

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR?

**Leda FERRAZ¹; Patricia de Fátima LOPES¹; Catharina Albiero Bueno RAMOS¹;
Suelen Gonçalves BOECHAT¹; Isabela Pereira FONSECA¹; Antônio BRAGA^{1*}**

1. Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil.

*Autor Correspondente: bragamed@yahoo.com.br

Recebido em: 27 de fevereiro de 2017 – **Aceito em:** 02 de fevereiro de 2018

RESUMO: A doença trofoblástica gestacional (DTG) é uma anomalia relacionada à gestação, caracterizada por duas entidades clínicas: benignas (mola hidatiforme – MH) e malignas (neoplasia trofoblástica gestacional – NTG). O sucesso no tratamento de pacientes com MH depende do diagnóstico precoce, esvaziamento uterino imediato e seguimento pós-molar regular com dosagem sérica de hCG, garantindo um bom prognóstico das pacientes, sua qualidade de vida e futuro reprodutivo favorável. Em relação à NTG, devem ser salientadas as dificuldades para a realização do diagnóstico, além do correto planejamento e início precoce do tratamento. É importante que o tratamento aconteça em centros de referências (CR), onde há equipes preparadas para o melhor atendimento e acompanhamento dessas pacientes. O foco deste trabalho é mostrar as estratégias diagnósticas e terapêuticas envolvidas no tratamento da DTG, com o objetivo de melhorar essa situação, contribuindo para o melhor conhecimento sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Doença trofoblástica gestacional. Mola hidatiforme. Gravidez.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) abrange um grupo heterogêneo de formas de proliferação celular originada a partir do epitélio trofoblástico placentário, com formas clínicas benignas e malignas (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013). Essa anomalia tem a gonadotrofina coriônica humana (hCG) como marcador biológico-hormonal (BRAGA et al, 2014).

A DTG manifesta-se com diversos graus de remissão, invasão e de transformação maligna (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013) e suas complicações clínicas (MORAES et al, 2014) apresentam elevado potencial de determinar *near miss* materno. Por isso, as pacientes acometidas por essa anomalia da gravidez devem ser tratadas em Centros de Referência (CR) a fim de obter a cura, com manutenção da capacidade reprodutiva. Nas últimas décadas ocorreu melhora no prognóstico da doença através da disseminação dos CR, progresso nas técnicas de esvaziamento uterino, exatidão na dosagem de hCG e do desenvolvimento de agentes antineoplásicos altamente eficientes contra esse blastoma

(HERTZ, LI, SPENCER, 1956; HOEKSTRA et al, 2008).

O seguimento pós-molar é de extrema importância no acompanhamento dessas pacientes e, por isso, se faz necessário garantir a adesão à vigilância hormonal de hCG. Sabe-se que nos países subdesenvolvidos ou que imperam grandes distâncias territoriais essa adesão se torna um desafio, provocando a desistência de um grande número de pacientes ao acompanhamento. Vale citar que apenas metade das pacientes com DTG comparece em todas as consultas médicas do seguimento pós-molar (BRAGA et al, 2014).

Diante desta realidade, o objetivo desse artigo é apresentar as estratégias diagnósticas e terapêuticas atualizadas para o tratamento de mulheres acometidas pela DTG.

DTG E SUA CLASSIFICAÇÃO

A DTG é dividida em dois grupos: uma forma benigna chamada mola hidatiforme (MH) e outra maligna (podendo ser metastática), caracterizada pela neoplasia

trofoblástica gestacional (NTG) (SECKL et al, 2013).

A MH (anomalia placentária) agrupa tecidos com aumento anormal das vilosidades coriônicas, acompanhadas de grande proliferação trofoblástica, apresentando hiperplasia variável e focal do cito e sinciotrofoblasto. A MH é a forma clínica mais comum de DTG, apresentando duas entidades distintas: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP) (LURAIN, 2010). Já a NTG engloba as seguintes formas: mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (ACOG, 2004; LURAIN, 2010; MAESTÁ & BRAGA, 2012).

EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

As diferenças epidemiológicas relacionadas à incidência da DTG podem abranger não apenas aspectos genéticos, imunológicos, ambientais e nutricionais, como também a variabilidade metodológica entre os estudos publicados (LURAIN, 2010). É descrito que a incidência mundial da DTG é de 1:1000 gestações (DI CINTIO, et al, 1997); nos países asiáticos e da América Latina, a incidência é 3 a 6 vezes maior que a reportada na Europa ou América do Norte (CORTÉS-CHARRY, 2009). No Brasil, estima-se que a doença ocorra em 1:200-400 gestações (BRAGA et al, 2014; MAESTÁ & BRAGA, 2012).

A patogenia da DTG resulta de uma gametogênese imperfeita. Sua ocorrência parece estar associada aos seguintes fatores de risco: aspectos genéticos, idade materna, histórico reprodutivo de gravidez molar e estado nutricional (SEBIRE & SECKL, 2008).

A MHC é caracterizada por hidropisia difusa e hiperplasia trofoblástica da superfície da vilosidade coriônica (LURAIN, 2010) e na maioria dos casos, ocorre pela fertilização de um oócito, sem material genético, por um espermatozóide haplóide (23X ou 23Y) que duplica seus cromossomos, resultando em um ovo

diploide. Dessa forma, a MHC tem origem genética exclusivamente paterna (androgenética). A MHP acontece quando um oócito haplóide (23X) é fertilizado por dois espermatozóides, resultando em um zigoto com 69 cromossomos (triploidia) (BRAGA et al, 2012).

DIAGNÓSTICO

A MHC cursa com sangramento transvaginal ocorrendo entre a 6ª e 16ª semanas de gestação em 80-90% dos casos. Outros sinais e sintomas clássicos que podem aparecer são: volume uterino maior que o esperado para a idade gestacional (28%), hiperêmese (8%) e hipertensão induzida pela gestação no primeiro ou segundo trimestre (1%). Nesse contexto, o diagnóstico precoce através do uso da ultrassonografia obstétrica e testes precisos de hCG fizeram com que esses sintomas clássicos ocorressem menos frequentemente (LURAIN, 2010). É importante salientar também que pacientes com MH podem apresentar quadro assintomático no momento do diagnóstico da doença.

Em mais de 60% dos casos, a sintomatologia das pacientes com MHP confunde-se com abortamento incompleto ou retido e o diagnóstico é feito após avaliação histológica de amostra oriunda de curetagem. O principal sintoma apresentado na MHP é o sangramento transvaginal, que acomete 75% das pacientes diagnosticadas (LURAIN, 2010).

Como dito anteriormente, hCG é o marcador biológico hormonal da gestação, produzido de maneira excessiva pela MH e NTG. Esse hormônio é utilizado como um marcador tumoral da DTG e é facilmente medido quantitativamente no sangue e seus níveis têm mostrado correlação com a gravidade da doença. Observa-se no diagnóstico da MHC valores de hCG elevados, pelo geral, superiores a 100.00,00 UI/L, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico. Nos casos de MHP esses níveis de hCG, conquanto mais elevados que na gravidez

normal de mesma idade gestacional, não é tão evidente e pode suscitar dúvidas do diagnóstico, sendo fundamental os préstimos da anatomia patológica (BAKHTIYARI et al., 2015; DIVER et al., 2016). Ainda de valia será a dosagem de hCG nos casos em que a histopatologia é inconclusiva (notadamente em casos de aborto hidrópico) ou quando não se dispõe de avaliação histopatológica de produto de esvaziamento uterino.

A ultrassonografia tem seu destaque no diagnóstico da gravidez molar. Através deste método biofísico é possível observar que a vilosidade coriônica da MHC apresenta edema hidrópico difuso, com um padrão vesicular ultrassonográfico característico, que consiste em múltiplos ecos anecogênicos dentro da massa placentária. Além disso, a MHC apresenta ausência de embrião/feto e de seus anexos. A ultrassonografia também pode ajudar no diagnóstico precoce de MHP, mostrando espaços císticos focais dentro da placenta, com aspecto de “queijo-suíço” e saco gestacional apresentando aumento do diâmetro transversal (LURAIN, 2010).

