

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
ESCOLA DE ENFERMAGEM – EENF

ANA LÚCIA MENDES DA SILVA

**NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

MACEIÓ/AL

2020

ANA LÚCIA MENDES DA SILVA

**NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Graduação em Enfermagem da
Universidade Federal de Alagoas,
como requisito básico para a obtenção
do título de Enfermeira.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Urban
Borbely

MACEIÓ/AL

2020

S586n Silva, Ana Lúcia Mendes da.
Neoplasias trofoblásticas gestacionais : uma revisão de literatura / Ana
Lúcia Mendes da Silva. – 2020.
66 f. : il.

Orientador: Alexandre Urban Borbely.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 58-66.

1. Placenta. 2. Trofoblastos. 3. Doença trofoblástica gestacional. I. Título.

CDU: 618.1-006

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA LÚCIA MENDES DA SILVA

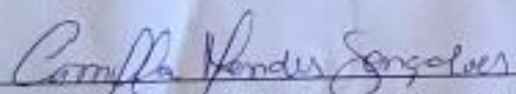
Neoplasias trofoblásticas gestacionais: uma revisão de literatura / Trabalho de conclusão de curso em Enfermagem, da Universidade Federal de Alagoas, na forma normatizada e de uso obrigatório

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas e aprovado em 28/10/2020

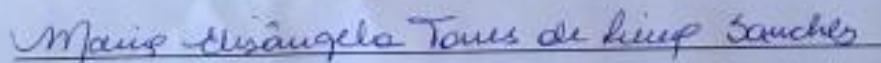


Prof. Dr. Alexandre Urban Borbely – Orientador
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – UFAL

Banca Examinadora:



Ms. Camilla Mendes Gonçalves – 1ª Examinadora
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde - UFAL



Prof. Ms. Maria Elisângela Torres de Lima Sanches – 2ª Examinadora
Escola de Enfermagem - UFAL

Ao meu pai, José Valdevino Mendes...

*Felicidade é a certeza que a nossa vida não
está passando inutilmente (Érico Veríssimo).*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda força a mim concedida ao longo desses anos.

A minha mãe, Maria José, por ter me apoiado a ir atrás dos meus sonhos, mesmo que longe de casa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Borbely, pelos puxões de orelha, pela paciência e por todos os ensinamentos.

Ao Laboratório de Biologia Celular e o Grupo de Saúde da Mulher e da Gestação, por terem me acolhido e terem se tornado uma segunda casa/família.

A todas as pessoas que fizeram parte dessa trajetória.

RESUMO

As vilosidades coriônicas representam a principal estrutura funcional placentária, sendo formada pelo citotrofoblasto viloso, pelo sinciciotrofoblasto e pelo citotrofoblasto extraviloso. Em caso de diferenciação e proliferação anormal das células trofoblásticas, podem ocorrer condições malignas chamadas de Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais, que são um grupo raro de doenças placentárias. O objetivo do trabalho é expor a patogênese, os aspectos clínicos, macroscópicos e microscópicos dessas enfermidades, além de trazer a terapia indicada nesses casos. As neoplasias trofoblásticas gestacionais englobam a mola invasiva, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide. O diagnóstico pode ser realizado através de diferentes exames de imagem e por meio da detecção dos níveis hormonais da gonadotrofina coriônica humana. O tratamento é baseado no sistema de estadiamento anatômico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia juntamente com o sistema de índice prognóstico da Organização Mundial da Saúde. As doenças de baixo risco são tratadas com um único agente quimioterápico; as de alto risco e ultra alto risco, a terapia recomendada é com protocolos com múltiplos agentes. A cirurgia é recomendada nos casos de tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide. Desse modo, para o melhor desfecho clínico para as pacientes, é essencial que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre essas doenças para que possam nortear os cuidados com base nas características dessas enfermidades, mesmo sendo condições clínicas incomuns na prática clínica.

Descritores: Placenta; Trofoblasto; Neoplasia Trofoblástica Gestacional.

ABSTRACT

Chorionic villi represent the main placental functional structure, being formed by villous cytotrophoblast, syncytiotrophoblast and extravillous cytotrophoblast. In case of differentiation and abnormal proliferation of trophoblastic cells, malignant conditions called Gestational Trophoblastic Neoplasms may occur, which are a rare group of placental diseases. The objective of the work is to expose the pathogenesis, the clinical, macroscopic and microscopic aspects of these diseases, in addition to bringing the indicated therapy in these cases. Gestational trophoblastic neoplasms include the invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. The diagnosis can be made through different imaging tests and by detecting the hormone levels of human chorionic gonadotropin. Treatment is based on the anatomical staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics together with the World Health Organization's prognostic index system. Low-risk diseases are treated with a single chemotherapeutic agent; for high risk and ultra high risk, the recommended therapy is with multiple agent protocols. Surgery is recommended in cases of placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. Thus, for the best clinical outcome for patients, it is essential that health professionals have knowledge about these diseases so that they can guide care based on the characteristics of these disorders, even though clinical conditions are uncommon in clinical practice.

Keywords: Placenta; Trophoblast; Gestational Trophoblastic Neoplasia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diferenciação inicial das células placentárias.....	17
Figura 2 - Composição celular da placenta.....	18
Figura 3 - Placenta humana a termo.....	19
Figura 4 - Sítio placentário exagerado.....	22
Figura 5 - Nódulo do sítio placentário.....	25
Figura 6 - Nódulo do sítio placentário atípico.....	27
Figura 7 - Mola hidatiforme parcial.....	29
Figura 8 - Mola hidatiforme completa.....	31
Figura 9 - Vesículas na mola hidatiforme completa.....	32
Figura 10 - Mola invasiva.....	35
Figura 11 - Coriocarcinoma.....	37
Figura 12 - Atipia citológica no coriocarcinoma.....	39
Figura 13 - Tumor trofoblástico do sítio placentário.....	41
Figura 14 - Invasão vascular do citotrofoblasto extraviloso no tumor trofoblástico do sítio placentário.....	43
Figura 15 - Arranjo típico do citotrofoblasto extraviloso no tumor trofoblástico epitelióide.....	45
Figura 16 - Extensa calcificação e necrose geográfica como característica do tumor trofoblástico epitelióide.....	46
Figura 17 - Síntese do manejo em caso de neoplasia trofoblástica gestacional.....	56
Quadro 1 - Principais características das NTGs.....	47
Quadro 2 - Estadiamento anatômico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.....	50
Quadro 3 - Sistema de pontuação prognóstico da Organização Mundial da Saúde modificada e adotada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.....	50
Quadro 4 - Regimes de quimioterapia com agente único para NTG de baixo-risco....	52
Quadro 5 - Protocolos quimioterápicos para tratamento de NTG de alto-risco e ultra alto-risco.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Act-D - Actinomicina-D

APSN - Nódulo do sítio placentário atípico

BEP - Bleomicina, Etoposídeo, Cisplatina

Células uNK - Células Natural Killer uterinas

CHAMOCA - Ciclofosfamida, Hidroxiureia, Actinomicina-D, Metotrexato/Ácido Fólico, Vincristina, Doxorrubicina

CO - Vincristina, Ciclofosfamida

DTG - Doença trofoblástica gestacional

EMA - Etoposídeo, Metotrexato, Actinomicina-D

EP - Etoposídeo, Cisplatina

EPS - Sítio placentário exagerado

ETT - Tumor trofoblástico epitelióide

FA - Ácido fólico

FAEV - Floxuridina, Actinomicina-D, Etoposídeo, Vincristina

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FSH - Hormônio folículo estimulante

hCG - Gonadotrofina coriônica humana

HLA-G - Antígeno-G leucocitário humano

hPL - Lactogênio placentário humano

LH - Hormônio luteinizante

MAC - Metotrexato, Actinomicina-D, Ciclofosfamida ou Clorambucil

MFA - Metotrexato, Ácido Fólico, Actinomicina-D

MHC - Mola hidatiforme completa

MHP - Mola hidatiforme parcial

MTX: Metotrexato

NTG - Neoplasia trofoblástica gestacional

OMS - Organização Mundial da Saúde

PET/CT - Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PLAP - Fosfatase alcalina placentária

