

## ARTIGO DE REVISÃO

## USO DA RADIOTERAPIA NA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

## RADIOTHERAPY IN GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASM

Fabio Roberto Ruiz de Moraes<sup>1</sup>, Thais Alves Ribeiro<sup>2</sup>.

## RESUMO

A neoplasia trofoblástica gestacional abrange um grupo de doenças que têm origem no tecido placentário, apresentando tendências distintas de invasão, podendo chegar até a metástase, que é a sua forma mais grave. É uma neoplasia curável e isto se dá devido à alta sensibilidade das dosagens seriadas de gonadotrofina coriônica humana aliada ao tratamento quimioterápico e em certos casos radioterápico. O objetivo deste estudo pautou-se em levantar, junto à literatura publicada, informações a respeito da neoplasia trofoblástica gestacional e a utilização da radioterapia em seu tratamento. A metodologia utilizada foi a revisão de literatura, usando como fonte de pesquisa base de dados como Google Acadêmico; Coleção Nacional das Fontes de Informação do SUS (Coleção SUS); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A amostra deste estudo foi composta por nove artigos publicados. Os resultados obtidos na pesquisa demonstraram que quando o paciente evolui para neoplasia trofoblástica gestacional, é importante procurar por metástases, uma vez que elas podem trazer complicações, requerendo um tratamento quimioterápico, e no caso de metástase cerebral, requerem radioterapia. Ao final, concluiu-se que a neoplasia trofoblástica gestacional nada mais é do que um grupo de tumores raros que estão relacionados com a gravidez, e se caracterizam pela proliferação anormal de células que possuem características histológicas semelhantes a do trofoblasto.

**Palavras-chave:** Neoplasia Trofoblástica Gestacional. Radioterapia. Metástase.

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Moraes FRR, Ribeiro TA (2018) Uso da radioterapia na neoplasia trofoblástica gestacional. Revista de Patologia do Tocantins, 5(4): 47-50.

**Instituição:** <sup>1</sup>Médico Ginecologista e Obstetra, especialista em Medicina Fetal, Docente na Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil;

<sup>2</sup>Médica residente em Ginecologia e Obstetrícia – Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil.

**Autor correspondente:** Thais Alves Ribeiro; thais\_alvesr@hotmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 09 de dezembro de 2018.

**Direitos Autorais:** © 2018 Moraes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## ABSTRACT

Gestational trophoblastic neoplasm includes a group of diseases derived from the placental tissue, with distinct invasion tendencies, which might lead to metastasis, its most severe form. It is a curable neoplasm, due to the high sensitivity of serial dosages of human chorionic gonadotrophin, combined with chemotherapy treatment, and, in certain cases, radiotherapeutic treatment as well. The purpose of this study is to gather, along with the published literature, information regarding gestational trophoblastic neoplasm, and the usage of radiotherapy in its treatment. The methodology used was literature review. Also, data were collected from research databases such as Google Scholar; National Collection of Information Sources of SUS (Collects SUS); Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). Samples of this study were composed by nine published articles. The results of this research have shown that when the patient advances to gestational trophoblastic neoplasm, it is important to search for metastases, since metastases may lead to complications, requiring a chemotherapeutic treatment, and, in case of cerebral metastasis, requiring radiotherapy as well. The final conclusion is that gestational trophoblastic neoplasm is nothing but a group of rare tumours that are related to pregnancy, and are characterized by the abnormal proliferation of cells that have histological characteristics in common with trophoblast.

**Keywords:** Gestational trophoblastic neoplasia, radiotherapy, metastase.

## INTRODUÇÃO

A neoplasia trofoblástica gestacional faz parte de um grupo de tumores que derivam do tecido placentário onde neste incluem-se entidades clínicas bem definidas como:

mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide (LIMA et al., 2017).

