

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL METASTÁTICA E DE ULTRA-ALTO RISCO

IMPORTÂNCIA DO MANEJO EM CENTROS DE REFERÊNCIA POR EQUIPE INTERPROFISSIONAL

*Ultra-high risk metastatic gestational trophoblastic disease - importance of
management in reference centers by interprofessional staff*

ELZA MARIA HARTMANN UBERTI¹ MARIA DO CARMO FAJARDO DIESTEL² MARIA ELAINE
LACERDA³ ADRIANE PERES BARBOSA⁴ FERNANDO EBLING GUIMARÃES⁵ MARCOS
WENGROVER ROSA⁶ ÁUREA T. SANDRI⁷ GILBERTO DE NAPOLI⁸

Apresentação de um caso raro de doença trofoblástica gestacional metastática e de ultra-alto risco manejado com sucesso pela equipe interprofissional do CDT da ISCMPA, que empregou no tratamento, como esquema poliquimioterápico, o regime "EMA/CE", em relato inédito na literatura médica brasileira.

Unitermos: Coriocarcinoma metastático - Ultra-alto risco. Neoplasia trofoblástica gestacional - Esquema poliquimioterápico EMA/CE.

Keywords: Ultra-high risk metastatic choriocarcinoma. Gestational trophoblastic disease - EMA/CE multiagent=chemotherapy regimen.

- Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS (ISCMPA) - Sala 6 do Pré-Natal da ISCMPA - Rua Annes Dias, 285 - Porto Alegre - RS - CEP 90020-090 - Fone (051) 228-1566 - Fax (051) 228-1566 - ramal 3604.

- Trabalho apresentado como Tema Livre na III Jornada de Radiologia e IV Encontro Científico da Central de Radiologia e Ecografia da ISCMPA.

1 - Médica da Maternidade Mário Totta e Responsável pelo CDT da ISCMPA; Preceptora da Residência Médica na Área de Ginecologia do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas - Porto Alegre - RS.

2 - Médica da Maternidade Mário Totta e Responsável pelo CDT da ISCMPA.

3 - Psicóloga do CDT da ISCMPA.

4 - Assistente Social da Maternidade Mário Totta e do CDT da ISCMPA.

5 - Ultra-Sonografista da ISCMPA. Responsável pelas Ecografias do CDT.

6 - Médico da Maternidade Mário Totta e Cirurgião do CDT da ISCMPA.

7 - Radioterapeuta do Hospital Santa Rita da ISCMPA.

8 - Patologista da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e do CDT da ISCMPA.

Endereço para correspondência: Dra. Elza Maria Hartmann Uberti
- Rua Coronel Paulino Teixeira, 315 - Aptº 204 - Fone/Fax.:
(051) 331-2647 - CEP 90420-160 - Porto Alegre - RS.

Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) metastática e de alto risco abrange geralmente pacientes com coriocarcinoma e com metástases em outros órgãos além dos pulmões e pelve (1, 2, 5, 6). Os coriocarcinomas são tumores raros que receberam muita atenção por terem sido os primeiros tumores sólidos metastáticos curáveis com quimioterapia (1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 20). As pacientes com DTG metastática e de alto risco são consideradas sempre casos graves, que necessitam de tratamento poliquimioterápico agressivo, às vezes associado à cirurgia e/ou à radioterapia (1, 2, 5, 8, 11, 12), mas que ainda assim têm chances de cura de mais de 80% (1, 2, 9, 12, 19), desde que sejam manejadas por equipe habilitada e preferencialmente nos centros de referência (2, 9, 11, 13, 17, 20).