TRATAMENTO

O sucesso no tratamento das pacientes com MH depende da correta realização das seguintes estratégias:

Encaminhamento das pacientes para Centros de Referências. Os CRs apresentam uma equipe multidisciplinar com ampla experiência é capaz de promover o seguimento pós-molar e o precoce e adequado tratamento dos casos de NTG (DANTAS et al, 2012).

Avaliação das condições clínicas da paciente com gravidez molar e solicitação de exames pré-operatórios para o esvaziamento uterino. O diagnóstico de gestação molar pode ser rastreado por história clínica, exames físicos, níveis de hCG e achados ultrassonográficos, como também através da presença de complicações médicas (anemia, hemorragia, cistos

tecaluteínicos, síndrome de hiperestimulação ovariana, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, síndrome de angústia respiratória aguda, embolização trofoblástica, edema agudo de pulmão e tromboembolismo pulmonar). Os exames pré-operatórios devem contemplar o tipo sanguíneo, níveis séricos de hCG, exames bioquímicos, hemograma completo, perfil hepático e da tireoide, análises urinárias e radiografia de torác. Nos casos de fundo de útero acima de 16 centímetros ou de descompensação hemodinâmica pode ser necessário incluir o eletrocardiograma ou o ecocardiograma para melhor avaliação dessas pacientes (LURAIN, 2010).

Utilização de técnicas apropriadas no esvaziamento uterino para tratamento da Gravidez Molar. O médico deve ter conhecimento técnico em relação à escolha do método de esvaziamento uterino mais apropriado e, para o procedimento ser realizado, é necessário que a paciente esteja hemodinamicamente estável (LURAIN, 2010). A aspiração uterina é o método de escolha para pacientes com gravidez molar. A aspiração manual intrauterina (AMIU) é o método mais divulgado no Brasil, disponível nas maternidades, de baixo custo, seguro e efetivo, podendo ser usado em pacientes que desejam manter sua fertilidade, independente de tamanho uterino (LURAIN, 2010). A vácuo-aspiração elétrica (V-A) é mais prática, promovendo um esvaziamento uterino mais rápido nos úteros aumentados, principalmente naqueles maiores que 16 centímetros. A histerectomia é uma técnica alternativa de esvaziamento uterino para as pacientes com idade materna avançada e com prole constituída. Essa técnica também fornece esterilização permanente e elimina o risco de invasão miometrial local como uma causa da NTG não-metastática (LURAIN, 2010). Entretanto, a histerectomia não permite a alta da paciente do seguimento pós-molar, pelo risco existente de metástase. Dois métodos não são atualmente recomendados para o esvaziamento uterino: a indução do abortamento molar com misoprostol e histerotomia. Eles aumentam a

morbimortalidade materna, promovendo maior perda sanguínea e esvaziamento incompleto que requer curetagem, aumentando também a chance de embolização trofoblástica. Além disso, provocam aumento no risco de disseminação trofoblástica e o desenvolvimento de NTG pós-molar e necessidade de quimioterapia (LURAIN, 2010). Alguns locais ainda realizam a curetagem uterina no esvaziamento molar, porém esse método não tem sido recomendado devido ao maior risco de perfuração uterina e ocorrência de sinequias (ANDRADE, 2009; MORAES et al, 2014).

Independente da técnica usada para o esvaziamento uterino, a infusão venosa de ocitocina deve ser utilizada com cautela pelo risco aumentado de hipotensão e de edema agudo de pulmão. Em casos de útero muito aumentados (com risco de perfuração ou hemorragia intraoperatória), macrodoses de ocitocina sintética podem ser utilizadas, no máximo 40 UI. O uso de ocitocina tem o objetivo de diminuir o sangramento e o risco de perfuração da parede uterina pelo enrijecimento do miométrio (MORAES et al, 2014).

