

Quimioterapia da Doença Trofoblástica Complicada Estudo retrospectivo de 79 casos

EDUARDO CARVALHO BRANDÃO^{1,2}, EDUARDO NASCIMENTO¹, EUGENIO BAUMGRATZ LOPES¹, JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA¹, MARIA DO CARMO LIMA R. VIEIRA¹, MARIA NUNES ÁLVARES¹, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAIS¹, SEBASTIÃO CABRAL FILHO¹, WAGNER BRANT MOREIRA¹

Santa Casa de Misericórdia e Hospital Belo Horizonte — Belo Horizonte, MG

Resumo

Setenta e oito pacientes tratados no Centro de Quimioterapia do Hospital Belo Horizonte e Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia foram avaliados. As pacientes foram divididas em quatro grupos, baseados na presença ou ausência de metástases e fatores de mau prognóstico. A taxa de remissão completa prolongada foi de 93% para pacientes sem metástases, de bom e mau prognóstico, respectivamente, e de 100% e 48% para os metastáticos, de bom e mau prognóstico, respectivamente. Houve necessidade de histerectomia em apenas cinco casos e a toxicidade foi baixa para os esquemas utilizando-se methotrexate com ou sem ácido fólico, e alta para os de poliquimioterapia. Os autores concluem ser necessário melhor estadiamento da doença e modificação da terapêutica para os casos metastáticos de mau prognóstico.

Unitermos: doença trofoblástica; quimioterapia

Introdução

Chamaremos de doença trofoblástica gestacional (DTG) a toda degeneração molar primitiva do útero, que ocorre nas pacientes em idade fértil. Outros autores denominam a patologia de neoplasia trofoblástica gestacional, porém a terminologia definitiva está ainda por ser determinada.

Trata-se de patologia rara, ocorrendo de 1:600 a 1:1.200 gestações nos EE UU e 1:80 em Formosa^{3,4}. No Brasil não temos estatísticas adequadas, porém espera-se que sua incidência seja superior à das regiões mais desenvolvidas.

Habitualmente a gestação molar evolui para aborto e regressão completa da doença, espontaneamente ou após curetagem. Em 15 a 20% dos casos, esta regressão não acontece e ocorre o que chamaremos de doença trofoblástica gestacional complicada (DTGC). Isto pode ocorrer também após parto normal, aborto não-molar ou gestação ectópica. Na verdade a complicação deriva, em 50% dos casos, de gestação molar, 25% de gestação a termo e 25% de aborto ou gravidez ectópica⁵.

Apesar de a origem da doença ser desconhecida estudos de cariótipos demonstraram, recentemente, que o tecido trofoblástico é quase sempre feminino (xx), po-

rém formado por cromossomos masculinos⁶. Isto confere à doença característica única, pois se trata de material genético estranho à paciente, com capacidade de expansão para o miométrio e outros órgãos.

Outra peculiaridade muito importante da DTG é que o tecido trofoblástico é capaz de produzir uma substância denominada gonadotrofina coriônica humana (HCG). Esta é uma glicoproteína formada por duas cadeias interligadas. A primeira denominada subunidade alfa é semelhante à do hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante e hormônio tireotópico, sendo sua mensuração menos específica. A outra subunidade, a beta, é muito mais específica e seu valor superior a 2-5mUI/ml no sangue é muito sugestivo de trofoblasto ativo⁶. A meia vida HCG é de 23,9 horas após injeção da substância e 37,2 horas após parto normal⁵. Após a evacuação uterina em uma gestação molar o HCG volta ao normal em 8-10 semanas. Entretanto, em 25% dos casos, esta regressão só ocorre em 14-16 semanas. Isto se deve provavelmente a mecanismos imunológicos que destroem o tecido trofoblástico mais lentamente².

A histologia da doença, classicamente descrita como Mola Hidatiforme, *corioadenoma destruens* e coriocarcinoma, perdeu muito o valor, exatamente devido à grande especificidade do beta HCG, pois uma do-

¹Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia. ²Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte. Trabalho apresentado no 5.º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Av. Antonio Carlos, 1694, Belo Horizonte, MG. CEP 31210.

sagem de beta HCG se elevando, ou em "plateau" por 2-3 semanas, é indício certo de doença ativa. Sabe-se que a cirurgia isolada conseguiu curar somente 84/436 (19%) dos casos de coriocarcinoma⁶. Em 1956 descreveram-se pela primeira vez três casos de regressão completa de coriocarcinoma metastático e em 1961 relataram-se 47% de remissão completa prolongada, em 63 casos de DTG metastática, tratados com Methotrexate². Estava consolidada uma nova era no tratamento da doença.

Descoberta a possibilidade de curar uma paciente com doença tão grave era necessário agora saber em quais casos estava indicado o tratamento e como estadiar a doença.

