

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ELISE NARA SANFELICE

**ANÁLISE DE SOBREVIDA E TAXAS DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO  
SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO COMPLEXO HC-UFPR**

CURITIBA

2016

ELISE NARA SANFELICE

**ANÁLISE DE SOBREVIDA E TAXAS DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO  
SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO COMPLEXO HC-UFPR**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto.

CURITIBA

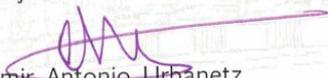
2016



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
= MESTRADO e DOUTORADO =

## PARECER

Aos vinte e nove dias do mês de julho do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dr. Almir Antonio Urbanetz** (Depto. da Tocoginecologia), **Dr. Vinicius Milani Budel** (Depto. Da Tocoginecologia) e **Dr. José Zanis Neto** - orientador (Depto. Da Clínica Médica - UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **ELISE NARA SANFELICE**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E TAXAS DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HC-UFPR". A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das argüições, publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, cumpridas nas exigências previstas nas normas do regimento da pós-graduação.

  
Dr. Almir Antonio Urbanetz

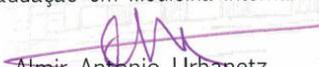
  
Dr. Vinicius Milani Budel

  
Dr. José Zanís Neto

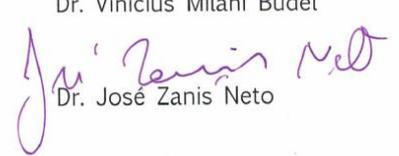


Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da Resolução da UFPR-Resolução nº 65/09 - CEPE

Aos vinte e nove dias do mês de julho do ano de dois mil e dezesseis, às oito horas e trinta minutos, no Auditório do Departamento de Clínica Médica no 11º andar do Prédio Central do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão de Mestrado da ELISE NARA SANFELICE, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, intitulada: "ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO E TAXAS DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HC-UFPR". A sessão foi aberta pelo Professor Dr. José Zanis Neto, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e da aluna. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. Almir Antonio Urbanetz (Depto. da Tocoginecologia), Dr. Vinicius Milani Budel (Depto. da Tocoginecologia) e Dr. José Zanis Neto - orientador (Depto. da Clínica Médica - UFPR). A aluna dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para argüir, com igual tempo concedido a aluna para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos com lavratura do Parecer Conjunto, que considerou o trabalho **aprovado** sem modificações substanciais na forma e conteúdo, porem com as devidas inclusões sugeridas no decurso das arguições, o qual deve ter sua publicação de artigo em revista técnico-científica, com corpo editorial nos meios de divulgação conveniente, e para que tudo constasse na forma do que se legalmente institui, foi a presente ata lavrada por Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

  
Dr. Almir Antonio Urbanetz

  
Dr. Vinicius Milani Budel

  
Dr. José Zanis Neto

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Zanis Neto, agradeço pelos ensinamentos e por me inspirar a escolher a Oncologia nos tempos da graduação.

Ao meu grande mestre na oncologia e na escola da vida, Dr. Sérgio Padilha, agradeço pela orientação, ensinamentos, acompanhamento, paciência e amizade.

Ao Prof. Dr. Bruno Grillo, agradeço pela enorme colaboração, experiência e conhecimento.

Ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, agradeço pela compreensão nos momentos difíceis.

Aos professores Dr. Almir Antonio Urbanetz e Dr. Vinicius Milani Budel, agradeço pelas colaborações e considerações finais.

**“Seu trabalho vai preencher boa parte da sua vida e a única maneira de ser verdadeiramente satisfeito é fazer o que acredita ser um ótimo trabalho. E a única maneira de fazer um ótimo trabalho é amar o que você faz.”**

**Steve Jobs**

## RESUMO

Doenças Trofoblásticas Gestacionais são um grupo heterogêneo de doenças raras que apresentam uma proliferação atípica do epitélio trofoblástico placentário. Este processo proliferativo tem potencial para tornar-se uma neoplasia invasiva, conhecida como Neoplasia Trofoblástica Gestacional. O HC-UFPR é um centro de referência em tratamento e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de Mola Hidatiforme. O objetivo principal deste trabalho foi determinar a Sobrevida Global das pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional atendidas neste hospital, no período de Janeiro de 1998 a Janeiro de 2014. Os objetivos secundários foram: avaliar a taxa de pacientes com doença persistente após evacuação molar na população de pacientes com diagnóstico de mola hidatiforme, taxas de resposta aos tratamentos quimioterápicos instituídos, sobrevida livre de progressão e fatores de risco para resistência à quimioterapia de primeira linha nesta amostra de pacientes. 374 pacientes foram identificadas com diagnóstico de Mola Hidatiforme e, destas, 79 pacientes receberam tratamento quimioterápico por apresentarem doença persistente após curetagem evacuadora. A taxa de persistência foi de 21%. Ocorreu apenas um óbito no período, sendo que a sobrevida global foi de 98,7%. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 39 meses. As taxas de resposta aos tratamentos quimioterápicos instituídos foram satisfatórias e os desfechos, nesta população, foram muito favoráveis.

Palavras-chave: Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Quimioterapia. Sobrevida. Taxas de Resposta.

## ABSTRACT

Gestational Trophoblastic Diseases are a heterogeneous group of rare diseases that show an atypical proliferation of trophoblastic placental epithelium. This proliferative process has the potential to become an invasive cancer, known as Gestational Trophoblastic Neoplasia. The HC-UFPR is a reference center for treatment and monitoring of patients with hydatidiform mole. The main objective of this study was to determine the overall survival of patients diagnosed with Gestational Trophoblastic Neoplasm attended at this hospital, from January 1998 to January 2014. The secondary objectives were to evaluate the rate of patients with persistent disease after molar evacuation in the population of patients with hydatidiform mole, response rates with the established chemotherapy treatments, progression-free survival and risk factors for resistance to first-line chemotherapy in this patient sample. 374 patients were diagnosed with hydatidiform mole, and of these, 79 patients received chemotherapy for presenting persistent disease after curettage. The persistence rate was 21%. There was only one death in the period, and the overall survival rate was 98.7%. The median progression-free survival was 39 months. Response rates to established chemotherapy treatments were satisfactory and outcomes in this population were very favorable.

Keywords: Gestational trophoblastic Neoplasm. Chemotherapy. Survival. Response rates.

## LISTA DE SIGLAS

Beta-HCG – subunidade Beta da Gonadotrofina Coriônica Humana

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DTG - Doença Trofoblástica Gestacional

EC – Estadiamento Clínico

EMA-CO – Esquema de poliquimioterapia

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HC-UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

HELLP - síndrome laboratorial definida por três sinais cujas iniciais dos termos em língua inglesa formam HELLP: Hemólise, do inglês: *Hemolytic anemia*; Enzimas hepáticas elevadas, do inglês: *Elevated Liver enzymes*; Baixa contagem de plaquetas, do inglês: *Low Platelet count*

MAC – Esquema de Poliquimioterapia

NTG - Neoplasia Trofoblástica Gestacional

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 - REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
<b>3 - OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>4 - MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO .....	22
4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA E REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS .....	22
4.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS .....	23
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	24
4.5 RISCOS E BENEFÍCIOS COM A REALIZAÇÃO DA PESQUISA .....	25
<b>5 - RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
5.1 TAMANHO DA AMOSTRA .....	26
5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	26
5.3 DESFECHOS .....	31
5.4 ANÁLISES DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO .....	34
5.5 FATORES DE RISCO .....	36
<b>6 - DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>7- CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>7 - REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>

## 1- INTRODUÇÃO

Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTGs) compreendem um grupo heterogêneo de doenças raras, sendo que sua característica fundamental é apresentar uma proliferação atípica do epitélio trofoblástico placentário. Este processo proliferativo tem potencial para tornar-se uma neoplasia invasiva.

O Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná é um centro de referência em tratamento e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de Mola Hidatiforme, possuindo um ambulatório exclusivo para o tratamento de tal patologia, no Departamento de Obstetrícia. As pacientes com doença persistente após evacuação molar apresentam diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) e são encaminhadas ao ambulatório de Oncologia Clínica, para tratamento quimioterápico e acompanhamento.

Este trabalho tem como objetivo avaliar os desfechos das pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas com quimioterapia neste hospital.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTGs) compreendem um grupo heterogêneo de doenças raras que se originam de uma fertilização anormal, gerando uma proliferação atípica do epitélio trofoblástico placentário. A patogênese das Doenças Trofoblásticas Gestacionais é única, uma vez que as lesões maternas são originárias de tecido fetal e não materno<sup>1</sup>. O processo proliferativo resultante tem potencial para tornar-se uma neoplasia invasiva.

O grupo das Doenças Trofoblásticas Gestacionais é composto por diversas patologias com histologias distintas, variando desde lesões não neoplásicas, lesões neoplásicas benignas com potencial maligno e lesões malignas. O subgrupo das lesões benignas e não neoplásicas é composto pelas seguintes patologias: sítio placentário exagerado e nódulo do sítio placentário. Já o subgrupo das lesões neoplásicas benignas é composto pelas molas hidatiformes: mola hidatiforme completa e mola hidatiforme parcial. Por fim, o subgrupo das lesões malignas é conhecido como o grupo das Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais, sendo formado por um grupo de tumores malignos, com potencial para invasão local e metástases. As doenças que compõem este subgrupo são: mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide. No caso das Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais, a patologia pode ocorrer após uma mola hidatiforme ou após uma gestação não molar. Aproximadamente 50% dos casos de Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais originam-se de uma gestação molar, 25% de abortos ou gestações tubárias e 25% de gestações a termo ou pré-termo normais<sup>2</sup>.

Os tipos mais comuns de Doenças Trofoblásticas Gestacionais são: mola hidatiforme (parcial ou completa), mola invasora e coriocarcinoma. O diagnóstico de uma Neoplasia Trofoblástica Gestacional é mais comum após uma gestação molar (mola hidatiforme), mas pode ocorrer após qualquer tipo de gestação.

A mola hidatiforme foi inicialmente descrita por Hipócrates por volta de 400 a.C., como uma hidropsia do útero, ou seja, um acúmulo de líquidos no útero. Desde então, é um assunto de interesse clínico. A mola hidatiforme é

também conhecida como gestação molar ou apenas mola. Esta patologia representa 80% dos casos de Doenças Trofoblásticas Gestacionais.

