

# Tratamento poliquimioterápico com alternância de drogas da neoplasia trofoblástica gestacional metastática

FAUZER SIMÃO ABRÃO<sup>1</sup>, FRANCISCO RICARDO GUALDA COELHO<sup>3</sup>, AYRTON DE ANDREA FILHO<sup>2</sup>, FRANCISCO MARZIONA<sup>2</sup>, AMÉRICO MARQUES<sup>4</sup>

**Unitermos:** Trofoblástica — Neoplasia. Poliquimioterapia — Neoplasia trofoblástica gestacional. Trofoblástica gestacional — Metástases.

**Key words:** Trophoblast — Neoplasms. Polichemotherapy — Trophoblastic gestational neoplasms. Metastases — Trophoblastic gestational.

**RESUMO** — Estudaram-se 38 pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional metastática (NTGM), admitidas no período de 1970 a 1983, no Departamento de Ginecologia do Instituto Central-Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente. Foram analisados a idade, a raça, os sintomas e antecedentes obstétricos. A NTGM teve sua origem em 50% na mola hidatiforme, 32% em abortamento e 18% em gestação a termo. Dentre as metástases observadas à admissão, os pulmões foram sede em 74% dos casos, a vagina em 47%, o cérebro em 16%, os paramétrios em 5%, os ovários em 3% e a coxa em 3%, havendo concomitâncias de localização em alguns casos. Na avaliação clínica e prognóstica, oito pacientes foram catalogadas como de baixo risco, 24 de médio e seis de alto. Todas as 38 pacientes submeteram-se a tratamento poliquimioterápico com alternância de drogas, a saber: metotrexato, actinomicina D e clorambucil ou vimblastina. Estes dois últimos foram aplicados, um de cada vez, em ciclos alternados. O número de ciclos aplicados a cada enferma variou de um a 13. Praticou-se o tratamento cirúrgico adjuvante em 32 pacientes. A radioterapia foi usada em três pacientes, para tratamento de metástases cerebrais. O tratamento revelou remissão completa após três anos de avaliação em 100% das pacientes com baixo risco, 80% nos casos de médio risco e nenhuma sobrevida no grupo de alto risco; a cifra de sobrevida global foi de 71%.

## INTRODUÇÃO

A evolução do tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) teve importante marco com a introdu-

Trabalho vencedor do Prêmio Antônio Prudente da XXIX Reunião Anual de Cancerologia do CERIC e realizado no Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo. Aprovado para publicação em 6/12/88.

1. Diretor do Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo.
2. Titular do Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo.
3. Residente de Cirurgia do Hospital A.C. Camargo.
4. Doutor pela Disciplina de Cirurgia Plástica da Escola Paulista de Medicina.

ção da quimioterapia sistêmica com o metotrexato, aplicado por Li, Hertz e Spencer<sup>(18)</sup>.

Anteriormente, os tratamentos aplicados na (NTG) eram insatisfatórios. As pacientes com moléstia metastática faleciam antes de um ano, a despeito de histerectomia, radioterapia ou tentativa de remoção das metástases. As pacientes passíveis de cura eram aquelas histerectomizadas precocemente e portadoras de mola hidatiforme ou coriocarcinoma típico uterino<sup>(7)</sup>.

Porém, nem tudo estava solucionado, uma vez que Li, Hertz e Bergenstal chamaram a atenção para a toxicidade do metotrexato, mesmo acompanhado da presença de ácido fólico<sup>(17)</sup>.

Lurain e Brewer demonstraram quimiorresistência com o metotrexato de até 74% para sítios metastáticos do pulmão e vagina e de 44% em topografia de fígado, cérebro e intestinos<sup>(19)</sup>. Estes mesmos autores já observaram pior prognóstico para casos oriundos de gestação normal (50%), ao contrário daqueles ocorridos pós-gestação molar ou aborto (75%).

Li iniciou o uso da poliquimioterapia em pacientes com mola invasora metastática e coriocarcinoma metastático, utilizando o metotrexato associado a actinomicina D e clorambucil<sup>(16)</sup>.

Seguiram-se célebres protocolos, como o de Bagshawe<sup>(3)</sup> e o de Surwit<sup>(24)</sup>.

Berkowitz, Goldstein e Bernstein relataram uso de altas doses de metotrexato concomitante com ácido fólico, mostrando resposta de 90% na NTG não-metastática e 68,2% de remissão completa na metastática<sup>(4)</sup>.

Não se encontraram, na literatura médica pesquisada, referências ao tratamento poliquimioterápico alternando drogas em ciclos consecutivos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 38 pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional metastática (NTGM) admitidas no período

**TABELA 1**  
Distribuição das pacientes segundo a faixa etária

Faixa etária* (anos)	Pacientes (Nº)	%
20 — 29	19	50,0
30 — 39	14	36,8
40 — 49	4	10,5
50 — 59	1	2,7
Total	38	100,0

\* Mais jovem 20 anos; mais idosa 54 anos.

**TABELA 2**  
Distribuição segundo a raça

Raça	Pacientes (Nº)	%
Branca	30	78,9
Negra	5	13,2
Amarela	3	7,9
Total	38	100,0

de 1970 e 1983, no Departamento de Ginecologia do Instituto Central-Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente.

