

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Luísa Hahn¹, Luísa Lenz Sfair¹, Vitória Lucietto Piccinini¹, José Antônio Perrone Soares², Edson Vieira da Cunha Filho^{2,3}

¹ Acadêmica de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ² Médico-Obstetra do Serviço de Obstetrícia do Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professor da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Objetivos: A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um conjunto de doenças heterogêneas do trofoblasto com potencial de se transformar em doença maligna e, por isso, é um importante diagnóstico diferencial nos casos de sangramento na primeira metade da gestação. Essa revisão tem como objetivo fazer uma abordagem atual sobre o tema e esclarecer sobre os principais aspectos da DTG com vistas à aplicabilidade clínica.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura utilizando a base de dados do PubMed dos últimos 20 anos.

Resultados: A mola hidatiforme (MH) decorre de uma aberração na fertilização e pode ser do tipo completa, quando apenas existe material genético paterno, ou incompleta, quando origina um embrião triploide com material genético materno, paterno e fetal. Essa diferenciação é im-

portante na medida em que orienta o tratamento. A investigação inicial inclui exame físico e história clínica. Ultrassonografia (USG) transvaginal e gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) devem ser solicitados para todos os casos. Na suspeita de metástases à distância, exames de imagem devem ser solicitados. O tratamento de DTG é feito com vácuo-aspiração e análise histológica. No caso de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), a complementação do tratamento requer mono ou poliquimioterapia e o seguimento é realizado com dosagens quantitativas seriadas de β -hCG.

Conclusões: Essa revisão reúne os principais aspectos da DTG, seus achados clínicos, diagnóstico, manejo e seguimento. Algumas questões sobre o tema ainda são controversas e necessitam de mais estudos consistentes.

Palavras-chave: doença trofoblástica gestacional, mola hidatiforme, neoplasia trofoblástica gestacional.

ABSTRACT

Objectives: Gestational trophoblastic disease (DTG) is a group of heterogeneous diseases from the trophoblastic tissue with the potential to become malignant. This should be suspected as a potential diagnosis in the first trimester bleeding. The clinical aspects and the current approach of this condition are the purpose of this review.

Methods: A literature review of the last 20 years was performed in the PubMed databases.

Results: Hydatiform mole (HM) came from an aberration in fertilization and it is named complete when there is only paternal genetic material and incomplete when a triploid embryo is originated and it contains maternal, paternal and fetal genetic material. This is important because it guides the treatment. The initial investigation includes a physical examination and medical history. Transvaginal ultrasound and human chorionic gonadotrophin (β -hCG) should be always requested for all cases. If metastasis is

suspected, other imaging exams should be requested. The treatment of DTG is the vacuum aspiration and the histological analysis of the tissue is mandatory. In case of gestational trophoblastic neoplasia (NTG), the complementary treatment includes mono or multi-chemotherapy and the follow-up is performed with serial quantitative β -hCG dosages.

Conclusions: This review describes the main aspects of the gestational trophoblastic disease, such as its clinical findings, diagnosis, management and follow-up. Some questions related to this disorder are still controversial and require more consistent studies.

Keywords: gestational trophoblastic disease, hydatiform mole, gestational trophoblastic neoplasia.

INTRODUÇÃO

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) corresponde a um grupo de complicações da gestação causadas por uma diferenciação incorreta do trofoblasto. Dentre tais patologias estão: Mola Hidatiforme Completa (MHC), Mola Hidatiforme Parcial (MHP), Mola Hidatiforme Invasiva (MI), Coriocarcinoma, Tumor trofoblástico em sítio placentário (TTSP), Tumor Trofoblástico Epitelióide (TTE).

A MHC e a MHP são benignas, com potencial maligno, e as quatro últimas compõem as Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais (NTG), que na maioria das vezes têm sua origem na Mola Hidatiforme.

O grupo apresenta como principal manifestação clínica o sangramento vaginal anormal e, frequentemente, está relacionado com outros achados, como hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia, anemia, hipertireoidismo, entre outros. (1,2)average villus diameter, of evacuated PHMs and CHMs to ascertain the cause of non-detection on ultrasound. METHODS: Fifty-four molar pregnancies were examined from the files of the Trophoblastic Disease Unit, in which results of an ultrasound examination prior to eva-

cuation were known. In each, the average cross-sectional diameter of the largest 10 villi was recorded. Maximum villus diameters were compared between gestational age groups (<14 weeks and ≥14 weeks

MÉTODOS

Esse estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada durante o mês de maio de 2018, no qual foi realizada uma consulta dos principais artigos científicos, dos últimos 20 anos, selecionados através de busca no banco de dados PubMed.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvidos a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine. Os critérios de inclusão foram artigos que abordavam a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da DTG e da NTG. Foram excluídas da revisão estudos baseados em relatos de caso.