Para avaliar as chances de resistência ao tratamento quimioterápico é recomendada a utilização do escore prognóstico proposto por Bagshawe (1, 2, 5, 6, 14, 19) e adotado pela OMS (7), que classifica os casos em baixo, médio ou alto risco, segundo tenham, respectivamente, escore igual ou menor a 4, de 5 a 7 e igual ou maior que 8. Esse escore ajuda a

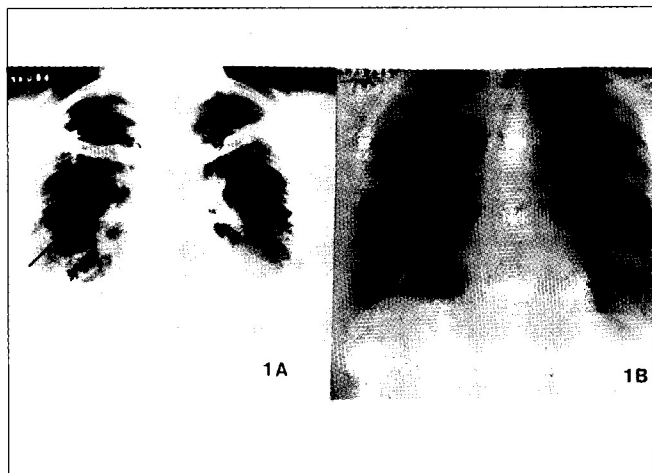


Figura 1A - Metástases pulmonares numulares generalizadas. B: 4 meses após o início do tratamento (1 mês após a remissão da doença): desaparecimento das lesões nos pulmões.

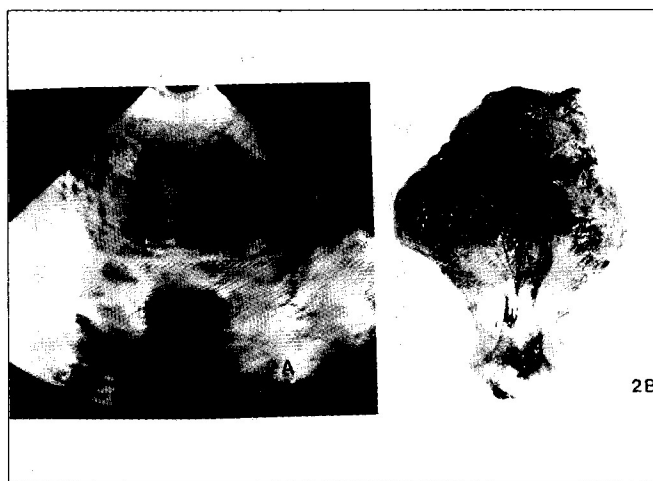


Figura 2A - A ecografia transvaginal na avaliação para estadiamento da doença: volumosa lesão com ecos amorfos na parede posterior do útero; B: exame macroscópico da peça cirúrgica enviada para exame anatomopatológico: grande lesão hemorrágica com extensa necrose.

definir o tipo de quimioterapia a ser feito: monoquimioterapia, nos casos de baixo risco (com metotrexate ou actinomicina D) e iniciar sempre com poliquimioterapia, nos casos de médio (Ex.: EMA - etoposide + metotrexate + actinomicina D) ou de alto risco (Ex.: EMA/CO - etoposide + metotrexate + actinomicina D + ciclofosfamida + vincristina) (1, 2, 4, 5, 6, 7, 12, 17).

Em 1991, *Surwit* (18) propôs que os casos de NTG de alto risco cujo escore prognóstico resultasse muito acima de 8 fossem considerados de "ultra-alto risco", e sugeria que essas pacientes necessitariam, desde o início do tratamento, de esquemas poliquimioterápicos ainda mais intensivos. Recomendou, nesses casos, o esquema EMA/CE (etoposide + metotrexate + actinomicina D + cisplatina + etoposide) que contém os fármacos reconhecidamente mais potentes nesse tipo de neoplasia (17).

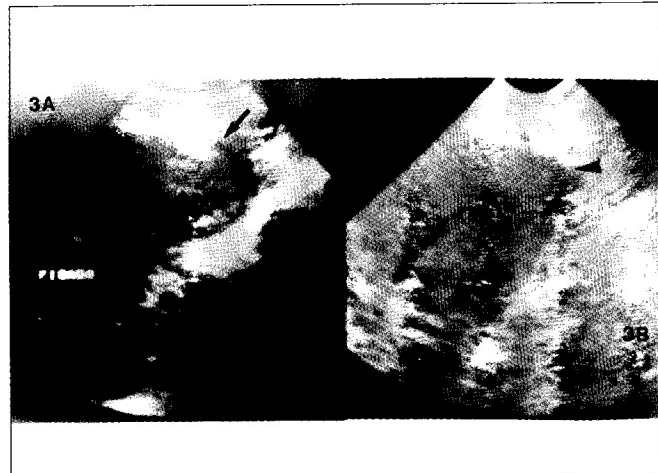


Figura 3A - Antes do tratamento: nódulo ecogênico com 3 cm de diâmetro no bordo inferior do lobo direito do fígado; B: desaparecimento da metástase hepática pós-quimio e radioterapia 6 meses após a negatização dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica.