A primeira tentativa de estadiamento foi feita por Hammond em 1973⁵ quando se definiram quatro fatores de mau prognóstico: tempo entre primeira curetagem e início da quimioterapia superior a quatro meses, presença de metástases cerebrais, presença de metástases hepáticas e dosagem de HCG no sangue superior a 40.000 mUI/ml ou maior que 100.000 UI/l na urina de 24 horas. Após esta tentativa, vários outros fatores foram identificados e o estudo mais completo foi o de Bagshawe⁷ onde, com base em um estudo multifatorial de 317 pacientes, construiu-se uma tabela com pesos diferentes para cada fator, dividindo os pacientes em 3 grupos: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Isto permitiu o uso de diferentes esquemas de tratamento, que vêm sofrendo modificações com o decorrer do tempo, para diferentes grupos prognósticos.

As duas drogas mais utilizadas no tratamento da DTGC são o Methotrexate e a Actinomicina D, sendo que a primeira é mais utilizada e constitui-se na base do tratamento. Resolvemos utilizar Methotrexate em infusão contínua por 24 horas, baseado no trabalho de Mitchell⁸, que usou esta abordagem em tumores de cabeça e pescoço, relatando melhora terapêutica e redução de toxicidade. Decidimos não utilizar o ácido fólico, a princípio, por imaginarmos que haveria um favorecimento na multiplicação do trofoblasto. Além destas duas também são ativos os agentes alquilantes, 6-Mercaptopurina, alcalóide da cinza, etoposide e outros⁶ geralmente usados em combinações.

Neste estudo relataremos nossa experiência no tratamento do DTGC nos últimos 13 anos.

Material e métodos

Este estudo é baseado no levantamento retrospectivo dos casos de DTGC encaminhados para o Centro de Quimioterapia Antitumoral do Hospital Belo Horizonte e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, de setembro de 1973 a abril de 1986.

Neste período foram admitidas 102 pacientes com DTGC e destas, 23 não apresentaram sinais clínicos e laboratoriais de doença em atividade, não sendo assim

do estudo. Analisaremos, portanto, 79 pacientes com doença ativa na admissão e com indicação de quimioterapia. Destas 79 eliminamos apenas um caso que, admitida para radioterapia com metástase cerebral, não se submeteu a tratamento com citostáticos, vindo a falecer. Todos os demais casos foram incluídos, entre eles as que tiveram óbito precoce.

Na admissão todas as pacientes foram submetidas a exame clínico, inclusive ginecológico, radiológico de pulmão, hemograma completo, dosagem de plaquetas, provas de função renal e hepática. A dosagem de gonadotrofina coriônica no sangue ou urina foi feita em todos os casos, sendo que nos últimos anos utilizamos somente a dosagem por radioimunoensaio (RIE) no sangue. Tomografia do tórax, tomografia ou cintilografia cerebral e ecografia abdômino-pélvica foram realizadas quando indicado.

Somente foi indicada quimioterapia quando as gonadotrofinas coriônicas permaneceram estáveis, ou se elevaram em 2-3 semanas consecutivas, não importando o tempo decorrido entre a curetagem e a última dosagem. Nenhuma paciente foi submetida a quimioterapia ou histerectomia "profilática" após a admissão.

O esquema de quimioterapia mais utilizado foi Methotrexate (M) 100-200mg/semanal, administrado em 24 horas, por infusão venosa contínua, sem ácido fólico. A administração de Methotrexate em doses mais altas (500-1.500mg/24h) e resgate com ácido fólico foi utilizada, inicialmente, nos casos resistentes à droga isolada e, atualmente, nos casos de prognóstico intermediário. Esquemas mais agressivos foram utilizados como segunda linha ou nos casos de mau prognóstico. Destes, o mais utilizado foi o MAC e, atualmente, temos utilizado o MECA, conforme idealizado por Newland, ou uma modificação deste para os casos resistentes ao Methotrexate.

Os esquemas utilizados estão no Quadro 1. Durante a quimioterapia foram feitos hemograma, contagem de plaquetas, HCG e exame clínico semanalmente; Rx de tórax e ecografia foram repetidos quando indicado.

Consideramos como resposta somente a remissão completa, que foi definida com base na normalização do HCG por duas a três semanas consecutivas, independente de outros fatores. O tempo para remissão completa (TRC) foi incluído a partir do primeiro dia de quimioterapia até à data da remissão completa, independente do número de esquemas empregados. Após este período, a quimioterapia foi interrompida.