PSN - Nódulo do sítio placentário

PSTT - Tumor trofoblástico do sítio placentário

RM - Ressonância magnética

TE - Paclitaxel, Etoposídeo

TP - Paclitaxel, Cisplatina

TSH - Hormônio tireoestimulante

VIP - Etoposídeo, Ifosfamida, Cisplatina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGIA	15
4. PLACENTA	16
5. DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL	20
5.1. Sítio placentário exagerado.....	20
5.2. Nódulo do sítio placentário.....	24
5.3. Mola hidatiforme.....	28
6. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL I – ASPECTOS GERAIS	34
6.1. Mola invasiva.....	34
6.2. Coriocarcinoma.....	36
6.3. Tumor trofoblástico do sítio placentário.....	40
6.4. Tumor trofoblástico epitelióide.....	43
7. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL II – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	47
7.1. Terapia em caso de Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário e Tumor Trofoblástico Epitelióide.....	54
8. CONCLUSÃO	56
9. REFERÊNCIAS	58

1. INTRODUÇÃO

A placenta é um órgão transitório essencial para a continuidade da gestação e para o prosseguimento do desenvolvimento normal do embrião. Ela desempenha diversas funções ao longo da gestação que normalmente são realizadas por outros órgãos do corpo humano, sendo suas principais funções relacionadas: ao metabolismo; ao transporte de gases respiratórios, nutrientes e produtos de excreção entre o feto e a mãe; atua como barreira imunológica entre a mãe e o feto, impedindo a rejeição do aloenxerto fetal; e produz hormônios necessários para continuidade da gravidez e crescimento fetal (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). A placenta é formada por duas interfaces: uma materna, que é a decídua basal, e uma fetal, representada pelas vilosidades coriônicas. Entre essas duas faces, circula o sangue materno (TSATSARIS et al., 2006).

As vilosidades coriônicas representam a principal estrutura funcional placentária, sendo diferenciadas através do calibre, arquitetura e posição. No entanto, apesar das diferenças, essas estruturas possuem a mesma constituição básica: célula trofoblástica, que é a célula fundamental placentária e que se diferencia em citotrofoblasto viloso; sinciotrofoblasto, que é formado pela fusão do citotrofoblasto viloso; e a membrana basal, que separa o citotrofoblasto viloso e o sinciotrofoblasto do estroma das vilosidades, sendo esse estroma formado de tecido conjuntivo e vasos fetais de diversos calibres (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; TSATSARIS et al., 2006; MAYO, 2018).

As células do citotrofoblasto viloso são de origem epitelial e formam a camada interna da placenta, sendo estas células responsáveis pelo crescimento e regeneração do sinciotrofoblasto, além de se diferenciarem também no citotrofoblasto extraviloso. Também são as células que asseguram as funções endócrinas placentárias, produzindo inibinas, por exemplo (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; TSATSARIS et al., 2006; ALPOIM et al., 2013; GATHIRAM; MOODLEY, 2016; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

O citotrofoblasto extraviloso é um tipo de célula altamente invasiva e fundamental para a implantação uterina, sendo responsável pela ocupação do miométrio da zona decidual e pelo remodelamento das artérias espiraladas do útero, fazendo com que estas percam a lâmina elástica e a maior parte de suas células musculares lisas. Essas células expressam uma molécula de histocompatibilidade

não-clássica, o antígeno-G leucocitário humano (HLA-G), que induz uma resposta tolerogênica materna, sendo fundamental para a não rejeição do feto pela mãe (TSATSARIS et al., 2006; GATHIRAM; MOODLEY, 2016). O HLA-G protege o citotrofoblasto extraviloso do ataque das células Natural Killer uterinas (uNK), as quais são responsáveis pela lise de células que não possuem a molécula de histocompatibilidade clássica I (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; LIN; YAN, 2018). O HLA-G também pode ser utilizado para suprimir a resposta imunológica em casos de neoplasia, evitando que as células malignas sejam eliminadas pelas células T (LIN; YAN, 2018).

Já o sinciciotrofoblasto, é uma massa multinuclear, continua e ininterrupta, que forma uma camada externa que está em contato direto com o sangue materno que se encontra ao redor das vilosidades e é derivado de processos de fusão celular e de diferenciação do citotrofoblasto viloso (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; TSATSARIS et al., 2006). Essas células são responsáveis pelo controle das trocas gasosas e de diferentes substratos entre a interface materno-fetal. Também é sua função a produção e secreção de diversos hormônios, como a progesterona, estrogênio, gonadotrofina coriônica humana (hCG), lactogênio placentário (hPL) e inibina, e neurotransmissores, como o hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) e hormônio liberador da corticotrofina (CRH) (ALPOIM et al., 2013; VIEIRA, 2016; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

Em caso de diferenciação e proliferação anormal das células trofoblásticas (JIANG et al., 2018), podem vir a ocorrer afecções malignas raras denominadas de Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais (NTGs). Nesse grupo de doenças estão inseridas a mola invasiva, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário (do inglês, *Placental Site Trophoblastic Tumor – PSTT*) e o tumor trofoblástico epitelióide (do inglês, *Epithelioid Trophoblastic Tumor – ETT*) (JIANG et al, 2018; BRAGA et al., 2019).

Na Mola Invasiva, vilosidades coriônicas hidrópicas invadem o miométrio, podendo atingir ou não os vasos sanguíneos uterinos (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; CHAUHAN et al., 2018). Embora seja comum essa doença ser confinada ao útero, em casos raros ela pode atravessar o miométrio, perfurar o abdome e promover metástases (AMINIMOGHADDAM; MAGHSOUDNIA, 2017).

Já o coriocarcinoma, é a NTG mais conhecida. A principal característica do tumor é ser composto por citotrofoblastos extravilosos e/ou citotrofoblastos vilosos,

que são margeados por sinciciotrofoblasto, com áreas de necrose e hemorragia, não possuindo vilosidades coriônicas associadas (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; NGAN et al., 2018).

O PSTT e o ETT são tumores decorrentes de diferentes populações de citotrofoblasto extraviloso (HELLER, 2018). O PSTT é formado pelo citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação, que aparece como uma massa nodular de coloração branco-acastanhada no endométrio e, em muitas, vezes invadindo profundamente o miométrio (HELLER, 2018; NGAN et al., 2018). O fato desse tumor não possuir massas de citotrofoblasto ou sinciciotrofoblasto o diferencia do coriocarcinoma (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006).

O ETT tem sua derivação do citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico, podendo se apresentar como massas hemorrágicas císticas responsáveis pela invasão profunda dos tecidos circundantes, sendo frequente a necrose geografia nesse tipo de lesão. O coriocarcinoma é menos quimiorresistente quando comparado a essas lesões decorrentes do citotrofoblasto extraviloso (HELLER, 2018; NGAN et al., 2018).

As NTGs causam sintomas diversos, sendo o sangramento vaginal anormal o mais comum. Também podem ocorrer anemia, hiperêmese, aumento uterino, hipertireoidismo e desconforto respiratório (FOWLER et al., 2007; HOU; WAN; XIANG, 2008). Nesse sentido, vários sistemas foram criados para prever o prognóstico e orientar o tratamento das NTGs, como o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) modificado em 2000 e o sistema de índice prognóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) que foi aderido pela FIGO (SOPER, 2006).