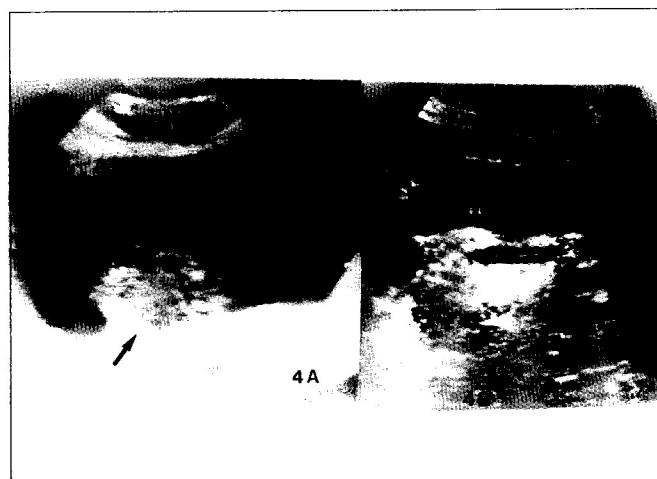


Figura 4A - Grande lesão com 6 cm de diâmetro na parede posterior da bexiga que à cistoscopia se apresentava como volumosa lesão hemorrágica no trígono vesical; B: desaparecimento da lesão da bexiga pós-tratamento quimioterápico 2 meses após a remissão da neoplasia - paciente sem hematúria.

Neste relato de caso apresentamos, pela primeira vez no país, uma paciente que se enquadra nesses critérios de "ultra-alto risco" e que foi manejada por equipe multi e interprofissional do Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), de acordo com o protocolo proposto por *Surwit* (18).

Relato do caso

L. M. F., 34 anos, VII gesta, IV para, III abortos, natural, residente e procedente da cidade de Farroupilha (interior do RS), ingressou no CDT da ISCMPA em 08/08/95, trazendo exame anatomopatológico de curetagem uterina com o laudo de coriocarcinoma. Há dias referia urina escura, tosse e

expectoração sanguinolenta. No momento do ingresso ao CDT negava dor abdominal ou sangramento vaginal.

HDA: Referia data da última menstruação em março/95 e que tomava anticoncepcional oral irregularmente; relatava que em abril de 1995 teve hemorragia vaginal diagnosticada como abortamento, quando foi submetida à curetagem uterina em maio de 1995. Informou que o material dessa curetagem não foi enviado para exame anatomopatológico. Reiniciou com anticoncepcional oral mas, em julho de 1995, teve novo sangramento vaginal importante: recebeu transfusão sanguínea e foi submetida a nova curetagem uterina. No exame histológico do material dessa curetagem o diagnóstico foi coriocarcinoma.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se em regular estado geral, sinais vitais estáveis, mas com mucosas descoloradas (++/4+); ausculta cardiopulmonar sem alterações. O exame especular era normal, mas, ao toque vaginal, estava com o útero aumentado de volume, "compatível com gestação de 12 semanas".