Durante e após o tratamento, as pacientes foram orientadas para evitar a concepção, a maioria pelo uso de pílulas anticoncepcionais, por período de 12 meses e, então, foram liberadas para engravidar, se assim o desejassem. Durante 12 meses o HCG foi dosado e as pacientes submetidas a exame ginecológico mensalmente. Posteriormente a vigilância era relaxada e os intervalos de controle tornavam-se mais longos. Todas as

Quadro 1 — Doença trofoblástica gestacional — Esquemas de Quimioterapia

Esquema de quimioterapia	Drogas	Dose esquema de administração	Intervalo
M	Methotrexate	100-200mg EV contínuo por 24 horas	Semanal
ML	Methotrexate	500-1.500mg EV contínuo por 24 horas	Semanal
	Leucovorin ¹	9-15mg IM 6/6h 8/12	Semanal
MAC	Methotrexate	10mg EV pp x 5 dias	14 dias
	Actinomicina D	300-500mg EV pp x 5 dias	14 dias
	Clorambucil	6-10mg VO x 5 dias	14 dias
MECA	Methotrexate	100mg/m ² EV/pulso 1.º dia	14 dias
	Methotrexate	200mg/m ² IV contínuo 12h	14 dias
	Leucovorin ²	15mg IM 6/6h x 8 doses	14 doses
	Etoposide	100mg/m ² EV contínuo 1h x 2 dias	14 dias
	Actinomicina D	0,5mg EV/pulso x 2 dias	14 dias
	Vincristina	1,0mg/m ² EV/pulso 7.º dia	14 dias
	Ciclofosfamida	600mg/m ² EV pulso 7.º dia	14 dias
VECA	Etoposide	100mg/m ² EV contínuo 1 hora x 3 dias	14 dias
	Actinomicina	0,5mg EV/pulso x 3 dias	14 dias
	Ciclofosfamida	600mg/m ² EV/pulso 7.º dia	14 dias
	Vincristina	1,0mg/m ² EV pulso 7.º dia	14 dias
PVB	Cisplatinum	20mg/m ² EV contínuo 30min. x 5 dias	21 dias
	Vinblastina	0,2mg/kg EV contínuo 30min. x 2 dias	21 dias
	Bleomicina	30mg EV/pulso 2.º, 9.º e 16.º dias	21 dias

¹ 2.º, 3.º e 4.º dias² Iniciando 24 horas após início de Methotrexate

gestações ocorridas após a quimioterapia foram seguidas, e investigadas alterações no concepto.

Para maior facilidade na apresentação dividimos as pacientes em dois grupos e quatro subgrupos, com base na presença ou ausência de metástase à distância e nos fatores considerados como prenunciadores de mau prognóstico.

Neste caso consideramos como de mau prognóstico: tempo entre primeira curetagem e início da quimioterapia superior a quatro meses, HCG superior a 40.000UI/ml no sangue, presença de metástases hepáticas, cerebrais ou intestinais, presença de metástases pulmonares ou vaginais maciças (acima de dez) e quimioterapia prévia.

Assim sendo formamos quatro subgrupos de pacientes:

- Subgrupo 1 — Doença não metastática de bom prognóstico (DNMBP) com as pacientes sem metástases e sem fatores agravantes.
- Subgrupo 2 — Doença não metastática de mau prognóstico (DNMMP) com as pacientes sem metástases, porém com tempo de curetagem superior a 4 meses e/ou HCG superior a 40.000UI/ml e/ou quimioterapia prévia.
- Subgrupo 3 — Doença metastática de bom prognóstico (DMBP) com as pacientes com metástases esparsas e sem outros fatores agravantes.
- Subgrupo 4 — Doença metastática de mau prognóstico (DMMP) com pacientes com metástases e fatores agravantes.

A curva de sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier, e os testes de significância estatística pelo método de Wilcoxon-Gehan. O tempo médio para remissão completa (TRC) foi medido do dia do início da quimioterapia até o dia do primeiro HCG normal.

Resultados

A paciente mais jovem tinha 15 anos e a mais idosa 55 (a distribuição por faixa etária está no Quadro 2). Quanto à paridade, notamos que 24% tiveram sua primeira gestação molar; 62% haviam tido 3 ou menos gestações (Quadro 3).

Na maioria das vezes o diagnóstico foi feito com menos de 4 meses após a amenorréia prenunciadora da gravidez.

Conforme relatado anteriormente, os resultados serão apresentados por subgrupos.