A incidência da mola hidatiforme varia nas diferentes regiões do mundo. A América do Norte e Europa reportam baixas taxas de incidência de gestação molar, variando de 66-121 casos por 100.000 gestações. Já a América Latina e Ásia registram altas taxas de incidência, chegando a 1.299 casos por 100.000 gestações em alguns locais<sup>3-5</sup>.

Os principais fatores de risco para uma gestação molar são: extremos de idade materna (menor de 15 anos de idade ou maior de 35 anos) e história prévia de mola<sup>6-7</sup>. História prévia de aborto também parece ser um fator de risco para gestação molar no futuro<sup>8</sup>.

A gestação molar é resultado de uma fertilização anormal, apresentando um excesso de cromossomos paternos. Os genes paternos têm maior controle no crescimento placentário, enquanto os genes maternos têm maior controle no crescimento fetal. Portanto, um excesso de cromossomos paternos gera um crescimento anormal e exagerado dos tecidos placentários.

As gestações molares são subdivididas em dois tipos: molas completas e molas parciais. Estas diferem quanto ao cariótipo e aspectos histológicos. As molas completas são diplóides e contém apenas material genético paterno, sendo, na maioria dos casos, resultado da fertilização de um óvulo vazio<sup>9</sup>. Neste caso, o óvulo sofre a perda do material genético materno do ovócito e, então, é fertilizado por um espermatozoide que duplica seus cromossomos. Outra possibilidade é a fertilização deste óvulo vazio por dois espermatozoides. Já as molas parciais são triploides e geralmente resultam da fertilização de um óvulo saudável por dois espermatozoides. Portanto, apresentam uma triploidia com relação 2:1 de DNA paterno para DNA materno. As molas parciais podem apresentar tecido fetal.

Histologicamente, as molas hidatiformes são caracterizadas por uma proliferação exacerbada do trofoblasto viloso associada com aumento hidrópico dos vilos coriônicos. As molas completas apresentam vilos coriônicos difusamente hidróticos cercados por um trofoblasto hiperplásico e atípico. Já as molas parciais geralmente apresentam vilos coriônicos de aspecto normal, com alterações hidróticas focais e menos proeminentes. Outra grande diferença dos dois subtipos de gestação molar é que a mola parcial pode

apresentar conteúdo fetal na avaliação histológica. Berkowitz et al. (1985) demonstrou que, devido à presença de conteúdo fetal e até batimento cardíaco fetal, 91% dos casos de mola parcial eram diagnosticados clinicamente como um aborto antes da evacuação uterina. O diagnóstico da mola parcial geralmente só é considerado após a avaliação histológica do material curetado<sup>10</sup>.

Na análise imunohistoquímica, conforme publicado por Castrillon et al. (2001), a coloração da proteína p57 é ausente nas molas completas e presente nas molas parciais. Isto ocorre por tratar-se de uma proteína expressa apenas por cromossomos maternos, ausentes na mola completa<sup>11</sup>.

Em relação aos sinais e sintomas, classicamente, mulheres com gestação molar apresentam quadro de atraso menstrual, teste de gravidez positivo e sinais e sintomas condizentes com uma gestação inicial. Além disso, podem apresentar sintomas de complicações de uma gestação inicial, como sangramento, dor pélvica e hiperêmese gravídica. Antes da década de 80, quando o uso da ecografia não era rotineiro, as molas eram diagnosticadas mais tardiamente, podendo apresentar sintomas de hipertireoidismo e pré-eclampsia. Atualmente, as molas são geralmente diagnosticadas no primeiro trimestre da gestação, já no primeiro ultrassom obstétrico. Dessa forma, sintomas de doença mais tardia são menos frequentes<sup>12,49</sup>. Os sintomas observados com maior frequência são: sangramento vaginal, dor pélvica, aumento do volume uterino e hiperêmese gravídica<sup>12</sup>.

As Doenças Trofoblásticas Gestacionais apresentam a característica de secretar a subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG). Os valores da dosagem do beta-HCG quantitativo geralmente são mais altos em mulheres com gestação molar quando comparados à gestação normal, gestação ectópica ou aborto, na mesma idade gestacional.

No exame de ecografia pélvica, o tamanho uterino pode encontrar-se aumentado para a idade gestacional. Este achado é menos comum nos dias atuais, pois o diagnóstico tem sido mais precoce<sup>12</sup>. Além disso, pode ocorrer formação de cistos teca-luteínicos, resultado dos altos níveis de beta-HCG circulante<sup>13</sup>. O diagnóstico por ecografia apresenta maior acurácia em casos de mola completa, já que a mola parcial pode apresentar feto e ser confundida com aborto<sup>14</sup>.

O tratamento da gestação molar é evacuação uterina, através de curetagem evacuadora, após ter sido afastada a presença de feto viável. O material deve ser enviado para análise histológica, e o diagnóstico de certeza de gestação molar será com esta análise antamo-patológica.

Após a evacuação de uma gestação molar, os níveis de beta-HCG devem ser monitorizados em série, semanalmente, até que os níveis sejam indetectáveis. Após a negatificação do exame, por três semanas consecutivas, a paciente deverá realizar a dosagem mensalmente, por mais seis meses<sup>15</sup>. Durante este acompanhamento, as pacientes devem usar métodos contraceptivos. Uma nova gestação neste período irá atrapalhar o acompanhamento, devido presença de beta-HCG circulante pela gravidez.

De acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)<sup>15</sup>, deve-se suspeitar de Neoplasia Trofoblástica Gestacional nos seguintes casos: platô do beta-HCG (queda menor de 10% em 4 dosagens consecutivas em um período de 3 semanas), aumento do beta-HCG (aumento maior do que 10% em 3 dosagens consecutivas em um período de 2 semanas) ou beta-HCG detectável após 6 meses da curetagem<sup>15</sup>.

Após a evacuação uterina, a doença pode persistir em aproximadamente 20% dos casos, sendo mais comum a persistência nos casos de mola completa. Seckl et al. (2000) descreveu que apenas 0,5% das molas parciais persistiram na forma de mola invasora<sup>16</sup>. Outras séries de casos descrevem taxas de persistência de 1-5% nos casos de mola parcial. Esses valores chegam a 15-20% nos casos de mola completa<sup>1,17</sup>. Nestes casos, a doença persistente é definida como Neoplasia Trofoblástica Gestacional, podendo tratar-se de mola invasora (na maioria dos casos) ou coriocarcinoma. A mola invasora difere das molas hidatiformes pela presença de invasão do miométrio, histologicamente.

Os principais fatores de risco para doença persistente são: idade avançada, beta-HCG inicial acima de 100.000mUI/ml, história prévia de Doença Trofoblástica Gestacional, útero muito aumentado para a idade gestacional e presença de cistos tecaluteínicos nos ovários<sup>18</sup>.

No caso da persistência da Doença Trofoblástica Gestacional após a evacuação de uma gestação molar, em 75% dos casos isto ocorrerá pela

presença de uma mola invasora e, em 25% dos casos, pela presença de um coriocarcinoma. Como o tratamento destas duas condições é o mesmo, geralmente não haverá diferenciação histopatológica, ou seja, não é necessário uma biopsia.

Já nos casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional após gestação normal, gestação ectópica ou aborto, a patologia mais comum é o coriocarcinoma<sup>16-18</sup>.

Histologicamente, a mola invasora é caracterizada pela presença de vilosidades hidrópicas com proliferação trofoblástica atípica invadindo o miométrio e ocorre sempre após uma gestação molar (completa ou parcial). Esta lesão difere do coriocarcinoma pela presença de vilos hidrópicos, além da proliferação do trofoblasto. O coriocarcinoma é caracterizado pela proliferação atípica do tecido trofoblástico, mas ausência de vilosidades coriônicas. Além disso, o coriocarcinoma apresenta extensa necrose, hemorragia e invasão vascular. Pode originar-se de qualquer tipo de gestação (gestação molar, gestação normal ou aborto). Já os outros subtipos histológicos, tumor do sítio trofoblástico placentário e tumor trofoblástico epitelióide, são raros.

Como o tratamento da mola invasora e do coriocarcinoma é o mesmo, não é necessário diagnóstico histológico da Neoplasia Trofoblástica Gestacional para o início da quimioterapia.

Anteriormente ao desenvolvimento de quimioterapias efetivas para as Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais, as pacientes com doença localizada eram tratadas com histerectomia, mas a doença metastática era fatal. Atualmente, em contraste com outras neoplasias malignas, as Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais são curáveis em 85-100% dos casos, até mesmo na presença de doença avançada e metástases<sup>46</sup>. Na maioria dos casos, a histerectomia não é mais indicada devido às altas taxas de resposta aos esquemas quimioterápicos. Portanto, a fertilidade das pacientes pode ser preservada.

Os principais sinais e sintomas das Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais são semelhantes aos sinais e sintomas da gestação molar: sangramento vaginal, útero aumentado de volume, dor pélvica, anemia, presença de cistos tecaluteínicos nos exames de imagem, hiperêmese gravídica, hipertireoidismo, pré-eclampsia, perda vaginal de vesículas

hidrópicas e ruptura uterina. Os casos de hiperêmese gravídica, hipertireoidismo, cistos tecaluteínicos e pré-eclampsia ocorrem devido os altíssimos níveis de beta-HCG. Em casos de doença metastática, as pacientes podem apresentar, a depender do sítio de metástase: sintomas respiratórios (tosse, dor torácica, hemoptise), sinais de sangramento do trato gastrointestinal e urinário, dor em hipocôndrio direito se doença hepática, e sangramento intracerebral.

As metástases das Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais ocorrem pela via hematogênica. O sítio mais comum de metástases é o pulmão, que está envolvido em 80% das pacientes com doença metastática. Metástases vaginais ocorrem em 30% das pacientes e podem causar sangramentos e infecções. Metástases cerebrais e hepáticas são menos comuns, ocorrendo em 10% dos casos<sup>19</sup>. Metástases em trato gastrointestinal e trato geniturinário são raras.

O crescimento rápido do tumor, disseminação hematogênica veloz e alto risco de sangramento dos sítios tumorais faz deste tumor uma emergência médica. O início do tratamento quimioterápico deve ser o mais rápido o possível. Não é necessário biópsia para o início do tratamento, já que o diagnóstico é clínico. Devido o alto risco de hemorragia, devem ser evitadas biópsias de implantes metastáticos, principalmente em vagina e fígado.