É essencial que a prática dos profissionais de saúde esteja alinhada com o saber teórico-científico sobre essas doenças, para que seus cuidados estejam corretamente fundamentados. Há escassez de estudos na área da enfermagem que foquem na assistência as pacientes acometidas por NTGs, e um dos motivos pode ser a separação entre a prática clínica e o embasamento teórico sobre o assunto, além da subestimação do tema dentro das universidades, visto que são condições consideradas raras. Desse modo, essa revisão de literatura traz os principais aspectos relacionados as neoplasias trofoblásticas gestacionais, com a finalidade de proporcionar a fundamentação teórica necessária para os profissionais da área da saúde, inclusive os de enfermagem.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho são trazer a patogênese das neoplasias trofoblásticas gestacionais; seus aspectos clínicos, macroscópicos e microscópicos; e a terapia indicada para essas doenças.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura do tipo narrativa, a qual “apresenta uma temática mais aberta” e não há a necessidade de “um protocolo rígido para sua confecção” (CORDEIRO et al., 2007).

A busca será feita por meio das bases de dados Scielo, PubMed e Bireme, sendo os artigos publicados nos últimos 10 anos. Fontes mais antigas foram utilizadas quando necessário. Os critérios de inclusão foram o conteúdo abordado em cada artigo. As palavras-chave utilizadas na busca do conteúdo foram: placenta, gestacional trophoblastic disease, gestacional trophoblastic neoplasia, hydatidiform mole, invasive mole, exaggerated placental site, placental site nodule, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor e epithelioid trophoblastic tumor. 200 artigos foram selecionados, mas cerca de 108 foram utilizados devido o alinhamento com a temática.

4. PLACENTA

Para que ocorra a implantação embrionária, o endométrio se decidualiza, um fenômeno de diferenciação celular no qual a progesterona provoca modificações nos fibroblastos presentes no endométrio, os quais sofrem um aumento de tamanho devido ao acúmulo de glicogênio e lipídios, dando origem às células decíduais. Essas células terão várias novas funções como produção de hormônios, remodelação da matriz extracelular, controle angiogênico e regulação da invasão trofoblástica. Além das células decíduais, essa região ainda contém glândulas endometriais, células uNK, linfócitos T e B, macrófagos e granulócitos (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; MOORE, 2008). Após essas mudanças, ocorre a implantação do blastocisto no endométrio uterino, processo esse que ocorre de 6-7 dias após a concepção. O blastocisto é formado pelo embrioblasto e pelo trofoblasto, esse último composto por células responsáveis pela formação da placenta (ZUGAIB, 2016; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

O trofoblasto, no início da placentação (Figura 1), se diferencia em duas populações celulares: em citotrofoblasto viloso, células uninucleadas com alta capacidade proliferativa; e em sinciciotrofoblasto, o qual participa da primeira onda de invasão placentária. Após a invasão inicial, a vilosidade coriônica começa a se formar, possuindo o sinciciotrofoblasto externamente e em contato com o sangue das lacunas, e o citotrofoblasto viloso internamente, o qual prolifera e abastece o sinciciotrofoblasto mantendo seu crescimento contínuo por meio da fusão célula-sincício, visto que esse último não possui a capacidade de proliferar por si mesmo. Essa junção vai transferir um novo material celular do citotrofoblasto viloso para o sinciciotrofoblasto, como enzimas, novas organelas e ácidos nucleicos. Esse mecanismo é denominado de fusão sincicial e incluirá modificações no sinciciotrofoblasto, que apresentará sinais de degeneração (apoptose), os quais induzirão a junção do citotrofoblasto viloso adjacente. Além disso, o processo de fusão do citotrofoblasto viloso causa um retardo no processo de apoptose do sinciciotrofoblasto, o que impede que haja um descontrole desse mecanismo (BOYD; HAMILTON, 1970; HUPPERTZ et al., 1998; CHARNOCK-JONES; BURTON, 2000; WULFF et al., 2003; BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006). Após essa constituição inicial, as vilosidades coriônicas serão invadidas por um mesênquima rico em matriz extracelular, vasos

sanguíneos fetais de diversos calibres e macrófagos ou células de Hofbauer (TSATSARIS et al., 2006; ALPOIM et al.; 2013).

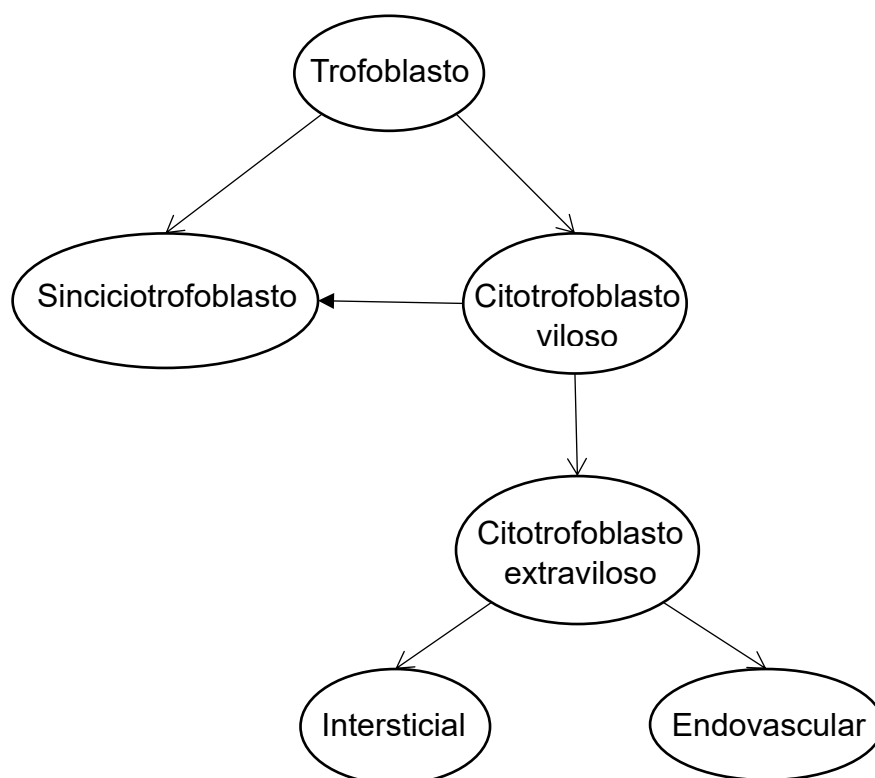


Figura 1 - Diferenciação inicial das células placentárias.

Ainda no primeiro trimestre de gestação, o citotrofoblasto viloso prolifera e penetra na camada formada pelo sinciciotrofoblasto e se direciona aos tecidos maternos, formando colunas celulares que serão responsáveis pela fixação da vilosidade na decídua basal (vilosidade de ancoragem). A partir da porção distal das vilosidades de ancoragem, o citotrofoblasto viloso começa a invadir o endométrio uterino, diferenciando-se nesse instante em citotrofoblasto extraviloso, o qual possui um fenótipo altamente invasivo e é responsável pela segunda onda de invasão placentária (APLIN, 1991; HARAM et al., 2019). O citotrofoblasto extraviloso possui diferentes subpopulações: intersticial, o qual invade a decídua materna e parece preparar as artérias espiraladas para sua posterior remodelação; e endovascular, que é responsável pela invasão das artérias espiraladas uterinas por meio da produção de metaloproteinases (MMP), como MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 e MMP-9, permitindo que o fluxo sanguíneo proveniente dessas encha as lacunas trofoblásticas, que mais tarde formarão o espaço intervilo, o qual é responsável pela troca gasosa e de nutrientes entre o binômio (DeSESSO et al., 2012; BORBELY et al., 2014;

MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). As metaloproteinasas são responsáveis por degradar diversas moléculas, como colágeno, laminina, fibronectina e proteoglicanos (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006).