Quadro 2 — Doença trofoblástica — Distribuição por idade

Idade (anos)	Absoluto	Percentual
15 — 20	11	14
21 — 30	32	40,4
31 — 40	18	22,8
41 — 55	18	22,8
Total	79	100

Quadro 3 — Doença trofoblástica — Percentagem de gestações

N.º gestações	N.º	%
1	19	24
2	22	28
3	9	11
4	3	4
5 — 17	16	20
Desconhecido	10	13
Total	79	100

Subgrupo 1 — (DNMBP) — Composto por 27 pacientes. Todas iniciaram a quimioterapia com Methotrexate sendo que em 25 não foi usado o ácido fólico. Houve remissão completa em 20 pacientes com o tratamento primário (74%). Uma paciente abandonou o tratamento após a primeira semana de quimioterapia e, embora esteja viva e bem quatro meses após a admissão, não sabemos se com doença ativa ou não. Quatro pacientes fizeram quimioterapia secundária com Methotrexate e ácido fólico, com remissão em todas. Duas pacientes fizeram esquemas mais agressivos com MAC seguido de PVB. Uma delas, infelizmente, faleceu por toxicidade, após o primeiro ciclo de MAC. Neste caso, ocorrido há quase 10 anos, houve atraso no atendimento da paciente que desenvolveu intensa mucosite e pancitopenia. A segunda paciente não respondeu ao Methotrexate e desenvolveu metástase vaginal após o MAC. Entrou em remissão completa com PVB. Vinte meses após recidivou na vagina e pulmões (linfangite carcinomatosa). Usando 6-Mercaptopurina e Etoposide conseguiu-se nova remissão completa, que perdura há 20 meses. Finalmente uma paciente não prosseguiu a quimioterapia conosco, entrando em remissão completa em outro Hospital; teve uma recidiva 12 meses após e está em remissão há cinco meses, após histerectomia.

O TRC nestes casos foi de 26 dias para as pacientes que utilizaram o Methotrexate isolado, 67 dias para as que utilizaram o Methotrexate com ácido fólico e 37 dias para todo o grupo.

Portanto, das 27 pacientes, 25 entraram em remissão completa duradoura (93%), tendo uma abandonado o tratamento e outra falecido por toxicidade (Quadro 4).

Quadro 4 — Doença trofoblástica gestacional — DNMBP

QT	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total
M	25/18	—	18
ML	2/2	4/4	6
MAC/PVB	—	2/1	1
Total	27/20	6/5	25

Subgrupo 2 — (DNMMP) — Este grupo era composto por 21 pacientes e o tratamento primário foi mais heterogêneo. Quinze pacientes iniciaram quimioterapia com Methotrexate isolado, com 11 remissões (73%). As outras seis fizeram esquemas diversos: com Methotrexate e ácido fólico em duas com uma remissão, MAC em três com duas remissões e PVB em uma sem êxito. Tivemos, portanto, 67% de remissão completa com o primeiro tratamento. A paciente que falhou ao

MAC faleceu por manifestação de toxicidade ao uso do esquema.

Das seis pacientes que receberam esquema de 2ª linha entraram em remissão completa com MAC: uma com VECA e três com histerectomia. Portanto, das 21 pacientes, 20 entraram em remissão completa (95%) e uma faleceu por toxicidade (Quadro 5). O TRC foi de 48 dias para as pacientes em que se utilizou o Methotrexate, 83 dias para o MAC ou cirurgia e 140 dias para o VECA.

Quadro 5 — Doença trofoblástica gestacional — DNMMPT

Tratamento	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total RC
M	15/11	—	11
ML	2/1	—	1
MAC	3/2	2/2	4
PVB	1/0	1/1	1
VECA	—	1/1	1
Cirurgia	—	3/3	3
Total	21/14	6/6	20

Subgrupo 3 — (DMBP) — Trata-se de um subgrupo diminuto com apenas sete pacientes. Todas iniciaram o tratamento com Methotrexate isolado e houve cinco remissões completas. As outras duas entraram em remissão após aumento da dose de Methotrexate com resgate pelo ácido fólico e MAC, respectivamente. Portanto, todas as sete pacientes entraram em remissão completa (Quadro 6). O TRC foi de 37 dias para as que usaram Methotrexate, 120 dias para o MAC e 49 dias para todas as pacientes.

Quadro 6 — Doença trofoblástica gestacional — DMBP

QT	Primária Nº/RC	Secundária Nº/RC	Total
M	7/5	—	5
ML	—	1/1	1
MAC	—	1/1	1
Total	7/5	2/2	7

Subgrupo 4 — (DMMP) — Este é o mais complexo subgrupo, composto por 23 pacientes. No início usávamos Methotrexate isolado, como tratamento primário, em todos os casos e o utilizamos em 11 pacientes, sendo que houve RC em seis deles e óbito em dois, por falha terapêutica imediata (faleceram três e sete dias após a quimioterapia, sendo uma por septicemia e outra

por insuficiência respiratória secundária a metástases pulmonares e ambas foram incluídas como falha terapêutica). Uma das pacientes que havia entrado em RC sofreu uma recidiva tardia (20 meses) após a RC, no cérebro, e veio a falecer sem ter apresentado resposta à Radioterapia do SNC. Três pacientes receberam tratamento secundário descrito a seguir. Cinco pacientes foram submetidas primariamente ao Methotrexate associado ao ácido folínico, tendo ocorrido uma RC e dois óbitos por falha terapêutica: duas pacientes foram encaminhadas para um tratamento secundário. Cinco pacientes foram submetidas primariamente ao MAC havendo duas RC, sendo que uma destas pacientes veio a falecer por intoxicação medicamentosa, quando se encontrava sem evidência de neoplasia ativa. Três pacientes foram encaminhadas para um tratamento secundário. Duas pacientes receberam MECA como tratamento primário tendo ocorrido uma RC e um óbito por toxicidade medicamentosa. Portanto o tratamento primário foi responsável por 10/23 (43%) de RC; houve quatro óbitos imediatos por doença, um óbito tardio por recidiva e dois óbitos por toxicidade, perfazendo um total de sete óbitos sem tratamento secundário.