O diagnóstico geralmente ocorre após uma gestação molar, através dos critérios da FIGO de acompanhamento dos valores do beta-HCG após a evacuação uterina, conforme explicado acima. O diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional também pode ocorrer através da visualização de infiltração de miométrio nos casos de mola hidatiforme, já na ecografia inicial, ou presença de metástases desde o diagnóstico da gestação molar, não sendo necessário acompanhar os valores de beta-HCG nestes casos<sup>15</sup>. Nos casos de ausência de gestação molar prévia, a neoplasia pode ocorrer até vários meses após a última gestação. Nestes casos, o diagnóstico será pela presença de beta-HCG positivo, na ausência de outras causas para isto. Mesmo nestes casos, não é indicada realização de biópsia pelo risco de sangramento.

Após o diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional, as pacientes devem ser avaliadas quanto ao volume tumoral. Devem ser realizados exames de estadiamento, com realização de imagem da pelve para

avaliação da vagina e imagem do tórax, pois são os sítios mais frequentes de metástases. Portanto, uma ecografia pélvica e uma radiografia de tórax devem ser realizadas, podendo ser substituídas por tomografias ou PET-CT. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda apenas a radiografia de tórax e ecografia pélvica, pois a presença de nódulos milimétricos pulmonares visualizados em tomografias não parece mudar o prognóstico<sup>20-21</sup>. No caso de presença de metástases nestes sítios, as pacientes devem ser submetidas aos exames de imagem do cérebro e fígado (tomografias ou ressonância). Também devem ser obtidos exames laboratoriais: dosagem do beta-HCG pré-tratamento, hemograma, exames de função renal e hepática para avaliar a tolerabilidade à quimioterapia.

A doença é estadiada conforme critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), em Estádios I a IV<sup>22</sup>:

I: doença confinada ao útero

II: presença de metástase vaginal ou pélvica

III: presença de metástase pulmonar

IV: presença de metástases em outros órgãos além dos pulmões, pelve ou vagina (cérebro, fígado, rins, etc.).

Além disso, a doença é classificada por um sistema de escore prognóstico chamado *Prognostic Scoring Index*, para predizer quais pacientes apresentarão resposta pobre à quimioterapia com agente único, conforme podemos observar no Quadro 1. Este escore de risco é baseado nas seguintes variáveis: idade, antecedente gravídico, intervalo da última gestação, valores do beta-HCG pré-tratamento, tamanho do maior tumor (incluindo útero), sítios de metástases, número de metástases e tratamento quimioterápico prévio<sup>23-27,52</sup>.

QUADRO 1- PROGNOSTIC SCORING INDEX

Fatores Prognósticos	0	1	2	3
Idade	<40	≥40		
Antecedente Gravidico	Mola	Aborto	Gestação a Termo	
Intervalo (meses)	<4	4-6	7-12	>12
Maior tumor	<3cm	3-5cm	≥5cm	
Sítio de Metástases	Pulmão	Baço, rim	Gatrointestinal	Cérebro, Fígado
Número de Sítios de Metástases		1 a 4	5 a 8	>8
Falha a quimioterapia prévia			Um agente	Dois ou mais agentes
Beta-HCG pré-tratamento	<1.000 mUI/ml	1.000-10.000 mUI/ml	10.000-100.000 mUI/ml	≥100.000 mUI/ml

Fonte: Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009; 112:654.

Pacientes com escore menor do que 7 (sete) são classificadas como de baixo risco e candidatas a quimioterapia com agente único. Já pacientes com escore igual ou maior do que 7 (sete) são consideradas de alto risco e candidatas a esquema de quimioterapias combinadas<sup>28-31</sup>.

Nos casos de tumor do sítio trofoblástico placentário e tumor trofoblástico epitelióide, o sistema de escore de risco não é utilizado e o tumor é apenas classificado conforme o Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

O tratamento das neoplasias trofoblásticas gestacionais mais comuns é composto por quimioterapia, sendo que a escolha do regime terapêutico deve ser realizada conforme o estadiamento, estratificação de risco e tratamentos prévios. Já nos casos mais raros de tumor de sítio trofoblástico placentário e tumor trofoblástico epitelióide, o tratamento principal é cirúrgico, pois são tumores naturalmente resistentes à quimioterapia.

O tratamento da doença de baixo risco pode ser realizado com agente único, sendo que os agentes mais utilizados são: metotrexate e dactinomicina<sup>32-33</sup>.

Não existe consenso universal em relação à melhor dose de metotrexate a ser utilizada. O regime mais utilizado no Complexo Hospital de

Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Complexo HC-UFPR) é: metotrexate 1mg/kg intramuscular por quatro doses em dias alternados (D1, D3, D5, D7) com ácido folínico 0,1mg/kg 24 horas após o metotrexato (D2, D4, D6, D8). Uma particularidade do serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR é que as pacientes recebem apenas o D1 de tratamento no ambulatório e levam as demais injeções de metotrexate para aplicar em casa ou na Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua casa, nos D3, D5 e D7. Além disso, o resgate com o ácido folínico é realizado por via oral. Na maioria dos outros serviços de Oncologia, o tratamento é realizado em ambiente hospitalar e o resgate com ácido folínico é feito por via intramuscular<sup>34-35</sup>. O tratamento deve ser mantido por pelo menos três ciclos após a negativação do beta-HCG. Este regime é fácil de administrar e bem tolerado, e está associado a taxas de remissão de 90% em pacientes com doença estágio I e 70% em pacientes com doença estádios II e III de baixo risco<sup>33-37</sup>.

A dactinomocina pode ser utilizada na dose de 1,25mg/m<sup>2</sup>, endovenosa, a cada 2 semanas, por até três ciclos após a negativação do beta-HCG. Entretanto, apresenta maior toxicidade em relação ao metotrexate, como maiores taxas de vômitos, alopecia e reações infusionais locais<sup>38</sup>. Estudos mostram taxas de resposta de 78% em doença localizada e 67% em doença metastática<sup>39-40</sup>. No serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR, este regime é utilizado como terapia de segunda-linha em pacientes refratárias ao metotrexate.

Esquemas de quimioterapias combinadas são utilizados nos casos de doença com escore de alto risco e doença resistente à quimioterapia inicial. O esquema terapêutico de escolha no Serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR é o regime EMA-CO, que consiste de: etoposide 100mg/m<sup>2</sup> endovenoso nos dias 1 e 2; metotrexate 100mg/m<sup>2</sup> endovenoso, em infusão rápida, seguido de 200mg/m<sup>2</sup> em infusão de 12 horas no dia 1; dactinomicina 0,5mg endovenosa nos dias 1 e 2; ácido folínico 15mg via oral a cada 12 horas, por 4 doses, iniciado 24 horas após o início do metotrexate; ciclofosfamida 66mg/m<sup>2</sup> endovenosa no dia 8 e vincristina 1,0mg/m<sup>2</sup> endovenosa no dia 8. Este regime é repetido a cada 14 dias até a remissão, com beta-HCG negativo, e geralmente continuado por mais três ciclos adicionais após o exame negativo. As taxas de resposta deste regime são de aproximadamente 78%, com

sobrevida global em 5 anos de até 94% em pacientes com doença de alto risco ou refratárias à quimioterapia prévia<sup>41-44</sup>.

Outro regime menos utilizado é o esquema MAC, que combina os seguintes quimioterápicos: Metotrexate, dactinomicina e clorambucila. Este regime foi muito utilizado na década de 70, mas atualmente é pouco utilizado.

Tratamento cirúrgico, com histerectomia, pode ser indicado em pacientes que já tenham a prole completa, mas não é realizado de rotina em nosso serviço.

Após remissão da doença, dosagens de beta-HCG devem ser realizadas mensalmente por pelo menos um ano. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros 18 meses após o término do tratamento<sup>45</sup>. Dessa forma, no serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR, realizamos seguimento de pelo menos três anos nas pacientes tratadas. No primeiro ano de acompanhamento, as pacientes são recomendadas a não engravidar, utilizando métodos de barreira e anticoncepcionais orais.

### 3-OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é determinar a sobrevida global de pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas com quimioterapia no ambulatório de Oncologia Clínica do Complexo HC-UFPR, no período de janeiro de 1998 a janeiro de 2014.

Além disso, os objetivos secundários são:

- a) avaliar a taxa de persistência de doença após evacuação molar nas pacientes com diagnóstico de mola hidatiforme acompanhadas no ambulatório de Doenças Trofoblásticas Gestacionais do Departamento de Obstetrícia do Complexo HC-UFPR no período;
- b) determinar a sobrevida livre de progressão em pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional submetidas à quimioterapia neste hospital;
- c) calcular as taxas de resposta completa com quimioterapia de primeira, segunda e terceira linha e
- d) determinar as variáveis que foram fatores prognósticos para resistência à quimioterapia de primeira linha.

## 4-MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, com avaliação de documentação indireta (prontuário clínico), em amostra intencional não probabilística. Foram analisados os casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratados no ambulatório de Oncologia Clínica do Complexo HC-UFPR no período de Janeiro de 1998 a Janeiro de 2014.

### 4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA E REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS

Foi realizada uma busca direta nos registros do Ambulatório de Doenças Trofoblásticas Gestacionais do Departamento de Obstetrícia do Complexo HC-UFPR, identificando-se casos de doença persistente após evacuação molar, as quais foram encaminhadas ao Serviço de Oncologia Clínica deste hospital para tratamento quimioterápico.

Os prontuários clínicos foram revisados retrospectivamente para determinar as características demográficas, clínicas e laboratoriais de cada paciente.

Foram selecionadas para análise retrospectiva as pacientes que apresentavam:

- Critérios para diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional após evacuação molar: platô do beta-HCG (queda menor de 10% por pelo menos 4 medidas em 3 semanas), aumento do beta-HCG (aumento maior de 10% em 3 medidas em 2 semanas), persistência de beta-HCG detectável após 6 meses da curetagem, e/ou

- Ecografia pélvica sugestiva de mola invasora (presença de invasão de miométrio), ou

- Diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional após aborto ou gestação.

Todas as pacientes apresentavam prontuário clínico com consultas no Ambulatório de Oncologia Clínica do Complexo HC-UFPR (Ambulatório

584). Foram selecionadas para análise estatística apenas as pacientes que receberam tratamento quimioterápico no período analisado pelo estudo.

Foram excluídas da análise as pacientes cujo diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional não foi confirmado na reavaliação, pacientes que fizeram o tratamento quimioterápico em outro serviço e pacientes que não receberam tratamento quimioterápico.