A mola invasora é caracterizada pela presença de vilos hidrópicos que invadem o miométrio ou os seus espaços vasculares. É um problema que tem sua origem através gravidez molar completa ou parcial. A falta de regularidade e a sua proliferação acompanham os vilos hidrópicos. Neste agravo, raramente ocorrem metástases que são resultantes da deportação trofoblástica intravascular. A Mola Invasora é principalmente diplóide, porém algumas são aneuplóide (SOARES, 2009).

Na Neoplasia trofoblástica gestacional a forma mais agressiva é o coriocarcinoma, onde este é caracterizado por uma massa bilaminar de células do cito e sincitiotrofoblasto. Esta lesão possui uma extensa invasão local, bem como metástases precoces. É um tumor que não forma uma estrutura vilosa; apresenta hemorragia e necrose central, com células tumorais viáveis limitadas na interface por tecido normal adjacente e podem ser diplóides ou aneuplóides, onde em seus cromossomos podem ocorrer ganhos, perdas e rearranjos. A tendência de evolução da mola hidatiforme para coriocarcinoma ocorre em uma proporção de 50%, o aborto 25%, a gravidez normal 22,5% e a gravidez ectópica 2,5% (MARQUES; CUNHA, 2012).

O tumor trofoblástico de sítio placentário, constitui-se aproximadamente 1-2% das neoplasias trofoblásticas, onde o mesmo é resultado de uma infiltração do trofoblasto no local de implantação placentária limitada ao endométrio e miométrio. É um tumor que, após uma gestação normal, aborto molar ou não, acontece no leito placentário, onde o seu diagnóstico é realizado através da imunohistoquímica do tecido tumoral com forte positividade para hormônio lactogênio placentário humano (hPL), e pelo anticorpo específico do trofoblasto intermediário (MEL-CAM). Geralmente os exames de hCG e fosfatase alcalina placentária não apresentam positividade, bem como os valores da hCG sérica são baixos, o que acaba se diferenciando dos elevados valores nos demais tipos de DTG (MATOS et al., 2015).

Já tumor trofoblástico epitelióide apresenta-se através da invasão do miométrio e do colo do útero por células epitelióides regulares do trofoblasto intermédio, onde estas ficam agrupadas em um estroma hialino. Os sinais mais sugestivos que a mulher apresenta são metrorragia irregular e aumento moderado nos níveis de gonadotrofina coriônica. Para o controle da doença, o tratamento indicado é a histerectomia total (SOARES, 2009).

Segundo Ferraz et al (2015) são grandes as diferenças epidemiológicas da incidência da neoplasia trofoblástica gestacional e coloca que mundialmente este problema acomete 1 mulher a cada 1.000 gestações. Sendo mais específicos, os autores afirmam que na Ásia e na América Latina a incidência se apresenta seis vezes mais do que na Europa ou América do Norte. Já o Brasil apresenta uma taxa

de 1 para 200-400 gestações, o que representa de cinco a dez vezes mais frequente que na América do Norte e Europa.

Desta maneira, este artigo aborda o uso da radioterapia na neoplasia trofoblástica gestacional, tendo por base a publicação de artigo. A radioterapia é um procedimento utilizado para o tratamento de tumores da doença trofoblástica gestacional quando estes se disseminam para outros órgãos, como é o caso do fígado e do cérebro. Autores como Campos (2014) e Ferraz et al (2015), afirmam que o tratamento padrão nestes casos é uma combinação de quimioterápicos, como é o caso do esquema EMA-CO (etoposídeo, metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina). Porém estes autores afirmam que, caso o tumor tenha atingido o cérebro, deve-se realizar a radioterapia na cabeça.

Como pode-se observar a radioterapia é um procedimento utilizado para pacientes portadoras de doença trofoblástica gestacional de alto risco, onde o tratamento, na maioria das vezes, exige procedimentos mais agressivos, como é o caso da quimioterapia combinada, às vezes juntamente com a radioterapia e/ou cirurgia).