Oito pacientes foram submetidas a um tratamento secundário: uma foi submetida ao Methotrexate com ácido folínico sem resposta; duas foram submetidas ao MAC com uma RC; e cinco a outros esquemas, tendo ocorrido duas RC, sendo uma delas com a associação de 6-Mercaptopurina, Bleomicina e Vimblastina e a outra com VECA. Cinco pacientes vieram a falecer em decorrência de neoplasia.

Portanto, de um total de 23 pacientes, RC foi obtida em 13 (57%) com uma recidiva total e um óbito por toxicidade sendo, então, 11 pacientes em RC contínua. Doze pacientes faleceram. Estes resultados estão resumidos no Quadro 7.

Do total de 78 casos foi utilizado como tratamento primário apenas Methotrexate, com ou sem ácido folí-

Quadro 7 — Doença trofoblástica gestacional — DMMP

Tratamento	Primário Nº/RC	Secundário Nº/RC	Total RC	Óbitos
M	11/6	—	5	3
ML	5/1	1/0	1	2
MAC	5/2	2/1	2	3
MECA	2/1	—	1	1
Outros	—	5/2	2	3
Total	23/10	8/3	11	12

nico, em 58 pacientes. Houve êxito em 52 (90%) deles, cinco óbitos por doença e um abandono de tratamento. Outras 20 pacientes fizeram esquemas diversos de quimioterapia, como tratamento primário ou secundário, com nove falhas e 11 (55%) êxitos, perfazendo 63 pacientes em remissão completa contínua, ou seja 81% de todas as pacientes. O TRC variou de 37 a 64 dias com média de 50 dias. Estes dados são resumidos no Quadro 8. A curva de sobrevivência, calculada pelo método de Kaplan-Meier, mostra que a sobrevivência só foi diferente para o subgrupo 4 (DMMP) e esta

Quadro 8 — Doença trofoblástica gestacional — Resultado final — Todos os casos

Grupo	Nº	Tratamento		RC (%)	TRC dias
		M/ML	Outros		
DNMBP	27	25	2	25 (93)	37
DNMMP	21	17	4	20 (95)	64
DMBP	7	5	2	7 (100)	49
DMMP	23	9	14	11 (48)	54
Total	78	56	22	63 (81)	50

Quadro 9 — Doença trofoblástica gestacional — Evolução

Grupo	P.S.*			Óbito TOX.	Tempo observação (meses) Mediana (limites)	Prole pós-QT mães/filhos
	SED	CED	MOCA**			
DNMBP	2	1	—	1	22 (1 — 69)	4/5
DNMMP	—	—	—	1	36 (1 — 108)	6/7
DMBP	1	—	—	—	16 (3 — 102)	1/2
DMMP	2	—	9	2	5 (1 — 98)	2/3
Total	5	1	9	4	22 (1 — 108)	13/17

* PS. — Perdido seguimento
SED — Sem evidência doença
CED — com evidência doença

** MOCA — Morte por câncer
TOX. — Morte toxicidade

diferença foi muito significativa ($p < 0,005$), conforme mostra o Gráfico 1.

Quando avaliamos a evolução (Quadro 9) de nossos casos observamos que seis pacientes não foram seguidas pelo período mínimo de 12 meses, porém apenas uma estava com doença ativa. Ocorreram 13 óbitos sendo nove por doença e quatro por toxicidade. Os dois únicos óbitos ocorridos fora do subgrupo de DMMP foram por toxicidade. O tempo de observação após a remissão completa ou óbito variou de um a 109 meses, com tempo mediano de 22 meses. A mediana de apenas cinco meses para o subgrupo de DMMP reflete o número elevado de óbitos precoces, já que várias pacientes sobreviveram a longo prazo. Treze de nossas pacientes tiveram filhos após a quimioterapia num total de dezessete crianças. Nenhum defeito congênito foi notado.

Tivemos apenas dois casos de metástases cerebrais e nenhuma sobreviveu ao tratamento. Uma delas teve sua lesão cerebral controlada com quimioterapia intratecal e radioterapia; faleceu por doença pulmonar, hepática e intestinal. A segunda com recidiva cerebral exclusiva fez radioterapia e não retornou para quimioterapia, vindo a falecer.

