graus variáveis de hiperplasia [Benirschke e Kaufmann (1995)]. Essas alterações são gerais na MHC e focais na MHP, onde se encontram também vilos normais [Bentley (2003); Paradinas e cols. (2003)]. Pela presença de cromossoma X de origem materna, tanto embrião, eritrócitos fetais e ou saco gestacional podem ser identificados na MHP, os quais geralmente estão ausentes na MHC [Sebire e cols. (2003)].

Quando o esvaziamento uterino é feito no 1º trimestre, podem não ser identificados os critérios patológicos típicos da MHC de maior tempo de evolução, dificultando o diagnóstico histológico. Nesses casos há menos cisternas, menos hiperplasia trofoblástica circunferencial, menos necrose vilosidades menores e mais estroma viloso primitivo [Keep e cols. (1996); Cheung (2003); Mao e cols. (2007)]. Segundo Steigrad (2003), quanto mais precoce forem a idade gestacional e o esvaziamento uterino, outro problema pode ocorrer no diagnóstico diferencial anátomo-patológico entre uma gestação molar e uma gravidez interrompida: na gravidez interrompida, os vilos também são avasculares e podem ficar hidrópicos. Nessas pacientes pode acontecer uma hipótese errônea de DTG ao exame ultrassonográfico.

De acordo com Bentley (2002), até que a tecnologia e os métodos de diagnóstico diferencial sejam padronizados, a comparação da frequência e da evolução dos tipos de gestação molar, entre os diferentes centros de referência, não é viável, a menos que os casos sejam identificados por outros métodos além da revisão histopatológica. O autor enfatiza também que, na prática exclusiva do exame histopatológico de rotina, quando se utilizam no diagnóstico de MHP apenas critérios morfológicos, tal diagnose fica sujeita a significativa frequência de erros por ser pobremente reproduzível.

Na MH invasora ocorre a identificação, dentro do miométrio, de tecido trofoblástico com vilos edemaciados [OMS (1983); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)]. A frequência de mola invasora é desconhecida, uma vez que esse diagnóstico não pode ser feito analisando apenas o material de esvaziamento uterino [Sebire e cols. (2003)]. Segundo Acosta-Sisson [1958 apud Sebire e cols. (2003)], entre os anos 50 e 60, quando a histerectomia era considerada a opção terapêutica adequada no manejo da NTG, a incidência de mola invasora era de 8,6%.

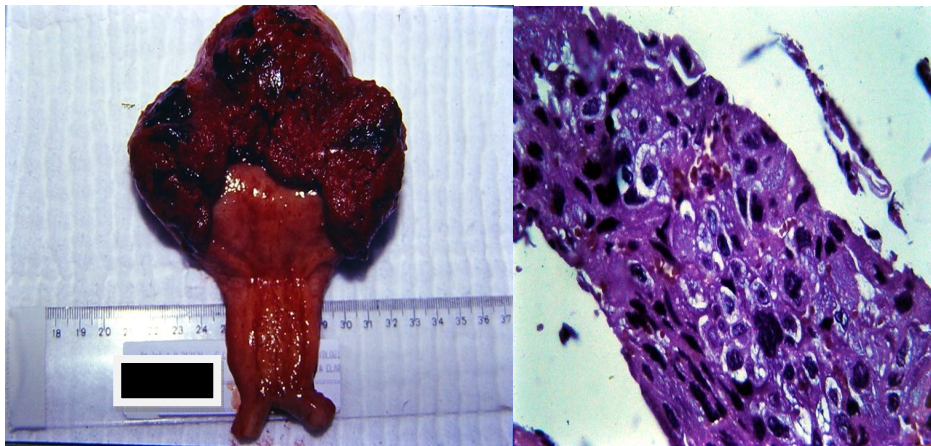
O CorioCa, tipo mais agressivo da NTG, caracteriza-se por uma anaplasia do trofoblasto; macro e microscopicamente, apresenta ausência de vilos, hemorragia e necrose [Benirschke e Kaufmann (1995); Paradinas e Cols. (2003); Wells (2007)], conforme pode ser avaliado na figura 12.

A microscopia do CorioCa mimetiza o blastocisto de implantação precoce, com uma região central de citotrofoblasto mononuclear rodeado por um anel de sinciciotrofoblasto multinucleado [Shih (2007)]. Além da ausência de vilosidades coriônicas, há extensas áreas de necrose e hemorragia, bem como evidência frequente de tumor dentro de capilares. Ademais, as células do CorioCa falham



em estimular o suporte de tecido conjuntivo, que normalmente está associado a tumores, e induzem hipervascularização nos tecidos maternos adjacentes, fator que provavelmente é responsável pelo comportamento altamente metastático e hemorrágico [Ngan e Seckl (2007); Shih (2007)].

**Figura 12: Fotografias de coriocarcinoma: macroscopia e microscopia**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

Os tumores trofoblásticos têm, portanto, crescimento rápido e são neoplasias altamente invasivas, estando frequentemente associados a focos metastáticos [Newlands e cols. (1999); Ng e Wong (2003); Ngan e Seckl (2007)].

### **2.8.3 – ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL PÓS-ESVAZIAMENTO UTERINO**

O objetivo do controle pós-molar é o acompanhamento sistemático de pacientes que tiveram MH, para identificação precoce (prevenção secundária) dos casos que mostrarem evolução para desenvolvimento de NTG pós-molar [OMS

(1983); Uberti e cols. (1992); Paradinas (1998); Allen e cols. (2003); ACOG (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Nesse controle recomendam-se revisões clínicas e laboratoriais, as quais, nos casos não complicados, duram cerca de 8 a 10 meses [Belfort (1992); Uberti e cols. (2000 a); Feltrate e cols. (2003); Batorfi e cols. (2004)].

Segundo Smith (2003), o seguimento pós-molar costuma ser restrito entre mulheres de baixo poder aquisitivo e nível cultural, particularmente entre as pertencentes a grupos minoritários. Para alcançar a essencial adesão ao controle pós-esvaziamento uterino, as pacientes precisam ter algum conhecimento a respeito de tal enfermidade. Portanto, aconselha-se que leiam o “ABC” da “Mola” [Belfort e cols. (1987)] e textos semelhantes sobre essa doença pouco comum da placenta [“O que é o TTG?”, de Uberti e cols. (2001)]. Recomenda-se que tenham contato com outras pacientes que estejam também em acompanhamento [Diestel e cols. (2002); Berkowitz e Goldstein (2009)] e que recebam apoio emocional e motivação continuada [Hogg e cols. (1991); Belfort e Barros (1995); Wenzel (2003)]. Além disso, é muito importante que tenham atendimento especializado, multiprofissional, se possível em centros de referência [Oliveira e Bandeira (1995); Jesus e Mendes (2007); Ngan e Seckl (2007); Uberti e Fajardo (2008)].

Nos dois a três primeiros meses de acompanhamento, a rotina básica consta de revisões semanais ou quinzenais, para avaliação ginecológica e dosagem quantitativa de  $\beta$ -hCG sérico, até serem alcançados, e mantidos por 3 semanas consecutivas, níveis inferiores a 5 mUI/ml – índice consensual de remissão da doença [Miller (1981); Bagshawe e Goldstein (1996 e 2009)]. Após a remissão, as avaliações passam a ser mensais, durante mais 6 a 12 meses, dependendo do

tempo levado para o  $\beta$ -hCG ficar negativo. Ao final desse tempo, as pacientes que atingiram espontaneamente a remissão, são consideradas de seguimento completo e recebem alta médica [Rose (1995); Maestá e cols. (2000); Uberti e Fajardo (2008)], sendo re-encaminhadas aos seus médicos assistentes.

Durante o controle pós-molar, as pacientes não devem engravidar; aconselha-se, portanto, que utilizem, a partir do esvaziamento uterino, anticoncepção hormonal oral de baixa dosagem, até a alta do acompanhamento, nos casos de MH de evolução não complicada para NTG [Uberti e cols. (1998); Hancock (2002); ACOG (2004); Costa e Doyle (2006)].

O grupo de pesquisadores do “Charing Cross” Hospital, de Londres, recomenda que o uso do contraceptivo oral não seja iniciado logo após o esvaziamento uterino, mas a partir do momento em que os níveis de hCG negativarem, porque, segundo trabalho feito por esse grupo, em 1976 [Paradinas (1998); Seckl e Newlands (2004)], o uso precoce de contraceptivo hormonal poderia favorecer o aparecimento de NTG pós-molar. Essa constatação, entretanto, não foi ratificada por vários outros estudiosos sobre o assunto [Lurain (2002); ACOG (2004); Ng e Wong (2003); Uberti e Fajardo (2008); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Após o esvaziamento molar, estima-se que cerca de 80% das pacientes com MH terão evolução não complicada, ou seja, atingirão a remissão espontânea da doença em 8 a 12 semanas [Cunningham e cols. (2001); Goldstein e Berkowitz (1994), ACOG (2004)]. Entretanto, cerca de 6 a 36 % dos casos de MH não atingem remissão espontânea, apresentando evolução para de NTG pós-molar. A frequência de NTG pós-molar depende dos critérios utilizados para diagnóstico

[Curry e cols. (1975); Kohorn (1993); Soper e cols (1997); Ngan e Seckl (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)]. A maioria desses casos complicados corresponde à MH Invasora, ocorrendo, em 2 a 3% deles, evolução para CorioCa [Bentley (2003); Khanlian e cols. (2003); Wells (2007)]. Os casos de NTG exigirão um acompanhamento diferenciado.

## **2.9 – NTG: diagnóstico e tratamento**

### **2.9.1 – NTG - DIAGNÓSTICO**

As sequelas trofoblásticas (ST) podem ser diagnosticadas a partir de evidências clínicas, radiológicas, patológicas e/ou hormonais da presença de tecido trofoblástico persistente [Morrow (1984); Kohorn (1993); Ng e Wong (2003); Ngan e Seckl (2007)].

A literatura abona o uso do termo genérico Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), como sinônimo de Sequela Trofoblástica [OMS (1983)]. A NTG engloba, portanto, a DTG persistente pós-molar e o CorioCa proveniente de qualquer outro tipo de gravidez [Seckl e Newlands (2004); ACOG (2004)].

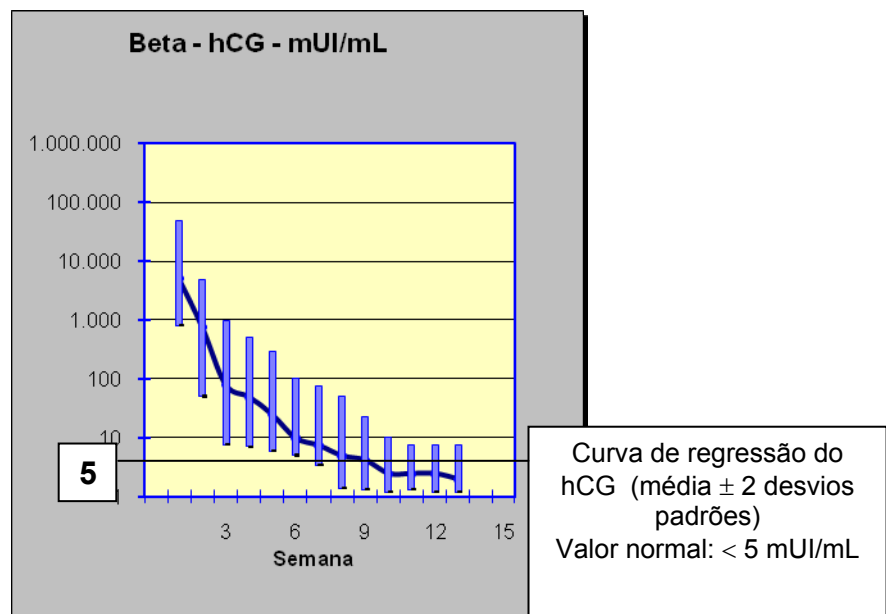
Embora em 50% dos casos a NTG evolua a partir de uma gestação molar, o CorioCa pode ser precedido por qualquer tipo de gravidez (aborto, gestação ectópica, gestação a termo) e, em raras ocasiões, não se consegue sequer documentar o tipo de gestação precedente [Bagshawe (1992); Ngan e Seckl (2007); Wells (2007)].

Nas pacientes em controle pós-molar, o diagnóstico de ST pode ser feito precocemente (em cerca de 6 a 8 semanas), através da análise da curva individual de regressão da gonadotrofina coriônica ( $\beta$ -hCG). Cada gráfico

individual deve ser comparado a uma curva de regressão padrão, como, por exemplo, a curva padrão semilogaritmica proposta por Schlaerth e cols. (1981), ilustrada na figura 13. , que é utilizada no CDT da ISCMPA

Nessa curva, os níveis séricos de  $\beta$ -hCG, após o esvaziamento molar, atingem valores considerados como negativos ( $< 5$  mUI/ml ) entre 8 e 10 semanas [Seckl e Newlands (2004); Berkowitz e Goldstein (2009)], que é o tempo médio estimado para ser alcançada a remissão espontânea da MH (três dosagens negativas semanais consecutivas [Miller (1981)] ).

**Figura 13: Curva de regressão normal do  $\beta$ -hCG pós-esvaziamento molar**



Fonte: Schlaerth (1981)

Uma curva de  $\beta$ -hCG persistentemente anormal (níveis ascendentes por 2 a 3 semanas ou em *plateau* por 3 a 4 semanas consecutivas) reflete que deve estar ocorrendo proliferação de tecido trofoblástico em algum lugar do organismo: na cavidade do útero, na parede uterina (envolvimento miometrial), na mucosa vaginal, nos pulmões ou em outros órgãos [Schalerth e cols. (1981); Kohorn (1993); Maestá e cols. (2000); Uberti e Fajardo (2008)].

A NTG após gestação molar pode ser definida, portanto, como a presença de tecido trofoblástico em atividade, refletido sempre por níveis séricos estáveis ou crescentes de gonadotrofina coriônica, e, às vezes, associado a subinvolução uterina, sangramento vaginal ou evidências de metástases [Uberti e cols. (2000 b); Matsui e cols. (2003); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)]. Segundo Ng e Wong (2003), o termo NTG refere-se ao subgrupo das DTG que requerem tratamento com quimioterapia.

Apesar de serem altamente sensíveis ao tratamento quimioterápico, as lesões causadas por NTG podem progredir, invadir tecidos normais, gerar depósitos secundários à distância e até levar a paciente a óbito, se não houver tratamento precoce e adequado [Lurain e cols. (1982); Tsakok e cols. (1983); Kelly e cols. (1990); Belfort (1995); Rustin (1997); Bagshawe (2003); Uberti e Fajardo (2008)].

Bagshawe, em 1987, já comentava que a sobrevida de uma mulher jovem com CorioCa, mesmo tendo um bom prognóstico, dependeria do conhecimento e da experiência geral dos médicos que a tivessem tratado no início de sua enfermidade. Nos grandes centros especializados dos Estados Unidos, da Inglaterra, e também no Brasil é consenso que, para se atingirem os esperados altos índices de cura no tratamento da NTG, as pacientes com DTG devem ser manejadas em centros de referência [Oliveira e Bandeira (1995); Wright e Mutch (2003); ACOG (2004); Uberti e Fajardo (2008)].

Segundo Paradinas (1998), Kohorn e cols. (2000), e de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO-2002), a

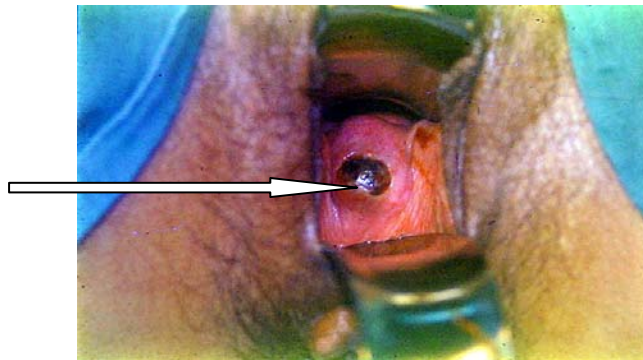
presença de um ou mais dos seguintes itens são os indicadores para investigação de sequelas trofoblásticas:

- (1) níveis séricos de  $\beta$ -hCG acima de 20.000 mUI/ml, decorridas 4 ou mais semanas após o esvaziamento molar (devido ao risco de perfuração uterina pelo tumor);
- (2) níveis séricos de  $\beta$ -hCG quantitativo em ascensão (mais de 10%) ou estáveis, em *plateau*, respectivamente por 2 e 3 semanas consecutivas;
- (3) diagnóstico histológico de CorioCa;
- (4) evidências de metástases no cérebro, no fígado e/ou no trato gastro-intestinal;
- (5) opacidades numulares nos pulmões, identificadas pelo Rx de tórax (segundo alguns autores, apenas quando as lesões pulmonares tenham mais de 2 cm [Ma e cols. (1997)]);
- (6) hemorragia uterina persistente pós-esvaziamento molar, na ausência de identificação de conteúdo molar na cavidade uterina;
- (7) presença de hCG nos líquidos corpóreos, por 4 a 6 meses após o esvaziamento molar.

Recomenda-se que as pacientes com NTG sejam submetidas a uma avaliação clínico-laboratorial cujos procedimentos são distintos entre os vários centros [Morrow (1984); Belfort (1992); Berkowitz e Goldstein (1996); Matsui e cols. (2003); ACOG 2004; Seckl e Newlands (2004)]. O protocolo desenvolvido no CDT desde 1985, conforme relato de Uberti e cols. (1996) - que é baseado no proposto por Goldstein e Berkowitz (1981) - inclui os seguintes itens:

1. repetição dos exames físico e ginecológico (exame especular minucioso, para descartar a presença de metástase vaginal, como pode ser visto na figura 14);

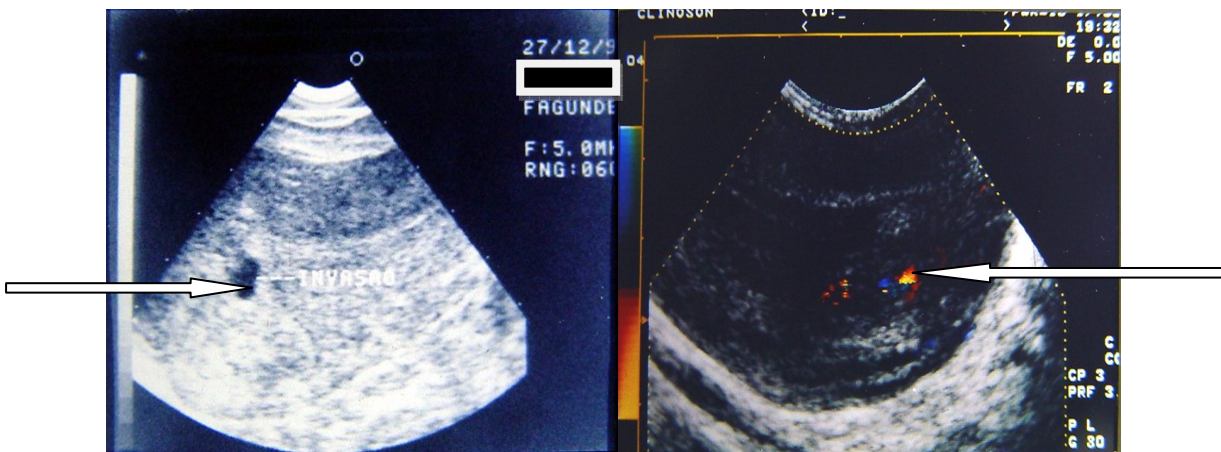
**Figura 14: Fotografia de metástase vaginal de NTG (exame especular)**



Fonte: Arquivo dos casos  
acompanhados no  
CDT/CHSCPA-RS

2. repetição de US pélvica, por via transvaginal, (complementada, quando negativa, por ecodoppler a cores do útero [Dobkin e cols. (1991); Maia e cols. (1994); Viggiano (1994)], conforme pode ser observado na figura 15;

**Figura 15: US e ecodoppler a cores de invasão miometrial por NTG.**

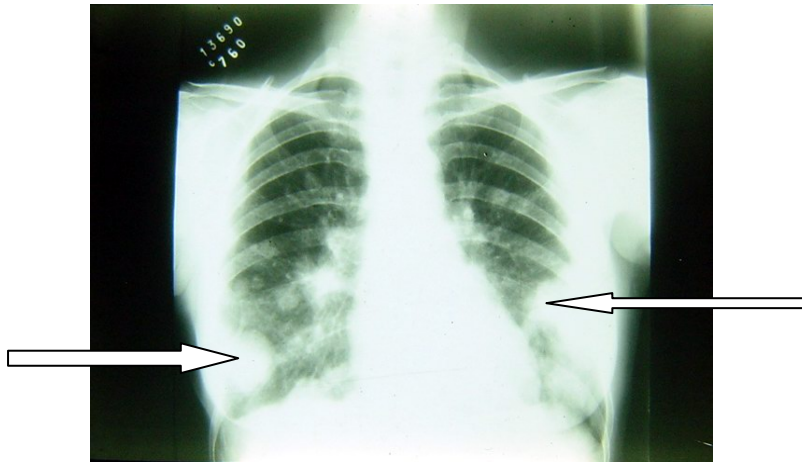


Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

3. quando os níveis plasmáticos de  $\beta$ -hCG forem acima de 500 mUI/ml [Morrow (1984)], repetição do raio X de tórax (complementado, quando o resultado for negativo, por tomografia computadorizada dos pulmões - Mutch e cols. (1986) – segundo pode ser avaliado na figura 16;



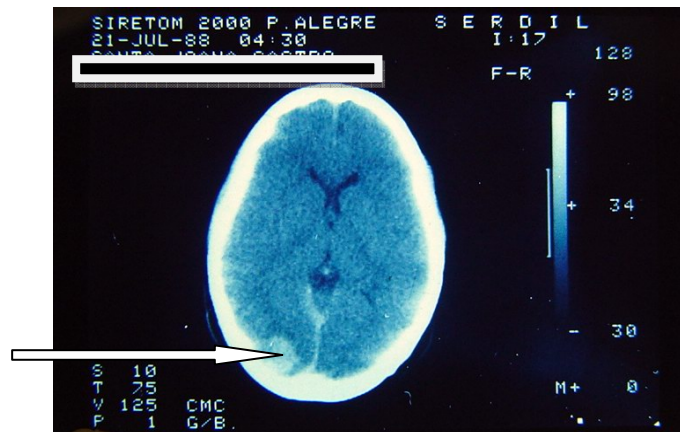
**Figura 16: Rx de metástases pulmonares por NTG**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

4. realização de US abdominal total;
5. realização de tomografia computadorizada do crânio, que pode evidenciar a imagem mostrada na figura 17.

**Figura 17: Tomografia computadorizada de metástase cerebral por NTG**



Fonte: Arquivo dos casos acompanhados no CDT/CHSCPA-RS

O objetivo dessa ampla avaliação clínico-laboratorial é rastrear a presença de metástases, para definir o estadiamento clínico-anatômico adotado pela FIGO [Creasman (1992); Kohorn e cols. (2000)], especificado no quadro 3. Objetiva

também estabelecer o escore de risco para resistência ao tratamento quimioterápico, conforme proposto por Bagshawe (1976) e adotado, com adaptação, também pela OMS (1983), conforme está evidenciado no quadro 4.

### Quadro 3 - Estadiamento anatômico da FIGO

Estádio	Definição
I	Doença restrita ao útero
II	Doença fora do útero, mas limitada aos órgãos genitais (vagina, pelve)
III	Doença estende-se aos pulmões, com ou sem envolvimento genital conhecido
IV	Todos os outros locais metastáticos

Fonte: FIGO (2002)

### Quadro 4 – Escore prognóstico da OMS para definir o risco de resistência ao tratamento quimioterápico da NTG

Fatores Prognósticos	Escore			
	0	1	2	4
Idade da paciente (anos)	≤ 39	> 39	—	—
Tipo de gestação precedente	MH	Aborto	a termo	—
Intervalo entre a gestação precedente e o diagnóstico da NTG (meses)	< 4	4 a 6	7 a 12	> 12
Nível sérico de β-hCG (mUI/ml)	< 1.000	< 10.000	< 100.000	≥ 100.000
Maior diâmetro da massa tumoral (cm)	3 a 5	> 5	—	—
Local das metástases		Baço ou rim	Trato gastro-intestinal	Fígado ou cérebro
nº de metástases	0	1 a 4	5 a 8	> 8
nº de fármacos na Qt prévia	—	—	1	Vários

**ESCORE TOTAL: 0 a 6 = baixo-risco; ≥ 7 = alto-risco**

Fonte: OMS (1983)

A partir do ano 2000, um consenso de *experts* em DTG sugeriu que, no escore proposto pela OMS, não fosse incluído mais o fator prognóstico referente à tipagem sanguínea do casal. A FIGO passou então a classificar os casos de NTG (Kohorn e cols. (2000) apenas como baixo-risco (escore total  $\leq 6$ ) ou alto-risco (escore total  $\geq 7$ ). Conforme defendido por Kohorn (2002, 2003, 2007), atualmente é recomendado que, para cada paciente, o estágio clínico e o índice de escore prognóstico sejam dinâmicos e expressos pela designação de um algarismo romano para o estadiamento e, separado por dois pontos, um algarismo arábico para o escore de risco. Exemplo: FIGO I: OMS 4.

### **2.9.2 – NTG - TRATAMENTO**

O objetivo precípua do tratamento das ST é garantir à mulher com NTG um diagnóstico apropriado para sua enfermidade, um tratamento individualizado e bem conduzido, de modo a restaurar-lhe a saúde e preservar-lhe a função reprodutiva [Kohorn (1991); Homesley (1998); Kendall e cols. (2002); Hancock (2003); Lurain (2003); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007); Uberti e Fajardo (2008)].

Segundo Berkowitz e Goldstein (2003), as incertezas quanto à seleção do tratamento ótimo são alimentadas, por um lado, pelo super-tratamento de algumas pacientes, que pode resultar em toxicidade excessiva e morbidade; por outro lado, pelo sub-tratamento de outras, que pode ocasionar resistência aos agentes quimioterápicos. No cerne dessas controvérsias e incertezas, encontra-se a realidade de que todos os tipos de NTG são condições relativamente incomuns; portanto, a grande maioria dos ginecologistas e oncologistas, a menos que

trabalhe em centros de referência, dificilmente poderá adquirir experiência suficiente para desenvolver o julgamento clínico necessário à individualização do tratamento de cada paciente. Essa opinião é ratificada por vários estudiosos de DTG em diferentes centros do mundo [Oliveira e Bandeira (1995); Homesley (2003); Newlands e cols. (2003); Khan e cols. (2003), Ngan e Seckl (2007); Uberti e Fajardo (2008); Garner e Goff (2009)].

Os índices de cura da NTG são elevados, devido à sensibilidade desses tumores aos agentes quimioterápicos. Dessa forma é prioridade reduzir a toxicidade potencial que está associada ao tratamento com diferentes esquemas de Qt, desde que não se comprometa o bom resultado esperado [Kohorn (1991); Calabresi e Chabner (1996); Kendall e cols. (2002); Rustin (1997); Carney (2003); Hancock (2003); Lurain (2003); Uberti e Fajardo (2008); Berkowitz e Goldstein (2009)].

Desde o trabalho de Li, Hertz e Spencer (1956) destaca-se a importância e a efetividade do methotrexate (Mtx) no tratamento da NTG [Carney (2003); Melo (2007)]. O Mtx atua inibindo a transformação do ácido fólico em folínico, através do bloqueio da dihidrofolatorredutase (DHFR). As células trofoblásticas requerem grande quantidade de DHFR para produção de folato reduzido. Este folato é um co-fator da transferência do grupamento metila durante a produção de purina, ao longo da síntese do DNA. Ao inibir a DHFR, o Mtx diminui o folato reduzido, interrompendo a síntese do DNA nas células em crescimento célere, como as da placenta e de tecidos em rápida proliferação (exemplo: leucócitos segmentados, células do revestimento mucoso do trato gastro-intestinal). A adição de ácido folínico, horas após o uso do Mtx, permite o resgate da DHFR pelos tecidos normais, e torna possível que, pela redução da toxicidade, possam ser

empregadas altas doses de Mtx [Bertino (1977); Calabresi e Chabner (1996); Melo (2007)]. Os principais efeitos colaterais associados ao uso do Mtx são ulcerações na boca e no trato gastro-intestinal, hepatite química, anormalidades hematológicas, náuseas e vômitos, erupções cutâneas, serosite e alopecia (em altas doses) [Tattersall e cols. (1975); Bleywer WA (1978); Klein e cols. (1996); Kendall e cols. (2002); Lurain (2003)].

Nos casos de NTG no estágio I, geralmente não-metastáticos e de baixo-risco, as pacientes devem ser tratadas com esquemas de Qt que tenham menor toxicidade. Pela eficácia, menor toxicidade em doses fixas ou com dosagem adaptada ao peso da paciente e pelo perfil de segurança, o emprego do Mtx em baixa dose, associado ao uso de ácido folínico, permanece um dos esquemas de tratamento com Qt por agente único mais indicado e amplamente utilizado nesses casos [Li e cols. (1956); Bleyer (1978); Berkowitz e cols. (1982); Bagshawe (1987); Kohorn (1991); Uberti e cols. (1994); Homesley (1998); Barnhart e cols. (2001); McNeish e cols. (2002); Khan e cols. (2003); Lurain (2003); ACOG (2004); Srisomboon e cols. (2005); Chan e cols. (2006); Foulman e cols. (2006); Van Trommel e cols. (2006); Melo (2007); Ngan e Seckl (2007)].

Ainda no estágio I, o tratamento com Act-D, *in bolus*, a cada 15 dias, ou em dose fracionada durante 5 dias, é considerado alternativa farmacológica de eficácia semelhante embora com maior morbidade potencial [Ross e cols. (1962); Reich (1963); Osathanondh e cols. (1975); Twiggs (1983); Petrilli e cols. (1987); Calabresi e Chabner (1996); Homesley (1998); Kendall e cols. (2002); Kohorn (1991 e 2002); Lurain (2003); Chen e cols. (2004); Osborne e Gerulath (2004); Abrão e cols. (2008); Uberti e Fajardo (2008)].

A Act-D é um antibiótico antitumoral. Produto microbiano com amplo espectro de efeitos no ciclo celular; inibe a síntese do RNA dirigida por DNA, intercalando-se com as bases do DNA e, em altas concentrações, inibe também a síntese do DNA [Melo (2007)]. A Act-D é minimamente metabolizada, tem meia vida de aproximadamente 36 horas e não penetra na barreira hemato-encefálica. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, alopecia, erupções cutâneas acneiformes e necrose tecidual, se houver extravasamento local. A Act-D pode, ainda, ocasionar toxicidade à medula, de 7 a 15 dias após a administração, com recuperação na semana seguinte [Petrilli e Morrow (1980); Calabresi e Chabner (1996); Lurain (2003)].

As pacientes no estágio IV, sempre consideradas como de alto-risco, precisam ser tratadas, desde o início do diagnóstico da NTG, com poliquimioterapia combinada, para reduzir as possibilidades de resistência aos quimioterápicos e intensificar o efeito antineoplásico [Bagshawe (1992); Newlands e cols. (1998); Wright e Mutch (2003); Escobar e cols. (2003); Seckl e Newlands (2004); Melo (2007)]. Atualmente, um dos esquemas mais recomendados é o regime EMA/CO, que inclui o emprego associado e simultâneo de cinco quimioterápicos antineoplásicos: etoposide + MTx com ácido folínico + Act D + ciclofosfamida + vincristina [Bower e cols. (1997); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)].

O regime EMA/CO é muito eficaz, tem toxicidade reduzida e controlável, requer pouco tempo de internação hospitalar e deve ser administrado a cada semana. Difere, portanto, da clássica administração a cada 3 semanas, que é utilizada com outros esquemas de poliquimioterapia [Soper (1995); Bower e cols.

(1997); Lurain (2003); Uberti e Fajardo (2008)]. Esse regime, considerando os níveis mínimos de segurança exigidos para o emprego de Qt, deve ser administrado semanalmente. Assim, na avaliação laboratorial feita antes de cada série de tratamento, precisam ser assegurados os seguintes índices: contagem de leucócitos totais  $\geq 3000/\text{mm}^3$ , de granulócitos (bastonados + segmentados)  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , de plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , níveis séricos de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)  $< 50 \text{ mg/dl}$  e creatinina, em valores normais [Miller (1981); Calabresi e Chabner (1996); Melo (2007)].

Devido ao fato de a NTG ser uma neoplasia com alto grau de duplicação celular [Benirschke e Kaufmann (1995); Bentley (2003); Paradinas (2003); Wells (2007)], é importante que o intervalo semanal para administração do regime EMA/CO seja rigidamente observado, mesmo que para atingir esse objetivo seja necessário o emprego, durante alguns dias, de filgrastima [Hartenbach e cols. (1995); Okamoto e cols. (1995); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)]. Esse fármaco possibilitará um aumento no número de granulócitos, até serem atingidos aqueles níveis mínimos aceitáveis de segurança para administração de fármacos quimioterápicos [Miller (1981); Calabresi e Chabner (1996); Lurain (2003); Melo (2007)].

Muitas pacientes com NTG de alto-risco, as quais devem receber vários ciclos do regime EMA/CO, necessitam da instalação de um sistema de infusão subcutânea (Ex. Portocath®), que possibilita um acesso venoso adequado, o suporte nutricional e a administração de antibióticos e/ou de outros componentes sanguíneos [Soper(2003)]. O sistema de infusão deve ser heparinizado entras as

séries de quimioterapia e pode ser retirado 1 ano após a remissão da NTG [Uberti e Fajardo (2008)].

Com adequado manejo precoce, mesmo as pacientes com doença avançada podem atingir índices de cura da NTG em frequência que varia entre 75 a 90% [Bagshawe (1992); Bower e cols. (1997); Lurain (2002); ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)]. Devido à possibilidade de toxicidade tardia, que associa o etoposide ao desenvolvimento de segundos tumores (leucemia, mama, intestino) [Rustin (1997)], recomenda-se reservar esse fármaco apenas para casos de NTG de alto-risco. A toxicidade tardia está mais relacionada à duração do emprego do etoposide do que à intensidade da quimioterapia com esse fármaco, que é utilizado nos regimes EMA/CO e EP/EMA; portanto, o tratamento com esses regimes não deve ser ultrapassar a 6 meses [Ngan e Seckl (2007)].

Nos estádios intermediários (II e III), o tipo de Qt inicial depende do índice prognóstico de risco avaliado pelo score da OMS: monoquimioterapia nos casos de baixo-risco e poliquimioterapia combinada no alto-risco [Soper (1995); Hancock (2003); ACOG (2004); Foulman e cols. (2006); Uberti e Fajardo (2008)].

Convém salientar que qualquer esquema de Qt deve ser mantido até que os níveis de  $\beta$ -hCG caiam abaixo do valor considerado normal (<5 mUI/ml). Após atingir valores séricos negativos na quantificação da gonadotrofina, Bagshawe (1992) sugere que sejam feitos ciclos de reforço de quimioterapia, para destruir as 10.000 a 100.000 células trofoblásticas que ainda podem estar em atividade quando a dosagem do  $\beta$ -hCG for negativa [Ngan e Seckl (2007)]. Nos casos de NTG de alto-risco, após a remissão da NTG, o tempo previsto para manter o



emprego da poliquimioterapia é de 6 a 8 semanas [Bower e cols (1997); Seckl e Newlands (2004); Lurain e Nejad (2005)].

Certos casos de NTG podem ser diagnosticados e tratados apenas por critérios clínico-laboratoriais, sem haver um diagnóstico histológico específico. Todavia, cumpre destacar que a NTG é, até o momento, a única neoplasia na qual um tratamento quimioterápico pode ser iniciado sem haver comprovação anátomo-patológica da presença de tumor [ACOG (2004); Ngan e Seckl (2007)]. Não havendo gravidez em evolução, níveis séricos de  $\beta$ -hCG persistentemente elevados por 30 ou mais dias após o término de uma gravidez, sugerem sequelas trofoblásticas. Tais situações indicam avaliação diagnóstica para rastreamento metastático, estadiamento e tratamento da NTG, independente do tipo histológico: MH Invasora ou CorioCa [Pastorfide e cols. (1974); Bagshawe (1992); Berkowitz e Goldstein (1996)].

Durante todo o tratamento da NTG, as pacientes devem permanecer quantificando o  $\beta$ -hCG sérico semanalmente. Considerando que  $\beta$ -hCG também é o marcador mais sensível na detecção das eventuais recidivas de NTG, após a remissão da doença, o intervalo entre as dosagens passa a ser progressivamente maior: quinzenal por 3 meses, mensal por 6 meses, a cada 60 dias nos 6 meses seguintes e, a cada 6 meses, durante mais 4 anos, nos casos de NTG restritos ao útero. A partir do 5º ano de seguimento, as dosagens passam a ser anuais, por tempo indefinido, quando houver diagnóstico clínico de doença metastática ou diagnóstico histológico de Corioca [Bagshawe (1992); Burrows e cols. (1996); Ng e Wong (2003); Ngan e Seckl (2007); Uberti e Fajardo (2008)].

Nos casos tratados com Qt, as pacientes ficam liberadas para engravidar após um ano do término do tratamento quimioterápico, mantendo dosagem sérica de  $\beta$ -hCG com valores negativos [Paterson (1956); Van Thiel e cols. (1970); Walden e Bagshawe (1976); Rustin e cols. (1984); Ngan e cols. (1988); Kjer e Iversen (1990); Yapar e cols. (1994); Uberti e cols. (1995); Viggiano (1995); Kim e cols. (1998); Woolas e cols. (1998); Kohorn (1999); Garner e cols. (2002); Lok e cols. (2003); Sebire e cols. (2003 b); Matsui e cols. (2004)]. Esse tempo permite o reparo do dano causado ao DNA das células ovarianas e/ou a apoptose do óvulo eventualmente lesado [Ng e Wong (2003)].

No CDT, as pacientes, após serem liberadas para engravidar, são reencaminhadas aos seus médicos-assistentes para revisões de rotina, levando as recomendações a serem observadas nas gestações subsequentes. A fim de afastar as raras repetições de DTG, quando confirmada outra gestação, tais pacientes devem realizar uma US em torno da 12<sup>a</sup> semana de gravidez, para documentar a presença e a vitalidade do embrião, bem como para avaliar a ecogenicidade placentária.

Ao final de qualquer gravidez subsequente à DTG, deve-se fazer exame anatomopatológico da placenta e nova dosagem de  $\beta$ -hCG em 6 a 8 semanas após o parto, conforme também sugerem outros autores [Mola e Goldbarb (1995); Blagden e cols. (2002); Matsui e cols. (2004 b); Berkowitz e Goldstein (1991 e 2009)], além de Uberti e Fajardo (2008).

Finalmente, é importante destacar que o desenvolvimento de NTG após gestação molar – e especialmente após outros tipos de gestação: aborto, ectópica, a termo – acrescenta às pacientes frequentes complicações do ponto de

vista emocional [Hogg e Knapp (1991); Wenzel e cols. (1994); Belfort e Barros (1995); Lacerda (1995); Diestel e cols. (2002); Garner e cols. (2003); Engelhard (2004)], as quais precisam ser identificadas e resolvidas com apoio psicológico, em grupo ou individualmente.

## **2.10 – Profilaxia das complicações neoplásicas**

A idéia de usar Qt profilática no momento do esvaziamento molar foi concebida e implementada em 1965 pelo Instituto Nacional de Saúde (HNI) dos EUA, e os primeiros relatos sobre o assunto são creditados a Lewis e cols. (1966) e a Koga e Maeda (1968).

Apesar de passados mais de 40 anos, a prática de administrar agentes quimioterápicos concomitante ou subsequentemente ao esvaziamento de uma MH completa para prevenir a NTG pós-molar permanece assunto controverso, sendo entusiasticamente advogada por alguns e veementemente rejeitada por outros pesquisadores [Goldstein (1971); Ratnam e Teoh (1971); Fasoli e cols. (1982); Kashimura e cols. (1986); Kim e cols. (1986); Ayhan e cols. (1990); Paradinas (1998); Limpongsanurak (2001); Hancock (2003); ACOG (2004); Uberti e cols. (2006)].

