

# Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional

*Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease*

## Editorial

Doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo singular de condições inter-relacionadas derivadas a partir de trofoblastos placentários, que diferem na propensão para regressão, invasão, metástases e recidiva<sup>1,2</sup>. O hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) é marcador biológico de relevância no diagnóstico da doença e no seguimento das pacientes<sup>1</sup>. A classificação atual da DTG, reconhecida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)<sup>3,4</sup>, inclui formas pré-malignas – mola completa e mola parcial – e formas malignas – neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG), que por exame anatomopatológico distinguem-se entre mola invasora, coriocarcinoma e tumor trofoblástico do sítio placentário.

Os principais desafios para tratamento de pacientes com mola hidatiforme (MH) abrangem o diagnóstico precoce (antes de 10–12 semanas de gravidez), esvaziamento uterino imediato e controle das complicações clínicas, seguimento pós-molar regular com dosagem sérica de hCG e contracepção eficiente no período de seguimento. Por outro lado, as dificuldades relacionadas às NTG envolvem critérios para o diagnóstico, planejamento e início do tratamento, tão logo quanto possível. Também, é questão entre especialistas, o tratamento de consolidação e duração do seguimento para pacientes com NTG que alcançaram a normalização do hCG sérico.

A última parte desse manuscrito descreve a importância da coordenação de tratamento multiprofissional para pacientes com DTG em centro especializado, quer seja mola hidatiforme ou neoplasia trofoblástica.

## Desafios para mola hidatiforme

O diagnóstico precoce da MH, antes de 10–12 semanas de gravidez, é fundamental para evitar ocorrência de complicações clínicas, como pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, anemia, hiperemese e síndrome do desconforto respiratório (SDR). Complicações clínicas graves ocorrem em mais de 25% das pacientes com gravidez molar avançada, mas são raras antes de 10–12 semanas de gestação<sup>5</sup>. Assim, a realização de ultrassonografia (US), tão logo quanto possível, para todas as gestantes com sangramento vaginal é importante

### Correspondência

Izildinha Maestá  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Caixa Postal 530  
CEP: 18618-970  
Botucatu (SP), Brasil

### Recebido

12/02/2012

### Aceito com modificações

02/03/2012

<sup>1</sup> Centro de Doenças Trofoblásticas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Centro de Doenças Trofoblásticas do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; <sup>3,3</sup> Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

para identificar desenvolvimento normal da gravidez ou intercorrência, que requeira intervenção de urgência/emergência, como MH e gravidez ectópica. A dosagem sérica do hCG, conhecida como beta-hCG quantitativo, também é recomendável, pois um valor elevado do hCG no tempo da US é de auxílio no diferencial entre MH e abortamento<sup>1</sup>.

Embora estratégias para avaliação de sangramento vaginal do primeiro trimestre com uso de US e da dosagem do hCG estejam bem estabelecidas<sup>1</sup>, nossas pacientes enfrentam dificuldades. O agendamento de US e dosagem do hCG nem sempre são disponibilizados em tempo hábil, antes do aparecimento das complicações clínicas da MH.

Uma vez identificadas as pacientes com MH, encaminhamento para centros de referência é recomendável<sup>2,6</sup>. Entretanto, no Brasil, país de dimensão continental, isto não é frequentemente possível, pois existem grandes distâncias entre a residência da paciente e o centro especializado<sup>6</sup>. O número de estados brasileiros (27) é significativamente maior que o número de centros trofoblásticos de referência (13). Em centros especializados, o esvaziamento uterino para MH é preferencialmente feito por vácuo-aspiração<sup>1,2</sup>. No seguimento pós-molar, a interpretação adequada da curva de regressão do hCG favorece o diagnóstico precoce da NTG, antes da ocorrência de metástases<sup>7</sup>. Presença de metástase é fator que piora o prognóstico das pacientes com NTG, pois influencia significativamente os resultados do tratamento quimioterápico inicial<sup>8,9</sup>.

Quanto às dosagens do hCG sérico, vale considerar que, de preferência, devam ser realizadas num mesmo laboratório, com testes de sensibilidade elevada (<5 mUI/mL) e agilidade na apresentação dos resultados. É possível obter o resultado da dosagem do hCG no mesmo dia da coleta de sangue periférico. No entanto, nossas pacientes, muitas vezes, esperam muito para saber o valor de seu hCG, que representa a evolução da sua doença trofoblástica, em um dos dois sentidos: resolução espontânea ou transformação maligna.

Outro aspecto relevante no seguimento pós-molar é a periodicidade nas dosagens do hCG. Os títulos de hCG são mensurados semanalmente<sup>1,4</sup> ou quinzenalmente<sup>10-12</sup>, até a normalização por três dosagens consecutivas, seguidos de avaliação mensal, durante seis meses<sup>12</sup>. Anteriormente à normalização do hCG sérico, intervalos de tempo maiores do que 15 dias atrasam o diagnóstico da NTG pós-molar e pioram o prognóstico. Adesão da paciente ao seguimento e capacitação do profissional de saúde na interpretação correta da curva de regressão do hCG pós-molar são essenciais. Nesses aspectos, centros trofoblásticos de referência apresentam vantagens, uma vez que melhoram a participação da paciente no seguimento e antecipam o diagnóstico da NTG pós-molar<sup>7</sup>.

