

Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional*

Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease

Lana de Lourdes Aguiar Lima¹, Raphael Câmara Medeiros Parente², Izildinha Maestá³, Joffre Amim Junior⁴, Jorge Fonte de Rezende Filho⁵, Carlos Antonio Barbosa Montenegro⁶, Antônio Braga⁷

Lima LLA, Parente RCM, Maestá I, Amim Junior J, Rezende Filho JF, Montenegro CAB, Braga A. Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. Radiol Bras. 2016 Jul/Ago;49(4):241–250.

Resumo Doença trofoblástica gestacional é anomalia da gravidez que engloba um grupo de doenças derivadas do trofoblasto, diferentes entre si na propensão para regressão, invasão, metástase e recidiva. No passado, era comum a paciente portadora de gravidez molar apresentar sintomas exuberantes: hemorragia copiosa, cistos tecaluteínicos, útero aumentado para a idade gestacional, pré-eclâmpsia precoce, hiperêmese e hipertireoidismo. Atualmente, com o diagnóstico precoce feito pela ultrassonografia, a maioria das pacientes é diagnosticada ainda na fase assintomática. Nos casos em que há progressão para neoplasia trofoblástica gestacional, o estadiamento feito com a dopplerfluxometria pélvica e a radiografia de tórax, eventualmente com a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, é fundamental na avaliação da escolha do tratamento antineoplásico. Por ser uma doença incomum e grave, que acomete mulheres no menacme, mas cujo tratamento adequado determina elevadas taxas de cura, é fundamental que os radiologistas estejam familiarizados com essa entidade clínica, a fim de auxiliar no diagnóstico precoce e promover seu correto acompanhamento imagiológico.

Unitermos: Mola hidatiforme; Doença trofoblástica gestacional; Radiologia.

Abstract Gestational trophoblastic disease is an abnormality of pregnancy that encompasses a group of diseases that differ from each other in their propensity for regression, invasion, metastasis, and recurrence. In the past, it was common for patients with molar pregnancy to present with marked symptoms: copious bleeding; theca lutein cysts; uterus larger than appropriate for gestational age; early preeclampsia; hyperemesis gravidarum; and hyperthyroidism. Currently, with early diagnosis made by ultrasound, most patients are diagnosed while the disease is still in the asymptomatic phase. In cases of progression to trophoblastic neoplasia, staging—typically with Doppler flow studies of the pelvis and chest X-ray, although occasionally with computed tomography or magnetic resonance imaging—is critical to the choice of an appropriate antineoplastic therapy regimen. Because it is an unusual and serious disease that affects women of reproductive age, as well as because its appropriate treatment results in high cure rates, it is crucial that radiologists be familiar with gestational trophoblastic disease, in order to facilitate its early diagnosis and to ensure appropriate follow-up imaging.

Keywords: Hydatidiform mole; Gestational trophoblastic disease; Radiology.

* Trabalho realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro, Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Mestranda do Programa de Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Doutor, Médico do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Doutora, Professora Adjunta de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Botucatu, SP, Brasil.

4. Doutor, Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Diretor da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Doutor, Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Doutor, Membro Titular Emérito da Academia Nacional de Medicina, Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Doutor, Professor Adjunto de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, e da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Lana de Lourdes Aguiar Lima. Maternidade Escola – UFRJ. Rua das Laranjeiras, 180, Laranjeiras. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 22240-003. E-mail: lanalima@hotmail.com.

Recebido para publicação em 27/4/2015. Aceito, após revisão, em 9/9/2015.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo de afecções derivadas do crescimento anômalo do tecido trofoblástico. Apresenta um espectro clínico benigno, representado pela mola hidatiforme (MH) completa (MHC) e parcial (MHP), e formas malignas que caracterizam a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), na qual se incluem a mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE)^(1–4).

A NTG é quase sempre curável⁽⁴⁾. Para esse resultado favorável, o médico radiologista deve exercer importante papel tanto no diagnóstico precoce, diminuindo a morbimortalidade da gravidez molar, quanto no estadiamento e seguimento das pacientes com NTG, orientando o tratamento rigoroso e sistemático. A ultrassonografia (US) é o exame inicial utilizado para o diagnóstico da MH, associada à dosagem sérica da subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG)^(1,3). Ainda que a radiografia de tórax seja

inicialmente recomendada para o rastreamento de metástases, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido globalmente incorporadas na avaliação de doença metastática^(2,4), notadamente nos casos clínicos mais complexos⁽²⁾.

Nesta revisão apresentaremos correlações clinicorradiológicas em pacientes com DTG, descrevendo a indicação diagnóstica, pormenores radiológicos e associação terapêutica desses métodos ancilares, demais de atualizar de modo sumário essa importante complicação da gravidez.

EPIDEMIOLOGIA DA DTG

A MH é responsável por 80% de todos os tipos de DTG, ocorrendo entre 0,6 e 1,1 de 1.000 gestações na América do Norte⁽⁵⁾. No Brasil, estima-se que a MH ocorra em 1:200–400 gestações⁽⁶⁾, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e na Europa⁽⁷⁾, refletindo talvez diferentes influências alimentares e genéticas.

O coriocarcinoma, no entanto, é mais raro e possui uma incidência de 1 em 20.000–40.000 gestações⁽⁸⁾. Atualmente, há poucos dados sobre o TTSP e o TTE na literatura. Um recente estudo realizado no Reino Unido sugere que essas formas representam apenas 0,2% dos casos de DTG⁽⁹⁾.

Um aumento no risco de gestação molar é encontrado em mulheres acima de 45 anos, em jovens com idade abaixo de 16 anos, em gestações subsequentes a uma molar (aumento de 1% após uma gestação e de 15% a 20% após duas) e história pregressa de abortamentos espontâneos⁽⁷⁾.

Etiopatogenia da MH

A MH é um erro da fertilização. A MHC origina-se da fecundação de um oócito sem cromossomos maternos por um espermatozoide haploide com posterior duplicação do DNA paterno, originando ovo com cariótipo diploide 46,XX de origem exclusivamente partenogenética. Em menos de 10% dos casos a MHC pode originar-se da fertilização de um oócito sem material genético por dois espermatozoides distintos (dispermia), resultando em um ovo com cariótipo 46,XX ou 46,XY exclusivamente androgenético. Tal aberração não permite a formação de tecido embrionário ou de seus anexos. Já a MHP resulta da fecundação de um oócito normal por dois espermatozoides, gerando zigoto com cariótipo triploide diândrico 69,XXY ou 69,XXX⁽¹⁰⁾. Nesses casos, é comum a identificação de um embrião, ou mesmo feto, sempre malformado, exibindo anexos anômalos.