Avaliação laboratorial/metastática: hemoglobina 7,7 g/dl, hematócrito 24%, leucócitos totais 6100/mm, com exame seriado normal; plaquetas 340.000/mm; provas de coagulação normais; provas de função da tireóide aumentadas: T3 - 236 ng%, T4 - 14,7 mcg/ml, TSH normal e T3 captação: diminuído (23%). Exame qualitativo de urina com hemoglobina livre +++, nitrito positivo, 6 a 7 leucócitos/campo e + de 50 eritrócitos/campo. Beta-hCG quantitativo inicial: 4.846.800 mUI/ml. RX de tórax: múltiplos nódulos disseminados compatíveis com metástases pulmonares de coriocarcinoma (figura 1A). Ultra-sonografia pélvica transvaginal: útero com cavidade vazia e volumosa lesão com ecos amorfos na parede miometrial posterior (figura 2A); anexos não aumentados de volume; presença também de lesão justauterina, com ecos semelhantes, com cerca de 5 cm de diâmetro. Alterações presentes na ultra-sonografia abdominal: nódulo ecogênico com 3 cm de diâmetro no bordo inferior do lobo direito do fígado (figura 3A); bexiga com grande lesão de 6 cm de diâmetro na parede posterior (figura 4A). A tomografia computadorizada do abdome não mostrou outras lesões. Pela cistoscopia localizou-se, no trígono vesical, uma volumosa e hemorrágica lesão neoplásica. Tomografia computadorizada cerebral: sem alterações. A ausência de micrometástases cerebrais foi confirmada pela dosagem de beta-hCG no plasma e no liquor, quando os valores verificados caracterizaram uma relação maior do que 60:1 (níveis do beta-hCG: plasma - 1.207.170 mUI/ml; liquor: 800 mUI/ml). Estadiamento clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (Figo): Estádio IV-B (1, 14, 17, 20), com escore prognóstico da OMS (7) igual a 15. Classificação segundo *Surwit* (18): "ultra-alto risco".

Evolução do tratamento: Após receber duas unidades

de papa de glóbulos, a paciente iniciou poliquimioterapia com o esquema "EMA/CE" em 14/08/95, junto com radioterapia hepática, num total de 2500 rads, aplicados durante 15 dias. Desde o primeiro ciclo de quimioterapia, a paciente apresentou náuseas e vômitos que foram eficazmente controlados com associação de ondansetron, dexametasona, metoclopramida e lorazepam. Teve também durante a primeira série do tratamento quadro clínico/laboratorial de pneumonia, do qual recuperou-se bem, após antibioticoterapia intensiva. O plano terapêutico era fazer histerectomia para redução de massa tumoral (1, 2, 15) durante a segunda série da quimioterapia; a histerectomia total abdominal foi realizada em 8/9/95, logo após a paciente ter se recuperado de um episódio de leucopenia importante, com 1300 leucócitos totais e 930 granulócitos, quando necessitou também receber estimulante da medula (filgastrina), para estar rapidamente em condições cirúrgicas. O exame anatomopatológico do útero revelou coriocarcinoma com extensa necrose e hemorragia (figura 2B). Como intercorrências complicando o tratamento, em setembro de 1995 tratou infecção urinária; após o 3º ciclo da quimioterapia apresentou: surto de herpes labial, quadro de sepse com leucopenia e plaquetopenia importantes (leucócitos totais 700/mm com poucos neutrófilos, plaquetas 25.000/mm), tendo recebido novamente papa de glóbulos, concentrado de plaquetas, filgastrina e antibioticoterapia; e apresentou também episódio de colecistite aguda que foi tratado com colecistectomia, em outubro de 1995.

A curva de regressão dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica mostrou valores sempre decrescentes, de forma

