

LÚCIA REGINA MARQUES GOMES DELMANTO¹

IZILDINHA MAESTÁ²

ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO³

ODAIR CARLITO MICHELIN⁴

JOSÉ RAIMUNDO DE SOUZA PASSOS⁵

FERNANDA RÉGNIER GAIOTTO⁶

MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE⁷

A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar?

Are curves of human chorionic gonadotropin useful in the early diagnosis of post-molar trophoblastic neoplasia?

Artigos originais

Palavras-chave

Neoplasias trofoblásticas/diagnóstico
Mola hidatiforme
Gonadotropina coriônica/
uso diagnóstico

Keywords

Trophoblastic neoplasms/diagnosis
Hydatidiform mole
Chorionic gonadotropin/
diagnostic use

Resumo

OBJETIVO: avaliar a utilidade da curva de regressão normal da gonadotrofina coriônica humana (hCG) no diagnóstico precoce de neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar (NTG). **MÉTODOS:** estudo longitudinal, incluindo 105 pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) acompanhadas no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu, entre 1998 e 2005. Os títulos da hCG sérica foram mensurados quinzenalmente em todas as pacientes. Curvas individuais de regressão da hCG das 105 pacientes foram estabelecidas. A comparação entre a curva de regressão normal estabelecida em nosso serviço com as curvas individuais da hCG foi usada no rastreamento e diagnóstico (platô/ascensão) de NTG. O número de semanas pós-esvaziamento quando a hCG excedeu o limite normal foi comparado com o número de semanas em que a hCG apresentou platô/ascensão. **RESULTADOS:** das 105 pacientes com MHC, 80 apresentaram remissão espontânea (RE) e 25 desenvolveram NTG. Das 80 pacientes com RE, 7 (8,7%) apresentaram, inicialmente, dosagem da hCG acima do normal, mas, no devido tempo, alcançaram a remissão. Todas as 25 pacientes com NTG apresentaram desvio da curva normal da hCG em $3,8 \pm 2,5$ semanas e mostraram platô ou ascensão em $8,4 \pm 2,9$ semanas ($p < 0,001$). **CONCLUSÕES:** a curva de regressão normal da hCG pós-molar pode ser útil para diagnóstico de NTG.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the usefulness of the normal human chorionic gonadotropin (hCG) regression curve in the early diagnosis of post-molar trophoblastic neoplasia (GTN). **METHODS:** a longitudinal study including 105 patients with complete hydatidiform mole (CHM) followed up at the Botucatu Center of Trophoblastic Diseases from 1998 to 2005. Serial serum hCG titers were measured fortnightly in all patients. Individual curves of the 105 patients were built. Comparison between the normal regression curve established at our center with individual hCG curves was used to screen and diagnose (plateau/rise) GTN. The number of weeks postevacuation when hCG levels exceeded the normal limits was compared with the number of weeks when hCG reached plateau/rise. **RESULTS:** among the 105 patients with CHM, 80 reached spontaneous remission (SR) and 25 developed GTN. Among the 80 SR patients, 7 (8.7%) initially showed hCG concentrations above normal but eventually achieved remission. All the 25 GTN patients showed deviation from the normal hCG curve at 3.84 ± 2.57 weeks and reached plateau or rise at 8.40 ± 2.94 weeks ($p < 0.001$). **CONCLUSIONS:** the normal regression curve of postmolar hCG is useful in the early diagnosis of GTN.