### **2.10.1 – PRINCÍPIOS DO EMPREGO DE QT PROFILÁTICA NO ESVAZIAMENTO MOLAR**

Segundo Goldstein e Berkowitz (1995), o emprego da Qt-P está baseado em quatro premissas, quais sejam:

(1) as células do trofoblasto são altamente sensíveis a certos agentes quimioterápicos, particularmente ao Mtx e à Act-D;

(2) o desenvolvimento de NTG pós-molar, que ocorre aproximadamente em 20% das pacientes após o esvaziamento de uma MH completa, é biologicamente pré-determinado;

(3) o mecanismo para desenvolvimento de NTG metastática após gestação molar é a disseminação por via hematogênica;

(4) a presença de altos níveis séricos de agentes citotóxicos, no momento do esvaziamento molar, poderia reduzir a incidência de NTG, tanto a localmente invasora quanto a metastática [Goldstein e cols.(1981); Berkowitz e cols. (1987)].

#### **2.10.2 – TRABALHOS SALIENTADOS SOBRE USO DE QT PROFILÁTICA NA MH**

Em 1965, um estudo-piloto foi desenvolvido com apoio do Instituto Nacional de Saúde dos EUA para determinar a factibilidade de uso de Qt-P no momento do esvaziamento molar, com objetivo de reduzir ou eliminar a NTG pós-molar. Esse estudo confirmou o resultado de que o uso de Mtx ou de Act-D, no momento do esvaziamento molar, venha a eliminar a NTG metastática ou reduzir a probabilidade de que a paciente venha a necessitar de tratamento subsequente para NTG não-metastática.

De particular importância foi a constatação de que a Qt, com esses fármacos, foi bem tolerada, sem casos documentados de supressão significativa da medula óssea; apenas foram observadas pequenas e reversíveis alterações nas enzimas hepáticas, quando as pacientes receberam Mtx [Lewis e cols. (1966)].

Sivanesaratnam e Ng (1977) utilizaram Mtx por via EV, mantendo a infusão por 3 a 4 horas, no momento do esvaziamento molar ou da histerectomia. Acreditavam que essa medida poderia ajudar a eliminar os êmbolos trofoblásticos bem como resolver os problemas de adesão a seguimento e diagnóstico tardio de NTG. Registraram que após 6 e 7 anos do esvaziamento uterino, 2 das 41 pacientes estudadas apresentaram NTG metastática e resistente a tratamento. Assim, esses autores desistiram de fazer a profilaxia e passaram a adotar vigilância com quimioterapia seletiva preventiva, de acordo com a regressão do hCG: em *plateau*, declínio lento ou ascendente após queda inicial.

Fasoli e cols. (1982) avaliaram 354 casos de MH, entre 1970 e 1979, selecionados em 10 hospitais regionais da Lombardia (Itália). Mostraram que pacientes jovens (menos de 20 anos), idosas (mais de 40 anos), com tamanho uterino maior do que o esperado para a idade gestacional, e com aumento dos ovários, apresentaram risco maior de desenvolver NTG pós-molar. Os autores avaliaram também que entre as 250 pacientes que não receberam Qt profilática houve 9% de NTG. Nas 104 que receberam o tratamento preventivo com metotrexate (10 mg/dia, via oral, por 5 dias, cada 3 semanas, em um total de 3 ciclos) a frequência de NTG foi de 3%. Quando analisaram os casos de MH-AR, com ou sem Qt profilática, essa diferença foi ainda mais marcante: evolução para NTG em uma das 47 tratadas (2%) e em 18 das 126 não tratadas (14%) ( $\chi^2 = 5.2$ ;  $p < 0.05$ ). Concluíram, então, que havia um papel específico e protetor da Qt profilática em casos de MH-AR, considerando a toxicidade reduzida dos fármacos empregados com essa finalidade (Mtx ou Act-D).

Kashimura e cols. (1986), em um estudo retrospectivo de 5 a 15 anos com 420 pacientes, confirmaram que a Qt-P utilizando Mtx em pacientes com MHC,

reduziu a frequência de NTG de 18% (grupo controle de 127 pacientes), para 7% (grupo tratado de 293 pacientes).

Kim e cols. (1986), em trabalho bastante referido, realizaram, em um período de 6,5 anos, um importante ensaio clínico, prospectivo e randomizado, para estudar o emprego de Qt-P, com Mtx, em 133 pacientes com MHC. Esses autores também separaram suas pacientes em categorias (de baixo e alto-risco), de acordo com os critérios descritos por Curry e cols. (1975). As pacientes foram distribuídas, aleatoriamente, para serem submetidas a esvaziamento molar sem Qt-P, ou para receberem também Mtx com ácido folínico.

O uso do resgate com ácido folínico foi baseado em relatos prévios de que esse fármaco poderia reduzir significativamente a toxicidade do Mtx, sem afetar sua eficácia [Berkowitz e cols. (1982)]. Nas pacientes com MH-AR os resultados mostraram que o uso dessa Qt profilática reduziu a incidência de desenvolvimento de NTG pós-molar (47% para 14%). Entre as pacientes com MHC, de baixo-risco, o emprego da Qt profilática não mostrou qualquer efeito benéfico. Os investigadores observaram também que as pacientes do grupo experimental e que evoluíram para NTG pós-molar, requereram mais cursos de Mtx para alcançar a remissão da neoplasia.

Em 1987 Berkowitz, Goldstein e cols. revisaram sua experiência com o emprego de Act-D, durante 5 dias, em 247 pacientes com MH-AR tratadas de jul/65 a dez/85. Das pacientes tratadas e que desenvolveram NTG pós-molar, 60% alcançaram a remissão da neoplasia com apenas um ciclo de Mtx. O grupo das pacientes sem Qt-P que evoluiu para NTG pós-molar apresentou maior

morbidade, porque alguns casos necessitaram até de Qt combinada com vários fármacos para atingir a remissão da neoplasia.

Ayhan e cols. (1990) publicaram uma análise feita entre 1964 e 1988, em que foram revisados os registros e o seguimento de 283 pacientes. Afastados os critérios de exclusão, analisaram informações obtidas de 233 pacientes com MHC, divididas em alto ou baixo-risco, de acordo com os critérios de Curry e cols. (1975). Entre as pacientes que receberam o Mtx preventivo (16,9% dos casos), ocorreram várias complicações relacionadas a essa quimioprofilaxia: toxicidade hematológica (8,4%), toxicidade hepática, estomatite, náuseas e vômitos (2,8%). Foram constatados dois óbitos relacionados à profilaxia, um por grave depressão de medula e, outro, devido a grave hepatotoxicidade.

Limpongsanurak (2001) publicou um estudo randomizado, em 60 pacientes com MH-AR de alto-risco, no qual observou o uso de Qt-P com uma série de 5 dias de Act-D. Sete dias após o esvaziamento molar, o grupo de estudo foi re-hospitalizado para receber a Act-D; o grupo de controle, também internado novamente por 5 dias, recebeu apenas líquidos e analgésicos. A incidência de NTG pós-molar foi de 13,8% no grupo tratado e de 50% no grupo controle. A redução do risco de sequelas malignas com um ciclo de 5 dias de Act-D nos casos de MH completa foi de 72,4%. Os efeitos colaterais observados foram estomatite, náuseas e vômitos, dor de garganta com úlcera oral e queda de cabelo. Com isso Limpongsanurak concluiu que, nas pacientes com MH-AR, essa quimioprofilaxia trouxe benefícios, sugerindo o uso particularmente para pacientes que possam vir a fazer um acompanhamento irregular, sem adesão às revisões programadas e/ou à anticoncepção.

### **2.10.3 - ARGUMENTOS CONTRÁRIOS AO USO DE QT PROFILÁTICA NA GESTAÇÃO MOLAR**

Dois conceituados grupos de pesquisadores da Inglaterra, liderados por Hancock (2003) e Newlands (2003) são contrários ao emprego de quimioprofilaxia no esvaziamento molar, apresentando os argumentos a seguir:

(1) nenhum dos regimes descritos com Qt evita completamente o desenvolvimento de NTG pós-molar em todas as pacientes tratadas, e tais tratamentos expõem as mesmas aos mesmos riscos e efeitos tóxicos que experimentaríamos se tivéssemos que vir a tratar a NTG;

(2) se todas as pacientes com MH completa recebessem quimioprofilaxia, 80% ou mais seriam desnecessariamente tratadas, porque esse percentual poderia ter a MH resolvida, apenas, pelo esvaziamento uterino;

(3) atualmente, apesar de serem mínimos os efeitos de quimioterapia sistêmica, o emprego dos fármacos utilizados nesses protocolos poderia, a longo prazo, introduzir um risco potencial nesse grande grupo de pacientes habitualmente jovens;

(4) quando administrada antes do esvaziamento uterino, a quimioprofilaxia deve ser administrada por médicos obstetras que estejam manejando as pacientes com MH, é pouco provável que outros médicos estejam habilitados e/ou tenham experiência no manejo de agentes quimioterápicos e seus eventuais efeitos colaterais;

(5) a administração profilática de quimioterapia poderia dar uma falsa sensação de segurança, resultando em um seguimento inadequado no controle do  $\beta$ -hCG pós-esvaziamento uterino.



#### **2.10.4 – ESTADO CORRENTE E RECOMENDAÇÕES DOS CENTROS DE REFERÊNCIA FÁVORÁVEIS AO EMPREGO DE QT PROFILÁTICA**

Com base na literatura disponível e em sua própria experiência, Goldstein e Berkowitz (1995) consideraram que o emprego de Qt-P, por médicos habilitados na administração desses fármacos teria efeito benéfico na evolução natural da MH-AR. Os mesmos autores acreditavam que, para haver menos efeitos tóxicos, ainda havia questões a serem respondidas: o papel da Qt-P no manejo corrente da MHC: o momento da indicação, as circunstâncias, o esquema de dosagem, para haver menos efeitos tóxicos.

Enfatizaram ainda que o uso da Qt-P não deveria substituir a avaliação sistemática e frequente da dosagem de gonadotrofina coriônica, conduta que é indispensável ao seguimento das pacientes, para diagnóstico precoce da NTG pós-molar.

O resumo das opiniões dos experts é mostrado no quadro 5.

**Quadro 5: Síntese da opinião dos experts sobre Qt-profilática na MH**

Opiniões contrárias	Opiniões favoráveis
Kaku (1966) - Mtx e outros	Goldstein DP (1971, 1974, 1981): Mtx/5d e depois Act-D/5 dias; VA : dia 3
Ratnam e cols. (1971) – Mtx;	Fasoli e cols. (1982): Mtx –VO-5 d- 3 ciclos
Ayhan A e cols. (1990) - Mtx	Kim DS et al (1986): <b>ECR</b> - Mtx + ác. Folínico / 8d; VA: dia 3 ou 4
Newlands (1997)	Kashimura Y et al (1986): Mtx 7 dias; VA: 21dias antes;
Hancock (2003)	Berkowitz R e cols. (1987): Act-D 5 dias; VA: dia 3
ACOG (2004)	Goldstein e Berkowitz (1995): sugeriram Act-D dose única <i>in bolus</i>
Belfort P(comunicação oral)	Park e cols. (1996): Mtx ou Act-D – 1 ciclo; VA: 0 a 1d
Viggiano M (comunicação oral)	Limpongsanurak K (2001): <b>ECR</b> - Act-D por 5 dias; <b>VA: 7 dias antes</b> Uberti e cols. ( <b>2006, 2009</b> ): Act-D dose única <i>in bolus</i> ; VA: 0 a 1d

### 2.10.5 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E LOGÍSTICA DO EMPREGO DE QUIMIOPROFILAXIA

Pacientes com MH-AR, caracterizada por com tamanho uterino maior do que o esperado pela idade gestacional, calculada a partir da data da última menstruação, com níveis séricos de  $\beta$ -hCG maiores do que 100.000 mUI/ml, com ovários aumentados de volume, maiores do que 6 cm de diâmetro, devido a cistos teca-luteínicos, e apresentando complicações médicas associadas tais como pré-eclampsia, embolização trofoblástica, hipertireoidismo, foram os sujeitos da investigação feita no CDT da Santa Casa de Porto Alegre. Esses critérios assemelham-se aos descritos por Curry e cols. (1975) e ao escore de alto-risco proposto por Berkowitz e Goldstein (1987).

Estimava-se que, com o emprego da Qt-P nessas pacientes, as quais apresentavam alta probabilidade de desenvolver NTG pós-molar em uma frequência oscilando entre 40 e 50% e com altas chances de desenvolver metástases, seria possível reduzir a 10 / 15%, o risco de evolução para NTG pós-molar.

Na seleção do fármaco a ser utilizado em Qt profilática, a escolha recaiu na Act-D, a qual foi preferida ao Mtx, apesar de ambos terem eficácia semelhante, já que este é a primeira opção no tratamento de NTG subsequente ao esvaziamento uterino [Kohorn (1991); Calabresi e Chabner (1996); Homesley (1998); Lurain (2003); Melo (2007)].

A dose ótima da Act-D, entretanto, ainda não estava bem definida, nos estudos relatados na literatura até 1995. Nessa data Goldstein e Berkowitz propuseram que, na profilaxia, fosse empregada uma dose, *in bolus*, de Act-D ( $1,25 \text{ mg/m}^2$ , por via EV). Sugeriram, então, que fosse realizado um estudo clínico

para aferir os resultados dessa proposta, mas não chegaram a fazer tal experimento.

Acreditando no efeito benéfico da dose única de Act-D, a ser administrada junto ao esvaziamento uterino, em pacientes com MH-Ar, o grupo do CDT da ISCMPA decidiu, em 1996, iniciar essa profilaxia, registrando sistematicamente todo o acompanhamento do processo, para analisar mais tarde os resultados obtidos.

Limpongsanurak (2001), em estudo randomizado, mostrou a eficácia da Qt-P com uma série de Act-D administrada durante 5 dias. Concluiu, entretanto, que o uso poderia ser mais útil nas pacientes selecionadas em países em desenvolvimento. Nesses países, a adesão das pacientes ao seguimento pós-molar é restrita e as condições laboratoriais são precárias, o que poderia retardar um eventual diagnóstico e tratamento de NTG.

## **2.11 - Considerações de reforço**

Ponderando, então, que

- a proposta de Goldstein e Berkowitz (1995) não chegou a ser criteriosamente avaliada (argumento ratificado por Berkowitz em comunicação eletrônica (e-mail, 2004);
- os relatos existentes na literatura mostravam serem reduzidos e eventuais os riscos, a curto ou longo prazo, do emprego de Qt-P com dose *in bolus* de Act-D, em pacientes tratadas por NTG não-metastática;

- apesar de sabermos que, apenas por meio de um ensaio clínico randomizado e com número adequado de pacientes poder-se-ia, ou não, garantir a efetividade da intervenção, a equipe do CDT considerou que, do ponto de vista ético, qualquer paciente com MH-AR não poderia deixar de ter a oportunidade de receber os possíveis benefícios dessa Qt-P.

Portanto, a equipe do CDT optou por analisar, no grupo tratado, os efeitos da dose única de Act-D associada ao esvaziamento uterino, e comparar os resultados com um grupo controle de pacientes de MH-AR, da mesma instituição e que receberam o mesmo atendimento sistemático.

O grupo de pacientes de controle, às quais não foi empregada a dose de Qt-P, envolveu duas populações:

- um controle histórico, com casos atendidos de 1985 a 1995, e
- um controle contemporâneo (1996 a 2006), constituído por eventuais pacientes com MH-AR que não puderam ser avaliadas para receber a profilaxia ou que não aceitaram essa intervenção.

### 3. Bibliografia consultada para a revisão de Literatura

- Abrão FS. Neoplasia Trofoblástica Gestacional metastática. Tratamento poliquimioterápico com alternância de drogas – 38 casos [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação na Área de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina; 1987. 122 p.
- Abrão RA, Andrade JM, Tiezzi DG, Marana HRC, Reis FJC, Clagnan WS. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol.* 2008;108:149-53.
- 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.
- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4:670-8.
- American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1365-77.
- American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 1994;12:2471-508.
- Ayhan A, Ergeneli MH, Yuce K, Yapar EG, Kisnisci AH. Effects of prophylactic chemotherapy for Postmolar Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Int J Gynecol Obstet.* 1990;32:39-41.
- Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H, et al. Predictors of persistent disease in women with Complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med.* 1996;41:591-4.
- Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer.* 1976;38:1373-85.
- Bagshawe KD. From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman AE, Bushbaum HJ, editors. *Gestational Trophoblastic Disease - Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*; 1<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p.127-134.
- Bagshawe KD. Choriocarcinoma: a model for tumour markers. *Acta Oncol.* 1992;31:99-106.
- Bagshawe KD. Introduction. In: Hancock BM, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: <http://www.isstd.org>. Access in: 01 Sept. 2003.
- Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Malignant potential of Gestational Trophoblastic Disease at the extreme ages of reproductive life. *Obstet Gynecol.* 1984;64:395-9.
- Barcellos JM. Neoplasia Trofoblástica Gestacional - Anatomia Patológica. In: Madi JM, Grillo BM, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional.* Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS; 1995. p. 155-186

- Barnhart K, Coutifaris C, Espósito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:409-17.
- Batorfi J, Vegh G, Szepesi J, Szigetvari I, Doszpod J, Fulop V. How long should patients be followed after Molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:95-7.
- Bayatpour M, Reyes J. Gestational Trophoblastic Disease among adolescents. *Adolescent and Pediatric Gynecology.* 1993;6:220-3.
- Behtash N e Zarchi MK. Placental site trophoblastic tumor. *J Câncer Res Clin Oncol.* 2008;134:1-6.
- Belfort P, Viggiano M, Mello MAA, et al, editors. O ABC da “Mola” (Neoplasia Trofoblástica Gestacional). 2<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: Soc. Bras. Cancerologia; 1987. p. 6-11.
- Belfort P. As síndromes da Mola Hidatiforme. *GO Atual.* 1992;1:20-35.
- Belfort P. Neoplasia Trofoblástica Gestacional - risco de vida entre brasileiras pobres. *Digest coletânea.* 1995;1:28-31.
- Belfort P, Barros RB. Aspectos psicossociais da Neoplasia Trofoblástica Gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional.* Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p. 209-211.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da Gravidez Molar. *RBGO.* 2004;26:483-8.
- Belfort P. Perspectivas: passado, presente e futuro no diagnóstico e tratamento da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p.3-10.
- Belfort P, Baptista A. Epidemiologia da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 27- 31.
- Belfort P, Braga A. A persistência dos cistos ovarianos afeta a curva de eliminação do hCG? E os anticoncepcionais hormonais? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 107-113.
- Benirschke K, Kaufmann P, editors. *Pathology of the human placenta.* 3<sup>a</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 653-708.
- Bentley RC. *Pathology of Gestational Trophoblastic Disease.* *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:513-22.
- Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease.  
[http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text)  
 Uptodate 2006; accessed in 24/07/06.

- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Methotrexate with citrovorum factor rescue as primary therapy for Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer*. 1982;50:2024-7.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete Molar Pregnancy. *J Reprod Med*. 1987;32:634-9.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Disease. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's Gynecology*. 20<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 1261-1282.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Epidemiology, Genetics and Molecular Biology of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.545-554.
- Berkowitz RS. Answer to inquiry about inexistence of references for Actinomycin-D bolus dose. E-mail message. 2004;Nov,8.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy. *NEJM*. 2009; 2009;360(16):1639-45.
- Bertino JR. "Rescue" techniques in cancer chemotherapy: use of leucovorin and other rescue agents after methotrexate treatment. *Seminars in Oncology*. 1977;4:203-16.
- Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et a. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for Gestational Trophoblastic Tumours. *Br J Cancer*. 2002;86:26-30.
- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: *new applications of an old drug*. *Cancer*. 1978;41:36-51.
- Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJS, et al. EMA/CO for high-risk Gestational Trophoblastic Tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:2636-43.
- Bulic M, Bistic J, Podobnik M. Evacuation of a hydatidiform mole with ultrasonic guidance. *Jugosi Gynekol Obstet*. 1983;23:85-8.
- Burrows A, Faddy MJ, Khoo SK. Regression pattern of beta human chorionic gonadotrophin in blood after chemotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Aus NZ J Obstet Gynaecol*. 1996;36:331-4.
- Calabresi P, Chabner BA: Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1263-1264.
- Carney ME. Treatment of low risk Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:579-92.
- Carvalho LV. Anatomopatologia da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 53-62.



- Chan KKL, Huang Y, Tam KF, Ngan HYS. Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1282-6.
- Cheung ANY. Pathology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:849-68.
- Coelho FAC. Ultra-sonografia na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 63-69.
- Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998; 43:3-10.
- Cole LA, Shahabi S, Butler S, Mitchell H, Newlands ES, Behrman HR et al. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of Trophoblastic Diseases. *Clinical Chemistry.* 2001;47:308-15.
- Cole LA, Butler S. Detection of hCG in Trophoblastic Disease. *The USA hCG Reference Service Experience.* *J Reprod Med.* 2002;47:433-4.
- Cole LA. Human chorionic gonadotrophin assay. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA eds. *Gestational trophoblastic disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in [www.isstd.org](http://www.isstd.org) Access in 01 Sept. 2003. p 130-55.
- Cole LA, Sutton JM. hCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2003; 46:523-40.
- Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing Gestational Trophoblastic Disease and Cancer. *J Reprod Med.* 2004;49:545-53.
- Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:579-85.
- Creasman WT. Revision in classification by International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:857-58.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al, editors. *Williams Obstetrics.* 20<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange; 2001. p. 569-572.
- Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform Mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975;45:1-8.
- Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after Hydatidiform Mole (a Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:805-9.
- De Baz BR, Lewis TJ. Imaging of Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol.* 1995;22:130-41.
- Diestel MCF, Uberti EMH, Silveira RS, Costa RS. Uso do misoprostol em Neoplasia Trofoblástica Gestacional - Mola Hidatiforme e em gestações interrompidas no 2º trimestre. *RBGO.* 1988;10:272-5.

- Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psicossociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Brás.* 2002;22:245-9.
- Dobkin GR, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Doubilet PM. Duplex ultrasonography for persistent Gestational Trophoblastic Tumor. *J Reprod Med.* 1991;36:4-16.
- Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, Smith JR. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG.* 2007;114:1168-71.
- Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clinical Obstet Gynecol.* 2004;47:547-51.
- Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2003;91:552-7.
- Esfandiari N, Goldberg JM. Heterophile antibody blocking agent to confirm false positive serum human chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1144-6.
- Evans Jr AC, Soper JT, Hammond CB. Clinical features of Molar Pregnancies and Gestational Trophoblastic Tumors. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole L.A, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Fajardo MC, Uberti EMH. O misoprostol pode substituir a vácuo-aspiração no esvaziamento de úteros volumosos? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 163-5.
- Fasoli M, Ratti E, Francheschi S, La Vecchia C, Pecorelli S, Mangioni C. Management of Gestational Trophoblastic Disease: results of a cooperative study. *Obstet Gynecol.* 1982;60:205-9.
- Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2001;82:415-9.
- Feltmate CM, Batorfi J, Fulopi V, Goldstein DP, Doshpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with Molar Pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol.* 2003;101:732-6.
- Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmeina.* 2008;36:117-20.
- Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial Hydatidiform Mole. *Obstet Gynecol.* 1989;73:414-8.

- Fisher RA. Genetics. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007;107:413-9.
- Flam F, Lundström V, Petterson F. Medical induction prior to surgical evacuation of Hydatidiform Mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *European J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology*. 1991;42:57-60.
- Flam F. Emergency surgery in Gestational Trophoblastic Tumours. *Eur J Gynaecol Reprod Biol*. 1994;55:183-6.
- Fowler DJ, Lindsay I, Seckl M, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral Center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:56-60.
- Freire NS. Qual a real contribuição da anatomopatologia na Neoplasia Trofoblástica Gestacional? Limita-se ao diagnóstico ou se estende ao prognóstico? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 107-113.
- Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RS. Recent advances in molecular biology of Gestational Trophoblastic Diseases - a review. *J Reprod Med*. 2002;47:369-79.
- Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Tumor. *J Reprod Med*. 2002;47:380-6.
- Garner EIO, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:959-68.
- Garner EIO e Goff B. Malignant Gestational Trophoblastic Disease: Staging and treatment. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), Jan 2009.
- Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer*. 2000;82:1186-90.
- Godoy AEG, Serafini EP. A Imuno-histoquímica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 61-62.
- Goldstein DP. Prophylactic chemotherapy of patients with Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1971;38:817-22.
- Goldstein DP. Prevention of Gestational Trophoblastic Disease by the use of actinomycin D in Molar Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1974;43:475-9.

- Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Neoplasms. In Aladjem (ed): Obstetrical Practice. CV Mosby, 1980.p.473-512.
- Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR. Management of Molar pregnancy. J Reprod Med. 1981;26:208-12.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial Molar pregnancy. J Reprod Med. 1994;39:139-46.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete Molar Pregnancy. Seminars in Oncology. 1995;22:157-60.
- Green-Thompson RW. Surgery in the management of Gestational Trophoblastic Disease. Bailliere's Clin Obstet and Gynaecol. 1987;1:293-317.
- Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med. 1993;329:1790-6.
- Hancock BW, Tidy JA. Current Management of Molar Pregnancy. J Reprod Med. 2002;47:347-54.
- Hancock BW. Differences in management and treatment: a critical appraisal. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept 2003.
- Hartenbach EM, Saltzman AK, Carter JR, Twiggs LB. A novel strategy using G-CSF to support EMA/CO for high-risk Gestational Trophoblastic Disease. Gynecol Oncol. 1995;56:105-8.
- Hertig AT. Human trophoblast. In: Thomas CC ed. III ed. Springfield, 1968.
- Hertz R, Lewis JL, Lipsett MB. Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. Am J Obstet Gynecol. 1961;82:631-8.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Eng J Med. 2008;358:2482-93
- 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.
- Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk Gestational Trophoblastic Disease. J Reprod Med. 1998;43:69-74.
- Homesley HD. Treatment of non-metastatic Gestational Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003
- Hurteau JA. Gestational Trophoblastic Disease: management of Hydatidiform Mole. Clin Obstet Gynecol. 2003;46:557-69.
- Jesus AFS, Mendes LRP. A importância da equipe de enfermagem na conduta frente à paciente com Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 269-273.

- Kaji T, Ohama K. Androgenetic origin of Hydatidiform Mole. *Nature*. 1977;268:633-4.
- Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H, Tsukamoto N, Matsuyama T, Matsukuma K, et al. Prophylactic chemotherapy for Hydatidiform Mole: five to 15 years follow-up. *Cancer*. 1986;58:624-9.
- Keay SD, Vatish M, Karteris E, Hillhouse EW, Randeve HS. The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG*. 2004;111:1218-28.
- Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, Redline RW. Very early complete Hydatidiform Mole. *Hum Pathol*. 1996;27:708-13.
- Kelly MP, Rustin GJ, Ivory CE, Phillips P, Bagshawe KD. et al. Respiratory failure due to Choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. *Gynecol Oncol*. 1990;38:149-54.
- Kendall A, Gilmore R, Newlands E. Chemotherapy for Trophoblastic Disease: current standards. *Current Opinion in Obstet Gynecol*. 2002;14:33-8.
- Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent Gestational Trophoblastic Disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer*. 2003;89:2197-201.
- Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Obstet Gynecol*. 1986;67:690-4.
- Kim SJ. Epidemiology. In Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. London: Chapman & Hall Medical; 1997. p. 29-42.
- Kim JH, Park DC, Bae SN, Kamkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Oncol*. 1998;71:108-12.
- Kjer JJ, Iversen T. Malignant Trophoblastic Tumours in Norway – fertility role after chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:623-5.
- Klein A, Altaras M, Beyth Y, Fishman A. Polyserositis as an unusual sign of methotrexate toxicity. *Gynecol Oncol*. 1996;61:446-7.
- Koga K, Maeda K. Prophylactic chemotherapy with amethopterin for prevention of choriocarcinoma following removal of Hydatidiform Mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:270-5.
- Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia - perspectives for the 21st century after three decades of use. *J Reprod Med*. 1991;36:49-55.
- Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1993;48:139-47.

- Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJW. Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia – Role of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *J Reprod Med*. 1998;43:14-20.
- Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? *Gynecol Oncol*. 1999;199:343-4.
- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands ES, et al. 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;10:84-8.
- Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for Gestational Trophoblastic Disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1124-30.
- Lacerda ME. Abordagem psicológica das pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional [Trabalho de conclusão do Curso de Psicologia]. São Leopoldo, RS: UNISINOS; 1995. 180 p.
- Lazarus E, Hulka CA, Siewert B, Levine D. Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *J Ultrasound Med*. 1999;18:589-93.
- Lee C, Smith HO, Kim SJ. Epidemiology. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA eds. *Gestational Trophoblastic Disease*. 3<sup>rd</sup> edition. [www.isstd.org](http://www.isstd.org) 2009, p.49-96.
- Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, Levenback C, Silva EG, Morris M. Salvage surgery for chemorefractory Gestational Trophoblastic Disease. *J Clin Oncol*. 1994;12:2737-42.
- Lewis Jr J, Gore H, Hertig AT, Goss DA. Treatment of Trophoblastic Disease with rationale for the use of adjunctive chemotherapy at the time of indicated operation. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96:710-18.
- Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenomas. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;93:361-6.
- Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med*. 2001;46:110-6.
- Linhares E. Recursos propedêuticos – dosage de gonadotrofina coriônica. In: Madi JM e Grillo BM eds. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional*. Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p 141-53.
- Lurain JR, Brewer JI, Mazur MT, Torok EE. Fatal Gestational Trophoblastic Disease: an analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:391-5.
- Lurain JR. Advances in management of high-risk Gestational Trophoblastic Tumors. *J Reprod Med*. 2002;47:451-9.
- Lurain JR. Pharmacotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2005-17.

- Lurain Jr, Nejad B. Secondary chemotherapy for high risk Gestational Trophoblastic Neoplasm. *Gynecol Oncol.* 2005;97:618-23.
- Madi JM e Madi SRC. Mola Hidatiforme completa e parcial: diagnóstico e conduta. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 147-152.
- Maestá I, Rudge MCV, Passos JRS et al. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-Mola Hidatiforme completa. *RBGO.* 2000;22:373-80.
- Maia CR, Uberti EMH, Diestel MCF, et al. Dopplerfluxometria a cores no diagnóstico e no seguimento de pacientes com Neoplasia Trofoblástica Gestacional estágio I da FIGO [abstract]. In: *Anais do XIII Congresso Brasileiro de Cancerologia;* 1994; Porto Alegre. p.20. Abstract n. O33.
- Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in Gestational Trophoblastic Disease with special reference to their clinical application. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2003;17:827-36.
- Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K et al. Criteria for initiating chemotherapy in patients after evacuation of Hydatidiform Mole. *Tumor Biol.* 2003;24:140-6.
- Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Sekiya S. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors. *J Reprod Med.* 2004;49:531-4.
- Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin M-C, Shih I-M. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surgical Pathol.* 2007;31:1726-32.
- McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnett BM. Diagnosis and subclassification of Hydatidiform Moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surgical Pathol.* 2009;33:805-817.
- McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl M, et al. Low-risk persistent Gestational Trophoblastic Disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 2002;20:1838-44.
- Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223-233.
- Millar DR. Role of surgery. In: Hancock BW, Newlands ES e Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease,* London: Chapman & Hall Medical; 1997. p. 219-234.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.

- Mola JRL, Goldfarb JM. Reproductive performance of patients after Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol.* 1995;22:193-7.
- Montz FJ, Schalerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol.* 1988;72:247-51.
- Morrow CP. Postmolar Trophoblastic Disease: diagnosis, management and prognosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27:211-20.
- Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, et al. Complete Hydatidiform Mole: Comparison os Clinicalpathologic Features, Current and Past. *J Reprod Med.* 1998;43:21-7.
- Murad TM, Longley JV, Lurain JR, Brewer JI. Hydatidiform Mole: clinicopathologic associations with the development of postevacuation Trophoblastic Disease. *Int J Gynecol Obstet.* 1990;32:359-67.
- Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer.* 1990;66:978-82.
- Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJS et al. The management of high-risk Gestational Trophoblastic Tumors. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60Suppl.1:S65-S70.
- Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 1999;13:225-44.
- Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:893-903.
- Ngan HYS, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with Gestational Trophoblasttic Disease in Hong Kong. *Acta Obstet et Gynaecol Scand.* 1988;67:11-4.
- Ngan HYS, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman WT, Beller U, Quinn MA, Heintz AMP, Pecorelli S, Benedet JL. Gestational Trophoblastic Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2006; 95:S195-S203.
- Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an uptodate. *Curr Opi Oncol.* 2007;19:486-91.
- Nieman I, Petersen LK, Hansen ES, Sunde L. Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG.* 2007;114:1273-7.
- Nieman I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol.* 2007;104:411-5.



- Ober WB. Choriocarcinoma: historical notes. In: Szulman AE, Buchsbaum HJ eds. Gestational Trophoblastic Disease. New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1987.p.1-7.
- Okamoto T, Nawa A, Nakanishi T, Kato N, Ino K, Suzuki T, et al. Usefulness of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients of Invasive Mole and Choriocarcinoma. *Oncology*. 1995;52:159-62.
- Oliveira FC, Bandeira LF. A importância dos Centros Especializados. In: Madi JM, Grillo BM, editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p.187-191.
- Oliveira FC, Belfort P. A história da Neoplasia Trofoblástica no Brasil. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 11-15.
- Organização Mundial da Saúde. Série de informes técnicos. Enfermedades Trofoblásticas de la gestación. 1983;692:7-92.
- Osathanondh R, Goldstein DP, Pastorfidé CB. Actinomycin D as primary agent for Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer*. 1975;36:863-6.
- Palmer JR. Advances in the epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med*. 1994;39:155-62.
- Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of Molar Pregnancy: the experience of the National Referral Center in London. *Int J Gynecol Obstet*. 1998;60suppl.1:S57-S64.
- Paradinas FJ, Sebire NJ, Rees HC. Pathology. In: Hancock, BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in:01 Sept. 2003.
- Pastorfidé GB, Goldstein DP, Kosasa TS, Levesque L. Serum chorionic gonadotropin activity after molar pregnancy, therapeutic abortion and term delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118:293-4.
- Paterson WB. Normal pregnancy after recovery from metastatic choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1956;72:183-7.
- Petrilli ES, Morrow CP. Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1980;9:18-22.
- Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NNH, Curry S. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer*. 1987;60:2173-6.
- Pisal N, North C, Tidy J, et al. Role of Hysterectomy in management of Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Oncol*. 2002;87:190-
- Ratnam SS, Teoh ES, Dawood MY. Methotrexate for prophylaxis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;111:1021-7.
- Redline R, Abdul-Karim N. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol*. 1995;22:96-107.

- Rezende J, Montenegro CAB. Endocrinologia da gravidez. Trocas materno-ovulares. In: Rezende J; Montenegro CAB. Obstetrícia fundamental. 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. p 52-69.
- Roberts DJ, Macfee M. Gestational Trophoblastic Disease: Epidemiology. *Semin Oncol.* 1995;22:201-8.
- Rose RG. Hydatiform Mole: diagnosis and management. *Semin Oncol.* 1995;22:149-56.
- Rustin GJS, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors. *Br Med J.* 1984;288:103-6.
- Rustin GJS. Late toxicity after therapy of Gestational Trophoblastic Tumors. In Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* London: Chapman & Hall Medical; 1997. p. 241-248.
- Sasaki S. Clinical presentation and management of Molar pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstet and Gynaecology.* 2003;17:885-92.
- Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1981;50:478-82.
- Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 2000;45:692-700.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG. Histological typing of female genital tract tumors. WHO International Histological Classification of Tumors. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Springer Verlag, 1994.
- Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete Hydatidiform Mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002;359:2165-6.
- Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete Hydatidiform Moles in early pregnancy. *Anticancer Res.* 2003;23:1723-8. (a)
- Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent Hydatidiform Mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial Hydatidiform Molar pregnancy. *BJOG.* 2003;110:22-6. (b)
- Sebire NJ, Lindsay I, Paradinas F. Pathology. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS e Cole LA eds. *Gestational Trophoblastic Disease.* 3<sup>rd</sup> edition. [www.isstd.org](http://www.isstd.org) 2009.p.97-147.
- Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. *Gynecologic Cancer Controversies in Management.* 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
- Shih I-M. Gestational Trophoblastic Neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. <http://oncology.thelancet.com> 2007;8:642-50
- Sivanesaratnam V, Ng KH. Prophylaxis against choriocarcinoma. *Medical Journal of Malaysia.* 1977;3:219-31.
- Sivanesaratnam V. Management of Gestational Trophoblastic Disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:925-42.

- Slocumb JC, Lund CJ. Incidence of Trophoblastic Disease – increased rate in the youngest age group. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:421-4.
- Smith HO. Gestational Trophoblastic Disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:541-56.
- Soper JT, Lewis Jr JL, Hammond CB. Gestational Trophoblastic Disease. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. *Principles and Practice of Gynecology Oncology.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1039-1077.
- Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:943-57.
- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:775-9.
- Steigrad SJ. Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:837-47.
- Stenman U, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clinical Biochemistry.* 2004;37:550-61.
- Tattersall MHN, Parker LM, Pitman SW, Frei III E. Clinical pharmacology of high-dose methotrexate. *Cancer chemotherapy reports.* 1975;6:25-9.
- Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS. Epidemiology of Hydatidiform Mole in Singapore. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:415-7.
- Thorwald J. *O século dos cirurgiões.* São Paulo: Travessa, 1998.
- Tidy J. The role of surgery in the management of Gestational Trophoblastic Disease. In.: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Tsakok FHM, Koh S, Ilancheran A, Poh WK, Ratnam SS. Maternal death associated with hydatidiform molar pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1983;21:485-90.
- Tyrey IL. Human chorionic gonadotropin - properties and assay methods. *Semin Oncol.* 1995;22:121-9
- Uberti EMH, Diestel MCF, Callegari TR, Costa PL. Neoplasia Trofoblástica Gestacional - experiência de 3 anos na Maternidade “Mário Totta” - importância do controle pós-molar. *Rev Amrigs.* 1988;32:265-70.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Lubbe LP, Zubarán GM, Costa PL. Controle ambulatorial pós-Molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão da paciente ao tratamento. *RBGO.* 1992;6:267-71.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Conter SL, Costa PL. Estudo comparativo entre duas formas de administração de metotrexate em Neoplasia Trofoblástica Gestacional do Estádio I. *Acta Oncol Brás.* 1994;14:26-30.

- Uberti EMH, Diestel MCF, Lacerda ME, Bedin AJ, de Nápoli G. Performance reprodutiva pós Doença Trofoblástica Gestacional [abstract]. In: VIII Congresso Sul-Brasileiro, XI Jornada Sul-Riograndense e I Congresso do Mercosul de Ginecologia e Obstetrícia; 1995 Nov. 28-30; Porto Alegre. p.57. Abstract nr 56.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Rosa MW, Lacerda ME. Doença Trofoblástica Gestacional - situação atual. Rev Medica Sta. Casa, Porto Alegre – RS. 1996;7:1372-83.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Campestrini DT, Lacerda ME, Ludwig MK, Pereira G et al. Importância e dificuldades na quantificação do  $\beta$ -hCG em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. GO Atual. 1999;9:8-22.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Lacerda ME, Rosa MW, de Nápoli G et al. Experiência de 10 anos de um Centro de Referência no manejo de pacientes com Mola Hidatiforme de evolução não complicada. Rev Medica Sta Casa, Porto Alegre-RS. 2000;11:1990-9. (a)
- Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Lacerda ME, Rosa MW, de Nápoli, G et al. Conduta no Tumor Trofoblástico Gestacional (TTG): Experiência de 10 anos de um Centro de Referência. Acta Oncol Brás. 2000;20:53-62. (b)
- Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Rosa MW, De Napoli G. Tumores Trofoblásticos Gestacionais. In: Cancerologia para leigos. Porto Alegre: Conceito; 2001.p.288-91.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, de Nápoli G. Gestational Trophoblastic Disease: one more risk in adolescent pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81:356-63.
- Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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.
- Uberti EMH, Costa OLN. hCG e hCG “Fantasma”. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 71-78.
- Uberti EMH, Fajardo MCF. Quimioterapia profilática: quando, como e porquê? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 133-139.
- Uberti EMH, Fajardo MC. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. Ginecologia baseada em evidências. 2nd Ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 485-504.
- Van Thiel DH, Ross GT, Lipsett MB. Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. Science. 1970;169:1326-7.
- Veikko Tähkä. A construção da mente e da cura psicanalítica. WSOY 1996 Mind and its treatment. International Universities Press, 1993
- Viggiano MGC Doppler na Neoplasia Trofoblástica Gestacional. J Bras Ginecol. 1994;104:17-21.