A idade das pacientes variou de 20 a 54 anos, média de 30 anos. Em 87% dos casos, as doentes encontravam-se entre 20 e 39 anos. A distribuição em faixa etária está descrita na tabela 1.

Das 38 pacientes estudadas, 30 eram da raça branca, cinco da negra e três da amarela (tabela 2).

Quanto ao sintoma principal, a metrorragia incidiu em 58% das pacientes e a dor abdominal em 16% (tabela 3).

Foram ressaltados a paridade e o abortamento. Eram nulíparas 29% das pacientes e com paridade única, 21%. As demais apresentavam dois ou mais partos prévios à NTGM (tabela 4). Em 71% das pacientes registraram-se um ou mais acidentes abortivos (tabela 5).

As NTGM estudadas tiveram origem em mola hidatiforme 50%, abortamento 32% e gestação a termo 18% (tabela 6).

**TABELA 3**  
Sintomas principais

Sintomas	Pacientes (Nº)	%
Metrorragia	22	58,2
Dor abdominal	6	15,8
Dispneia	3	7,8
Tumor hipogástrico	3	7,8
Hemoptise	2	5,2
Tumor vaginal	1	2,6
Perda de peso	1	2,6
Total	38	100,0

**TABELA 4**  
Antecedentes obstétricos. Paridade

Partos (Nº)	Pacientes (Nº)	%
0	11	28,9
1	8	21,0
2	3	7,9
3	6	15,8
4	3	7,9
5 ou +	7	18,5
Total	38	100,0

Nas pacientes encaminhadas nas quais havia diagnóstico histopatológico prévio, procedeu-se à revisão das lâminas no Departamento de Anatomia Patológica; quando não havia diagnóstico histopatológico e apenas suspeita clínica, efetuava-se curetagem uterina.

Após confirmação definitiva da NTG, os seguintes exames subsidiários eram solicitados: subunidade beta do hormônio gonadotrófico coriônico humano sérico, hemograma completo com contagem de plaquetas, bilirrubinas, transaminases, uréia, creatinina, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e PBI, radiografia do tórax em incidências pósterio-anterior e perfil, planigrafia dos campos pleuropulmonares, arterio-

grafia pélvica em casos selecionados, ultra-sonografia pélvica e abdominal e tomografia computadorizada cerebral, na suspeita clínica de acometimento do sistema nervoso central.

Dentre as metástases observadas à admissão, os pulmões foram sede em 74% dos casos, a vagina em 47%, cérebro em 16%, paramétrios em 5%, ovários em 3% e coxa em 3% (tabela 7), havendo concomitância de localizações.

**TABELA 5**  
Antecedentes obstétricos. Abortamentos

Abortamentos (Nº)	Pacientes (Nº)	%
0	11	28,9
1	18	47,4
2	4	10,5
3	4	10,5
9	1	2,7
Total	38	100,0

**TABELA 6**  
Tipo de gestação que originou a NTG

Tipo de gestação	Pacientes (Nº)	%
Mola hidatiforme	19	50,0
Abortamento	12	31,6
Gestação a termo	7	18,4
Total	38	100,0

**TABELA 7**  
Localização das metástases observadas ao exame de admissão

Local	Pacientes (Nº)
Pulmões	28
Vagina	18
Cérebro	6
Paramétrios	2
Ovário	1
Coxa	1

**TABELA 8**  
Nível de gonadotrofina coriônica na época da admissão das pacientes

Pacientes (iniciais)	Teores de HCG	Pacientes (iniciais)	Teores de HCG*
M.C.P.	1.236.480	M.J.F.	27.160
O.B.	486.600	M.E.S.	23.000
M.B.S.	421.000	M.J.O.	21.560
M.E.R.S.	350.000	M.L.A.S.	21.000
M.M.	300.000	V.L.S.	20.000
F.N.	286.440	D.L.D.	15.600
M.R.O.L.	181.600	M.J.D.	15.200
A.P.S.	172.500	S.B.G.	14.270
F.Z.L.M.	172.480	S.M.C.	9.100
M.G.L.M.	122.000	M.L.G.	8.400
S.F.S.	82.000	I.L.P.	1.700
E.B.	75.040	M.T.G.	1.650
A.S.R.	74.200	L.M.G.	1.360
T.M.	70.000	T.N.	1.012
I.B.S.	69.440	C.F.U.	650
A.G.A.	67.200	D.C.A.	580
I.S.P.	56.000	M.F.S.L.	465
F.T.	56.000	I.B.S.	375
E.A.O.	41.300	I.S.C.	210

\* HCG = Hormônio gonadotrófico coriônico dosado em unidades internacionais.

**TABELA 9**  
Intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o início do tratamento

Intervalo de tempo (meses)	Pacientes (Nº)	%
0 — 04	13	34,2
05 — 08	14	36,8
09 — 12	4	10,5
12 — 24	4	13,2
25 ou +	2	5,3
Total	38	100,0

Na avaliação do nível de HCG detectado à admissão, 74% apresentavam abaixo de 100.000 UI (tabela 8).

O intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o início do tratamento, em 34% das pacientes, foi igual ou inferior a quatro meses. Para as demais, o intervalo foi acima de cinco meses (tabela 9).