Aspectos clínicos da MH

Enquanto as pacientes com MHC apresentam-se classicamente com sangramento vaginal (84%), aumento do volume uterino (50%), cistose tecalutêica (40%) e altos níveis de β -hCG (50%), a MHP simula um quadro de abortamento comum⁽¹¹⁾. Atualmente, alguns sinais e sintomas tornaram-se incomuns, resultado do diagnóstico precoce decorrente do uso sistemático da US no rastreamento precoce da gravidez no primeiro trimestre. São eles: anemia, hiperêmese

gravídica, hipertireoidismo, insuficiência respiratória e pré-eclâmpsia⁽¹²⁾.

Diagnóstico e tratamento da MH

O diagnóstico da MH deve ser baseado na combinação da anamnese, exame físico, dosagem sérica de β -hCG e da US^(1,13). O nível de β -hCG (usualmente maior que 100.000 mUI/mL) pode apresentar grande variação, tanto na gestação normal e múltipla quanto na gravidez molar, e quando é considerado de forma isolada, pode confundir o diagnóstico⁽³⁾. Portanto, a US é considerada o principal método diagnóstico na MH^(1,6,11).

Após estabelecido o diagnóstico, a paciente deve ser encaminhada a um centro de referência no tratamento de DTG, onde prosseguirão com o esvaziamento do conteúdo uterino pelo método de vacuoaspiração^(1,2). Este método é preferível em razão do menor risco de perfuração uterina, quando comparado à curetagem. Exame histopatológico deve ser realizado para confirmar a suspeita e identificar o tipo histológico de MH.

Espera-se que o nível de β -hCG decline após o procedimento de esvaziamento e dosagens subsequentes são realizadas semanalmente. Após três resultados normais, segue-se com as medidas mensais por seis meses, a fim de detectar recorrência e malignidade⁽¹³⁾. Nova gestação deve ser evitada durante este período.

NTG

A NTG é identificada consoante os critérios da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)⁽¹⁴⁾: presença de níveis de β -hCG em platô por mais de três semanas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de β -hCG por mais de duas semanas (dias 1, 7 e 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma; elevação dos níveis de β -hCG por seis meses ou mais após o esvaziamento uterino. A ocorrência de NTG após MHC é de 18% a 29% e após MHP é de 0,5% a 11%⁽¹²⁾.

A mola invasora é a tipo mais comum de NTG, pois na maioria dos casos o diagnóstico é feito com a neoplasia confinada ao útero⁽¹⁵⁾. O coriocarcinoma é mais raro e comumente causa metástase a distância. Caracteristicamente, está associado com extensa necrose e hemorragia tecidual⁽¹⁶⁾.

O TTSP é responsável por menos de 1% dos casos de NTG. Diferencia-se dos demais por produzir baixos níveis de β -hCG, apresentar imunoexpressão elevada de lactogênio placentário humano e crescimento celular indolente com tendência a metástase linfática. O TTE é variante extremamente rara, possuindo comportamento clinicamente semelhante ao TTSP⁽¹⁷⁾.

Após o diagnóstico da NTG, deve-se iniciar o rastreamento de metástases. Utilizamos as diretrizes da European Society of Medical Oncology, que recomendam avaliação inicial feita por meio da US com dopplerfluxometria pélvica e de radiografia de tórax. Em havendo metástases pulmonares, indica-se avaliação cerebral por RM e abdominal por TC⁽¹⁸⁾.

Tratamento da NTG

O tratamento da NTG é essencialmente quimioterápico, não sendo mandatório diagnóstico histopatológico para iniciá-lo^(1,19). Precede o tratamento o estadiamento anatômico que permite a comparação de resultados entre os diversos centros de referência (Tabela 1)⁽²⁰⁾, assim como o escore de risco para quimiorresistência da FIGO (Tabela 2)⁽⁷⁾, fundamental para guiar a estratégia terapêutica (não sendo válido para os casos de TTSP e TTE)⁽²¹⁾.

Metástases são identificadas em cerca de 10% a 19% das pacientes com NTG, sendo o pulmão o sítio mais comum (76% a 87%), seguido pela vagina (30%), fígado (10%), cérebro (10%) e em menor monta, rins, sistema gastrointestinal e baço⁽²⁾. São primariamente hematogênicas, com exceção da vagina, que ocorre por disseminação contígua⁽²²⁾.

A quimioterapia com agente único é o tratamento para a NTG de baixo risco (escore ≤ 6). Metotrexate ou actinomicina-D são as medicações de primeira linha, induzindo remissão em 50% a 90% dos casos⁽⁷⁾. Para pacientes com NTG de alto risco (escore ≥ 7) ou em estágio IV é necessário tratamento com múltiplos agentes antineoplásicos. Um dos esquemas mais utilizado é a combinação de etoposide, metotrexate, actinomicina-D, alternando semanalmente com ciclofosfamida e vincristina⁽²³⁾. Mesmo os casos metastáticos, notadamente se conduzidos em centros de referência, apresentam bom prognóstico, com taxa de cura maior que 90%⁽⁴⁾.

Cirurgia e radioterapia podem ser necessárias em certas pacientes com NTG de alto risco, principalmente nas com quimiorresistência. O TTSP e o TTE respondem mal à quimioterapia, devendo ser tratados com quimioterapia e cirurgia (histerectomia, por vezes com linfadenectomia pélvica)⁽²⁴⁾. A taxa de sobrevida em cinco anos, nos casos de TTSP e TTE, vai de 100% na doença localizada para 50% a 60% nos casos metastáticos⁽⁴⁾.

Tabela 1—Sistema de estadiamento para NTG – FIGO 2000.

Estádio I	Doença confinada ao útero
Estádio II	NTG estendeu-se para fora do útero, mas limitada ao sistema genital
Estádio III	NTG estendeu-se aos pulmões, com ou sem envolvimento do sistema genital
Estádio IV	Todos os outros sítios de metástase

Tabela 2—Sistema de escore de risco – FIGO 2000.