As duas pacientes com metástases hepáticas comprovadas também faleceram, sendo que uma delas, por toxicidade ao MECA, quando estava respondendo.

Foram necessárias cinco histerectomias em nossas pacientes por resistência à quimioterapia. Em quatro a doença foi controlada e na quinta houve recidiva no espaço vésico-vaginal, resistente a inúmeros quimioterápicos e evolução para o óbito.

Houve três (4,8%) casos de recidivas após 1.^a remissão, sendo uma cerebral exclusiva do subgrupo de DMMP e as outras duas do subgrupo de DNMBP. Destas, uma recidivou no útero, sendo hysterectomizada, e a outra, na vagina e pulmão, sendo tratada com poliquimioterapia, ambas com sucesso, estando em remissão completa cinco e 20 meses após recidiva, respectivamente.

— Toxicidade

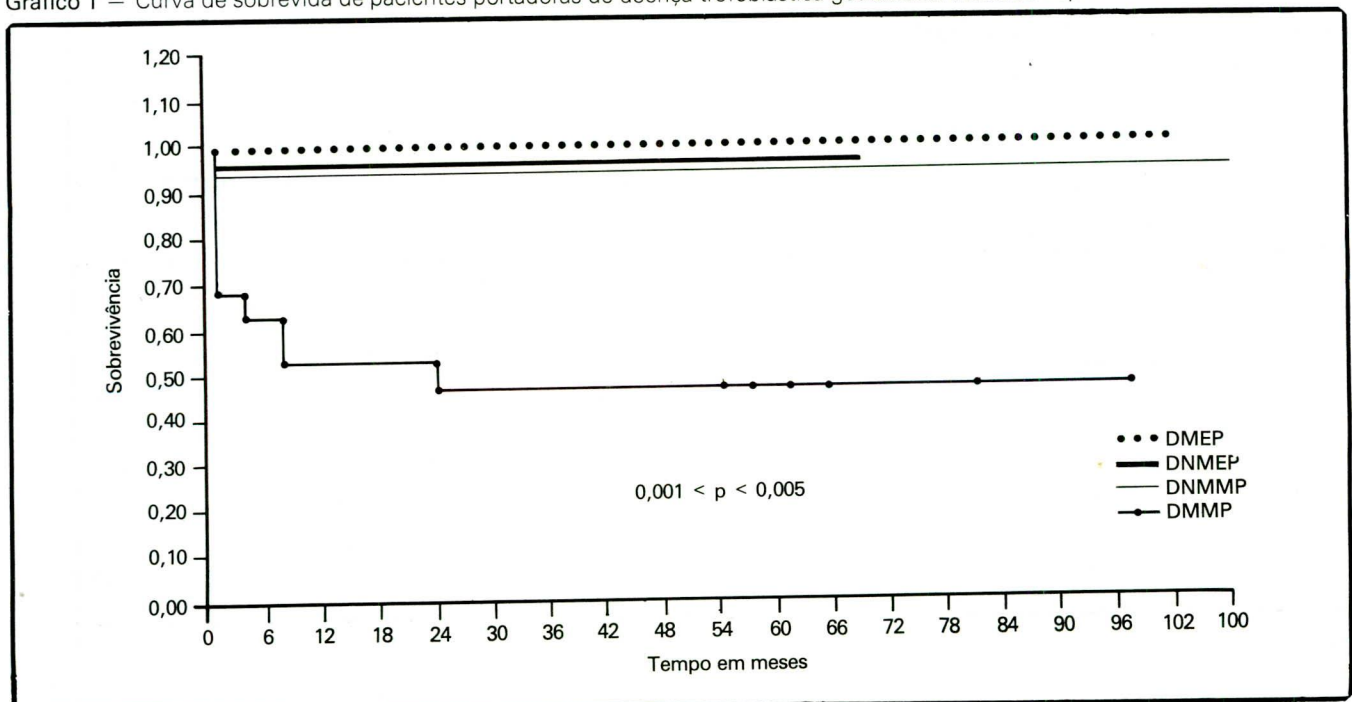
A toxicidade à quimioterapia foi muito diferente quando empregamos o Methotrexate com ou sem ácido folínico, em relação aos esquemas mais agressivos. Com o uso do antimetabólito 27 (42%) pacientes não tiveram qualquer reação colateral. Vômito, estomatite e mielossupressão ocorreram em 28%, 20% e 20% respectivamente, porém quase sempre de pequena intensidade. Das 20 pacientes que fizeram poliquimioterapia 10 tiveram mielossupressão e 100% alopecia, além de outros efeitos tóxicos. Quatro delas faleceram em decorrência do tratamento, perfazendo 20% do total de casos tratados. O Quadro 10 é uma sinopse da toxicidade ao tratamento.