- Viggiano MGC. A função reprodutiva após Neoplasia Trofoblástica Gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p. 193-204.
- Walden PAM, Bagshawe KD. Reproductive performance of women successfully treated for Gestational Trophoblastic Tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:1108-14.
- Wells M. The pathology of Gestational Trophoblastic Disease: recent advances. *Pathology.* 2007;39:88-96.
- Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein M. Psychological, social and sexual effects of Gestational Trophoblastic Disease on patients and their partners. *J Reprod Med.* 1994;39:163-7.
- Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands, ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ et al. Quality of life after Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 2002;47:387-94.
- Wenzel LB Psychosocial consequences of Gestational Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of Gestational Trophoblastic Disease: a review. *Semin Oncol.* 1995;22:113-20.
- Woolas RP, Bower M, Newlands ES et al. Influence of chemotherapy for Gestational Trophoblastic Disease on subsequent pregnancy outcome. *BJOG.* 1998;105:1032-5.
- Wright JD, Mutch DG. Treatment of high risk Gestational Trophoblastic Tumors. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:593-606.
- [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br) (2009)].
- Yapar EG, Ayhan A, Ergeneli MH. Pregnancy outcome after hidatidiform mole initial and recurrent. *J Reprod Med.* 1994;39:297-9.
- Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in Gynecologic Cancer. *Semin Nucl Med.* 2006;36:93-104.

#### **4. OBJETIVOS**

Avaliar a eficácia e a morbidade de dose única de Actinomicina D em pacientes com MH-AR na prevenção primária da NTG pós-molar

Comparar, quanto à frequência de desenvolvimento de NTG pós-molar, pacientes com MH-AR, as quais receberam uma dose de Act-D, por via EV, pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às pacientes com as mesmas características mas que não receberam a Qt-P.

Comparar a morbidade da NTG pós-molar nas pacientes que receberam a dose única de Act-D pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às que não receberam a medicação, para avaliar se houve resistência ao tratamento quimioterápico posterior.

Comparar a ocorrência de eventos adversos entre pacientes com MH-AR, que receberam uma dose de Act-D, por via EV, pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às pacientes, com as mesmas características, as quais não receberam a Qt-P.

Determinar se essa Qt-P, no esvaziamento uterino das pacientes com MH de Alto-Risco, reduz a frequência de desenvolvimento de NTG pós-molar.

Determinar se a Qt-P interferiu na adesão ao seguimento proposto para controle pós-molar nos dois grupos de pacientes com MH-AR;

Estabelecer o desempenho reprodutivo após a alta do acompanhamento pós-molar nos dois grupos com MH-AR.

#### **5. HIPÓTESE**

O emprego de uma dose de Qt-P com Act-D, por ocasião do esvaziamento uterino, em pacientes com MH-AR, diminui o risco de desenvolvimento de NTG pós-molar, sem acarretar eventos adversos importantes, sem interferir na adesão ao seguimento ou no desenvolvimento reprodutivo posterior.

## 6. ARTIGOS PUBLICADOS QUE REGISTRAM O DESENVOLVIMENTO DA INVESTIGAÇÃO

### 6.1 - Artigo número 1, em inglês

**Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of Actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment \***

Elza Maria Hartmann Uberti \*\*  
 Maria do Carmo Fajardo \*\*  
 Adriana Gerhardt Vieira da Cunha \*\*\*  
 Marcos Wengrover Rosa \*\*\*\*  
 Antonio Celso Koehler Ayub \*\*\*\*  
 Márcia da Silveira Graudenz \*\*\*\*\*  
 Helena Schmid \*\*\*\*\*

\* Study conducted at the Trophoblastic Disease Center (TDC) of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade Mário Totta (MMT), Central Outpatient Service of Hospital Santa Clara, and Hospital Santa Rita (HSR)], and at the Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

\*\* Physicians in Charge at the Trophoblastic Disease Center of CHSCPA

\*\*\* Radiologist at CHCSPA

\*\*\*\* Obstetric Surgeon at CHCSPA, and Technical Director of Maternidade Mário Totta at CHSCPA

\*\*\*\*\* Director of Maternidade Mário Totta at CHSCPA, and Adjunct Professor at the Department of Gynecology and Obstetrics at UFCSPA

\*\*\*\*\* Associate Professor at the Department of Pathology of UFCSPA, and Adjunct Professor at the Department of Pathology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

\*\*\*\*\* Full Professor of Endocrinology at the Department of Internal Medicine of UFCSPA, and Associate Professor of the Department of Internal Medicine of UFRGS.

Corresponding author and address:

Elza M. H. Uberti  
 Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204. Porto Alegre, RS. CEP 90426-160 Brazil  
 Phone / Fax: 55 51 3331-2647 e-mail: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br)

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of actinomycin D (Act-D) as prophylactic chemotherapy (P-chem) to reduce postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) in patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM).

**Methods:** From 1987 to 2006, 265 Hr-HM were selected in a retrospective analysis of a nonrandomized clinical trial of 1090 patients with gestational trophoblastic disease (GTD) followed up at a Trophoblastic Disease Center (TDC) in southern Brazil. From 1996 to 2006, 163 received a single bolus dose of Act-D at time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group); 102 with the same risk factors did not get P-Chem (Hr-HM-control group). Variables were: number of patients with postmolar GTN who required chemotherapy during follow-up, postmolar GTN morbidity, compliance and operational costs.

**Results:** Postmolar GTN was diagnosed in 18.4% of the Hr-HM-chem patients (95% CI: 12.7 – 24.7) and in 34.3% of the Hr-HM-control patients (95% CI: 25.1–43.5). Postmolar GTN was 46% lower in P-Chem (RR = 0.54; 95% CI: 0.35-0.82; NNT = 7). P-Chem adverse effects were occasional and minor. When disease progressed to postmolar GTN, severity was the same, but costs were lower for the Hr-HM-chem group. Compliance with follow-up was high and similar in both groups.

**Conclusions:** Follow up of patients with Hr-HM showed that a single bolus dose of prophylactic Act-D reduced the incidence of postmolar GTN. Compliance and postmolar GTN morbidity were not affected. Treatment costs and emotional complications were reduced. This prophylactic approach can be adopted before uterine evacuation in any TDC that treats Hr-HM patients that present with undelivered moles.

**Key words:** prophylactic chemotherapy, single-dose actinomycin D, high-risk hydatidiform mole.

## INTRODUCTION

Hydatidiform mole (HM) is the most frequent gestational trophoblastic disease (GTD), one of the rare disorders in which the mechanisms that control trophoblastic tissues are impaired [1 - 3]. After uterine evacuation, 80% of HM cases follow spontaneous remission, but in about 20% of HM cases, trophoblastic tissue escapes maternal immunological surveillance, invades the maternal host [3], [4], and progresses to postmolar gestational trophoblastic neoplasm (GTN) [1], [4 - 6]. Although most patients that undergo chemotherapy to treat postmolar



GTN are cured [2], [6 - 8], disease progression may have important physical and emotional consequences [9 - 14].

The etiology of HM is still unknown [1], [15], and primary prevention consists of avoiding pregnancy [2]. Therapy success depends on early diagnosis (secondary prevention) [6], [16 - 19] and regular follow-up management at a Reference Center (RC) for diagnosis and treatment of postmolar GTN and its complications (tertiary prevention) [1], [2], [18 - 20].

Since 1966, several studies have focused on the primary prevention of postmolar GTN and have evaluated prophylactic chemotherapy (P-Chem) with methotrexate (Mtx) or actinomycin-D (Act-D), but their results have been controversial [21 - 30]. Mtx and Act-D do not have deleterious effects on ovarian function, future reproductive outcomes, the incidence of other malignant tumors [1], [7], [32 - 36] or the induction of early menopause [6].

Two randomized studies (Kim et al [26], and Limpongsanurak [29],) demonstrated the efficacy and safety of these drugs in high-risk HM (Hr-HM), classified according to Curry et al [37] as Hr-HM that affects older patients, or patients with large-for-dates uteri, a big intrauterine molar mass or bilateral ovarian enlargement . The chance of these patients developing postmolar GTN is about 40 to 50% ([26 - 28], [30], [31], [37] ). However, Kim et al. used prophylactic Mtx and found significant treatment morbidity when postmolar GTN occurred [26], and Limpongsanurak, who used Act-D for 5 days, found that longer and subsequent hospitalizations might be required [29]. Because the rate cure of GTN with chemotherapy is high, other authors suggested that P-chem should be limited to situations in which  $\beta$ -hCG measurements are less available or when compliance with follow-up is expected to be poor [2], [38].

No consensus, therefore, has been reached about the use of P-Chem at the time of or immediately after uterine evacuation of an Hr-HM [19] [49], situations when the risk for progressing to postmolar GTN is high [27], [37]. However, in patients with Hr-HM, P-Chem may decrease general morbidity because it may reduce the incidence of postmolar GTN [26], [29], [30]. P-Chem may be particularly life protecting when patients are lost to follow-up [39 - 41], in which

cases postmolar GTN may only be diagnosed when already advanced [8], [40 - 43].

In 1995, Goldstein and Berkowitz [44] suggested that the efficacy of a large intravenous single bolus dose of Act-D administered at the time of Hr-HM evacuation should be investigated, because this chemotherapeutic regimen repeated at 15-day intervals was shown to be effective in the treatment of subsequent postmolar GTN [11], [45], [46]. However, their idea was not evaluated until November 2004 [45]. In 2006, we published the results of a study about P-Chem with one large intravenous bolus dose of Act-D before uterine evacuation in 60 adolescents with Hr-HM [30]: in the treated group, postmolar GTN was substantially reduced, but the effect of P-Chem on postmolar GTN morbidity was not evaluated because only two treated adolescents developed postmolar GTN [30]. The current study enrolled a larger group of patients with Hr-HM to analyze the effect of a single bolus dose of Act-D on global postmolar GTN incidence and on treatment morbidity and operational costs.

## **PATIENTS AND METHODS**

From March 1987 to March 2006, 1090 patients with GTD were followed up at a trophoblastic disease center (TDC) in southern Brazil by the same interdisciplinary team. GTD diagnostic and follow-up inclusion criteria were described in an earlier study [30]. Exclusion criteria were: (1) metastatic disease associated with HM at presentation, in which situation chemotherapy, rather than prophylactic treatment, was prescribed (7 patients); (2) Low-risk HM (370 patients); (3) uterine evacuation at another hospital and patient seen at the TDC only for postmolar control (394 patients); (4) late molar gestation diagnosis made only by histological examination of curetted material (38 patients); (4) postmolar follow-up elsewhere because patient requested to return to her primary physician after uterine evacuation (11 patients). Therefore, 270 patients with Hr-HM (24.8%) were included, and all were followed up from diagnosis before uterine evacuation to discharge.

This nonrandomized clinical trial was conducted at a TDC from March 1996 to March 2006. Patients included in the study had Hr-HM and underwent uterine evacuation in our obstetric center. Procedures were explained to all Hr-HM

patients (when adolescents, also to their guardians) by one of the attending physicians, and an informed consent term was obtained before inclusion. Hospitalization and postmolar control records were retrospectively reviewed. This study was approved by the Ethics Committees of the institutions where it was conducted.

The diagnosis of Hr-HM was defined by the prognostic score of developing postmolar GTN according to the New England Trophoblastic Disease Center scoring criteria [27] (Table 1). As suggested by Goldstein and Berkowitz [44], patients that met those criteria and had a score equal to or greater than 4 received, whenever possible, a single  $1.25 \text{ mg/m}^2$  IV dose of Act-D about 1 hour before suction evacuation (Hr-HM-chem group).

Patients with Hr-HM that required urgent hospitalization and could not wait for the TDC team evaluation or did not accept the preventive treatment did not receive P-Chem before evacuation (Hr-HM-contemporary-control group). Because outpatient postmolar follow-up and postmolar GTN diagnostic criteria did not change [18], Hr-HM patients seen in the TDC from March 1987 to March 1996, who did not receive P-Chem, were included in the general analysis as a historic control group (Hr-HM-historic-control group).

After evacuation, Hr-HM-chem patients remained in the hospital for 12 to 14 hours and received intravenous ondansetron (8 mg/8 h) as antiemetic medication [48]. Before discharge, patients received general instructions to return for outpatient follow-up.

Hr-HM-contemporary-control patients were also discharged 12 to 24 h post-evacuation after receiving the same general instructions to return for outpatient follow-up. The follow-up protocol and postmolar GTN diagnosis, which followed the suggestions made by Berkowitz and Goldstein [27], [49], also included procedures detailed elsewhere [30]. As our principal purpose was to study global postmolar GTN incidence and morbidity, only diagnosis and general follow-up care of patients with postmolar GTN, which we believe is capable of affecting adherence to treatment, will be specified. (1) **Follow-up care:** clinical consultations always conducted by one of the physicians directly responsible for the care of GTD patients [50]; during follow-up, patients received a booklet about molar gestation [51], instructions for contraception and contraceptive drugs for 9 to 12 months

[18], [49], [52], and psychological support [9], [12 - 14], [53]. All patients received instruction to return weekly for clinical reviews, at which times  $\beta$ -hCG levels were also measured using an electrochemiluminescence assay [54]; results below 5 mIU/ml were negative [2], [6] (sensitivity < 0.01). Individual regression curves were compared with the standard curve established by Schlaerth et al. [55], and after GTN remission [56],  $\beta$ -hCG was measured at progressively longer intervals, as described elsewhere [30]. Hr-HM-chem patients underwent blood, kidney and liver function tests at 10 to 15 days after uterine evacuation, and chemotherapy side effects were monitored according to the World Health Organization (WHO) criteria [32]. (2) **Diagnosis and treatment of postmolar GTN:** according to FIGO [57] and Kohorn [58], postmolar GTN was diagnosed when  $\beta$ -hCG levels increased or reached a plateau for 2 or 3 weeks and, rarely, when a patient had evidence of metastasis or vaginal hemorrhage due to myometrial invasion before the  $\beta$ -hCG regression curve changed [6]. The chemotherapeutic regimen selected was Mtx at 1mg/Kg/day/4 days alternated with folinic acid rescue at 0.1 mg/Kg/day/4 days [11], [28]; from October 1992 onwards, this dose was repeated at 7-day intervals [59], [60]; when patients could not afford to follow the Mtx protocol or when liver toxicity or resistance to Mtx was detected [11], [46], Act-D was used as suggested by Petrilli et al [45]. To reduce chances of postmolar GTN relapse, all patients received at least one extra chemotherapy course as treatment reinforcement after remission [6], [61].  $\beta$ -hCG measurements were performed weekly and before each chemotherapy course; after remission, it was measured at progressively longer intervals during all postmolar GTN follow-up [18], [61], [62].

P-chem inclusion criteria were met in 165/270 Hr-HM cases (61.1 %). Because of loss to follow-up before remission, 5 patients were excluded: 2 in Hr-HM-chem and 3 in Hr-HM-controls. Therefore, data about compliance with follow-up in spontaneous and postmolar GTN remissions, and incidence, diagnosis and treatment of postmolar GTN, were retrospectively analyzed in the following two groups

- 102 patients with Hr-HM who did not receive prophylactic Act-D: 56 from the historic sample and 46 from the contemporary sample (Hr-HM control group).

- 163 patients with Hr-HM who received one bolus dose of prophylactic Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group).

The following variables were analyzed: clinical characteristics; obstetric events; morbidity associated with HM at uterine evacuation and obstetric complications; postmolar follow-up events; Act-D side effects; postmolar GTN frequency; follow-up parameters - time to remission, costs, compliance, and conditions at discharge; in patients that developed postmolar GTN - time to diagnosis,  $\beta$ -hCG levels at time of diagnosis, number of chemotherapy courses (only after October 1992, when the same interval regimen was used), length of patient follow-up, compliance, and conditions at discharge. The variables associated with reproductive performance after discharge will be described in a future report.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 was used for analyses. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. The Student *t* test was used to calculate means and standard deviations for quantitative variables, and the Mann-Whitney test, to calculate medians and interquartile ranges for highly variable parameters. The Fisher exact, the Student *t*, the Pearson chi-square and the Mann-Whitney tests were used to compare risk factors with disease progression according to type of variable. The chi-square test and relative risk were used to evaluate prophylactic Act-D efficacy in Hr-HM cases. Significance was established at  $\alpha < 5\%$ .

## **RESULTS**

Hr-HM patients comprised nearly one-fourth of all patients with GTD seen at the TDC.

### **Clinical characteristics and obstetric events**

Age, weight, blood pressure and heart rate in the two groups of Hr-HM patients were not significantly different. The following obstetric findings were compared between Hr-HM control and Hr-HM-chem groups: gestational age (GA) according to last menstrual date and uterine size; number of nulliparae; expected uterine size for GA; percentage of vaginal bleeding, ultrasound (US) diagnosis of HM, associated complications, theca lutein cysts greater than 6 cm, subclinical

hyperthyroidism; serum  $\beta$ -hCG levels; and risk score for development of postmolar GTN ([Table 2](#)).

The frequency of GA according to uterine size, number of nulliparae, vaginal bleeding, associated complications, frequency of theca lutein cysts and subclinical hyperthyroidism were similar in both groups. However, In the Hr-HM-chem group, the numbers of US diagnosis of HM, initial  $\beta$ -hCG levels, frequency of large-for-dates uteri and risk factors for postmolar GTN were all greater than in the control group. Therefore, as prognostic conditions were worse in the Hr-HM-chem group, no bias was added to the analysis of the efficacy of prophylactic Act-D.

### **Morbidity associated with molar pregnancy at time of uterine evacuation**

Suction curettage, the method of choice for uterine evacuation [2], [6], was used for 74% (control group) and 98.8% (Hr-HM-chem group) of the patients ( $p < 0.001$ ).

The analysis of regular use of contraceptives, curettage repeat, pelvic infection and final pathological complete HM diagnosis revealed no differences between groups throughout follow-up ([Table 3](#)).

The frequency of a histological diagnosis of partial HM was 0% in the Hr-HM-control and 6.1% (10 patients) in the Hr-HM-chem; however, these pathological diagnoses might have been inaccurate because the US initial diagnosis was complete HM in 8 of these 10 cases, and two of them progressed to postmolar GTN. Similarly, other pathological diagnoses not associated with GTD were made in 7 cases (4.9%) in the Hr-HM-control and in 5 (3.1%) in the Hr-HM-chem group, but all had an initial US diagnosis of HM and a  $\beta$ -hCG regression curve consistent with GTD, and one (out of 7) in the Hr-HM-control and two (out of 5) in the Hr-HM-chem group progressed to postmolar GTN. Therefore, the pathological diagnoses of these 17 patients might have been inaccurate [62], and correct diagnoses would have been made only if we had access to genetic methods [63].

Multivariate analysis of method of uterine evacuation and partial HM histological diagnosis on P-chem did not reveal any statistically significant differences between groups.

### **P-Chem side effects**

No side effects were seen in 78.5% of patients (128 of 163 patients); in 21.5%, effects were mild and transient according to the WHO criteria [32]. The most prevalent side effect was nausea (8% - 13 patients), followed by elevated liver enzyme (3.7%), stomatitis (3.1%), rash (2.4%), diarrhea (2.4%), hair loss (1.2%), and neutropenia in one patient (0.6%). Liver and kidney function tests were similar between groups [SGTO (median  $\pm$  IQR) = 22  $\pm$  24 in Hr-HM-control and 23  $\pm$  13 in Hr-HM-chem group ( $p = 0.143$ ); creatinine level (mean  $\pm$  SD) = 0.66  $\pm$  0.19 in Hr-HM-control and 0.66  $\pm$  0.15 in Hr-HM-chem ( $p = 0.944$ )].

### **Frequency of postmolar GTN**

Postmolar GTN developed in 18.4% of Hr-HM-chem patients (30/163 cases) and in 34.3% of Hr-HM-controls (35/102 cases) ( $p = 0.009$ ). The greater percentage of postmolar GTN was found in the control group, a result significantly different from the Hr-HM-chem group (Figure 1): one bolus dose of Act-D as P-Chem resulted in a 46% reduction of relative risk of developing postmolar GTN (RR = 0.54; 95% CI: 0.35-0.82).

### **Relevant parameters of molar follow-up**

For patients with spontaneous remission and patients with postmolar GTN, the following parameters were analyzed: time to remission, length of follow-up, compliance (number of planned and effective visits), costs, and conditions at discharge. Follow-up parameters were not different between the two groups (Table 4).

One Hr-HM-control patient with postmolar GTN refused treatment and discontinued follow-up; despite several calls from Social Service, no information about her was obtained. Therefore, 34/35 Hr-HM-control patients were treated for postmolar GTN. One death, unfortunately, occurred: although in the Hr-HM-chem group, it was due not to prophylactic Act-D, but to recurrent acute pulmonary edema in a 48-year-old patient with heart disease probably aggravated because of Hr-HM, and occurred 45 days after uterine evacuation.

The following parameters were also evaluated in patients that developed postmolar GTN: time to diagnosis,  $\beta$ -hCG at diagnosis, number of chemotherapy

courses, initial chemotherapeutic agent, rate of change of chemotherapeutic agent because of resistance, number of additional surgeries, and number of GTN recurrences after remission. No differences were found between control and study groups ([Table 5](#)).

P-chem prevented progression to postmolar GTN in 25 Hr-HM-chem patients; this prophylactic treatment reduced operational costs associated with GTD follow-up (number of visits,  $\beta$ -hCG tests, postmolar GTN metastatic evaluations, treatments with chemotherapy) in at least U\$ 25,000.

## DISCUSSION

This nonrandomized trial evaluated, as proposed by Goldstein and Berkowitz in 1995 [44], the efficacy of a single 1.25 mg/m<sup>2</sup> bolus dose of Act-D for the prevention of postmolar GTN in patients with HR-HM. Our treatment regimen resulted in a significant decrease in the number of patients that developed postmolar GTN when compared with an Hr-HM control group that did not receive P-Chem (RRR = 46%). Limpongsanurak [29] also found similar results, but Act-D was used for 5 days during an additional 7-day hospitalization after uterine evacuation.

The frequencies of anemia (45.1 % in Hr-HM-controls and 55.2% in Hr-HM-chem) and pelvic infection (respectively 22.5% and 16.6%) were high in both groups. Although not significant, these findings reflect the low socioeconomic status of our patients.

Spontaneous and complete GTD remission, found in 61.4% of Hr-HM-controls, is usually achieved after suction curettage of molar tissue from the uterine cavity in Hr-HM patients [2], [6], [27], [64]. Some, however, develop postmolar GTN and require subsequent chemotherapy for months before achieving remission [1], [6]. Postmolar GTN was diagnosed in 34.3% of our Hr-HM-controls at  $6 \pm 5.3$  weeks after uterine evacuation. In these patients, cure rate of the treated patients was high (100%) because tumors were diagnosed early on by means of evaluation of  $\beta$ -hCG regression curves [18], [19], [55], [65]. Although socioeconomic and environmental factors may complicate follow-up, particularly in developing countries [2], [39], [40], our patients' adherence to follow-up was high in both groups, probably because of the characteristics of our follow-up care. Still,



9/101 (8.9%) Hr-HM-controls and 18/162 (11.1%) Hr-HM-chem patients ( $p = 0.381$ ) dropped follow-up after remission.

Few adverse events are associated with the use of P-Chem, particularly when Act-D is used [27], [29], [30]. In our Hr-HM-chem group, only 21.5% had minor and reversible collateral effects that were not different from the rates reported by Limpongsanurak [29].

Contrary to findings by Kim et al. [26], there was no delay in the diagnosis of postmolar GTN or increase in the number of chemotherapy courses in our study: the time between molar evacuation and diagnosis of postmolar GTN was similar in the Hr-HM-control and Hr-HM-chem groups. There were no differences in number of chemotherapy courses required for remission or rate of resistance to first chemotherapeutic agent..

If P-Chem had not been used, 56 patients in the study group might have developed postmolar GTN; with its use, 31 had postmolar GTN, but there was a dramatic change in Hr-HM progression for the other 25. The analysis of costs, such as medical visits,  $\beta$ -hCG measurements, and, particularly, expenses due to postmolar GTN, revealed that the use of P-Chem reduced operational costs appreciably in the Hr-HM-chem group; the management of each patient with postmolar GTN cost about U\$ 1,000.

Our P-Chem regimen did not affect compliance, which was high and similar in control and study groups and not dependent on disease progression. Contrary to some guidelines [1], [2], [6], [38], our results support the use of prophylactic chemotherapy. Percentages of adequate contraception and medical discharge were high and similar in the control and study groups. These results were probably better than expected because of the personalized care and continuous support of the TDC staff [18].

One bolus dose of Act-D ( $1.25 \text{ mg/m}^2$ ) as P-Chem may safely prevent postmolar GTN. Its use reduces physical and psychological morbidity, does not interfere with established postmolar GTN follow-up and treatment, and reduces hospital operational costs without reducing compliance with follow-up. The use of this protocol requires that patients understand the natural history of moles and agree to receive prophylactic chemotherapy. Moreover, hospitals should provide the medication, which must be available for frequent urgent cases.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Maria Amelia Rolla Moreira, MD, and Leonardo Dorneles, MD and all the obstetricians and anesthesiologists of the Obstetric Center at the Mario Totta Maternity Ward of CHCSPA for their active participation in the treatment of patients with HM and GTN. We also thank Gilberto de Napoli, MD, pathologist, and Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira, psychologist, for the specialized care provided to our patients. We are indebted to Ceres Oliveira and Anelise Burmeister for their assistance in statistical analyses and text translation, respectively. We also thank the Coordination for the improvement of Higher Education Personnel (Coordenação e Aperfeiçoamento de Profissionais do Ensino Superior – CAPES), Brazil, for the financial support provided to the Graduate Program in Pathology of UFCSPA. Finally, we thank the patients who, at such critical moment in their lives, accepted our team's interventions.

## REFERENCES

1. Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
2. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-1377.
3. Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(1):225-244.
4. Bentley RC. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):513-522.
5. Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease. Uptodate 2006; accessed in 24/07/06  
[http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text).
3. Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an uptodate. Curr Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
4. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-1377.
5. Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(1):225-244.
6. Bentley RC. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):513-522.
7. Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease. Updated in 2006; accessed in 24/07/06  
[.http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text).
8. Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(5):486-491.

9. Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223-233.
10. Wright JD, Mutch DG. Treatment of high risk Gestational Trophoblastic Tumors. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):593-606.
11. Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico-sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Bras.* 2002;22(1):245-249.
12. Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clin Obstet Gynecol.* 2004;47(3):547-551.
13. Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia - perspectives for the 21st century after three decades of use. *J Reprod Med.* 1991;36:49-55.
14. Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ et al. Quality of life after Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 2002;47:387-394.
15. Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmnia.* 2008; 36(2):117-120.
16. Hogg M, Knapp JE, Lappa C. Psychological and emotional impact on patients and families with Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1991;36:166-178.
17. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670-678.
18. Smith HO. Gestational Trophoblastic Disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):541-556.
19. Steigrad SJ. Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-847.
20. Uberti EMH, Diestel MCF. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. *Ginecologia baseada em evidências.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 371-387.
21. Belfort P. As síndromes da Mola Hidatiforme. *GO Atual.* 1992;1:20-35.
22. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumors in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
23. Lewis Jr J, Gore H, Hertig AT, Goss DA. Treatment of Trophoblastic Disease with rationale for the use of adjunctive chemotherapy at the time of indicated operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96:710-718.
24. Koga K, Maeda K. Prophylactic chemotherapy with amethopterin for prevention of choriocarcinoma following removal of Hydatidiform Mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100(2):270-275.
25. Goldstein DP. Prevention of Gestational Trophoblastic Disease by the use of actinomycin D in Molar Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1974;43:475-479.
26. Fasoli M, Ratti E, Franceschi S, La Vecchia C, Pecorelli S, Mangioni C. Management of Gestational Trophoblastic Disease: results of a cooperative study. *Obstet Gynecol.* 1982;60:205-9.
27. Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H, Tsukamoto N, Matsuyama T, Matsukuma K, et al. Prophylactic chemotherapy for Hydatidiform Mole: five to 15 years follow-up. *Cancer.* 1986;58:624-629.
28. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Obstet Gynecol.* 1986;67:690-694.
29. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete Molar Pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32:634-639.
30. Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H, et al. Predictors of persistent disease in women with Complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med* 1996;41:591-594.
31. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med.* 2001;46(2):110-116.
32. Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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;102:325-332.
33. Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol.* 1996;14:2769-73.

34. Organização Mundial da Saúde. Série de informes técnicos. Enfermedades Trofoblásticas de la gestación. 1983; 692:7-92.
35. Koseki N. Toxicidade tardia pós tratamento do Tumor Trofoblástico Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 235-240.
36. 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.
37. Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Tumor. *J Reprod Med.* 2002;47:380-6.
38. Lurain JR. Pharmacotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:2005-17.
39. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform Mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975;45:1-8.
40. Hancock BW. Differences in management and treatment: a critical appraisal. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept 2003.
41. Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, et al. Management of low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia in indigent women. *J Reprod Med.* 2003; 48(10):780-784.
42. Sivanesaratnam V. Management of Gestational Trophoblastic Disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):925-942.
43. 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(5):1151-1153.
44. Lurain JR, Brewer JI, Mazur MT, Torok EE. Fatal Gestational Trophoblastic Disease: an analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:391-395.
45. Kelly MP, Rustin GJ, Ivory CE, Phillips P, Bagshawe KD. et al. Respiratory failure due to Choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. *Gynecol Oncol.* 1990;38:149-154.
46. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete Molar Pregnancy. *Semin Oncol.* 1995;22(2):157-160.
47. Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NNH, Curry S. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer.* 1987;60:2173-2176.
48. Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1998;43:69-74.
49. Berkowitz R. Answer to inquiry about inexistence of references about bolus dose Actinomycin D as prophylactic chemotherapy. 2004; E-mail message in November 8.
50. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-2493.
51. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of Molar Pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
52. Uberti EMH, Diestel MCF, Lubbe LP, Zubaran GM, Costa PL. Controle ambulatorial pós-Molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão da paciente ao tratamento. *RBGO.* 1992; 6:267-271.
53. Belfort P, Viggiano M, Mello MAA, et al, editors. O ABC da “Mola” (Neoplasia Trofoblástica Gestacional). 2<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: Soc. Bras. Cancerologia; 1987. p. 6-11.
54. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:579-585.
55. Belfort P, Barros RB. Aspectos psico-sociais da Neoplasia Trofoblástica Gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional.* Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p. 209-211.
56. Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of Gestational Trophoblastic Diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):523-540.
57. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D’Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following Molar Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1981; 50:478-482.
58. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-214.
59. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands ES, et al. 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.
60. Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1993;48:139-147.
  61. Uberti EMH, Diestel MCF, Conter SL, Costa PL. Estudo comparativo entre duas formas de administração de metotrexate em Neoplasia Trofoblástica Gestacional do Estádio I. *Acta Oncol Bras*. 1994;14(1):26-30.
  62. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl M, et al. Low-risk persistent Gestational Trophoblastic Disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*. 2002;20:1838-1844.
  63. Bagshawe KD. Choriocarcinoma: a model for tumour markers. *Acta Oncol*. 1992;31:99-106.
  64. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete Hydatidiform Moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23:1723-8.
  65. Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007;107:413-419.
  66. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial Molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1994;39:139-146.
  67. Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.

## **ARTICLE PRÉCIS**

SINGLE BOLUS DOSE OF ACTINOMYCIN D ADMINISTERED AT THE TIME OF UTERINE EVACUATION OF HR-HM IS AN EFFECTIVE TOOL FOR PRIMARY PREVENTION OF POSTMOLAR GTN.

**Table 1**  
**Risk scoring system for patients with hydatidiform mole according to chances of developing postmolar gestational trophoblastic neoplasia after hydatidiform mole evacuation. – (Berkowitz et al.) [31].**

Prognostic factors	<b>Points for the score</b>			
	<b>0x)xx</b>	<b>1xnxx</b>	<b>2xxxxx</b>	<b>3xxxx</b>
<b>Type of hydatidiform mole</b>	Partial	Complete	Recurrent	—
<b>Uterine size for gestational age (months)</b>	≤1	> 1	> 2	> 3
<b>β-hCG level (mIU/mL)</b>	< 50,000	> 50,000 to < 100,000	>100,000 to <1,000,000	> 1,000,000
<b>Diameter of theca lutein cysts (cm)</b>	—	< 6	>6 to <10	> 10
<b>Patient age (years)</b>	—	< 20	≥40	> 50
<b>Associated complications:</b> Hyperthyroidism, preeclampsia, embolization, intravascular coagulation.	—	≥1	—	—

US = ultrasound **Final score: < 4 = low risk; ≥ 4 = high risk**

**Table 2**  
**Clinical characteristics and obstetric events in the group of patients with Hr-HM**

Variables	Hr-HM-control (n=102)	Hr-HM-chem (n=163)	P
Age (years)– (mean ± SD)	26.4 ± 10.8	25.7 ± 10.1	0.588†
GA* (weeks) –(mean ± SD)	13.8 ± 4.76	12.2 ± 3.64	0.005†
Uterine size (cm) –(mean ± SD)	15.9 ± 3.39	16.1 ± 3.47	0.570†
Nulliparous – (N - %)	42 (41.2)	74 (45.4)	0.757††
Uterine size expected for GA–(N -%)			
Less than	16 (15.8)	10 (6.1)	0.006††
Equal	41 (40.6)	57 (35.0)	
In excess of	42 (41.6)	96 (58.9)	
Vaginal bleeding – (N - %)	87 (85.3)	145 (89.0)	0.980††
US diagnosis of HM – (N - %)	92 (90.2)	162 (99.4)	<0.001††
Associated complications – (N - %)	85 (83.3)	133 (81.6)	0.448††
Serum β-hCG (mIU/ml) – (median ± IQR)	530.000 ± 901.040	745.000 ± 2.440.573	<0.001†††
Risk score – (mean ± SD)	4.72 ± 0.88	5.54 ± 1.33	<0.001†

\* Unknown GA: 1 (0.6%) in Hr-HM-chem group and 2 (2.0%) in Hr-HM-control group. Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with high-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; SD = standard deviation; GA = gestational age; US = ultrasound; β-HCG = subunit of human chorionic gonadotropin; IQR = interquartile range

† Student t-test

†† Pearson chi-square test

††† Mann-Whitney test

†††† Fisher exact test

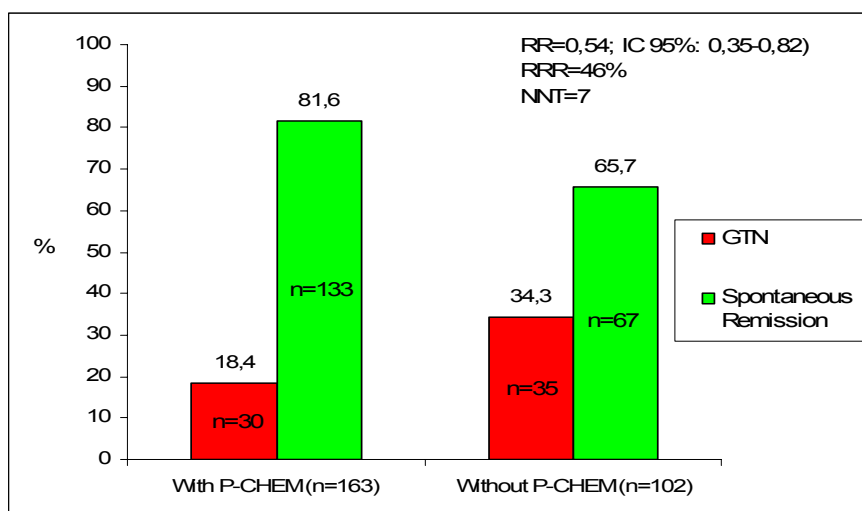
**Table 3**  
**Method of choice for uterine evacuation in the group of patients with Hr-HM and type of morbidity associated with HM in both groups with or without single-dose Act-D as P-chem at time of uterine evacuation.**

Variables	Hr-HM-control (n=102)	Hr-HM-chem (n=163)	P
Uterine evacuation – (N - %)	n=100	n=163	
Suction curettage	74 (74.0)	161 (98.8)	<b>&lt;0.001†††</b>
Curettage without suction	26 (26.0)	2 (1.2)	
Repeat curettage –(N -%)	11 (10.8)	17 (10.4)	1.000††
Pelvic infection – (N - %)	23 (22.5)	27 (16.6)	0.237††
Complete HM pathological diagnosis – (N - %)	94 (92.2)	149 (91.4)	0.405††
Initial hemoglobin level (g/dl) – (mean ± SD)	10.8 ± 1.9	10.9 ± 1.7	0.707†
Slight anemia – (N - %)	28 (27.5)	65 (39.9)	0.083††
Blood transfusion – (N – %)	18 (17.6)	25 (15.3)	0.657††
Hemoglobin level 15 days after uterine evacuation – (mean ± SD)	11.3 ± 1.6	10.7 ± 2.2	<b>0.040†</b>
Contraceptive use – (N - %)	85 (84.2)	145 (89.0)	0.670††

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with High-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; SD = standard deviation.

† Student t-test †† Pearson chi-square test ††† Fisher exact test

**Fig 1.**  
**Frequency of postmolar GTN in patients with Hr-HM with (Hr-HM-chem) and without (Hr-HM-control) single-dose Act-D as prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation.**



RR = relative risk; RRR = relative risk reduction; NNT = number necessary for treatment

**Table 4**  
**Relevant parameters of molar follow-up in both groups of patients with Hr-HM**

Follow-up	Hr-HM-control (n=101)*	Hr-HM-chem (n=162)**	p
Time to remission (weeks; median ± IQR)			
Spontaneous	10 ± 4	10 ± 3	0.733††
With postmolar GTN	16 ± 7	16 ± 7	0.887††
N° of planned visits (median ± IQR)			
With spontaneous remission	16,0 ± 4	16,0 ± 3.8	0,735††
With postmolar GTN	42.5 ± 23.0	43 ± 11.0	0,866††
N° of effective visits (median ± IQR)			
With spontaneous remission	16.0 ± 5.0	15.0 ± 5.0	0,147††
With postmolar GTN	41.0 ± 27.0	43.0 ± 12.0	0,866††
Percentage of compliance (median ± IQR)			
With spontaneous remission	100 ± 6.0	100 ± 7.0	0,197††
With postmolar GTN	100 ± 7.0	100 ± 5.0	0,793††
Percentage of medical discharge – n(%)			
With spontaneous remission	62/67 (92.5)	116/133 (87.2)	0,371†
With postmolar GTN	30/33 (90.9)	27/29 (93.1)	1.000†

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with High-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; SD = standard deviation.

† Pearson chi-square test    †† Mann-Whitney test    \*Except the patient that refused the treatment

\*\* Except the patient that died.



**Table 5**

**Relevant parameters evaluated in the group of patients with Hr-HM that developed postmolar GTN.**

Variables	Hr-HM-control (n=102)	Hr-HM-chem (n=163)	P
Postmolar GTN – (N - %)	35 (34.3)	30 (18.4)	<b>0.009†</b>
Uterine evacuation (Suction curettage)- (N - %)	26/33 (78.8)	29/30 (96.7)	0,056††
Time to diagnosis – (median ± IQR)	6.0 ± 5.3	7.0 ± 4.0	0.777†††
Serum β-hCG (mUI/ml) – (median ± IQR)	5175 ± 23408	3324 ± 7818	0.397†††
Chemotherapy courses – (mean ± SD)	3.0 ± 3.5	3.0 ± 2.0	0.608††††
Initial drug used in treatment	n=34	n=30	
Mtx + Folinic acid – (N - %)	24 (70.6)	24 (80.0)	0.563†
Bolus Act-D – (N - %)	6 (17.6)	6 (20.0)	0.936†
Resistance to initial Mtx - (N - %)	4/24 (16.7)	6/24 (25.0)	0.722††
Resistance to initial Act-D - (N - %)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	1.000††
Resistance to initial treatment – (N-%)	6/30 (20.0)	8/30 (26.7)	0,760††
Surgical treatment associated- (N- %)	8/34 (23.5)	4/30 (13.3)	0.470††
Relapse of GTN - (N - %)	3/34 (8.8)	0/30 (0.0)	0.241††

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy= Hr-HM-control; patients with high-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; GTN = gestational trophoblastic neoplasm; SD = standard deviation; IQR = interquartile range; β-HCG = subunit of human chorionic gonadotropin; Mtx = methotrexate; Act-D = actinomycin D.