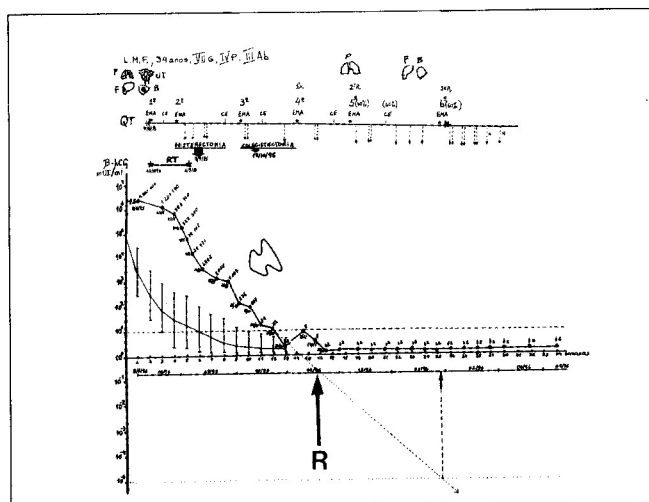


Figura 5 - Seta clara: Curva de regressão do beta-hCG quantitativo ao longo das várias séries de quimioterapia, da radioterapia hepática e da histerectomia. À esquerda: curva padrão de regressão espontânea da gonadotrofina coriônica após o esvaziamento molar proposta por Schlaerth (19). À direita e embaixo: linhas tracejadas (vertical e oblíqua); projeção "negativa" da curva de hCG apresentada pela paciente que define, segundo Bagshawe (2), o tempo mínimo de tratamento quimioterápico adicional após a remissão da doença.

exponencial, monitorando a excelente resposta ao tratamento (figura 5 - seta aberta). Em 30/10/95 obteve o primeiro resultado negativo do beta-hCG quantitativo, atingindo a remissão da doença em 15/11/95 (figura 5 - seta R). Em novembro de 1995 iniciou as séries de reforços da poliquimioterapia, mas com redução da dose do etoposide em 60%, conforme sugerido por *Surwit* (18), devido aos episódios de leucopenia. Na remissão da doença, os exames ultra-sonográficos para acompanhamento das lesões metastáticas mostraram redução importante do diâmetro das metástases da bexiga e do fundo de saco, da ecogenicidade da lesão hepática e do número dos nódulos pulmonares. A cada etapa das quimioterapias subseqüentes, previstas inicialmente para serem três séries completas de reforço (1, 2, 12, 17), a paciente apresentou vários episódios de leucopenia e plaquetopenia, que foram leves, mas que retardaram as etapas do tratamento quimioterápico. As lesões pulmonares desapareceram em dezembro de 1995 (figura 1B); em janeiro de 1996, outra ultra-sonografia abdominal revelou também o desaparecimento das lesões da bexiga (figura 4B) e do fundo de saco, bem como redução da metástase hepática em mais de 50%. O desaparecimento total da lesão do fígado foi evidenciado em maio/96 (figura 3B).

A paciente iniciou a 6ª e última série do esquema EMA/CE em 23/1/96; após a primeira parte desse esquema poliquimioterápico apresentou novamente leucopenia e trombocitopenia leves, mas com recuperação lenta, e toxicidade hepática leve (transaminases com valores entre 50 e 100 UI), alterações ainda presentes após 90 dias do encerramento da quimioterapia intensiva. Pela projeção "negativa" da curva de regressão dos níveis séricos do beta-hCG (figura 5, linhas tracejadas à direita) que define, segundo *Bagshawe* (2), o tempo mínimo de tratamento quimioterápico adicional, como reforço, após a remissão da doença, e pela toxicidade persistente devido à quimioterapia após a negatificação dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica, optou-se pela não-administração da última parte dessa 6ª. série do esquema EMA/CE.

Durante toda a evolução do tratamento, a paciente recebeu acompanhamento social e psicológico, visando identificar e tratar os aspectos emocionais provenientes da doença (10, 21). Apesar de a paciente mostrar grande vontade de viver, a cada reinício da quimioterapia, durante os 8 meses de tratamento, reiteradamente precisava ser aliviada da culpa por estar doente, por não estar junto com os filhos e das agressões verbais provenientes da ansiedade de sua família; eram, então, reforçadas a necessidade e a importância da continuação do tratamento e trabalhados o medo da morte e as dificuldades a serem enfrentadas na reintegração social e num futuro relacionamento sexual. Atualmente (maio/97), a paciente continua bem e segue em controle bimensal da gonadotrofina

coriônica que permanece com valores negativos (remissão completa da neoplasia alcançada em novembro de 1996, após 1 ano de beta-hCG negativo).

Comentários

Para o tratamento atual da DTG de alto risco, a literatura recomenda a utilização de poliquimioterapia com o regime EMA/CO (1, 2, 4, 9, 11, 17). Os casos de DTG menos avançados (metastáticos de baixo risco e não-metastáticos) podem ser manejados com monoquimioterapia, desde que sejam diagnosticados precocemente (2, 5, 6, 7, 11, 19).