Na avaliação clínica e prognóstica, observou-se o tempo de evolução da doença, o nível de HCG e a localização das metástases. Com estes dados, as pacientes foram classificadas, conforme os critérios de Lewis<sup>(14)</sup>, em três grupos: baixo risco, médio risco e alto risco.

Dessa forma, oito pacientes foram catalogadas como de baixo, 24 de médio e seis pacientes de alto risco (tabela 10).

De acordo com a origem, das oito pacientes de baixo risco, cinco advieram de mola hidatiforme, uma de abortamento e duas de gestação a termo. As 24 de médio risco apresentaram a seguinte origem: 10 de mola hidatiforme, nove de abortamento e cinco de gestação a termo.

Nenhuma das pacientes de alto risco teve neoplasia originada em gestação a termo, ao passo que quatro tiveram sua origem em mola hidatiforme e, as outras duas, em abortamento.

O tratamento poliquimioterápico alternado era composto de metotrexato, actinomicina D e clorambucil ou vimblastina. Estes dois últimos aplicados, um de cada vez, em ciclos alternados. O metotrexato e a actinomicina D foram mantidos em todos os ciclos.

As doses médias dos medicamentos foram: metotrexato 15 miligramas por via muscular, actinomicina D de oito a 12 microgramas por quilograma de peso corporal, via endovenosa, e clorambucil, 10 miligramas por via oral. Processou-se a administração de quimioterápicos em cinco dias consecutivos. A vimblastina, em alternância com o clorambucil, foi aplicada na dose de 0,07 miligrama por quilograma de peso corporal, por via endovenosa, apenas no primeiro e segundo dia do ciclo.

O ácido folínico foi empregado na dose de seis miligramas, por via muscular, em seis, 12 e 18 horas, após cada aplicação de metotrexato.

Os ciclos tiveram intervalo mínimo de 21 dias.

Na avaliação prévia, obedeceu-se aos parâmetros clínicos e laboratoriais, que permitiram prosseguir com a poliquimioterapia alternada.

O número de ciclos aplicados a cada enferma variou de um a 13. A média no grupo de baixo risco foi de cinco ciclos, nas de médio risco de 6,2 ciclos.

**TABELA 10**  
Correlação entre o risco prognóstico da NTG\* e o tipo de gestação que a originou

Risco	Pacientes (Nº)	Origem da NTG
Baixo	8	5 molas hidatiformes 1 abortamento 2 gestações a termo
Médio	24	10 molas hidatiformes 9 abortamentos 5 gestações a termo
Alto	6	4 molas hidatiformes 2 abortamentos 0 gestações a termo

\* Classificação de Lewis<sup>(14)</sup>.

As tabelas 11, 12 e 13 referem-se ao número de ciclos de cada paciente.

Tratamento cirúrgico foi praticado em 32 pacientes, sendo que 12 submetem-se à histerectomia em outro serviço.

Vinte pacientes foram operadas em nosso departamento: três histerectomias, duas laparotomias exploradas com retirada de grandes coágulos decorrentes de perfurações uterinas, duas ooforectomias unilaterais e uma toracotomia esquerda, para retirada de nicho metastático.

As 12 pacientes restantes submetem-se à curetagem uterina, para coibir hemorragia.

Usou-se radioterapia em três pacientes, para tratamento de metástases cerebrais, com aplicação de 3.000cGy em todo o cérebro, com dose média de 200cGy diários. A técnica utilizada foi a preconizada por Brace<sup>(6)</sup>.

No seguimento das pacientes, dosou-se quantitativamente o HCG urinário no 15º dia do ciclo. Entre o período de 1970 a 1977, o método empregado foi o *luteonosticon*. De 1980 a 1983, as pacientes foram seguidas, exclusivamente, pela subunidade beta no sangue.

Fez-se avaliação clínica e radiológica a cada ciclo, constando de exames físicos geral e loco-regional, bem como radiografia do tórax em incidência pósterio-anterior e perfil.

O critério de remissão completa consistiu no desaparecimento da atividade neoplásica local e metastática através da propedêutica clínica e laboratorial, que inclui planigrafia do tórax, além da negatização do HCG urinário.



rio ou plasmático em pelo menos três dosagens sucessivas, com intervalo mínimo de 15 dias.

Quando negativado, repetia-se o HCG a cada mês no primeiro ano de seguimento e trimestralmente, nos dois anos subseqüentes.

O exame clínico foi procedido a cada ciclo de quimioterapia até o desaparecimento de possíveis lesões, após o que o exame se repetia mensalmente, até o fim do primeiro ano. Seguiu-se com exames trimestrais por mais dois anos.

Os pulmões foram radiografados a cada três semanas. Quando as possíveis metástases desapareciam, efetuava-se a planigrafia. Uma vez ausentes as metástases, a radiografia dos pulmões era efetuada a cada três meses, por mais dois anos.

As pacientes em remissão completa foram orientadas a fazer contracepção três anos com anovulatórios orais de alta dosagem.

Para a análise estatística dos resultados, utilizaram-se testes do qui-quadrado para tabelas de contingência e para o nível de significância igual a 5% (erro alfa menor ou igual a 0,05).

Os parâmetros estudados foram também analisados através do intervalo de confiança de 95%, calculando-se a sobrevida e estimando-se o desvio-padrão através da distribuição binomial.