	Escore FIGO			
	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	—	—
Gestações anteriores	Mola	Aborto	Termo	—
Intervalo da gestação (meses)	< 4	4–6	7–12	> 12
β -hCG pré-tratamento (mIU/mL)	< 10^3	10^3 – 10^4	10^4 – 10^5	> 10^5
Maior medida do tumor incluindo útero (cm)	< 3	3–5	≥ 5	—
Sítio de metástase	Pulmão	Baço, rim	Trato gastrointestinal	Fígado, cérebro
Número de metástases	0	1–4	5–8	> 8
Tratamento quimioterápico anterior	—	—	Uma droga	Duas ou mais drogas

A taxa de recidiva da NTG está em torno de 3%, ocorrendo também, com mais frequência, durante o primeiro ano de seguimento. Por isso, monitoramento cuidadoso de hCG e contracepção são fundamentais. Braga et al. relataram que, durante os 6 meses seguintes ao término da quimioterapia, há elevação do risco de abortamento e de resultado perinatal adverso, devendo-se postergar a gravidez ao menos após 6 meses da última sessão de quimioterapia⁽²⁵⁾. Após esse período, a fertilização não parece ser afetada, sendo reportadas gestações exitosas em mais de 80% das pacientes submetidas a quimioterapia para o tratamento de NTG⁽²⁶⁾.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DA DTG

US na gravidez molar

A US é o exame de imagem inicial na investigação nos casos de gravidez molar. Uma dosagem sérica de β -hCG anormalmente elevada para idade gestacional precoce gera a suspeita de MH. Nesses casos, a US é mandatória para excluir essa contrafação reprodutiva⁽²⁷⁾.

A via do exame pode ser transabdominal ou transvaginal. O exame por acesso vaginal fornece o estudo pormenorizado das lesões uterinas (morfologia e grau de invasão) devido à resolução espacial superior e à proximidade anatômica com a área estudada⁽²⁾. A US de MH pode apresentar uma massa intrauterina de ecogenicidade variável (a maioria sendo ecogênica)^(1,27,28), com vesículas pequenas, múltiplas e difusamente distribuídas dentro de um útero aumentado de volume^(1,2,19). Estas lesões vesiculares clássicas, identificadas como “tempestade de neve”, “cachos de uvas” ou “granular”, variam de 1 a 30 mm no tamanho e representam as vilosidades hiperplásicas e hidrópicas vistas na US transvaginal de primeiro trimestre (Figura 1). No segundo trimestre, os espaços anecoicos aumentam em número e tamanho, tornando o diagnóstico mais fácil, inclusive pela US transabdominal⁽²⁷⁾. Em alguns serviços, apesar da superioridade da imagem do exame transvaginal, as pacientes pré-quimioterapia normalmente não realizam este método pelo risco de coexistência de metástase vaginal, a qual possui risco de sangramento importante⁽²⁾.

A diferenciação pela imagem entre MHC e MHP pode ser difícil. A sensibilidade em detectar a MHC é maior e aumenta após a 16ª semana de gestação⁽⁷⁾. O diagnóstico deve

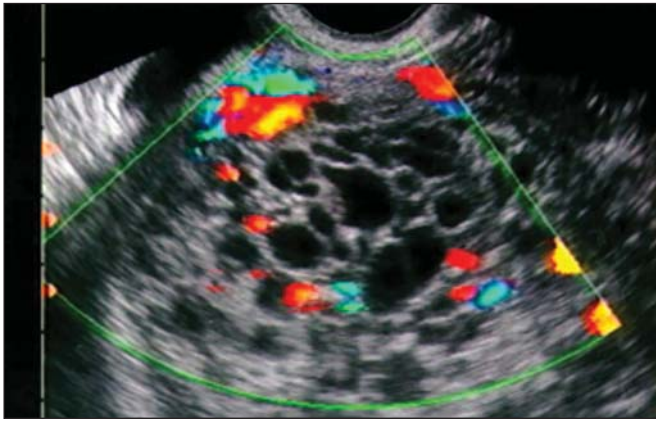


Figura 1. Ultrassonografia transvaginal realizada em uma paciente com sangramento na 14ª semana de gestação. Exame mostrando útero aumentado de tamanho, com a cavidade endometrial preenchida por material amorfo, com múltiplas áreas anecogênicas, sugerindo mola hidatiforme completa. Notar ausência de produto embrionário e seus anexos. Na análise dopplerfluxométrica pode-se observar que não há fluxo vascular entre as vesículas, salientando sua característica avascular.

ser sempre confirmado por exame histopatológico do tecido obtido após esvaziamento uterino⁽²⁾. Sebire et al.⁽²⁹⁾ revisaram 155 exames histopatológicos com suspeita ultrassonográfica de gravidez molar. Apenas 34% destes tiveram o diagnóstico confirmado, sendo a grande maioria definida como aborto. O valor preditivo positivo da US foi maior nos casos de MHC, comparado com os de MHP (58% versus 17%).

No estudo com maior casuística já realizado sobre o papel da US no diagnóstico da gravidez molar, com mais de 1.000 pacientes, foi reportado que a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da US foram 44%, 74%, 88% e 23%, respectivamente⁽³⁰⁾.

Na MHC não há a presença de feto ou partes fetais, exceto em casos raros (1% a 2%) de coexistência de uma gestação gemelar diploide dizigótica (Figura 2). Nestes, a

diferenciação da mola trissômica parcial é feita pela identificação de uma placenta normal separada^(1,2,27).

A MHP apresenta-se com tecido placentário espessado contendo várias lesões císticas anecóicas⁽³¹⁾, podendo possuir membranas amnióticas e uma circulação umbilical funcional (Figura 3)⁽³²⁾. Normalmente, está associada com saco gestacional ou feto malformado, podendo este apresentar características como hidrocefalia, sindactilia, lábio leporino ou restrição de crescimento⁽¹²⁾. A degeneração hidrópica placentária, presente em alguns casos de abortamento embrionário, possui imagem similar à placenta da MHP, dificultando o diagnóstico pelo ultrassonografista⁽³⁾.

Em mais de 40% dos casos, os cistos tecaluteínicos com mais de 6 cm de diâmetro podem ser visualizados. Caracteristicamente, são bilaterais, multiloculares e não necessitam de tratamento (Figura 4)⁽¹⁾. Derivam da hiperestimulação ovariana pelos altos níveis de gonadotrofinas circulantes e,



Figura 3. Ultrassonografia transvaginal demonstrando embrião e área decidual preenchida por imagens anecogênicas sugerindo mola hidatiforme parcial. Como a paciente encontrava-se clinicamente estável, e havendo batimento cardíaco embrionário, optou-se por conduta expectante, até que se constatou morte fetal na 14ª semana de gestação e se indicou indução de abortamento molar.