O fato de, na primeira curetagem uterina, não ter sido realizado exame anatomopatológico, atrasou sobremaneira o diagnóstico de coriocarcinoma e, em conseqüência, o manejo terapêutico desta paciente. Entretanto, o tratamento intensivo com o esquema EMA/CE, que contém os fármacos mais ativos na DTG (17, 18), associado à radioterapia hepática (8) e à histerectomia para redução da massa tumoral (1, 2, 7, 12, 16, 17, 20), possibilitou a excelente resposta que a paciente apresentou à terapêutica, mesmo sendo um caso de "ultra-alto risco", uma vez que a remissão da neoplasia foi atingida com três meses desse tratamento superintensivo. Os episódios de leucopenia com granulocitopenia e plaquetopenia, que várias vezes retardaram o início de alguma parte das séries de quimioterapia, não foram de difícil manejo; entretanto, contrariamente ao relatado por *Surwit* (18), que não referiu depressão de medula acentuada com o esquema EMA/CE, nesse caso, em duas oportunidades, houve necessidade de tratamento mais agressivo desses efeitos colaterais (transfusão de concentrado de plaquetas, papa de glóbulos, uso de filgrastina, etc.). As evidências laboratoriais de depressão de medula foram se tornando mais intensas quando a paciente já estava em remissão da doença, fazendo as séries de reforço do tratamento quimioterápico. Conforme também sugerido por *Surwit* (18), numa tentativa de diminuir a toxicidade ao tratamento e não aumentar o intervalo entre as séries desse esquema de quimioterapia, a dose do etoposide foi reduzida a 60%, após a remissão da neoplasia.

Provavelmente a imunossupressão (2, 9) foi responsável pelos quadros de pneumonia, herpes, infecção urinária e colecistite aguda que a paciente apresentou durante as séries de quimioterapia. Como citado por outros autores (2, 5, 9, 17), o desaparecimento progressivo das lesões metastáticas à distância foi bem mais tardio do que a negatificação dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica, evidência de que a ausência da atividade funcional da lesão é mais precoce do que o desaparecimento morfológico da mesma.

Lacerda (10), *Oliveira* e cols. (13) e *Wenzel* e cols. (21) consideram fundamental os apoios multi e interprofissionais

no manejo das pacientes com todos os tipos de DTG. Realmente, os constantes apoios psicológico e social que a paciente recebeu durante todo o seguimento da terapêutica antineoplásica foram fatores importantes na aceitação e na adesão da paciente ao longo período das várias séries de quimioterapia, com toda a morbidade relacionada.

A literatura recomenda que as pacientes com DTG sejam tratadas em Centros de Referência, para que alcancem os melhores índices de cura da neoplasia (1, 2, 5, 9, 14, 17). Temos também essa convicção (20), pois acreditamos que, paralelamente à excelente resposta teórica da DTG ao tratamento quimioterápico, o sucesso alcançado no manejo desta paciente deveu-se muito também à radioterapia, à cirurgia e aos apoios multi e interprofissional encontrados em nosso Centro de Referência (19).

Reiteramos, mais uma vez, a necessidade de diagnosticar

precocemente os coriocarcinomas, através do envio sistemático de todo material curetado para exame anatomopatológico (3, 15). Somente dessa forma é possível tratar precocemente as pacientes com DTG, num estágio menos avançado da doença e com quimioterapia menos agressiva e, conseqüentemente, com menor morbidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos professores Drs. Carlos Ari Vargas Souto e Carlos Roberto Maia, por suas colaborações no acompanhamento médico da paciente. São gratos também às competentes enfermeiras do Hospital Santa Rita da ISCMPA, pela dedicada e eficiente execução do tratamento quimioterápico prescrito, e ao Dr. Sílvio Luiz Conter, pela revisão crítica deste trabalho.

Summary

It is reported a rare case of ultra-high risk metastatic gestational trophoblastic disease, successfully managed by interprofessional staff of Trophoblastic Disease Center from ISCMPA, using, by the first time in brasilian medical literature, the EMA/CE regimen as multi-agent chemotherapic scheme.

