

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DUAS FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE METOTREXATE EM NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL DO ESTÁDIO I*

ELZA MARIA HARTMANN UBERTI¹ MARIA DO CARMO FAJARDO DIESTEL² SÍLVIO LUIZ CONTER² PEDRO LUIZ COSTA²

Um estudo prospectivo foi realizado com o objetivo de comparar dois esquemas de administração do tratamento quimioterápico com metotrexate (MTX) e ácido folínico (FA), em 30 pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) estágio I da FIGO. Quatro doses dos fármacos foram empregadas em dias alternados, via intramuscular; comparando dois esquemas de administração: grupo 1 - 22 pacientes - após a 1ª série do MTX-FA, emprego das séries subseqüentes do quimioterápico, a intervalos variáveis, apenas quando os níveis de beta-hCG quantitativo indicassem o tratamento (em "plateau" ou ascendentes). Grupo 2 - 8 casos - administração das séries subseqüentes do quimioterápico, com intervalo periódico e fixo de sete dias, até os níveis de beta-hCG ficarem negativos. Os parâmetros analisados foram a morbidade e o tempo para atingir a remissão da doença nos dois esquemas de quimioterapia.

Os dois grupos não diferiram quanto à média da idade, paridade ou nível do beta-hCG antes do tratamento. A incidência de efeitos colaterais relacionados ao tratamento com MTX-FA foi semelhante nos dois grupos; não houve diferença quanto ao número de séries de quimioterapia para se atingir a remissão da doença (grupo 1: 2,1 e grupo 2: 2,8 séries). Resistência ao esquema MTX-FA foi observada em seis pacientes (27,2%) no grupo 1; essas pacientes necessitaram do emprego de outro(s) quimioterápico(s) mais agressivos e/ou potentes para obterem a remissão completa da doença. O tempo para remissão da doença foi menor no grupo 2 (7,1 semanas) do que o verificado no grupo 1 (12,5 semanas) - resultado altamente significativo ($p < 0,001$).

Os autores concluem que, pelo menor tempo para remissão da doença, menor morbidade, menos ansiedade para a paciente/equipe médica e menores custos com o tratamento, o emprego do MTX-FA a cada sete dias é o melhor esquema de administração desse tratamento quimioterápico em pacientes com NTG estágio I da FIGO.

Unitermos: Metotrexate - Neoplasia trofoblástica gestacional
Ácido folínico - Neoplasia trofoblástica gestacional
Keywords: Methotrexate - gestational trophoblastic neoplasm
Folinic acid - Gestational trophoblastic neoplasm

* Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas da Maternidade "Mário Totta" da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - RS.
Trabalho premiado como o melhor tema livre (Prêmio "Alberto França Martins") apresentado no VI Simpósio sobre Controvérsias no Câncer Ginecológico e VI Encontro Nacional sobre Neoplasia Trofoblástica Gestacional, realizado em São Paulo, no Hospital A. C. Camargo, de 24 a 27 de agosto de 1993.

Endereço para correspondência: Dra. Elza Maria Hartmann Uberti - Centro de Doenças Trofoblásticas da ISCMPA - Rua Prof. Annes Dias, 285 - Fone: (051) 228.1566 - CEP 90020 - Porto Alegre - RS - Fax: (051) 227.4040

Existem controvérsias entre o esquema preferencial de administração do metotrexate (MTX) no tratamento quimioterápico da neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) estágio I da FIGO (2,4,6,7,8,11). Goldstein, Berkowitz e outros colaboradores (6,7) do New England Trophoblastic Center afirmam que, após a primeira série do MTX com ácido folínico (FA), a realização das séries subseqüentes de quimioterapia, nesse estágio da NTG, dependerá da resposta verificada pelos níveis séricos do beta-hCG, só devendo ser feita outra série do quimioterápico se/ quando os níveis de beta-hCG estabilizarem em "plateau" ou forem ascendentes. Hammond (8), Bagshawe (2,3) e o comitê de NTG da Febrasgo (5) recomendam tratamentos subseqüentes, periódicos, com intervalo de sete dias entre as séries de quimioterapia, até depois da remissão da doença.

O grupo de trabalho do Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da maternidade "Mário Totta" da ISCMPA baseou o tratamento das suas pacientes seguindo as orientações propostas por Goldstein (6,15), de abril de 1985 a setembro de 1992. Pela verificação dos efeitos colaterais leves e pouco freqüentes as-

sociados à quimioterapia com MTX-FA, e pelo longo tempo para remissão da doença observado em algumas pacientes, a partir de outubro de 1992, optou pelo esquema de tratamento periódico e fixo proposto por Bagshawe (3) e Belfort (4, 5).