† Pearson chi-square test

†† Fisher exact test

††† Mann-Whitney test

†††† Student *t* test

## 6.2 – Artigo número 1, em Português

**Prevenção da Neoplasia Trofoblástica Gestacional pós-molar com o uso de dose única, em bolo, de Actinomicina D como quimioterapia profilática na Mola Hidatiforme de Alto-Risco: *uma alternativa simples, eficaz, segura e de baixo-custo, sem efeitos adversos na adesão ao seguimento geral ou ao tratamento subsequente*\***.

Elza Maria Hartmann Uberti \*\*  
 Maria do Carmo Fajardo \*\*  
 Adriana Gerhardt Vieira da Cunha \*\*\*  
 Marcos Wengrover Rosa \*\*\*\*  
 Antonio Celso Koehler Ayub \*\*\*\*  
 Márcia da Silveira Graudenz \*\*\*\*  
 Helena Schmid \*\*\*\*\*

\* Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade Mário Totta (MMT), Ambulatório Central do Hospital Santa Clara, e Hospital Santa Rita (HSR)], e no Programa de Pósgraduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

\*\* Médicas Ginecologistas e Obstetras responsáveis pelo Centro de Doenças Trofoblásticas do CHSCPA

\*\*\* Médica Radiologista do CHSCPA

\*\*\*\* Cirurgião Obstétrico do CHSCPA, e Diretor Técnico da Maternidade “Mário Totta” at CHSCPA

\*\*\*\* Diretor da Maternidade Mário Totta at CHSCPA, e Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFCSPA

\*\*\*\*\* Professora Adjunta do Departamento de Patologia da UFCSPA, e Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

\*\*\*\*\* Professora Titular de Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna da UFCSPA, e Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Autor correspondente e endereço

Elza M. H. Uberti

Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204. Porto Alegre, RS. CEP 90426-160

Brasil

Pone / Fax: 55 51 3331-2647

e-mail: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br)

### Resumo:

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da Actinomicina D (Act-D), como quimioterapia profilática (Qt-P), para reduzir a incidência de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) pós-molar em pacientes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco (MH-AR).

**Métodos:** De 1987 a 2006, 265 pacientes com MH-AR foram selecionadas na análise retrospectiva de um ensaio clínico, não randomizado, de 1090

pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) tratadas em um Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) no Sul do Brasil. De 1996 a 2006, 163 pacientes receberam dose única de Act-D no momento do esvaziamento uterino (MH-AR-quimio); outras 102, com os mesmos fatores de risco, não receberam a Qt-P (MH-AR-controle). As variáveis avaliadas foram: o número de pacientes com NTG pós-molar que necessitaram de tratamento com quimioterapia durante o seguimento, a morbidade da NTG pós-molar, a adesão ao seguimento e os custos operacionais.

**Resultados:** A NTG pós-molar ocorreu em 18,7% das pacientes com MH-AR-quimio (IC 95%: 12,7-24,7) e em 34,3% do grupo controle (IC 95%: 25,1-43,5). A NTG pós-molar foi 45% menor no grupo com Qt-P (RR = 0,55; IC 95%: 0,36-0,84; NNT = 7). Os efeitos colaterais pela Qt-P foram ocasionais e discretos. A gravidade da NTG pós-molar foi a mesma nos dois grupos, mas os custos foram menores no grupo MH-AR-quimio. A adesão ao seguimento proposto foi alta e semelhante em ambos os grupos.

**Conclusões:** No seguimento de pacientes com MH-AR, o emprego profilático de dose única, em *bolus*, de Act-D reduziu a incidência de NTG pós-molar. A morbidade da NTG pós-molar, bem como a adesão ao seguimento não foram afetadas; no entanto, os custos do tratamento e as complicações emocionais foram reduzidos. Esta abordagem profilática pode ser adotada antes do esvaziamento uterino em qualquer CDT que trate pacientes com MH-AR intra-útero.

**Palavras chaves:** Quimioterapia profilática, dose única de Actinomicina D, Mola Hidatiforme de Alto-Risco

## INTRODUÇÃO

A Mola Hidatiforme (MH) é a forma mais frequente da doença trofoblástica gestacional (DTG), uma das raras doenças nas quais foram prejudicados os mecanismos que controlam os tecidos trofoblásticos (1– 3). Após o esvaziamento uterino, 80% dos casos de MH segue remissão espontânea, mas em cerca de 20% dos casos, o tecido trofoblástico escapa do controle imunológico, invade o hospedeiro materno (3, 4) e progride para neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar (1, 4-6). Embora a maior parte das pacientes que recebem quimioterapia para tratar NTG pós-molar sejam curadas (6 - 8), a progressão da doença pode acarretar importantes complicações físicas e emocionais (9 – 14).

A etiologia da DTG ainda é desconhecida (1, 15), e a prevenção primária consiste em evitar a gravidez (2). O sucesso do tratamento está baseado no diagnóstico precoce (prevenção secundária) (6, 16 - 19) e no seguimento regular com manejo em Centros de Referência (CR) para diagnóstico e tratamento da NTG pós-molar e suas complicações (prevenção terciária) (1, 2, 18 - 20).

Desde 1966, muitos estudos têm como foco a prevenção primária da NTG pós-molar e têm avaliado a quimioterapia profilática (Qt-P) com metotrexato (Mtx) ou actinomicina D (Act-D), mas seus resultados têm sido controversos (21-30). Mtx e Act-D não têm efeito deletério na função ovariana, no desempenho reprodutivo futuro e na incidência de outros tumores malignos (1, 7, 32-36), ou na indução de menopausa precoce (6). Dois estudos randomizados [Kim et al. (26) e Limpongsanurak (29)] demonstraram a eficácia e segurança desses fármacos nos casos de MH de Alto-Risco (MH-AR), classificados de acordo com Curry et al. (37), para quem MH-AR é doença que afeta pacientes idosas, ou pacientes com o útero maior do que o esperado para a idade gestacional, com volumosa massa molar

intrauterina ou aumento bilateral nos ovários. As chances dessas pacientes desenvolverem NTG pós-molar é cerca de 40 a 50% (26 – 28, 30, 31, 37). Registram Kim et al., que usaram Mtx profilático, morbidade significativa no tratamento subsequente quando ocorreu NTG pós-molar (26); Limpongsanurak, que usou Act-D por 5 dias, mostrou ser necessária hospitalização subsequente por tempo (29). Porque a cura da NTG com quimioterapia é alta, outros autores sugerem que a Qt-P deveria ser limitada a situações nas quais as dosagens de  $\beta$ -hCG estivessem menos disponíveis ou quando se esperasse baixa adesão ao seguimento (2, 38). Portanto, não foi alcançado consenso quanto o uso de Qt-P no momento ou imediatamente após o esvaziamento uterino em uma paciente com MH-AR (19, 49), situação em que é alto o risco de progressão para NTG pós-molar (27-37). Entretanto, em pacientes com MH-AR, a Qt-P pode diminuir a morbidade geral e reduzir a incidência de NTG pós-molar (26, 29, 30). A Qt-P revela-se particularmente protetora da vida, notadamente a paciente larga o seguimento (39-41), caso em que a NTG pós-molar será diagnosticada apenas em estado avançado (8, 40, 43).

Em 1995, Goldstein e Berkowitz (44) sugeriram que deveria ser investigada a eficácia de uma dose única, grande e endovenosa, de Act-D, administrada no momento do esvaziamento de MH-AR, porque esse regime quimioterápico, quando repetido a cada 15 dias, mostrou ser efetivo no tratamento da NTG pós-molar subsequente (11, 45, 46). Entretanto, essa ideia não foi avaliada até novembro de 2004 (47). Em 2006, nós publicamos os resultados de um estudo sobre Qt-P no qual grande dose de Act-D foi empregada por via endovenosa, como Qt-P, antes do esvaziamento uterino, em 60 adolescentes com MH-AR (30): no grupo tratado, a incidência de NTG pós-molar foi substancialmente reduzida, e

os efeitos da Qt-P na morbidade da NTG pós-molar não foram avaliados adequadamente, porque apenas duas adolescentes tratadas desenvolveram a NTG pós-molar (30). No presente estudo, com um maior grupo de pacientes com MH-AR, pretendemos analisar o efeito de dose única em bolo de Act-D na incidência global da NTG pós-molar, na morbidade do tratamento e nos custos operacionais.

### **PACIENTES E MÉTODOS**

De março de 1987 a março de 2006, 1090 pacientes com DTG foram seguidas em um Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) no Sul do Brasil, pela mesma equipe interdisciplinar. Os critérios diagnósticos e de inclusão no seguimento foram descritos em um estudo anterior (30). Foram critérios de exclusão: 1. Doença metastática associada à MH no momento do ingresso, situação em que foi prescrito tratamento com quimioterapia em vez de quimioprofilaxia (7 pacientes); 2. MH de baixo-risco (370 pacientes); 3. Esvaziamento uterino feito em outro hospital, sendo as pacientes encaminhadas ao CDT apenas para o controle pós-molar (394 pacientes); 4. Diagnóstico tardio de gestação molar, feito apenas pelo exame histopatológico do material curetado (38 pacientes); 5. Seguimento pós-molar feito em outro local, porque a paciente, após o esvaziamento uterino feito no CDT, solicitou que o controle pós-molar fosse acompanhado por seus médicos assistentes (11 pacientes). Portanto, 270 pacientes com MH-AR (24,8%) foram incluídas, e todas foram seguidas desde o diagnóstico antes do esvaziamento uterino até a alta.

O presente ensaio clínico, não randomizado, foi conduzido no CDT de março de 1996 a março de 2006. As pacientes incluídas no estudo tiveram MH-AR

e foram submetidas ao esvaziamento uterino em nosso Centro Obstétrico. O emprego da Qt-P foi explicado a todas as pacientes com MH-AR ( quando adolescentes, também aos seus responsáveis) por uma das médicas responsáveis pelo CDT, e um consentimento pós-informação foi obtido antes da inclusão. Os prontuários de internação e os protocolos de controle pós-molar foram revisados retrospectivamente. Esse estudo foi aprovado pelos comitês de ética das instituições onde o trabalho foi conduzido.

O diagnóstico de MH-AR foi definido de acordo com o escore de risco para desenvolvimento de NTG pós-molar, proposto pelo New England Trophoblastic Center (27) (Tabela 1). Conforme sugerido por Goldstein e Berkowitz (44), as pacientes que preenchiam esses critérios e que apresentavam um escore igual ou maior a 4 receberam, quando aceitaram, dose única em bolo de Act-D ( $1,25 \text{ mg/m}^2$ ), por via endovenosa, cerca de 1 hora antes da vácuoaspiração (essas constituíram o grupo MH-AR-químico).

As pacientes com MH-AR que necessitaram de internação com urgência, e não puderam aguardar a avaliação da equipe do CDT, ou que não aceitaram o tratamento preventivo, não receberam Qt-P antes do esvaziamento uterino (constituíram o grupo MH-AR-controle-contemporâneo). Uma vez que o seguimento ambulatorial pós-molar e os critérios diagnósticos de NTG pós-molar não mudaram no CDT de março de 1987 a março de 1996 (18), as pacientes com MH-AR atendidas, que não receberam Qt-P, foram incluídas, na análise geral, como um grupo controle histórico (grupo MH-AR-controle- histórico).

Após o esvaziamento uterino, as pacientes MH-AR-químico permaneceram no hospital por 12 a 24 horas e receberam por via EV ondansetron (8 mg de 8/8h) como medicação anti-emética (48). Antes da alta hospitalar, as pacientes

receberam instruções gerais de seguimento para o retorno ambulatorial. As pacientes MH-AR-controle-contemporâneo também tiveram alta hospitalar 12 a 24 horas após o esvaziamento uterino, recebendo as mesmas instruções gerais de seguimento para retorno ambulatorial. Os protocolos de seguimento e de diagnóstico de NTG pós-molar, que seguiram as sugestões feitas por Berkowitz e Goldstein (27, 49), também incluíram procedimentos detalhados de outra publicação (30).

Como o principal objetivo deste trabalho foi estudar a morbidade da NTG pós-molar, serão especificados apenas os cuidados gerais de seguimento dos casos com remissão espontânea e os critérios de diagnóstico, tratamento e seguimento da NTG pós-molar, porque acreditamos serem capazes de afetar a adesão ao tratamento:

**1. Cuidados gerais de seguimento.** As consultas médicas foram sempre conduzidas por uma das médicas diretamente responsáveis pelo cuidado das pacientes com DTG (50); durante o seguimento, as pacientes receberam um folheto informativo sobre gestação molar (51), instruções sobre anticoncepção, os fármacos contraceptivos por 9 a 12 meses(18, 49, 52) e suporte psicológico (9, 12 – 14, 53). Todas as pacientes foram orientadas a retornar semanalmente para revisões clínicas, quando eram feitas também dosagem de  $\beta$ -hCG quantitativo, usando um ensaio eletroquimioluminescente (54). Os resultados abaixo de 5 mUI/ml foram considerados negativos (2, 6) (sensibilidade < 0,01). As curvas individuais de regressão foram comparadas com a curva padrão estabelecida por Schlaerth et al. (55) e, após a remissão da GTD (56), o  $\beta$ -hCG era medido a intervalos progressivamente mais longos, como descrito em outra publicação (30). Nas pacientes MH-AR-químico, 10 a 15 dias após o esvaziamento uterino, foi



realizado hemograma, provas de funções renal e hepática, e foram monitorados os efeitos colaterais pela quimioterapia, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (32).

**2. Diagnóstico e tratamento da NTG pós-molar.** Seguindo os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (57) e de Kohorn (58), a NTG pós-molar foi diagnosticada quando os níveis de  $\beta$ -hCG aumentaram ou permaneceram em *plateau*, respectivamente, por 2 e 3 semanas e, raramente, quando a paciente teve evidência de metástase ou sangramento vaginal importante, devido à invasão miometrial antes das mudanças na curva de regressão do  $\beta$ -hCG (6). O regime de tratamento quimioterápico selecionado foi Mtx em dose de 1mg/kg/dia/4 dias, alternado com resgate de ácido folínico na dose de 0,1 mg/Kg/dia/4 dias (11, 28). De outubro de 1992 em diante, esse esquema foi repetido a intervalos de 7 dias (59, 60). Quando as pacientes não pudessem seguir o protocolo do Mtx ou quando fosse detectada toxicidade hepática ou resistência ao Mtx (11, 46), Act-D foi utilizada como sugerido por Petrilli et al. (45). Para reduzir as chances de recidiva após a remissão da NTG pós-molar, todas as pacientes receberam pelo menos um ciclo extra de quimioterapia como reforço do tratamento (6, 61). As dosagens de  $\beta$ -hCG quantitativo foram realizadas semanalmente, antes de cada ciclo de quimioterapia; após a remissão, essas dosagens foram repetidas a intervalos progressivamente mais longos durante todo o seguimento da NTG pós-molar (18, 61, 62).

Os critérios de inclusão para análise da Qt-P foram encontrados em 165/270 casos de MH-AR (61,1%). Devido à perda do seguimento antes da remissão, 5 pacientes foram excluídas: 2 no grupo MH-AR-químico e 3 no grupo MH-AR-controle. Portanto, os dados sobre a adesão ao seguimento tanto nos

casos de remissão espontânea como nos que evoluíram para NTG pós-molar, e a incidência de diagnóstico e tratamento de NTG pós-molar foram retrospectivamente analisados nos seguintes dois grupos:

- 102 pacientes com MH-AR que não receberam Act-D profilática: 56 de uma amostra histórica e 46 de amostra contemporânea (grupo MH-AR-controle);
- 163 pacientes com MH-AR que receberam profilaticamente dose única, em *bolus* de Act-D no momento do esvaziamento uterino (grupo MH-AR-químio).

Foram analisadas as seguintes variáveis: características clínicas, eventos obstétricos, morbidade associada à MH-AR no momento do esvaziamento uterino e complicações obstétricas, eventos do controle pós-molar, efeitos colaterais pela Act-D, incidência de NTG pós-molar, parâmetros de seguimento – tempo para remissão, custos, adesão e condições de alta. Em pacientes que desenvolveram NTG pós-molar também foi observado tempo para diagnóstico, nível do  $\beta$ -hCG no momento do diagnóstico, número de séries de quimioterapia (apenas para os casos após outubro de 1992, quando foi empregado o mesmo intervalo entre os ciclos de quimioterapia), tempo de seguimento, adesão e condições de alta. As variáveis associadas com o desempenho reprodutivo após a alta serão descritas em outra publicação.

Para análise estatística foi empregado o programa SPSS 13.0. As variáveis qualitativas foram descritas como frequência absoluta e relativa. O teste *t* de Student foi utilizado para calcular as médias e desvio padrão para variáveis quantitativas, e o teste de Mann-Whitney, para calcular as medianas e os intervalos interquartis para parâmetros com alta variabilidade. Os testes Exato de Fisher, *t* de Student, qui-quadrado de Pearson e Mann-Whitney foram utilizados para comparar os fatores de risco com a progressão da doença, de acordo com o

tipo de variável. O teste do qui-quadrado e o risco relativo foram utilizados para avaliar a eficácia da quimioprofilaxia com Act-D nos casos de MH-AR. O nível de significância estabelecido foi de  $\alpha < 5\%$ .

## **RESULTADOS**

As pacientes com MH-AR representaram aproximadamente um quarto de todas as pacientes com DTG atendidas no CDT.

### **Características clínicas e eventos obstétricos**

Idade, peso, pressão arterial e frequência cardíaca nos 2 grupos de MH-AR não foram significativamente diferentes. Os seguintes achados obstétricos foram comparados entre os grupos MH-AR-controle e MH-AR-químio: idade gestacional (IG) de acordo com a data da última menstruação e com a altura uterina, número de nulíparas, relação entre o tamanho uterino avaliado e o esperado para a IG, percentagem de sangramento vaginal, diagnóstico de MH por US, complicações associadas, cistos teca-luteínicos maiores do que 6 cm, hipertireoidismo sub-clínico, níveis séricos de  $\beta$ -hCG quantitativo e o escore de risco para desenvolvimento de NTG pós-molar (Tabela 2).

As frequências de IG esperada para o tamanho uterino, número de nulíparas, sangramento vaginal, complicações associadas, cistos teca-luteínicos > 6cm e de hipertireoidismo sub-clínico foram semelhantes em ambos os grupos. Entretanto, no grupo MH-AR-químio, o diagnóstico de MH por US, os níveis iniciais de  $\beta$ -hCG, a frequência de tamanho uterino maior do que o esperado para a IG, e o escore de risco para NTG pós-molar eram todos mais elevados do que no grupo controle. Portanto, como essas condições prognósticas foram piores no grupo MH-AR-químio, nenhum viés foi adicionado na análise da eficácia da Act-D profilática.

### **Morbidade associada com a gestação molar no momento do esvaziamento uterino.**

A vácuo-aspiração, método de escolha para esvaziamento uterino (2,6), foi utilizada em 74% (grupo controle) e 98,8% (MH-AR-químico) das pacientes ( $p < 0,001$ ).

A análise do uso regular de contraceptivos, de repetição de curetagem, de infecção pélvica e de diagnóstico final de MH completa não mostrou diferença entre os grupos ao longo do seguimento (Tabela 3).

A frequência de diagnóstico histológico de MH parcial foi 0% no grupo MH-AR-controle e 6,1% (10 pacientes) no grupo MH-AR-químico; entretanto, o diagnóstico US inicial foi de MH completa em 8 desses 10 casos, e dois deles progrediram para NTG pós-molar. Outro diagnóstico histopatológico não relacionado à DTG foi dado em 7 casos (4,9%) no grupo MH-AR-controle e em 5 (3,1%) no grupo MH-AR-químico: todos tinham diagnóstico US e curva de  $\beta$ -hCG consistentes com DTG e uma (das 7) no grupo MH-AR-controle e duas (de 5) no grupo MH-AR-químico progrediram para NTG pós-molar. Portanto, o diagnóstico patológico dessas 17 pacientes pode ter sido inadequado (62). O diagnóstico correto poderia ter sido feito apenas se tivéssemos acesso à análise genética (63).

A análise multivariada do método de esvaziamento uterino e do diagnóstico histológico de MH parcial não revelou qualquer diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

### **Efeitos colaterais pela Qt-P**

Nenhum efeito colateral foi observado em 78,5% das pacientes (128 de 163 pacientes). Em 21,5%, os efeitos foram leves e transitórios, de acordo com os critérios da OMS (32). Os efeitos colaterais, em ordem de ocorrência, foram

náusea (8% – 13 pacientes), aumento de enzima hepática (3,7%), estomatite (3,1%), erupção cutânea (2,4%), diarreia (2,4%), perda de cabelo (1,2%), e neutropenia em uma paciente (0,6%). Os resultados dos testes de função hepática e renal foram semelhantes entre os grupos [níveis séricos de transaminase glutâmico-oxalacética (STGO) (mediana  $\pm$  intervalo entre quartis (IQR) =  $22 \pm 24$  no grupo MH-AR-controle e  $23 \pm 13$  no grupo MH-AR-químico ( $p = 0,143$ ); níveis séricos de creatinina (média  $\pm$  desvio padrão (DP) =  $0,66 \pm 0,19$  no grupo MH-AR-controle e  $0,66 \pm 0,15$  no grupo MH-AR-químico ( $p = 0,944$ ).

### **Incidência de NTG pós-molar**

Observou-se o desenvolvimento de NTG pós-molar em 18,4% das pacientes no grupo MH-AR-químico (30/163 casos) e em 34,3% das MH-AR-controles (35/102 casos) ( $p=0,009$ ). Um resultado significativamente diferente do encontrado no grupo MH-AR-químico ocorreu no grupo controle, em que houve maior percentagem de NTG pós-molar (Figura 1). A dose em *bolus* de Act-D como Qt-P resultou em redução de 46% no risco relativo de desenvolvimento de NTG pós-molar (RR = 0,54; IC 95%: 0,35-0,82).

### **Parâmetros relevantes no seguimento molar**

Em pacientes com remissão espontânea e pacientes com NTG pós-molar, os seguintes parâmetros foram analisados: tempo para remissão, duração do seguimento, adesão (número de consultas planejadas e realizadas), custos, e condições de alta. Os parâmetros de seguimento não foram diferentes entre os dois grupos (Tabela 4).

Uma paciente do grupo MH-AR-controle que evoluiu para NTG pós-molar recusou tratamento e abandonou o seguimento. Apesar de várias chamadas pelo Serviço Social, nenhuma informação sobre ela foi obtida; portanto, 34/35 pacientes

do grupo MH-AR-controle foram tratadas por NTG pós-molar. Uma morte ocorreu: embora no grupo MH-AR-químio, não foi devida à Act-D profilática, mas a recorrentes episódios de edema agudo de pulmão; a paciente com 48 anos de idade apresentou cardiopatia, provavelmente agravada pela MH-AR, falecendo 45 dias após o esvaziamento uterino.

Os seguintes parâmetros foram também avaliados nas pacientes que desenvolveram NTG pós-molar: tempo para diagnóstico, nível de  $\beta$ -hCG no momento do diagnóstico, número de ciclos de quimioterapia, agente quimioterápico inicial, necessidade de troca de agente quimioterápico, número de cirurgias adicionais e número de recorrência da NTG após a remissão. No diagnóstico da NTG pós-molar, nenhuma diferença nos parâmetros de seguimento foi encontrada entre os grupos controle e estudo (Tabela 5).

A Qt-P com Act-D impediu a progressão para NTG pós-molar em 25 pacientes no grupo MH-AR-químio; esse tratamento profilático reduziu os custos operacionais associados com o seguimento da DTG (número de consultas, de testes de  $\beta$ -hCG, avaliação metastática para NTG pós-molar, tratamentos com quimioterapia) em cerca de, pelo menos, U\$ 25.000.

## **DISCUSSÃO**

Este trabalho não randomizado avaliou, conforme proposto por Goldstein e Berkowitz em 1995 (44), a eficácia de dose única de 1.25 mg/m<sup>2</sup> de Act-D em *bolus* para prevenção de NTG pós-molar em pacientes com MH-AR. Nosso regime de tratamento resultou em um significativo decréscimo no número de pacientes que desenvolveram NTG pós-molar, quando comparadas com o grupo controle de pacientes com MH-AR que não receberam a Qt-P (RRR = 46%). Limpongsanurak

(29) também mostrou que o uso de Act-D reduziu a NTG pós-molar em pacientes com MH-AR, mas a Act-D foi empregada durante 5 dias ao longo de hospitalização adicional, 7 dias após o esvaziamento uterino.

As frequências de anemia (45,1% no grupo MH-AR-controle e 55,2% no grupo MH-AR-químio) e infecção pélvica (respectivamente 22,5 e 16,6%) foram elevadas nos dois grupos. Embora não significantes, esses achados refletem o baixo nível socioeconômico das nossas pacientes.

A remissão espontânea e completa da DTG, encontrada em 61,4% das pacientes com MH-AR do grupo controle, geralmente é alcançada em 80% dos casos de MH, após a vácuo-aspiração do conteúdo uterino (2, 6, 27, 64). Algumas, entretanto, desenvolvem NTG pós-molar e requerem quimioterapia subsequente por meses, antes de atingirem a remissão (1, 6). A NTG pós-molar foi diagnosticada em 34,3% das MH-AR-controle, dentro de  $6 \pm 5,3$  semanas após o esvaziamento uterino. Nessas pacientes a frequência de cura dos casos tratados foi alta (100%) porque a NTG foi diagnosticada precocemente, através da avaliação da curva de regressão do  $\beta$ -hCG (18, 19, 55). Embora fatores ambientais e socioeconômicos possam complicar o seguimento, particularmente nos países em desenvolvimento como o Brasil (2, 39, 40), a adesão de nossas pacientes ao seguimento foi alta em ambos os grupos, provavelmente devido às características do nosso protocolo de seguimento. Entretanto, 9/101 (8,9%) pacientes no grupo MH-AR-controle e 18/162 (11,1%) no grupo MH-AR-químio ( $p = 0,381$ ) abandonaram o seguimento após a remissão.

Poucos efeitos colaterais são associados ao uso de Qt-P, particularmente quando é usada a Act-D (27, 29, 30). No nosso grupo de pacientes com MH-AR-

químico, apenas 21,5% tiveram efeitos colaterais discretos e reversíveis, o que não foi diferente da frequência relatada por Limpongsanurak (29).

Ao contrário aos achados de Kim et al (26), não houve atraso no diagnóstico da NTG pós-molar ou aumento do número de ciclos de quimioterapia durante o tratamento no nosso estudo: o tempo entre o esvaziamento molar e o diagnóstico da NTG pós-molar foi semelhante nos grupos MH-AR-controle e MH-AR-químico; também não houve diferença no número de ciclos de quimioterapia necessários até a remissão ou resistência ao primeiro agente quimioterápico.

É possível especular que 56 pacientes no grupo de estudo poderiam ter desenvolvido NTG pós-molar se a Qt-P não tivesse sido utilizada; com o seu uso, 31 desenvolveram NTG pós-molar, mas houve uma expressiva mudança na progressão da MH-AR em outras 25 pacientes. A análise dos custos, tais como consulta médica, medidas de  $\beta$ -hCG e, particularmente, dos associados ao desenvolvimento da NTG pós-molar, revelou que o uso da Qt-P reduziu os custos operacionais apreciavelmente no grupo MH-AR-químico; o manejo de cada paciente com NTG pós-molar em nosso meio custa cerca de U\$ 1.000.

O nosso regime de Qt-P não afetou a adesão ao seguimento, que foi alta e semelhante nos grupos controle e estudo e não foi dependente da progressão da doença. Contrário a algumas diretrizes (1, 2, 6, 38 ), nossos resultados dão suporte ao uso de quimioterapia profilática. Os percentuais de contracepção adequada e de alta médica foram expressivos e semelhantes nos grupos controle e de estudo. Esses resultados são provavelmente melhores do que o esperado devido ao cuidado personalizado e contínuo apoio da equipe do CDT (18).

Uma dose em *bolus* de Act-D ( $1,25 \text{ mg/m}^2$ ) como Qt-P nas pacientes com MH-AR pode, seguramente, diminuir a incidência de NTG pós-molar. Seu uso



reduz as morbidades física e psicológica, não interfere com o seguimento estabelecido nem com o tratamento da NTG pós-molar e reduz os custos operacionais para o hospital, sem diminuir a adesão ao seguimento. O emprego deste protocolo requer que as pacientes compreendam a história natural da MH e concordem em receber a quimioterapia profilática. Além disso, os hospitais devem ser capazes de fornecer a medicação que precisa estar disponível para pronto uso nos frequentes casos de urgência.

### **DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

### **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos a Dra. Maria Amélia Rolla Moreira e o Dr. Leonardo Dorneles representando todos os obstetras e anestesiólogos do Centro Obstétrico da Maternidade “Mário Totta” do Complexo Hospitalar Santa Casa, por suas participações ativas no tratamento das pacientes com MH e com NTG. Nós também agradecemos o Dr. Gilberto de Nápoli, patologista, e Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira, psicóloga, por seus cuidados especializados prestados às pacientes com DTG. Somos gratos também a Ceres Oliveira e Anelise Burmeister, por suas assistências, respectivamente, na análise estatística e tradução do texto para o Inglês. Agradecemos também à Coordenação e Aperfeiçoamento de Profissionais do Ensino Superior – CAPES, Brasil, pelo suporte financeiro ao Programa de Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Finalmente, nós agradecemos as pacientes,

que, nesse momento crítico de suas vidas, aceitaram nossa intervenção terapêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1ª ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
2. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-1377.
3. Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(1):225-244.
4. Bentley RC. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):513-522.
5. Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease. Uptodate 2006; accessed in 24/07/06 . [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text).
6. Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1ª ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
7. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-1377.
8. Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in Gestational Trophoblastic Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13(1):225-244.
9. Bentley RC. Pathology of Gestational Trophoblastic Disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):513-522.
10. Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease. Uptodate 2006; accessed in 24/07/06 . [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text).
11. Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an uptodate. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(5):486-491.
12. Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223-233.
13. Wright JD, Mutch DG. Treatment of high risk Gestational Trophoblastic Tumors. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):593-606.
14. Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico-sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Bras.* 2002;22(1):245-249.
15. Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clin Obstet Gynecol.* 2004;47(3):547-551.
16. Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia - perspectives for the 21st century after three decades of use. *J Reprod Med.* 1991;36:49-55.
17. Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ et al. Quality of life after Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 2002;47:387-394.
18. Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmea.* 2008; 36(2):117-120.
19. Hogg M, Knapp JE, Lappa C. Psychological and emotional impact on patients and families with Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1991;36:166-178.
20. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670-678.
21. Smith HO. Gestational Trophoblastic Disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):541-556.
22. Steigrad SJ. Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-847.
23. Uberti EMH, Diestel MCF. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. Ginecologia baseada em evidências. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 371-387.
24. Belfort P. As síndromes da Mola Hidatiforme. *GO Atual.* 1992;1:20-35.
25. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumors in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.issstd.org](http://www.issstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
26. Lewis Jr J, Gore H, Hertig AT, Goss DA. Treatment of Trophoblastic Disease with rationale for the use of adjunctive chemotherapy at the time of indicated operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96:710-718.
27. Koga K, Maeda K. Prophylactic chemotherapy with amethopterin for prevention of choriocarcinoma following removal of Hydatidiform Mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100(2):270-275.
28. Goldstein DP. Prevention of Gestational Trophoblastic Disease by the use of actinomycin D in Molar Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1974;43:475-479.

29. Fasoli M, Ratti E, Franceschi S, La Vecchia C, Pecorelli S, Mangioni C. Management of Gestational Trophoblastic Disease: results of a cooperative study. *Obstet Gynecol.* 1982;60:205-9.
30. Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H, Tsukamoto N, Matsuyama T, Matsukuma K, et al. Prophylactic chemotherapy for Hydatidiform Mole: five to 15 years follow-up. *Cancer.* 1986;58:624-629.
31. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Obstet Gynecol.* 1986;67:690-694.
32. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete Molar Pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32:634-639.
33. Ayhan A, Erogenli MH, Yuce K, Yapar EG, Kisnisci AH. Effects of prophylactic chemotherapy for Postmolar Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Int J Gynecol Obstet.* 1990;32:39-41.
34. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med.* 2001;46(2):110-116.
35. Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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;102:325-332.
36. Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol.* 1996;14:2769-73.
37. Organização Mundial da Saúde. Série de informes técnicos. Enfermedades Trofoblásticas de la gestación. 1983; 692:7-92.
38. Koseki N. Toxicidade tardia pós tratamento do Tumor Trofoblástico Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 235-240.
39. 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.
40. Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Tumor. *J Reprod Med.* 2002;47:380-6.
41. Lurain JR. Pharmacotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:2005-17.
42. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform Mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975;45:1-8.
43. Hancock BW. Differences in management and treatment: a critical appraisal. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept 2003.
44. Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, et al. Management of low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia in indigent women. *J Reprod Med.* 2003; 48(10):780-784.
45. Sivanesaratnam V. Management of Gestational Trophoblastic Disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):925-942.
46. 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(5):1151-1153.
47. Lurain JR, Brewer JI, Mazur MT, Torok EE. Fatal Gestational Trophoblastic Disease: an analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:391-395.
48. Kelly MP, Rustin GJ, Ivory CE, Phillips P, Bagshawe KD. et al. Respiratory failure due to Choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. *Gynecol Oncol.* 1990;38:149-154.
49. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete Molar Pregnancy. *Semin Oncol.* 1995;22(2):157-160.
50. Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NNH, Curry S. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer.* 1987;60:2173-2176.
51. Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 1998;43:69-74.
52. Berkowitz R. Answer to inquiry about inexistence of references about bolus dose Actinomycin D as prophylactic chemotherapy. 2004; E-mail message in November 8.
53. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-2493.
54. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of Molar Pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
55. Uberti EMH, Diestel MCF, Lubbe LP, Zubaran GM, Costa PL. Controle ambulatorial pós-Molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão da paciente ao tratamento. *RBGO.* 1992; 6:267-271.
56. Belfort P, Viggiano M, Mello MAA, et al, editors. *O ABC da “Mola” (Neoplasia Trofoblástica Gestacional).* 2<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: Soc. Bras. Cancerologia; 1987. p. 6-11.
57. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:579-585.

58. Belfort P, Barros RB. Aspectos psico-sociais da Neoplasia Trofoblástica Gestacional. In: Madi JM, Grillo BM, editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p. 209-211.
59. Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of Gestational Trophoblastic Diseases. Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):523-540.
60. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following Molar Pregnancy. Obstet Gynecol. 1981; 50:478-482.
61. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47:207-214.
62. Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands ES, et al. 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.
63. Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Gynecol Oncol. 1993;48:139-147.
64. Uberti EMH, Diestel MCF, Conter SL, Costa PL. Estudo comparativo entre duas formas de administração de metotrexate em Neoplasia Trofoblástica Gestacional do Estádio I. Acta Oncol Bras. 1994;14(1):26-30.
65. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl M, et al. Low-risk persistent Gestational Trophoblastic Disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. J Clin Oncol. 2002;20:1838-1844.
66. Bagshawe KD. Choriocarcinoma: a model for tumour markers. Acta Oncol. 1992;31:99-106.
67. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete Hydatidiform Moles in early pregnancy. Anticancer Res. 2003;23:1723-8.
68. Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. Gynecol Oncol. 2007;107:413-419.
69. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial Molar pregnancy. J Reprod Med. 1994;39:139-146.
70. Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.

## SUMÁRIO DO ARTIGO

Dose única, *in bolus*, de Actinomicina D associada ao esvaziamento uterino de pacientes com MH-AR é uma ferramenta eficaz na prevenção primária da NTG pós-molar.