RESULTADOS

Epidemiologia

A incidência MHC na América do Norte e Europa é de 1-3/1000 gestações e a de MHP é de 3/1000 gestações sendo que a sua incidência é ainda maior na Ásia e na América Latina. (2)partial hydatidiform mole (PHM Já a incidência no Brasil é de 1/215 casos conforme estudos. (3)

A idade materna avançada e a história prévia de DTG são fatores de risco bem estabelecidos. Mulheres acima de 35 anos apresentam risco consistente para DTG, sendo que a partir dos 40 anos, esse risco aumenta em 5-10 vezes. A presença de história de uma gestação molar prévia representa risco de 1% de nova DTG e a história de duas gestações molares prévias eleva o risco para 25%. (4)

A MHC origina neoplasia maligna em 24,6% dos casos, contra apenas 7,6% dos casos de MHP. (5) Em pelo menos metade dos casos, a NTG origina-se de uma gestação molar. A incidência global de NTG incluindo todos os tipos de gestações é de 1/40.000. (6,7)

Fisiopatologia

A MH é decorrente de uma alteração na fertilização, provocando diferenciação incorreta do trofoblasto, ocasionando danos à evolução da gestação. A MH pode ser dividida em 3 diferentes tipos: MHC, MHP e MI. (8,9)

A MHC decorre de uma fecundação com óvulo sem núcleo ativo, portanto, todos os genes são paternos. Quanto ao cariótipo, 90% dos casos apresentam cariótipo 46,XX e os demais são formados de 46,XY.

A MHP decorre de uma fecundação de um óvulo normal por dois espermatozoides ou um espermatozoide diploide. Em relação ao cariótipo, há triploidia (69,XXY) na maioria das vezes e, em alguns casos, tetraploidia (92,XXXY), com o conjunto de cromossomos extras de origem paterna. (10)

Já a MI decorre, geralmente, de uma evolução da MH, a qual consegue infiltrar miométrio e causar danos de potencial maligno. (8,11) Outras causas incluem abortos, gestações ectópicas e partos pré e pós-termo. (12,13)

Manifestações clínicas

A forma mais comum de apresentação da MHC é o sangramento vaginal de primeiro trimestre, que está presente em até 90% dos casos. Quando o sangramento é prolongado, pode-se desenvolver anemia nessas pacientes. O tamanho uterino é maior que o esperado para a idade gestacional em pelo menos metade dos casos. A hiperêmese gravídica, a pré-eclâmpsia precoce (antes de 20 semanas) e sinais e sintomas de hipertireoidismo ocorrem em apenas 7% dos pacientes. Devido à hiperestimulação de β -hCG, podem-se desenvolver cistos de ovário teca luteínicos. A eliminação de vesículas via vaginal também pode ocorrer e é muito sugestivo de MHC.

Pacientes com MHP costumam ser pouco sintomáticos, podendo apenas mimetizar abortamento incompleto por conta do sangramento. (4)

Em relação à NTG, a clínica é variável e depende da extensão da doença e do diagnóstico histopatológico. A maioria das pacientes são assintomáticas, e o diagnóstico se dá pelo aumento de β -hCG durante o seguimento após evacuação uterina. A NTG envia metástases hematogênicas para pulmão (80%), vagina (30%), cérebro (10%) e fígado (10%). Quando há sintomas, eles são relacionados aos sítios de metástases ou à invasão do útero. (5)

Diagnóstico

Sangramento vaginal, útero de tamanho maior do que o esperado para idade gestacional, vômitos incoercíveis e pré-eclâmpsia precoce são manifestações que devem levantar a suspeita para a presença de DTG. (14)

A USG possui boa sensibilidade, devendo ser realizada sempre que suspeita de DTG. Na MHC, caracteristicamente, observam-se múltiplas áreas anecoicas entremeadas por ecos amorfos, formando uma imagem em “flocos de neve”. (4,14,15). As mesmas características podem estar presentes na MHP, entretanto na mola parcial observa-se presença de embrião (o qual é ausente na mola completa). A presença imagens císticas focais na placenta e a observação de um aumento no diâmetro do saco gestacional à USG possuem valor preditivo positivo de 90% para MHP. (4) Conforme a gestação avança, a USG pode demonstrar feto geralmente malformado, podendo estar hidrópico e com restrição de crescimento intrauterino na MHP. (15) Na mola completa, por não haver presença de embrião, a ecografia revela o útero aumentado, totalmente preenchido pelo tecido placentário aberrante.