O uso de  $X^2$  (qui-quadrado) para o estudo estatístico dos resultados está sujeito a restrições; com efeito, cerca de dois terços das freqüências nas tabelas de associação são menores do que cinco e a alternativa de se combinarem duas modalidades, a fim de se aumentarem as freqüências, viria a prejudicar o estudo da dependência com o tipo de prenhez.

**TABELA 11**

Número de ciclos de poliquimioterapia administrados às oito pacientes com NTG de baixo risco

Pacientes (iniciais)	Ciclos (Nº)
D.L.D.	10
M.R.O.L.	9
S.N.C.	6
M.L.S.B.	3
M.C.P.	3
L.N.G.	3
I.S.C.	3
M.E.S.	3
Número médio	5,0

## RESULTADOS

A sobrevida em três anos das 38 pacientes diferenciou-se segundo o grupo de risco, como se descreve a seguir.

**TABELA 12**

Número de ciclos de poliquimioterapia administrados às 24 pacientes com NTG de médio risco

Pacientes (iniciais)	Ciclos (Nº)
A.S.R.	13
A.G.A.	10
I.B.S.	8
N.T.G.	7
I.B.S.	7
A.P.S.	7
F.Z.L.M.	6
M.J.O.	6
E.S.P.	6
V.L.S.	6
M.G.L.	4
T.N.	4
S.F.S.	4
S.B.G.	4
M.E.R.S.	3
M.M.	3
M.J.F.	3
M.J.D.	2
E.A.O.	2
E.B.	2
O.B.	2
M.L.G.	1
C.F.U.	1
M.F.S.L.	1
Número médio	5,0

**TABELA 13**

Número de ciclos de poliquimioterapia administrados às seis pacientes com NTG de alto risco

Pacientes (iniciais)	Ciclos (Nº)
I.L.P.	11
D.C.A.	8
M.L.A.S.	5
F.N.	5
M.B.S.	4
F.T.	4
Valor médio	6,2

As oito pacientes de baixo risco apresentaram 100% de remissão completa. As 24 de médio risco obtiveram remissão completa em aproximadamente 80%.

Deste grupo, as cinco enfermas que faleceram foram as submetidas a baixo número de ciclos poliquimioterápicos: duas pacientes a um ciclo, duas outras a dois ciclos e uma paciente a três ciclos, perfazendo a média de 1,8 ciclos. As pacientes cuja remissão foi completa receberam uma média de 5,4 ciclos.

As seis doentes de alto risco obituaram em período médio de quatro meses.

A sobrevida global das 38 pacientes atingiu a cifra de 71% (tabela 14). Nessa tabela nota-se que a avaliação de óbitos a partir do tipo de prenhez originária retratou morte em quatro casos de alto risco, entre as 19 pacientes originárias de mola hidatiforme. Das 12 NTGM oriundas de abortamentos, cinco faleceram, sendo três de médio risco e duas de alto.

Dentre as sete NTGM provenientes de gestação normal, duas de médio risco obituaram.

A análise estatística dos resultados mostra a sobrevida de três anos significativamente melhor para as pacientes classificadas com risco prognóstico baixo (8/8), quando comparadas com as de risco prognóstico médio (19/24), assim como destas, quando comparadas com as pacientes de risco prognóstico alto (0/6) (tabela 15).

No grupo de baixo e alto risco, o tipo de gestação que deu origem à NTGM não influenciou nos resultados (tabela 16). Nas de médio risco, o abortamento e a gestação a termo mostraram menor sobrevida do que aquelas que tiveram a neoplasia originária em mola hidatiforme, ainda que o resultado não se apresente definitivo, em virtude do pequeno número de casos (tabela 17).

A quimioterapia produziu, invariavelmente, reações colaterais conseqüentes à toxicidade das drogas, fato ocorrido na grande maioria das pacientes. As reações foram diversas: hepatite, queilite, estomatite, epistaxe, alopecia, lesões cutâneas, nistagmo, etc.

Uma paciente foi a óbito em conseqüência da toxicidade das drogas, após dois ciclos. No último ciclo, foi incluído o clorambucil. A paciente teve septicemia, coagulação intravascular disseminada e óbito.

As oito pacientes operadas apresentaram remissão completa. Uma paciente, após nove ciclos de poliquimioterapia alternada, por apresentar persistência do HCG, sofreu histerectomia total, cuja avaliação anatomopatológica revelou persistência de nódulos neoplásicos intramurais.

Realizou-se poliquimioterapia de reforço para remissão completa com mais três ciclos. Nas duas pacientes ooforectomizadas unilateralmente, houve tumor remanescente na cavidade abdominal, sem condições de ressecção, obtendo ambas remissão completa após subseqüente poliquimioterapia alternada.

Uma paciente foi toracotomizada para ressecção de metástase pulmonar única, refratária ao tratamento poliquimioterápico. A cirurgia foi seguida de reforço de três ciclos de poliquimioterapia alternada e remissão completa.

Das seis pacientes de alto risco, portadoras de metástases cerebrais, três receberam radioterapia e apresentaram melhora súbita da hipertensão intracraniana. A remissão durou, em média, três meses, seguindo para óbito em quatro meses, por hipertensão intracraniana ou hemorragia. As outras três faleceram antes que se pudesse iniciar o tratamento radioterápico.