**Tabela 1 -** Escore de risco para identificar as pacientes com MH "in situ" com mais chances de desenvolverem posteriormente seqüelas trofoblásticas –(Berkowitz e Goldstein <sup>46</sup>)  
 Escore final: < 4 = BAIXO-RISCO; ≥ 4 = ALTO-RISCO

Fatores prognósticos	Pontos para o Escore			
	0	1	2	3
<b>Histórico de MH em gestação anterior e</b>				
<b>Tipo de MH à US na gestação atual</b>	Parcial	Completa	Recorrente	—
<b>Tamanho uterino em relação à idade gestacional (meses)</b>	≤1	> 1	> 2	> 3
<b>Níveis de β-hCG (mUI/ml)</b>	< 50.000	> 50.000 a < 100.000	>100.000 a <1.000.000	> 1.000.000
<b>Diâmetro dos cistos teca-luteínicos (cm)</b>	—	< 6	>6 a <10	> 10
<b>Idade da paciente (anos)</b>	—	< 20	≥40	> 50
<b>Complicações associadas</b> : hipertireoidismo, hiperêmese, pré-eclampsia, embolização trofoblástica, coagulação intra-vascular disseminada	—	≥1	—	—

US = ultra-sonografia

**Tabela 2 - Características clínicas e obstétricas na população estudada**

Variáveis	Com Qt P (n=167)	Sem Qt P (n=101)	p
Idade – Média ± DP	25,7 ± 10,1	26,4 ± 10,8	0,588†
Faixa etária – n(%)			
≤ 19	60 (35,9)	41 (40,6)	0,311††
20 – 39	80 (47,9)	39 (38,6)	
≥ 40	27 (16,2)	21 (20,8)	
IG pela DUM - Média ± DP	12,2 ± 3,64	13,8 ± 4,76	<b>0,005†</b>
IG pela altura uterina - Média ± DP	16,1 ± 3,47	15,9 ± 3,39	0,570†
Nulíparas – n(%)	74 (44,3)	42 (41,6)	0,757††
Tamanho uterino em relação à IG* – n(%)			
Menor	10 (6,0)	16 (15,8)	<b>0,008††</b>
Igual	57 (34,1)	41 (40,6)	
Maior	99 (59,3)	42 (41,6)	
Sangramento Vaginal – n(%)	145 (87,3)	87 (86,1)	0,980††
Diagnóstico mola US – n(%)	162 (97,0)	92 (91,1)	0,068††
Complicações associadas – n(%)	133 (79,6)	85 (84,2)	0,448††
Cistos ovarianos tecaluteínico > 6cm – n(%)	40 (24,0)	21 (20,8)	0,654††
Hipertiroidismo subclínico – n(%)	76 (45,6)	40 (39,7)	0,413††
Nível de β-HCG – Mediana ± AIQ	745.000 ± 2.440.573	530.000 ± 901.040	<b>&lt;0,001†††</b>
Escore de risco - Média ± DP	5,54 ± 1,33	4,72 ± 0,88	<b>&lt;0,001†</b>

\* IG desconhecida: 1 (0,6%) no grupo com Qt P e 2 (2,0%) no grupo sem Qt P

† teste t de student †† teste qui-quadrado de Pearson ††† teste de Mann-Whitney

**Tabela 3****Resultados referentes ao esvaziamento uterino nos dois grupos com e sem QT**

Variáveis	Com Qt P (n=167)	Sem Qt P (n=101)	p
Esvaziamento uterino – n (%)	n=163	n=100	
Vacuoaspiração	161 (98,8)	74 (74,0)	<0,001†††
Curetagem	2 (1,2)	26 (26,0)	
Repetição de curetagem – n(%)	17 (10,2)	11 (10,9)	1,000††
Infecção pélvica – n(%)	27 (16,2)	23 (22,8)	0,237††
Diagnóstico histológico MHC – n(%)	149 (89,2)	94 (93,1)	0,405††
Nível de hemoglobina inicial - Média ± DP	10,9 ± 1,7	10,8 ± 1,9	0,707†
Anemia leve – n(%)	65 (38,9)	28 (27,7)	0,083††
Transfusão sanguínea – n(%)	25 (15,0)	18 (17,8)	0,657††
Nível de hemoglobina após 15dias - Média ± DP	10,7 ± 2,2	11,3 ± 1,6	<b>0,040†</b>

† teste t de student †† teste qui-quadrado de Pearson ††† teste Exato de Fisher

**Tabela 4****Resultados referentes à morbidade da NTG subsequente nos dois grupos com e sem QT**

Variáveis	Com Qt P (n=167)	Sem Qt P (n=101)	p
Evolução para NTG – n(%)	31 (18,7)	34 (33,7)	<b>0,009†</b>
Tempo para diagnóstico – Mediana ± AIQ	7,0 ± 4,0	6,0 ± 5,3	0,777††
Nível de HCG no diagnóstico - Mediana ± AIQ	3324 ± 7818	5175 ± 23408	0,397††
Nº de séries - Mediana ± AIQ	3,0 ± 2,0	3,0 ± 3,5	0,608††
Tipo de fármaco inicial no tratamento– n(%)	n=31	n=34	
MTX + Ácido Folínico	15 (48,4)	19 (55,9)	0,722†
ACT em <i>bolus</i>	5 (16,1)	3 (8,8)	0,605†††

† teste qui-quadrado de Pearson †† teste de Mann-Whitney ††† teste Exato de Fisher

**Tabela 5****Resultados referentes à evolução nos dois grupos com e sem QT**

Variáveis	Com Qt P (n=167)	Sem Qt P (n=101)	p
Uso de ACO – n(%)	145 (86,8)	85 (84,2)	0,670†
Nº de consultas previstas - Mediana ± AIQ			
Evolução sem complicação	16,0 ± 3,8	16,0 ± 4,0	0,773††
Evolução para NTG	43,0 ± 12,0	42,5 ± 23,0	0,788††
Nº de consultas realizadas - Mediana ± AIQ			
Evolução sem complicação	15,0 ± 5,0	16,0 ± 5,0	0,173††
Evolução para NTG	43,0 ± 12,0	41,0 ± 27,0	0,788††
Percentual de adesão - Mediana ± AIQ			
Evolução sem complicação	100 ± 7,0	100 ± 6,0	0,236††
Evolução para NTG	100 ± 5,0	100 ± 7,0	0,726††
Tipo de alta– n(%)			
Alta médica	147 (88,6)	92 (91,1)	0,381†
Abandono pós-remissão	19 (11,4)	9 (8,9)	

\* Um óbito devido a edema agudo de pulmão recorrente em paciente cardiopata

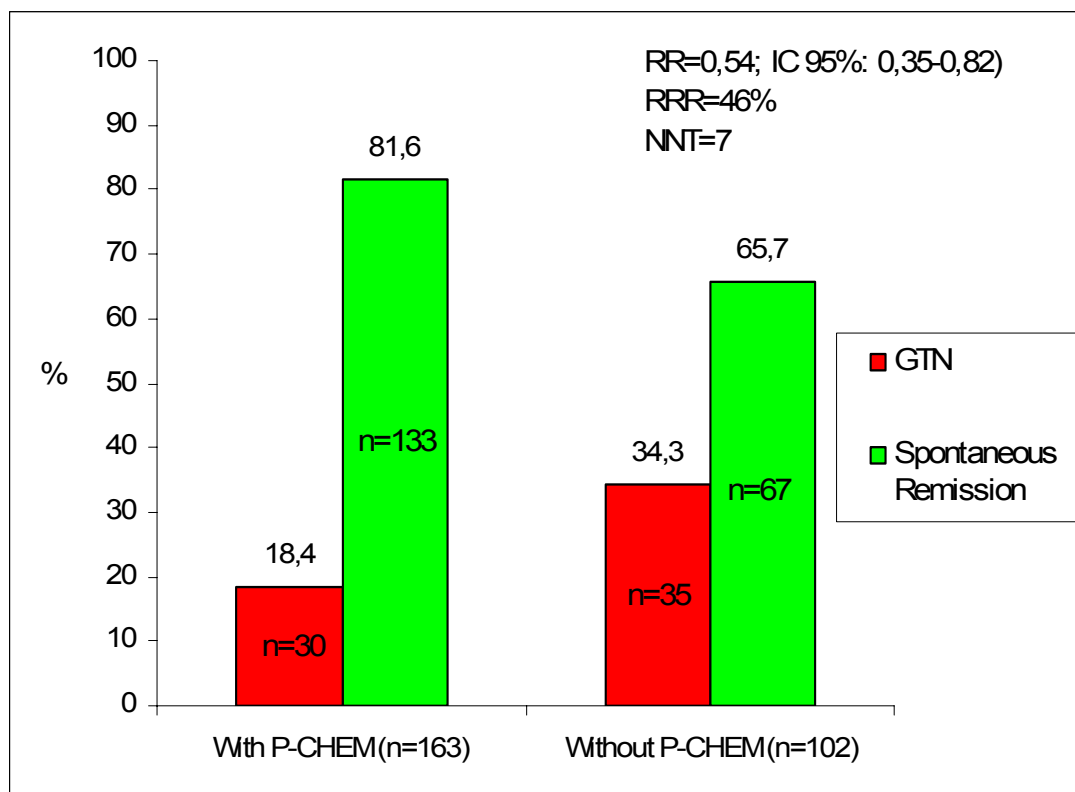
† teste qui-quadrado de Pearson †† teste de Mann-Whitney



Figura 1.

Frequência de NTG pós-molar em pacientes com MH-AR com (MH-AR-químico) e sem (MH-AR-controle) dose única de Actinomicina D, como quimioterapia profilática, no momento do esvaziamento uterino.

RR = risco relativo; RRR = redução do risco relativo; NNT = número necessário para tartar.



### 6.3 – Artigo número 2, em Inglês

#### **Reproductive outcome after discharge of patients with High-Risk Hydatidiform Mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy \***

Elza Maria Hartmann Uberti\*\*, Maria do Carmo Fajardo\*\*, Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira\*\*\*, Maurício Vannoni Pereira\*\*\*\*, Raquel Cristina Seger \*\*\*\*, Maria Amélia Rolla Moreira\*\*\*\*\*, Magali Duarte Torres\*\*\*\*\*, Gilberto de Nápoli\*\*\*\*\*, Helena Schmid\*\*\*\*\*.

\* Study conducted at the Trophoblastic Disease Center (TDC) of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade “Mário Totta” (MMT), Central Outpatient Service of Hospital Santa Clara, Hospital Santa Rita (HSR)], and at the Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil..

\*\* Physicians in Charge of the TDC of CHSCPA

\*\*\* Psychologist, TDC

\*\*\*\* Radiologist, TDC of CHCSPA and Ecorad Clinic of Porto Alegre

\*\*\*\*\* Obstetric Physician, MMT of CHSCPA

\*\*\*\*\* Pathologist, CHSCPA and Adjunct Professor of the Department of Pathology of UFCSPA.

\*\*\*\*\* Full Professor of Endocrinology at the Department of Internal Medicine of UFCSPA, and Associate Professor of the Department of Internal Medicine of UFRGS.

Corresponding author and address:

Elza M. H. Uberti

Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204. Porto Alegre, RS. CEP 90420-160 Brazil

Phone / Fax: 55 51 3331-2647 e-mail: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br)

#### **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate whether prophylactic chemotherapy (P-chem) with one bolus dose of actinomycin D (Act-D) during the uterine evacuation of patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM) affects reproductive outcomes in subsequent pregnancies.

**Methods:** From 1987 to 2006, 1090 patients with gestational trophoblastic disease (GTD) were evaluated at a Trophoblastic Disease Center in southern Brazil; 265 with Hr-HM were selected and retrospectively analyzed. From 1996 to 2006, 163 received one bolus dose of Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group); 102 with the same risk factors did not get P-Chem (Hr-HM-control group). In March 2009, number of pregnancies, progression of first pregnancy, and association of low age and low parity with subsequent pregnancy were evaluated.

**Results:** The percentage of patients that became pregnant was similar in both groups (Hr-HM-control: 59.5%; Hr-HM-chem group: 45.7%;  $p = 0.069$ ) and

independent of HM progression. Percentages of no pregnancies because of age ( $\geq 40$  years) or hysterectomy were also similar. Type of subsequent pregnancy was not statistically different between groups, and the rate of live births associated with pregnancies for which US showed a live fetus was high. Frequency of repeat GTD was unexpectedly high in both groups (4.2% and 6.3%;  $p = 1.00$ ).

**Conclusions:** P-chem did not affect reproductive outcomes for patients with Hr-HM. Patients allowed to become pregnant again in both groups had high rates of live births associated with normal pregnancies. Chances of a subsequent pregnancy were higher in the low age and low parity subgroups.

**Key words:** prophylactic chemotherapy, single-dose actinomycin D, high-risk hydatidiform mole, reproductive outcome.

### Introduction

In previous studies, we described that one prophylactic dose of actinomycin-D (Act-D) administered during the uterine evacuation of molar pregnancy to patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM) was effective in reducing the incidence of postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) in adolescents as well as in patients at variable ages [1], [2].

Gestational trophoblastic disease (GTD), either in the case of a planned or accidental pregnancy, affects women during their childbearing years, most of them young and at the beginning of their reproductive lives [3 - 5], and is associated with physical and emotional complications [6 - 8]. In patients that chose to become pregnant after their 3<sup>rd</sup> decade of life, these complications are more evident because they need to temporarily postpone their reproductive intentions, particularly when the disease progresses to postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) [9], [10].

In several studies, however, women with molar gestations have high chances of having a normal pregnancy with healthy newborns in subsequent pregnancies, regardless of type of disease progression [11 - 15]. This positive prognosis is very important for patients when they receive a diagnosis of molar pregnancy [8], [15], [16].

According to the classification described by Curry et al. [17] and Berkowitz et al. [18], some patients with hydatidiform mole (HM) meet high-risk (Hr) criteria

for progression to GTN: older ( $\geq 40$  years) or younger ( $\leq 19$  years) patients, with large-for-dates uteri, a big intrauterine molar mass, large and bilateral ovarian cysts enlargement ( $> 6$  cm), and associated medical complications (preeclampsia, hyperthyroidism, hyperemesis, trophoblastic embolization, disseminated intravascular coagulation). Chances of developing postmolar GTN are two times greater (40 to 50%) among these patients than among those with low-risk HM (15 to 20%) [17- 20].

Prophylactic chemotherapy ( P-chem) administered to patients with Hr-HM at the time of uterine evacuation seems to be effective, as previously described [1], [2], and we presume, therefore, that it can change the natural history of this disease [19 - 22]. Because of that, fewer patients with Hr-HM would need chemotherapy for the treatment of postmolar GTN, and most will be able to become pregnant again at a short time interval [23].

The objective of this study was to compare the reproductive outcomes of a cohort of patients with Hr-HM, which received one bolus dose of Act-D as P-chem at the time of uterine evacuation, with another group of patients, with the same risk factors but that received the conventional treatment and no P-chem.

### **Patients and Methods**

From March 1987 to March 2006, 270 patients with Hr-HM were selected from a universe of 1090 patients with GTD followed up at a trophoblastic disease center (TDC) in southern Brazil. They were followed up from HM diagnosis before uterine evacuation to discharge. Inclusion and exclusion criteria were described previously [2]. The 265 patients included in this study had Hr-HM and underwent uterine evacuation in the Obstetric Center of CHSCPA, Porto Alegre, Brazil. In this nonrandomized clinical trial conducted from March 1996 to March 2006, 163 patients received a single dose of Act-D before suction evacuation (Hr-HM-chem group), and 102 other patients with the same risk factors did not received the P-chem (Hr-HM-control group). Hospitalization and postmolar control records were retrospectively reviewed. This study was approved by the Ethics Committees of the institutions where it was conducted.

Patients with a sonogram suggestive of HM underwent clinical examination and laboratory tests before uterine evacuation to evaluate risk for developing

postmolar GTN according to the New England Trophoblastic Disease Center scoring criteria [18] (Table 1). As suggested by Goldstein and Berkowitz [24], patients with Hr-HM for the development of postmolar GTN (score  $\geq 4$  = Hr-HM) received, whenever possible, a single 1.25 mg/m<sup>2</sup> IV dose of Act-D about 1 hour before suction evacuation (Hr-HM-chem group) and, after that, remained in the hospital 12 to 24 hours receiving intravenous ondansetron (8 mg/8h) as antiemetic medication [25]. Procedures were explained to all Hr-HM patients (when adolescents, also to their guardians) by one of the attending physicians, and an informed consent form was signed before inclusion. Before discharge, patients received general instructions to return for outpatient follow-up as previously described [2]. Patients with Hr-HM that required urgent hospitalization and could not wait for the TDC team evaluation or did not accept the preventive treatment did not receive P-chem before evacuation (Hr-HM-contemporary-control group). Patients in this group were also discharged 12 to 24 h post-evacuation after receiving the same general instructions to return for outpatient follow-up. Because outpatient postmolar follow-up and postmolar GTN diagnostic criteria did not change [16], Hr-HM patients seen in the TDC from March 1987 to March 1996 who did not receive P-chem were included in the general analysis as a historic control group (Hr-HM-historic-control group).

The follow-up protocol and postmolar GTN diagnosis, which followed the suggestions made by Goldstein and Berkowitz [26], [27] and Kohorn [28], were detailed elsewhere [2]. As this study evaluates postmolar reproductive outcomes, only the guidelines to be followed when the patients become pregnant again will be described: at discharge or when released to become pregnant again, all patients received written instructions to repeat US at 12 weeks of the new gestation; after delivery, the placenta should be sent to pathological examination, and the patient should return to the TDC in 6 or 8 weeks for hCG serum measurements. The purpose of these instructions is to exclude another type of GTD early on [8], [15], [22], [29 - 31].

Inclusion criteria for the P-chem group were met in 165/270 Hr-HM cases (61.1 %). Because of loss to follow-up before remission, 5 patients were excluded: 2 in Hr-HM-chem and 3 in Hr-HM-control group. Therefore, data about

reproductive outcomes in patients with uncomplicated HM or in patients with postmolar GTN were retrospectively analyzed in the two groups described below:

- 102 patients with Hr-HM who did not receive prophylactic Act-D: 56 from the historic sample and 46 from the contemporary sample (Hr-HM control group).
- 163 patients with Hr-HM who received one bolus dose of prophylactic Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group).

Several variables were analyzed in a previous study [2]: postmolar GTN frequency after P-chem; follow-up parameters in patients with spontaneous remission (time to remission, costs, compliance, and conditions at discharge); and development to postmolar GTN (time to diagnosis, number of chemotherapy courses, length of patient follow-up, compliance and conditions at discharge). The present study analyzed the number and types of subsequent pregnancies and the association of subsequent pregnancy with age, parity, time of remission and GTD progression.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 was used for analyses. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. One-way ANOVA was used to calculate means and standard deviations for quantitative variables, and the Kruskal-Wallis test, to calculate medians and interquartile ranges for highly variable parameters. The Fisher exact or Pearson chi-square test was used to evaluate associations between categorical variables. Significance was established at  $\alpha < 5\%$ .

## **Results**

Hr-HM patients comprised nearly  $\frac{1}{4}$  of all patients with GTD seen at the TDC during the study. In the Hr-HM-chem group, one death not due to prophylactic Act-D occurred as previously described [2]. Therefore, 264 patients were included in this analysis.

Mean age of all patients ranged from  $26.3 \pm 11.1$  to  $30.9 \pm 9.5$  years; most patients were young and younger than 30 years. The percentage of adolescents ranged from 10 to 44.8% and was higher in the Hr-HM-chem group that progressed to postmolar GTN. The frequency of patients 40 years or older was similar between groups and ranged from 15 to 22.4%. Low parity ( $\leq 1$ ) was

recorded for 67.4% (178/264) of all patients, and rates were similar between groups. The frequency of no subsequent pregnancy ranged from 20.9% to 38.2%, and there were no differences between groups (Table 2).

Of the 264 patients in the Hr-HM group, 118 (44.7%) became pregnant again, at a total of 130 pregnancies. Subsequent pregnancies occurred more than one year after Hr-HM remission in more than 85% of the patients and there were no differences between groups (Table 3). The analysis of subsequent pregnancies according to low parity and low age revealed a significant association of age  $\leq 30$  and parity  $\leq 1$  with pregnancy, and this association was found in both groups (Table 4).

Table 5 describes the first subsequent pregnancy outcomes in the different groups, and we highlight the following observations:

- The frequency of newborns ranged from 51.7 to 91.7% and was greater among patients in the Hr-HM-chem group that progressed to postmolar GTN;
- Twenty-five pregnant patients with US normal pregnancies did not return to the TDC to collect postpartum hCG serum level results after delivery, and this frequency was greater in the Hr-HM-chem group with spontaneous remission;
- The global frequency of newborns associated with a normal pregnancy according to US was 100/118 pregnancies (84.7%). The variability between groups was 67.8 to 91.7%;
- The percentage of spontaneous abortions was higher in;
- The total percentage of repeat GTD was 5.9% (7/118 patients), and there were no differences between groups.

As expected [11 -14], the cases of repeat GTD in subsequent pregnancies were few: 3 of 50 pregnancies in the control group and 4 of 69 pregnancies in the P-chem group. All these patients had complete HM in the preceding pregnancy, and the same diagnosis was made in 3 of the 7 cases (42.8%). Of the 4 other cases, 2 patients had a diagnosis of partial HM, and 2, of choriocarcinoma in subsequent pregnancies. The two cases of choriocarcinoma occurred in the control group and are described below.

Choriocarcinoma case 1: 43 years old and parity 6; patient had spontaneous remission of Hr-HM and medical discharge after completing follow-up

in July 1997. Eighteen months later, she returned to the TDC because of four missed periods; she presented with a uterus larger for dates, elevated hCG serum level (5.000.000 mUI/ml), US suggestive of molar pregnancy, and several pulmonary lesions. After the diagnosis of GTN, staged as III:8 FIGO:WHO, she was treated with a multi-agent chemotherapy regimen (EMA/CO) and hysterectomy. Pathological diagnosis was choriocarcinoma. After 10 years of regular follow-up, she remains well and disease-free. However, genetic studies of the preceding HM and of the choriocarcinoma have not been performed yet, and it is unknown whether the choriocarcinoma was late progression of the same initial disease.

Choriocarcinoma case 2: 23 years old, nullipara; patient had complete and Hr-HM in April 2003. She was treated with vacuum-aspiration only because she refused P-chem. The Hr-HM progressed to postmolar GTN in June/03. The patient was treated with 6 cycles of methotrexate and folinic acid; GTN remission was achieved in September/03 and, after that, she received 3 more cycles of the same drugs as reinforcement. The patient remained disease-free and attending regular follow-up until January/07. When she decided to become pregnant again, she did not inform the TDC physicians and so did not receive the instructions for a subsequent pregnancy. She delivered a healthy child in May/08; the placenta, however, was not sent to pathological examination, and the patient did not return six to eight weeks after delivery for hCG measurement. In July/08, she had irregular vaginal bleeding and underwent US that showed a hyperechogenic image in the uterine cavity that was misinterpreted as a placental polyp. In February/09, she underwent D&C because of hemorrhage and anemia, and pathological diagnosis was choriocarcinoma. She was referred to the TDC; her hCG serum level was 161,000 mUI/ml, metastatic evaluation was negative, and gestational trophoblastic tumor was staged as I:9 FIGO:WHO. The patient received seven cycles of multi-agent chemotherapy with the EMA/CO regimen, attained GTN remission in March/09, and is currently (May/09) receiving the second cycle of chemotherapy reinforcement. Again, as genetic analysis was not performed, it is unclear whether this case was a new tumor or progression of her preceding molar pregnancy [8], [32 - 34].



## DISCUSSION

All cultures hold that the ability to conceive and bear children is very important to women [30], [35]. According to Kim et al. [12], GTD has a high incidence rate among women in their twenties and thirties, during which period they frequently conceive children. The mean age of patients analyzed in this cohort trial was within this range.

When considering a diagnosis of GTD and its inherent abnormality, the initial psychological effects of GTD may be similar to high-risk pregnancies, during which either maternal or fetal factors will adversely affect pregnancy outcomes [9]. Information on the possibility of pregnancy after GTD cure is as important as its diagnosis, treatment and follow-up [7], [32], [36]. The psychological support at a Reference Center is fundamental. In our experience, the photos of babies born from women that had HM or GTN in preceding pregnancies exhibited on our TDC walls help to decrease the anxiety felt by the patients and their relatives.

In the case of patients with GTD, the time between cure and the next pregnancy is longer than in the case of a miscarriage, because it takes comparatively longer time for the normalization of hCG levels and because contraception should be kept for about one year after GTN remission [6], [35 - 37].

Reproductive concerns should be seen as one of the most significant factors associated with the GTD experience during the acute phase of the illness and when it progresses to GTN [35]. Patients with active disease, diagnosed in the preceding year, with metastatic tumors and no children, are emotionally more affected [6], [40], [41]. These patients need proactive attention and psychosocial support from and liaison with the trophoblastic disease team to receive education, reassurance and counseling [7], [41], [42]. According to Kim et al. [12], two problems persist: the progression to postmolar GTN remains high and the treatment of high-risk cases is difficult; moreover, teenagers with GTD and young women with GTN before having children pose important social and medical concerns [4], [12].

Most patients with GTD become pregnant again after being cured because clinical treatment with chemotherapy, and not hysterectomy, is the treatment of choice for this disease [10], [12], [14], [36], [43]. In this study, most patients that developed GTN were treated only with chemotherapy, the percentage of

hysterectomies was low (7.8% in Hr-HM-control and 3.1 in Hr-HM-P-chem) and the frequency of subsequent pregnancies among our 64 patients treated for low-risk GTN was 59.4%, similar to the frequency reported in the series studied by Matsui et al.[43].

Many previous studies confirmed that patients with GTN may anticipate normal reproductive outcomes except for the risk of repeat molar pregnancies [8], [15], [16]. In the series studied by Kim et al. [12] and Matsui et al. [43], the rate of newborns in the first pregnancy after cure was 80% and 78.1% respectively. In a large series of pregnancies after GTD studied in the New England Trophoblastic Center (NETC), Garner et al. [13] found a percentage of 76% of newborns in 916 pregnancies to 1205 patients that had HM, and 74.5% in 313 pregnancies to 420 patients treated for GTN. Our results in the Hr-HM cohort were similar to those.

According to Berkowitz and Goldstein, the first subsequent pregnancy might be at the greatest risk of genetic damage or teratogenic effects induced by anticancer drugs [5]. In patients with GTN who received chemotherapy, the anticancer medication may accumulate in the body and affect conceivability or generation of the fetus [44-47]. According to Gourgeon [48], many primordial Graafian follicles have a high growth rate and the full span of follicle growth is estimated to be > 6 months; developing follicles are particularly susceptible to the toxic effects of antineoplastic drugs [47]. There is a consensus that patients with GTN should wait at least one year after hCG levels are negative to become pregnant again; during this time, possible lesions to DNA may be repaired, or may occur in ovarian apoptosis of the exposed follicle [8], [49]. However, several studies reported that chemotherapy for GTN does not affect later pregnancies and no differences in conception rates or pregnancy outcomes were observed in women treated with methotrexate only or with multi-agent chemotherapy [13], [15], [16], [50 - 52].

We were unable to explain the surprising high frequency of miscarriages among patients of the control group who had spontaneous remission (8 in 29 subsequent pregnancies – 27.6%). In our other study groups that frequency ranged from 3.5% to 9.5%, and in other studies [11], [13], the rate of abortions varied from 10.3% to 16.4% in patients with HM and from 15.8% to 17.1%, in patients with GTN.

Several studies cited that the frequency of repeat moles is low, ranging from 1% to 3% [8], [15], [45]. In the NETC [13], repeat molar pregnancies were recorded in 17 from 916 pregnancies of 1205 HM patients (1.8%) and in 2 from 313 pregnancies of 420 patients that had GTN (0,6%). However, the study conducted by Kim et al. [12] found a higher rate (5 in 115 cases - 4.4%), and that rate was even higher (3 in 38 cases - 9.6%) among patients treated for GTN. We also found a higher the rate of GTD recurrence in subsequent pregnancies (Table 5). These results warrant further in-depth studies of repeat GTD. For us it remains unclear which pregnancy gave rise to the two patients with choriocarcinoma in subsequent pregnancy because a genetic analysis of these cases has not been performed yet [5], [34].

Minimal standard care to patients with GTD should be based on several factors: the knowledge and experience of the attending physician; patient education about the disease; careful follow-up of all cases by an interdisciplinary team; treatment of GTN cases in Reference Centers; and reassurance that no deleterious consequences will affect subsequent pregnancies after cure from GTD [8], [15], [16], [31]. According to Bagshawe [53], error of primary treatment is the most important emotional trigger in women during reproductive years; therefore, the first chemotherapy regimen should be successful because we need to do right from the beginning. Based on that, our TDC has four major objectives [16]: to restore health; to prevent GTN in patients with Hr-HM, as reported in previous studies [1], [2]; to preserve fertility (as reported in this study); and to improve quality of life.

#### **CONFLICT OF INTEREST STATEMENT**

The authors declare that there are no conflicts of interest.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Carmen Helena Quadros Kroeff, MD, Leila Maria Rodrigues, MD, Leticia Ramos Viçosa, MD, Luiza Leonetti, MD, and Rui Soares Silveira, MD, representing all the obstetricians of the Obstetric Center at the Mario Totta Maternity Ward of CHCSPA, for their active participation in the treatment and posterior delivery of patients with HM and GTN. We also thank the interdisciplinary

team of the Central Outpatient Unit, the Obstetric Center, the Postpartum Unit, and the Chemotherapy Outpatient Service of Complexo Hospitalar Santa Casa for their active participation in the treatment of patients with HM and GTN. Finally, we thank Hilda Orquidea Hartmann Lontra, PhD, and Anelise Burmeister, for their revision of this text, respectively in Portuguese and English.

## REFERENCES

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4:670-8.
2. Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, de Nápoli G. Gestational Trophoblastic Disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:356-63.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Epidemiology, Genetics and Molecular Biology of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. *Gynecologic Cancer Controversies in Management.* 1ª ed. Elsevier; 2004.p.545-554.
4. 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.
5. Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico- sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Brás.* 2002;22:245-9.
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. *NEJM.* 2009;360(16):1639-45.
7. Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein M. Psychological, social and sexual effects of Gestational Trophoblastic Disease on patients and their partners. *J Reprod Med.* 1994;39:163-7.
8. Garner EIO, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of Gestational Trophoblastic Disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17:959-68.
9. Ngan HYS, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with Gestational Trophoblastic Disease in Hong Kong. *Acta Obstet et Gynaecol Scand.* 1988;67:11-4.
10. Kim JH, Park DC, Bae SN, Kamkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for Gestational Trophoblastic Disease. *Gynecol Oncol.* 1998;71:108-12.
11. Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Tumor. *J Reprod Med.* 2002;47:380-6.
12. Viggiano MGC, Martins LA. Função reprodutiva pós quimioterapia na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 259-62.
13. Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an uptodate. *Curr Opi Oncol.* 2007;19:486-91.
14. Uberti EMH, Fajardo MC. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. *Ginecologia baseada em evidências.* 2nd Ed.São Paulo: Atheneu; 2008. p. 485-504.
15. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform Mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol.* 1975;45:1-8.
16. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete Molar Pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32:634-9.
17. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. *Obstet Gynecol.* 1986;67:690-4.
18. Limponsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete Hydatidiform Mole. *J Reprod Med.* 2001;46:110-6.
19. Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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.

20. Uberti EMH, Fajardo MCF. Quimioterapia profilática: quando, como e porquê? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 133-139.
21. Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da Cunha AG, Rosa MW, Ayub ACK, Graudenz MS, Schmid H. Prevention of post-molar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of Actinomycin D in high-risk hidatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol.* 2009; *in press*
22. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete Molar Pregnancy. *Seminars in Oncology.* 1995;22:157-60.
23. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Eng J Med.* 2008;358:2482-93.
24. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial Molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1994;39:139-46.
25. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumors in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
26. Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1993;48:139-47.
27. Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
28. Sasaki S. Clinical presentation and management of Molar pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstet and Gynaecology.* 2003;17:885-92.
29. Belfort P, Baptista AM. Seguimento: Importância e sistematização. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p.253-8.
30. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent Hydatidiform Mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial Hydatidiform Molar pregnancy. *BJOG.* 2003;110:22-6.
31. Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in Gestational Trophoblastic Disease with special reference to their clinical application. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2003;17:827-36.
32. Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol.* 2007;107:413-9.
33. Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ et al. Quality of life after Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med.* 2002;47:387-94.
34. Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. *Gynecologic Cancer Controversies in Management.* 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
35. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:579-85.
36. Carter J, Lewin S, Abu-Rustum N, Sonoda Y. Reproductive issues in gynecologic cancer patients. *Oncology.* 2007;21:598:606.
37. Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clinical Obstet Gynecol.* 2004;47:547-51.
38. Velasco MH. A mulher diante da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias.* Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 263-267.
39. Wenzel LB Psychosocial consequences of Gestational Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
40. Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmina.* 2008;36:117-20.
41. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K et al. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumor. *Gynecol Oncol.* 2003;88:104-7.

42. Calabresi P, Chabner BA: Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1263-1264.
43. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for Gestational Trophoblastic Tumours. *Br J Cancer*. 2002;86:26-30.
44. Lurain JR. Pharmacotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:2005-17.
45. Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223-233.
46. Gourgeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*. 1986; 1:81-7.
47. Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:893-903.
48. Rustin GJS, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors. *Br Med J*. 1984;288:103-6.
49. Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? *Gynecol Oncol*. 1999;199:343-4.
50. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1365-77.
51. Bagshawe KD. From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman AE, Bushbaum HJ, editors. *Gestational Trophoblastic Disease - Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*; 1<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p.127-134.

Table 1 - Risk scoring system for patients according to chances of developing late trophoblastic sequelae at time of intrauterine HM evacuation – (Berkowitz et al.) [16].

Prognostic factors	<u>Points for the score .</u>			
	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
<b>1 History of HM in previous gestation</b>				
<b>and ultrasound diagnosis of HM in current gestation</b>	Partial	Complete	Recurrent	—
Uterine size for gestational age (months)	≤1	> 1	> 2	> 3
β-hCG level (mUI/ml)	< 50,000	> 50,000 to < 100,000	>100,000 to <1,000,000	> 1,000,000
Diameter of theca lutein cyst (cm)	—	< 6	>6 to <10	> 10
Patient age (years)	—	< 20	≥40	> 50
Associated complications: Hyperthyroidism, hyperemesis, preeclampsia, trophoblastic embolization, disseminated intravascular coagulation.	—	≥1	—	—
<b>Final score:</b> < 4 = low risk; ≥ 4 = high risk				

Table 2 – Reproductive outcomes: age, parity, subsequent pregnancy

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n=67)	Hr-HM-control + GTN (n=34)	Hr-HM-P-Chem + spontaneous remission (n=133)	Hr-HM-P-Chem + GTN (n=30)	
Age – mean ± SD	26.3 ± 11.1 <sup>ab</sup>	26.8 ± 10.2 <sup>ab</sup>	24.6 ± 10.0 <sup>a</sup>	30.9 ± 9.5 <sup>b</sup>	0.023†
Age group – n (%)					
≤ 19	30 (44.8)	11 (32.4)	57 (42.9)	3 (10.0)	0.012††
20 – 29	17 (25.4)	14 (41.2)	45 (33.8)	13 (43.3)	
30 – 39	5 (7.5)	3 (8.8)	11 (8.3)	8 (26.7)*	
≥ 40	15 (22.4)	6 (17.6)	20 (15.0)	6 (20.0)	
Primipara – n (%)	32 (47.8)	10 (29.4)	66 (49.6)*	6 (19.4)	0.007††
Parity – n (%)					
0 to 1	41 (61.2)	24 (70.6)	95 (71.4)	18 (60.0)	0.382††
≥ 2	26 (38.8)	10 (29.4)	38 (28.6)	12 (40.0)	
Subsequent gestation – n (%)					
Yes	28 (41.8)	21 (61.8)*	57 (42.9)	12 (40.0)	0.006††
No	14 (20.9)	13 (38.2)	38 (28.6)	11 (36.7)	
Unknown	25 (37.3)*	0 (0.0)	38 (28.6)	7 (23.3)	

<sup>a, b</sup> Equal letters indicate that there are no significant differences according to the Tukey test (symmetrical distribution) or the Mann-Whitney test (asymmetrical data).

\* statistically significant association (adjusted residuals; p<0.05).

† One-way ANOVA

†† Pearson chi-square test



Table 3 – Number of subsequent gestations and time interval to subsequent pregnancy after remission

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n=67)	Hr-HM- control + GTN (n=34)	Hr-HM-P-Chem + spontaneous remission (n=133)	Hr-HM-P-Chem + GTN (n=30)	
Number of subsequent gestations up to Mar 2009	36	25	57	12	-
Time interval to subsequent pregnancy after remission – n (%)					
≤12m	4 (13.8)	2 (9.5)	7 (12.3)	1 (8.3)	0.947††
>12m	25 (86.2)	19 (90.5)	50 (87.7)	11 (91.7)	

†† Pearson chi-square test

Table 4 – Association of age and parity with subsequent gestation according to study group

Variables	Group							
	Hr-HM control + spontaneous remission (n=67)		Hr-HM + GTN (n=34)		Hr-HM + P- Chem + spontaneous remission (n=133)		Hr-HM + P- Chem + GTN (n=30)	
Subsequent gestation	Yes (n=28)	No (n=14)	Yes (n=21)	No (n=13)	Yes (n=57)	No (n=38)	Yes (n=12)	No (n=11)
Age group – n (%)								
≤ 30	27 (96.4)	1 (7.1)	21 (100.0)	3 (23.1)	51 (89.5)	10 (26.3)	10 (83.3)	2 (18.2)
> 30	1 (3.6)	13 (92.9)	0 (0.0)	10 (76.9)	6 (10.5)	28 (73.7)	2 (16.7)	9 (81.8)
p	<0.001†		<0.001††		<0.001†		0.007††	
Parity – n (%)								
≤ 1	21 (75.0)	1 (7.1)	18 (85.7)	4 (30.8)	46 (80.7)	9 (23.7)	10 (83.3)	3 (27.3)
> 1	7 (25.0)	13 (92.9)	3 (14.3)	9 (69.2)	11 (19.3)	29 (76.3)	2 (16.7)	8 (72.7)
p	<0.001†		0.004††		<0.001†		0.022††	

†† Pearson chi-square test

†† Fisher exact test

A statistically significant association of age and parity with subsequent gestation was found regardless of study group ( $p < 0.05$ ).

Table 5 – Subsequent pregnancy outcomes in the different groups

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n=67)	Hr-HM- control + GTN (n=34)	Hr-HM-P-Chem + spontaneous remission (n=133)	Hr-HM-P-Chem + GTN (n=30)	
Outcomes of 1 <sup>st</sup> subsequent gestation – n (%)					
Miscarriage	8 (27.6)*	2 (9.5)	2 (3.4)	0 (0.0)	0.004††
Live Birth	15 (51.7)	16 (76.2)	33 (56.9)	11 (91.7)*	
Normal Gestation on US	4 (13.8)	2 (9.5)	19 (32.7)*	0 (0.0)	
HM	2 (6.9)	1 (4.8)	3 (5.2)	1 (8.3)	

\* statistically significant association (adjusted residuals;  $p < 0.05$ ).

†† Pearson chi-square test

## 6.4 – Artigo número 2, em Português

### **Desempenho Reprodutivo após a alta de pacientes com Mola Hidatiforme de alto-risco, com ou sem administração de uma dose em bolo de actinomicina D, como quimioterapia profilática, durante o esvaziamento uterino da gravidez molar\*.**

Elza Maria Hartmann Uberti\*\*, Maria do Carmo Fajardo\*\*, Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira\*\*\*, Maurício Vannoni Pereira\*\*\*\*, Raquel Cristina Seger\*\*\*\*, Maria Amélia Rolla Moreira\*\*\*\*, Magali Duarte Torres\*\*\*\*, Gilberto de Nápoli\*\*\*\*\*, Helena Schmid\*\*\*\*\*.

\* Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas (TDC) do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade “Mário Totta” (MMT), Ambulatório Central do Hospital Santa Clara, Hospital Santa Rita (HSR)], e no Programa de pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil).

\*\* Médicas responsáveis pelo CDT do CHSCPA.

\*\*\* Psicóloga do CDT.

\*\*\*\* Radiologistas do CDT do CHSCPA e da Clínica Ecorad de Porto Alegre.

\*\*\*\*\* Médicas obstetras da MMT do CHSCPA.

\*\*\*\*\* Médico patologista do CHSCPA e Professor Adjunto do Departamento de Patologia da UFCSPA.

\*\*\*\*\* Professora titular de Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna da UFCSPA e Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Autor correspondente e endereço:

Elza M. H. Uberti

Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204, Porto Alegre, RS, CEP 90420-160, Brasil

Fone / fax: 55 51 3331-2647 e-mail: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br)

## **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar se a quimioterapia profilática (Qt-P) com dose única de actinomicina D (Act-D), administrada durante o esvaziamento uterino de pacientes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco (MH-AR), interfere no desempenho reprodutivo após estarem liberadas para nova gestação.

**Métodos:** No período de 1987 a 2006, de um universo de 1090 pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) atendidas em estudo de coorte em um Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) no Sul do Brasil, foram selecionadas e retrospectivamente analisadas 265 pacientes com MH-AR. De 1996 a 2006, 163 pacientes (que compõem o MH-AR-químio) receberam dose única de Act-D no

momento do esvaziamento uterino; outras 102 com os mesmos fatores de risco (MH-AR-controle) não receberam a Qt-P. As variáveis, avaliadas em março/2009, foram o número de gestações, a evolução da primeira gravidez subsequente e a associação de pouca idade e pouca paridade em outra gestação.

**Resultados:** O percentual de pacientes que gestaram após a cura da DTG foi semelhante em ambos os grupos (HM-AR-químico = 59,5%; MH-AR-controle = 45,7%;  $p = 0.069$ ), independentemente da evolução da gravidez molar. Os grupos também foram similares no tocante às taxas de ausência de gravidez devido à idade ( $\geq 40$  anos) ou à necessidade de histerectomia. Com ou sem Qt-P, o confronto da evolução da primeira gravidez subsequente não apresentou diferença significativa e foram altas as taxas associadas de RN vivo ou gestação em evolução normal. Observou-se nos dois grupos alta frequência de repetição de DTG (4.2% and 6.3%;  $p = 1.00$ ), diferente do que é relatado na literatura.

**Conclusões:** A Qt-P não interferiu no desempenho reprodutivo de pacientes com MH-AR. Nessas pacientes, quando liberadas para engravidar de novo, as taxas de RN vivo ou gestação de evolução normal foram altas e semelhantes entre os grupos. Maiores chances de outra gravidez foram observadas no subgrupo das pacientes com pouca idade e pouca paridade.

**Palavras chaves:** Quimioterapia profilática, dose única de actinomicina D, mola hidatiforme de alto-risco, desempenho reprodutivo.

## INTRODUÇÃO

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), em caso de gestação planejada ou acidental, afeta mulheres durante os anos reprodutivos, a maioria delas jovens e no início de suas vidas reprodutivas [1 - 3]. Desde o diagnóstico, a gestação molar está associadas a complicações físicas e emocionais [4 - 6]. Nas

pacientes que escolhem engravidar após a terceira década de vida, essas complicações são mais evidentes porque elas necessitam temporariamente postergar suas intenções reprodutivas, especialmente quando a doença evolui para Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) pós-molar [7], [8].

Entretanto, todas as mulheres com gestação molar têm altas chances de ter outra gravidez normal com recém-nascidos (RN) saudáveis nas gestações subsequentes, independente do tipo de progressão da doença [9 - 13]. Este prognóstico positivo é muito importante para as pacientes quando elas recebem um diagnóstico de gravidez molar [6], [13], [14].

De acordo com a classificação descrita por Curry et al. [15] e Berkowitz et al. [16], algumas pacientes com Mola Hidatiforme (HM) apresentam critérios de alto-risco (AR) para progressão para NTG: pacientes idosas ( $\geq 40$  anos) ou jovens ( $\leq 19$  anos), com o tamanho uterino maior do que o esperado para a idade gestacional, com uma grande massa molar intra-uterina, com aumento bilateral dos cistos ovários ( $> 6$  cm), e associação com complicações médicas (pré-eclampsia, hipertireoidismo, hiperemese, embolização trofoblástica, coagulação intravascular disseminada). As chances de desenvolvimento de NTG pós-molar são maiores (40 a 50%) nessas pacientes do que nas com baixo-risco (15 a 20%) [15 - 18].

A quimioterapia profilática (Qt-P) administrada a pacientes com MH-AR no momento do esvaziamento uterino pode mudar a história natural dessa doença [17 - 20]. Devido à quimioterapia, menos pacientes com MH-AR necessitarão de quimioterapia como tratamento da NTG pós-molar, e a maioria ficará liberada para ficar grávida novamente em um curto intervalo de tempo [21].