Ao se pensar em desenvolver uma pesquisa com este tema, surgiu uma indagação que norteou a pesquisa, sendo esta: o que é abordado pela literatura a respeito da neoplasia trofoblástica gestacional e o uso da radioterapia como tratamento?

Para responder a esta pergunta, colocou-se como objetivo levantar, junto a literatura publicada, informações a respeito da neoplasia trofoblástica gestacional e a utilização da radioterapia em seu tratamento.

## METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo, foi utilizado como metodologia a revisão de literatura, uma vez que este método possibilita a síntese do conhecimento que se adquire no decorrer da pesquisa, onde as informações obtidas através do estudo são agrupadas para aplicação dos resultados (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Foram utilizadas literaturas encontradas em base de dados como Google Acadêmico; Coleção Nacional das Fontes de Informação do SUS (Coleção SUS); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados alguns critérios de inclusão, sendo estes: artigos publicados na íntegra em língua portuguesa e que tivessem como tema central a neoplasia trofoblástica gestacional.

No levantamento da pesquisa foram selecionados nove artigos, onde estes compuseram a amostra deste estudo. A coleta de dados foi realizada através das informações encontradas nos artigos pesquisados, onde foram colhidas informações como: diagnósticos; tratamentos; conceitos; epidemiologia; ano de publicação; revista; autor; título; dentre outros.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando-se dos critérios de inclusão, o resultado da pesquisa apresentou nove artigos conforme descrito na tabela abaixo.

**Tabela 1:** Publicações que compuseram a amostra do estudo. Palmas-Tocantins, 2018

ANO DE PUB.	REVISTA	AUTOR(ES)	TÍTULO
2014	FSPOG	CAMPOS, Diogo Ayres	Doença gestacional trofoblástico
2015	Rev. Bras. Ginec. Obst.	MATOS, Michelle et al.	Neoplasia trofoblástica gestacional após normalização espontânea da gonadotrofina coriônica humana em paciente com mola hidatiforme parcial
2017	Rev. de Enferm. Centro-oeste Mineiro	SOARES, D Mônica Kallyne Portela et al.	Tratamentos na doença trofoblástica gestacional: uma revisão integrativa
2015	JBM	FERRAZ, Leda et al.	Atualização no diagnóstico e tratamento da gravidez molar
2012	FBM	DANTAS, Patrícia Rangel Sobral	Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar
2016	Radiol. Bras.	LIMA, Lana de Lourdes Aguiar et al.	Correlações clinicoradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional
2017	Rev. Col. Bras. Cir.	LIMA, Lana de Lourdes Aguiar et al.	Papel da Cirurgia no manejo de mulheres com doença trofoblástica gestacional
2012	Acta Radiológica Portuguesa	MARQUES, Vasco; CUNHA, Teresa Margarida	Doença Trofoblástica Gestacional
2009	Rev. Bras. Ginec. Obst.	ANDRADE, Jurandyr Moreira de	Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional

FONTE: Pesquisa direta realizada pela pesquisadora (2018).

Todos os artigos publicados e utilizados na amostra da presente pesquisa possuem data de publicação a partir do ano de 2009, sendo que os anos de 2016 e 2017 foram os anos que mais apresentaram publicações sobre o tema, o que

demonstra que as informações levantadas nesta pesquisa são atualizadas e consideradas recentes.

Na publicação de Campos (2014) o autor relata que a estratégia de tratamento utilizada na neoplasia trofoblástica gestacional depende da sua extensão no corpo da paciente e na avaliação dos níveis de risco a que essa paciente se encontra, conforme descrito no quadro abaixo.