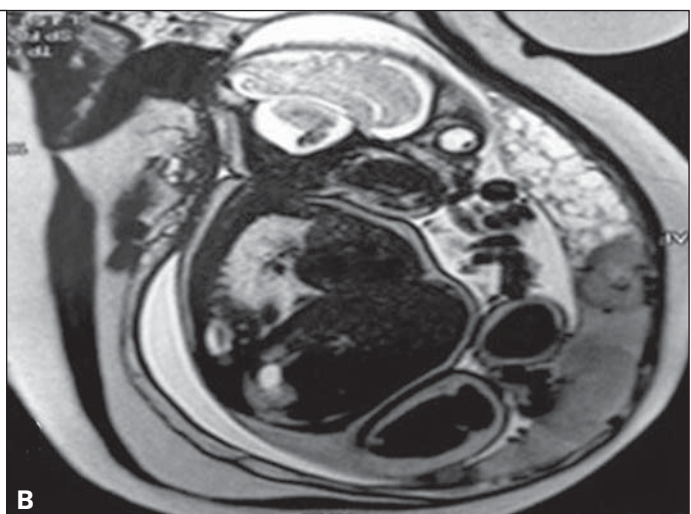


Figura 2. A: Ultrassonografia transvaginal de rotina obstétrica na 12ª semana de gestação mostrando feto de morfologia normal e área placentária sugerindo mola hidatiforme completa. **B:** Ressonância magnética feita na 27ª semana de gestação identificando feto sem anomalias morfológicas e duas áreas placentárias distintas: uma de aspecto normal e outra caracterizada por múltiplas áreas vesiculares, hiperintensas, sugerindo trata-se de gravidez molar gemelar. A gestação foi interrompida na 28ª semana de gestação por pré-eclâmpsia grave (hipertensão grave, síndrome HELLP e edema agudo de pulmão) e feita cesariana. O recém-nascido, prematuro extremo, sobreviveu sem sequelas. A paciente ficou bem após a cesariana e teve alta do seguimento pós-molar após 12 meses de dosagens normais de β -hCG, sem necessidade de quimioterapia.

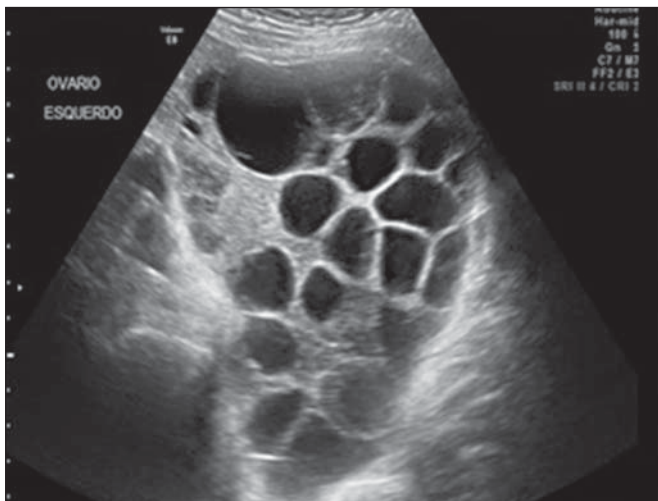


Figura 4. Ultrassonografia pélvica mostrando volumoso cisto tecaluteínico em paciente com mola hidatiforme completa.

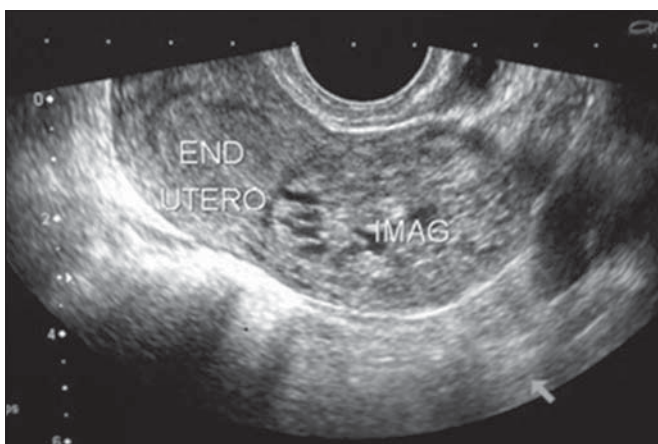


Figura 5. Ultrassonografia transvaginal mostrando cavidade endometrial vazia, ao lado de grande quantidade de material amorfo, anecogênico, multivesicular, sugerindo mola hidatiforme tubária, posteriormente confirmada pela histopatologia.

pelo geral, regridem ao cabo de alguns meses, em paralelo com a normalização dos níveis de β -hCG. Em raros casos, há torção anexial com abdome agudo vascular ou rotura que determina hemoperitônio e ultimam tratamento imediato⁽²⁴⁾.

Embora muito rara, é possível a ocorrência de gravidez molar tubária (Figura 5)⁽¹⁵⁾. O tratamento é o mesmo da gravidez tubária ectópica e o acompanhamento é similar ao da MH intrauterina.

Alguns casos de mola podem demonstrar alterações inespecíficas à dopplerfluxometria, porém, este é mais utilizado na avaliação dos casos de NTG^(2,19).

US na NTG

A invasão miometrial é mais bem definida pela US transvaginal. A mola invasora, o coriocarcinoma e o TTSP possuem aparência similar, de uma massa miometrial focal que pode ser tanto uniformemente ecogênica ou hipocogênica quanto complexa ou multicística (Figura 6)⁽³³⁾. Espaços anecóicos dentro da massa estão relacionados a hemorragia, necrose tecidual, cistos ou espaços vasculares^(2,19). Nos casos

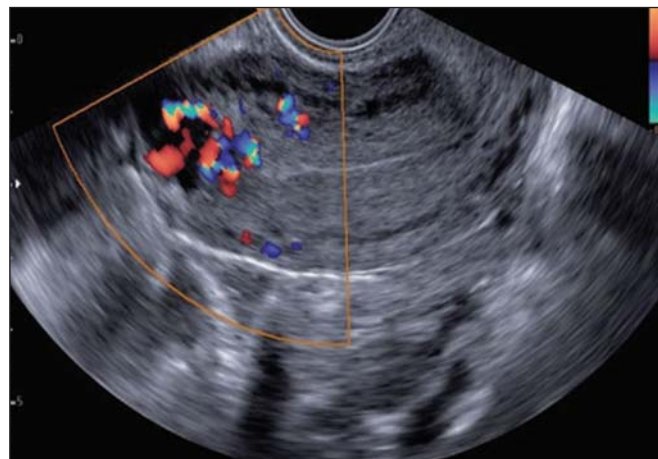


Figura 6. Ultrassonografia transvaginal feita em paciente no seguimento pós-molar, com elevação dos níveis de gonadotrofina coriônica humana. Nota-se a presença de áreas hipocogênicas no miométrio, lembrando o aspecto de “queijo suíço”, hipervascular na dopplerfluxometria, sugerindo caso de mola invasora.