Este trabalho analisa o desempenho reprodutivo de uma coorte de pacientes com MH-AR. Algumas participantes receberam uma dose em bolo de actinomicina D (Act-D), como Qt-P, no momento do esvaziamento uterino, e foi avaliado o desempenho da gravidez subsequente de acordo com a progressão da doença.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

De março de 1987 a março de 2006, 270 pacientes com MH-AR foram selecionadas de um universo com 1090 pacientes com DTG seguidas em um Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) no sul do Brasil. Elas foram acompanhadas desde o diagnóstico da MH antes do esvaziamento uterino até a alta. Os critérios de inclusão e exclusão foram descritos previamente [21]. As pacientes incluídas neste estudo tiveram MH-AR e foram submetidas ao esvaziamento uterino em Centro Obstétrico do CHSCPA – RS - Brasil. Os prontuários das pacientes e os protocolos de seguimento pós-molar foram revisados retrospectivamente. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética das instituições onde o trabalho foi realizado.

Este estudo clínico, não randomizado, foi desenvolvido de março de 1996 a março de 2006. As pacientes, com ultra-sonografia (US) sugestiva de MH, foram submetidas a exame clínico e testes laboratoriais antes do esvaziamento uterino para avaliar o risco de desenvolvimento de NTG de acordo com os critérios do escore de risco do New England Trophoblastic Center [16] (Table 1). Conforme sugerido por Goldstein e Berkowitz [22], as pacientes com MH-AR para desenvolvimento de NTG pós-molar (escore  $\geq 4$  = MH-AR) receberam, sempre que possível, dose única de Act-D ( $1.25 \text{ mg/m}^2$ , EV) cerca de 1 hora antes da

vacuoaspiração (MH-AR-químico) e depois do procedimento permaneciam hospitalizadas por 12 a 24 horas, recebendo ondansetron (8 mg/8 h) como medicamento anti-emético [ 23]. Os procedimentos foram explicados para todas as pacientes com MH-AR (quando adolescentes, também para seus responsáveis) por uma das médicas do CDT, e um consentimento pós-informação foi assinado antes da inclusão. Antes da alta, as pacientes receberam instruções gerais para retorno ambulatorial de seguimento pós-molar conforme descrito anteriormente [21]. As pacientes que necessitaram de hospitalização com urgência e não puderam aguardar pela avaliação da equipe do CDT ou que não aceitaram o tratamento preventivo não receberam a Qt-P antes do esvaziamento uterino (MH-AR-controle contemporâneo). Nesse grupo as pacientes tiveram alta 12 a 24 horas após o procedimento depois de receberem as mesmas orientações gerais para seguimento ambulatorial. Porque o seguimento pós-molar ambulatorial e o diagnóstico de NTG pós-molar não mudaram, as pacientes com MH-AR atendidas no CDT, de março de 1987 a março de 1996, que não receberam Qt-P, foram incluídas na análise geral como um grupo controle histórico (MH-AR-controle histórico).

O protocolo de seguimento pós-molar e o diagnóstico de NTG pós-molar, que seguiram as sugestões feitas por Goldstein e Berkowitz [24], [25] e Kohorn [26], foram especificados em publicação anterior [21]. Como este estudo avalia o desempenho reprodutivo pós-molar, serão descritas apenas as orientações a serem seguidas pelas pacientes quando ficarem grávidas novamente: no momento da alta ou quando liberadas para engravidar de novo, todas as pacientes receberam instruções por escrito para, em qualquer gestação posterior, repetir US com 12 semanas de gravidez e, depois do parto, ser enviada a

placenta para exame patológico, e a paciente retornar ao CDT em 6 a 8 semanas para dosar hCG sérico. O objetivo dessas instruções é excluir outro tipo de GTD precocemente [6], [13], [20], [27 - 29].

Os critérios de inclusão no grupo com Qt-P foram encontrados em 165/270 casos de MH-AR (61.1 %). Devido à perda do seguimento antes da remissão, 5 pacientes foram excluídas: 2 no grupo HM-AR-químico e 3 no grupo MH-AR-controle. Portanto dados sobre o desempenho reprodutivo nas pacientes com MH não complicada ou nas pacientes com NTG pós-molar foram retrospectivamente analisados nos 2 grupos abaixo descritos:

- 102 pacientes com MH-AR que não receberam Act-D profilática: 56 da amostra histórica e 46 da amostra contemporânea (MH-AR-controle).
- 163 pacientes com MH-AR que receberam uma dose em bolo de Act-D profilática no momento do esvaziamento uterino (MH-AR-químico).

Diversas variáveis foram analisadas no estudo anterior [21]: frequência NTG pós-molar após Qt-P; parâmetros de seguimento em pacientes com remissão espontânea ( tempo para remissão, custos, adesão ao seguimento e condições de alta) e no desenvolvimento de NTG pós-molar ( tempo para diagnóstico, número de séries de quimioterapia, duração do seguimento, adesão e condições de alta). O presente estudo analisou o número de gestações, o tipo de gestação subsequente e a associação da gestação subsequente com idade, paridade, tempo de remissão e a evolução da GTD.

O programa Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) 13.0 foi utilizado para as análises. Variáveis qualitativas foram descritas como frequências relativas e absolutas. O teste One-way ANOVA foi utilizado para calcular as médias e desvios padrões das variáveis quantitativas, e o teste de Kruskal-Wallis,



para calcular as medianas e intervalo entre quartis para os parâmetros com alta variabilidade. Tanto o teste Exato de Fisher como o teste do Qui-quadrado de Pearson foram utilizados para avaliar as associações entre as variáveis. A significância foi estabelecida quando  $\alpha < 5\%$ .

## RESULTADOS

As pacientes com MH-AR representaram aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de todas as pacientes com DTG atendidas no CDT durante o período do estudo. No grupo MH-AR-químico, ocorreu um óbito que não foi devido à Act-D profilática, conforme previamente descrito [21]. Portanto, 264 pacientes foram incluídas nesta análise.

A média das idades de todas as pacientes variou de  $26.3 \pm 11.1$  a  $30.9 \pm 9.5$  anos; a maioria das pacientes era jovem e apresentava menos de 30 anos ( $190/264 = 72\%$ ). A percentagem de adolescentes variou entre 10 a 44,8% e foi maior no grupo com MH-AR-químico que evoluiu para NTG pós-molar. A frequência de pacientes com 40 ou mais anos foi semelhante entre os grupos e variou de 15 a 22,4%. Baixa paridade ( $\leq 1$ ) foi observada em 67.4% ( $178/264$ ) de todas as pacientes, e a frequência foi semelhante entre os grupos. A frequência de nenhuma gestação subsequente variou de 20.9% a 38.2%, e não houve diferença entre os grupos (Tabela 2).

Das 264 pacientes com MH-AR, 118 (44.7%) ficaram grávidas novamente, num total de 130 gestações. Ocorreram casos de gravidez subsequente ocorreram após mais de um ano da remissão da MH-AR em percentual superior a 85% das pacientes, e não houve diferença entre os grupos (Tabela 3). A análise das gestações subsequentes, observada em ambos os grupos (Tabela 4), de

acordo com baixa paridade e baixa idade, revelou uma associação significativa da idade  $\leq 30$  e paridade  $\leq 1$  com outra gravidez.

Observando o desempenho da primeira gestação subsequente, nos diferentes grupos, destacamos o seguinte (Tabela 5):

- a frequência de RN variou de 51,7 a 91,7% e foi maior nas pacientes do grupo MH-AR-químico que progrediu para NTG pós-molar;
- vinte e cinco pacientes grávidas, com US mostrando gravidez normal, não retornaram ao CDT para colher hCG sérico após o parto, e essa frequência foi maior no grupo MH-AR-químico que teve remissão espontânea;
- a frequência global de RN, associada à de gestação normal de acordo com a US, ocorreu em 100/118 gestações (84.7%). A variabilidade entre os grupos foi de 67.8 a 91.7%;
- o percentual de abortamento espontâneo foi maior no grupo MH-AR-controle que evoluiu para remissão espontânea (27.6%).
- o percentual total de repetição de DTG foi de 5.9% (7/118 pacientes), e não apresentou diferença significativa.

Conforme esperado [9 -12], os casos de repetição de DTG em gestação subsequente foram poucos: 3 de 50 gestações no grupo controle e 4 de 69 gestações no grupo com Qt-P. Todas essas pacientes tiveram MH completa na gestação precedente e o mesmo diagnóstico foi feito em 3 desses 7 casos (42.8%). Dos outros 4 casos, 2 pacientes tiveram o diagnóstico de MH parcial e 2 de coriocarcinoma, na gestação subsequente. Os 2 casos de coriocarcinoma, ocorridos no grupo controle, são descritos a seguir.

Caso 1 de coriocarcinoma: paciente com 43 anos e 6 filhos teve remissão espontânea da MH-AR e alta médica com seguimento completo de 12 meses, em

julho de 1997. Dezoito meses depois ela retornou ao CDT referindo atraso menstrual de 4 meses; apresentava o útero maior do que o esperado para o atraso menstrual, níveis de hCG elevados (5.000.000 mUI/ml), US sugestiva de gestação molar e várias lesões metastáticas nos pulmões. Com diagnóstico de NTG estadiada como FIGO:OMS III:8, a paciente foi tratada com regime de poliquimioterapia (EMA/CO) e histerectomia. O diagnóstico patológico foi de coriocarcinoma. Após 10 anos de seguimento regular, a paciente permanece bem e livre da doença. Entretanto, como estudo genético da MH precedente e do coriocarcinoma ainda não foi feito, continua desconhecido se o coriocarcinoma foi progressão tardia da mesma doença inicial.

Caso 2 de coriocarcinoma: paciente de 23 anos e nulípara teve MH completa e de alto-risco em abril de 2003. Foi tratada apenas com vacuoaspiração porque recusou a Qt-P. A MH-AR progrediu para NTG pós-molar, em junho de 2003; a paciente foi tratada com 6 ciclos de metotrexato com ácido folínico, atingiu a remissão da NTG em setembro de 2003 e recebeu mais 3 ciclos de reforço com o mesmo quimioterápico.

A paciente permaneceu livre da doença e com seguimento regular até janeiro de 2007. Quando decidiu engravidar novamente, ela não informou os médicos do CDT nem recebeu as instruções a serem observadas em próxima gestação. A paciente teve parto com RN normal e saudável, em maio de 2008; a placenta, porém, não foi enviada para exame patológico, sequer a paciente retornou 6 a 8 semanas após o parto para dosar o hCG sérico. Em julho de 2008, esta paciente começou a apresentar sangramento vaginal irregular; fez uma US que mostrou uma imagem hiperecogênica na cavidade uterina, que foi interpretada, erroneamente, como “pólipo placentar”. Em fevereiro de 2009, a

paciente foi submetida à curetagem uterina diagnóstica, devido à hemorragia e anemia; o diagnóstico patológico foi coriocarcinoma. A paciente foi então reencaminhada ao CDT: o nível de hCG sérico era 161.000 mUI/ml, a avaliação metastática foi negativa e o tumor trofoblástico gestacional foi estadiado como FIGO:OMS= I:9.

A paciente recebeu 7 ciclos de poliquimioterapia com regime EMA/CO, atingiu a remissão da doença, em maio de 2009 e, no final desse mês, estava recebendo o segundo ciclo de reforço da poliquimioterapia. Novamente, como não foi realizada análise genética, não está claro se houve um novo tumor decorrente do parto ou se o coriocarcinoma foi progressão da gestação molar precedente [6], [30 - 32].

## **DISCUSSÃO**

Todas as culturas acreditam que a capacidade de conceber e dar à luz crianças é muito importante para a mulher [28], [33]. Segundo Kim et al. [10], a DTG tem alta prevalência em mulheres entre os 20 e 30 anos, período no qual elas frequentemente concebem crianças. A idade média das pacientes analisadas neste estudo de coorte estava dentro dessa variação.

Quando se considera um diagnóstico de DTG e suas anormalidades inerentes, os efeitos psicológicos iniciais da DTG são similares aos das gestações de alto-risco, nas quais fatores maternos ou fetais irão afetar de forma adversa o desempenho da gravidez [7]. Informações quanto à possibilidade de outra gravidez, após a cura da DTG, são tão importante quanto o diagnóstico, o tratamento e o seguimento [5], [30], [34]. O apoio psicológico que as pacientes encontram em um Centro de Referência é fundamental. O fato de que nas

paredes do CDT há exposição de fotos de crianças nascidas, de mulheres que tiveram MH ou NTG nas gestações precedentes, certamente ajuda a diminuir a ansiedade sentida pelas pacientes e por seus familiares.

Nas pacientes com DTG, o intervalo de tempo entre a cura e a próxima gravidez é maior do que nos outros casos de abortamento, porque, comparativamente, naquelas é maior o tempo para os níveis de hCG normalizarem e porque uma efetiva anticoncepção deve ser mantida por cerca de um ano após a remissão da NTG [6], [35 - 37].

Preocupações reprodutivas são alguns dos mais significantes fatores de ansiedade associados à gravidez molar, especialmente na fase aguda da doença ou quando há progressão para NTG [33]. Pacientes com doença ativa, com diagnóstico no ano precedente, com tumores metastáticos e sem filhos, essas são as mais afetadas emocionalmente [4], [38], [39]. Elas necessitam de atenção pró-ativa, suporte psicológico e adesão à equipe que trata a doença trofoblástica para receberem informações, tranquilização e aconselhamento [5], [39], [40]. Importantes preocupações do ponto de vista médico e social, de acordo com Kim et al. [10], são a progressão para NTG pós-molar, que permanece alta, e o tratamento dos casos de alto-risco. Normalmente, além disso preocupa DTG em mulheres jovens (adolescentes), com NTG, antes de terem filhos.

A maioria das pacientes com DTG pode ficar grávida novamente, após a cura da doença, porque se submete à quimioterapia, principal opção de tratamento para essa doença, e não à histerectomia [8], [10], [12], [34], [41]. Neste estudo, a maior parte das pacientes que desenvolveu NTG foi tratada apenas com quimioterapia; o percentual de necessidade de histerectomia foi baixo (7,8% no grupo MH-AR-controle e 3,1% no grupo MH-AR-químio) e a

frequência de gestação subsequente, entre as 64 pacientes tratadas por NTG de baixo-risco (59,4%), foi semelhante à frequência relatada na série estudada por Matsui et al. [41].

Muitos estudos anteriores confirmam que as pacientes com NTG podem antecipar um desempenho reprodutivo normal, exceto pelo risco de repetição de gestação molar [6], [13], [14]. Nas séries estudadas por Kim et al. [10] e Matsui et al. [41], a frequência de RN na primeira gestação após a cura foi respectivamente 80% e 78,1%. Na grande série de gestações após DTG, estudada no New England Trophoblastic Center (NETC), Garner et al. [11] encontrou um percentual de 76% de RN em 916 gestações de 1205 pacientes que tiveram MH, e 74,5% em 313 gestações de 420 pacientes tratadas por NTG. Nossos resultados na coorte de MH-AR foram semelhante a esses registrados.

Na primeira gestação subsequente à NTG, pode ser maior o risco de dano genético ou efeito teratogênico, induzidos pelos fármacos anticâncer [3]. Nas pacientes com NTG que receberam quimioterapia, a medicação anticâncer pode permanecer no organismo e afetar a concepção ou geração do feto [42-45]. De acordo com Gourgeon [46], muitos folículos primordiais de “de Graaf” podem ter alta velocidade de crescimento. Além disso, o desenvolvimento máximo do folículo é estimado como  $> 6m$ ; isso torna os folículos em desenvolvimento particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos dos fármacos antineoplásicos [45]. Há consenso de que as mulheres com NTG devem esperar pelo menos um ano após o hCG ficar negativo para ficarem grávidas novamente; durante esse tempo, as possíveis lesões ao DNA podem ser reparadas, ou pode ocorrer no ovário apoptose do folículo exposto [6], [47]. Entretanto, vários estudos relataram que a quimioterapia para NTG não afeta gestação subsequente; diferenças nas taxas de

concepção ou no desempenho reprodutivo foram observadas em mulheres tratadas apenas com metotrexato ou com poliquimioterapia [11], [13], [14], [48 - 50].

Nós não sabemos explicar a alta e surpreendente frequência de abortamento espontâneo, observada nas pacientes do grupo controle e que tiveram remissão espontânea (8 abortamentos em 29 gestação subsequente – 27,6%). Nos outros grupos deste estudo, a frequência de abortamento variou de 3,5% a 9,5% e, em outras séries [9] [11], a taxa de abortamento variou entre 10,3 e 16,4% em pacientes com MH e entre 15,8% a 17,1%, em pacientes com NTG.

A frequência citada de mola de repetição é baixa, variando de 1 a 3% [6], [13], [43]. Na série do NETC [11], MH de repetição foi observada em 17 casos de 916 gestações de 1205 pacientes com MH (1,8%) e em 2 casos de 313 gestações de 420 pacientes tratadas por NTG (0,6%). Entretanto, o estudo conduzido por Kim et al. [10] encontrou uma frequência maior (5 em 515 casos – 4,4%), e essa taxa foi ainda maior (3 de 38 casos – 9,6%) entre as pacientes tratadas por NTG. Nós também encontramos uma taxa alta de repetição de DTG em gestação subsequente (Tabela 5). Esses resultados apontam necessidade de estudos mais aprofundados em relação à repetição da GTD. Para nós, permanece sem esclarecimento a origem dos 2 casos de coriocarcinoma, porque ainda não foram realizados os estudos genéticos desses casos [3], [32].

Os cuidados mínimos para pacientes com DTG devem estar fundamentados em vários fatores: no conhecimento e na experiência dos médicos assistentes, na educação das pacientes sobre a doença, no seguimento cuidadoso de todos os casos por equipe interprofissional, no tratamento dos casos de NTG em Centros de Referência e na tranquilização de que nenhuma

consequência prejudicial afetará a gestação subsequente após a cura da DTG [6], [13], [14], [29]. De acordo com Bagshawe [51], um erro no tratamento primário é o gatilho emocional mais importante para as mulheres durante os anos reprodutivos; portanto, o primeiro regime de quimioterapia deve ser bem sucedido porque é necessário proceder corretamente desde o início. Baseados nessas premissas, nosso CDT tem 4 objetivos maiores [14]: restaurar a saúde; prevenir a NTG nos casos de MH-AR, como foi relatado no estudo anterior [21]; preservar a fertilidade (como relatado neste estudo); e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

## **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE**

Os autores declaram que não têm conflito de interesse.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós agradecemos aos Drs. Carmen Helen Quadros Kroeff, Leila Maria Rodrigues, Letícia Viçosa Pires, Luiza Leonetti e Rui Soares Silveira, representando todos os obstetras do Centro Obstétrico da Maternidade "Mário Totta" do CHSCPA, por sua participação ativa no tratamento e nos partos posteriores das pacientes com MH e NTG. Pelas mesmas razões, nós também agradecemos a equipe interdisciplinar do Ambulatório Central, do Centro Obstétrico, da Unidade de Internação Obstétrica e da Unidade de Quimioterapia do Hospital Santa Rita. Finalmente, nós agradecemos a Dra. Hilda Orquídea Hartmann Lontra e Anelise Burmeister pelas revisões deste texto, respectivamente em Português e Inglês.

## **REFERENCES**

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4:670-8.
2. Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, de Nápoli G. Gestational Trophoblastic Disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:356-63.



3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Epidemiology, Genetics and Molecular Biology of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1ª ed. Elsevier; 2004.p.545-554.
4. 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.
5. Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico- sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos "Grupos de Ajuda". Acta Oncol Brás. 2002;22:245-9.
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. NEJM. 2009;360(16):1639-45.
7. Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein M. Psychological, social and sexual effects of Gestational Trophoblastic Disease on patients and their partners. J Reprod Med. 1994;39:163-7.
8. Garner EIO, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of Gestational Trophoblastic Disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:959-68.
9. Ngan HYS, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with Gestational Trophoblastic Disease in Hong Kong. Acta Obstet et Gynaecol Scand. 1988;67:11-4.
10. Kim JH, Park DC, Bae SN, Kamkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for Gestational Trophoblastic Disease. Gynecol Oncol. 1998;71:108-12.
11. Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Tumor. J Reprod Med. 2002;47:380-6.
12. Viggiano MGC, Martins LA. Função reprodutiva pós quimioterapia na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 259-62.
13. Ngan S, Seckl MJ. Gestational Trophoblastic Neoplasia management: an update. Curr Opin Oncol. 2007;19:486-91.
14. Uberti EMH, Fajardo MC. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. Ginecologia baseada em evidências. 2nd Ed.São Paulo: Atheneu; 2008. p. 485-504.
15. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform Mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. Obstet Gynecol. 1975;45:1-8.
16. Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete Molar Pregnancy. J Reprod Med. 1987;32:634-9.
17. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent Trophoblastic Disease in patients with Complete Hydatidiform Mole. Obstet Gynecol. 1986;67:690-4.
18. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete Hydatidiform Mole. J Reprod Med. 2001;46:110-6.
19. Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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.
20. Uberti EMH, Fajardo MCF. Quimioterapia profilática: quando, como e porquê? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 133-139.
21. Uberti EMH, Fajardo MC, Vieira da Cunha AG, Rosa MW, Ayub ACK, Graudenz MS, Schmid H. Prevention of post-molar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of Actinomycin D in high-risk hidatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. Gynecol Oncol. 2009: *in press*
22. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete Molar Pregnancy. Seminars in Oncology. 1995;22:157-60.
23. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Eng J Med. 2008;358:2482-93.
24. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial Molar pregnancy. J Reprod Med. 1994;39:139-46.
25. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumors in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
26. Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Gynecol Oncol. 1993;48:139-47.

27. Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
28. Sasaki S. Clinical presentation and management of Molar pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstet and Gynaecology. 2003;17:885-92.
29. Belfort P, Baptista AM. Seguimento: Importância e sistematização. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p.253-8.
30. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent Hydatidiform Mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial Hydatidiform Molar pregnancy. BJOG. 2003;110:22-6.
31. Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in Gestational Trophoblastic Disease with special reference to their clinical application. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2003;17:827-36.
32. Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. Gynecol Oncol. 2007;107:413-9.
33. Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands, ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ et al. Quality of life after Gestational Trophoblastic Disease. J Reprod Med. 2002;47:387-94.
34. Seckl MJ, Newlands ES. Management of Gestational Trophoblastic Disease. In: Gershewson D et al editors. Gynecologic Cancer Controversies in Management. 1<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2004.p.555-573.
35. Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. Gynecol Oncol. 2006;100:579-85.
36. Carter J, Lewin S, Abu-Rustum N, Sonoda Y. Reproductive issues in gynecologic cancer patients. Oncology. 2007;21:598:606.
37. Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. Clinical Obstet Gynecol. 2004;47:547-51.
38. Velasco MH. A mulher diante da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 263-267.
39. Wenzel LB Psychosocial consequences of Gestational Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. Gestational Trophoblastic Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
40. Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. Fêmina. 2008;36:117-20.
41. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K et al. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumor. Gynecol Oncol. 2003;88:104-7.
42. Calabresi P, Chabner BA: Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1263-1264.
43. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et a. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for Gestational Trophoblastic Tumours. Br J Cancer. 2002;86:26-30.
44. Lurain JR. Pharmacotherapy of Gestational Trophoblastic Disease. Expert Opin Pharmacother. 2003;4:2005-17.
45. Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223-233.
46. Gourgeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod. 1986; 1:81-7.
47. Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:893-903.
48. Rustin GJS, Booth M, Dent J et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for Gestational Trophoblastic Tumors. Br Med J. 1984;288:103-6.
49. Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? Gynecol Oncol. 1999;199:343-4.

50. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1365-77.
51. Bagshawe KD. From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman AE, Bushbaum HJ, editors. *Gestational Trophoblastic Disease - Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*; 1<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p.127-134.

Tabela X – Desempenho reprodutivo

Variáveis	Grupo				p
	MH-AR controle c/ evolução espontânea (n=67)	MH-AR c/ NTG (n=34)	MH-AR c/ QT profil. c/ evolução espontânea (n=133)	MH-AR c/ QT profil.químico c/ NTG (n=30)	
Idade – Média ± DP	26.3 ± 11.1 <sup>ab</sup>	26.8 ± 10.2 <sup>ab</sup>	24.6 ± 10.0 <sup>a</sup>	30.9 ± 9.5 <sup>b</sup>	0.023†
Faixa etária – n(%)					
≤ 19	30 (44.8)	11 (32.4)	57 (42.9)	3 (10.0)	0.012††
20 – 29	17 (25.4)	14 (41.2)	45 (33.8)	13 (43.3)	
30 – 39	5 (7.5)	3 (8.8)	11 (8.3)	8 (26.7)*	
≥ 40	15 (22.4)	6 (17.6)	20 (15.0)	6 (20.0)	
Primigesta – n(%)	32 (47.8)	10 (29.4)	66 (49.6)*	6 (19.4)	0.007††
Paridade – n(%)					
0 a 1	41 (61.2)	24 (70.6)	95 (71.4)	18 (60.0)	0.382††
≥2	26 (38.8)	10 (29.4)	38 (28.6)	12 (40.0)	
Gestação posterior – n(%)					
Sim	28 (41.8)	21 (61.8)*	57 (42.9)	12 (40.0)	0.006††
Não	14 (20.9)	13 (38.2)	38 (28.6)	11 (36.7)	
Desconhecido	25 (37.3)*	0 (0.0)	38 (28.6)	7 (23.3)	
Nº de gestações subsequentes até mar/09	36	25	57	12	-
Evolução da 1ª gestação subsequente – n(%)					
Aborto esp.	8 (27.6)*	2 (9.5)	2 (3.4)	0 (0.0)	0.004††
RN	15 (51.7)	16 (76.2)	33 (56.9)	11 (91.7)*	
Gest. N ao US	4 (13.8)	2 (9.5)	19 (32.7)*	0 (0.0)	
MH	2 (6.9)	1 (4.8)	3 (5.2)	1 (8.3)	
Momento da gestação subsequente – n(%)					
≤12m	4 (13.8)	2 (9.5)	7 (12.3)	1 (8.3)	0.947††
>12m	25 (86.2)	19 (90.5)	50 (87.7)	11 (91.7)	

<sup>a, b</sup> Letras iguais não diferem pelo teste de Tukey (distribuição simétrica) ou de Mann-Whitney (distribuição assimétrica)

\* associação estatisticamente significativa através do teste dos resíduos ajustados (p<0,05)

† One-way ANOVA

†† Pearson's Chi-square test

††† Kruskal-Wallis test

Tabela Y – Associação entre faixa etária e paridade com gestação posterior por grupo em estudo

Variáveis	Grupo							
	MH-AR controle c/ evolução espontânea (n=67)		MH-AR c/ NTG (n=34)		MH-AR c/ QT profil. c/ evolução espontânea (n=133)		MH-AR c/ QT profil. quimio c/ NTG (n=30)	
Gestação posterior	Sim (n=28)	Não (n=14)	Sim (n=21)	Não (n=13)	Sim (n=57)	Não (n=38)	Sim (n=12)	Não (n=11)
Faixa etária – n(%)								
≤ 30	27 (96.4)	1 (7.1)	21 (100.0)	3 (23.1)	51 (89.5)	10 (26.3)	10 (83.3)	2 (18.2)
> 30	1 (3.6)	13 (92.9)	0 (0.0)	10 (76.9)	6 (10.5)	28 (73.7)	2 (16.7)	9 (81.8)
p	<0.001†		<0.001††		<0.001†		0.007††	
Paridade – n(%)								
≤ 1	21 (75.0)	1 (7.1)	18 (85.7)	4 (30.8)	46 (80.7)	9 (23.7)	10 (83.3)	3 (27.3)
> 1	7 (25.0)	13 (92.9)	3 (14.3)	9 (69.2)	11 (19.3)	29 (76.3)	2 (16.7)	8 (72.7)
p	<0.001†		0.004††		<0.001†		0.022††	

† Pearson's Chi-square test

†† Fisher's Exact Test

Independente do grupo, existe associação estatisticamente significativa entre faixa etária e paridade com gestação posterior ( $p < 0.05$ ).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Nenhuma época transmite a outra a sua sensibilidade; transmite-lhe apenas a inteligência que teve dessa sensibilidade.*

Fernando Pessoa

O tratamento dos tumores trofoblásticos com quimioterapia começou há mais de 50 anos, com o trabalho de Hertz, Li e Spencer. Durante esse meio século, várias reconfigurações do tratamento da NTG foram alcançadas, com êxito, cuja repercussão, após divulgada, não pode ser esquecida nos dias atuais. Este trabalho, consolidado em forma de tese de doutoramento, pretende contribuir com mais um passo na caminhada em favor da prevenção primária da NTG.

Há mais de 30 anos também recomenda-se que, visando à saúde física e emocional feminina, pacientes com NTG sejam atendidas em centros de referência. Nesses locais especializados, receberão melhor tratamento, devido ao conhecimento e à experiência dos profissionais que lá trabalham porque, sem essa vivência, nem o ginecologista, nem o oncologista podem desenvolver, de forma apropriada, o julgamento crítico necessário à individualização de cada caso. Somente nos centros de referência existe equipe multiprofissional especializada composta por médicos de várias especialidades, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, bioquímicos, secretários e outros auxiliares, todos dedicados à mesma missão: a assistência adequada das pacientes com DTG visando ao restabelecimento da saúde, à preservação da fertilidade e à melhoria da qualidade de vida.

Também por volta dos anos 70 começaram os estudos de quimioprofilaxia para o esvaziamento molar, porque 50% das mulheres com CorioCa tinham MH

na gestação precedente. O emprego da Qt profilática, como conduta geral associada ao esvaziamento molar é controverso, porque, de forma geral, 80% dos casos de MH têm resolução espontânea durante o controle pós-molar, e os 20% de evolução neoplásica respondem bem ao tratamento quimioterápico subsequente

Todavia, em pacientes com MH-AR, a evolução neoplásica pode atingir 40 a 50% dos casos. São nessas pacientes com grande volume de tecido trofoblástico que a Qt-P pode ter efeito mais relevante para redução das complicações físicas e emocionais associadas ao desenvolvimento da NTG.

Dessa forma, a equipe do CDT deliberou averiguar, registrar as observações, sistematizar os dados e aferir os resultados do emprego de dose única, *in bolus*, de Act-D associada ao esvaziamento uterino em pacientes com MH-AR, seguindo a proposta feita por Goldstein e Berkowitz, em 1995, e o pensamento de A. Murri, que adverte: *Se pudeses curar, cura; se não pudeses curar, alivia; se não pudeses aliviar, consola..*

Aquiescendo com Jürgen Thorwald (1998), para quem uma formação histórica suficiente, rigorosa e profunda torna o respeito às conquistas do passado um hábito intelectual, destacamos dois importantes estudos randomizados, em casos de MH-AR, os quais comprovaram a eficácia da quimioprofilaxia com Methotrexate (Kim e cols., 1986) ou com Actinomicina D (Limpongsanurak, 2001). No entanto, os resultados de Kim também sugeriram que, no grupo que recebeu Mtx profilático, houve pior resposta no tratamento subsequente da NTG; os de Limpongsanurak não avaliaram vários aspectos da NTG subsequente, nem a adesão aos acompanhamentos propostos.

Inobstante de opiniões de certos peritos em publicações científicas, nosso estudo clínico não foi randomizado por opção ética. Avaliamos dose única de Act-D no momento do esvaziamento uterino, em pacientes com MH-AR, comparando com grupo semelhante (histórico ou contemporâneo) de pacientes que não receberam a Qt-P. Os mais importantes resultados que se evidenciaram são enumerados a seguir:

1. Em pacientes com MH-AR, pelo emprego de dose única de Act-D, associada ao esvaziamento uterino, foi percebida a redução, em 50% do risco de virem a desenvolver NTG pós-molar. Esse é o resultado mais relevante da pesquisa, a que se seguem os demais.
2. Comparando os grupos de controle e de estudo, foi semelhante a morbidade do tratamento das pacientes com DTG pós-molar que apresentaram evolução neoplásica. Isso mostra que essa Qt-P não produz efeito adverso na resposta ao tratamento subsequente.
3. . Comparativamente, a adesão ao seguimento foi alta e semelhante entre os 2 grupos, independente do tipo de evolução dos casos (resolução espontânea ou com tratamento quimioterápico). Esse fato documenta que a falta de aderência ao seguimento não está relacionada à quimioprofilaxia.
4. O desempenho reprodutivo foi semelhante nos 4 grupos resultantes desta pesquisa, com alto percentual de gravidez com evolução normal. Essa constatação indica, conforme relato de vários investigadores, que a dose única de Act-D não teve efeito adverso na capacidade reprodutiva das pacientes analisadas.

5. Conforme esperado, a frequência de gestação subsequente foi maior nas pacientes jovens e com menor paridade (idade  $\leq 30$  anos e paridade  $\leq 1$ ). Entretanto, isso ocorreu independente do grupo avaliado.
6. Nos quatro grupos analisados, observou-se a taxa de repetição de DTG em torno de 5%. Esse índice é maior do que o relatado por vários centros, mas semelhante à taxa descrita em trabalho coreano, da década passada. No momento, não sabemos explicar nem a diferença nem a semelhança dessa observação.
7. A importante redução final de custos, associada à quimioprofilaxia – que alcançou a economia aproximada de U\$ 1000, referente a cada paciente que deixou de ter evolução neoplásica (gastos referentes a consultas, exames laboratoriais e de imagem, custos dos fármacos, das internações hospitalares, etc.) – representa atualmente relevância significativa na economia de qualquer instituição de saúde, na conjuntura brasileira e, quiçá, mundial.

Finalmente, cumpre lembrar a observação do psicanalista finlandês Veikko Tähkä (1988) para quem não é apenas o médico que avalia o paciente; ele próprio, o profissional, é objeto de uma avaliação ainda mais rigorosa por parte do sujeito paciente da enfermidade. A avaliação pelo paciente não se esforça pela objetividade a que o médico busca; é mais intensa, uma vez que, o enfermo precisa do médico mais que este precisa do cliente. Pertinente a tal observação, vale destacar que entre as 165 com MH-AR a quem foi oferecida a possibilidade de receber a profilaxia, apenas duas (1,2%) recusaram a intervenção. Essas pacientes mostraram arrependimento de sua decisão inicial quando apresentaram



evolução para NTG pós-molar; tiveram boa resposta ao tratamento subsequente e posteriormente engravidaram de novo, dando à luz RN saudáveis.

Dessa forma, após 13 anos de avaliação desse assunto tão relevante, pensamos estar encerrando, para nós e com o desenvolvimento desta tese, a controvérsia sobre o emprego da quimioprofilaxia no esvaziamento uterino de pacientes com MH-AR. Ficaram documentados a exequibilidade, a eficácia, a segurança e o baixo-custo desse procedimento, bem como a não interferência na adesão ao seguimento pós-molar ou ao desempenho reprodutivo subsequente.

Concluimos, portanto, que essa intervenção pode ser utilizada em qualquer centro de referência que esteja habilitado e tenha acesso a pacientes com MH-AR, antes do esvaziamento molar.

## **8. ANEXOS**

Cópia dos dois artigos publicados

Termo de consentimento pós-informação para uso de Qt-P

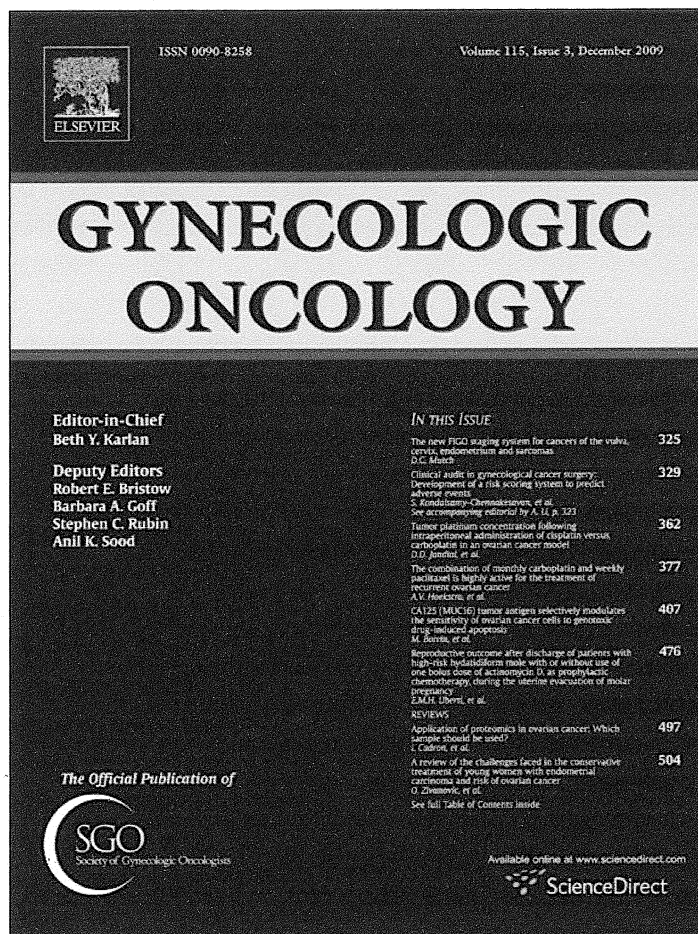
Termo de compromisso de confidencialidade

Protocolo de coleta de dados

Parecer da Comissão de Ética do CHSCPA

Parecer da Comissão de Ética do UFCSPA

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

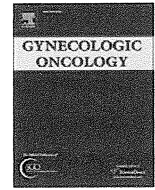
In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

## Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

## Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy<sup>☆</sup>

Elza Maria Hartmann Uberti<sup>a,\*</sup>, Maria do Carmo Fajardo<sup>a</sup>, Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira<sup>b</sup>, Maurício Vannoni Pereira<sup>c</sup>, Raquel Cristina Seger<sup>c</sup>, Maria Amélia Rolla Moreira<sup>d</sup>, Magali Duarte Torres<sup>d</sup>, Gilberto de Nápoli<sup>e</sup>, Helena Schmid<sup>f</sup>

<sup>a</sup> TDC of CHSCPA, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup> TDC of CHSCPA, Fundação Universitária Mario Martins (FUMM), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> CHSCPA and Ecorad Clinic of Porto Alegre, Brazil

<sup>d</sup> MMT of CHSCPA, Brazil

<sup>e</sup> CHSCPA and Adjunct Professor of the Department of Pathology of UFCSPA, Brazil

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine of UFCSPA, and Associate Professor of the Department of Internal Medicine of UFRGS, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 10 July 2009

Available online 8 October 2009

## Keywords:

Prophylactic chemotherapy

Single-dose actinomycin D

High-risk hydatidiform mole

Reproductive outcome

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate whether prophylactic chemotherapy (P-chem) with one bolus dose of actinomycin D (Act-D) during the uterine evacuation of patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM) affects reproductive outcomes in subsequent pregnancies.

**Methods.** From 1987 to 2006, 1090 patients with gestational trophoblastic disease (GTD) were evaluated at a Trophoblastic Disease Center in southern Brazil; 265 with Hr-HM were selected and retrospectively analyzed. From 1996 to 2006, 163 received one bolus dose of Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group); 102 with the same risk factors did not get P-chem (Hr-HM-control group). In March 2009, the number of pregnancies, progression of first pregnancy, and association of low age and low parity with subsequent pregnancy were evaluated.

**Results.** The percentage of patients that became pregnant was similar in both groups (Hr-HM-control: 59.5%; Hr-HM-chem group: 45.7%;  $p=0.069$ ) and independent of HM progression. Percentages of no pregnancies because of age ( $\geq 40$  years) or hysterectomy were also similar. Type of subsequent pregnancy was not statistically different between groups, and the rate of live births associated with pregnancies for which US showed a live fetus was high. Frequency of repeat GTD was unexpectedly high in both groups (4.2% and 6.3%;  $p=1.00$ ).

**Conclusions.** P-chem did not affect reproductive outcomes for patients with Hr-HM. Patients allowed to become pregnant again in both groups had high rates of live births associated with normal pregnancies. Chances of a subsequent pregnancy were higher in the low age and low parity subgroups.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Introduction

In previous studies, we described that one prophylactic dose of actinomycin D (Act-D) administered during the uterine evacuation of molar pregnancy to patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM) was effective in reducing the incidence of postmolar gestational

trophoblastic neoplasia (GTN) in adolescents as well as in patients at variable ages [1,2].