Garantir a alta da paciente após o esvaziamento uterino com contracepção. É aconselhado que mulheres diagnosticadas e tratadas com MH não engravidem pelo menos até seis meses após o seu nível de hCG ter voltado ao nível normal (valor de referência para não grávidas) para garantir que qualquer *plateau* ou elevação dos níveis de hCG identifiquem a transformação maligna da MH em NTG (GAFFIELD, KAPP, CURTIS, 2009). Para essas pacientes recomendam-se, com segurança, métodos hormonais (via oral, transdérmico, injetável e implante) e métodos de barreira (GAFFIELD, KAPP, CURTIS, 2009). Os dispositivos intrauterinos e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrol não estão liberados para uso até a remissão da doença, pelo risco de perfuração uterina nos casos de mola invasora ou de coriocarcinoma uterino.

SEGMENTO PÓS-MOLAR

Este segmento é essencial para detectar precocemente a evolução para NTG. Ele consiste na dosagem sérica semanal de hCG até que se atinja três dosagens consecutivamente normais (valores inferiores a 5 UI/L), alcançando-se assim a remissão da MH. Posteriormente, as dosagens devem ser realizadas mensalmente por seis meses a fim de garantir a cura da MH. A regressão completa de hCG para valores dentro da normalidade ocorre, em média, após dois meses de esvaziamento molar (LURAIN, 2010).

A dosagem semanal de hCG deve ser realizada sempre no mesmo laboratório para garantir a utilização da mesma técnica de dosagem, de preferência aquela capaz de identificar todas as suas formas. A molécula de hCG é complexa e há inúmeros testes para sua dosagem, ainda que nenhum deles tenha sido feito especificamente para o seguimento da DTG, tão somente para o diagnóstico de gravidez. Para o seguimento pós-molar, recomenda-se o uso do quite DPC Immulite, pois é capaz de analisar todas as frações de hCG. Quando isto não for possível, deve-se dar preferência ao uso do mesmo quite a fim de evitar-se variações no método de leitura hormonal (SOUZA et al., 2017).

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA NTG

A NTG pós-molar pode apresentar algumas características como: útero aumentado, com persistência do sangramento transvaginal e dos cistos tecaluteínicos nos ovários. Porém, é observado que mais de 50% das pacientes com NTG não apresentam esses sintomas clínicos e, diante disto, o diagnóstico clássico da NTG é realizado quando se identifica *plateau* (oscilação menor que 10% entre 3-4 dosagens consecutivas de hCG) ou elevação dos níveis séricos de hCG após o esvaziamento molar, ou ainda, aparecimento de metástase (notadamente pulmonar e genital)

(BISCARO, BRAGA, BERKOWITZ, 2015). Dois critérios diagnósticos de NTG recomendados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) tem sido recentemente questionados. Um deles atesta NTG em pacientes cujos níveis de hCG ainda estão positivos, mesmo se em queda, com mais de 6 meses após o esvaziamento uterino. Estudo brasileiro mostrou que mesmo nesses casos, 80% das pacientes podem ainda evoluir com remissão espontânea, sem que a espera para iniciar o tratamento piore o prognóstico (BRAGA et al., 2016). Da mesma forma, a FIGO também diagnostica NTG quando há diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, conquanto recente investigação também mostrou encontrou remissão espontânea em 50% dos casos de coriocarcinoma não metastático, notadamente naqueles em que os níveis de hCG estiverem em queda ou mesmo normais (BRAGA et al., 2017).

A cura de quase todas as pacientes e preservação da capacidade reprodutiva é permitida com a detecção precoce dessa forma maligna, seguida de tratamento adequado (ACOG, 2004; HOEKSTRA et al, 2008).

A FIGO recomenda o imediato estadiamento da NTG após o diagnóstico, que combina a distribuição anatômica da neoplasia ao sistema de escore de risco. Este sistema usa fatores prognósticos para avaliar o risco relacionado a resistência à quimioterapia: escore de seis ou menos significa doença de baixo risco e tratada com quimioterapia por agente único; escore de sete ou mais significa NTG com grande chance de quimiorresistência, necessitando de um tratamento com múltiplos agentes antineoplásicos (FIGO, 2002; NGAN et al, 2006).