**Quadro 1:** Estadiamento da neoplasia trofoblástica gestacional

Estágio da doença	Situação
<b>Estágio I</b>	Doença limitada ao útero
<b>Estágio II</b>	Doença que se estende para fora do útero, mas limitada aos órgãos genitais (anexos, vagina e ligamento largo)
<b>Estágio III</b>	Metástases pulmonares, com ou sem envolvimento dos órgãos genitais
<b>Estágio IV</b>	Todos os outros locais metastáticos

FONTE: FIGO (2000) apud Campos (2014)

Para Andrade (2009), o estadiamento e a avaliação dos níveis de risco são importantes para o profissional estabelecer o prognóstico da doença, bem como determinar as possíveis respostas às diferentes formas terapêuticas, por este motivo, demonstra-se aqui os níveis de risco da neoplasia trofoblástica gestacional, conforme quadro abaixo.

**Quadro 2:** Níveis de risco da neoplasia trofoblástica gestacional

	Score de risco			
	0	1	2	4
<b>Idade</b>	< 40	≥ 40	-	-
<b>Gravidez anterior</b>	Molar	Abortamento	Termo	-
<b>Intervalo entre gravidez e quimioterapia (meses)</b>	< 4	4-6	7-13	> 13
<b>hCG sérica pré-tratamento (UI/l)</b>	< 1.000	1.000-10.000	10.000-100.000	> 100.000
<b>Tamanho maior do tumor (incluindo o do útero)</b>	< 3cm	3-5 cm	≥ 5 cm	-
<b>Local das metástases</b>	Pulmão	Baço, Rim	Gastrointestinal	Fígado, Cérebro
<b>Número de metástases</b>	-	1-4	5-8	> 8
<b>Insucesso de quimioterapia prévia</b>	-	-	Monoterapia	≥ 2 fármacos

FONTE: OMS; FIGO (2000) apud Campos (2014)

\* FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

\* OMS – Organização Mundial da Saúde

Em um trabalho realizado por Matos et al (2015), os autores relataram o caso de uma paciente de 25 anos que no primeiro atendimento, após análise histopatológica e imuno-histoquímica foi diagnosticada com mola hidatiforme parcial. A paciente seguiu com acompanhamento pós-molar até atingir os níveis normais de hCG, que se manteve por 6 meses. Um mês após a alta do tratamento, a paciente retornou ao serviço com queixa de amenorréia, onde realizou-se dosagens de hCG em quatro dias diferentes, obtendo resultado de 120, 290, 380 e 987 mUI/mL, sendo diagnosticada com neoplasia trofoblástica gestacional estágio I (doença limitada ao útero), pois a paciente possuía idade < 40 anos; antecedente de mola hidatiforme; término da gravidez e o diagnóstico de neoplasia trofoblástica  $\geq$  12 meses; nível de hCG pré-termo <  $10^3$  mUI/mL.

Quando o paciente evolui para neoplasia trofoblástica gestacional, é importante realizar a busca por metástases, uma vez que a mesma pode apresentar complicações e agravamentos severos, necessitando de um tratamento quimioterápico e no caso de metástase cerebral de radioterapia (SOARES et al., 2017).

No que diz respeito ao tratamento com radioterapia, Campos (2014) coloca que a mesma possui um papel limitado, uma vez que somente é indicada para pacientes que evoluem para metástase cerebral. Nestes casos a irradiação deve ser realizada com doses de radioterapia que oscilam de 2.200 a 4.000 cGy em 10-20 frações iguais. O autor afirma que as pacientes diagnosticadas com metástases no estadiamento primário (Estágio I) têm uma sobrevida de 50-75%, após a utilização de poliquimioterapia e radioterapia. Ressalta, ainda, que os valores podem variar conforme a extensão da doença extracraniana e a existência de sintomas associados às metástases cerebrais.

No estudo de Lima et al (2017), os autores afirmaram que as metástases cerebrais correspondem a uma taxa de 8-15% nas pacientes portadoras de neoplasia trofoblástica gestacional e que o tratamento inicial baseia-se inicialmente em quimioterapia e radioterapia, onde estes procedimentos previnem deterioração neurológica, hemorragia e até mesmo a morte. A respeito do tratamento com radioterapia, Dantas (2012) acrescenta que a taxa de cura está em torno de 90%.