Em gestações iniciais, a diferenciação entre uma gestação molar e uma gravidez interrompida pode ser difícil, sendo necessário correlacionar os achados ultrassonográficos com os níveis de β -hCG. Altos níveis de β -hCG são encontrados na MHC, com valores comumente acima de 100.000 mUI/

mL. No entanto, na MHP, os níveis apesar de elevados, comumente não ultrapassam os encontrados nos casos de MHC. (4)

O diagnóstico definitivo de gestação molar é realizado através da análise histopatológica do material obtido através do esvaziamento uterino. A realização de imuno-histoquímica pode ser útil na diferenciação de MHC e MHP visto que a presença da proteína p57, expressão do genoma materno, afasta a possibilidade de MHC. (16)

Tratamento da Mola Hidatiforme

O tratamento de escolha para MH é constituído por esvaziamento uterino através da técnica de vácuo-aspiração. (17) A curetagem, como forma isolada de tratamento, não é recomendada devido a existência de alto risco de perfuração uterina no início do procedimento. (18)choriocarcinoma and the very rare placental site trophoblastic tumour (PSTT) O material obtido através da curetagem, entretanto, é o preferencial para análise histopatológica, pois apresenta menor grau de autólise e necrose em relação ao obtido pela vácuo-aspiração. (3)

O uso de prostaglandinas por via vaginal deve ser evitado, pois aumenta o risco de embolização e disseminação do tecido trofoblástico, aumentando a probabilidade de evolução para doença persistente. (19) A infusão de ocitocina, após o esvaziamento uterino completo, pode ser utilizada a fim de reduzir a possibilidade de hemorragia uterina. (18)

A realização de uma segunda vácuo-aspiração uterina é controversa, mas conforme estudo inglês publicado em 2004, pode ser benéfica para algumas pacientes que apresentam doença persistente, principalmente naquelas sem evidência histopatológica de doença invasora e com níveis de β -hCG < 1.500 UI/L, reduzindo a necessidade de quimioterapia. (20)

A quimioterapia profilática, com Metrotrexate (MTX) ou com Actinomicina-D (Act-D), pode ser realizada em pacientes com alto risco (mola hidatiforme completa, altura uterina maior que a esperada para

idade gestacional, β -hCG > 100.000 mUI/mL, presença de cisto ovariano teca luteínico com diâmetro > 6 cm, idade > 35 a 40 anos), reduzindo a progressão da doença para NTG (21,22), mas não é uma prática executada rotineiramente em nosso meio, além da evacuação uterina.

Como alternativa, para as pacientes com mais de 40 anos, pode-se oferecer a realização de histerectomia, eliminando o risco de doença invasora, mas não de doença metastática. (3)

Devido ao fato de o tecido trofoblástico expressar o fator RhD, todas as pacientes RhD negativas devem receber imunoglobulina anti-D em doses habituais. (8,18)

Seguimento após esvaziamento uterino

O seguimento após esvaziamento uterino em casos de mola hidatiforme tem como objetivo a detecção precoce da evolução do quadro para NTG. As dosagens de β -hCG devem ser realizadas semanalmente até que hajam três dosagens consecutivas negativas. Posteriormente, o seguimento deve ser realizado com dosagens mensais por 6 meses e, após isso, a cada 2 meses até o término de 1 ano de seguimento. (23)

Todas as pacientes devem ser orientadas a realizar contracepção pelo período de 1 ano, sendo este o período principal de reincidência de doença caso uma nova gestação seja diagnosticada. Além disso, o aumento nos níveis de β -hCG devido à gestação atrapalham o seguimento. Preferencialmente, a contracepção deve ser realizada através de métodos hormonais orais ou injetáveis, visto que o uso de dispositivos intrauterinos é contraindicado pelo risco de perfuração uterina. (2-4)

As pacientes com história de MH prévia apresentam maior risco de DTG em uma gestação futura. Devido a esse fato, após 6 semanas do término da gestação, todas as pacientes devem ter seus níveis de β -hCG mensurados.