Correspondência:

Izildinha Maestá
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista
"Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil
Caixa Postal 530
CEP 18618-970 – Botucatu/SP
Fone: (14) 3811-6227/6090
Fax: (14) 3882-1933
E-mail: imoesta@fmb.unesp.br

Recebido

29/03/2007

Aceito com modificações

31/10/2007

Trabalho realizado no CDT-Botucatu do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da UNESP

¹ Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

² Doutor; Professor Assistente e Responsável pelo Centro de Doenças Trofoblásticas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

³ Pós-graduando e Professor do Centro de Neoplasia Trofoblástica Gestacional da 33ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Doutor, Professor Assistente, Responsável pelo Centro de Tratamento Oncológico do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

⁵ Doutor, Professor Assistente do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

⁶ Acadêmica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

⁷ Livre Docente, Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu; Pró-reitora de Pós-graduação da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) constitui grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico, cujo marcador biológico-hormonal é a gonadotrofina coriônica humana (hCG)^{1,2}.

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é a forma maligna da DTG, caracterizada pela persistência de tecido trofoblástico ativo na parede uterina ou em outros órgãos e tecidos. A detecção precoce da forma maligna, seguida de adequada quimioterapia, promove a cura da doença, com preservação da capacidade reprodutiva³.

A medida seriada da gonadotrofina coriônica humana (hCG) é o parâmetro mais efetivo de avaliação da evolução clínica da DTG, sendo utilizada no seguimento pós-molar³⁻⁵. A hCG sérica monitoriza a ação do tecido trofoblástico residual após o esvaziamento uterino e auxilia na detecção precoce da NTG. A identificação de aumento ou platô do valor da hCG sérica indica doença persistente, com necessidade de quimioterapia⁶⁻⁸.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)⁹ estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico de NTG: platô da hCG sérica em três semanas de seguimento ou mais; ascensão de mais de 10% do valor da hCG, em duas semanas de seguimento ou mais; persistência da hCG sérica detectável por seis meses ou mais, após o esvaziamento uterino e diagnóstico histológico de coriocarcinoma.

Além dos critérios estabelecidos pela FIGO, alguns especialistas utilizam a curva de regressão semanal da hCG para identificação de NTG pós-molar, de acordo com valores seriados da hCG⁸⁻¹⁰. Pacientes com valores acima do limite superior da curva normal, apresentam maior risco de desenvolver NTG⁸. Em decorrência deste estudo, a Dutch Society of Obstetrics and Gynecology, da Holanda, utiliza a associação da curva da hCG com os critérios platô ou ascensão para o diagnóstico de NTG pós-molar⁸.

As pacientes que evoluíram para NTG tiveram valores de hCG que excederam o limite superior da curval normal em $5,0 \pm 3,8$ semanas e o platô ou ascensão ocorreu em $7,1 \pm 3,2$ semanas. Portanto, a curva de regressão da hCG é útil na discriminação entre NTG pós-molar e mola hidatiforme completa (MHC) com remissão espontânea, sendo mais precisa e precoce que a identificação com base no platô ou ascensão¹⁰.

A curva de regressão normal da hCG do próprio serviço parece ser mais seletiva para o diagnóstico de NTG pós-molar. Isto foi evidenciado pela Sociedade Japonesa de Ginecologia e Obstetrícia (SJGO) analisando o platô ou ascensão da hCG em relação à curva do próprio serviço⁶.

As curvas de regressão normal da hCG existentes na literatura foram construídas com base em avaliações semanais⁷⁻¹⁰. Entretanto, no Brasil, país de dimensões continentais, a distância dificulta o retorno semanal das pacientes no acompanhamento pós-molar.

Entre 1990 e 1998 o Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CDT-Botucatu/Unesp) construiu curva de regressão da hCG de pacientes com MHC e remissão espontânea com intervalos quinzenais¹¹. A análise comparativa da curva de regressão normal com a curva de pacientes que tiveram NTG pós-molar mostrou desvio precoce dos valores da hCG entre a quarta e sexta semana pós-esvaziamento molar¹¹. A partir deste estudo, o CDT-Botucatu utiliza, para o diagnóstico de NTG pós-molar, a curva de regressão quinzenal da hCG do próprio serviço, associada aos critérios platô e ascensão¹².

O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilidade da curva de regressão quinzenal da hCG, estabelecida no CDT-Botucatu, para o diagnóstico precoce de NTG pós-molar.