## Desafios para neoplasia trofoblástica gestacional

Apesar dos critérios diagnósticos para NTG terem sido amplamente divulgados em 2002<sup>3</sup>, o uso desses critérios ainda não é uniforme entre especialistas<sup>13</sup>. Assim, pacientes com doença trofoblástica persistente deparam-se com a dificuldade diagnóstica da NTG e, em decorrência, dúvidas acerca do melhor momento para início da quimioterapia.

No *New England Trophoblastic Disease Center (Harvard Medical School)*<sup>14</sup>, o diagnóstico de NTG é estabelecido de acordo com o sistema FIGO (2002)<sup>3</sup>: quatro valores ou mais do hCG em platô, por pelo menos três semanas consecutivas (1º, 7º, 14º e 21º dias); ou elevação do hCG de 10% ou mais, por pelo menos duas semanas consecutivas (1º, 7º e 14º dias).

No Reino Unido (*Charing Cross Hospital*)<sup>2</sup>, além dos critérios FIGO (2002)<sup>3</sup>, especialistas indicam quimioterapia quando o valor do hCG é maior do que 20.000 mUI/mL, um mês depois do esvaziamento molar; ou, ainda, para cessar sangramento que necessita de transfusão sanguínea, mesmo com concentração sérica do hCG decaindo.

Em nosso centro<sup>11</sup>, a curva de regressão normal do 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. Diminuição do intervalo de acompanhamento pós-molar, de quinzenal para semanal, e investigação antecipada de NTG pós-molar (ultrassonografia pélvica com Doppler e radiografia de tórax) são procedimentos naquelas pacientes com valores do hCG acima do limite superior da curva de regressão normal<sup>11</sup>.

Ultrapassada a dificuldade diagnóstica, segue o tratamento da paciente com NTG, tão logo quanto possível, uma vez que, de origem gestacional, é neoplasia de fração de crescimento elevada<sup>15</sup>. Quimioterapia é tratamento de escolha, pois atinge taxa de cura acima de 90%, enquanto cirurgia e/ou radioterapia são tratamentos adjuvantes para pacientes selecionadas<sup>15</sup>.

No Sistema Único de Saúde (SUS), preenchimento adequado da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) é necessário para liberação da quimioterapia. Portarias que regem os procedimentos para gerar

APAC referem que deverá constar no prontuário da paciente o laudo do exame histopatológico, quando do início do tratamento oncológico<sup>16</sup>. Entretanto, a NTG dispensa exame histopatológico para confirmação diagnóstica porque, na maioria dos casos, o diagnóstico é químico-hormonal: hCG persistentemente elevado<sup>3,4</sup>. Necessidade de biópsia para histopatológico resulta em atraso do tratamento quimioterápico e, além disso, pode desencadear hemorragia, uma vez que a NTG é neoplasia muito vascularizada<sup>17</sup>. Isso deve levar auditores e gestores na área de saúde à reflexão para agilizar o tratamento de pacientes com NTG.

Informação acerca do plano de tratamento e orientação para minimizar os efeitos colaterais da quimioterapia é essencial para todas as pacientes com NTG, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar<sup>18</sup>. Há consenso que o melhor local para tratamento dessas pacientes é o centro especializado, pois contempla experiência na interpretação dos resultados de hCG, equipe multiprofissional e capacitação para múltiplos tratamentos, como quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia<sup>19</sup>. O prognóstico das pacientes com NTG melhora em nove vezes, quando o tratamento é feito em centros trofoblásticos de referência<sup>20</sup>.

Dilema terapêutico ocorre quando da escolha do regime de quimioterapia para pacientes com NTG, pois não existe evidência científica acerca do melhor tratamento quimioterápico<sup>21,22</sup>. Para essa neoplasia, a escolha do regime quimioterápico é baseada na experiência de grandes centros especializados<sup>2,14</sup>.

O sistema de estadiamento FIGO<sup>3,4</sup> orienta monoquimioterapia (agente único) ou poliquimioterapia (múltiplos agentes), de acordo com fatores de risco da NTG para resistência ao tratamento por agente único. Pacientes com NTG de baixo risco (escore 0–6) são tratadas com metotrexate ou actinomicina-D, enquanto aquelas com NTG de alto risco ( $\geq 7$ ) recebem múltiplos agentes como etoposide, metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina (EMA/CO) ou etoposide, cisplatina, metotrexate e actinomicina-D (EP/EMA). Vale destacar que pacientes com NTG de alto risco apresentam piora do prognóstico quando tratadas com quimioterapia por agente único<sup>15</sup>.