O presente trabalho apresenta os resultados comparativos entre esses dois esquemas terapêuticos de uso do MTX-FA nas pacientes com NTG estágio I da FIGO.

Pacientes e métodos

Trinta pacientes com NTG estágio I foram acompanhadas prospectivamente e tratadas no CDT da maternidade Mário Totta da ISCMPA, de abril de 1985 a julho de 1993. Onze pacientes tinham esvaziado mola hidatiforme (MH) em outro serviço e vieram encaminhadas com diagnóstico de doença persistente para avaliação metastática e tratamento.

Na avaliação metastática, as pacientes foram submetidas a exame pélvico, exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos, Raio X de campos pulmonares (e tomografia pulmonar se o Raio X fosse negativo (1), ecografia abdominal total, ultra-sonografia pélvica transvaginal (17) e, quando os níveis séricos do beta-hCG eram acima de 500 mUI/ml (11), procedia-se a investigação de metástases cerebrais com dosagem de beta-hCG no liquor (1, 11) e tomografia cerebral.

Na maioria das pacientes o comprometimento miometrial foi documentado apenas pela ultra-sonografia pélvica transvaginal; na primeira paciente tratada, esse diagnóstico foi feito por arteriografia pélvica e, desde fevereiro/92, incluiu-se a dopplerfluxometria a cores na avaliação do comprometimento uterino.

Pré, trans e pós-quimioterapia, semanalmente, foram feitas dosagens séricas de beta-hCG quantitativo e a regressão desse hormônio foi acompanhada pela análise comparativa com a curva padrão proposta por Schlaerth (11).

Com o estadiamento da NTG estabelecido, todas as pacientes foram inicialmente tratadas, a nível ambulatorial, empregando-se a quimioterapia com MTX-FA, nas doses de, respectivamente, 1mg/Kg/dia e 0,1 mg/Kg/dia, aplicadas por via intramuscular alternadamente, a cada 24 horas, num total de quatro doses de cada medicamento. O controle da toxicidade da quimioterapia foi feito semanalmente, através de exame clínico e avaliação laboratorial (hemograma plaquetas, transaminases, creatinina).

Nos primeiros 22 casos, de abril de 1985 a setembro de 1992 (grupo 1) obedeceu-se ao critério proposto por Goldstein (6,15): nova série do esquema de quimioterapia só era empregada quando os níveis séricos do beta-hCG deixassem de decrescer, permanecendo em "plateau" por três semanas consecutivas ou apresentando tendência ascendente em duas semanas de observação.

Tabela 1 - Formas de administração do Metotrexate e ácido folínico. Características gerais.

Parâmetro	Grupo 1 (n = 22)	Grupo 2 (n = 8)	P
Idade mínima	15	19	-
Idade máxima	50	51	-
Idade média	30	33	NS
Paridade mínima	0	0	-
Paridade máxima	11	5	-
Paridade média	2	1,5	NS
Nível de Beta-Hcg (mUI/ml) mínimo	236	50	-
Nível de Beta-Hcg (mUI/ml) máximo	58000	78100	-
Nível de Beta-Hcg (mUI/ml) médio	9535	16611	NS
CDT/MMT/ISCMPA			

Pela reduzida morbidade relacionada a esse quimioterápico e pelo longo tempo para remissão da doença observado em algumas pacientes, passou-se a fazer o tratamento seqüencial periódico e fixo proposto por Bagshawe (2, 3) e Belfort (4, 5), com intervalo de sete dias entre as séries de quimioterapia. Esse grupo 2 teve oito pacientes avaliadas, de outubro de 1992 a julho de 1993.

Resultados

As características gerais dos dois grupos estudados estão apresentados na tabela 1. Nessa tabela observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, no que se refere à idade, paridade e níveis de beta-hCG quantitativo antes do tratamento.

A média do número de séries de tratamento em cada grupo para se atingir a remissão da doença (três dosagens séricas semanais e consecutivas com beta-hCG negativo) foi 2,1 no grupo 1 e 2,8 no grupo 2 ($p > 0,05$). Esses dados podem ser melhor avaliados no Gráfico 1.