Referências bibliográficas

- 1 - ABRÃO, F. S.; ABRÃO, M. S. - *Neoplasia trofoblástica gestacional metastática*. In: Madi, J. M.; Grillo, B. M. - *Neoplasia trofoblástica gestacional*. Rio Janeiro, Revinter, pg. 115-26, 1995.
- 2 - BAGSHAW, K. D. - *Choriocarcinoma: a model for tumour markers*. Acta Oncol., 31:91-106, 1992.
- 3 - BARCELLOS, J. M. - *Neoplasia trofoblástica gestacional: anatomia patológica*. In: Madi, J. M.; Grillo, B. M. - *Neoplasia trofoblástica gestacional*. Rio Janeiro, Revinter, pg. 155-86, 1995.
- 4 - BELFORT, P. et al. - *Regime EMA/CO no tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional maligna*. Fêmina, 19:199-202, 1991.
- 5 - BELFORT, P. - *Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional*. In: Schwartzmann, G. - *Oncologia clínica: princípios e prática*. Porto Alegre, Artes Médicas, pg. 342-9, 1991.
- 6 - DISAIA, P. J.; CREASMAN, W. T. - *Gestational trophoblastic neoplasia*. In: _____ *Clinical gynecologic oncology*. 2ª ed. St. Louis, C. V. Mosby, pg. 166-84, 1991.
- 7 - *Enfermedades trofoblásticas de la gestacion: informe de um grupo científico de la OMS*. Geneve, (Série de informes técnicos 692), 1983.
- 8 - HERRINGTON, S. - *Enhancing cure and palliation: radiation therapy in the treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia*. Semin Oncol., 22:185-92, 1995.
- 9 - JONES, W. B. - *Gestational trophoblastic disease: what have we learned in the past decade?* Am Obstet Gynecol., 162:1286-95, 1990.
- 10 - LACERDA, M. E. - *Abordagem psicológica das pacientes com doença trofoblástica gestacional*. São Leopoldo, 1995. Trabalho de conclusão do curso de psicologia da Unisinos.
- 11 - LEWIS, J. L. - *Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease*. Cancer, 71:1639-47, 1993.
- 12 - LURAIN, J. - *High-risk metastatic gestational trophoblastic tumors: current management*. J Reprod Med., 39:217-21, 1994.
- 13 - OLIVEIRA, F. C.; BANDEIRA, L. F. - *Importância dos centros especializados*. In: Madi, J. M.; Grillo, B. M. - *Neoplasia trofoblástica gestacional*. Rio Janeiro, Revinter, pg. 187-91, 1995.
- 14 - PARRAS E PARRAS, A. A.; RULLI, R. - *Importância do estadiamento*. In: Madi, J. M.; Grillo, B. M. - *Neoplasia trofoblástica gestacional*. Rio Janeiro, Revinter, pg. 29-34, 1995.
- 15 - REDLINE, R. W.; ABDUL-KARIN, F. W. - *Pathology of gestational trophoblastic disease*. Semin Oncol., 22:96-109, 1995.
- 16 - SOPER, J. T. - *Surgical therapy for gestational trophoblastic disease*. J Reprod Med., 39:168-74, 1994.
- 17 - SOPER, J. T. - *Identification and management of high-risk gestational trophoblastic disease*. Semin Oncol., 22:172-84, 1995.
- 18 - SURWIT, E. A.; CHILDERS, J. M. - *High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: a new dose intensive multiagent chemotherapeutic regimen*. J Reprod Med., 36:45-8, 1991.
- 19 - UBERTI, E. M. H. et al. - *Neoplasia trofoblástica gestacional: uma revisão e nossa experiência*. Rev Med Sta Casa, Porto Alegre, 2:395-408, 1991.
- 20 - UBERTI, E. M. H. et al. - *Doença trofoblástica gestacional - situação atual*. Rev Med Sta Casa, Porto Alegre, 7:1372-83, 1996.
- 21 - WENZEL, L. B. et al. - *Psychological social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners*. J Reprod Med., 39:163-7, 1994.