Métodos

Estudo longitudinal prospectivo realizado no CDT-Botucatu do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da UNESP. O CDT-Botucatu atende às pacientes com DTG da região do Departamento Regional de Saúde VI/SP (DRS-VI/SP), que integra 68 municípios e abrange área de 26.790,1 km². Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da FMB da UNESP.

Entre 1998 e 2005, 120 pacientes com MHC foram encaminhadas ao CDT-Botucatu, antes do esvaziamento uterino, para tratamento e acompanhamento. O diagnóstico de MHC foi feito com base no achado macroscópico do material retirado no esvaziamento uterino e no exame anatomopatológico. O acompanhamento clínico e laboratorial (dosagem da hCG) das pacientes foi quinzenal até o primeiro título de hCG acima do limite superior da curva normal.

Das 120 pacientes, 15 foram excluídas do estudo, sendo 12 por seguimento inferior a seis meses, uma por ter engravidado durante o seguimento e duas por terem sido submetidas à histerectomia.

O diagnóstico de NTG pós-molar foi feito com auxílio da curva de regressão do próprio serviço¹¹, usando o primeiro valor da hCG acima do limite normal como critério de rastreamento e o platô e a ascensão como critérios diagnósticos¹². A partir de então, o seguimento passou a ser semanal e a quimioterapia foi indicada quando constatado platô ou ascensão dos valores da

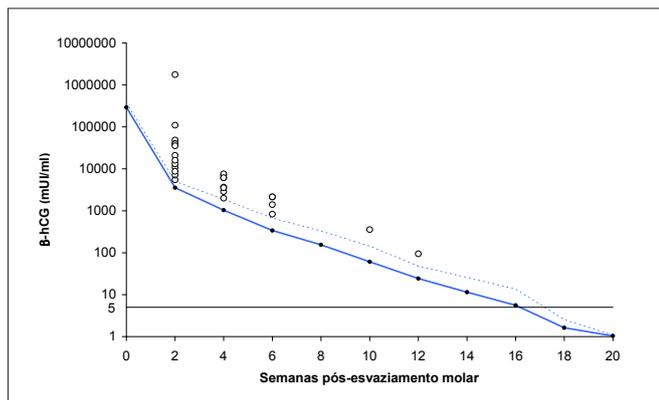


Figura 1 - Curva de regressão logarítmica da hCG de pacientes com mola hidatiforme completa (MHC) e remissão espontânea, em semanas pós-esvaziamento uterino (linha contínua) e limite superior do intervalo de confiança a 95% (linha pontilhada). Os círculos mostram o primeiro valor da hCG que excedeu a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

Tabela 1 - Número de semanas, pós-esvaziamento uterino, em que o valor da hCG excedeu a curva normal, comparado ao número de semanas em que apresentou platô ou ascensão, em pacientes com mola hidatiforme completa e evolução para neoplasia trofoblástica gestacional.

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

hCG. Considerou-se a existência de platô quando foi verificada a persistência dos níveis de hCG por quatro valores ou mais, da hCG, durante pelo menos três semanas, (dias 1, 7, 14 e 21). Ascensão foi considerada quando houvesse três valores ou mais da hCG, durante pelo menos duas semanas, nos dias 1, 7 e 14¹².

O tempo, em semanas, quando o título da hCG excedeu a curva normal, foi registrado (rastreamento positivo) e comparado ao tempo de diagnóstico baseado nos critérios platô ou ascensão. Todas as pacientes receberam contraceptivo hormonal oral de baixa dosagem durante o seguimento pós-molar e a quimioterapia.

As dosagens da hCG foram realizadas pelo método imunoensaio enzimático de micropartículas (Meia), do laboratório Abbott (*Abbott Laboratories, Abbott Park, IL*).

Os dados obtidos foram analisados no programa computacional SPSS/Windows® versão 12.0. O teste do χ^2 foi utilizado para comparação de proporção 2x2.