Discussão

A confrontação de nosso material com o de outros centros não é fácil já que atualmente não há publicações que discriminem adequadamente os dados epidemiológicos da população de pacientes tratadas.

A percentagem de casos com idade acima de 40

Gráfico 1 — Curva de sobrevida de pacientes portadoras de doença trofoblástica gestacional (Método Kaplan-Meier)



Quadro 10 — Doença trofoblástica gestacional — Toxicidade

Efeitos tóxicos	M/ML		MAC/MECA	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Nenhum	27	(42)	—	—
Vômito	18	(28)	18	(90)
Estomatite	13	(20)	8	(40)
Mielossupressão	13	(20)	10	(50)
Alopecia	—	—	20	(100)
Óbito	—	—	4	(20)
Total casos	65	—	20	—

anos em nossa casuística é admirável (22,8%) já que o número de gestações nesta faixa é bem menor. Em Gales e Inglaterra notou-se que há número desproporcionalmente elevado de doença trofoblástica em pacientes acima de 34 anos, porém o número de casos complicados com indicação de quimioterapia não parece seguir esta proporção, com 5% do total⁹. Já em nosso meio, Belfort¹ constatou que 17% dos casos de doença não metastática, submetidos à quimioterapia, tinham idade superior a 40 anos. O mesmo não ocorreu no outro extremo da faixa etária. Enquanto tivemos 14% de pacientes com menos de 20 anos, Belfort¹ teve 1/124 e Stone 10%⁹.

Chama nossa atenção também o pequeno número de casos com metástases à distância associados à ausência de fatores de mau prognóstico; temos apenas sete casos (9%) contra 21,4% no Southeastern T. Center⁵ e 28,6% no New England T. Disease². É provável que esta diferença se deva mais a problemas do próprio meio médico em que atuamos. Outros dados, relacionados com as características das pacientes, não apresentaram discrepância com a literatura.

Quanto ao esquema de quimioterapia por nós empregado, diferente do usual de cinco dias, achamos que o resultado obtido e a baixa toxicidade não deixam dúvidas de que é eficaz. A administração semanal em infusão contínua compensa a necessidade de internação com a redução do número de visitas necessárias da paciente ao centro de tratamento especializado.

Os excelentes resultados obtidos para as pacientes de baixo risco, com ou sem metástases, são superponíveis aos dos maiores serviços de doença trofoblástica do mundo (Quadro 11). Já nos casos de DMMP, embora nosso resultado final tenha sido excelente, notamos que foi necessária histerectomia e ou esquemas mais agressivos de quimioterapia em algumas pacientes.

Alguns autores^{1, 2} são favoráveis à "histerectomia profilática" nas pacientes que não desejam mais filhos. Indicam um ciclo de quimioterapia, seguida da histerectomia, objetivando reduzir o número de ciclos de antitrofolástico, necessários para remissão completa. Entre-

Quadro 11 — Doença trofoblástica gestacional — Resultados de outros Centros

Autor	S.C.T.D.*		J.B.T.D.C.**		C.C.H.***		N.E.T.D.C.****	
	Nº	% RC	Nº	% RC	Nº	% RC	Nº	% RC
Bom prognóstico	194/100		185/100		148/99		239/100	
Mau prognóstico	63/67		174/83		55/80		33/46	

* Southeastern Center Trophoblastic Disease

** John Brewer Trophoblastic Disease Center

*** Charing Cross Hospital

**** New England Trophoblastic Disease Center.

tanto não há nenhuma indicação na literatura de que a quimioterapia tem maior morbidade do que a histerectomia e, por isto, somente a indicamos em casos selecionados onde não se controla a doença uterina somente com os citostáticos. Portanto deixamos a opção cirúrgica para os casos resistentes. Esta conduta é semelhante à de outros autores^{6, 10, 11}.

Para as pacientes com DMMP está claro que devemos rever nossa filosofia, pois é evidente a necessidade de tratamento mais agressivo e melhor suporte clínico nestes casos. Optamos pelo uso do MECA, que é um esquema de poliquimioterapia com drogas ativas e de fácil administração. O fato de termos tido um óbito por toxicidade a este esquema nos serviu de alerta. Por isto aumentamos o número de doses do ácido fólico, de quatro para oito, após a administração do Methotrexate. O esquema, preconizado por Newlands⁶, inclui Methotrexate intratecal a cada duas semanas, porém como tivemos apenas uma recidiva cerebral e nenhum caso de metástase cerebral, com doença periférica controlada, achamos mais prudente pesquisar lesão cerebral de início e administrarmos o tratamento somente na presença de doença intracerebral ativa.