de doença mais avançada pode-se visualizar um útero aumentado, de contornos lobulados e heterogêneo ou uma massa pélvica que se estende a órgãos adjacentes⁽²⁸⁾. A medida do volume da lesão uterina deve ser obtida, pois possui uma relação estabelecida com o tamanho da neoplasia e o risco de quimiorresistência⁽³⁴⁾.

As alterações ultrassonográficas não são específicas, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com outras anomalias malignas pélvicas ou mesmo com o mioma e a adenomiose⁽³³⁾. A correlação da história clínica com os níveis de β -hCG e com a dopplerfluxometria é fundamental para o diagnóstico correto⁽²⁸⁾.

Como a imagem dos subtipos de NTG são indistinguíveis entre si, a hipótese diagnóstica segue nesta sequência: a primeira é a de mola invasora; na vigência de metástase, a suspeita recai sobre o coriocarcinoma. Mesmo sem ainda ter a confirmação histológica, inicia-se o tratamento quimioterápico, o qual é igual para as duas entidades⁽¹⁾. A US pós-tratamento efetivo, usualmente, identifica uma lesão hipocóica com progressiva redução de tamanho⁽²⁸⁾.

O diagnóstico de TTSP é fortemente sugerido quando há as alterações características de NTG acrescidas de baixos níveis de β -hCG. A diferenciação deste tipo de tumor, ao contrário dos outros dois, possui sua importância na sua relativa quimiorresistência e na possível necessidade de tratamento cirúrgico^(2,27).

Dopplerfluxometria na NTG

A dopplerfluxometria colorida e a espectral são utilizadas juntas com a US em escala de cinza na avaliação da NTG e no seguimento pós-tratamento⁽³⁵⁾. A vasculatura apresenta aparência caótica com distorção das cores e alteração vascular, devido às comunicações arteriovenosas e à neovascularização da massa miometrial⁽¹⁹⁾. Os vasos uterinos podem ser avaliados determinando-se os seus padrões de onda, pico de velocidade sistólica, índice de resistência (IR) e índice de pulsatilidade (IP).

No estudo das artérias uterinas, durante o primeiro trimestre de uma gestação normal, a dopplerfluxometria mostra padrões de onda de alta impedância com velocidades diastólicas baixas, exceto no sítio de implantação placentária. Este último, devido à invasão vascular fisiológica pelo tecido trofoblástico, apresenta baixo fluxo de impedância^(2,27). No segundo e no terceiro trimestres há redução da impedância, pelo avançar fisiológico da invasão arterial do trofoblasto. No entanto, na gestação molar, já no primeiro trimestre, há alta velocidade de fluxo e padrões de onda de baixa impedância, devido ao maior grau de invasão arterial pela proliferação anormal do trofoblasto^(27,28). Zhou et al. compararam os IRs da artéria uterina de pacientes com MH (completa e parcial) com casos de pacientes com NTG, encontrando menores índices na segunda amostra. Apesar de não haver unanimidade sobre os valores, um IR menor que 0,4 e um IP menor que 1,5 indicam uma artéria uterina de baixa resistência, típica da NTG⁽³¹⁾.

É importante lembrar que essas características dopplerfluxométricas não são específicas. Outras doenças podem apresentar aparência similar, como casos de tecido trofoblástico de aborto residual ou de gestação ectópica, doença inflamatória pélvica, outras doenças malignas uterinas, diverticulite ou apendicite com abscessos e malformações arteriovenosas uterinas⁽¹⁹⁾.

O IP da artéria uterina é uma medida indireta da vasculatura funcional do tumor, sendo considerado como preditor de resistência à quimioterapia, principalmente com metotrexate, independentemente do escore da FIGO⁽³⁵⁾. Sabe-se que IP diminuído indica aumento das comunicações arteriovenosas e neovascularização. Sita-Lumsden et al. mostraram que pacientes com IP da artéria uterina menor ou igual a 1 possuem um risco absoluto de resistência ao metotrexate de 67% comparado com 42% quando o IP da artéria uterina é maior que 1⁽³⁶⁾.

A dopplerfluxometria pode também ser utilizada na avaliação da resposta à quimioterapia. *Pari passu* à queda dos níveis séricos de β -hCG, visualiza-se também regressão dos espaços císticos vasculares da massa intramiometrial. Durante o acompanhamento pós-tratamento, pode-se também diagnosticar complicações da doença, como as malformações arteriovenosas uterinas^(2,27).

Radiografia de tórax na NTG

A radiografia de tórax é o exame de escolha para avaliação inicial da neoplasia metastática pulmonar. Há três formas básicas de apresentação radiológica de NTG metastática pulmonar: típica, alveolar e embólica. A imagem típica é a de nódulos densos com contornos bem definidos, geralmente múltiplos e bilaterais (Figura 7). Quando há acometimento alveolar, pode-se encontrar múltiplas nodulações e pequenas opacificações, pouco definidas, similares à imagem de processos inflamatórios. Imagens radiográficas de hipertensão pulmonar e alterações cardiovasculares podem sugerir a ocorrência de fenômenos tromboembólicos⁽³⁷⁾. Outras alte-

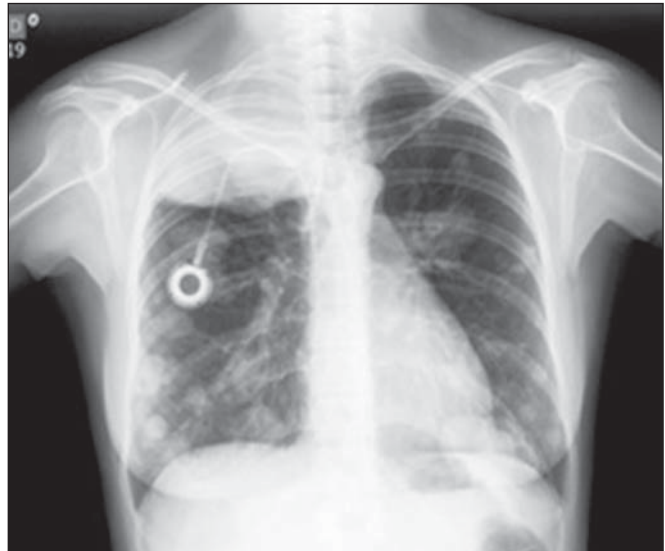


Figura 7. Radiografia de tórax em posteroanterior exibindo inúmeros nódulos metastáticos densos, bilaterais, de tamanhos variados, obtida em paciente em acompanhamento.

rações radiográficas, mais raras, também foram relacionadas à NTG, tais como: derrame pleural, espessamento de septos interlobulares, cavitações e broncograma aéreo⁽³⁸⁾.