#### 4.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Os prontuários das pacientes selecionadas foram revisados retrospectivamente em busca das características demográficas, dados clínicos da doença e desfecho. A pesquisa foi feita com uso de um formulário que avaliou a idade, o histórico gestacional, os sintomas iniciais (tempo de amenorréia, sangramento vaginal, aumento uterino, dor abdominal, anemia, hiperêmese gravídica, hipertireoidismo, pré-eclampsia, perda vaginal de vesículas hidrópicas), a dosagem do beta-HCG inicial e sua evolução, o tratamento quimioterápico instituído e a resposta ao tratamento. Além disso, foi analisado o tempo, em meses, de resposta a cada linha de tratamento quimioterápico instituído.

Os dados demográficos das pacientes selecionadas foram tabulados com auxílio de uma planilha Excel, contendo: nome; número do prontuário; idade; histórico gestacional; tipagem sanguínea; data do diagnóstico; data da primeira consulta; sintomas clínicos; laudo da ecografia pélvica inicial; dosagem do beta-HCG inicial; data do esvaziamento molar; evolução do beta-HCG após o esvaziamento molar; sítios acometidos; número de sítios acometidos; estadiamento clínico; grupo de risco; esquema quimioterápico utilizado na primeira linha de tratamento; data do início e término da quimioterapia; número de ciclos realizados na primeira linha de tratamento; desfecho; tempo de sobrevida livre de progressão em meses; esquema quimioterápico utilizado na segunda linha de tratamento nos casos de progressão de doença; número de ciclos realizados na segunda linha de tratamento; desfecho da segunda linha de tratamento; tempo de sobrevida livre de progressão nos casos de progressão de doença com a segunda linha de tratamento; esquema de tratamento quimioterápico usado na terceira linha e desfecho das pacientes

que receberam três linhas de tratamento. Também foi avaliado o desfecho gestacional das pacientes que engravidaram antes de um ano do término do tratamento.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A taxa de persistência de doença após evacuação molar foi calculada através da porcentagem do número de pacientes que apresentaram critérios para Neoplasia Trofoblástica Gestacional em relação ao número total de pacientes com diagnóstico de mola hidatiforme, no período analisado.

Foram determinadas curvas de sobrevida global e curvas de sobrevida livre de progressão pelo método de Kaplan-Meier. O tempo, em meses, de sobrevida global, foi determinado pelo período de início da quimioterapia ao óbito ou ao término do acompanhamento clínico. Já o tempo, em meses, da sobrevida livre de progressão, foi determinado pelo período do início da quimioterapia até o diagnóstico da progressão ou morte.

Além disso, as pacientes foram divididas em dois grupos: as que apresentaram resposta completa à primeira linha de tratamento e as que apresentaram progressão ao primeiro tratamento. As características destes grupos foram comparadas, em busca de fatores de risco para a progressão da doença. O teste de *Chi Quadrado* foi utilizado para analisar a relação com pior desfecho das seguintes variáveis: tipagem sanguínea O versus os outros tipos sanguíneos, o valor do beta-HCG inicial maior que 100.000mUI/ml, sítios de metástases (apenas útero versus outros sítios), estadiamento clínico, número de gestações prévias (uma gestação versus mais). O teste exato de Fisher foi utilizado no caso de variáveis com *n* pequeno: classificação do risco (alto versus baixo), número de sítios (1-4 sítios versus 5-8 sítios), história prévia de abortos, fator Rh, presença ou ausência de cistos nos ovários, anátomo-patológico (mola completa versus mola parcial). Já os testes *t de Student* e teste de *Mann Withney* foram utilizados para avaliar se existia relação do pior desfecho com as seguintes variáveis: número de ciclos de quimioterapia realizados, valor absoluto do beta-HCG prévio a curetagem, valor absoluto do beta-HCG prévio à quimioterapia e número absoluto de sítios. Para as variáveis

não paramétricas foi usado o *teste de Mann Withney*. A única variável com distribuição normal foi o número absoluto de sítios, sendo que foi usado o *teste t de Student* neste caso. Os testes foram escolhidos de forma adequada, conforme cada variável estudada.

#### 4.5 RISCOS E BENEFÍCIOS COM A REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Por tratar-se de projeto retrospectivo, os riscos para as pacientes foram nulos e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPR antes do início da coleta de dados. Uma vez que as pacientes estudadas já haviam sido diagnosticadas e tratadas, a pesquisa teve metodologia retrospectiva e não foram realizadas intervenções. Dessa forma, não foi necessário aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido às pacientes.

A execução deste projeto tem importância tanto para a caracterização dos pacientes do Complexo HC-UFPR, quanto para o entendimento da doença, considerando o número grande de pacientes no nosso serviço quando comparado à literatura.

## 5- RESULTADOS

### 5.1 TAMANHO DA AMOSTRA

No período de janeiro de 1998 a janeiro de 2014 foram identificados 374 casos de gestação molar, as quais realizaram acompanhamento no Ambulatório de Mola do Departamento de Obstetrícia do Complexo HC-UFPR. Neste mesmo período, ocorreram 29.362 partos e cesárias. Portanto, a taxa de incidência de mola foi de 1,27% em relação ou número de partos, ou seja, 12 casos de mola a cada 1.000 partos. Dessa população, 82 pacientes foram encaminhadas ao ambulatório de Oncologia deste hospital por suspeita de Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

Das 82 pacientes encaminhadas ao ambulatório de Oncologia, três pacientes foram excluídas da análise final dos dados: uma paciente foi curada apenas com histerectomia e não recebeu tratamento quimioterápico; uma paciente foi tratada em outro serviço e não dispomos de informações sobre o tratamento e desfecho; uma paciente foi inicialmente tratada como Neoplasia Trofoblástica Gestacional, mas o diagnóstico final foi de Carcinoma Espinocelular de esôfago, com provável secreção da subunidade beta do HCG pelo tumor.

Dessa forma, dados de 79 pacientes foram analisados. A taxa de persistência de doença após realização de curetagem evacuadora foi de 21% no período analisado.

### 5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

As pacientes estudadas apresentaram o diagnóstico de Doença Trofoblástica Gestacional com idade variando entre 16 e 49 anos, sendo que a idade mediana foi de 25 anos.

Em relação ao tipo sanguíneo das pacientes, o predominate foi o tipo O, somando 29 casos (36,7%). Um total de 25 pacientes era do tipo sanguíneo A (31,6%), 7 pacientes do tipo sanguíneo B (8,9%) e apenas 2 pacientes do tipo AB (2,5%). Em 16 casos, a tipagem sanguínea não foi informada no prontuário (20,3%). Quando foi analisado o fator Rh das

pacientes, um total de 53 apresentavam Rh positivo (67%) e apenas 10 eram do grupo do fator Rh negativo (12,7%).

A minoria das pacientes era nulípara, sendo que a gestação molar foi a primeira gestação em 25 pacientes (31,6%). O restante das pacientes já haviam apresentado outras gestações com desfechos favoráveis, sendo que a gestação molar foi a segunda em 25 pacientes (31,6%) e a terceira em 10 pacientes (12,7%). Um total de 19 pacientes já haviam tido 4 gestações ou mais (24,1%). O número máximo de gestações referido pelas pacientes foi de 12. Dos casos analisados, 15 pacientes já haviam apresentado história de abortos prévios (19%).

O sintoma mais frequente relatado foi sangramento, ocorrendo em 57 pacientes (72%). Outros sinais e sintomas comumente apresentados foram: amenorréia em 17 pacientes (21,5%), hiperemese gravídica em 11 pacientes (13,9%) e dor pélvica em 9 pacientes (11,3%). Os demais sinais e sintomas, de menor frequência, podem ser vistos na tabela de número 2. Apenas 6 pacientes apresentavam saída de vesículas hidrópicas pelas vagina. Algumas pacientes eram totalmente assintomáticas e o diagnóstico ocorreu por achado de exame ecográfico (n= 5). Um total de 19 pacientes (24,1%) foram encaminhadas ao hospital já com diagnóstico de mola hidatiforme e haviam sido submetidas à curetagem em outros serviços. Ocorreram 6 casos de pacientes que haviam sido tratadas como suspeita de aborto apenas (7,5%). Um número pequeno de pacientes deu entrada no serviço com quadro de abdome agudo (3 pacientes), sendo que uma foi submetida à cirurgia de emergência por gestação ectópica e duas foram submetidas à histerectomia por ruptura uterina. Um dos casos de ruptura uterina evoluiu posteriormente com óbito.

TABELA 2 – SINAIS E SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO

SINAIS E SINTOMAS	NUMERO DE PACIENTES (%)
Sangramento Vaginal	57 (72%)
Amenorreia	17 (21,5%)
Hiperemese Gravídica	11 (13,9%)
Dor Pélvica	9 (11,3)
Saída de Vesículas	6 (7,5%)
Crise Tireotóxica	3 (3,8%)
Síndrome HELLP	2 (2,5%)
Cefaleia	2 (2,5%)

Abdome Agudo	3 (3,8%)
Hemoptise	2 (2,5%)
Assintomáticas (achado de US)	5 (6,3%)

Como podemos ver na tabela acima, ocorreram dois casos de pacientes que foram admitidas por hemoptise franca e insuficiência respiratória, com necessidade de intubação oro traqueal. Estas pacientes foram submetidas ao primeiro ciclo de quimioterapia ainda na Unidade de Terapia Intensiva e apresentaram desfechos favoráveis.

A grande maioria das pacientes foi submetida à, pelo menos, uma ecografia pélvica inicial, sendo que o achado ecográfico mais frequente foi de imagem sugestiva de mola hidatiforme, conforme podemos ver na tabela 3. Além disso, 25,3% das pacientes apresentavam cistos teca-luteínicos e 22,7% apresentavam-se com o útero aumentado para idade gestacional. Em 10 prontuários revisados, não estavam disponíveis informações sobre a ecografia inicial (12,6%).

TABELA 3 – ALTERAÇÕES NA ECOGRAFIA INICIAL

ACHADO ECOGRÁFICO	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Mola Hidatiforme	60 (75,9%)
Cistos Ovarianos	20 (25,3%)
Útero Aumentado para IG	18 (22,7%)
Aborto Retido	5 (6,3%)
Feto presente + Mola	2 (2,5%)
Gestação Ectópica	1 (1,2%)
Sem dados de Ecografia	10 (12,6%)

Em relação ao local de realização da curetagem, um total de 46 pacientes foi submetida à curetagem evacuadora, em algum momento da doença, no Hospital de Clínicas-UFPR. Ocorreram 30 casos de realização da curetagem em outros serviços, mas algumas destas pacientes foram submetidas à novo procedimento no HC-UFPR, por persistência do sangramento. Apenas 4 pacientes não foram submetidas à curetagem em nenhum momento, pois já apresentavam doença avançada ao diagnóstico.