Os efeitos colaterais relativos ao uso do MTX-FA empregados nas doses citadas foram leves nos dois grupos. A queixa mais freqüente foi a estomatite, presente em sete pacientes no grupo 1 (31,8%) e em três pacientes no grupo 2 (37,5%). Observou-se, também, ocasionalmente lacrimejamento e náuseas. Em ne-

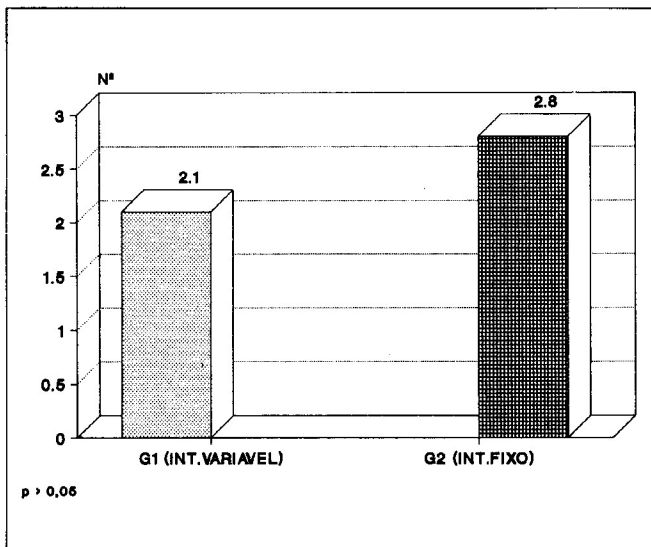


Gráfico 1 - Número de séries de quimioterapia com metotrexate e ácido folínico em cada grupo até a paciente atingir a remissão da doença (três exames semanais com resultado negativo do beta-hCG quantitativo).

nhuma paciente foram verificados leucopenia significativa (abaixo de 3000 leucócitos/mm), contagem de plaquetas menor do que 150.000/mm, ou toxicidade hepática (dosagem das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica com valores maiores do que 50 UI/L) Tabela 2).

Tabela 2 - Formas de administração do Metotrexate e ácido folínico. Efeitos colaterais:

Tipo de efeito	Grupo 1	Grupo 2	P
	(n = 22)	(n = 8)	
	Nº (%)	Nº (%)	-
Estomatite	7 (31,8)	3 (37,5)	NS
Ardência ocular	4 (18,1)	3 (37,5)	NS
Náuseas	2 (9,0)	0	-
Leucopenia grave (*)	0	0	-
Plaquetopenia grave (**)	0	0	-
Toxicidade hepática (***)	0	0	-
Necessidade de outro(s) quimioterápico(s)	6 (27,2)	0	-

(*) - leucócitos totais < 3000/mm

(**) - contagem de plaquetas < 100.000/mm

(***) - transaminase glutâmico-oxalacética > 50 UI/L

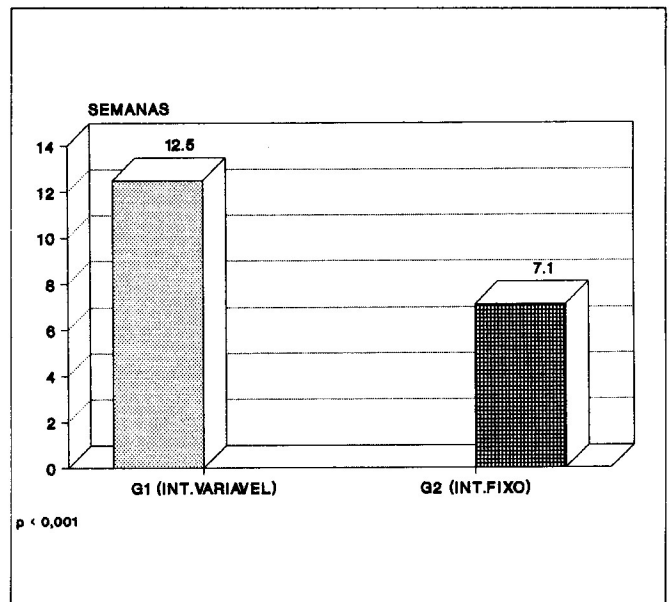


Gráfico 2 - Tempo decorrido entre o início do tratamento quimioterápico e a remissão da doença.

O tempo para remissão da doença nos dois grupos está mostrado no gráfico 2 (12,5 semanas no grupo 2 e 7,1 semanas no grupo 1). Houve redução estatisticamente significativa no tempo para remissão nas pacientes do grupo 2 (p<0,001).