Doença persistente

A doença persistente é diagnóstica quando os níveis de β -hCG permanecem em platô em 4 dosagens consecutivas em 3 semanas, quando há elevação dos títulos em no mínimo 10% em 3 valores dosados em 2 semanas, quando os níveis de β -hCG permanecem detectáveis após 6 meses do esvaziamento uterino, quando se observa a existência de coriocarcinoma em material histopatológico ou na presença de doença metastática. (24)

O risco de evolução para doença persistente é maior nas pacientes que apresentam altura uterina maior do que o esperado para idade gestacional e presença de cistos tecaluteínicos, sinais característicos da hiperplasia trofoblástica, além de dosagens elevadas de β -hCG. (25,26) Em geral, observa-se que em 15-20% dos casos de MHC e em 0,5-1% dos casos de MHP será necessário tratamento sistêmico afim de negatizar os níveis de β -hCG. (27)

Após o diagnóstico de NTG, é necessário pesquisar a presença de metástases para que se possa estadiar corretamente a doença e definir o tratamento mais adequado para cada paciente. Desde o ano 2000, afim de padronizar o estadiamento, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propõe que o estadiamento da paciente deva ser realizado combinando-se o estadiamento anatômico com o escore de risco da Organização Mundial da Saúde (OMS) (tabela 1). (24)

TABELA 1. Estadiamento e classificação da Neoplasia Trofoblástica Gestacional da FIGO e OMS. Adaptado de Committee FO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. 2002;2000-2

NTG: classificação e estadiamento FIGO (Washington, 2000)	
Estadiamento Anatômico FIGO	
Estágio I:	Doença restrita ao útero

Estágio II:	Doença estende-se além do útero, mas é restrita às estruturas genitais (anexos, vagina, ligamentos largos)
Estágio III:	Doença com extensão pulmonar com ou sem acometimento genital
Estágio IV:	Outros sítios metastáticos

Escore prognóstico da OMS modificado

Fatores prognósticos	Escore			
	0	1	2	4
Idade	< 40	≥ 40	-	-
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	-
Intervalo entre gestação e NTG (meses)	< 4	4-6	7-12	>12
β-hCG pré-tratamento(IU/mL)	< 10 ³	10 ³ a < 10 ⁴	10 ⁴ a < 10 ⁵	> 10 ⁵
Tamanho tumor, incluindo útero (cm)	< 3	3-4	≥ 5	-
Sítio de metástases	Pulmões	Baço, rim	Trato gastrointestinal	Cérebro, fígado
Número de metástases	-	1-4	5-8	> 8
Falha em quimioterapia prévia	-	-	Agente único	≥ 2 agentes

Tratamento da NTG

O tratamento da NTG é quimioterápico e atinge índices de cura superiores a 90% mesmo em presença de doença metastática, além de proporcionar baixos índices de recorrência. (28) O esquema quimioterápico é elegido conforme o estadiamento.

Doença de Baixo Risco: são classificadas como doenças de baixo risco aquelas em que o escore FIGO/OMS esteja entre 0-6.(24) Para essas pacientes, o tratamento de eleição é a monoquimioterapia, utilizando-se como drogas preferenciais o Metrotexate (MTX) ou a Actinomicina-D (Act-D). (29)

Doença de Alto Risco: como doença de alto risco, são definidas aquelas pacientes em que o escore FIGO/OMS é maior do que 7. (24) Devido ao alto risco de recidiva com o emprego de agente único, recomenda-se a realização de poliquimioterapia. (2)partial hydatidiform mole (PHM O esquema EMA-CO (Etoposide, Act-D, MTX, Ciclofosfamida, Vincristina) é o regime de escolha por apresentar melhores respostas e menor toxicidade. (29)

Seguimento após NTG

O seguimento após tratamento da NTG é semelhante ao preconizado para a paciente com MH, sendo que no caso da NTG deve ser mantido por no mínimo um ano. Após esse período, há divergência quanto ao seguimento. Alguns centros recomendam seguimento por dois anos em pacientes com doença de alto risco, enquanto outros recomendam acompanhamento com dosagem urinária de β -hCG durante toda a vida. (5).