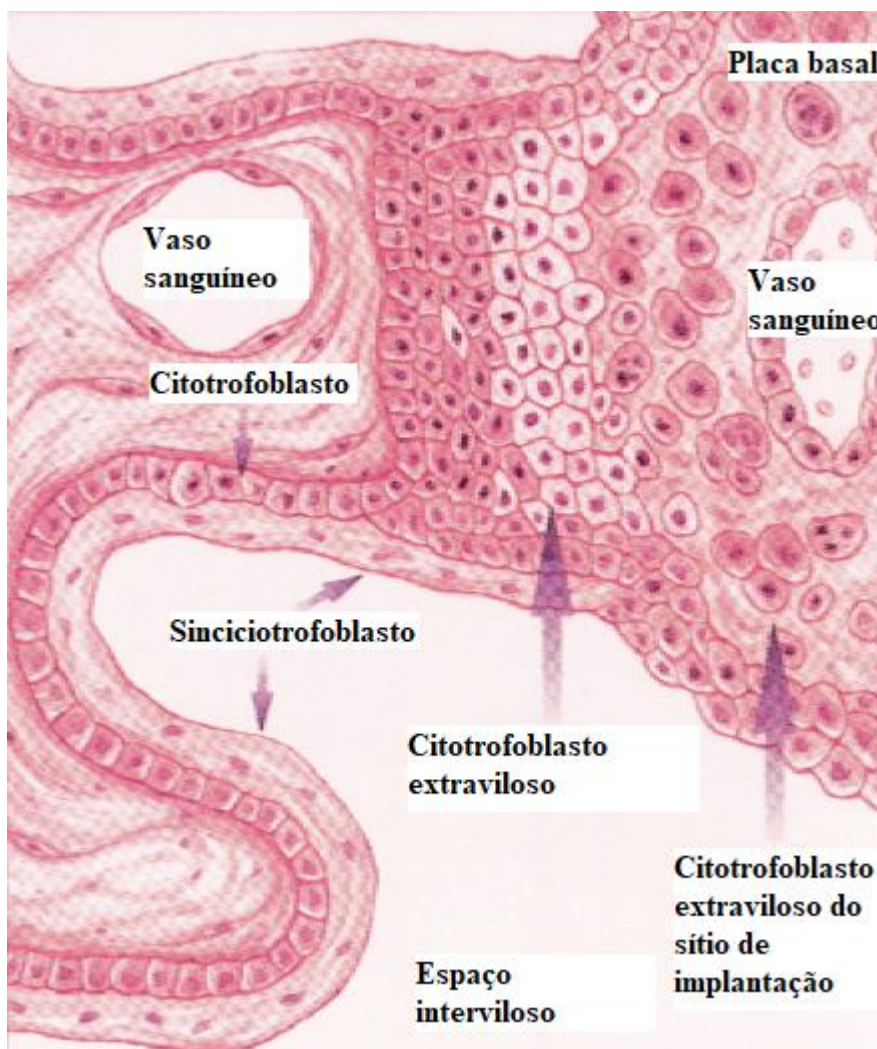


Figura 2 - Composição celular da placenta. Fonte: Adaptado de SHIH; KURMAN, 2001.

Em conjunto, essas células formam a placenta (Figura 2), um órgão de genótipo misto, essencial para a adequada evolução da gravidez e, conseqüentemente, para a garantia da saúde do binômio materno-fetal, possuindo diversas funções, como: produção de hormônios fundamentais para a manutenção da gestação; de trocas gasosas entre o binômio; metabólicas; excretora; imunomoduladora, através da expressão de moléculas que permitem a tolerância imunológica pela mãe ao enxerto semialogênico que é o feto; entre outras. Ela é composta por duas unidades distintas (Figura 3), sendo elas: a decídua basal, que é a parte materna e consiste na mistura de diversas células maternas e células trofoblásticas fetais; e a placa coriônica, que corresponde a parte fetal da placenta, composta pelas vilosidades coriônicas

(BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; ALPOIM et al., 2013; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

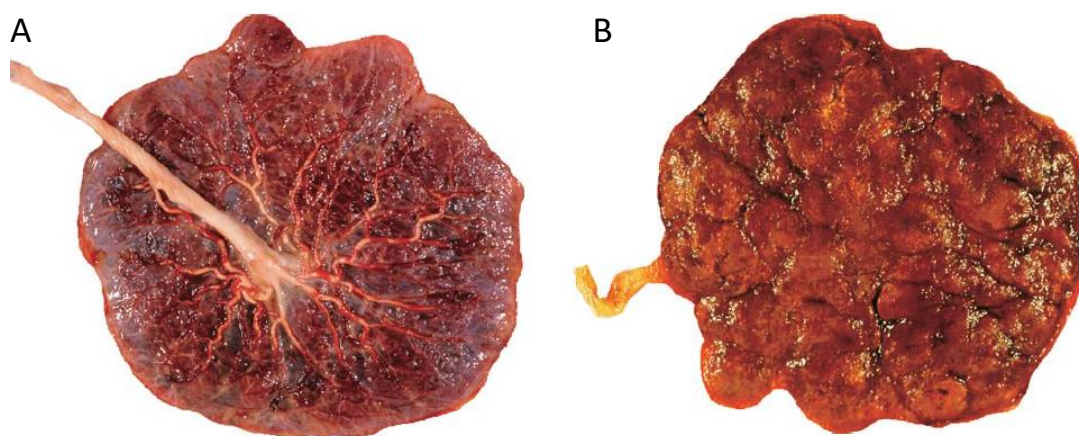


Figura 3 - Placenta humana a termo. A- Face fetal da placenta, sendo possível observar o cordão umbilical; B- Face materna da placenta. Fonte: Pathology of the human placenta, 2006 p.14.

No entanto, a placenta pode apresentar uma série de doenças relacionadas às células trofoblásticas, como a placenta anormalmente invasiva (PAPANIKOLAOU et al., 2018), a pré-eclâmpsia (ACOG, 2019) e tumores conhecidos como Doenças Trofoblásticas Gestacionais (DTGs) (CUNNINGHAM et al., 2012), estas últimas retratadas a seguir.

5. DOENÇAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS

As DTGs são um grupo heterogêneo de tumores decorrentes da proliferação e diferenciação anormal dos diferentes tipos de células trofoblásticas, sendo também característica desse tipo de enfermidade a degeneração tecidual, mostrando-se na forma de degeneração hidrópica do estroma das vilosidades coriônicas (CUNNINGHAM, et al., 2012; ZUGAIB, 2016; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). De acordo com a evolução clínica, as DTGs podem ser classificadas em lesões benignas, não molares; em tumores benignos; e em tumores malignos ou neoplasias trofoblásticas gestacionais. As lesões trofoblásticas benignas, não molares, correspondem ao Sítio Placentário Exagerado (EPS – do inglês Exaggerated Placental Site) e o Nódulo do Sítio Placentário (PSN – do inglês Placental Site Nodule), as quais não estão comumente envolvidas com a progressão para neoplasia trofoblástica gestacional. Os tumores benignos equivalem as Molas Hidatiformes (parcial e completa), que devido a formação anormal das vilosidades coriônicas, apresentam uma predisposição ao desenvolvimento de neoplasia. Já as neoplasias trofoblásticas gestacionais englobam a Mola Invasiva, o Coriocarcinoma, o PSTT e o ETT (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; ZUGAIB, 2016).