Seis pacientes no grupo 1 (27,2%) necessitaram do emprego de outros quimioterápicos mais agressivos e/ou potentes para alcançarem a remissão da doença; em 4 pacientes obteve-se a negatização dos níveis de beta-hCG com o emprego de actinomicina D, na dose de 12 microgramas/Kg/dia, por via endovenosa, durante cinco dias. A frequência de administração desse fármaco também dependeu da resposta apresentada pelos níveis do beta-hCG; as pacientes que receberam actinomicina D necessitaram de internação hospitalar para manejo das náuseas e vômitos importantes associados com essa quimioterapia. Nas outras duas pacientes, a remissão da doença só foi alcançada pela histerectomia em uma e, na outra paciente, pelo emprego de cinco séries de poliquimioterapia com o emprego do esquema EMA/CO (etoposide, metotrexate, actinomicina, ciclofosfamida e vincristina). Nessas seis pacientes a morbidade pela quimioterapia foi mais evidente, tendo ocorrido alopecia em graus variáveis em cinco casos (83%), flebite em dois pacientes (33%) e estomatite mais intensa também em dois casos (33%).

Comentários e conclusões

Desde 1956, com o trabalho de Li (9), é conhecida a eficácia do metotrexate no tratamento de pacientes com NTG. Entretanto, o esquema ótimo de administração desse fármaco

co no tratamento da NTG ainda tem aspectos controversos (2, 4, 6, 8). No balanço entre a toxicidade e a eficácia terapêutica do metotrexate são conhecidos os seguintes aspectos(3):

- 1) a eficácia verificada com doses relativamente baixas;
- 2) a prevenção da toxicidade do fármaco quando o ácido folínico for administrado entre 24 e 48 horas após o emprego do metotrexate;
- 3) são necessários períodos de repouso entre as séries para diminuir a toxicidade;
- 4) o intervalo entre as séries deve ser o menor possível para reduzir o desenvolvimento de resistência ao metotrexate e o conseqüente crescimento tumoral.

O esquema padrão recomendado por Bagshawe é usar o metotrexate nos dias 1, 3, 5 e 7 e o ácido folínico nos dias 2, 4, 6 e 8, com períodos de repouso de seis dias entre as séries (2). Esse esquema é considerado altamente eficaz nas pacientes com NTG de baixo risco (2, 3, 14).

Outros quimioterápicos, como a actinomicina D administrada "em bolo" e o etoposide empregado por via oral, são também considerados eficazes nesses casos (12, 13). Entretanto, ambos os fármacos estão associados a maior morbidade (náuseas e vômitos mais graves, alopecia, depressão de medula, etc), devendo, portanto, ficarem restritos aos casos onde houver contra-indicação ou resistência ao emprego do metotrexate (Bagshawe, 1989).

Bagshawe considera o metotrexate como o quimioterápico de escolha no tratamento das pacientes com NTG de baixo risco (3), porque a toxicidade na maioria das pacientes é mínima e induz pouca alopecia, o tratamento pode ser

feito em regime ambulatorial, não há evidências, até o momento, que prejudique a fertilidade subsequente ou que seja carcinogênico. Cita, entretanto, que 20% das pacientes necessitam modificar o tratamento pelo desenvolvimento de resistência ao fármaco ou, em 6% dos casos, pelos efeitos colaterais.

Os resultados deste trabalho mostram que, apesar do pequeno número de casos no grupo 2, houve redução estatisticamente significativa no tempo para remissão da doença, quando o MTX-FA foi utilizado no esquema periódico e fixo a cada sete dias. Essa redução não foi acompanhada pelo aumento significativo no número de séries de quimioterapia para se atingir a remissão, nem por maior frequência ou intensidade de efeitos colaterais.

Por outro lado, a necessidade de tratamentos adicionais mais agressivos, verificada em 27% das pacientes do grupo 1, possivelmente devido ao desenvolvimento de resistência ao metotrexate, aumentou a morbidade relacionada a outros esquemas de tratamento quimioterápico, a angústia na equipe médico-paciente e os custos para a instituição.

Portanto, pela redução dos custos do tratamento (menos dias de hospitalização e menor número de exames laboratoriais), melhor programação das séries de quimioterapia, menor morbidade, menos ansiedade e menor tempo para remissão da doença com efeitos colaterais semelhantes, o esquema periódico e fixo de administração da quimioterapia com MTX-FA, conforme preconizado por Bagshawe, parece ser a melhor opção no tratamento de pacientes com NTG de baixo risco.