Gestational trophoblastic disease (GTD), either in the case of a planned or accidental pregnancy, affects women during their childbearing years, most of them young and at the beginning of their reproductive lives [3–5] and is associated with physical and emotional complications [6–8]. In patients that chose to become pregnant after their 3rd decade of life, these complications are more evident because they need to temporarily postpone their reproductive intentions, particularly when the disease progresses to postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) [9,10].

In several studies, however, women with molar gestations have high chances of having a normal pregnancy with healthy newborns in subsequent pregnancies, regardless of type of disease progression

<sup>☆</sup> Study conducted at the Trophoblastic Disease Center (TDC) of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade “Mário Totta” (MMT), Central Outpatient Service of Hospital Santa Clara, Hospital Santa Rita (HSR)], and at the Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

\* Corresponding author. Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204. Porto Alegre, RS. CEP 90420-160, Brazil. Fax: +55 51 3331 2647.

E-mail address: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br) (E.M.H. Uberti).

[11–15]. This positive prognosis is very important for patients when they receive a diagnosis of molar pregnancy [8,15,16].

According to the classification described by Curry et al. [15] and Berkowitz et al. [16], some patients with hydatidiform mole (HM) meet high-risk (Hr) criteria for progression to GTN: older ( $\geq 40$  years) or younger ( $\leq 19$  years) patients, with large-for-dates uteri, a big intrauterine molar mass, large and bilateral ovarian cysts enlargement ( $>6$  cm), and associated medical complications (preeclampsia, hyperthyroidism, hyperemesis, trophoblastic embolization, disseminated intravascular coagulation). Chances of developing postmolar GTN are two times greater (40–50%) among these patients than among those with low-risk HM (15–20%) [17–20].

Prophylactic chemotherapy (P-chem) administered to patients with Hr-HM at the time of uterine evacuation seems to be effective, as previously described [1,2], and we presume, therefore, that it can change the natural history of this disease [19–22]. Because of that, fewer patients with Hr-HM would need chemotherapy for the treatment of postmolar GTN, and most will be able to become pregnant again at a short time interval [23].

The objective of this study was to compare the reproductive outcomes of a cohort of patients with Hr-HM, which received one bolus dose of Act-D as P-chem at the time of uterine evacuation, with another group of patients, with the same risk factors but who received the conventional treatment and no P-chem.

**Patients and methods**

From March 1987 to March 2006, 270 patients with Hr-HM were selected from a universe of 1090 patients with GTD followed up at a trophoblastic disease center (TDC) in southern Brazil. They were followed up from HM diagnosis before uterine evacuation to discharge. Inclusion and exclusion criteria were described previously [2]. The 265 patients included in this study had Hr-HM and underwent uterine evacuation in the Obstetric Center of CHSCPA, Porto Alegre, Brazil. In this nonrandomized clinical trial conducted from March 1996 to March 2006, 163 patients received a single dose of Act-D before suction evacuation (Hr-HM-chem group), and 102 other patients with the same risk factors did not receive the P-chem (Hr-HM-control group). Hospitalization and postmolar control records were retrospectively reviewed. This study was approved by the Ethics Committees of the institutions where it was conducted.

Patients with a sonogram suggestive of HM underwent clinical examination and laboratory tests before uterine evacuation to evaluate risk for developing postmolar GTN according to the New England Trophoblastic Disease Center scoring criteria [18] (Table 1). As suggested by Goldstein and Berkowitz [24], patients with Hr-HM for the development of postmolar GTN (score  $\geq 4 =$  Hr-HM) received, whenever possible, a single 1.25 mg/m<sup>2</sup> IV dose of Act-D about 1 hour before suction evacuation (Hr-HM-chem group) and, after that, remained in the hospital 12 to 24 hours receiving intravenous ondansetron (8 mg/8 h) as antiemetic medication [25]. Procedures were explained to all Hr-HM patients (when adolescents, also to their guardians) by one of the attending physicians, and an informed

consent term was signed before inclusion. Before discharge, patients received general instructions to return for outpatient follow-up as previously described [2]. Patients with Hr-HM that required urgent hospitalization and could not wait for the TDC team evaluation or did not accept the preventive treatment did not receive P-chem before evacuation (Hr-HM-contemporary-control group). Patients in this group were also discharged 12 to 24 h post-evacuation after receiving the same general instructions to return for outpatient follow-up. Because outpatient postmolar follow-up and postmolar GTN diagnostic criteria did not change [16], Hr-HM patients seen in the TDC from March 1987 to March 1996 who did not receive P-chem were included in the general analysis as a historic-control group (Hr-HM-historic-control group).

The follow-up protocol and postmolar GTN diagnosis, which followed the suggestions made by Goldstein and Berkowitz [26,27] and Kohorn [28], were detailed elsewhere [2]. As this study evaluates postmolar reproductive outcomes, only the guidelines to be followed when the patients become pregnant again will be described: at discharge or when released to become pregnant again, all patients received written instructions to repeat US at 12 weeks of the new gestation; after delivery, the placenta should be sent to pathological examination, and the patient should return to the TDC in 6 or 8 weeks for hCG serum measurements. The purpose of these instructions is to exclude another type of GTD early on [8,15,22,29–31].

Inclusion criteria for the P-chem group were met in 165/270 Hr-HM cases (61.1%). Because of loss to follow-up before remission, 5 patients were excluded: 2 in Hr-HM-chem and 3 in Hr-HM-control group. Therefore, data about reproductive outcomes in patients with uncomplicated HM or in patients with postmolar GTN were retrospectively analyzed in the two groups described below:

102 patients with Hr-HM who did not receive prophylactic Act-D: 56 from the historic sample and 46 from the contemporary sample (Hr-HM control group).

163 patients with Hr-HM who received one bolus dose of prophylactic Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group).

Several variables were analyzed in a previous study [2]: postmolar GTN frequency after P-chem, follow-up parameters in patients with spontaneous remission (time to remission, costs, compliance, and conditions at discharge), and development to postmolar GTN (time to diagnosis, number of chemotherapy courses, length of patient follow-up, compliance, and conditions at discharge). The present study analyzed the number and types of subsequent pregnancies and the association of subsequent pregnancy with age, parity, time of remission, and GTD progression.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 was used for analyses. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. One-way ANOVA was used to calculate means and standard deviations for quantitative variables, and the Kruskal–Wallis test was used to calculate medians and interquartile ranges for highly variable parameters. The Fisher exact or Pearson  $\chi^2$  test was used to

**Table 1**  
Risk scoring system for patients according to chances of developing late trophoblastic sequelae at time of intrauterine HM evacuation (Berkowitz et al. [16]).

Prognostic factors	Points for the score			
	0	1	2	3
History of HM in previous gestation and ultrasound diagnosis of HM in current gestation	Partial	Complete	Recurrent	–
Uterine size for gestational age (months)	$\leq 1$	$> 1$	$> 2$	$> 3$
$\beta$ -hCG level (mUI/ml)	$\leq 50,000$	$> 50,000$ to $< 100,000$	$> 100,000$ to $< 1,000,000$	$> 1,000,000$
Diameter of theca lutein cyst (cm)	–	$< 6$	$> 6$ to $< 10$	$> 10$
Patient age (years)	–	$< 20$	$\geq 40$	$> 50$
Associated complications: hyperthyroidism, hyperemesis, preeclampsia, trophoblastic embolization, disseminated intravascular coagulation	–	$\geq 1$	–	–

Final score:  $< 4 =$  low risk;  $\geq 4 =$  high risk.

**Table 2**  
Reproductive outcomes: age, parity, and subsequent pregnancy.

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n = 67)	Hr-HM-control + GTN (n = 34)	Hr-HM-P-chem + spontaneous remission (n = 133)	Hr-HM-P-chem + GTN (n = 30)	
Age – mean ± SD	26.3 ± 11.1 <sup>ab</sup>	26.8 ± 10.2 <sup>ab</sup>	24.6 ± 10.0 <sup>a</sup>	30.9 ± 9.5 <sup>b</sup>	0.023 <sup>***</sup>
Age group – n (%)					0.012 <sup>***</sup>
≤ 19	30 (44.8)	11 (32.4)	57 (42.9)	3 (10.0)	
20–29	17 (25.4)	14 (41.2)	45 (33.8)	13 (43.3)	
30–39	5 (7.5)	3 (8.8)	11 (8.3)	8 (26.7) <sup>*</sup>	
≥ 40	15 (22.4)	6 (17.6)	20 (15.0)	6 (20.0)	
Primipara – n (%)	32 (47.8)	10 (29.4)	66 (49.6) <sup>*</sup>	6 (19.4)	0.007 <sup>***</sup>
Parity – n (%)					0.382 <sup>***</sup>
0–1	41 (61.2)	24 (70.6)	95 (71.4)	18 (60.0)	
≥ 2	26 (38.8)	10 (29.4)	38 (28.6)	12 (40.0)	
Subsequent gestation – n (%)					0.006 <sup>***</sup>
Yes	28 (41.8)	21 (61.8) <sup>*</sup>	57 (42.9)	12 (40.0)	
No	14 (20.9)	13 (38.2)	38 (28.6)	11 (36.7)	
Unknown	25 (37.3) <sup>*</sup>	0 (0.0)	38 (28.6)	7 (23.3)	

<sup>a, b</sup> Equal letters indicate that there are no significant differences according to the Tukey test (symmetrical distribution) or the Mann-Whitney test (asymmetrical data).

<sup>\*</sup> Statistically significant association (adjusted residuals,  $p < 0.05$ ).

<sup>\*\*</sup> One-way ANOVA.

<sup>\*\*\*</sup> Pearson  $\chi^2$  test.

evaluate associations between categorical variables. Significance was established at  $\alpha < 5\%$ .

**Results**

Hr-HM patients comprised nearly 1/4 of all patients with GTD seen at the TDC during the study. In the Hr-HM-chem group, one death not due to prophylactic Act-D occurred as previously described [2]. Therefore, 264 patients were included in this analysis.

Mean age of all patients ranged from 26.3 ± 11.1 to 30.9 ± 9.5 years; most patients were young and younger than 30 years. The percentage of adolescents ranged from 10% to 44.8% and was higher in the Hr-HM-chem group that progressed to postmolar GTN. The frequency of patients 40 years or older was similar between groups and ranged from 15% to 22.4%. Low parity ( $\leq 1$ ) was recorded for 67.4% (178/264) of all patients, and rates were similar between groups. The frequency of no subsequent pregnancy ranged from 20.9% to 38.2%, and there were no differences between groups (Table 2).

Of the 264 patients in the Hr-HM group, 118 (44.7%) became pregnant again, at a total of 130 pregnancies. Subsequent pregnancies occurred more than 1 year after Hr-HM remission in more than 85% of the patients and there were no differences between groups (Table 3). The analysis of subsequent pregnancies according to low parity and low age revealed a significant association of age  $\leq 30$  and parity  $\leq 1$  with pregnancy, and this association was found in both groups (Table 4).

**Table 3**  
Number of subsequent gestations and time interval to subsequent pregnancy after remission.

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n = 67)	Hr-HM-control + GTN (n = 34)	Hr-HM-P-chem + spontaneous remission (n = 133)	Hr-HM-P-chem + GTN (n = 30)	
Number of subsequent gestations up to March 2009	36	25	57	12	–
Time interval to subsequent pregnancy after remission – n (%)					0.947 <sup>a</sup>
≤ 12 months	4 (13.8)	2 (9.5)	7 (12.3)	1 (8.3)	
> 12 months	25 (86.2)	19 (90.5)	50 (87.7)	11 (91.7)	

<sup>a</sup> Pearson  $\chi^2$  test.

Table 5 describes the first subsequent pregnancy outcomes in the different groups, and we highlight the following observations:

- The frequency of newborns ranged from 51.7% to 91.7% and was greater among patients in the Hr-HM-chem group that progressed to postmolar GTN;
- Twenty-five pregnant patients with US normal pregnancies did not return to the TDC to collect postpartum hCG serum level results after delivery, and this frequency was greater in the Hr-HM-chem group with spontaneous remission;
- The global frequency of newborns associated with a normal pregnancy according to US was 100/118 pregnancies (84.7%). The variability between groups was 67.8% to 91.7%;
- The percentage of spontaneous abortions was higher in Hr-HM - control with spontaneous remission group;
- The total percentage of repeat GTD was 5.9% (7/118 patients), and there were no differences between groups.

As expected [11–14], the cases of repeat GTD in subsequent pregnancies were few: 3 of 50 pregnancies in the control group and 4 of 69 pregnancies in the P-chem group. All these patients had complete HM in the preceding pregnancy, and the same diagnosis was made in 3 of the 7 cases (42.8%). Of the 4 other cases, 2 patients had a diagnosis of partial HM, and 2, of choriocarcinoma in subsequent pregnancies. The two cases of choriocarcinoma occurred in the control group and are described below.

Choriocarcinoma case 1: 43 years old and parity 6; patient had spontaneous remission of Hr-HM and medical discharge after

**Table 4**  
Association of age and parity with subsequent gestation according to study group.

Variables	Group							
	Hr-HM control + spontaneous remission (n = 67)		Hr-HM + GTN (n = 34)		Hr-HM + P-chem + spontaneous remission (n = 133)		Hr-HM + P-chem + GTN (n = 30)	
Subsequent gestation	Yes (n = 28)	No (n = 14)	Yes (n = 21)	No (n = 13)	Yes (n = 57)	No (n = 38)	Yes (n = 12)	No (n = 11)
Age group – n (%)								
≤30	27 (96.4)	1 (7.1)	21 (100.0)	3 (23.1)	51 (89.5)	10 (26.3)	10 (83.3)	2 (18.2)
>30	1 (3.6)	13 (92.9)	0 (0.0)	10 (76.9)	6 (10.5)	28 (73.7)	2 (16.7)	9 (81.8)
p	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	0.007 <sup>b</sup>				
Parity – n (%)								
≤1	21 (75.0)	1 (7.1)	18 (85.7)	4 (30.8)	46 (80.7)	9 (23.7)	10 (83.3)	3 (27.3)
>1	7 (25.0)	13 (92.9)	3 (14.3)	9 (69.2)	11 (19.3)	29 (76.3)	2 (16.7)	8 (72.7)
p	<0.001 <sup>a</sup>	0.004 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	0.022 <sup>b</sup>				

A statistically significant association of age and parity with subsequent gestation was found regardless of study group ( $p < 0.05$ ).

<sup>a</sup> Pearson  $\chi^2$  test.

<sup>b</sup> Fisher exact test.

completing follow-up on July 1997. Eighteen months later, she returned to the TDC because of four missed periods; she presented with a uterus larger for dates, elevated hCG serum level (5,000,000 mIU/ml), US suggestive of molar pregnancy, and several pulmonary lesions. After the diagnosis of GTN, staged as III:8 FIGO:WHO, she was treated with a multiagent chemotherapy regimen (EMA/CO) and hysterectomy. Pathological diagnosis was choriocarcinoma. After 10 years of regular follow-up, she remains well and disease-free. However, genetic studies of the preceding HM and of the choriocarcinoma have not been performed yet, and it is unknown whether the choriocarcinoma was late progression of the same initial disease.

Choriocarcinoma case 2: 23 years old, nullipara; patient had complete and Hr-HM on April 2003. She was treated with vacuum-aspiration only because she refused P-chem. The Hr-HM progressed to postmolar GTN on June 2003. The patient was treated with 6 cycles of methotrexate and folinic acid; GTN remission was achieved on September 2003 and, after that, she received 3 more cycles of the same drugs as reinforcement. The patient remained disease-free and attending regular follow-up until January 2007. When she decided to become pregnant again, she did not inform the TDC physicians and so did not receive the instructions for a subsequent pregnancy. She delivered a healthy child on May 2008; the placenta, however, was not sent to pathological examination, and the patient did not return 6 to 8 weeks after delivery for hCG measurement. On July 2008, she had irregular vaginal bleeding and underwent US that showed a hyperechogenic image in the uterine cavity that was misinterpreted as a placental polyp. On February 2009, she underwent D&C because of hemorrhage and anemia, and pathological diagnosis was choriocarcinoma. She was referred to the TDC; her hCG serum level was 161,000 mIU/ml, metastatic evaluation was negative, and gestational trophoblastic tumor was staged as I:9 FIGO:WHO. The patient received seven cycles of multiagent chemotherapy with the EMA/CO regimen, attained GTN remission in March 2009, and is currently (May 2009) receiving the second cycle of chemotherapy reinforcement. Again, as genetic analysis was not performed, it is unclear whether this case was a new tumor or progression of her preceding molar pregnancy [8,32–34].

## Discussion

All cultures hold that the ability to conceive and bear children is very important to women [30,35]. According to Kim et al. [10], GTD has a high incidence rate among women in their 20s and 30s, during which period they frequently conceive children. The mean age of patients analyzed in this cohort trial was within this range.

When considering a diagnosis of GTD and its inherent abnormality, the initial psychological effects of GTD may be similar to high-risk pregnancies, during which either maternal or fetal factors will adversely affect pregnancy outcomes [9]. Information on the possibility of pregnancy after GTD cure is as important as its diagnosis, treatment and follow-up [7,32,36]. The psychological support at a reference center is fundamental [37–39]. In our experience, the photos of babies born from women that had HM or GTN in preceding pregnancies exhibited on our TDC walls help to decrease the anxiety felt by the patients and their relatives.

In the case of patients with GTD, the time between cure and the next pregnancy is longer than in the case of a miscarriage, because it takes comparatively longer time for the normalization of hCG levels and because contraception should be kept for about 1 year after GTN remission [6,35–37].

Reproductive concerns should be seen as one of the most significant factors associated with the GTD experience during the acute phase of the illness and when it progresses to GTN [35]. Patients with active disease, diagnosed in the preceding year, with metastatic tumors and no children, are emotionally more affected [6,40,41]. These patients need proactive attention and psychosocial support from and liaison with the trophoblastic disease team to receive education, reassurance, and counseling [7,41,42]. According to Kim et al. [10], two problems persist: the progression to postmolar GTN remains high and the treatment of high-risk cases is difficult; moreover, teenagers with GTD and young women with GTN before having children pose important social and medical concerns [4,12].

**Table 5**  
Subsequent pregnancy outcomes in the different groups.

Variables	Group				p
	Hr-HM-control + spontaneous remission (n = 67)	Hr-HM-control + GTN (n = 34)	Hr-HM-P-chem + spontaneous remission (n = 133)	Hr-HM-P-chem + GTN (n = 30)	
Outcomes of 1st subsequent gestation – n (%)					
Miscarriage	8 (27.6) <sup>a</sup>	2 (9.5)	2 (3.4)	0 (0.0)	0.004 <sup>b</sup>
Live birth	15 (51.7)	16 (76.2)	33 (56.9)	11 (91.7) <sup>a</sup>	
Normal Gestation on US	4 (13.8)	2 (9.5)	19 (32.7) <sup>a</sup>	0 (0.0)	
HM	2 (6.9)	1 (4.8)	3 (5.2)	1 (8.3)	

<sup>a</sup> Statistically significant association (adjusted residuals,  $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Pearson  $\chi^2$  test.



Most patients with GTD become pregnant again after being cured because clinical treatment with chemotherapy, and not hysterectomy, is the treatment of choice for this disease [10,12,14,36,43]. In this study, in most patients who developed GTN were treated only with chemotherapy, the percentage of hysterectomies was low (7.8% in Hr-HM-control and 3.1% in Hr-HM-P-chem) and the frequency of subsequent pregnancies among our 64 patients treated for low-risk GTN was 59.4%, similar to the frequency reported in the series studied by Matsui et al. [41].

Many previous studies confirmed that patients with GTN may anticipate normal reproductive outcomes except for the risk of repeat molar pregnancies [8,15,16]. In the series studied by Kim et al. [10] and Matsui et al. [41], the rate of newborns in the first pregnancy after cure was 80% and 78.1%, respectively. In a large series of pregnancies after GTD studied in the New England Trophoblastic Center (NETC), Garner et al. [11] found a percentage of 76% of newborns in 916 pregnancies to 1205 patients that had HM and 74.5% in 313 pregnancies to 420 patients treated for GTN. Our results in the Hr-HM cohort were similar to those.

According to Berkowitz and Goldstein, the first subsequent pregnancy might be at the greatest risk of genetic damage or teratogenic effects induced by anticancer drugs [5]. In patients with GTN who received chemotherapy, the anticancer medication may accumulate in the body and affect conceivability or generation of the fetus [44–47]. According to Gourgeon [46], many primordial Graafian follicles have a high growth rate, and the full span of follicle growth is estimated to be >6 months; developing follicles are particularly susceptible to the toxic effects of antineoplastic drugs [47]. There is a consensus that patients with GTN should wait at least 1 year after hCG levels are negative to become pregnant again; during this time, possible lesions to DNA may be repaired or may occur in ovarian apoptosis of the exposed follicle [48,49]. However, several studies reported that chemotherapy for GTN does not affect later pregnancies, and no differences in conception rates or pregnancy outcomes were observed in women treated with methotrexate only or with multiagent chemotherapy [13,15,16,50–52].

We were unable to explain the surprising high frequency of miscarriages among patients of the control group who had spontaneous remission (8 in 29 subsequent pregnancies – 27.6%). In our other study groups, that frequency ranged from 3.5% to 9.5%, and in other studies [11,13], the rate of abortions varied from 10.3% to 16.4% in patients with HM and from 15.8% to 17.1%, in patients with GTN.

Several studies cited that the frequency of repeat moles is low, ranging from 1% to 3% [8,15,45]. In the NETC [13], repeat molar pregnancies were recorded in 17 from 916 pregnancies of 1205 HM patients (1.8%) and in 2 from 313 pregnancies of 420 patients that had GTN (0.6%). However, the study conducted by Kim et al. [10] found a higher rate (5 in 115 cases – 4.4%), and that rate was even higher (3 in 38 cases – 9.6%) among patients treated for GTN. We also found a higher rate of GTD recurrence in subsequent pregnancies (Table 5). These results warrant further in-depth studies of repeat GTD. For us, it remains unclear which pregnancy gave rise to the two patients with choriocarcinoma in subsequent pregnancy because a genetic analysis of these cases has not been performed yet [5,34].

Minimal standard care of patients with GTD should be based on several factors: the knowledge and experience of the attending physician, patient's education about the disease, careful follow-up of all cases by an interdisciplinary team, treatment of GTN cases in reference centers, and reassurance that no deleterious consequences will affect subsequent pregnancies after cure from GTD [8,15,16,31]. According to Bagshawe [51], error of primary treatment is the most important emotional trigger in women during reproductive years; therefore, the first chemotherapy regimen should be successful because we need to do right from the beginning. Based on that, our TDC has four major objectives [16]: to restore health, to prevent GTN

in patients with Hr-HM, as reported in previous studies [1,2], to preserve fertility (as reported in this study), and to improve quality of life.

#### Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

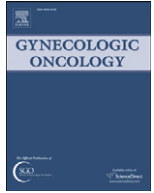
We thank Carmen Helena Quadros Kroeff, MD, Leila Maria Rodrigues, MD, Leticia Ramos Viçosa, MD, Luiza Leonetti, MD, and Rui Soares Silveira, MD, representing all the obstetricians of the Obstetric Center at the Mario Totta Maternity Ward of CHCSPA, for their active participation in the treatment and posterior delivery of patients with HM and GTN. We also thank the interdisciplinary team of the Central Outpatient Unit, the Obstetric Center, the Postpartum Unit, and the Chemotherapy Outpatient Service of Complexo Hospitalar Santa Casa for their active participation in the treatment of patients with HM and GTN. Finally, we thank Hilda Orquidea Hartmann Lontra, PhD, and Anelise Burmeister, for their revision of this text, respectively, in Portuguese and English.

#### References

- [1] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4:670–8.
- [2] Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, de Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:356–63.
- [3] Berkowitz RS, Goldstein DP. Epidemiology, genetics and molecular biology of gestational trophoblastic disease. In: Gershenson D, et al, editor. *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. 1a ed. Elsevier; 2004. p. 545–54.
- [4] 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.
- [5] Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico-sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Brás* 2002;22:245–9.
- [6] Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy. *NEJM* 2009;360(16):1639–45.
- [7] Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein M. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. *J Reprod Med* 1994;39:163–7.
- [8] Garner EIO, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:959–68.
- [9] Ngan HYS, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1988;67:11–4.
- [10] Kim JH, Park DC, Bae SN, Kamkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;71:108–12.
- [11] Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002;47:380–6.
- [12] Viggiano MGC, Martins LA. Função reprodutiva pós quimioterapia na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM, e Viggiano M, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rubio: Rio de Janeiro; 2007. p. 259–62.
- [13] Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an up-to-date. *Curr Opin Oncol* 2007;19:486–91.
- [14] Uberti EMH, Fajardo MC. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. *Ginecologia baseada em evidências*. 2nd Ed. Atheneu: São Paulo; 2008. p. 485–504.
- [15] Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45:1–8.
- [16] Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:634–9.
- [17] Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1986;67:690–4.
- [18] Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2001;46:110–6.
- [19] Uberti EH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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.
- [20] Uberti EMH, Fajardo MCF. Quimioterapia profilática: quando, como e porquê? In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM, e Viggiano M, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rubio: Rio de Janeiro; 2007. p. 133–9.



- [21] Uberti E.M.H., Fajardo M.C., Vieira da Cunha A.G., Rosa M.W., Ayub A.C.K., Graudenz M.S., Schmid H. Prevention of post-molar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol* 114 (2009) 299–305.
- [22] Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* 1995;22:157–60.
- [23] Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Eng J Med* 2008;358:2482–93.
- [24] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med* 1994;39:139–46.
- [25] Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the USA. In: Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R.S., Cole L.A., editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org) Access in: 01 Sept. 2003.
- [26] Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 1993;48:139–47.
- [27] Newlands E.S. Investigation and treatment of patients with persistent gestational disease and gestational trophoblastic tumours in the United Kingdom. In: Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R.S., Cole L.A., editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- [28] Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:885–92.
- [29] Belfort P, Baptista AM. Seguimento: Importância e sistematização. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM, e Viggiano M, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio; 2007. p. 253–8.
- [30] Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110:22–6.
- [31] Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:827–36.
- [32] Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;107:413–9.
- [33] Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ, et al. Quality of life after gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2002;47:387–94.
- [34] Seckl MJ, Newlands ES. Management of gestational trophoblastic disease. In: Gershewson D, et al, editor. *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. 1a ed. Elsevier; 2004. p. 555–73.
- [35] Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;100:579–85.
- [36] Carter J, Lewin S, Abu-Rustum N, Sonoda Y. Reproductive issues in gynecologic cancer patients. *Oncology* 2007;21:598–606.
- [37] Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:547–51.
- [38] Velasco MH. A mulher diante da Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM, e Viggiano M, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio; 2007. p. 263–7.
- [39] Wenzel L.B. Psychosocial consequences of gestational trophoblastic disease. In: Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R.S., Cole L.A., editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- [40] Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmina* 2008;36:117–20.
- [41] Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, et al. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 2003;88:104–7.
- [42] Calabresi P, Chabner BA. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1263–4.
- [43] Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002;86:26–30.
- [44] Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2005–17.
- [45] Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM, e Viggiano M, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rubio: Rio de Janeiro; 2007. p. 223–33.
- [46] Gourgeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1:81–7.
- [47] Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:893–903.
- [48] Rustin GJS, Booth M, Dent J, et al. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *Br Med J* 1984;288:103–6.
- [49] Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor? *Gynecol Oncol* 1999;199:343–4.
- [50] American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1365–77.
- [51] Bagshawe K.D. From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman A.E., Bushbaum H.J., editors. *Gestational Trophoblastic Disease – Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*; 1th ed. New York: Springer-Verlag.



# Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: A simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment<sup>☆</sup>

Elza Maria Hartmann Uberti<sup>a,\*</sup>, Maria do Carmo Fajardo<sup>a</sup>, Adriana Gerhardt Vieira da Cunha<sup>b</sup>, Marcos Wengrover Rosa<sup>c</sup>, Antonio Celso Koehler Ayub<sup>d</sup>, Márcia da Silveira Graudenz<sup>e</sup>, Helena Schmid<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Trophoblastic Disease Center of CHSCPA, Brazil

<sup>b</sup> Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHCSPA), Brazil

<sup>c</sup> CHCSPA, and Maternidade Mário Totta at CHSCPA, Brazil

<sup>d</sup> CHCSPA, and Department of Gynecology and Obstetrics at UFCSPA, Brazil

<sup>e</sup> Department of Pathology of UFCSPA, and Department of Pathology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine of UFCSPA, and Department of Internal Medicine of UFRGS, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 16 December 2008

Available online 8 May 2009

### Keywords:

Prophylactic chemotherapy  
Single-dose actinomycin D  
High-risk hydatidiform mole

## ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the efficacy of actinomycin D (Act-D) as prophylactic chemotherapy (P-Chem) to reduce postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) in patients with high-risk hydatidiform mole (Hr-HM).

**Methods.** From 1987 to 2006, 265 Hr-HM were selected in a retrospective analysis of a nonrandomized clinical trial of 1090 patients with gestational trophoblastic disease (GTD) followed up at a Trophoblastic Disease Center (TDC) in southern Brazil. From 1996 to 2006, 163 received a single bolus dose of Act-D at time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group); 102 with the same risk factors did not get P-Chem (Hr-HM-control group). Variables were: number of patients with postmolar GTN who required chemotherapy during follow-up, postmolar GTN morbidity, compliance and operational costs.

**Results.** Postmolar GTN was diagnosed in 18.4% of the Hr-HM-chem patients (95% CI: 12.7–24.7) and in 34.3% of the Hr-HM-control patients (95% CI: 25.1–43.5). Postmolar GTN was 46% lower in P-Chem (RR = 0.54; 95% CI: 0.35–0.82; NNT = 7). P-Chem adverse effects were occasional and minor. When disease progressed to postmolar GTN, severity was the same, but costs were lower for the Hr-HM-chem group. Compliance with follow-up was high and similar in both groups.

**Conclusions.** Follow-up of patients with Hr-HM showed that a single bolus dose of prophylactic Act-D reduced the incidence of postmolar GTN. Compliance and postmolar GTN morbidity were not affected. Treatment costs and emotional complications were reduced. This prophylactic approach can be adopted before uterine evacuation in any TDC that treats Hr-HM patients that present with undelivered moles.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Introduction

Hydatidiform mole (HM) is the most frequent gestational trophoblastic disease (GTD), one of the rare disorders in which the mechanisms that control trophoblastic tissues are impaired [1–3]. After uterine evacuation, 80% of HM cases follow spontaneous

remission, but in about 20% of HM cases, trophoblastic tissue escapes maternal immunological surveillance, invades the maternal host [3,4], and progresses to postmolar gestational trophoblastic neoplasia (GTN) [1,4–6]. Although most patients that undergo chemotherapy to treat postmolar GTN are cured [2,6–8], disease progression may have important physical and emotional consequences [9–14].

The etiology of HM is still unknown [1,15], and primary prevention consists of avoiding pregnancy [2]. Therapy success depends on early diagnosis (secondary prevention) [6,16–19] and regular follow-up management at a Reference Center (RC) for diagnosis and treatment of postmolar GTN and its complications (tertiary prevention) [1,2,18–20].

Since 1966, several studies have focused on the primary prevention of postmolar GTN and have evaluated prophylactic chemotherapy (P-Chem) with methotrexate (Mtx) or actinomycin D (Act-D), but

<sup>☆</sup> Study conducted at the Trophoblastic Disease Center (TDC) of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) [Maternidade Mário Totta (MMT), Central Outpatient Service of Hospital Santa Clara, and Hospital Santa Rita (HSR)], and at the Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

\* Corresponding author. Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 ap. 204. Porto Alegre, RS. CEP 90426-160 Brazil. Fax: +55 51 3331 2647.

E-mail address: [elzauberti@terra.com.br](mailto:elzauberti@terra.com.br) (E.M.H. Uberti).

their results have been controversial [21–30]. Mtx and Act-D do not have deleterious effects on ovarian function, future reproductive outcomes, the incidence of other malignant tumors [1,7,32–36] or the induction of early menopause [6]. Two randomized studies (Kim et al. [26], and Limpongsanurak [29],) demonstrated the efficacy and safety of these drugs in high-risk HM (Hr-HM), classified according to Curry et al. [37] as Hr-HM that affects older patients, or patients with large-for-dates uteri, a big intrauterine molar mass or bilateral ovarian enlargement. The chance of these patients developing postmolar GTN is about 40 to 50% ([26–28,30,31,37]). However, Kim et al. used prophylactic Mtx and found significant treatment morbidity when postmolar GTN occurred [26], and Limpongsanurak, who used Act-D for 5 days, found that longer and subsequent hospitalizations might be required [29]. Because the rate cure of GTN with chemotherapy is high, other authors suggested that P-Chem should be limited to situations in which  $\beta$ -hCG measurements are less available or when compliance with follow-up is expected to be poor [2,38]. No consensus, therefore, has been reached about the use of P-Chem at the time of or immediately after uterine evacuation of an Hr-HM [19,49], situations when the risk for progressing to postmolar GTN is high [27,37]. However, in patients with Hr-HM, P-Chem may decrease general morbidity because it may reduce the incidence of postmolar GTN [26,29,30]. P-Chem may be particularly life protecting when patients are lost to follow-up [39–41], in which cases postmolar GTN may only be diagnosed when already advanced [8,40–43].

In 1995, Goldstein and Berkowitz [44] suggested that the efficacy of a large intravenous single bolus dose of Act-D administered at the time of Hr-HM evacuation should be investigated, because this chemotherapeutic regimen repeated at 15-day intervals was shown to be effective in the treatment of subsequent postmolar GTN [11,45,46]. However, their idea was not evaluated until November 2004 [47]. In 2006, we published the results of a study about P-Chem with one large intravenous bolus dose of Act-D before uterine evacuation in 60 adolescents with Hr-HM [30]: in the treated group, postmolar GTN was substantially reduced, but the effect of P-Chem on postmolar GTN morbidity was not evaluated because only two treated adolescents developed postmolar GTN [30]. The current study enrolled a larger group of patients with Hr-HM to analyze the effect of a single bolus dose of Act-D on global postmolar GTN incidence and on treatment morbidity and operational costs.

## Patients and methods

From March 1987 to March 2006, 1090 patients with GTD were followed up at a trophoblastic disease center (TDC) in southern Brazil by the same interdisciplinary team. GTD diagnostic and follow-up inclusion criteria were described in an earlier study [30]. Exclusion criteria were: (1) metastatic disease associated with HM at presentation, in which situation chemotherapy, rather than prophylactic treatment, was prescribed (7 patients); (2) Low-risk HM (370 patients); (3) uterine evacuation at another hospital and patient

seen at the TDC only for postmolar control (394 patients); (4) late molar gestation diagnosis made only by histological examination of curetted material (38 patients); (4) postmolar follow-up elsewhere because patient requested to return to her primary physician after uterine evacuation (11 patients). Therefore, 270 patients with Hr-HM (24.8%) were included, and all were followed up from diagnosis before uterine evacuation to discharge.

This nonrandomized clinical trial was conducted at a TDC from March 1996 to March 2006. Patients included in the study had Hr-HM and underwent uterine evacuation in our obstetric center. Procedures were explained to all Hr-HM patients (when adolescents, also to their guardians) by one of the attending physicians, and an informed consent term was obtained before inclusion. Hospitalization and postmolar control records were retrospectively reviewed. This study was approved by the Ethics Committees of the institutions where it was conducted.

The diagnosis of Hr-HM was defined by the prognostic score of developing postmolar GTN according to the New England Trophoblastic Disease Center scoring criteria [27] (Table 1). As suggested by Goldstein and Berkowitz [44], patients that met those criteria and had a score equal to or greater than 4 received, whenever possible, a single 1.25 mg/m<sup>2</sup> IV dose of Act-D about 1 h before suction evacuation (Hr-HM-chem group).

Patients with Hr-HM that required urgent hospitalization and could not wait for the TDC team evaluation or did not accept the preventive treatment did not receive P-Chem before evacuation (Hr-HM-contemporary-control group). Because outpatient postmolar follow-up and postmolar GTN diagnostic criteria did not change [18], Hr-HM patients seen in the TDC from March 1987 to March 1996, who did not receive P-Chem, were included in the general analysis as a historic-control group (Hr-HM-historic-control group).

After evacuation, Hr-HM-chem patients remained in the hospital for 12 to 14 h and received intravenous ondansetron (8 mg/8 h) as antiemetic medication [48]. Before discharge, patients received general instructions to return for outpatient follow-up.

Hr-HM-contemporary-control patients were also discharged 12 to 24 h post-evacuation after receiving the same general instructions to return for outpatient follow-up. The follow-up protocol and postmolar GTN diagnosis, which followed the suggestions made by Berkowitz and Goldstein [27,49], also included procedures detailed elsewhere [30]. As our principal purpose was to study global postmolar GTN incidence and morbidity, only diagnosis and general follow-up care of patients with postmolar GTN, which we believe is capable of affecting adherence to treatment, will be specified. (1) Follow-up care: clinical consultations always conducted by one of the physicians directly responsible for the care of GTD patients [50]; during follow-up, patients received a booklet about molar gestation [51], instructions for contraception and contraceptive drugs for 9 to 12 months [18,49,52], and psychological support [9,12–14,53]. All patients received instruction to return weekly for clinical reviews, at which times  $\beta$ -hCG levels were also measured using an electrochemiluminescence assay [54];

**Table 1**  
Risk scoring system for patients with hydatidiform mole according to chances of developing postmolar gestational trophoblastic neoplasia after hydatidiform mole evacuation – (Berkowitz et al.) [27].

Prognostic factors	Points for the score			
	0	1	2	3
History of HM in previous gestation and ultrasound diagnosis of HM in current gestation	Partial	Complete	Recurrent	–
Uterine size for gestational age (months)	≥1	>1	>2	>3
$\beta$ -hCG level (mIU/ml)	<50,000	>50,000 to <100,000	>100,000 to <1,000,000	>1,000,000
Diameter of theca lutein cysts (cm)	–	<6	>6 to <10	>10
Patient age (years)	–	<20	≥40	>50
Associated complications:				
Hyperthyroidism, hyperemesis, preeclampsia, trophoblastic embolization, disseminated intravascular coagulation.	–	≥1	–	–

Final score: <4 = low risk; ≥4 = high risk.

results below 5 mIU/ml were negative [2,6] (sensitivity <0.01). Individual regression curves were compared with the standard curve established by Schlaerth et al. [55], and after GTN remission [56],  $\beta$ -hCG was measured at progressively longer intervals, as described elsewhere [30]. Hr-HM-chem patients underwent blood, kidney and liver function tests at 10 to 15 days after uterine evacuation, and chemotherapy side effects were monitored according to the World Health Organization (WHO) criteria [32]. (2) Diagnosis and treatment of postmolar GTN: according to FIGO [57] and Kohorn [58], postmolar GTN was diagnosed when  $\beta$ -hCG levels increased or reached a plateau for 2 or 3 consecutive weeks and, rarely, when a patient had evidence of metastasis or vaginal hemorrhage due to myometrial invasion before the  $\beta$ -hCG regression curve changed [6]. The chemotherapeutic regimen selected was Mtx at 1 mg/kg/day/4 days alternated with folinic acid rescue at 0.1 mg/kg/day/4 days [11,28]; from October 1992 onwards, this dose was repeated at 7-day intervals [59,60]; when patients could not afford to follow the Mtx protocol or when liver toxicity or resistance to Mtx was detected [11,46], Act-D was used as suggested by Petrilli et al. [45]. To reduce chances of postmolar GTN relapse, all patients received at least one extra chemotherapy course as treatment reinforcement after remission [6,61].  $\beta$ -hCG measurements were performed weekly and before each chemotherapy course; after remission, it was measured at progressively longer intervals during all postmolar GTN follow-up [18,61,62].

P-Chem inclusion criteria were met in 165/270 Hr-HM cases (61.1%). Because of loss to follow-up before remission, 5 patients were excluded: 2 in Hr-HM-chem and 3 in Hr-HM-controls. Therefore, data about compliance with follow-up in spontaneous and postmolar GTN remissions, and incidence, diagnosis and treatment of postmolar GTN, were retrospectively analyzed in the following two groups

-102 patients with Hr-HM who did not receive prophylactic Act-D: 56 from the historic sample and 46 from the contemporary sample (Hr-HM control group).

-163 patients with Hr-HM who received one bolus dose of prophylactic Act-D at the time of uterine evacuation (Hr-HM-chem group).