Nossa tentativa de determinar a eficácia do tratamento ou a gravidade da doença, pelo tempo médio necessário para a remissão completa (TRC), falhou; ao que parece, a rapidez para se conseguir remissão não influi no prognóstico e nem foi diretamente influenciada pelo estadiamento empregado.

A evolução de nossos casos não difere da de outros autores sendo satisfatório o tempo de observação. Nos últimos anos temos seguido rigorosamente as pacientes com atualização constante de nossas informações. O número de recidivas de apenas três casos não é surpresa já que sempre fizemos dois a três ciclos de quimioterapia após a remissão completa. Segundo Lurain¹⁰, quando passou a adotar esta técnica, as recidivas em suas pacientes reduziram-se de 18,2 para 3,1%. A recidiva nos casos de Newlands⁶ é também inferior a 5%, embora haja relato de recidiva superior

a 20%, nos casos de mau prognóstico. A segunda geração de nossas pacientes confirma o já descrito na literatura^{3, 13} de que não há problema de fertilidade ou carcinogênese com o tratamento empregado.

Nos casos em que constatamos metástase cerebral ou hepática a evolução foi má. Porém os demais autores^{6, 14} têm experiências semelhantes à quimioterapia como os nossos casos.

A toxicidade com o esquema de Methotrexate com ou sem ácido folínico foi aceitável não causando problemas quando administrado em centro especializado. A toxicidade aos esquemas mais agressivos com poli-quimioterapia foi muito grande e o óbito de 4/20 (20%) pacientes é aceitável. Já abandonamos o MAC e aumentamos o ácido folínico do MECA, porém devemos ter sempre em mente que, mesmo em mãos experientes de especialistas, pode haver óbito iatrogênico em pacientes já com a doença em remissão completa, como ocorreu em dois de nossos casos.

Summary

In a study of complicated throphoblastic disease, 78 patients were evaluated. According to the existence of metastases and other factors influencing (bad) prognosis, four groups of patients were considered. Complete long remission was 93% in no-metastases patients of good or bad prognosis. In patients with metastases, remission was 100% present in good prognosis patients, and 48% in patients with metastases. Hysterectomy was necessary in only five cases. Toxicity related to chemotherapy was low as concerned to Methotrexate (whether associated or to folinic acid). It was other-

wise light in patients who received polychemotherapy. The author considers it necessary to plan a better staging in clinical evaluation of this condition, as well as to obtain better therapy schemes for metastases plus bad prognosis patients.

Uniterms: *complicated trophoblastic disease; chemotherapy*

Referências Bibliográficas

1. Belfort P et al. — Neoplasia trofoblástica gestacional não metastática. A propósito da experiência de 124 casos submetidos à quimioterapia. H.M.K. Cancer, 1985; 2: 29-45.
2. Goldstein DR, Berkowitz RS — Management of gestational trophoblastic neoplasms. In: Goldstein DR, Leventhal JM, ed. Current problems in obstetrics and Gynecology. Chicago, Year Book Medical, 1980; 1-42.
3. Hanson MB — Trophoblastic disease. In: Van Nagell JR, Barber HRK. Modern concepts of Gynecologic Oncology, London John Wright, 1982; 327-60.
4. Weed JR et al. — Choriocarcinoma metastatic to the brain; therapy and prognosis. Sem Oncol, 1982; 9: 208-12.
5. Disaia PJ, Creasman WT — Clinical Gynecologic Oncology. St. Louis, CV. Mosby, 1984; 580.
6. Newlands ES — Treatment of trophoblastic disease. Progr Obst Gynecol, 1984; 3: 158-72.
7. Bagshawe KD — Risk and prognostic factors in: trophoblastic neoplastic neoplasia. Cancer, 1976; 38: 1373-85.
8. Mitchell MS et al. — Effectiveness of high-dose infusion of Methotrexate followed by leucovorin in carcinoma of the head and neck. Cancer Res, 1964; 18: 1088-94.
9. Stone M, Bagshawe KD — In analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. Br J Obst Gynaecol, 1979; 86: 782-92.
10. Lurain RJ et al. — Gestational trophoblastic disease: treatment results at Brewer Trophoblastic Disease Center. Obst Gynecol, 1982; 60: 354-60.
11. Clayton LA et al. — The role of surgery in the management of gestational trophoblastic disease. Sem Oncol, 1982; 9: 213-20.
12. Jones WB — Gestational trophoblastic neoplasms; the role of chemotherapy and surgery. Surg Clin North. Am, 1978; 58: 167-79.
13. Pastoride GB, Goldstein DP — Pregnancy after hydatidiform mole. Obst Gynecol, 1973, 42: 67-70.
14. Athanassion A et al. — Central nervous system metastases of choriocarcinoma; 23 years experience at Charing Cross Hospital Cancer, 1983; 52: 1728-35.
15. Hammond CB et al. — Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. Am J Obst et Gynecol, 1973; 115: 451-7.