**TABELA 14**  
Número de pacientes em remissão completa aos três anos, segundo o tipo de gestação e o risco prognóstico

Risco prognóstico	Tipo de Gestação			Total
	Mola hidatiforme	Abortamento	Gestação a termo	
Baixo	05/05	01/01	02/02	08/08 (100%)
Médio	10/10	06/09	03/05	19/24 (79%)
Alto	00/04	00/02	—	00/06 (0%)
Total	15/19 (79%)	07/12 (58%)	05/07 (71%)	27/38 (71%) 71 ± 7

Numerador representa o número de pacientes vivas com remissão completa. Denominador representa o número total de pacientes para o risco especificado e gestação originária.

TABELA 15

Risco prognóstico das neoplasias trofoblásticas gestacionais metastáticas, segundo a remissão completa aos três anos

Risco prognóstico	Vivas com remissão completa aos três anos		
	Sobrevidas	Óbitos	Total
Baixo	8	0	8
Médio	19	5	24
Alto	0	6	6
Total	27	11	38

Teste do qui-quadrado

 $X^2$  calculado = 19,24 $X^2$  crítico (2gl, 5%) = 5,99

Teste de partição do qui-quadrado

1. baixo x (médio + alto);  $X^2$  calculado = 4,092. baixo x médio;  $X^2$  calculado = 1,983. médio x alto;  $X^2$  calculado = 12,954. (baixo + médio) x alto;  $X^2$  calculado = 17,98 $X^2$  crítico (1gl, 5%) = 3,84

TABELA 16

Tipo de gestação que originou a NTG segundo a remissão completa aos três anos, para todos os riscos prognósticos

Tipo de gestação	Vivas com remissão completa aos três anos		
	Sobrevidas	Óbitos	Total
Mola hidatiforme	15	4	19
Abortamento	7	5	12
Gestação a termo	5	2	7
Total	27	11	38

Teste do qui-quadrado

 $X^2$  calculado = 1,49 $X^2$  crítico (2gl, 5%) = 5,99

TABELA 17

Tipo de gestação que originou a NTG segundo a remissão completa aos três anos, para o risco prognóstico médio

Tipo de gestação	Vivas com remissão completa aos três anos		
	Sobrevidas	Óbitos	Total
Mola hidatiforme	10	0	10
Abortamento	6	3	9
Gestação a termo	3	2	5
Total	19	5	24

Teste do qui-quadrado

 $X^2$  calculado = 4,72 $X^2$  crítico (2gl, 5%) = 5,99

Teste de partição do qui-quadrado

1. Mola hidatiforme x (abortamento + gestação a termo)

 $X^2$  calculado = 4,58;  $X^2$  crítico (1gl, 5%) = 3,84

2. Abortamento x gestação a termo

 $X^2$  calculado = 0,053;  $X^2$  crítico (1gl, 5%) = 3,84

## DISCUSSÃO

A presente casuística revela que 71% das pacientes tiveram um ou mais abortamentos. Este índice é superior ao de 30,3% consignado por Hasegawa<sup>(10)</sup>. Tal fato deixa entrever a possibilidade do abortamento constituir um fator de risco para o desenvolvimento da NTGM.

A NTG originária de gestação normal tem sido divulgada como elemento importante na formulação de piora prognóstica, comparativamente com as outras origens — mola hidatiforme e aborto<sup>(3,4,20,22,23)</sup>.

Essa observação, correlacionando NTG de origem gestacional normal a mau prognóstico, não foi detectada na presente série, pois dos seis casos de alto risco, nenhum apresentou esta origem. A sobrevivência média dos pacientes originárias de gestação a termo foi de 71%, ao passo que as de origem em aborto, 58%.

A elevação dos níveis de HCG foi descrita como importante marcador tumoral na avaliação prognóstica<sup>(8,14)</sup>. Na presente casuística, esse fato não se confirmou, pois 74% das pacientes apresentavam níveis inferiores a 100.000 UI de HCG, não concernentes ao consenso médio dos prognósticos. Esse fato permite inquirir se HCG é marcador tumoral específico de boa fidelidade prognóstica.

A importância da cirurgia como tratamento primário das pacientes com NTGM declinou nestes últimos 20 anos. Além de melhores resultados de sobrevivência obtidos pela utilização da quimioterapia, esta proporciona o benefício de não ser mutiladora e as pacientes mantêm seu potencial reprodutor. No entanto, é evidente o papel de melhor prognóstico da cirurgia em certo número de pacientes durante o tratamento quimioterápico<sup>(1)</sup>.

Lewis e col. relataram que de 15 a 30% das pacientes necessitaram de algum procedimento cirúrgico durante o tratamento<sup>(15)</sup>.

Lewis observou ser a intervenção cirúrgica ginecológica indicada para controlar as metrorragias, permitindo a algumas pacientes condições para a remissão completa com a quimioterapia subsequente<sup>(13)</sup>. Na presente série, as hemorragias foram coibidas com curetagem uterina e poliquimioterapia.

Apesar da doença estar fora dos limites uterinos, a histerectomia precoce, no esquema de tratamento da NTGM, pode melhorar o prognóstico e reduzir o tempo de quimioterapia e a quantidade de drogas. Os estudos isolados de regressão espontânea de metástases pulmonares, após a histerectomia rotineira, tiveram influência nas

condutas atuais de tratamento. Hammond e Parker relataram que esse fato pode estar relacionado com a remoção do tumor por curetagem, em até 35% dos casos<sup>(9)</sup>. Os autores, em seu trabalho, não explicam a suposta causa específica da regressão.