Summary

A prospective study was conducted with the aim of comparing two schemes of administration of chemotherapeutic treatment with methotrexate (MTX) and folic acid (FA) rescue, on alternate days, for four doses each one, intramuscularly, in 30 patients with FIGO stage I Gestational Trophoblastic Neoplasm (GTN). It was analysed the morbidity and the time for disease's remission. In the first group, 22 patients were followed after the first course of MTX-FA rescue, by serum b-hCG levels measures weekly; a second course of chemotherapy was administered only if the beta-hCG serum level was at plateau or it did fall one log for at least three consecutive weeks. In the second group, to eight patients were administered the same therapeutic regimen, with seven days interval between the chemotherapeutic courses, until to reach negative beta-hCG serum levels.

There were no difference in average age, parity and beta-hCG levels between the two groups. The frequency of collateral effects was the same in both groups. The treatment series to reach remission was 2,1 weeks in the first group and 2,8 weeks in the second. Resistance to MTX-FA was observed in six patients (27,2%) in the first group and required additional treatment with another drug or combination chemotherapy to achieve complete remission. The time required to reach complete remission was shorter in the second group (7,1 weeks) than in the first one (12,5 weeks) (statistical significant result with $p < 0,001$).

The authors concluded that due to the shorter time for disease's remission, low treatment's cost and morbidity and less patient's anxiety, the scheme with MTX-FA rescue used in seven days interval between the courses is the best chemotherapeutic regimen for patients with FIGO Stage I GTN.

Referências bibliográficas

- 1 - Bagshawe, KD Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*, 38:1373-85, 1976.
- 2 - Bagshawe, KD - From methotrexate to EMA/CO. In: Szulman, AE & Buchsbaum, HJ eds: *Gestational trophoblastic disease*. New York, Springer-Verlag, 1987, p. 127-34.
- 3 - Bagshawe, KD et al. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96:795-802, 1989.
- 4 - Belfort, P & Madi, JM - Neoplasia trofoblástica gestacional. In: Halbe, H - *Tratado de ginecologia*. São Paulo, Roca, 1987, p. 640-9.
- 5 - Belfort, P & Viggiano, M - Protocolo de tratamento (NTG) - Rio de Janeiro, Comissão Nacional de NTG da Sociedade Brasileira de Cancerologia, 1987 (Publicação da Educação Médica).
- 6 - Goldstein, DP & Berkowitz, RS - Preferred management of gestational trophoblastic neoplasms. In: Zuspan, FP & Christian, CD, eds: *Reid's controversy in obstetrics and gynecology III*. 3 ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, p. 313-24.
- 7 - Goldstein, DP & Berkowitz, RS - Single-agent chemotherapy In: Szulman, AE & Buchsbaum, HJ, eds: *Gestational trophoblastic disease*. New York, Srpinge-Verlag, 1987, p. 135-45.
- 8 - Hammond, CB & Suci, PN - Preferable management of gestational trophoblastic disease. In: Zuspan, FP & Christian, CD, eds. *Reid's controversy in obstetrics and gynecology III*, 3 ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1988, p.325-34.
- 9 - Li, MC et al - Effects of methotrexate therapy upon chorio-carcinoma and chorioadenomas. *Proc. Soc. Biol. Med.* 93:361, 1956 (abstracts).
- 10 - Lurain, JR - Hydatidiform mole and gestational trophoblastic tumors. In: Piver, MS, ed. *Manual of gynecologic oncology and gynecology*. Boston, Little Brown, 1989, p.142-52.
- 11 - Morrow, CP - Postmolar trophoblastic disease: diagnosis, management and prognosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27:211-220, 1984.
- 12 - Petrilli, ES et al. Single-dose actinomycin D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Cancer*, 60:2173-6, 1989.
- 13 - Schlaerth, JB et al - Single-dose actinomycin D in the treatment of postmolar trophoblastic disease. *Gynecol. Oncol.* 19:53-6, 1984.
- 14 - Soper, JT & Hammond, CB - Gestational trophoblastic neoplasm. In: Scott, JR et al - *Danforth's obstetrics and gynecology*. 6 ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1990. J. P. Lippincott Company, p. 1141-51.
- 15 - Uberti, EMH; Callegari, TR; Costa, PL - Neoplasia trofoblástica gestacional. *Boletim Técnico nº 7 da Maternidade Mario Totta*, 1985 (mimeografado).
- 16 - Uberti, EMH et al - Neoplasia trofoblástica gestacional: experiência de 3 anos da Maternidade Mario Totta - importância do controle pós-molar. *Rev. Amrigs*, 32:265-70, 1988.
- 17 - Uberti, EMH et al - Neoplasia trofoblástica gestacional: uma revisão e nossa experiência. *Rev. Médica Santa Casa Porto Alegre*, 2:395-408, 1991.