A maior parte das DTGs possuem um biomarcador importante em comum, que é o hormônio hCG. O hCG é uma glicoproteína que faz parte da família que inclui os hormônios Luteinizante (LH), Folículo Estimulante (FSH) e Tireoestimulante (TSH) e, assim como todos esses hormônios glicoproteicos, o hCG é formado por duas subunidades: subunidade α , que é comum; e a subunidade β , que é hormônio específica e determina a ação e imunorreatividade hormonal. O hCG é produzido em grande quantidade na maioria dos tumores trofoblásticos, exceto nos casos de PSTT, ETT e PSN, onde existe uma variação maior na produção desse hormônio quando comparada com os outros tumores, mas, que ainda assim, representa o único marcador até o momento para o diagnóstico e para o monitoramento da eficácia do tratamento em algumas DTGs (STEVENS et al., 2015; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017; NGAN et al., 2018).

5.1 Sítio placentário exagerado

O EPS faz parte do grupo de lesões causadas pelo citotrofoblasto extraviloso, onde também estão inclusos nesse grupo de lesões o PSN, o PSTT e o ETT (FRIJSTEIN et al., 2019). O citotrofoblasto extraviloso pode ser subdividido em 2 populações de células: citotrofoblasto extraviloso proveniente do cório (Figura 4), sendo chamado de citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico; e o citotrofoblasto extraviloso advindo do sítio de implantação, sendo este denominado de citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação. Essas duas populações exibem perfil de expressão imuno-histoquímica distintas, onde o citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico é positivo para p63 e fracamente positivo para hPL, ao passo em que o citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação apresenta expressão de p63 e hPL contrária a observada no citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico. A distinção dessas duas subpopulações é essencial pois elas vão ser responsáveis por dar origem a diferentes doenças benignas ou malignas. O citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico está associado a desenvolvimento do PSN e do ETT. Já o citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação é responsável pelo surgimento do EPS e PSTT (McCARTHY et al., 2017).

Antigamente, o EPS era conhecido como “endometrite sincicial”, porém, esse termo foi abolido pela OMS porque essa lesão não possui caráter inflamatório ou é confinada somente ao endométrio e a maioria das células que a constituem não são células sinciciais (SHIH; KURMAN, 1998; OZDEMIR et al., 2014). O EPS é uma lesão benigna e assintomática, sem risco de recorrência por si só (CRAMER; HELLER, 2017), podendo desenvolver-se a partir de uma gravidez normal, gravidez ectópica, aborto ou mola hidatiforme (HASEGAWA et al., 2008; OZDEMIR et al., 2014), sendo encontrada em cerca de 1,6% dos casos de aborto espontâneo ou eletivo no primeiro trimestre. O EPS (Figura 4) é caracterizado por uma maior infiltração do endométrio e miométrio pelo citotrofoblasto extraviloso no local da implantação, não representando um processo patológico, mas sim, um exagero da reação fisiológica que ocorre no sítio de implantação (SHIH; KURMAN, 2001; HARADA et al., 2011). É importante distinguir o EPS da placenta anormalmente invasiva, onde nesse último caso o citotrofoblasto extraviloso causa dano e destruição do miométrio; já no EPS, as glândulas endometriais são cercadas completamente por células trofoblásticas extravilosas, mas não são destruídas, assim como o miométrio, onde suas células são separadas por cordões formados pelas células do citotrofoblasto extraviloso que invadem sem produzir necrose (SHIH; KURMAN, 1998; CRAMER; HELLER, 2017).

A diferenciação entre um local de implantação normal e o EPS possui caráter arbitrário, visto que não existem dados confiáveis sobre a extensão da invasão do citotrofoblasto extraviloso nas diferentes fases da gestação normal (SHIH; KURMAN, 2001), o que dificulta o seu diagnóstico. Desse modo, gravidez concomitante, ausência de formação de massa, baixa atividade mitótica e citotrofoblasto extraviloso separados por massas de hialina e agregados com fragmentos de vilosidades coriônicas e decídua são características clínicas e histológicas que podem ajudar no diagnóstico de EPS (SHIH; KURMAN, 1998; JORGE; HUI, 2008). Essas características também podem ajudar no diagnóstico diferencial entre o EPS e o PSTT, onde esse último não possui vilosidade coriônica, há uma presença maior de mitoses e as células trofoblásticas formam massas (OZDEMIR et al., 2014). Outros componentes que estão presentes no EPS, mas ausentes no PSTT são as artérias espirais, o citotrofoblasto viloso e o sinciciotrofoblasto (NIGAM; DASS, 2003).

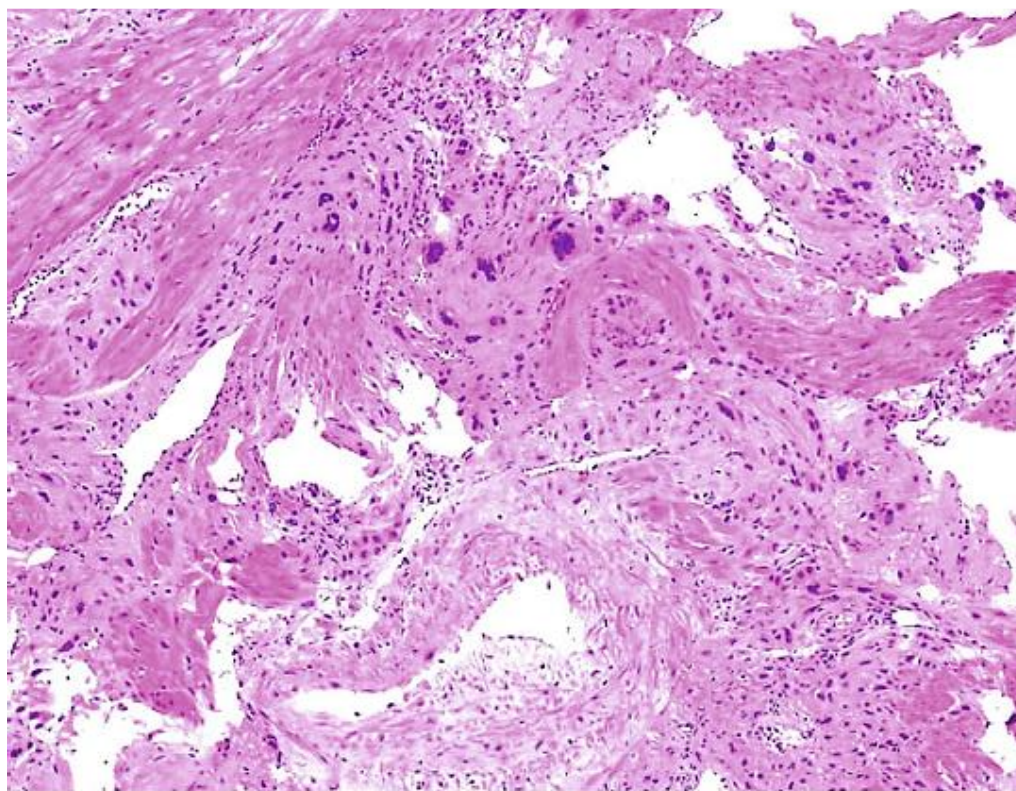


Figura 4 - Sítio placentário exagerado. Nessa lesão, há um número aumentado de citotrofoblasto extraviloso no sítio de implantação. Fonte: SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