Ocorreram 9 casos de histerectomia na amostra (11,39%) e um caso de salpingectomia por abdome agudo (gestação ectópica). No laudo anátomo patológico, foi visto que a gestação ectópica era uma Mola Hidatiforme Completa. Dos 9 casos de histerectomia, apenas 2 foram planejados, em duas

pacientes de 49 anos com prole completa, após o término do tratamento quimioterápico. Já os outros 7 casos foram histerectomias de emergência: um quadro de síndrome HELLP com crise hipertensiva e sangramento grave, 4 casos de sangramento refratário e 2 casos de perfuração/ruptura uterina. A idade mediana das pacientes submetidas à histerectomia de urgência foi de 32 anos, sendo que a paciente mais jovem apresentava apenas 18 anos.

Os laudos anatomopatológicos disponíveis em prontuário encontram-se na tabela 4, abaixo, sendo laudos tanto de curetagens externas, curetagens realizadas no HC-UFPR e laudos de histerectomia. Apenas 9 casos não apresentavam laudo anatomopatológico disponível. Um total de 12 casos foi descrito apenas como Mola Hidatiforme, sem diferenciação entre Completa e Parcial. Além disso, 4 casos haviam sido descritos apenas como aborto, mas, posteriormente, comportaram-se como mola.

TABELA 4 – ANÁTOMO-PATOLÓGICO

ANÁTOMO-PATOLÓGICO	NÚMERO DE CASOS (%)
Mola Completa	33 (41,7%)
Mola Parcial	12 (15,2%)
Mola Hidatiforme	12 (15,2%)
Coriocarcinoma	7 (8,9%)
Aborto	4 (5,0%)
Mola Invasora	1 (1,3%)
Tumor do Sítio Placentário	1 (1,3%)
Indisponível	9 (11,4%)

Das 79 pacientes analisadas, 46 mulheres foram encaminhadas à oncologia por história de aumento do beta-HCG após esvaziamento de uma gestação molar (58,3%) e 14 devido platô do beta-HCG após a curetagem uterina (17,7%). Um total de 19 (24%) pacientes foi encaminhada diretamente à oncologia para quimioterapia, de outros serviços, sem apresentar seguimento do beta-HCG após a curetagem no Departamento de Obstetrícia do HC-UFPR.

Em relação ao estadiamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional, a grande maioria das pacientes apresentava EC I (62%), conforme podemos ver na tabela 5. Portanto, o número de pacientes com acometimento apenas de útero era grande. No período analisado, não ocorreu nenhum caso de metástases em cérebro, fígado ou intestino. Dessa forma, não houve casos de estágio IV. Além disso, a grande maioria das pacientes apresentava

acometimento de apenas 1 a 4 sítios, sendo que a mediana de número de sítios de doença foi de apenas 1 e o número máximo de sítios acometidos foi 6.

TABELA 5 – ESTADIAMENTO E SÍTIOS DE DOENÇA

ESTADIAMENTO	NUMERO DE PACIENTES (%)
EC I	49 (62%)
EC II	2 (2,5%)
EC III	28 (35,5%)
EC IV	Zero
SÍTIOS ACOMETIDOS	
Útero	49 (62%)
Pulmão	26 (33%)
Vagina	2 (2,5%)
Pulmão + Vagina	2 (2,5%)
Outro sítios	Zero
NÚMERO DE SÍTIOS	
1-4	76 (96,2%)
5-8	3 (3,8%)
>8	Zero

Dos demais critérios de risco analisados, a grande maioria das pacientes apresentava um tempo curto de intervalo em relação à última gestação, sendo que o tempo mínimo foi de 1 mês e o tempo máximo foi de 54 meses, mas a mediana foi de apenas 3 meses. Um total de 46 pacientes (58,3%) apresentou um intervalo menor de 4 meses, característica de baixo risco, conforme podemos ver na tabela 6.

TABELA 6 – TEMPO MÉDIO DE INTERVALO DA ÚLTIMA GESTAÇÃO

TEMPO EM MESES	NUMERO DE PACIENTES (%)
<4 meses	46 (58,3%)
4-6 meses	21 (26,5%)
7-12 meses	5 (6,3%)
>12 meses	7 (8,9%)

O valor inicial do beta-HCG prévio a curetagem foi avaliado no grupo total das pacientes, sendo que o valor mediano foi de 100.000 mUI/ml. Em 10

casos, o valor inicial não estava disponível em prontuário. As pacientes foram analisadas em 2 grupos: beta-HCG menor de 100.000 mUI/ml e beta-HCG maior de 100.000 mUI/ml. Um total de 34 pacientes (43%) apresentava valores iniciais abaixo de 100.000 mUI/ml, enquanto 35 (44%) pacientes apresentavam valores acima.

As pacientes foram classificadas conforme o sistema de escore prognóstico, *Prognostic Scoring Index*, sendo que 71 pacientes encontravam-se no grupo de Baixo Risco (89,9%) e 8 mulheres foram classificadas como Alto Risco (10,1%).

Após o tratamento, o seguimento mediano das pacientes foi de 36 meses.

### 5.3 DESFECHOS

As 79 pacientes que receberam tratamento quimioterápico no ambulatório de Oncologia do Complexo HC-UFPR foram analisadas quanto ao desfecho após o tratamento recebido. Todas as pacientes analisadas receberam tratamento quimioterápico de primeira linha e foram divididas em dois grupos conforme a resposta ao esquema terapêutico: grupo que apresentou resposta completa e outro grupo que apresentou progressão.

Analisando todo o grupo que recebeu tratamento quimioterápico, 56 pacientes apresentaram resposta completa com o tratamento instituído na primeira linha. Dessa forma, a Taxa de Resposta da primeira linha de tratamento do grupo todo foi de 70,8%. Um total de 22 pacientes apresentou progressão com o primeiro tratamento.

Durante o período analisado, ocorreu apenas 1 óbito (taxa de mortalidade= 1,2%). O óbito ocorreu em uma paciente de 18 anos, classificada como Alto Risco, admitida no Departamento de Obstetrícia por quadro de ruptura uterina. Esta foi uma das pacientes submetida à histerectomia de urgência. A paciente apresentava metástases pulmonares e recebeu tratamento com esquema EMA-CO. Foi submetida à 3 ciclos de tratamento e evoluiu com óbito após o terceiro ciclo por neutropenia e gripe.

Conforme citado anteriormente, a grande maioria das pacientes foi classificada conforme o *Prognostic Scoring Index* como grupo de Baixo Risco.

Das 71 pacientes de Baixo Risco, um total de 70 pacientes recebeu tratamento com metotrexato e apenas uma paciente recebeu tratamento com esquema MAC. Esta paciente foi excluída da análise de taxa de resposta por ter recebido um esquema triplo. Dessa forma, das 70 pacientes de Baixo Risco que receberam metotrexato como primeiro tratamento, 50 pacientes apresentaram resposta completa e 20 pacientes apresentaram progressão. A taxa de resposta ao esquema com metotrexato em primeira linha, no grupo de baixo risco, foi de 71,4%.

Das 8 pacientes classificadas no grupo de Alto Risco, 6 receberam tratamento de primeira linha com esquema EMA-CO e duas receberam apenas metotrexato. Neste grupo, ocorreu o óbito. Das 6 pacientes que receberam EMA-CO, apenas uma progrediu e recebeu esquema alternativo na segunda linha (Cisplatina, Vincristina, Bleomicina) com resposta completa à segunda linha. Mesmo que duas pacientes de Alto Risco tenham recebido monoterapia na primeira linha, uma apresentou resposta completa apenas com metotrexato. A outra foi facilmente resgatada com 4 ciclos de EMA-CO na segunda linha. Dessa forma, a taxa de resposta ao esquema de primeira linha em pacientes de Alto Risco foi de 62,5%, e se considerarmos apenas as pacientes que receberam EMA-CO, a taxa de resposta foi de 66,6%.

O número mediano de ciclos aplicados na primeira linha de tratamento foi de 7 ciclos, sendo que o mínimo foi 1 ciclo e o máximo foram 17 ciclos. Não houve diferenças, com significância estatística, entre a quantidade de ciclos realizada no grupo que apresentou resposta completa com o grupo que progrediu. A mediana foi de 7,38 ( $\pm 0,9$ ) ciclos no grupo com resposta completa e 7,28 ( $\pm 0,32$ ) ciclos no grupo da progressão ( $p=0,9016$ ).

Um total de 22 pacientes de Baixo ou Alto Risco progrediu ao tratamento de primeira linha. Destas, uma apresentou apenas recidiva local após 84 meses do tratamento inicial e já tinha prole completa. Dessa forma, foi tratada com histerectomia apenas e, portanto, foi excluída da análise de resposta ao tratamento de segunda linha, já que não recebeu quimioterapia neste momento.

Foram analisadas as taxas de resposta ao tratamento de segunda linha em 21 pacientes. Destas, 9 mulheres receberam esquema triplo de tratamento, sendo que 7 foram submetidas ao esquema EMA-CO, uma

recebeu esquema MAC e uma recebeu esquema PVB. Todas apresentaram Resposta Completa ao esquema triplo. Um total de 12 pacientes recebeu apenas actinomicina-D como tratamento de segunda linha, sendo que apenas 3 apresentaram progressão e 9 apresentaram resposta completa (Taxa de Resposta à actinomicina-D= 75%). Estas três mulheres que progrediram foram facilmente resgatadas com esquema EMA-CO na terceira linha, e foram curadas. A Taxa de Resposta aos esquemas de segunda linha, nas 21 pacientes, foi de 85,7%. A paciente que foi submetida apenas à histerectomia foi descartada da análise de Taxa de Resposta. As três pacientes que progrediram com o uso da actinomicina apresentavam beta-HCG maior de 100mUI/ml, sendo que das pacientes que responderam ao esquema, apenas 2 apresentavam beta-HCG maior do que 100mUI/ml (dados comparados através do teste exato de Fischer, com significância estatística, RR=2,5; p=0,045).

O número mediano de ciclos de tratamento recebidos na segunda linha foi de 4, sendo que o mínimo foi 1 ciclo e o máximo foi de 10 ciclos. Já na terceira linha de tratamento, duas pacientes receberam 4 ciclos de tratamento e uma paciente recebeu 7 ciclos de tratamento.