Na presente série, o número de hysterectomias<sup>(12)</sup> fora de nosso departamento demonstra a falta de acuidade em relação ao diagnóstico da moléstia. Isso porque a metrorragia após o parto normal, o aborto ou a mola devem exigir curetagem para diagnóstico anatomopatológico, pois só assim chegar-se-á ao diagnóstico mais precoce do coriocarcinoma, evitando-se o elevado número de pacientes de médio e alto risco.

Três pacientes foram hysterectomizadas no nosso departamento, pela persistência da moléstia pós-poliqumioterapia, revelada por níveis elevados de HCG.

Duas enfermas foram laparotomizadas sem exérese da massa tumoral, disseminada na cavidade abdominal e considerada irressecável. Porém, apresentaram, pela limpeza de coágulos da cavidade abdominal e hemostasia de focos hemorrágicos, desaparecimento da dor abdominal e melhora do estado geral, permitindo subseqüentemente poli-qumioterapia alternada e remissão completa.

Duas pacientes foram ooforectomizadas unilateralmente e portavam grandes massas tumorais irressecáveis no abdome, permitindo apenas remoção de massa neoplásica ovariana pediculada.

Após remissão completa destas duas pacientes, subseqüente à poli-qumioterapia, uma delas teve gestação a termo e concepto normal.

Curetagem uterina, praticada em 12 pacientes desta série, deveu-se à necessidade de coibir a hemorragia. Este procedimento foi de capital importância para que se pudesse prosseguir com a poli-qumioterapia.

O insucesso no tratamento quimioterápico das pacientes com metástases pulmonares pode ser causado por ineficaz concentração das drogas que atingem a lesão pulmonar, devido à necrose central, levando a queda da perfusão sanguínea; isso dificulta a atuação das drogas, pela diminuição da concentração do quimioterápico na região.

A toracotomia com ressecção da lesão, como a praticada numa paciente lobectomizada por metástase pulmonar única resistente à poli-qumioterapia, pode ser curativa.

Quando indicada uma cirurgia, esta deve ser efetuada no terceiro dia do esquema poli-qumioterápico de cin-

co dias, para melhor atuação sobre as células sanguíneas circulantes<sup>(23)</sup>.

O emprego da craniotomia está limitado à ressecção de foco solitário estável, após a regressão clínica de outras metástases. Em nossa casuística, as pacientes não se submeteram à craniotomia, pois apresentavam múltiplas metástases cerebrais que contra-indicavam a cirurgia.

Atualmente, os relatos de pacientes portadoras de metástases cerebrais tratadas com sucesso parecem sustentar ainda a recomendação de Hammond e col. sobre emprego combinado de irradiação total do cérebro com quimioterapia triplíce<sup>(9)</sup>. Em nossa série, as três pacientes irradiadas sobreviveram quatro meses.

Assim sendo, a poli-qumioterapia é o tratamento de eleição para o coriocarcinoma. A cirurgia e a radioterapia ocupam papéis coadjuvantes.

A NTG constitui tumor altamente sensível à quimioterapia, em contraste com outros tumores sólidos.

A mono-qumioterapia deixou de ser praticada na NTG, pois observou-se que algumas pacientes apresentavam resistência ao metotrexato; daí surgiram as primeiras aplicações de vimblastina e da actinomicina D<sup>(21)</sup>.

Li foi o primeiro a utilizar o assim chamado esquema triplíce para as pacientes que não respondiam ao metotrexato e à actinomicina D<sup>(16)</sup>.

O clorambucil foi usado no clássico esquema triplíce de Li<sup>(16)</sup>, revelando ter alto índice emético e ser potente mielodepressor.

A soma desses fatores supracitados levou à inclusão da vimblastina no presente trabalho, produzindo a poli-qumioterapia alternada aqui aplicada. Esta escolha foi referendada quando um ciclo de poli-qumioterapia que continha clorambucil levou uma paciente a intensa mielo-depressão, seguida por septicemia e óbito.

Já foi bem estabelecida a necessidade de três ciclos de reforço após a negatificação de todos os parâmetros de análise. Na falta deste reforço, Hertz referiu sete por cento de recorrência, após total negatificação clínica e laboratorial<sup>(11)</sup>.

Existem parâmetros importantes no sucesso do tratamento quimioterápico. Assim, o resultado depende de fatores como tempo decorrido do início da moléstia e do seu tratamento, o título de HCG, a origem do coriocarcinoma e a localização das metástases.

Fato de suma importância é o estado geral em que a paciente chega para o tratamento. Foi notório o resultado desta série de casos. Entre as catalogadas como de médio risco, foram a óbito apenas as pacientes cujo estado

geral não permitiu adequado número de ciclos de poliquimioterapia alternada. Das 24 pacientes deste grupo, as cinco que faleceram tiveram um número de ciclos reduzido, com média de 1,8 ciclo.

A poliquimioterapia alternada, além de poder determinar a cura da moléstia, faculta à paciente a possibilidade de preservar sua capacidade reprodutora. Assim, cinco de nossas pacientes apresentaram gestação a termo, com conceito normal após o tratamento.