Ferraz et al (2015) afirmam que pacientes diagnosticadas com neoplasia trofoblástica gestacional e tratadas podem engravidar e ter resultado semelhante resultante às pacientes que possuem gestação normal (sem risco), porém os autores ressaltam que, devido o risco de uma nova gravidez molar, deve-se realizar exames de ultrassonografia no primeiro trimestre da gravidez subsequente, pois será através do exame que se confirmará a evolução normal da gestação. Ressaltam ainda que todo o produto da gravidez deverá ser encaminhado para realização de exame anatomopatológico, bem como deverá ser realizado hCG seis semanas após gravidez, podendo esta ser aborto, gravidez ectópica, parto. Estes procedimentos são necessários para se excluir coriocarcinoma gestacional.

Lima et al (2016) acrescentam que existe a possibilidade de recidiva da neoplasia trofoblástica gestacional e que esta se estabelece em torno de 3% dos casos no primeiro ano de seguimento. Por este motivo ressalta a importância do acompanhamento de hCG.

## CONCLUSÃO

Este artigo teve como objetivo levantar, junto a literatura publicada, informações a respeito da neoplasia trofoblástica gestacional e a utilização da radioterapia em seu tratamento. Concluiu-se que este objetivo foi alcançado, uma vez que verificou-se que a neoplasia trofoblástica gestacional nada mais é do que um grupo de tumores raros que estão relacionados com a gravidez e se caracterizam pela proliferação anormal de células que possuem características histológicas semelhante a do trofoblasto.

Concluiu-se, ainda, que a neoplasia trofoblástica gestacional se classifica como mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide.

Quanto ao tratamento com radioterapia, verificou-se que a mesma somente é utilizada quando a paciente apresenta metástase cerebral, onde as pacientes, quando diagnosticadas e tratadas, possuem uma grande chance de sobrevida, onde o uso da radioterapia previne a deterioração neurológica, hemorragia e até mesmo a morte.

## REFERÊNCIAS

1. CAMPOS, Diogo Ayres. Doença gestacional trofoblasto. **FSPOG**. 2014. Disponível em: [http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap\\_27.pdf](http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_27.pdf). Acesso em: 30 Jul. 2018
2. DANTAS, Patrícia Rangel Sobral. Influência do local de seguimento da mola hidatiforme no prognóstico e tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar. **FBM**. 2012
3. ERCOLE, Flavia Falci; MELO, Laís Samara; ALCOFORADO, Carla Lucia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Rev Min Enferm**. 2014;18(1): 9-12. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>. Acesso em: 30 Jul. 2018
4. FERRAZ, Leda et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da gravidez molar. **JBm**. Vol. 103. N. 2/2015
5. LIMA, Lana de Lourdes Aguiar et al. Papel da Cirurgia no manejo de mulheres com doença trofoblástica gestacional. **Rev. Col. Bras. Cir**. 2017; 44(1): 094-101
6. \_\_\_\_\_. Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Radiol Bras**. 2016 Jul/Ago;49(4):241-250
7. MARQUES, Vasco; CUNHA, Teresa Margarida. Doença Trofoblástica Gestacional. **Acta Radiológica Portuguesa**, Vol. XXIV, nº 93, pág. 35-40, Jan.-Mar., 2012
8. MATOS, Michelle et al. Neoplasia trofoblástica gestacional após normalização espontânea da gonadotrofina coriônica humana em paciente com mola hidatiforme parcial. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2015; 37(7):339-43
9. SOARES, Patrícia Daniela Paranhos Batista. **Distribuição geográfica e características demográficas da doença trofoblástica gestacional em centro de referência terciária do Estado da Bahia, Brasil**. Dissertação (Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia). Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. 2009. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/91394/soares\\_pdpb\\_me\\_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/91394/soares_pdpb_me_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 30 Jul. 2018