Além disso, como o EPS pode se infiltrar extensivamente no miométrio, mesmo não sendo considerado uma NTG, o diagnóstico diferencial entre essa doença e as lesões que possuem caráter maligno deve ser realizado, especialmente entre o PSTT (OZDEMIR et al., 2014), pois ambas possuem comportamentos clínicos divergentes

e o tratamento que elas demandam é diferenciado. No entanto, a discriminação entre essas lesões pode não ser um trabalho fácil, pois tanto o EPS como o PSTT possuem características citológicas similares e fenótipo imunológico semelhante, como forte imunorreatividade para citoqueratina, hPL, CD 146 (MEL-CAM), HLA-G, E-caderina e negatividade para o antígeno epitelial humano e Ber-EP4 (SHIH; KURMAN, 1998; JORGE; HUI, 2008; OZDEMIR et al., 2014). Desse modo, quando a distinção é uma tarefa difícil, tendo em vista que é necessária a análise histopatológica e a curetagem não é adequada para a diferenciação, a imunomarcação para Ki-67 pode ser de grande ajuda (SHIH; KURMAN, 1998; NIGAM; DASS, 2003; HARADA et al., 2011; OZDEMIR et al., 2014). Ki-67 é uma proteína utilizada para análise de proliferação, sendo expressa em todo o ciclo celular, exceto na fase G0. Além disso, estudos comprovaram que essa proteína é um marcador prognóstico independente em neoplasias humanas e possui um papel fundamental na classificação e no tratamento do câncer (GRAEFE et al., 2019).

Como a marcação somente para Ki-67 em células de citotrofoblasto extraviloso no sítio de implantação não é específica, pois tanto células uNK como linfócitos T podem apresentar forte expressão para essa proteína, uma dupla marcação com uma molécula específica para citotrofoblasto extraviloso é fundamental para ajudar no diagnóstico diferencial. Dessa forma, foi mostrado que a técnica de dupla marcação utilizando CD 146, um marcador específico de citotrofoblasto extraviloso, juntamente com Ki-67, mostrou-se eficaz na distinção entre o EPS e o PSTT, onde, no EPS, o índice de marcação do trofoblasto extraviloso para Ki-67 foi próximo de zero, o que já era esperado, visto que o EPS não é uma neoplasia, ao passo em que no PSTT esse índice chegou a ser maior que 10% (SHIH; KURMAN, 1998). O índice de proliferação do Ki-67 próximo a zero apresentado pelo EPS, apesar da extensa invasão trofoblástica, mostra que o número de células no local não depende da proliferação *de novo* (OZDEMIR et al., 2014).

Uma outra molécula que, assim como o CD 146, pode ser utilizada como marcador específico de citotrofoblasto extraviloso é o HLA-G. Em um estudo realizado por meio da imunomarcação para HLA-G em casos de coriocarcinoma, PSTT, ETT, PSN e EPS, foi demonstrado que a imunorreatividade para HLA-G foi total no citotrofoblasto extraviloso do EPS e PSTT e de 70-100% nos casos de PSN e ETT. O HLA-G é um antígeno não clássico da Molécula de Histocompatibilidade de Classe 1, que interage com células NK e linfócitos T para o escape da imunovigilância

(aloeatividade), desempenhando um papel fundamental na tolerância da mãe aos tecidos fetais (SINGER et al., 2002), visto que o feto é tido como um aloenxerto.

Por ser um processo fisiológico, o EPS é resolvido espontaneamente após curetagem, não requerendo um tratamento específico (SHIH; KURMAN, 2001; OZDEMIR et al., 2014). Por fim, desde que o EPS não esteja associado a uma mola hidatiforme, ele não apresenta risco aumentado pra DTG persistente (SHIH; KURMAN, 2001).

5.2 Nódulo do sítio placentário

O PSN é uma DTG benigna, causada pela proliferação do citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico proveniente da involução defeituosa do sítio de implantação, sendo geralmente um achado acidental na curetagem, biópsia uterina ou em espécimes de histerectomia (SHIH; KURMAN, 2001; KIM; CHANG; RATTS, 2005; KUREK; JAWORSKI; LAMARO, 2017). Essa lesão ocorre geralmente em mulheres em idade reprodutiva (SHIH; KURMAN, 2001), embora tenha sido observada em idades mais avançadas, em mulheres de 61 e 72 anos (AL-HUSSAINI; LIOE; McCLUGGAGE, 2002; LUNA; DULCEY; NOGALES, 2013). O PSN pode causar sangramento uterino anormal, abortos recorrentes, resultados anormais de esfregaço cervical, salpingite crônica ou infertilidade, apesar de que é comum as pacientes serem assintomáticas (CHOI; EMMADI, 2014; KAUR et al., 2015). A maior parte das mulheres que desenvolveram esse tipo de lesão possuem histórico de aborto, cesariana e ligamento das tubas uterinas (SHIH; KURMAN, 2001), sugerindo que o PSN seja uma consequência de modificações endometriais que levariam a desordens na implantação e que ocasionariam involução defeituosa do sítio placentário (KIM; CHANG; RATTS, 2005). Em condições normais, o sítio placentário é expelido dentro de 7 semanas após o parto e o citotrofoblasto extraviloso perdura por apenas 7 a 10 dias após o parto (NAYAR et al., 1996).

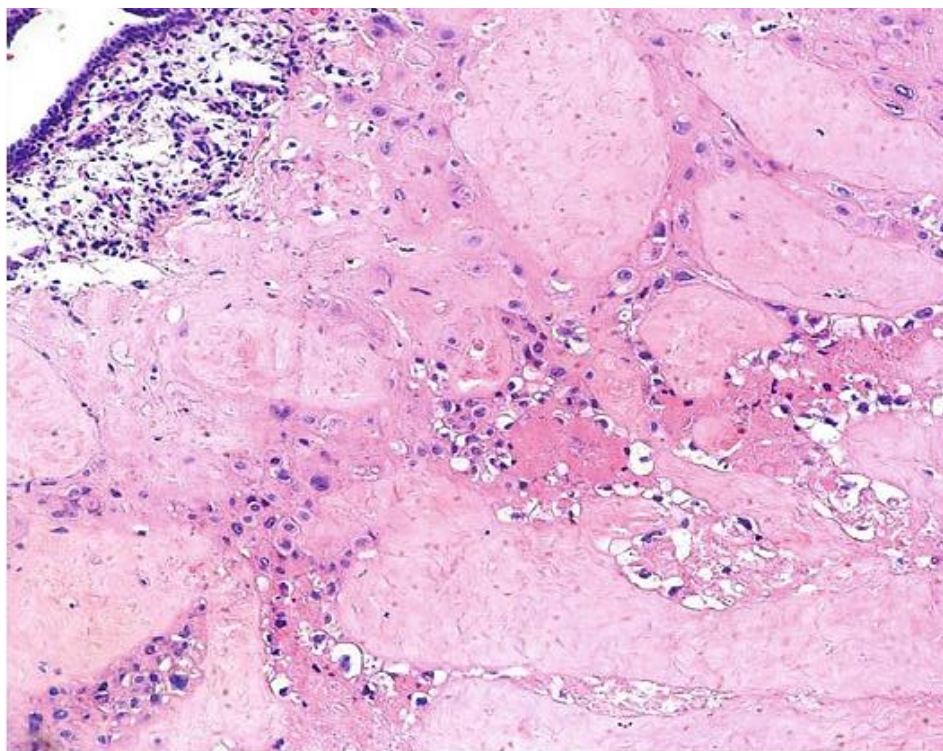


Figura 5 - Nódulo do sítio placentário. Fonte: SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