A anticoncepção foi recomendada nesta casuística por três anos, com anovulatórios orais monofásicos de alta dosagem, embora este procedimento seja criticável, por elevar a alfa<sup>2</sup>-glicoproteína pelo estrogênio, diminuindo a capacidade imunológica<sup>(25)</sup>. Porém, outro método de fácil aplicação comunitária, como o dispositivo intra-uterino (DIU), é desaconselhável nesta eventualidade, pela frequência com que o mesmo determina perdas sanguíneas intermenstruais, que podem simular ou mascarar atividade neoplásica uterina.

As remissões globais descritas na literatura para NTGM variam de 48%<sup>(12)</sup> a 81%<sup>(5)</sup>. Na presente série de 38 pacientes, aqui estudadas, observou-se remissão completa de 71%.

Considerando-se a elevada quimiossensibilidade da NTGM, são justificáveis os múltiplos esforços que possam vir a contribuir para melhorar o estado geral das pacientes e diminuir a toxicidade das drogas, o que provavelmente mudaria a cifra desta sobrevida.

## SUMMARY

*The present study refers to 38 cases of metastatic gestational trophoblastic tumors (MGTT), from the Department of Gynecology of the Fundação Antônio Prudente (São Paulo), in the period 1970-1983. At the admission metastasis were identified in the following sites: lung (74% of the cases), vagina (47%), brain (16%), parametrium (5%), ovaries (3%) and thigh (3%). At the clinical and prognostical evaluation eight patients were considered as having low risk, 24 considered as of medium risk and six of high risk. All 38 cases were treated with polychemotherapy: methotrexate, actinomycin D and chlorambucil or vinblastina, the last two drugs were applied alternately. The treatment showed in the present series 100% remission after three years in the low risk group, 80% in the medium risk group and zero survival in the high-risk group, the overall survival was 71%.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRÃO, FS e cols. Rotina de Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente. *Acta Oncol Bras* 4: 21-27, 1984.
2. BAGSHAW, KD Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med* 29: 813-820, 1984.
3. BAGSHAW, KD Treatment of trophoblastic tumors. *Ann Acad Med Stetin* 5: 273-279, 1976.
4. BERKOWITZ, RS; GOLDSTEIN, DP; BERNSTEIN, MR Choriocarcinoma following term gestation. *Gynecol Oncol* 17: 52-57, 1984.
5. BERKOWITZ, MD; GOLDSTEIN, DP; BERNSTEIN, MR Ten years experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 23: 111-118, 1986.
6. BRACE, KC The role of irradiation in the treatment of metastatic trophoblastic disease. *Radiology*, 91: 540-544, 1968.
7. GOLDSTEIN, DP Prophylactic chemotherapy of patients with molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 38: 817-822, 1971.
8. HAMMOND, CB et al Treatment of metastatic trophoblastic disease good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 11: 451-457, 1973.
9. HAMMOND, CB & PARKER, RT Diagnosis and treatment of trophoblastic disease: a report from southeastern regional center. *Obstet Gynecol* 35: 132-143, 1970.
10. HASEGAWA, T Neoplasia trofoblástica: corioepitelioma. Barcelona, Espanha, 1976. 400 p.
11. HERTZ, R Choriocarcinoma and related gestational trophoblastic tumors in women. New York, Raven Press, 1978.
12. HERTZ, R.; LEWIS Jr., JL; LIPSETT, MB Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Am J Gynecol* 82: 631-637, 1961.
13. LEWIS, Jr., JL Chemotherapy and surgery in the treatment of gestational trophoblastic neoplasms: *Surg Clin North Am* 49: 371-380, 1969.
14. LEWIS Jr., JL Classification of trophoblastic neoplasia. *Ann Lab Sci* 9: 387-392, 1979.
15. LEWIS Jr., JL; KETCHAM, AS; HERTZ, R Surgical intervention during chemotherapy of gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer*, 19: 1.517-1.522, 1966.
16. LI, MC Management of choriocarcinoma and related tumors of uterus and testis. *Med Clin North Am* 45: 661-676, 1961.
17. LI, MC; HERTZ, R; BERGENSTAL, MD Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonist. *N Engl J Med* 259: 66-74, 1958.
18. LI, MC; HERTZ, R; SPENCER, DB Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma destruens. *Proc Soc Exp Biol (NY)* 93: 361-366, 1956.
19. LURAIN, JR & BREWER, JI Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin D and cyclophosphamide chemotherapy. *Obstet Gynecol* 65: 830-836, 1958.

20. MILLER, JM; SURWIT, EA; HAMMOND, CB Choriocarcinoma following term pregnancy. *Obstet Gynecol* 53: 207-212, 1979.
21. ROSS, GT et al Sequential use of methotrexate and actinomycin D in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 93: 223-229, 1965.
22. SCOTT, JS Mola vesicular y corioepitelioma. Em: KASER, O et al *Ginecologia y Obstetricia*. 2ª ed. Barcelona, Salvat, 1972, p. 705-725.
23. SURWIT, EA & HAMMOND, CB Neoplasias trofoblásticas de la gestacion. Em: PITKIN, RM & ZLATNIK, FJ *Year book de obstetricia y ginecologia*. Buenos Aires, Panamericana, 1980. p. 302-323.
24. SURWIT, EA et al A new combination chemotherapy for resistant trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 8: 110-118, 1979.
25. TEISNER, B et al Trophoblastic tumor, oral contraceptive therapy and pregnancy associated alpha 2-glycoprotein (PAAC): case report. *Br J Obstet Gynecol* 84: 630-632, 1977.