Após fim do tratamento, a função ovariana permanece inalterada na maioria das pacientes, possibilitando a ocorrência de gestações futuras. Estudos demonstram não haver aumento da incidência de abortamentos, anomalias congênitas, prematuridade ou outras complicações obstétricas nessas gestações. (29)

CONCLUSÃO

A DTG é um importante diagnóstico diferencial nos sangramentos de primeiro trimestre. Sangramento vaginal, hiperêmese, hipertireoidismo, pré-eclâmpsia precoce, útero maior que o esperado para a idade gestacional e eliminação de vesículas compõem o quadro clínico. De maneira geral, a DTG tem bom prognóstico com excelente taxa de sobrevivência global. Contudo, alguns casos podem evoluir desfavoravelmente, desenvolvendo doenças malignas e levando à invasão local e metástases à distância, principalmente naqueles casos em que não houve tratamento adequado. Dessa forma, o tratamento consiste na vácuo-aspiração e na curetagem delicada para coleta de material para análise histopatológica. No caso de NTG, monoquimioterapia deve ser empregada na doença de baixo risco e poliquimioterapia naquelas de alto risco.

O seguimento dessas pacientes com dosagens de β -HCG é mandatório para avaliar o controle de cura e o desenvolvimento de doença maligna. As pacientes devem ser orientadas a realizar contracepção de alta eficácia e a evitar uma nova gravidez pelo período de um ano.

Devido à raridade da DTG, a evidência científica é fraca para responder precisamente algumas questões relevantes tais como qual o papel da segunda evacuação uterina na progressão da doença, qual o quimioterápico de primeira linha para doença de baixo e alto risco, quando descontinuar o quimioterápico, quando terminar o monitoramento do β -hCG e quando permitir que a paciente engravide novamente.

REFERÊNCIAS

1. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: Relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):76–80.

2. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1043–50.
3. de Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obs* [Internet]. 2009;31:94–101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407915> <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n2/o8.pdf>.
4. Loh KY, Sivalingam N, Suryani MY. Gestational Trophoblastic Disease. *Med J Malaysia.* 2004;59(5):697–703.
5. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2015;37(1):42–51. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000100042&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
6. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2007;19(5):486–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762576>.
7. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):541–56.
8. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9742):717–29. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60280-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60280-2).
9. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, Vecchia C L. Epidemiology and Etiology of Gestational Trophoblastic Diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670–8.
10. Zaragoza M V., Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental Origin and Phenotype of Triploidy in Spontaneous Abortions: Predominance of Diandry and Association with the Partial Hydatidiform Mole. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2000;66(6):1807–20. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707635332>.
11. Arima T, Imamura T, Amada S, Tsuneyoshi M, Wake N. Genetic origin of malignant trophoblastic neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;73(2):95–102.

12. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):111–31.
13. Osborne R, Dodge J. Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2012;39(2):195–212. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2012.03.002>.
14. Braga A, Obeica B, Moraes V, Da Silva EP, Amim-Junior J, Rezende-Filho J. Doença trofoblástica gestacional. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto* [Internet]. 2014;13(3):54–60. Available at: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/12124>
15. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1998;11:367–77.
16. Banet N, Descipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, et al. Characteristics of hydatidiform moles: Analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol* [Internet]. 2014;27(2):238–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.143>
17. Durham AE. Epidemiology and risk factors. 1996;512–20.
18. NICE. The Management of Gestational Trophoblastic Disease. RCOG Greentop. 2010;(38):1–11.
19. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: A study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3):309–12.
20. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):423–9.
21. Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9).

22. &NA; Molar Pregnancy. *Surv Anesthesiol* [Internet]. 2009;53(5):219–20. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTL-P:landingpage&an=00132586-200910000-00028>.
23. Cohn DE, Herzog TJ. Gestational trophoblastic diseases: new standards for therapy. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2000;12(5):492–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975558>
24. Committee FO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. 2002;2000–2.
25. Originalis T. Preditores Clínicos e Histopatológicos de Tumor Trofoblástico Gestacional pós-Mola Hidatiforme Completa Pacientes e Métodos Efetuamos um estudo prospectivo clínico e. 2000;22(3):167–73.
26. Originalis A. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. 2005;27(16):331–9.
27. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 2000;356(9223):36–9.
28. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;203(6):531–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.073>.
29. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: Classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(1):11–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.072>.