Mesmo após tratamento quimioterápico eficaz, pode haver permanência da imagem do nódulo pulmonar. Se no seguimento radiográfico não houver crescimento da massa tumoral e os títulos de β -hCG mantiverem-se na normalidade, o nódulo deve ser considerado residual, provavelmente relacionado à necrose tecidual e não à neoplasia ativa⁽³⁹⁾.

TC na NTG

A TC é exame fundamental para investigação dos sítios de metástase nos casos de NTG, com exceção da vagina e do cérebro⁽²⁾. Vale citar que o pulmão é o sítio mais comum de metástase de NTG⁽⁴⁰⁾ e o coriocarcinoma, o subtipo mais identificado⁽⁴¹⁾.

A NTG confinada ao útero pode ser descrita à TC como uma lesão de baixa atenuação, contida em um útero avolumado⁽⁴²⁾. As metástases derivadas do coriocarcinoma são caracteristicamente hipervascularizadas, com tendência a sangramento⁽²⁾.

As lesões pulmonares da NTG vistas à TC são tipicamente arredondadas, maiores que 3 cm de diâmetro e raramente formam cavidade (Figura 8). Normalmente, são encontradas em números inferiores a 10, podem ser únicas e apresentar-se com aspecto miliar⁽⁴⁰⁾. Lesões pleurais, endovasculares e endobronquiais também são descritas⁽²⁾.

Apesar da maior sensibilidade da TC em detectar micrometástases de NTG, a FIGO recomenda a radiografia de tórax como o primeiro exame para avaliação pulmonar. Os estudos mostram que vários nódulos podem persistir após o tratamento quimioterápico efetivo, sem afetar prognóstico⁽³⁹⁾.

Nas pacientes classificadas como de alto risco e nas com metástase em pulmão ou vagina, a TC abdominal é recomendada⁽²⁰⁾. Se houver acometimento hepático, as lesões normal-

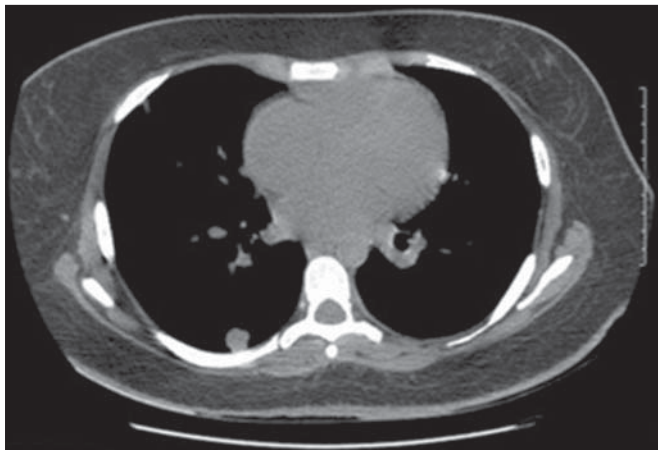


Figura 8. Tomografia computadorizada de tórax contrastada de paciente em acompanhamento mostrando inúmeras lesões metastáticas pulmonares. Embora de significado clínico limitado, observa-se ainda presença de micrometástases difusamente espalhadas pelo parênquima pulmonar.

mente são múltiplas, heterogêneas, hipointensas e com alta avidéz ao contraste intravenoso na fase arterial (Figura 9), sendo comum a ocorrência de transformação hemorrágica. Essas lesões hepáticas metastáticas não são facilmente distinguíveis de outros tumores hepáticos hipervascularizados. Assim, a fim de diferenciá-los, vale salientar que essas neoplasias cursam com uma massa hipervascular com dilatação aneurismática nas artérias hepáticas periféricas, mais bem vistas na fase arterial; já na fase venosa, são observados lagos vasculares persistentes. Nota-se que essas lesões aparecem tardiamente no curso da doença e são relacionadas a prognóstico sombrio. A biópsia está contraindicada, devido ao risco de hemorragia fatal⁽⁴³⁾, mas essas lesões são passíveis de quimioembolização seletiva como opção terapêutica.

Outros sítios acometidos já reportados são: baço, rins, trato gastrointestinal e pele. Acometimento linfonodal é usualmente encontrado nos casos de TTSP^(4,44).

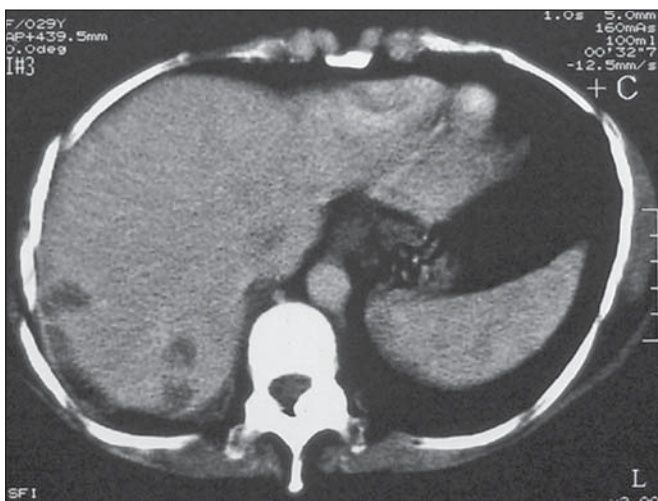


Figura 9. Tomografia computadorizada de abdome mostrando três lesões hipovascularizadas e hipodensas com realce periférico em paciente com neoplasia trofoblástica gestacional. A paciente evoluiu com rotura hepática, hemoperitônio e morte, revelando na necropsia a presença de coriocarcinoma hepático metastático.

