

# Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais e importância do seguimento pós molar

## Gestational Trophoblastic Neoplasias and the Importance of Post-Mole Follow Up

José Pereira Guará<sup>1</sup>, Ana Gabriela Caldas Oliveira<sup>2</sup>, Marília da Glória Martins<sup>3</sup>

### Resumo

**Introdução:** As neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG) são patologias que abrangem os tumores trofoblásticos, benignos e malignos. **Objetivo:** Discorrer sobre a neoplasia trofoblástica gestacional em paciente internada no Serviço de Obstetria e Ginecologia do HUUFMA. **Resultado:** A paciente evoluiu de forma persistente verificada pelo acompanhamento das dosagens do gonadotrofina coriônica humana (hCG) e que necessitou de tratamento quimioterápico. A dosagem seriada do hCG no seguimento pós-molar é o fator prognóstico mais importante para detecção precoce da involução e evolução da doença. **Conclusão:** O caso relatado demonstra evolução de paciente com mola hidatiforme completa para coriocarcinoma quando há falha de seguimento.

**Palavras-chaves:** Gestação Trofoblástica. Neoplasia. Coriocarcinoma. Seguimento.

### Abstract

**Introduction:** Gestational trophoblastic neoplasias (GTN) are diseases that comprise the benign and malignant trophoblastic tumors. **Objective:** To discuss about gestational trophoblastic neoplasia in a patient hospitalized in the obstetrics and gynecology service of HUUFMA. **Results:** The patient evolved persistently, which was verified by monitoring the human chorionic gonadotropin (hCG) and the patient required chemotherapy. The serial hCG level in follow-up of molar disease is the most important prognostic factor for early detection of involution and evolution of the disease. **Conclusion:** The reported case demonstrates the evolution to choriocarcinoma of a patient with complete hydatidiform mole when there is failure in the follow-up.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease. Neoplasia. Choriocarcinoma. Follow up.

### Introdução

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) constitui grupo de tumores relacionados à gestação e são originários do tecido trofoblástico, cujo marcador biológico-hormonal é a gonadotrofina coriônica humana (hCG)<sup>1</sup>.

Constitui-se como uma complicação da gravidez com potencial cronológico crescente de evolução para doença de comportamento maligno e que ocorre, no Ocidente, numa proporção de 1 para cada 1.000 a 2.000 gestações, variando para cada serviço<sup>2</sup>.

As neoplasias trofoblásticas originárias do epitélio trofoblástico são representadas histopatologicamente pela mola hidatiforme, parcial e mola completa (MHP, MHC), mola invasora e coriocarcinoma; distinguem-se, portanto, do tumor trofoblástico do sítio placentário que se origina do trofoblasto do leito placentário, das células do trofoblasto intermediário. Clinicamente as neoplasias trofoblásticas incluem a mola hidatiforme, a mola invasora, o coriocarcinoma e o tumor trofoblástico do sítio placentário, constituindo as formas benignas e malignas<sup>3</sup>.

As formas persistentes de NTG (mola invasora e metastática) são pouco freqüentes (cerca de 7%), mas representam problema importante em termos de saúde reprodutiva pela faixa etária das mulheres afetada, pela morbidade, mortalidade e comprometimento do potencial reprodutivo pela própria doença ou pelo tratamento instituído. O seguimento adequado após o tratamento inicial da mola hidatiforme por vácuo-aspiração ou curetagem permite o diagnóstico precoce das formas

persistentes e, como conseqüência, há diminuição da freqüência de doença metastática e das formas de alto risco de resistência ao tratamento<sup>4</sup>.

### Relato de Caso

Paciente com 21 anos, feminino, parda, solteira, do lar, natural do interior do Estado do Maranhão.

Em março de 2004, a paciente grávida, primigesta, no primeiro trimestre, evoluiu com sangramento transvaginal e abortamento. Submetida a curetagem uterina em 20/03/04 no seu Município, o material foi encaminhado para exame histopatológico com diagnóstico de Mola Hidatiforme Completa (MHC). Não há registros de níveis de hCG pré-esvaziamento.