As curvas individuais de regressão da hCG das 105 pacientes com MHC, tanto com remissão espontânea quanto com evolução para NTG, foram estabelecidas e comparadas com a curva de regressão normal. Foi registrado o primeiro valor da hCG acima do limite superior do intervalo de confiança a 95% da curva de regressão normal¹¹. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Do total de 105 pacientes com MHC, 80 (68,8%) tiveram remissão espontânea e 25 (31,2%) evoluíram para NTG.

Entre os dois grupos, Remissão Espontânea e NTG, verificou-se diferença no comportamento das curvas individuais da hCG quando comparadas com a curva de regressão normal. No Grupo Remissão Espontânea, apenas 7/80 pacientes (8,7%) apresentaram dosagem de hCG acima do limite superior do intervalo de confiança a 95%, com valor imediato de hCG em declínio superior a 10%, atingindo a normalização do marcador tumoral sem quimioterapia. No Grupo NTG, todas as pacientes ultrapassaram o limite superior da curva normal, com valor seguinte de hCG em platô ou em elevação.

A Figura 1 mostra a curva de regressão quinzenal da hCG e o primeiro valor de hCG que excede o limite superior do intervalo de confiança a 95% das 25 pacientes com NTG. As pacientes que desenvolveram NTG, tiveram desvio da curva normal de hCG em $3,8 \pm 2,5$ semanas, enquanto platô ou ascensão ocorreu em $8,4 \pm 2,9$ semanas, pós-esvaziamento uterino, com diferença significativa ($p < 0,001$), conforme Tabela 1.

As pacientes com NTG iniciaram quimioterapia em média com $8,1 \pm 4,9$ semanas pós-esvaziamento uterino e todas obtiveram resposta completa. A normalização da hCG pós-esvaziamento uterino e quimioterapia ocorreu em média com $20,6 \pm 6,4$ semanas. O acompanhamento, durante pelo menos um ano, depois da remissão, não mostrou recidiva da doença em nenhuma paciente.

Discussão

A dosagem seriada da hCG é o teste com maior sensibilidade para avaliar a evolução clínica da MHC, remissão espontânea ou evolução para NTG. Analisando a literatura, os títulos de hCG são mensurados semanalmente^{10,13,14} ou quinzenalmente^{3,4,11}, até a normalização por três dosagens consecutivas, seguidos de avaliação mensal durante seis meses^{1,5,14}. Atualmente, é preconizado um tempo de seguimento de seis meses depois do retorno espontâneo para títulos normais de hCG para todas as pacientes que tiveram mola hidatiforme⁵.

Os critérios diagnósticos para NTG pós-molar foram estabelecidos pela FIGO⁹ em 2000. Entretanto, a análise da literatura sugere que a utilização da curva de regressão normal da hCG como critério diagnóstico adicional ao platô e ascensão dos títulos de hCG pós-molar^{6,8}.

Na maior parte dos centros de tratamento de doenças trofoblásticas existe dificuldade em proporcionar um seguimento pós-molar pontual, rigoroso e sistemático, devido a vários fatores como adversidades socioeconômicas e relutância da paciente em compreender a doença e aderir às consultas regulares¹⁴⁻¹⁶.

A curva de regressão normal da hCG pode auxiliar na decisão do intervalo de tempo de seguimento de cada paciente. As pacientes que apresentam um valor de hCG acima do limite superior da curva de regressão normal (rastreamento positivo) devem ter seguimento semanal. Em contraste, aquelas pacientes com valor de hCG abaixo do limite superior da curva normal (rastreamento negativo) podem ser acompanhadas em intervalos quinzenais até a normalização do marcador tumoral.