## XXXI Reunião Anual de Cancerologia

Será realizado de 4 a 7 de outubro próximo, na capital paulista (Auditório Senador José Ermírio de Moraes, Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente, Rua Prof. Antônio Prudente, 211), a XXXI Reunião Anual de Cancerologia, cuja programação é a seguinte:

**Dia 4** — Às 20 horas, abertura solene; palestra sobre "Diminuição da camada de ozônio e seus efeitos biológicos", pelo Eng.º PhD Volker Kirchhoff, Diretor do Departamento de Ozônio do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais; coquetel.

**Dia 5** — Às 8 horas, conferência sobre "Cirurgia conservadora no câncer da laringe", por Stanley E. Thawley (EUA); 9 horas, discussão; 9,15, intervalo; 9,30, conferência sobre "Patologia dos tumores das glândulas salivares", por Mario A. Luna (EUA); 10,15, discussão; 10,30, intervalo; 10,45, mesa-redonda sobre "Indicações e resultados das grandes ressecções em cabeça e pescoço": presidente, Luiz Carlos Sanvitto (SP); coordenador, Cláudio Luiz Cernea (SP); secretário, Sérgio Nechar (SP) — "Ressecções craniofaciais", por Stanley E. Thawley (EUA); "Glossectomias totais", por José Magrin (SP); "Laringofaringectomias totais", por Roberto Paulo de Andrade; discussão; 12 horas, temas livres; 13 horas, almoço.

Às 14 horas, mesa-redonda sobre "Linfoma não Hodgkin": presidente, Alois Bianchi (SP); coordenador, Vicente Odone (SP); secretário, Flávio A. Luisi (SP) — "Papel do cirurgião no LNH (diagnóstico e tratamento)", por Daniel Hays (EUA); "Posição atual no tratamento do LNH" — "Adulto": Benjamin Koziner (Argentina); "Criança": Maria Lydia Mello de Andréa (SP); discussão; 16 horas, intervalo; 16,15, mesa-redonda sobre "Moléstia de Hodgkin": presidente, Sílvia Brandalise (SP); coordenador, Renato Melaragno (SP); secretário, Armando Marques Silva (SP) — "Controvérsias no tratamento" — "Cirurgia", por Daniel Hays (EUA); "Radioterapia", por Paulo Eduardo R.S. Novaes (SP); "Quimioterapia" — "Adulto": Benjamin Koziner (Argentina); "Criança": Célia Beatriz G. Antoneli (SP); discussão; 18 horas, jantar; 20

horas, conferência sobre "Reparação plástica em cirurgia dos tumores cutâneos", por Ivan Abranches O. Santos (SP) e Júlio de Moraes Besteiros (SP).

**Dia 6** — Às 8 horas, conferência sobre "Hipertermia no tratamento do melanoma maligno", prof. Renato Cavaliere (Itália); 9 horas, mesa-redonda sobre "Melanoma maligno": presidente, Jayme de Marsillac (RJ); coordenador, Francisco Aparecido Belfort (SP); secretário, Nildes Borges (GO) — "Diagnóstico anatomopatológico e estadiamento", por Antonio Correa Alves (SP); "Bases fisiopatológicas atuais da ressecção do melanoma maligno", por Dino Carlos Bandiera (SP); "Conduta atual no tratamento dos linfonodos regionais", por Luciano Angelo Calvis (SP); "Posição atual da quimioterapia", por Darwin P.M. Zacharias (SP); "BCG oral no tratamento do melanoma maligno", por Francisco Aparecido Belfort (SP); discussão; 11 horas, intervalo; 11,15, temas livres; 12,45, almoço.

Às 14 horas, conferência sobre "Fatores histopatológicos no estadiamento e prognósticos dos tumores da cabeça e pescoço", por Mario A. Luna (EUA); 15 horas, conferência sobre "Câncer da cavidade oral — tratamento e controvérsias na indicação de esvaziamentos cervicais", por Stanley E. Tawley (EUA); 16 horas, discussão; 16,15, intervalo; 16,30, mesa-redonda sobre "Reconstrução nas perdas ósseas da cabeça e pescoço": presidente, Gerson S. Rodrigues (SP); coordenador, Alberto R. Ferraz (SP); secretário, Francisco Salvio Pinto (CE) — "Próteses e enxertos ósseos", por Stanley E. Tawley (EUA); "Microcirurgia", por Julio de Moraes Besteiros (SP); "Retalhos", por Jorge Ferreira Azevedo (CE); discussão; 18 horas, jantar; 20 horas, conferência sobre "Urgências cirúrgicas nas leucemias e linfomas", Hugh V. Firor (EUA).

**Dia 7** — Às 9 horas, Prêmio Antônio Prudente; 11,30, posse da nova diretoria do CERIC; a seguir, confraternização de residentes e ex-residentes do Instituto Central do Hospital A.C. Camargo.