TRATAMENTO DA NTG

Pacientes com NTG de baixo risco tem indicação de quimioterapia com agente único, quer metotrexate ou actinomicina-D. Nas pacientes com NTG de alto risco, o tratamento quimioterápico com múltiplos

agentes deve ser utilizado desde o início: regime EMA/CO (etoposide, metotrexate, actinomicina-D alternando ciclofosfamida e vincristina) ou regime EP/EMA (etoposide, metotrexate, actinomicina-D e cisplatina) (MAESTÁ et al, 2007). A cirurgia é realizada em pacientes com NTG residual localizada, quando não há resposta ao tratamento quimioterápico (NGAN & SECKL, 2007). A cura completa da doença é observada em 100% dos casos de NTG de baixo risco e, é superior a 80% nas pacientes de alto risco (SITA-LUMSDEN et al, 2012).

FUTURO REPRODUTIVO APÓS GRAVIDEZ MOLAR

A gestação molar e a NTG provocam preocupações em relação às gestações subsequentes e fertilidade (VARGAS et al, 2014). Histórico antecedente de MH aumenta o risco de recorrência da doença (com ocorrência de cerca de 0,8-2% das pacientes com história pregressa de DTG) (VARGAS et al, 2014). Essa eventual nova gravidez molar pode evoluir para NTG em cerca de 7-25% das pacientes (BELFORT & BRAGA, 2003).

É de conhecimento que os agentes antineoplásicos podem trazer maior risco de danos genéticos, efeitos teratogênicos ou mutagênicos nos oócitos (BRAGA et al, 2009). Uma gestação seguida por quimioterapia decorrente de NTG apresenta risco aumentado de abortamentos, principalmente quando a gravidez ocorre com menos de seis meses da última sessão de quimioterapia (BRAGA et al, 2009), assim como de natimortos (1,5%) quando comparado com a população geral (0,8%) (VARGAS et al, 2014). Mesmo com esses dados, após a MH e NTG as pacientes podem esperar futuras gestações com desfechos semelhantes do que é encontrado na população geral desde que os exames de ultrassonografia sejam realizados no primeiro trimestre da gestação subsequente a fim de confirmar o desenvolvimento normal da gestação. Todo o produto da gravidez deverá ser enviado para estudo anátomo-patológico.

Em relação ao hCG, ele deve ser medido seis semanas após qualquer tipo de gravidez (abortamento, gravidez ectópica, parto) a fim de excluir coriocarcinoma gestacional não molar (VARGAS et al, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o diagnóstico e o tratamento de pacientes com DTG sofreu grandes mudanças, notadamente pela disseminação dos CRs, que promovem tratamento com técnicas adequadas de esvaziamento uterino, dosagem precisa de hCG e esquema quimioterápico consoante

estadiamento e fatores de risco prognóstico, permitindo assim a cura sistemática dessas mulheres. Como dito anteriormente, o seguimento pós-molar é essencial para garantir a adesão à vigilância hormonal de hCG – melhor parâmetro para o diagnóstico precoce de NTG e seu pronto tratamento. Essas estratégias diagnósticas e terapêuticas têm permitido a cura sistemática das mulheres acometidas por esses trofoblastomas, mantendo-se lhes à capacidade reprodutiva, e permitindo novas gestações, seguras e exitosas para essas mulheres.

GESTATIONAL TROFBLASTIC DISEASE: HOW TO DIAGNOSE AND TREAT?

ABSTRACT: Gestational trophoblastic disease (GTD) is an obstetrics anomaly characterized by two clinical entities: benign (hydatidiform mole - HM) and malignant ones (gestational trophoblastic neoplasia - GTN). Successful treatment of patients with HM depends on early diagnosis, immediate uterine evacuation and systematic post-molar follow-up with seric dosage of hCG, improving the prognosis of patients, their quality of life and reproductive outcomes. Regarding the GTN, the difficulties to perform the diagnosis should be emphasized, as well as the correct planning and early treatment initiation. It is essential this treatment occurs at the reference centers (RC), where there are teams prepared for the best care and follow-up of these patients. The focus of this work is to show the diagnostic and therapeutic strategies involved in the treatment of GTD, with the aim of improving this situation, contributing to the better knowledge on the subject.