Durante o seguimento ambulatorial, a paciente apresentou níveis crescentes de hCG e foi encaminhada ao serviço de referência para tratamento de NTG do Serviço de Obstetria e Ginecologia do Hospital Universitário- HUUFMA. Fora interada neste Serviço no dia 09/08/04 assintomática, sendo submetida a propedêutica laboratorial e imagenológica (Quadro 1).

Após constatação de curva de elevação do hCG e exames complementares de imagem foi feito diagnóstico de forma persistente de NTG (Mola Invasora), sendo encaminhada para um serviço de referência em oncologia, no dia 25/08/09, para tratamento quimioterápico (QT) com indicação, sendo a monoterapia com Metotrexate e resgate com Ácido Fólico, porém não retornou para acompanhamento ambulatorial e se perdeu do seguimento.

Em 04/02/09, às 19:50 horas, a paciente chegou

<sup>1</sup> Médico Residente em Obstetria e Ginecologia do Serviço do HUUFMA.

<sup>2</sup> Médica Oncoginecologista Serviço de Obstetria e Ginecologia do HUUFMA.

<sup>3</sup> Doutora em Medicina (Obstetria). Professora Associada da UFMA. Chefe do Serviço e Coordenadora do Programa da Residência Médica em Obstetria e Ginecologia do HUUFMA.

Contato: Marília da Glória Martins. E-mail: martinsm@elo.com.br

em ambulância à emergência do Serviço de Obstetrícia e Ginecologia-HUUFMA encaminhada de sua cidade de origem com história de sangramento transvaginal e perda ponderal de 5kg nos últimos três meses.

Durante investigação clínica, foi constatado que a paciente não completara o primeiro ciclo de QT em um serviço de oncologia em 2004, evadindo-se. Relatou ainda que engravidou novamente em 2006, culminando em parto vaginal a termo, sem intercorrências. Em 2008, estava novamente com atraso menstrual desde 22/09/08, porém, após sete semanas, iniciou quadro de sangramento transvaginal persistente, sendo submetida a três curetagens nos meses de Dezembro de 2008 e Janeiro de 2009 em sua cidade, porém, sem resolução do quadro obstétrico. Não foi realizado exame histopatológico.

**Quadro 1.** Exames Complementares Laboratoriais e de Imagem para diagnóstico de Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) persistente.

Data	Exame Complementar	Resultado
11/08/04	hCG	1.602mUI/ml
24/08/04	hCG	1.800mUI/ml
09/08/09	Ultrassonografia Transvaginal	Útero em anteversoflexão, forma, volume e contornos normais. <b>Textura de miométrio com imagem nodular heterogênea, limites parcialmente definidos, em região fúndica posterior, medindo 2,7x,2,2cm, entremeadas por áreas anecóicas que ao Doppler apresentam fluxo de baixo índice de resistência (IR 0,45).</b> Endométrio: 5mm. Ovários normais.
20/08/04	Tomografia de Crânio	Normal
	Tomografia Tórax	Normal
	Tomografia Abdomen	Útero com densidade heterogênea.
	Total	Demais órgão e estruturas normais.

Ao exame clínico a paciente apresentava estado geral regular, dispnéia leve, emagrecida, hipocorada (++)/4+, anictérica, acianótica, volume abdominal aumentado, orientada. Aparelho respiratório: FR=24 irmp, ausculta normal. Aparelho cardiovascular: FC= 86bpm, PA: 110x60mmHg; pulsos palpáveis nas extremidades, isóbaros e isócronos; ausculta cardíaca sem alterações. Abdômen batráquio, doloroso à palpação profunda, porém, negativo a manobras de descompressão brusca, presença de maciez móvel e sinal de Piparote positivo. Ao exame ginecológico, vulva, vagina e colo intumescidos, coloração violácea, presença de sangramento através do óstio externo do colo e ausência de lesões e/ ou lacerações em fundo de saco e paredes vaginais.

A paciente foi internada na enfermaria de clínica obstétrica e foi submetida a propedêutica complementar laboratorial e de imagem (Quadro 02 e 03).