O PSN se desenvolve após uma gravidez intrauterina, porém, sua descoberta pode levar anos, não sendo comum histórico de gravidez recente (VAN DORPE; MOERMAN, 1996; KIM; CHANG; RATTS, 2005). Ele acomete o endométrio na maior parte dos casos, geralmente envolvendo a porção inferior do útero e, com menos frequência, o colo uterino, apresentando-se na forma de nódulos ou placas amareladas. Também já foram descritos casos em que o PSN se desenvolveu em lugares anormais, como na tuba uterina, no ovário, no ligamento largo do útero e no peritônio retovaginal (SHIH; KURMAN, 2001; LUNA; DULCEY; NOGALES, 2013; KUREK; JAWORSKI; LAMARO, 2017). Microscopicamente, o PSN é uma lesão arredondada e bem circunscrita que tende a formar aglomerados, composta por células do citotrofoblasto extraviloso circundadas por uma abundante matriz extracelular hialinizada ou fibrinoide (Figura 5). Atipias nucleares podem ser observadas no PSN, o que pode sugerir malignidade, contudo, figuras mitóticas são raras ou ausentes (VAN DORPE; MOERMAN, 1996; SHIH; SEIDMAN; KURMAN, 1999; SHIH; KURMAN, 2001; KIM; CHANG; RATTS, 2005). Embora seja uma lesão bem circunscrita, em alguns casos podem ser observados pseudópodos irregulares se estendendo para o estroma adjacente (VAN DORPE; MOERMAN, 1996). O PSN marca imunohistoquimicamente para citoqueratina, fosfatase alcalina placentária

(PLAP), hPL, Mel-CAM e, focalmente para hCG e α -inibina, sendo o índice de marcação para Ki-67 levemente aumentado. Esse perfil imunológico pode ajudar no diagnóstico e a diferenciar as células dessa lesão das células decíduais, as quais não exibem expressão para essas moléculas (NAYAR et al., 1996; SHIH; SEIDMAN; KURMAN, 1999; AL-HUSSAINI; LIOE; McCLUGGAGE, 2002).

Apesar de ser uma lesão considerada benigna, acredita-se que o ETT seja uma contrapartida neoplásica do PSN por conta da íntima associação entre alguns casos dessas doenças, bem como por conta de suas características histológicas e imunohistoquímicas semelhantes. Isso pode ser corroborado por meio de uma lesão que apresenta caráter intermediário entre o PSN e o ETT, sendo denominada de “PSN atípico (Atypical Placental Site Nodule – APSN)” (SHIH; KURMAN, 2001; KAUR et al., 2015), uma entidade não reconhecida oficialmente pela OMS (McCARTHY et al., 2017). O APSN (Figura 6) possui tamanho intermediário entre o PSN e o ETT, sendo mais largo que o PSN típico, que geralmente não excede 4 mm; possui celularidade maior e as células são arranjadas de maneira mais coesa em cordões e ninhos quando comparado com o PSN; e o índice de marcação para Ki-67 é maior do que o encontrado no PSN, porém, é menor do que o do ETT (SHIH; KURMAN, 2001; KAUR et al., 2015).

Além disso, o PSN pode ser confundido com enfermidades mais graves, como o PSTT, ETT e com o carcinoma escamoso cervical invasivo, por isso, o diagnóstico diferencial deve ser realizado (SHIH; KURMAN, 2001). A diferenciação entre o PSN e o PSTT pode ser realizado por meio do arranjo característico em lâminas ou cordões, pela invasão do citotrofoblasto extraviloso no miométrio, pelo vasculotropismo e pela elevada atividade mitótica que o PSTT exhibe (CHOI; EMMADI, 2014). Além disso, o PSN exhibe marcação para PLAP e focalmente para Mel-CAM e hPL, ao passo em que o PSTT possui um padrão de marcação difuso para Mel-CAM e hPL e disperso e fraco para PLAP. PSTT possui potencial maligno, com um índice de mortalidade de 20%, o que torna de extrema importância sua distinção com o PSN, que é uma lesão benigna e que não requer terapia específica (SHIH; KURMAN, 2001). Já a distinção entre o PSN e o ETT pode ser realizada a partir da morfologia das doenças, onde o PSN é uma lesão microscópica com baixa celularidade, sem necrose associada e que possui um índice de marcação para Ki-67 < 10%. Em contraste, o ETT é uma lesão aparente, possui hiper celularidade, necrose geográfica associada e elevado índice de marcação

pra Ki-67, sendo esse > 10% (SHIH; KURMAN, 2001; LUNA; DULCEY; NOGALES, 2013).

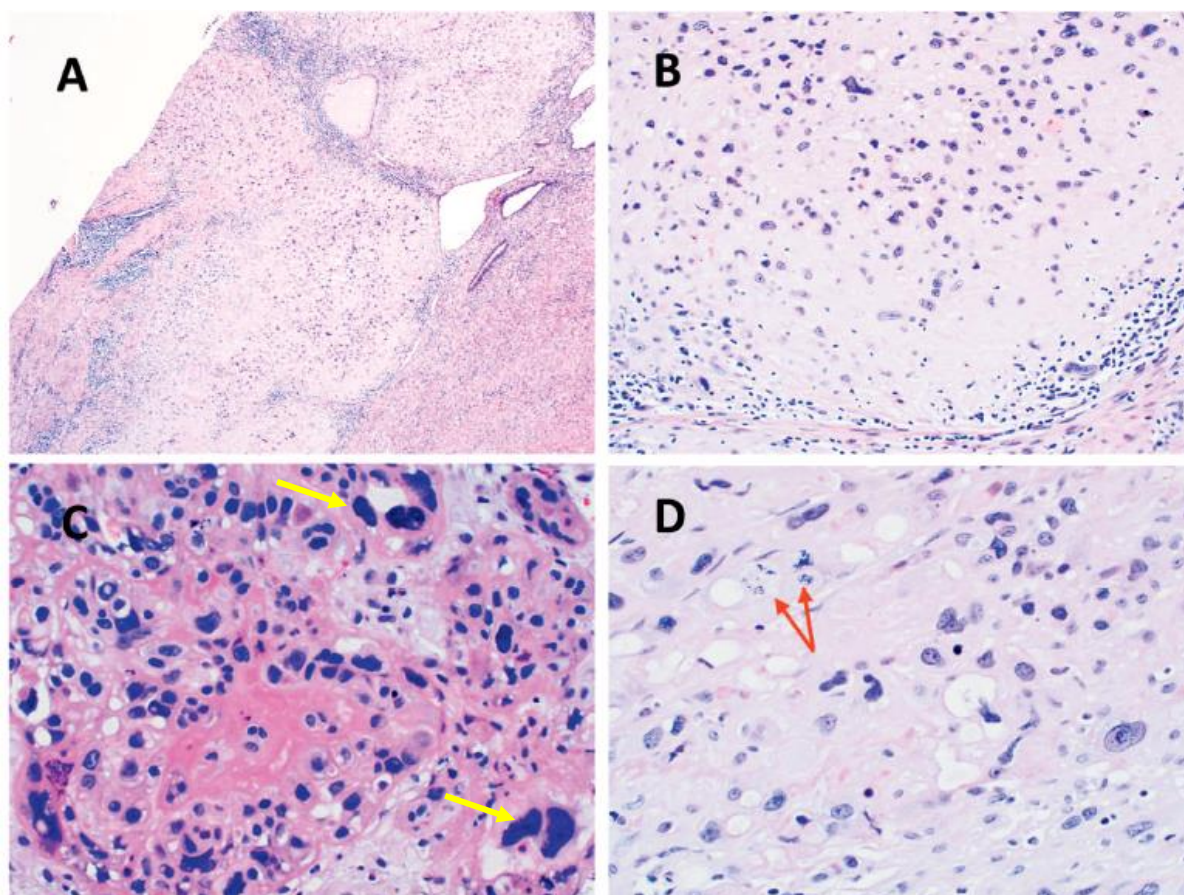


Figura 6 - Nódulo do sítio placentário atípico (APSN). Características morfológicas do APSN demonstra que ele é um precursor do ETT, incluindo o tamanho maior que 5mm (A), maior celularidade (B e C), atipia nuclear acentuada (C – setas amarelas) e figuras mitóticas (D – setas vermelhas). Fonte: HUI, 2019.