Este estudo avaliou a utilidade da curva de regressão normal da hCG do CDT-Botucatu¹¹ no diagnóstico de NTG pós-molar. Esta avaliação foi feita identificando, a partir de determinações quinzenais da hCG, o primeiro valor acima da curva normal e comparando com o momento em que exibiu platô ou ascensão. As pacientes com MHC e evolução para NTG apresentaram valor da hCG acima do limite superior da curva normal mais precoce que a definição de platô ou ascensão. Nestas pacientes, o primeiro valor da hCG acima da curva normal foi observado em metade do tempo em que verificou-se platô ou ascensão.

Outros autores⁷ também observaram tempo médio significativamente menor para o diagnóstico de NTG pós-molar, utilizando a curva de regressão normal da hCG quando comparado aos critérios platô ou ascensão.

Na Holanda⁸, estudo utilizando critérios de inclusão e seguimento rigorosos de 130 pacientes estabeleceu como critério para o diagnóstico de NTG pós-molar, além do platô ou ascensão, pelo menos um valor da hCG acima do limite superior da curva normal. Os autores sugeriram que os pontos acima dos percentis limites da curva normal sejam empregados como critério adicional ao platô e ascensão⁸.

A NTG é uma doença silenciosa, de prognóstico excelente quando diagnosticada em tempo para resposta completa à quimioterapia^{17,18}. No presente estudo, a observação dos valores de hCG pós-molar acima do limite superior da curva de regressão normal favoreceu o diagnóstico mais precoce de NTG. Houve diminuição do intervalo de acompanhamento pós-molar e investigação antecipada de NTG pós-molar (ultra-sonografia pélvica com Doppler e radiografia de tórax) naquelas pacientes com pontos acima do limite superior da curva de regressão normal de hCG (rastreamento positivo).

No CDT-Botucatu, a curva de regressão normal da hCG do serviço é utilizada para o rastreamento e os critérios platô e ascensão para o diagnóstico de NTG, com intuito de aprimorar o seguimento pós-molar. No entanto, estudos com maior casuística são necessários para comprovar o papel da curva de regressão normal da hCG no diagnóstico de NTG pós-molar.

Referências

- Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(4):661-84.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics.* 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 273-84.
- Soper JT, Mutch DG, Schink JC; American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol.* 2004;93(3):575-85.
- World Health Organization. Scientific Group on Gestational Trophoblastic Disease. *Gestational trophoblastic diseases.* Geneva: WHO; 1983. (Technical Report Series, 692).

5. Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG*. 2007;114(6):760-2.
6. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Criteria for initiating chemotherapy in patients after evacuation of hydatidiform mole. *Tumour Biol*. 2003;24(3):140-6.
7. Behtash N, Ghaemmaghami F, Honar H, Riazi K, Nori A, Modares M, et al. Is normal β -hCG regression curve helpful in the diagnosis of persistent trophoblastic disease? *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(5):980-3.
8. Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(3 Pt 1):787-92.
9. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky AO, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin in titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981;58(4):478-82.
10. Shigematsu T, Kamura T, Saito T, Kaku T, Nakano H, Kinugawa N. Identification of persistent trophoblastic diseases based on a human chorionic gonadotropin regression curve by means of a stepwise piecewise linear regression analysis after the evacuation of uneventful moles. *Gynecol Oncol*. 1998;71(3):376-80.
11. Maestá I, Rudge MVC, Passos JRS, Calderon IMP, Carvalho NR, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(6):373-80.
12. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
13. Belfort P, Braga A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(1):61-6.
14. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):176-87.
15. Belfort P. As síndromes da mola hidatiforme. *GO Atual*. 1992;1(1):20-35.
16. Allen JE, King MR, Farrar DF, Miller DS, Schorge JO. Postmolar surveillance at a trophoblastic disease center that serves indigent women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1151-3.
17. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):112-22.
18. Lurain JR. Treatment of metastatic gestational trophoblastic tumors. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA, editors. *Gestational trophoblastic diseases*. 2nd ed. Sheffield: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2003. p. 305.