The following variables were analyzed: clinical characteristics; obstetric events; morbidity associated with HM at uterine evacuation and obstetric complications; postmolar follow-up events; Act-D side effects; postmolar GTN frequency; follow-up parameters – time to remission, costs, compliance, and conditions at discharge; in patients

that developed postmolar GTN – time to diagnosis,  $\beta$ -hCG levels at time of diagnosis, number of chemotherapy courses (only after October 1992, when the same interval regimen was used), length of patient follow-up, compliance, and conditions at discharge. The variables associated with reproductive performance after discharge will be described in a future report.

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 was used for analyses. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. The Student *t* test was used to calculate means and standard deviations for quantitative variables, and the Mann-Whitney test, to calculate medians and interquartile ranges for highly variable parameters. The Fisher exact, the Student *t*, the Pearson chi-square and the Mann-Whitney tests were used to compare risk factors with disease progression according to type of variable. The chi-square test and relative risk were used to evaluate prophylactic Act-D efficacy in Hr-HM cases. Significance was established at  $\alpha < 5\%$ .

## Results

Hr-HM patients comprised nearly one-fourth of all patients with GTD seen at the TDC.

### Clinical characteristics and obstetric events

Age, weight, blood pressure and heart rate in the two groups of Hr-HM patients were not significantly different. The following obstetric findings were compared between Hr-HM control and Hr-HM-chem groups: gestational age (GA) according to last menstrual date and uterine size; number of nulliparae; expected uterine size for GA; percentage of vaginal bleeding, ultrasound (US) diagnosis of HM, associated complications, theca lutein cysts greater than 6 cm, subclinical hyperthyroidism; serum  $\beta$ -hCG levels; and risk score for development of postmolar GTN (Table 2).

The frequency of GA according to uterine size, number of nulliparae, vaginal bleeding, associated complications, frequency of theca lutein cysts and subclinical hyperthyroidism were similar in both groups. However, in the Hr-HM-chem group, the numbers of US diagnosis of HM, initial  $\beta$ -hCG levels, frequency of large-for-dates uteri and risk score for postmolar GTN were all greater than in the control group. Therefore, as prognostic conditions were worse in the Hr-HM-chem group, no bias was added to the analysis of the efficacy of prophylactic Act-D.

**Table 2**

Clinical characteristics and obstetric events in the group of patients with Hr-HM.

Variables	Hr-HM-control (n = 102)	Hr-HM-chem (n = 163)	P
Age (years) – (mean $\pm$ SD)	26.4 $\pm$ 10.8	25.7 $\pm$ 10.1	0.588 <sup>†</sup>
GA* (weeks) – (mean $\pm$ SD)	13.8 $\pm$ 4.76	12.2 $\pm$ 3.64	0.005 <sup>†</sup>
Uterine size (cm) – (mean $\pm$ SD)	15.9 $\pm$ 3.39	16.1 $\pm$ 3.47	0.570 <sup>†</sup>
Nulliparous – (N – %)	42 (41.2)	74 (45.4)	0.757 <sup>††</sup>
Uterine size expected for GA – (N – %)			
Less than	16 (15.8)	10 (6.1)	0.006 <sup>††</sup>
Equal	41 (40.6)	57 (35.0)	
In excess of	42 (41.6)	96 (58.9)	
Vaginal bleeding – (N – %)	87 (85.3)	145 (89.0)	0.980 <sup>††</sup>
US diagnosis of HM – (N – %)	92 (90.2)	162 (99.4)	<0.001 <sup>††</sup>
Associated complications – (N – %)	85 (83.3)	133 (81.6)	0.448 <sup>††</sup>
Theca lutein ovarian cysts >6 cm – (N – %)	40 (24.0)	21 (20.8)	0.654 <sup>††</sup>
Subclinical hyperthyroidism – (N – %)	76 (45.6)	40 (39.7)	0.413 <sup>††</sup>
Serum $\beta$ -hCG (mIU/ml) – (median $\pm$ IQR)	530.000 $\pm$ 901.040	745.000 $\pm$ 2.440.573	<0.001 <sup>†††</sup>
Risk score – (mean $\pm$ SD)	4.72 $\pm$ 0.88	5.54 $\pm$ 1.33	<0.001 <sup>†</sup>

\* Unknown GA: 1 (0.6%) in Hr-HM-chem group and 2 (2.0%) in Hr-HM-control group. Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with high-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; SD = standard deviation; GA = gestational age; US = ultrasound;  $\beta$ -hCG = subunit of human chorionic gonadotropin; IQR = interquartile range.

<sup>†</sup> Student *t* test.

<sup>††</sup> Pearson chi-square test.

<sup>†††</sup> Mann-Whitney test.



**Table 3**

Method of choice for uterine evacuation in the group of patients with Hr-HM and type of morbidity associated with HM in both groups with or without single-dose Act-D as P-Chem at time of uterine evacuation.

Variables	Hr-HM-control (n = 102)	Hr-HM-chem (n = 163)	P
Uterine evacuation – (N – %)	n = 100	n = 160	
Suction curettage	74 (74.0)	158 (98.8)	<0.001 <sup>†††</sup>
Curettage without suction	26 (26.0)	2 (1.2)	
Repeat curettage – (N – %)	11 (10.8)	17 (10.4)	1.000 <sup>††</sup>
Pelvic infection – (N – %)	23 (22.5)	27 (16.6)	0.237 <sup>††</sup>
Complete HM pathological diagnosis – (N – %)	94 (92.2)	149 (91.4)	0.405 <sup>††</sup>
Initial hemoglobin level (g/dl) – (mean ± SD)	10.8 ± 1.9	10.9 ± 1.7	0.707 <sup>†</sup>
Slight anemia – (N – %)	28 (27.5)	65 (39.9)	0.083 <sup>††</sup>
Blood transfusion – (N – %)	18 (17.6)	25 (15.3)	0.657 <sup>††</sup>
Hemoglobin level 15 days after uterine evacuation – (mean ± SD)	11.3 ± 1.6	10.7 ± 2.2	0.040 <sup>†</sup>
Contraceptive use – (N – %)	85 (84.2)	145 (89.0)	0.670 <sup>††</sup>

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with High-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; SD = standard deviation.

<sup>†</sup> Student t test.

<sup>††</sup> Pearson chi-square test.

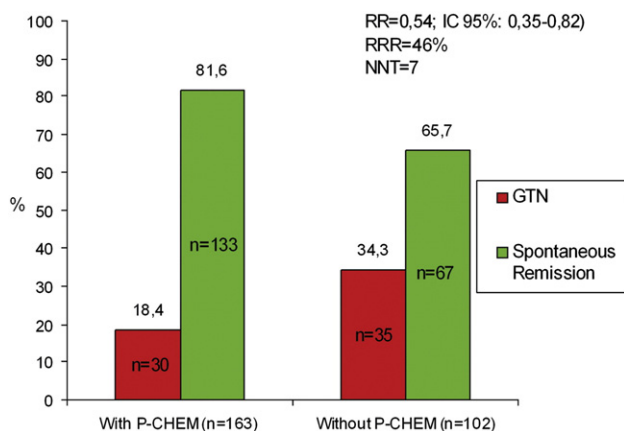
<sup>†††</sup> Fisher exact test.

#### Morbidity associated with molar pregnancy at time of uterine evacuation

Suction curettage, the method of choice for uterine evacuation [2,6], was used for 74% (control group) and 98.8% (Hr-HM-chem group) of the patients ( $p < 0.001$ ).

The analysis of regular use of contraceptives, curettage repeat, pelvic infection and final pathological complete HM diagnosis revealed no differences between groups throughout follow-up (Table 3).

The frequency of a histological diagnosis of partial HM was 0% in the Hr-HM-control and 6.1% (10 patients) in the Hr-HM-chem; however, these pathological diagnoses might have been inaccurate because the US initial diagnosis was complete HM in 8 of these 10 cases, and two of them progressed to postmolar GTN. Similarly, other pathological diagnoses not associated with GTD were made in 7 cases (4.9%) in the Hr-HM-control and in 5 (3.1%) in the Hr-HM-chem group, but all had an initial US diagnosis of HM and a  $\beta$ -hCG regression curve consistent with GTD, and one (out of 7) in the Hr-HM-control and two (out of 5) in the Hr-HM-chem group progressed to postmolar GTN. Therefore, the pathological diagnoses of these 17 patients might have been inaccurate [62], and correct diagnoses would have been made only if we had access to genetic methods [63].



**Fig. 1.** Frequency of postmolar GTN in patients with Hr-HM with (Hr-HM-chem) and without (Hr-HM-control) single-dose Act-D as prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation.

Multivariate analysis of method of uterine evacuation and partial HM histological diagnosis on P-Chem did not reveal any statistically significant differences between groups.

#### P-Chem side effects

No side effects were seen in 78.5% of patients (128 of 163 patients); in 21.5%, effects were mild and transient according to the WHO criteria [32]. The most prevalent side effect was nausea (8% – 13 patients), followed by elevated liver enzyme (3.7%), stomatitis (3.1%), rash (2.4%), diarrhea (2.4%), hair loss (1.2%), and neutropenia in one patient (0.6%). Liver and kidney function tests were similar between groups [SGTO (median ± IQR) = 22 ± 24 in Hr-HM-control and 23 ± 13 in Hr-HM-chem group ( $p = 0.143$ ); creatinine level (mean ± SD) = 0.66 ± 0.19 in Hr-HM-control and 0.66 ± 0.15 in Hr-HM-chem ( $p = 0.944$ )].

#### Frequency of postmolar GTN

Postmolar GTN developed in 18.4% of Hr-HM-chem patients (30/163 cases) and in 34.3% of Hr-HM-controls (35/102 cases) ( $p = 0.009$ ). The greater percentage of postmolar GTN was found in the control group, a result significantly different from the Hr-HM-chem group (Fig. 1): one bolus dose of Act-D as P-Chem resulted in a 46% reduction of relative risk of developing postmolar GTN (RR = 0.54; 95% CI: 0.35–0.82).

#### Relevant parameters of molar follow-up

For patients with spontaneous remission and patients with postmolar GTN, the following parameters were analyzed: time to remission, length of follow-up, compliance (number of planned and effective visits), costs, and conditions at discharge. Follow-up parameters were not different between the two groups (Table 4).

**Table 4**

Relevant parameters of molar follow-up in both groups of patients with Hr-HM.

Follow-up	Hr-HM-control (n = 101)	Hr-HM-chem (n = 162)	P
Time to remission (weeks; median ± IQR)-			
With spontaneous remission	10 ± 4	10 ± 3	0.733 <sup>††</sup>
With postmolar GTN	16 ± 7	16 ± 7	0.887 <sup>††</sup>
No. of planned visits (median ± IQR)			
With spontaneous remission	16.0 ± 4	16.0 ± 4.0	0.735 <sup>††</sup>
With postmolar GTN	42.5 ± 23.0	43 ± 11.0	0.866 <sup>††</sup>
No. of effective visits (median ± IQR)			
With spontaneous remission	16.0 ± 5.0	15.0 ± 5.0	0.147 <sup>††</sup>
With postmolar GTN	41.0 ± 27.0	43.0 ± 12.0	0.866 <sup>††</sup>
Percentage of compliance (median ± IQR)			
With spontaneous remission	100 ± 6.0	100 ± 8.0	0.197 <sup>††</sup>
With postmolar GTN	100 ± 7.0	100 ± 5.0	0.793 <sup>††</sup>
Percentage of medical discharge – (N – %)			
With spontaneous remission	62/67 (92.5)	116/133 (87.2)	0.371 <sup>†</sup>
With postmolar GTN	30/33 (90.9)	27/29 (93.1)	1.000 <sup>†</sup>

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with High-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; IQR = interquartile range; GTN = gestational trophoblastic neoplasm.

<sup>†</sup> Pearson chi-square test.

<sup>††</sup> Mann-Whitney test.

**Table 5**

Relevant parameters evaluated in the group of patients with Hr-HM that developed postmolar GTN.

Variables	Hr-HM-control (n = 102)	Hr-HM-chem (n = 163)	P
Postmolar GTN – (N – %)	35 (34.3)	30 (18.4)	0.009 <sup>†</sup>
Uterine evacuation (suction curettage) – (N – %)	26/33 (78.8)	29/30 (96.7)	0.056 <sup>††</sup>
Time to diagnosis – (median ± IQR)	6.0 ± 5.3	7.0 ± 4.0	0.777 <sup>†††</sup>
Serum β-hCG (mIU/ml) – (median ± IQR)	5175 ± 23408	3324 ± 7818	0.397 <sup>†††</sup>
Chemotherapy courses – (mean ± SD)	3.0 ± 3.5	3.0 ± 2.0	0.608 <sup>††††</sup>
Initial drug used in treatment	n = 34	n = 30	
Mtx + Folinic acid – (N – %)	24 (70.6)	24 (80.0)	0.563 <sup>†</sup>
Bolus Act-D – (N – %)	6 (17.6)	6 (20.0)	0.936 <sup>†</sup>
Resistance to Mtx – (N – %)	4/24 (16.7)	6/24 (25.0)	0.722 <sup>††</sup>
Resistance to Act-D – (N – %)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)	1.000 <sup>††</sup>
Resistance initial treatment – (N – %)	6/30 (20.0)	8/30 (26.7)	0.760 <sup>††</sup>
Surgical treatment associated – (N – %)	8/34 (23.5)	4/30 (13.3)	0.470 <sup>††</sup>
Relapse of GTN – (N – %)	3/34 (8.8)	0/30 (0.0)	0.241 <sup>††</sup>

Patients with high-risk HM that did not receive prophylactic chemotherapy = Hr-HM-control; patients with high-risk HM that received prophylactic chemotherapy at time of uterine evacuation = Hr-HM-chem; GTN = gestational trophoblastic neoplasm; SD = standard deviation; IQR = interquartile range; β-hCG = subunit of human chorionic gonadotropin; Mtx = methotrexate; Act-D = actinomycin D.

<sup>†</sup> Pearson chi-square test.

<sup>††</sup> Fisher exact test.

<sup>†††</sup> Mann-Whitney test.

<sup>††††</sup> Student t test.

One Hr-HM-control patient with postmolar GTN refused treatment and discontinued follow-up; despite several calls from Social Service, no information about her was obtained. Therefore, 34/35 Hr-HM-control patients were treated for postmolar GTN. One death, unfortunately, occurred: although in the Hr-HM-chem group, it was due not to prophylactic Act-D, but to recurrent acute pulmonary edema in a 48-year-old patient with heart disease probably aggravated because of Hr-HM, and occurred 45 days after uterine evacuation.

The following parameters were also evaluated in patients that developed postmolar GTN: time to diagnosis, β-hCG at diagnosis, number of chemotherapy courses, initial chemotherapeutic agent, rate of change of chemotherapeutic agent because of resistance, number of additional surgeries, and number of GTN recurrences after remission. No differences were found between control and study groups (Table 5).

P-Chem prevented progression to postmolar GTN in 25 Hr-HM-chem patients; this prophylactic treatment reduced operational costs associated with GTD follow-up (number of visits, β-hCG tests, postmolar GTN metastatic evaluations, treatments with chemotherapy) in at least US\$ 25,000.

## Discussion

This nonrandomized trial evaluated, as proposed by Goldstein and Berkowitz in 1995 [44], the efficacy of a single 1.25 mg/m<sup>2</sup> bolus dose of Act-D for the prevention of postmolar GTN in patients with Hr-HM. Our treatment regimen resulted in a significant decrease in the number of patients that developed postmolar GTN when compared with an Hr-HM control group that did not receive P-Chem (RRR = 46%). Limpongsanurak [29] also found similar results, but Act-D was used for 5 days during an additional 7-day hospitalization after uterine evacuation.

The frequencies of anemia (45.1% in Hr-HM-controls and 55.2% in Hr-HM-chem) and pelvic infection (respectively 22.5% and 16.6%) were high in both groups. Although not significant, these findings reflect the low socioeconomic status of our patients.

Spontaneous and complete GTD remission, found in 61.4% of Hr-HM-controls, is usually achieved after suction curettage of molar tissue from the uterine cavity in Hr-HM patients [2,6,27,64]. Some, however, develop postmolar GTN and require subsequent chemotherapy for months before achieving remission [1,6]. Postmolar GTN was diagnosed in 34.3% of our Hr-HM-controls at 6 ± 5.3 weeks after uterine evacuation. In these patients, cure rate of the treated patients was high (100%) because tumors were diagnosed early on by means of evaluation of β-hCG regression curves [18,19,55,65]. Although socio-

economic and environmental factors may complicate follow-up, particularly in developing countries [2,39,40], our patients' adherence to follow-up was high in both groups, probably because of the characteristics of our follow-up care. Still, 9/101 (8.9%) Hr-HM-controls and 18/162 (11.1%) Hr-HM-chem patients (*p* = 0.381) dropped follow-up after remission.

Few adverse events are associated with the use of P-Chem, particularly when Act-D is used [27,29,30]. In our Hr-HM-chem group, only 21.5% had minor and reversible collateral effects that were not different from the rates reported by Limpongsanurak [29].

Contrary to findings by Kim et al. [26], there was no delay in the diagnosis of postmolar GTN or increase in the number of chemotherapy courses in our study: the time between molar evacuation and diagnosis of postmolar GTN was similar in the Hr-HM-control and Hr-HM-chem groups. There were no differences in number of chemotherapy courses required for remission or rate of resistance to first chemotherapeutic agent.

If P-Chem had not been used, 56 patients in the study group might have developed postmolar GTN; with its use, 31 had postmolar GTN, but there was a dramatic change in Hr-HM progression for the other 25. The analysis of costs, such as medical visits, β-hCG measurements, and, particularly, expenses due to postmolar GTN, revealed that the use of P-Chem reduced operational costs appreciably in the Hr-HM-chem group; the management of each patient with postmolar GTN cost about US\$ 1000.

Our P-Chem regimen did not affect compliance, which was high and similar in control and study groups and not dependent on disease progression. Contrary to some guidelines [1,2,6,38], our results support the use of prophylactic chemotherapy. Percentages of adequate contraception and medical discharge were high and similar in the control and study groups. These results were probably better than expected because of the personalized care and continuous support of the TDC staff [18].

One bolus dose of Act-D (1.25 mg/m<sup>2</sup>) as P-Chem may safely prevent postmolar GTN. Its use reduces physical and psychological morbidity, does not interfere with established postmolar GTN follow-up and treatment, and reduces hospital operational costs without reducing compliance with follow-up. The use of this protocol requires that patients understand the natural history of moles and agree to receive prophylactic chemotherapy. Moreover, hospitals should provide the medication, which must be available for frequent urgent cases.

## Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## Acknowledgments

We thank Maria Amelia Rolla Moreira, MD, and Leonardo Dorneles, MD and all the obstetricians and anesthesiologists of the Obstetric Center at the Mario Totta Maternity Ward of CHCSPA for their active participation in the treatment of patients with HM and GTN. We also thank Gilberto de Napoli, MD, pathologist, and Silvia Villa Verde Ribeiro Ferreira, psychologist, for the specialized care provided to our patients. We are indebted to Ceres Oliveira and Anelise Burmeister for their assistance in statistical analyses and text translation, respectively. We also thank the Coordination for the improvement of Higher Education Personnel (Coordenação e Aperfeiçoamento de Profissionais do Ensino Superior – CAPES), Brazil, for the financial support provided to the Graduate Program in Pathology of UFCSPA. Finally, we thank the patients who, at such critical moment in their lives, accepted our team's interventions.

## References

- Seckl MJ, Newlands ES. Management of gestational trophoblastic disease. In: Gershenson D, editor. *Gynecologic cancer controversies in management*. 1st ed. Elsevier; 2004. p. 555–73.
- American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1365–77.
- Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13(1):225–44.
- Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):513–22.
- Berek JS. Staging and treatment of gestational trophoblastic disease. Updated in 2006; accessed in 24/07/06. [http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne\\_onc/7134&view=text](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topickey=gyne_onc/7134&view=text).
- Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007;19(5):486–91.
- Melo MSV. Quimioterapia antineoplásica na Doença Trofoblástica Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 223–233.
- Wright JD, Mutch DG. Treatment of high risk gestational trophoblastic tumors. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):593–606.
- Diestel MCF, Uberti EMH, Lacerda ME, Spagnol LO, Silva IL. Aspectos psico-sociais da Doença Trofoblástica Gestacional: importância dos “Grupos de Ajuda”. *Acta Oncol Bras* 2002;22(1):245–9.
- Engelhard IM. Miscarriage as a traumatic event. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(3):547–51.
- Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia – perspectives for the 21st century after three decades of use. *J Reprod Med* 1991;36:49–55.
- Wenzel LB, Berkowitz RS, Newlands ES, Hancock BW, Goldstein DP, Seckl MJ, et al. Quality of life after gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2002;47:387–94.
- Ferreira EGV, Maestá I, Michelin OC, Dellevedove NMC, de Paula RCC, Moura PMSS, Soares PDPB. Qualidade de vida e aspectos psicológicos em pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional. *Fêmina* 2008;36(2):117–20.
- 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.
- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4(11):670–8.
- Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):541–56.
- Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):837–47.
- Uberti EMH, Diestel MCF. Doença Trofoblástica Gestacional. In: Gomes da Silveira GP, editor. *Ginecologia baseada em evidências*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 371–87.
- Belfort P. As síndromes da Mola Hidatiforme. *GO Atual* 1992;1:20–35.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of persistent Gestational Trophoblastic Disease and Gestational Trophoblastic Tumors in the USA. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Lewis Jr J, Gore H, Hertig AT, Goss DA. Treatment of trophoblastic disease with rationale for the use of adjunctive chemotherapy at the time of indicated operation. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:710–8.
- Koga K, Maeda K. Prophylactic chemotherapy with amethopterin for prevention of choriocarcinoma following removal of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100(2):270–5.
- Goldstein DP. Prevention of gestational trophoblastic disease by the use of actinomycin D in molar pregnancies. *Obstet Gynecol* 1974;43:475–9.
- Fasoli M, Ratti E, Franceschi S, La Vecchia C, Pecorelli S, Mangioni C. Management of gestational trophoblastic disease: results of a cooperative study. *Obstet Gynecol* 1982;60:205–9.
- Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H, Tsukamoto N, Matsuyama T, Matsukuma K, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole: five to 15 years follow-up. *Cancer* 1986;58:624–9.
- Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1986;67:690–4.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Dubeshter B, Bernstein M. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:634–9.
- Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H, et al. Predictors of persistent disease in women with complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 1996;41:591–4.
- Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2001;46(2):110–6.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Guimarães FE, De Nápoli 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.
- Rustin GJS, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2769–73.
- Organização Mundial da Saúde. Série de informes técnicos. *Enfermedades Trofoblásticas de la gestación*. 1983; 692:7–92.
- Koseki N. Toxicidade tardia pós tratamento do Tumor Trofoblástico Gestacional. In: Belfort P, Madi JM, Grillo BM e Viggiano M editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional – Controvérsias*. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p. 235–240.
- 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.
- Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002;47:380–6.
- Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2005–17.
- Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole – diagnosis, management and long term follow-up of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45:1–8.
- Hancock BW. Differences in management and treatment: a critical appraisal. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept 2003.
- Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, et al. Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent women. *J Reprod Med* 2003;48(10):780–4.
- Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):925–42.
- 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(5):1151–3.
- Lurain JR, Brewer JI, Mazur MT, Torok EE. Fatal gestational trophoblastic disease: an analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:391–5.
- Kelly MP, Rustin GJ, Ivory CE, Phillips P, Bangshawe KD, et al. Respiratory failure due to Choriocarcinoma: a study of 103 dyspneic patients. *Gynecol Oncol* 1990;38:149–54.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* 1995;22(2):157–60.
- Petrilli ES, Twigg LB, Blessing JA, Teng NNH, Curry S. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1987;60:2173–6.
- Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43:69–74.
- Berkowitz R. Answer to inquiry about inexistence of references about bolus dose Actinomycin D as prophylactic chemotherapy. 2004; E-mail message in November 8.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482–93.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of Molar Pregnancy. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.
- Uberti EMH, Diestel MCF, Lübbe LP, Zubarán GM, Costa PL. Controle ambulatorial pós-Molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão do paciente ao tratamento. *RBGO* 1992;6:267–71.
- Belfort P, Viggiano M, Mello MAA, et al, editors. O ABC da “Mola” (Neoplasia Trofoblástica Gestacional). 2nd ed. Rio de Janeiro: Soc. Bras. Cancerologia; 1987. p. 6–11.
- Costa HLFF, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia – a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;100:579–85.
- Belfort P, Barros RB. Aspectos psico-sociais da Neoplasia Trofoblástica Gestacional. In: madi JM, Grillo BM, editors. *Neoplasia Trofoblástica Gestacional*. Rio de Janeiro: Colina/Revinter; Caxias do Sul, RS: EDUCS, 1995. p. 209–211.
- Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(3):523–40.
- Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D’Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;50:478–82.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–14.
- Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands ES, et al. 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;10:84–8.
- [58] Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 1993;48:139–47.
- [59] Uberti EMH, Diestel MCF, Conter SL, Costa PL. Estudo comparativo entre duas formas de administração de metotrexate em Neoplasia Trofoblástica Gestacional do Estádio I. *Acta Oncol Bras* 1994;14(1):26–30.
- [60] McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl M, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838–44.
- [61] Bagshawe KD. Choriocarcinoma: a model for tumour markers. *Acta Oncol* 1992;31:99–106.
- [62] Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res* 2003;23:1723–8.
- [63] Fisher RA, Savage PM, Mac Dermott C, Hook J, Sebire NJ, Lindsay I, Seckl MJ. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;107:413–9.
- [64] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med* 1994;39:139–46.
- [65] Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent Gestational Disease and Gestational Trophoblastic Tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 2nd ed. Available in: [www.isstd.org](http://www.isstd.org). Access in: 01 Sept. 2003.





SANTA CASA  
COMPLEXO HOSPITALAR  
Porto Alegre

## Centro de Doenças Trofoblásticas - CDT

Data:        /        /

### Termo de consentimento livre e esclarecido para uso de quimioterapia profilática pré-esvaziamento molar

1. **Identificação da paciente**        Nome: \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_ fone: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(representante        CPF: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
legal)                Registro hospitalar: \_\_\_\_\_ CDT: \_\_\_\_\_

2. Declaro que o (a) Dr(a) \_\_\_\_\_  
explicou-me que seria recomendada que eu me submetesse a tratamento profilático, com **uma dose** de quimioterapia, associada ao esvaziamento uterino, para reduzir o risco de eu poder vir a desenvolver de complicações neoplásicas, devido ao fato de eu estar apresentando gestação molar de alto-risco.

- a) justificativa**        A Mola Hidatiforme é a forma mais comum das Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTG). É uma doença benigna, mas tem potencial para desenvolvimento de complicações neoplásicas (Neoplasia Trofoblástica Gestacional -NTG) em cerca de 20% dos casos. Quando são identificados fatores clínicos de alto risco para o desenvolvimento dessas complicações (útero maior do que o esperado para a idade gestacional, mola do tipo completo, dosagem sérica de beta-hCG acima de 100.000 mUI/ml, ovários aumentados de volume com cistos volumosos e/ou presença de intercorrências médicas associadas) o risco de NTG pós-molar dobra de frequência (cerca de 40%).
- b) procedimento:**    Quimioterapia profilática pré-esvaziamento uterino nos casos de Mola Hidatiforme de alto-risco.
- c) objetivo:**        Reduzir o risco de complicações neoplásicas que poderão ocorrer no controle pós-molar.



2002

Prêmio Nacional  
da Qualidade®

Compromisso com a excelência

Policlínica Santa Clara - Maternidade Mário Totta - Ambulatório Central: Recepção H  
Prof. Annes Dias, 285 - CEP 90020-090 - Porto Alegre - RS  
Telefone: (51) 3214.8155 (Manhã) / 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585 - www.santacasa.org.br



**SANTA CASA**  
COMPLEXO HOSPITALAR  
Porto Alegre

## Centro de Doenças Trofoblásticas - CDT

- d) descrição dos procedimentos clínico-cirúrgicos** clínico: aplicação na veia de uma dose de actinomicina D, calculada em função do peso e altura da paciente, cerca de uma hora antes do procedimento cirúrgico.  
cirúrgico: limpeza do útero para esvaziamento molar pela técnica de vácuo-aspiração seguida de curetagem uterina.
- e) descrição dos insucessos** pelas características da doença, poderá haver necessidade de, posteriormente, ser realizada outra curetagem uterina, se houver ficado restos no útero em quantidade significativa; é possível também que a paciente necessite, no acompanhamento subsequente, ser submetida a tratamento com quimioterapia, se ocorrerem as complicações neoplásicas devido à mola.
- f) descrição de complicações no ato operatório** clínicas: vômitos, flebite por extravasamento do fármaco fora da veia, pequena perda de cabelo a médio prazo (3 a 4 semanas)  
cirúrgicas: risco de hemorragia, perfuração uterina, necessidade de transfusão sanguínea ou de modificação da técnica operatória durante a cirurgia.
- g) descrição da anestesia** anestesia geral
- h) destino do material aspirado e curetado** o material será enviado para o laboratório de Patologia da Santa Casa, devendo o resultado ficar pronto em cerca de 15 dias.
- i) acompanhamento assistencial e alternativos** Após o esvaziamento molar, o seguimento das pacientes consiste de consultas semanais com dosagens séricas de beta-hCG quantitativo, até a remissão da doença (3 resultados consecutivos com valores negativos: < 5 mUI/ml), seguido de revisões mensais por mais 6 a 12 meses, nos casos que não complicarem.  
Quando os níveis do hormônio ficarem ascendentes ou no mesmo nível, caracterizando a NTG pós-molar, a paciente deverá ser submetida à avaliação metastática para estadiamento da doença complicada e definir o tratamento adicional com quimioterapia. Nesses casos o seguimento será mais longo: semanal até a remissão da NTG; quinzenal por 3 meses; mensal por 6 meses; a cada 2 meses, por mais 6 meses; semestral por mais 4 anos e, nos casos metastáticos ou com diagnóstico histológico de coriocarcinoma, anual por tempo indefinido.

Nota: 1) as pacientes tratadas com quimioterapia estarão liberadas para engravidar



2002

Prêmio Nacional  
da Qualidade®

Compromisso com a excelência

Policlínica Santa Clara - Maternidade Mário Totta - Ambulatório Central: Recepção H  
Prof. Annes Dias, 285 - CEP 90020-090 - Porto Alegre - RS

Telefone: (51) 3214.8155 (Manhã) / 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585 - www.santacasa.org.br



**SANTA CASA**  
COMPLEXO HOSPITALAR  
Porto Alegre

## Centro de Doenças Trofoblásticas - CDT

novamente quando completarem 1 ano do final desse tratamento.

2) o seguimento proposto para controle pós-molar é o mesmo, independente do tipo de mola e do recebimento ou não da quimioterapia profilática.

**j) contato:** As pacientes poderão contatar com as médicas responsáveis pelo CDT através do fone 3214.8155, de Segunda a Sexta-feira, na parte da manhã, ou, em situações de urgência, procurar a emergência obstétrica da Santa Casa, a qualquer hora.

**k) voluntariedade:  
na aceitação e  
possibilidade de  
abandono sem  
restrições ou  
conseqüências**

Declaro que entendi as explicações fornecidas e confirmo a minha livre autorização para os procedimentos clínicos e cirúrgicos, que deverão ser realizados pela equipe do Centro Obstétrico da Maternidade "Mário Totta" no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Assinaturas:**

\_\_\_\_\_  
Médico:

\_\_\_\_\_  
Paciente:

\_\_\_\_\_  
Testemunha:

\_\_\_\_\_  
Testemunha:

**l) confidencialidade**

Será preservado o anonimato das pacientes participantes do estudo, quando da sua divulgação.

**m) revogação do  
consentimento  
pós-informado**

Revogo o consentimento prestado no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e afirmo que não desejo prosseguir no tratamento que me foi proposto, que dou por finalizado nesta data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Assinaturas:**

\_\_\_\_\_  
Médico:

\_\_\_\_\_  
Paciente:

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

2002



Prêmio Nacional  
da Qualidade®

Compromisso com a excelência

Policlínica Santa Clara - Maternidade Mário Totta - Ambulatório Central: Recepção H

Prof. Annes Dias, 285 - CEP 90020-090 - Porto Alegre - RS

Telefone: (51) 3214.8155 (Manhã) / 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585 - www.santacasa.org.br

## TERMO DE COMPROMISSO

Eu, Elza Maria Hartmann Uberti, abaixo assinado, comprometo-me a utilizar os dados dos prontuários de internação e dos protocolos de atendimento ambulatorial das pacientes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco, do Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, **preservando suas identificações, e apenas para as finalidades previstas no projeto de pesquisa do Doutorado**, que foi aprovado tanto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Porto Alegre, como pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

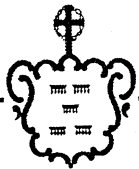
Porto Alegre, 11 de dezembro de 2006.



---

Dra. Elza M. H. Uberti  
*Médica responsável pelo CDT/ISCOMPA*





# Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585  
CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68  
Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

## PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer complementar nº 051/07

Protocolo nº 1484/06

**Título:** “Efeito de dose única de quimioterapia profilática com Actinomicina D no esvaziamento uterino de pacientes com Mola Hidatiforme de Alto-Risco para prevenção primária de Neoplasia Trofoblástica Gestacional pós-molar”.

**Pesquisador Responsável:** Elza Maria Hartmann Uberti

**Instituição onde se realizará** – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Data de Entrada:** 12/12/06

**II - Objetivos** – Avaliar a eficácia e a morbidade de dose única de Actinomicina D em pacientes com MH de Alto-Risco na prevenção primária da Neoplasia Trofoblástica Gestacional pós-molar.

### III - Sumário do Projeto

**Descrição e caracterização da amostra:** Análise retrospectiva observacional de estudo de coorte. Pacientes com MH que foram manejadas desde o esvaziamento uterino na Maternidade Mário Totta e acompanhadas pela equipe do Centro de Doenças Trofoblásticas até a alta do controle pós-molar. Estas pacientes foram atendidas consecutivamente, no período de março/96 a março/2006, de acordo com um protocolo pré-estabelecido.

**Critérios de Inclusão:** Pacientes que esvaziaram a MH na Maternidade Mário Totta da ISCMPA nas quais uma hipótese diagnóstica da DTG foi levantada pré-esvaziamento uterino através de ultrasonografia. Essas pacientes foram atendidas pela equipe do CDT antes do esvaziamento uterino e avaliadas quanto ao risco de desenvolvimento pós-molar e, nos casos de Alto-Risco, após obtenção de consentimento pós informação, receberam dose única de Act-D antes da vácuo-aspiração. Em todos os casos deverá ter havido confirmação anátomo-patológica do diagnóstico de MH completa.

**Critérios de exclusão:** Pacientes com MH de Alto-Risco que apresentavam desde o início diagnóstico de NTG metastática, que abandonaram o seguimento antes da remissão da doença, impossibilitando a análise do desfecho e as que tiveram seguimento pós-molar realizado fora do CDT, aos cuidados de seus médicos assistentes.

**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

### IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica no presente estudo.



# Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585  
CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68  
Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

- Análise de riscos e benefícios – Adequada
- Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo – Adequado
- Informação adequada quanto ao financiamento – Adequada.
- Outros centros no caso de estudos multicêntricos – O estudo será desenvolvido somente na Santa Casa.

V -Parecer – “Após reavaliação das alterações acima descritas, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

VI -Data da Reunião: 02/01/2007.

VII – Data da Reavaliação: 03/04/2007.

**“Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Aprovados”.**

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar a este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior a 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 03 de Abril de 2007.

Dr. Cláudio Teloken  
Coordenador do CEP/ISCMPA

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

**Título do Projeto:** Efeito de dose única de quimioterapia profilática com actinomicina D no esvaziamento uterino de pacientes com mola hidatiforme de alto-risco para prevenção primária de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar.

**Pesquisador Responsável** Helena Schmid

**PARECER N°** 209/06

**Data da Versão** 25/03/2007

**Cadastro** 209/06

**Data do Parecer** 10/04/2007

**Grupo e Área Temática** Classificação utilizada pela CONEP

### Objetivos do Projeto

#### Geral:

Avaliar a eficácia e a morbidade de dose única de Actinomicina D (Act-D) em pacientes com Molas Hidatiformes (MH) de alto risco na prevenção primária de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) pós-molar;

#### Específicos:

- 1) Comparar, quanto à frequência de desenvolvimento de NTG pós-molar, pacientes com MH completa de alto risco, que receberam uma dose de Act-D, por via EV, pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às pacientes com as mesmas características mas que não receberam a quimioterapia profilática (Qt-P);
- 2) Comparar a mobilidade da NTG pós-molar nas pacientes que receberam a dose única da Act-D pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às que não receberam a medicação;
- 3) Comparar a ocorrência de eventos adversos entre pacientes com MH completa de alto risco, que receberam uma dose de Act-D, por via EV, pouco antes do esvaziamento uterino, em relação às pacientes com as mesmas características mas que não receberam a Qt-P;
- 4) Determinar se essa Qt-P, no esvaziamento uterino das pacientes com MH completa de alto-risco, reduz a frequência de desenvolvimento de NTG pós-molar;
- 5) Determinar se a Qt-P interferiu na adesão ao seguimento proposto para o controle pós-molar nos dois grupos de pacientes com MH de alto-risco;
- 6) Estabelecer o desempenho reprodutivo após a alta do acompanhamento pós-molar nos dois grupos com MH de alto-risco.

### Sumário do Projeto

**Justificativa:** No presente estudo os autores pretendem dar continuidade na avaliação da terapêutica de NTG pós-molar com dose única da Act-D no momento do esvaziamento uterino, verificando a frequência e a morbidade da NTG, em todas as pacientes com MH completa de alto -risco atendidas no Centro de doenças trofoblásticas da Santa Casa de Porto Alegre, no período de março/96 a março/06.

**Hipótese:** A terapêutica empregada reduz o risco de desenvolvimento de NTG pós-molar, sem a ocorrência de eventos adversos importantes, sem interferir na adesão ao seguimento e sem interferir no desempenho reprodutivo posterior

**Delineamento:** estudo coorte retrospectivo observacional.

**Logística:** Serão analisados todos prontuários de 150 pacientes (poder 80%,  $p < 0,05$ ) com MH de alto-risco, que foram manejadas desde o esvaziamento uterino na Maternidade Mário Totta da HSCPA e acompanhadas pela equipe do Centro de Doenças Trofoblástica até a alta do



controle pós-molar, atendidas entre março/09 a março/06, e que preencherem os critérios de inclusão pré-estabelecidos. As pacientes serão divididas em dois grupos:

(a) grupo caso: pacientes com hipótese diagnóstica de DTG, atendidas antes do esvaziamento e avaliadas quanto ao risco de desenvolvimento de NTG pós-molar, com alto risco e que receberam, mediante consentimento livre e esclarecido, dose única de actinomicina D, (1,25mg/m<sup>2</sup>), cerca de 1 hora antes da vácuo-aspiração do conteúdo uterino, como quimioterapia profilática;

(b) grupo controle: que não receberam actinomicina D ( Controle Histórico: acompanhadas entre abril/87 e fevereiro/96), e Grupo Contemporâneo: acompanhadas a partir de março de 2006, sem avaliação da equipe por situação de urgência ou que tenham se recusado em receber a quimioterapia profilática).

Variáveis:

- 1) As complicações no grupo submetido à quimioterapia de profilaxia e no grupo que não recebeu, que serão avaliados quanto ao risco relativo (RR) e comparados;
- 2) Os dados referentes à morbidade da NTG pós-molar (volume de massa tumoral, número de séries de tratamento com quimioterapia até atingir a remissão da neoplasia, necessidade de mudança de quimioterápico devido à resistência ao fármaco, frequência de procedimentos cirúrgicos adicionais, de recidiva de neoplasia).

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Será realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas da HSCMPA e na Maternidade Mário Totta, Ambulatório de Quimioterapia do Hospital Santa Rita.

No formulário de encaminhamento, falta o carimbo com a identificação do responsável pelo Ambulatório de Quimioterapia do Hospital Santa Rita.

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Sugere-se reduzir o número de abreviaturas.

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Avaliação dos dados	Adequada - qualitativa
Privacidade e confidencialidade	Comentário
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Não

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	mar/07

Data de término prevista	dez/08
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

**Recomendação**

**Aprovar**

Comentários Gerais sobre o Projeto

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)