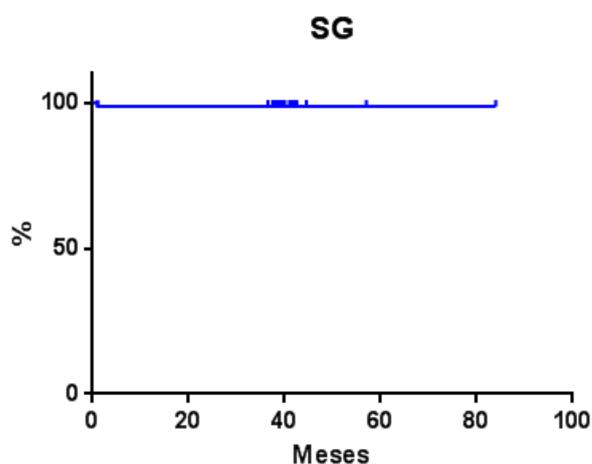
Os esquemas quimioterápicos foram bem tolerados. Ocorreu apenas um óbito por toxicidade ao esquema EMA-CO, mas em paciente com diagnóstico muito tardio, com ruptura uterina, já grave desde o início. Das três pacientes que receberam esquema EMA-CO em terceira linha, duas apresentaram toxicidade: um caso de pancreatite leve medicamentosa e um caso de neuropatia periférica. Os eventos foram resolvidos após término do tratamento. Mesmo com o resgate com leucovorin via oral, não foram relatados casos de mucosite graus 3 e 4.

Foram analisados os desfechos gestacionais das pacientes que engravidaram no primeiro ano após o término da quimioterapia. Ocorreram 8 gestações neste período, ou seja, 10,1% da amostra engravidaram na fase de risco. Destas, 3 apresentaram desfechos catastróficos, com óbito fetal.

#### 5.4 ANÁLISES DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

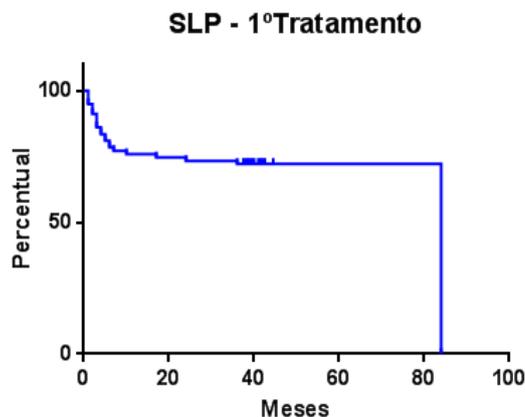
No período analisado, de janeiro de 1998 a janeiro de 2014, ocorreu apenas um óbito. Portanto, a taxa de sobrevida foi de 98,7%. A curva de Sobrevida Global, analisada pelo método de Kaplan-Meier, está representada na Figura 1.

FIGURA 1 – CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL



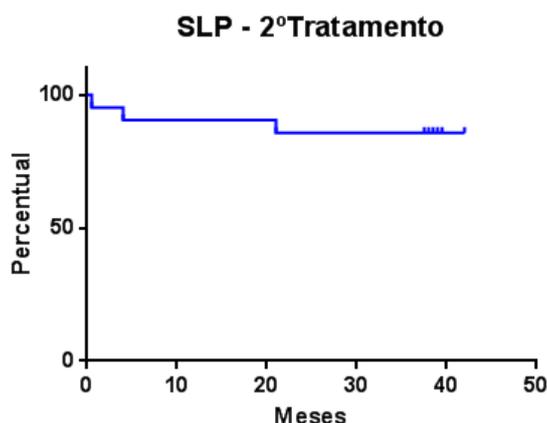
A Sobrevida Livre de Progressão do tratamento de primeira linha foi calculada em meses, da data do início do tratamento à data em que foi diagnosticada a progressão/óbito ou à data do término do acompanhamento. A mediana de seguimento foi de 36 meses. A Sobrevida Livre de Progressão mínima foi de 1 mês, a máxima foi de 84 meses e a mediana foi de 39 meses. A curva de sobrevida livre de progressão ao primeiro tratamento está representada na Figura 2.

FIGURA 2 – CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO – PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO



A curva de Sobrevida Livre de Progressão do tratamento de segunda linha também foi analisada. A paciente que foi curada apenas com histerectomia e não recebeu quimioterapia foi excluída da curva. O tempo de sobrevida livre de progressão mínimo foi de 15 dias (0,5mês), o máximo foi de 42 meses e mediano de 38 meses. Esta curva de sobrevida está representada na figura 3.

FIGURA 3 – CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DA SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO



Como apenas 3 pacientes receberam EMA-CO como terceira linha de tratamento, e a resposta foi completa nos três casos, não foram calculadas

Curvas de Sobrevida Livre de Progressão para esta linha de tratamento, pois a Sobrevida Global e Livre de Progressão deste grupo foi de 100%.

## 5.5 FATORES DE RISCO

Diversas variáveis foram analisadas para tentar descobrir fatores de risco para o desfecho progressão à quimioterapia de primeira linha, nesta população. Foram realizadas análises univariadas, sendo que os únicos fatores encontrados para pior resposta ao tratamento de primeira linha, com significância estatística, foram o estadiamento clínico e os sítios acometidos.

Inicialmente, foi analisado se pacientes de Alto Risco apresentariam maiores índices de progressão à quimioterapia de primeira linha. Devido o pequeno número de pacientes de alto risco, foi utilizado o *teste exato de Fischer* para realizar a análise, sendo que não houve diferença entre os grupos de Alto e Baixo risco em relação à resposta (progressão *versus* resposta completa). O *p value* calculado foi de 0,6933.

As pacientes foram comparadas quanto à idade e o desfecho de resposta completa ou progressão, sendo que foram divididas em dois grupos: idade menor de 40 anos e idade maior ou igual à 40 anos. Os grupos foram comparados com o *teste exato de Fischer*, e houve uma tendência à idade maior ou igual à 40 anos ser fator de risco para progressão ao tratamento de primeira linha, mas sem significância estatística (RR= 1,97; 95%CI= 0,97-3,96; p=0,09).

Foi aplicado o *teste t de Student* para analisar se o intervalo, em meses, da última gestação, era maior no grupo que apresentou pior desfecho à quimioterapia inicial. Não houve diferença entre os grupos analisados (p= 0,78). Além disso, os grupos de resposta completa e progressão foram comparados, utilizando-se o *teste de Mann Whitney*, quanto aos valores absolutos iniciais do beta-HCG prévio à curetagem (p= 0,63), aos valores absolutos do beta-HCG na data do primeiro ciclo de quimioterapia (p=0,51) e quanto o número absoluto de sítios acometidos (p=0,21). Não houve significância estatística em nenhuma comparação realizada, sendo que esses fatores não se correlacionam com um pior desfecho nesta população.

O valor inicial do beta-HCG foi avaliado em dois grupos distintos: valores abaixo de 100.000 mUI/ml e valores acima de 100.000 mUI/ml. Das pacientes analisadas que apresentaram progressão à primeira linha de tratamento e que tinham o beta-HCG inicial dosado, 9 tinham valores abaixo de 100.000 mUI/ml e 11 apresentavam valores acima de 100.000 mUI/ml. No grupo das pacientes que apresentaram resposta completa com a quimioterapia de primeira linha, 25 apresentaram dosagens abaixo de 100.000 mUI/ml e 24 apresentaram dosagens acima. Os grupos foram comparados com o *teste de Chi Quadrado*, sendo que não houve diferenças com significância estatística entre os grupos, em relação ao valor do beta-HCG inicial. ( $p=0,79$ )

Como o número de pacientes em Estádio Clínico II foi muito pequeno (apenas 2 pacientes em EC II), quando as pacientes foram analisadas quanto ao risco de progressão ao tratamento de primeira linha e o estadiamento, foram divididas em dois grupos: Estádio Clínico I (EC I) e Estádio Clínico maior que I ( $EC > I$ ). Do grupo de pacientes que apresentou Resposta Completa, 40 encontravam-se em EC I e 16 em  $EC > I$ . Já no grupo de pacientes que evoluiu com progressão de doença com o tratamento de primeira linha, apenas 9 apresentavam-se em EC I e um total de 14 pacientes foi classificada como  $EC > I$ . Esses dados foram analisados através do *teste de Chi Quadrado*, sendo que apresentar diagnóstico em  $EC > I$  foi um fator de risco, com significância estatística, para resistência ao tratamento de primeira linha. ( $RR= 1,53$ ;  $p= 0,0072$ ).

O número de sítios também foi analisado como um fator de risco, através de análise de contingência, pelo *teste exato de Fischer*, já que o número de pacientes com vários sítios de doença era pequeno. As pacientes foram divididas em dois grupos: de 1 a 4 sítios de doença e de 5 a 8 sítios. Não houve diferença entre os grupos quanto ao grau de resposta à quimioterapia de primeira linha ( $RR= 1,06$ ;  $p=1,0$ ).

A grande maioria das pacientes apresentou doença apenas no útero, seguido por metástases pulmonares e poucos casos de doença em vagina (conforme tabela 5). Como poucas pacientes apresentaram doença em vagina, as mulheres foram divididas em dois grupos: doença confinada ao útero *versus* doença em outros sítios (pulmão e vagina). Foi utilizado o *teste de Chi Quadrado* para analisar se doença em outros sítios poderia ser um fator de

risco para resistência à quimioterapia em primeira linha nesta população. A análise dos dados demonstrou uma associação positiva para maior risco, com significância estatística (RR= 1,4; p=0,029).

Além disso, foram analisados outros possíveis fatores de risco para progressão após o tratamento de primeira linha, através do *teste exato de Fischer*. O resultado da anatomia patológica mola parcial *versus* mola completa não apresentou diferenças significativas entre os grupos (p=0,72). Não foi realizada análise de desfecho das demais histologias devido o número ser pequeno. Em relação à presença ou ausência de cistos teca-luteínicos nos ovários, também não houve diferenças significativas entre os grupos de resposta completa e progressão (p=1,0). Quando as gestações prévias foram analisadas, o grupo de pacientes nulíparas não apresentou maior risco de progressão em relação ao grupo de pacientes com outras gestações prévias (p=0,79). Além disso, o grupo com história de abortos prévios também não apresentou maior risco de resistência ao tratamento quando comparado ao grupo de mulheres que nunca apresentou aborto (p= 0,75).