**Quadro 2.** Exames Complementares Laboratoriais da Segunda Internação.

Data	Exames Laboratoriais	Resultados
04/02/09	hCG	>300.000mUI/ml
09/02/09	Hemograma	Hemoglobina: 3,38g/dl Hematócrito: 26,5 % Plaquetas: 359.000/mm <sup>3</sup> Leucócitos: 8.510/mm <sup>3</sup>
	Coagulograma	TAP: 17,7" Atividade: 51,5% TTPa: 43,1"
	Função Renal	Creatinina: 0,4mg/dl Uréia: 17,7mg/dl
	Perfil Hepático	AST: 44U/l ALT: 16U/l FA: 107U/l
	Enzimas Pancreáticas	Amilase: 10,6 mg/dl Lipase: 3,6mg/dl
	Proteinograma	Albumina: 2,6g/dl Globulina: 3,0g/dl Relação A/G: 0,86
	Sorologias	Anti HCV: (-) HbsAg: (-) Anti HIV: (-) VDRL: (-)
	EAS	pH: 5,0 Densidade: 1.025 Proteínas: Traços Bilirrubina: Traços Hemoglobina: Presente Hemáceas: Campos incontáveis Leucócitos: 6 por campos Cilindros: Granulosos
12/02/09	Líquido Ascítico (Bioquímica)	DHL: 392U/L Proteínas: 3,9g/dl Glicose: 74mg/dl Albumina: 1,96g/dl, Cloro: 105mmol/l GASA: 1,3
	Líquido Ascítico (Citologia Global e Específica)	Leucócitos: 426 cels/mm <sup>3</sup> Hemácias: 469.333/mm <sup>3</sup> Polimorfos Nucleares: 54% Mononucleados: 46%

Com os resultados, fez-se diagnóstico clínico de NTG, sendo submetida em 12/02/09 a biópsia uterina através de aspiração manual intra-uterina - AMIU. O diagnóstico histopatológico confirmou coriocarcinoma.

Em 16/02/09 a paciente foi transferida para o serviço de Oncologia da rede pública estadual, em São Luís-MA, sendo iniciado QT com terapia combinada EMA/CO (etoposida, metotrexate, actinomicina-D/ ciclofosfamida e vincristina). A paciente obteve excelente resposta terapêutica, evoluindo rapidamente com regressão dos sinais e sintomas iniciais e redução dos níveis de hCG. Foi indicada terapêutica complementar com histerectomia total, porém a paciente, abandonou o tratamento.

## Discussão

A neoplasia trofoblástica gestacional persistente é caracterizada ou definida pela manutenção ou elevação dos níveis de hCG. A mola invasora se caracteriza

Quadro 3. Propedêutica Complementar de Imagem.

Data	Exame	Resultado
06/02/09	USTV1 e Abdominal	Fígado de dimensões reduzidas, textura solida difusamente heterogênea com evidência das paredes dos vasos. Vesícula biliar normal. Pâncreas normal. Rins direito e esquerdo com padrões ecogênicos e volumétricos de normalidade. Aorta e cava de dimensões normais. Seios costofrênicos livres. Bexiga de paredes regulares, sem imagens ecogênicas no interior. Presença de líquido ascítico. Útero em AVF2, mede 16,0x9,6x,12,6 cm (826cm <sup>3</sup> ), contornos lobulados. Textura de miométrio sólida heterogênea com imagens nodulares isocóicas variadas, predominando em parede anterior. Endométrio não visibilizado. Ovários aumentados com várias lojas anecóicas homogêneas (cistos tecaluteinicos): o direito mede 1.241cm <sup>3</sup> e o esquerdo mede 1.092cm <sup>3</sup> .
11/02/09	TC3 Crânio	Normal
	TC Pelve	Líquido livre na cavidade. Bexiga forma e volume normal. Ausência de linfadenomegalias. Útero sem alterações apreciáveis. Ampola retal centrada e gordura peri-retal preservada. Estruturas ósseas e musculares preservadas. Lesão expansiva em região pélvica.
	TC Tórax	Derrame pleural a direita. Área cardíaca normal.

por invasão do miométrio e dos seus vasos por vilosidades e somente pode ser confirmada por exame histopatológico. Clinicamente é, portanto, um diag-

nóstico de exclusão. O risco de evolução para doença persistente varia na dependência de vários fatores<sup>2</sup>.