Os ciclos de quimioterapia são repetidos até ocorrer a normalização do hCG. É necessário evitar atrasos nos intervalos de tempo entre as sessões de quimioterapia sem causa que justifique, pelo risco de desenvolver doença resistente<sup>15</sup>. O uso do fator estimulante de colônias granulocíticas (GSF) favorece a continuidade do tratamento, devido à manutenção do número de neutrófilos em pacientes com NTG tratadas com poliquimioterapia<sup>15,23</sup>. Entretanto, desafio para especialistas é conseguir a liberação do medicamento GSF antes de constatada a neutropenia.

Depois de conseguir a normalização do hCG, quimioterapia de consolidação é recomendada (dois ou três ciclos adicionais), especialmente para NTG de alto risco, com intuito de evitar recidivas<sup>2,14</sup>. Reconhecimento pelos gestores da área de saúde acerca da necessidade de quimioterapia adicional, mesmo frente ao resultado normal do hCG, é importante para o sucesso do tratamento da NTG.

O seguimento para pacientes, após o término do tratamento de NTG, é ambulatorial, com dosagem mensal do hCG por 12 meses. A partir de então, controvérsia é observada quanto à necessidade do monitoramento prolongado de hCG. No *New England Trophoblastic Disease Center (Harvard Medical School)*, especialistas recomendam dois anos de seguimento para pacientes com doença metastática de alto risco, principalmente em casos de metástase cerebral ou hepática<sup>14</sup>. No Reino Unido (*Charing Cross Hospital*), dosagem do hCG é realizada a cada 6–12 meses indefinidamente, ao longo da vida<sup>2</sup>.

Contracepção é recomendada por pelo menos seis meses, preferencialmente por 12 meses, depois da interrupção de quimioterapia para NTG. Durante esse tempo de seguimento, evitar gravidez é importante para diminuir a chance de abortamento<sup>24</sup> e, além disso, impedir confusão entre uma nova gravidez e recidiva da NTG<sup>2</sup>.

## Coordenação de tratamento multiprofissional

Pacientes com DTG têm que suportar o estresse da perda gestacional, possível necessidade de quimioterapia e expectativa de alcançar a normalização do hCG<sup>25</sup>. Ademais, o medo da doença desconhecida, quimioterapia e recidiva, bem como incertezas acerca de gravidez futura, são fatores que alteram significativamente sua rotina de vida<sup>18,25</sup>.

Abordagem multidisciplinar, coordenada por um especialista com conhecimento geral de todas as intercorrências e características do tratamento da DTG, melhora a qualidade de vida da paciente e de sua família. Dessa forma, acreditamos que toda paciente com DTG, em qualquer tipo clínico da doença, deva ser tratada, pelo menos em consulta, por especialistas dos centros de referência.

## Referências

- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):654-62.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(3):285-7.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology [Internet]. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. 2000 [cited 2012 Feb 10]. Available from: [http://www.ginecologia.unipd.it/Assistenza-Documenti/Unita%20operative/Ginecologia%20Oncologica/staging\\_booklet.pdf](http://www.ginecologia.unipd.it/Assistenza-Documenti/Unita%20operative/Ginecologia%20Oncologica/staging_booklet.pdf)
- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86(5):775-9.
- Soares PD, Maestá I, Costa OL, Charry RC, Dias A, Rudge MV. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):305-10.
- Uberti EM, Diestel MC, Guimarães FE, Goloubkova T, Rosa MW, De Nápoli G. Gestational trophoblastic disease: one more risk in adolescent pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4):356-63.
- Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8.
- Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Feltmate CM, Chinchilla ME, Lieberman ES, et al. Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):353-7.
- World Health Organization Scientific Group. Gestational trophoblastic disease. Geneva: WHO; 1983. (Technical Report Series, 692).
- Delmanto LRMG, Maestá I, Braga Neto AR, Michelin OC, Passos JRS, Gaiotto FR, et al. 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):506-10.
- 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.
- Kohorn E. Regional centers for trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):95-6.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):111-31.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 396, de 12 abril 2000. Aprova o Manual do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS e Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS. *Diário Oficial da União.* Brasília (DF); 2000 Abr 12.
- Maestá I, Leite FV, Michelin OC, Rogatto SR. Primary pulmonary choriocarcinoma after human chorionic gonadotropin normalization following hydatidiform mole: a report of two cases. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):311-6.
- Ferreira EG, Maestá I, Michelin OC, de Paula RC, Consonni M, Rudge MV. Assessment of quality of life and psychologic aspects in patients with gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2009;54(4):239-44.
- Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). *J Reprod Med.* 2008;53(7):535-40.
- 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(1):73-7.
- Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD007102.
- Deng L, Yan X, Zhang J, Wu T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD005196.
- Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):854-9.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):568-71.
- Petersen RW, Ung K, Holland C, Quinlivan JA. The impact of molar pregnancy on psychological symptomatology, sexual function, and quality of life. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):535-42.