Em relação à tipagem sanguínea, como a maioria das pacientes eram do tipo sanguíneo O, a análise realizada dividiu as pacientes em dois grupos: tipo O e outros tipos sanguíneos. Não houve diferenças entre os grupos quanto à resposta ao tratamento (p=0,12). Também não houve diferenças quando foi analisado o fator Rh positivo *versus* negativo em relação à resposta terapêutica (p=0,26).

## 6- DISCUSSÃO

As Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais são tumores raros, e na maioria dos Serviços de Oncologia, a análise dos desfechos do tratamento destas doenças ocorre de forma isolada, pela presença de pouquíssimos casos. Pelo fato do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR ser um serviço de referência no tratamento e acompanhamento de pacientes com gravidez molar e possuir ambulatório próprio para tal patologia no Departamento de Obstetrícia, o número de pacientes tratadas é relativamente grande, possibilitando uma análise combinada dos dados. No período analisado, foram identificados 374 casos de mola no Complexo HC-UFPR, e destes, 82 pacientes foram encaminhadas ao serviço de Oncologia. Dessa forma, a taxa de persistência de gestação molar na forma de mola invasora ou coriocarcinoma, de 21%, é semelhante à descrita na literatura<sup>1,16,17</sup>. A taxa de incidência calculada no estudo apresenta um grande viés, pois não estava disponível o dado do número de gestações nesse período, apenas o número de partos e cesárias realizados no hospital foram contabilizados. O fato de o hospital ser um centro de referência no tratamento e acompanhamento de casos de mola também faz com que essa taxa seja mais alta. Portanto, a incidência de 12 molas para cada 1.000 partos é uma incidência superestimada.

Em relação aos sinais e sintomas das pacientes estudadas e ao diagnóstico, podemos perceber que, com a utilização atual de ultrassom obstétrico mais precocemente, a minoria das pacientes é diagnosticada em fases mais tardias e poucas pacientes apresentavam os sintomas clássicos de perda de vesículas hidrópicas pela vagina, hiperêmese e hipertireoidismo. A grande maioria das pacientes achava estar grávida e evoluiu com sangramento vaginal ou estava em amenorreia e foi diagnosticada durante a primeira ecografia obstétrica.

Atualmente, as Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais são doenças que, geralmente, respondem muito bem aos tratamentos quimioterápicos, e a cura é esperada. Neste grupo de pacientes estudadas, ocorreu apenas um óbito, sendo que a taxa de sobrevida foi de 98,7%. Esta taxa de sobrevida é muito satisfatória, levando em consideração que o óbito ocorreu em paciente

de alto risco, já diagnosticada com doença avançada. As outras 78 pacientes foram tratadas com sucesso e curadas. A curva de Sobrevida Livre de Progressão à primeira linha de tratamento, com sobrevida sem progressão mediana de 39 meses, mostra que a grande maioria das pacientes não progrediu e foi censurada ao término do seguimento. O fato da grande maioria das pacientes encontrar-se no EC I e apresentar critérios de baixo risco contribuiu para estes excelentes resultados. Entretanto, a grande interação entre os ambulatorios de DTGs e de Oncologia e início rápido da quimioterapia são essenciais para este desfecho favorável.

A maioria das pacientes foi curada apenas com tratamento de baixa toxicidade, com monoterapia, sendo que apenas 17 pacientes receberam esquemas terapêuticos com poliquimioterapia em algum momento do tratamento (6 pacientes de alto risco na primeira linha, 8 pacientes na segunda linha e 3 pacientes na terceira linha).

As taxas de resposta obtidas com o metotrexato em primeira linha de tratamento foram de 71,4% no grupo de pacientes de Baixo Risco, sendo este valor semelhante às taxas de resposta reportadas em outras séries<sup>33-37</sup>. Isto demonstra uma excelente adesão das pacientes ao tratamento, levando em consideração que elas recebem apenas a primeira dose do ciclo no hospital, e são responsáveis pela aplicação das demais doses. Dessa forma, quando as pacientes são corretamente informadas e educadas quanto à importância do tratamento, este esquema de aplicação domiciliar do metotrexate intramuscular e resgate com ácido folínico via oral pode ser utilizado, com menores custos para o serviço de tratamento oncológico. Além disso, o resgate com ácido folínico via oral foi muito bem tolerado, tornando esta forma de tratamento muito factível.

No serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR, a dactinomicina costuma ser utilizada como opção de tratamento de segunda linha por ser um esquema de fácil realização, com menores taxas de neutropenia em relação aos esquemas de poliquimioterapia. A taxa de resposta obtida com a dactinomicina em segunda linha foi de 75%, uma taxa muito satisfatória para uma monoterapia utilizada em segunda linha de uma doença já resistente à monoterapia com metotrexate. Dessa forma, a experiência do serviço de Oncologia do Complexo HC-UFPR mostra que esta pode ser uma opção

terapêutica em segunda linha, com taxas de toxicidade muito menores do que esquemas de poliquimioterapia como EMA-CO.

No Reino Unido, o grupo do *Charing Cross Hospital*, em Londres, de maior experiência na área, atualmente tem considerado utilizar a dactinomicina nos casos de recidiva ou progressão, quando o beta-HCG está menor do que 100mUI/ml neste momento<sup>46</sup>. No nosso serviço, esta decisão não é tomada com base na dosagem do beta-HCG, mas quando foi realizada a análise retrospectiva dos casos que receberam Dactinomicina em segunda linha, as três pacientes que progrediram e necessitaram de esquema de poliquimioterapia com EMA-CO apresentavam beta-HCG maior do que 100mUI/ml no momento da progressão. Apesar de um número pequeno de pacientes ter recebido dactinomicina (12 pacientes), quando o grupo de nove pacientes que apresentou resposta com a dactinomicina foi comparado com o grupo das três pacientes que progrediram, apenas duas pacientes do grupo que respondeu apresentavam beta-HCG maior do que 100mUI/ml, e esta diferença apresentou significância estatística. Mesmo com um número pequeno de pacientes, o valor do beta-HCG parece ser um preditor de resposta à quimioterapia com dactinomicina na segunda linha de tratamento, sendo que este valor poderia ser usado como parâmetro na decisão terapêutica no tratamento de segunda linha.

Mesmo no caso de progressão com a dactinomicina em segunda linha, as três pacientes que receberam tratamento de terceira linha apresentaram remissão completa com o esquema de poliquimioterapia EMA-CO. Portanto, consideramos que a dactinomicina deve ser sempre considerada como esquema de tratamento de segunda linha, já que mesmo no caso de progressão da doença, as pacientes podem ser facilmente resgatadas com esquemas mais intensos.

Diversos fatores foram analisados como possíveis preditores de pior resposta à quimioterapia de primeira linha: classificação de risco, idade, tempo decorrido da última gestação, valor inicial do beta-HCG pré-curetagem, valor inicial do beta-HCG pré-quimioterapia, estadiamento, número de sítios, tipos de sítios, tipagem sanguínea, presença de cistos ovarianos, número de gestações prévias, presença de aborto prévio e histologia (mola completa *versus* mola parcial). O grupo de pacientes com idade maior ou igual à 40 anos apresentou

uma tendência a maior risco de progressão com a quimioterapia de primeira linha (RR= 1,97; p=0,09). O grupo de estadiamento II e III apresentou maior risco de não responder ao tratamento de primeira linha em relação às pacientes de EC I (RR= 1,53; p= 0,0072). A presença de doença em pulmão e vagina também foi um fator de risco para progressão com o primeiro esquema terapêutico (RR= 1,4; p=0,029). Os demais fatores analisados não apresentaram maior risco para resistência ao tratamento de primeira linha.

Conforme a classificação de risco clássica utilizada, *Prognostic Score Index*, os fatores de pior prognóstico são: idade, tipo de antecedente gravídico, intervalo decorrido da última gestação, tamanho do maior tumor, sítios de metástases, número de sítio de metástases e beta-HCG pré-tratamento. Estes fatores são utilizados para predizer o risco de resistência à quimioterapia inicial com monoterapia. Como as pacientes estudadas já foram classificadas inicialmente conforme estes critérios de risco e, na maioria dos casos, o tratamento foi escolhido corretamente conforme a classificação de risco, isto justifica o motivo de vários destes critérios clássicos não ter sido fator de pior desfecho com a quimioterapia inicial, nesta população. Em outras palavras, a maioria das pacientes classificadas no grupo de alto risco, já receberam poliquimioterapia na primeira linha de tratamento, por já apresentarem maior risco de não resposta.

Outro viés que provavelmente prejudicou a análise dos fatores de risco é o fato do número de pacientes em alguns subgrupos ser muito pequeno. O número total de pacientes analisadas é bastante significativo (79 pacientes). Entretanto, quando os fatores de risco são analisados, o número de pacientes em alguns subgrupos foi mínimo, impedindo uma análise estatística adequada de desfechos.

Ocorreram nove casos de histerectomia na amostra analisada, ou seja, 11,3% das pacientes tiveram seus úteros retirados. Destes casos, apenas dois foram cirurgias planejadas ao término do tratamento, em pacientes já com prole completa. Os demais casos foram histerectomias de emergência, sendo que a principal causa foi sangramento de difícil controle. Histerectomia pode ser utilizada no manejo do sangramento agudo de emergência, mas estudos mostram que o uso da embolização da artéria uterina apresentou altas taxas de sucesso no controle do sangramento, com preservação da fertilidade. Além

disso, apenas a ligadura cirúrgica da artéria uterina poderia ser empregada na tentativa de preservar a fertilidade<sup>47</sup>. Analisando a idade das pacientes que foram operadas, consideramos que a tentativa de preservação da fertilidade seria importante, já que a mediana de idade deste subgrupo de pacientes foi de 32 anos. Entretanto, devemos considerar que no caso de um sangramento com instabilidade hemodinâmica, a decisão da melhor conduta para controlar o sangramento irá depender da experiência e habilidade técnica do médico de plantão, priorizando a vida da paciente. Também devemos considerar que existe uma dificuldade maior de realizar embolização da artéria uterina em nosso hospital, por dificuldades técnicas e falta de materiais no serviço de hemodinâmica.