Todavia, o indicador de risco mais importante para desenvolvimento de doença persistente ou metastática é o tipo da mola. Assim, são mais elevado para os casos com mola hidatiforme completa em comparação aos que apresentam mola parcial ou habitada. Outros critérios histopatológicos, como anaplasia e proliferação do trofoblasto, não se mostraram relevantes, e atualmente considera-se como indicador histológico de alto risco, o diagnóstico de coriocarcinoma<sup>4</sup>.

Em termos epidemiológicos, entre 80 a 90% das molas completas, depois do esvaziamento uterino, continuam sendo benignas, uns 10% se tornam invasoras e cerca de 2,5% evoluem para coriocarcinoma<sup>5</sup>.

Desta forma, no seguimento pós esvaziamento, a curva de regressão dos níveis de hCG (e não somente uma amostra isolada) deve ser considerada o fator prognóstico mais importante para avaliar risco de tumores trofoblásticos em detrimento de fatores clínicos ou de imagem<sup>6</sup>.

Logo, o modelo de seguimento indicado inclui dosagens semanais de gonadotrofina até a sua negatização e mensais por até um ano, associadas a exame físico periódico. No entanto, altas taxas de abandono são observadas até antes da negatização dos níveis de gonadotrofinas, e a porcentagem de pacientes que comparece a todos os retornos oscila entre 18 e 63%<sup>4,7</sup>.

Assim, quando houver suspeição clínica e comprovação laboratorial de elevação de hCG, deve ser estabelecido o diagnóstico e o estadiamento clínico, calculando o risco consoante a classificação internacional da FIGO/OMS, iniciando-se a quimioterapia. Nos estadiamentos I e II de baixo risco (lesão limitada ao útero ou à pelve) o tratamento é iniciado com monoterapia utilizando-se metotrexato (MTX) com resgate de ácido fólico (fator citovororum - FC) ou actinomicina-D (ACTD). Nos estádios III e IV (metástases pulmonares, cerebral e/ou hepática) e em praticamente todos os casos de alto risco (como coriocarcinoma) merece preferência universal o regime EMA/CO (associação de etoposida, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina)<sup>3</sup>.

Uma alternativa para abordagem de pacientes com doença invasora é a histerectomia, porém o procedimento cirúrgico não negativa a possibilidade de doença metastática<sup>2</sup>.

Assim, o manejo de pacientes com diagnóstico de NTG deve ser cauteloso e contínuo. Medidas simples como exame físico ginecológico regular e a dosagem seriada de hCG prevêm formas complicadas da doença, antecipam o diagnóstico de formas persistentes e possibilitam tratamento eficaz, com altas taxas de cura, evitando desfechos como o caso ora relatado.

## Referências

1. Delmanto LRMG, Maestá I, Braga Neto AR, Michelin OC, Passos JR S, Gaiotto FR, Rudge MVC. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(10):506-510.
2. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101.
3. Belfort P, Braga A. Doença Trofoblástica Gestacional Recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(1):61-66.

4. Tiezzi DG, Andrade JM, Reis FJC, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(6):331-339.
5. Ceballos AQ. Embarazo molar: estudio en el período 1994-1999 en el hospital provincial ginecoobstétrico de cienfuegos. *Rev Cubana de Obstet y Ginecol*. 2001;27(3):221-225.
6. Maestá I, Rudge MVC, Abreu ES, Dalben I, Peraçoli JC. Preditores clínicos e histopatológicos de tumor trofoblástico gestacional pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2000;22(3):167-173.
7. Aitken SS, Benavides AM, Smirnow MS. Neoplasia trofoblástica gestacional: Hospital Félix Bulnes Cerda, 1992 - 2002. *Rev Chilena Obstet y Ginecol*. 2004;.69(5):353-356