Tomografia por emissão de pósitrons na NTG

Estudos com tomografia por emissão de pósitron acoplada à TC (PET/TC) utilizando glicose marcada com flúor-18 em pacientes portadoras de NTG têm mostrado potencial, tanto na identificação da extensão do tumor e de metástases quanto na avaliação da resposta à terapia dos tumores de alto risco (Figura 10). Por conseguir detectar doença metabolicamente ativa, pode ser capaz de encontrar lesões ocultas, confirmar resposta completa ao tratamento e avaliar recidiva da NTG⁽⁴⁴⁾. No Reino Unido, nove pacientes foram submetidas a PET/TC diagnóstica durante o estadiamento da NTG recorrente. O exame ajudou na localização do sítio de doença ativa em seis delas, sendo que uma não possuía nenhuma anormalidade nos exames de UG, RM e TC⁽²⁾.

RM na NTG

A RM não faz parte da rotina de avaliação da NTG, sendo reservada para os casos complicados e duvidosos, como na suspeita de TTSP, doença avançada e recorrente⁽⁴⁵⁾. Tem



Figura 10. Tomografia por emissão de pósitrons, utilizando-se ¹⁸F-flúor-2-deoxi-D-glicose, mostrando intensa atividade metabólica tumoral no fígado, caracterizando nódulos metastáticos de coriocarcinoma, em paciente em acompanhamento.

capacidade de avaliar a localização, vasculatura e extensão do tumor com maior exatidão. Porém, os achados das imagens não são específicos e pode haver dificuldade na distinção, por exemplo, de produtos da concepção retidos ou de uma gestação ectópica com a NTG⁽⁴⁶⁾.

No primeiro trimestre, a RM da MH mostra pouca ou nenhuma anormalidade. As alterações são mais bem visualizadas no segundo trimestre. Nas imagens contrastadas ponderadas em T1 pode ser vista uma massa, com sinal igual ou pouco mais intenso que do miométrio adjacente, contendo pequenos espaços císticos distribuídos difusamente em seu interior, refletindo a natureza vesicular do tumor⁽⁴⁶⁾. A presença de focos com sinais hiperintensos é, provavelmente, devida a locais de hemorragia no interior da lesão. Nas imagens ponderadas em T2 o tumor apresenta-se com uma massa de sinal hiperintenso, heterogênea, com aparência de “cacho de uvas”, que distende o útero e a cavidade endometrial⁽⁴⁷⁾.

A invasão miometrial pode ser suspeitada quando a lesão transpõe o limite mioendometrial e a zona juncional se torna indefinida. Estas alterações também foram identificadas em casos rotineiros de abortamentos e em pacientes submetidas a curetagem recente. Alguns trabalhos mostram correlação entre esta desregulação arquitetural com os níveis de β -hCG circulante. Níveis hormonais maiores que 1.500 mUI/mL estão relacionados com uma maior alteração na arquitetura uterina e maior carga tumoral, enquanto pacientes com níveis inferiores a 500 mUI/mL normalmente apresentam a RM sem alterações⁽⁴⁶⁾.

Em razão do alto grau de vascularização, é possível visualizar, tanto nas imagens ponderadas em T1 quanto em T2, espaços com fluxos tortuosos compatíveis com vasos que atravessam a massa tumoral, miométrio, paramétrio e anexos, e ingurgitamento dos vasos ilíacos⁽⁴⁸⁾. Os focos de hemorragia, normalmente, possuem alta intensidade de sinal em T1 e podem melhor ser diferenciados das imagens de tecido doente ativo pela RM dinâmica com contraste (Figura 11)⁽⁴⁷⁾.

Com o tratamento quimioterápico ocorre redução do volume e vascularização tumoral, e na maioria dos casos, em 6 a 9 meses após finalizado o tratamento, a RM mostra imagens normais⁽⁴⁸⁾. Malformações vasculares podem ser detectadas anos após o tratamento⁽²⁾.

O TTSP, na RM, pode apresentar-se de duas formas: aparência hiper e hipovascular relativas. Na primeira, o tumor possui sinal isoíntenso nas imagens ponderadas em T1, discreto hipersinal em T2 e ávida captação após contraste (gadolínio). Numerosos vasos são visualizados em todas as imagens. Na segunda, o tumor é de menor volume, com sinal de maior intensidade, tanto em T1 quanto em T2, e menor captação do contraste. A vascularização não é evidente⁽⁴⁹⁾.

A RM também tem seu papel na avaliação metastática da NTG. É superior para identificar a invasão parametrial e vaginal, comparada à US⁽²⁾. No tecido parametrial pode ser vista massa com hipersinal nas imagens ponderadas em T2, e o envolvimento vaginal aparece como um abaulamento do fórnice de sinal hiperintenso com margens indefinidas⁽⁴⁸⁾.

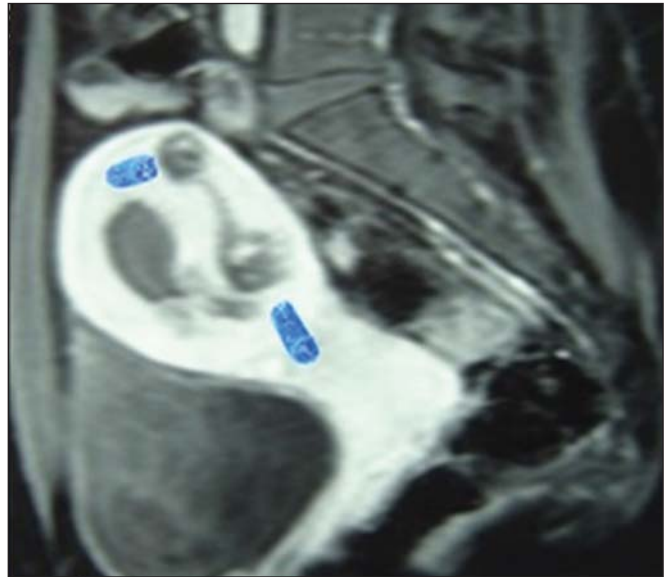


Figura 11. Ressonância magnética de pelve com contraste com gadolínio demonstrando, no miométrio, lesões hipointensas, hipercaptantes e com dilatação vascular, por vezes em íntimo contato com a serosa uterina, em paciente tratada por neoplasia trofoblástica gestacional.