Gravidez precoce após o tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional pode ocorrer e atrasar diagnóstico de recorrência, já que a recidiva é detectada por exames positivos de beta-HCG. Dessa forma, o acompanhamento dos valores de beta-HCG ficará prejudicado. Além disso, gestações ocorrendo antes do primeiro ano do término do tratamento podem ter piores desfechos gestacionais. Entretanto, Williams J. et al (2014) analisou os desfechos gestacionais de 255 gestações precoces em mulheres que haviam completado tratamento quimioterápico por Neoplasia Trofoblástica Gestacional há menos de um ano, e mostrou que as taxas de complicações foram semelhantes às da população geral<sup>48</sup>. Ocorreram oito gestações precoces, antes de 12 meses do término do tratamento, nas 79 pacientes analisadas, ou seja, 10% da amostra engravidaram na fase de maior risco. Destas, três gestações apresentaram desfechos catastróficos, com óbito fetal. As taxas de gestações precoces são até maiores em outros estudos, chegando a 23%<sup>48</sup>. Mesmo assim, acreditamos que as pacientes devem ser mais bem orientadas quanto ao risco de gestação no primeiro ano de tratamento e quanto ao uso de métodos contraceptivos eficientes.

## 7- CONCLUSÃO

O presente estudo analisou os casos de Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratados no ambulatório de Oncologia Clínica do Complexo HC-UFPR. Um total de 79 pacientes recebeu tratamento quimioterápico neste período, sendo que a mortalidade deste grupo foi muito baixa. Ocorreu apenas um óbito no período, sendo que a taxa de sobrevida foi alta, de 98,7%. A sobrevida livre de progressão mediana à primeira linha de tratamento foi de 39 meses. A grande maioria das pacientes encontrava-se no EC I e apresentavam critérios de baixo risco, o que contribuiu para estes bons resultados.

As taxas de resposta obtidas com todas as linhas de tratamento (primeira, segunda e terceira) foram muito satisfatórias, mesmo com o esquema de uso do metotrexato domiciliar pelas pacientes, mostrando uma boa orientação por parte da equipe e grande adesão por parte das pacientes. O uso da dactinomicina em segunda linha de tratamento demonstrou boas taxas de resposta, principalmente em pacientes com valores menores de beta-HCG, sendo uma excelente opção, por apresentar menor toxicidade do que esquemas de poliquimioterapia, como o EMA-CO. Como podemos ver, as pacientes que progrediram com a dactinomicina em segunda-linha, apresentaram resposta completa com a poliquimioterapia em terceira-linha.

Este estudo demonstrou ótimas curvas de sobrevida e taxas de resposta neste grupo, mostrando que o esquema de tratamento com metotrexato domiciliar é factível e que o uso da dactinomicina em segunda-linha de tratamento é uma boa opção.

## REFERÊNCIAS

- 1) BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP. **Current advances in the management of gestational trophoblastic disease.** Gynecol Oncol. 2013 Jan; 128(1): 3-5
- 2) HERTIG AT, MANSELL H. **Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma.** In: Atlas of Tumor Pathology (1st series), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1956. Fascicle 33.
- 3) BRACKEN MB. **Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiological review.** Br J Obstet Gynaecol 1987; 94:1123.
- 4) ALTIERI A, FRANCESCHI S, FERLAY J, et al. **Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases.** Lancet Oncol 2003; 4:670.
- 5) SMITH HO. **Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends.** Clin Obstet Gynecol 2003; 46:541.
- 6) MESSERLI ML, LILIENFELD AM, PARMLEY T, et al. **Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia.** Am J Obstet Gynecol 1985; 153:294.
- 7) SEBIRE NJ, FOSKETT M, FISHER RA, et al. **Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age.** BJOG 2002; 109:99.
- 8) ACAIA B, PARAZZINI F, LA VECCHIA C, et al. **Increased frequency of complete hydatidiform mole in women with repeated abortion.** Gynecol Oncol 1988; 31:310.
- 9) JACOBS PA, WILSON CM, SPRENKLE JA, ROSENSHEIN NB, MIGEON BR. **Mechanism of origin of complete hydatiform moles.** Nature. 1980;286(5774):714.
- 10) BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR. **Natural history of partial molar pregnancy.** Obstet Gynecol. 1985; 66(5): 677
- 11) CASTRILLON DH, SUN D, WEREMOWICZ S, FISHER RA, CRUM CP, GENEST DR. **Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2.** Am J Surg Pathol 2001; 25:1225.
- 12) SOTO-WRIGHT V, BERNSTEIN M, GOLDSTEIN DP, BERKOWITZ RS. **The changing clinical presentation of complete molar pregnancy.** Obstet Gynecol 1995; 86:775.

- 13) OSATHANONDH R, BERKOWITZ RS, DE CHOLNOKY C, et al. **Hormonal measurements in patients with theca lutein cysts and gestational trophoblastic disease.** J Reprod Med 1986; 31:179.
- 14) BENSON CB, GENEST DR, BERNSTEIN MR, et al. **Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles.** Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16:188.
- 15) KOHORN EL. **The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment.** Int J Gynecol Cancer 2001; 11:73
- 16) SECKL MJ, FISHER RA, SALERNO G, RESS H, PARADINAS FJ, FOSKETT M, NEWLANDS ES. **Choriocarcinoma and partial hydatiform moles.** Lancet. 200; 356(9223):36.
- 17) BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP. **Chorionic tumors.** N Engl J Med 1996; 335:1740.
- 18) MURAD TM, LONGLEY JV, LURAINJR, BREWE JI. **Hydatiform mole: clinicopathologic associations with the development of postevacuation trophoblastic disease.** Int J Gynecol Obstet 1990; 32:359
- 19) GOLDSTEIN DP, BERKOWITZ RS. **Gestational Trophoblastic Neoplasms: Clinical Principles of Diagnosis and Management,** WB Saunders, Philadelphia 1982.
- 20) GAMER EI, GARRETT A, GOLDSTEIN DP, BERKOWITZ RS. **Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia.** J Reprod Med 2004; 49:411.
- 21) NGAN HY, CHAN FL, AU VW, et al. **Clinical outcome of micrometastasis in the lung in stage IA persistent gestational trophoblastic disease.** Gynecol Oncol 1998; 70:192.
- 22) KOHORN EI. **The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment.** Int J Gynecol Cancer 2001; 11:73.
- 23) KOHORN EI. **Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report.** J Reprod Med 2002; 47:445.
- 24) NGAN HY, BENDER H, BENEDET JL, et al. **Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification.** Int J Gynaecol Obstet 2003; 83 Suppl 1:175.

- 25) FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. **Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia.** Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:3.
- 26) PECORELLI S, BENEDET JL, CREASMAN WT, SHEPHERD JH. **FIGO staging of gynecologic cancer.** 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet 1999; 64:5.
- 27) GOLDSTEIN DP, ZANTEN-PRZYBYSZ IV, BERNSTEIN MR, BERKOWITZ RS. **Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors. Recommendations regarding therapy.** J Reprod Med 1998; 43:37.
- 28) WORLD HEALTH ORGANIZATION **Scientific Group on Gestational Trophoblastic Disease.** WHO Tech Rep Ser 1983; 692:1.
- 29) GORDON AN, GERSHENSON DM, COPELAND LJ, et al. **High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: further stratification into two clinical entities.** Gynecol Oncol 1989; 34:54.
- 30) MORTAKIS AE, BRAGA CA. **"Poor prognosis" metastatic gestational trophoblastic disease: the prognostic significance of the scoring system in predicting chemotherapy failures.** Obstet Gynecol 1990; 76:272.
- 31) DUBUC-LISSOIR J, ZWEIZIG S, SCHLAERTH JB, MORROW CP. **Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems.** Gynecol Oncol 1992; 45:40.
- 32) ALAZZAM M, TIDY J, HANCOCK BW, et al. **First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia.** Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD007102.
- 33) MCNEISH IA, STRICKLAND S, HOLDEN L, 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.
- 34) BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR. **Methotrexate infusion and folinic acid in the primary therapy of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors.** Gynecol Oncol 1990; 36:56.
- 35) GARRETT AP, GARNER EO, GOLDSTEIN DP, BERKOWITZ RS. **Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience.** J Reprod Med 2002; 47:355.

- 36) KHAN F, EVERARD J, AHMED S, et al. **Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects.** Br J Cancer 2003; 89:2197.
- 37) CHAPMAN-DAVIS E, HOEKSTRA AV, RADEMAKER AW, et al. **Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy.** Gynecol Oncol 2012; 125:572.
- 38) PETRILLI ES, MORROW CP. **Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease: a comparison of the five-day course to single-dose administration.** Gynecol Oncol 1980; 9:18.
- 39) SCHLAERTH JB, MORROW CP, NALICK RH, GADDIS O Jr. **Single-dose actinomycin D in the treatment of postmolar trophoblastic disease.** Gynecol Oncol 1984; 19:53.
- 40) OSATHANONDH R, GOLDSTEIN DP, PASTORFIDE GB. **Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease.** Cancer 1975; 36:863.
- 41) ESCOBAR PF, LURAIN JR, SINGH DK, et al. **Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy.** Gynecol Oncol 2003; 91:552.
- 42) TURAN T, KARACAY O, TULUNAY G, et al. **Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia.** Int J Gynecol Cancer 2006; 16:1432.
- 43) CAGAYAN MS. **High-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Primary management with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy.** J Reprod Med 2012; 57:231.
- 44) LURAIN JR, SINGH DK, SCHINK JC. **Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy.** J Reprod Med 2006; 51:767.
- 45) MUTCH DG, SOPER JT, BABCOCK CJ, et al. **Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center.** Cancer 1990; 66:978.
- 46) SITA-LUMSDEN A, SHORT D, LINDSAY I, et al. **Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009.** Br J Cancer 2012; 107:1810.

- 47) TSE KY, CHAN KK, TAM KF, NGAN HY. **20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease.** J Reprod Med 2007; 52:397.
- 48) WILLIAMS J, SHORT D, DAYAL L, et al. **Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia.** J Reprod Med 2014; 59:248.
- 49) BRAGA A, MORAES V, MAESTA I, AMIM JUNIOR J, REZENDE-FILHO JD, ELIAS K, BERKOWITZ R. **Changing Trends in the Clinical Presentation and Management of Complete Hydatiform Mole Among Brazilian Women.** Int J Gynecol Cancer 2016; 26(5):984.
- 50) GOCKLEY AA, JOSEPH NT, MELAMED A, SUN SY, GOODWIN B, et al. **Effect of race/ethnicity on clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia in patients with complete and partial molar pregnancy at a tertiary care referral center.** Am J Obstet Gynecol 2016; 215 (3): 344.
- 51) LAWRIE TA, ALAZZAM M, TIDY J, HANCOCK BW, OSBORNE R. **First line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia.** Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(6): CD007102
- 52) BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP. **Current management of gestational trophoblastic diseases.** Gynecol Oncol 2009; 112:654.