KEYWORDS: Gestational trophoblastic disease. Hydatidiform mole. Pregnancy.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. **ACOG Practice Bulletin**, n. 53, v. 103, p. 1365-77, 2004.

ANDRADE, J. M. D. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional: [revisão]. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 2, p. 94-101, 2009.

BAKHTIYARI, M. et al. Postmolar gestational trophoblastic neoplasia: beyond the traditional risk factors. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 3, p. 649-54, 2015.

BELFORT, P.; BRAGA, A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 1, 2003.

BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. **Gynecologic Oncology**, v. 128, n. 1, p. 3-5, 2013.

BISCARO, A.; BRAGA, A.; BERKOWITZ, R. S. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 1, p. 42-51, 2015.

BRAGA, A. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 59, n. 5-6, p. 241-247, 2014.

BRAGA, A. et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. **Gynecologic Oncology**, v. 112, n. 3, p. 568-571, 2009.

BRAGA, A. et al. Molar pregnancy in adolescents. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 57, n. 5-6, p. 225-230, 2012.

BRAGA, A. et al. Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? **Gynecologic Oncology**, pii: S0090-8258(17)31554-8, 2017.

BRAGA, A. et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation? **Gynecologic Oncology**, v. 143, n. 3, p. 558-64, 2016.

CORTÉS-CHARRY, R. **Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America**. In: HANCOCK, B. W.; SECKL, M. J., et al (Ed.). Gestational trophoblastic disease. Third edition: Connecticut, ISSTD, p.407-419, 2009.

DANTAS, P. R. et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 57, n. 7-8, p. 305-9, 2012.

DI CINTIO, E. et al. The epidemiology of gestational trophoblastic disease. **General & Diagnostic Pathology**, v. 143, n. 2-3, p. 103-108, 1997.

DIVER, E. J. et al. Timing of referral to the New England Trophoblastic Disease Center: does referral with molar pregnancy versus postmolar gestational trophoblastic neoplasia affect outcomes? **Journal of Reproductive Medicine**, v. 61, n. 5-6, p. 187-91, 2016.

FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, 77(3):285-7, 2002.

GAFFIELD, M. E.; KAPP, N.; CURTIS, K. M. Combined oral contraceptive and intrauterine device use among women with gestational trophoblastic disease. **Contraception**, v. 80, n. 4, p. 363-371, 2009.

HERTZ, R.; LI, M. C.; SPENCER, D. B. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 93, n. 2, p. 361-6, 1956.

HOEKSTRA, A. V. et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 112, n. 2 Pt 1, p. 251-8, 2008.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 203, n. 6, p. 531-539, 2010.

MAESTÁ, I. et al. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco resistente à quimioterapia. **Femina**, v. 35, n. 12, 2007.

MAESTA, I.; BRAGA, A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 4, p. 143-6, 2012.

NGAN, H. Y. S. et al. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 95, n. 1, p. 193-203, 2006.

NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Current Opinion in Oncology**, v. 19, n. 5, p. 486-491, 2007.

MORAES, V. P. et al. Complicações clínicas da gravidez molar. **Femina**, v. 42, n. 5, 2014.

SEBIRE, N. J.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. **British Medical Journal**, v. 337, p. 1193, 2008.

SECKL, M. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 24, n. suppl 6, p. vi39-vi50, 2013.

SITA-LUMSDEN, A. et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 11, p. 1810-1814, 2012.

SOUZA, J. M. Q. et al. Comparison of 2 human chorionic gonadotropin immunoassays commercially available for monitoring patients with gestational trophoblastic disease. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 27, n. 7, p. 1494-1500, 2017.

VARGAS, R. et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 59, n. 5-6, p. 188-194, 2014.