Pacientes com metástase pulmonar são também submetidas a avaliação do tecido cerebral. As lesões comumente são múltiplas, localizadas principalmente no lóbulo parietal, na junção entre a substância branca e a cinzenta. As imagens possuem características variáveis, a depender da idade da hemorragia associada (Figura 12)^(20,50). Há aprimoramento da imagem com a administração de contraste^(2,20,50).

Angiografia na NTG

A angiografia convencional pode ser utilizada tanto para embolizar metástases vaginais quanto hepáticas. Outra indicação recai no manejo das pacientes portadoras de malfor-

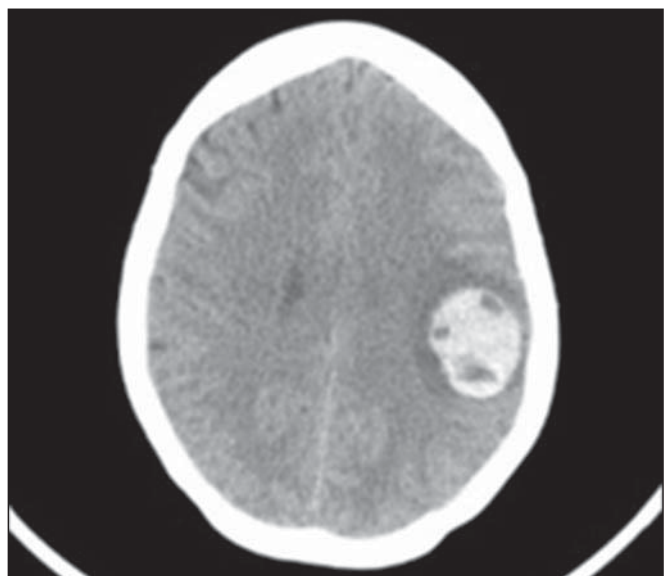


Figura 12. Ressonância magnética de crânio com massa encefálica sugestiva de coriocarcinoma metastático, feita em paciente de 32 anos apresentando cefaleia, dislalia e disfagia.

mações arteriovenosas uterinas após NTG, sintomáticas e com desejo reprodutivo, em que a embolização seletiva dessas malformações, via artérias uterinas, tem fornecido resultados auspiciosos. Tradicionalmente, essas pacientes eram submetidas a histerectomia e ligamento das artérias uterinas, castrando-se-lhes a matriz reprodutiva^(2,27).

CONCLUSÃO

A DTG é uma doença relativamente incomum, com potencial maligno, quase sempre curável. O nível de β -hCG é um ótimo marcador biológico, porém, isolado, não determina o diagnóstico. A US é o exame de primeira linha no diagnóstico da gravidez molar. Quando combinada com a dopplerfluxometria, torna-se útil tanto na avaliação de NTG quanto na resposta ao tratamento e detecção de recidiva. No rastreamento de NTG metastática, devem ser solicitadas radiografia de tórax e TC. A RM é utilizada como auxiliar nos casos complicados em que se deseja avaliar a extensão da neoplasia. Atualmente, existem poucos estudos associando PET/TC e NTG, porém, com bons resultados na identificação de neoplasia oculta. Fica evidente, por fim, o papel fundamental do radiologista em todo o curso do tratamento de pacientes com DTG, desde o diagnóstico até o seguimento após a cura.

REFERÊNCIAS

- Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, et al. Imaging of gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37:559–67.
- Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep*. 2008;10:497–504.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:531–9.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:11–8.
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, et al. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG*. 2002;109:99–102.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26:483–8.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717–29.
- Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S109–16.
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009;374:48–55.
- Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30:101–16.
- Moraes VP, Marcolino LA, Sá RAM, et al. Complicações clínicas da gravidez molar. *Femina*. 2014;42:229–34.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360:1639–45.
- Kohorn EI. Imaging practices in the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: an assessment. *J Reprod Med*. 2012;57:207–10.
- Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83 Suppl 1:S175–7.
- Hashem E, Hassan M. Ectopic gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Surg*. 2014;30:360–2.
- Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M, et al. Routine terminations of pregnancy – should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet*. 2004;364:705–7.
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2006;100:511–20.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2009;112:654–62.
- Wang CM, Dixon PH, Decordova S, et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *J Med Genet*. 2009;46:569–75.
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:285–7.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:3–4.
- Masselli G, Gualdi G. MR imaging of the placenta: what a radiologist should know. *Abdom Imaging*. 2013;38:573–87.
- Deng L, Yan X, Zhang J, et al. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD005196.
- Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:533–42.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112:568–71.
- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014;59:188–94.
- Jain KA. Gestational trophoblastic disease: pictorial review. *Ultrasound Q*. 2005;21:245–53.
- Kani KK, Lee JH, Dighe M, et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2012;41:1–10.
- Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, et al. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23:1723–8.
- Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, et al. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:70–5.
- Zhou Q, Lei XY, Xie Q, et al. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J Ultrasound Med*. 2005;24:15–24.
- Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119 Suppl 2:S130–6.
- Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin North Am*. 2013;51:1023–34.
- Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treat-

- ment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37:42–51.
35. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiol Res Pract.* 2014;2014:842751.
 36. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. *BJOG.* 2013;120:1012–5.
 37. Olezac AS, Papanikolaou I, Bengrine-Lefevre L, et al. Choriocarcinoma with pulmonary metastasis: diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir.* 2009;26:769–72.
 38. Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16:131–48.
 39. Powles T, Savage P, Short D, et al. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *Br J Cancer.* 2006;94:51–4.
 40. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:111–31.
 41. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013;128:3–5.
 42. Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol.* 2006;61:301–13.
 43. Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. *J Reprod Med.* 2014;59:199–203.
 44. Yamamoto Y, Maeda N, Fukaya T. Positron emission tomography/computed tomography evaluation for choriocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:149–50.
 45. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39–50.
 46. Dekan S, Linduska N, Kasprian G, et al. MRI of the placenta – a short review. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162:225–8.
 47. Nagayama M, Watanabe Y, Okumura A, et al. Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics.* 2002;22:563–80.
 48. Hricak H, Demas BE, Braga CA, et al. Gestational trophoblastic neoplasm of the uterus: MR assessment. *Radiology.* 1986;161:11–6.
 49. Sumi Y, Ozaki Y, Shindoh N, et al. Placental site trophoblastic tumor: imaging findings. *Radiat Med.* 1999;17:427–30.
 50. Lv XF, Qiu YW, Zhang XL, et al. Primary intracranial choriocarcinoma: MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1994–8.