Na diferenciação entre o PSN e o carcinoma escamoso cervical invasivo, ela pode ser difícil quando o PSN está localizado na cérvix de uma mulher que possui concomitantemente uma neoplasia cervical (SHIH; SEIDMAN; KURMAN, 1999). Desse modo, a lesão bem circunscrita, abundante matriz extracelular hialinizada, baixa atividade mitótica, imunorreatividade para α -inibina, citoqueratina 18 e expressão focal ou negativa de citoqueratina de alto peso molecular favorecem o diagnóstico para PSN. Diferentemente, expressão negativa de α -inibina e citoqueratina 18 e marcação difusa para citoqueratina de alto peso molecular auxilia no diagnóstico de carcinoma escamoso cervical invasivo. Uma molécula que também pode ajudar no diagnóstico diferencial entre essas doenças é a p16, onde o citotrofoblasto extraviloso do PSN não possui expressão, diferentemente do carcinoma escamoso cervical invasivo, que apresenta forte marcação para p16 no

núcleo e no citoplasma (SHIH; KURMAN, 2001; LUNA; DULCEY; NOGALES, 2013). A proteína p16 é uma inibidora de quinase ciclina-dependente que regula o ciclo celular, impedindo sua progressão da fase G1 para a fase S, e está aumentada em diversos tipos de neoplasias (SATO et al., 2019; WONG et al., 2019). A imunorreatividade para β -hCG não é útil nesses casos, pois tanto o PSN como o carcinoma escamoso cervical invasivo exibem marcação difusa para essa molécula (SHIH; KURMAN, 2001).

Após a descoberta do PSN, terapia específica ou acompanhamento não são necessários, visto que a lesão é benigna e não persistente e é removida por completo pelo procedimento cirúrgico que possibilitou seu diagnóstico (SHIH; KURMAN, 2001; CHOI; EMMADI, 2014).

5.3 Mola hidatiforme

A Mola Hidatiforme é a DTG mais comum, correspondendo a placentas imaturas e anormais, com presença de hiperplasia variável das células trofoblásticas e edema no estroma das vilosidades, onde esse acúmulo de líquidos em seu interior leva a formação de cisternas ou lacunas, além de geralmente não possuírem vasos sanguíneos fetais (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; CUNNINGHAM et al., 2012). O Sudeste Asiático possui as maiores incidências de mola hidatiforme, correspondendo a 1,3% na Indonésia, 0,8% em Taiwan e 0,5% nas Filipinas e na China. No Japão, houve uma redução significativa na incidência, onde passou de 0,49% para 0,19%. Já a América do Norte, a Europa e a Oceania possuem as menores incidências, sendo menor que 0,18% (HUI et al., 2017). No Brasil, a incidência é de 5 a 10 vezes maior do que nos Estados Unidos e na Europa, ocorrendo 1 em cada 200 a 400 gestações (LÓPEZ et al., 2018), sendo o risco de desenvolver uma gestação molar aumentado nos extremos de idade (<15 anos e >45 anos) e em caso de gestação molar prévia (SEBIRE et al., 2002; NGAN et al., 2018).

A mola hidatiforme é dividida em duas entidades morfológicas e geneticamente distintas: a Mola Hidatiforme Parcial (MHP) e a Mola Hidatiforme Completa (MHC) (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). A MHP (Figura 7) é caracterizada pela presença de vilosidades coriônicas normais juntamente com vilosidades edemaciadas, ditas molares, devido ao acúmulo progressivo de líquido em seu estroma, com hiperplasia focal e geralmente limitada ao sinciciotrofoblasto, sendo

comum a associação da MHP com um embrião não viável, devido a várias malformações, ou com restos embrionários. Além desses aspectos, restos de vasos sanguíneos das vilosidades podem ser observados. A MHP resulta de duas possibilidades: da fertilização de um ovo haploide por dois espermatozoides também haploides ou pela fertilização de um ovo haploide por um único espermatozoide com genoma diploide de 46 cromossomos, XY. Desse modo, o cariótipo da MHP é triploide com origem materna e paterna, apresentando 69 cromossomos e um complemento cromossômico, que geralmente é 69, XXY ou 69, XXX e raramente 69 XYY (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; CUNNINGHAM et al. 2012; CANDELIER, 2016; ZUGAIB, 2016).

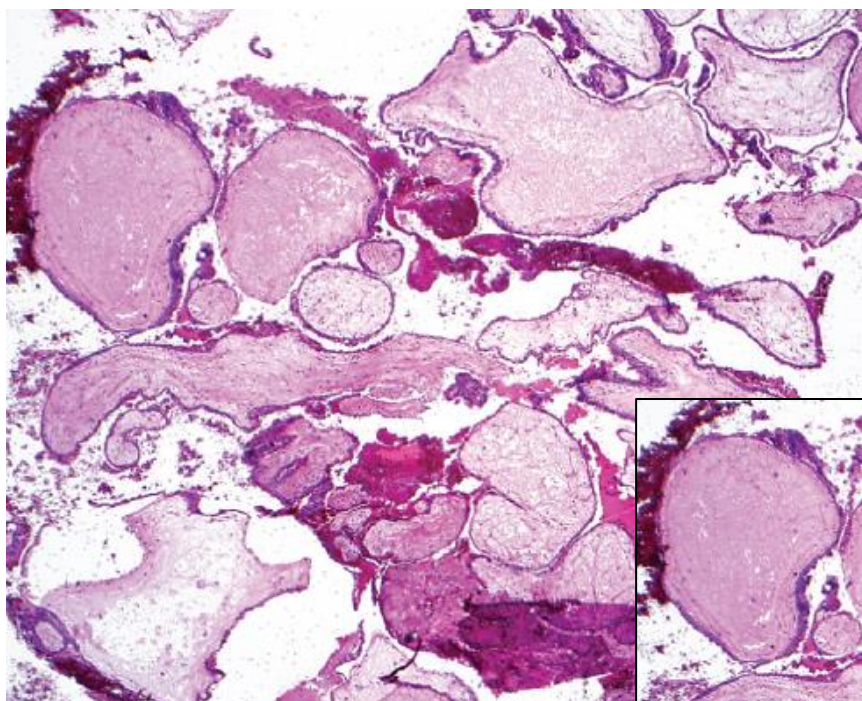


Figura 7 - Mola hidatiforme parcial. O aumento evidencia o sinciciotrofoblasto hiperplásico. Fonte: HUI et al., 2017.

Já a MHC (Figura 8) é caracterizada pela alteração de todas as vilosidades coriônicas, onde elas apresentam edema intenso, resultando na formação de cisternas ou lacunas em seu interior; ausência de capilares fetais, fato importante para o diagnóstico diferencial entre a MHP e a MHC; células trofoblásticas com hiperplasia variável e anaplasia; e ausência de feto e de suas membranas (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; CUNNINGHAM et al., 2012; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). A MHC é essencialmente de origem paterna, resultando, na maior parte dos casos, de um fenômeno denominado androgênese, onde um oócito com cromossomos ausentes ou inativados é fertilizado por um espermatozoide

haploide, o qual duplica seu material genético por partenogênese, produzindo um cariótipo diploide, 46 XX (MOEIN-VAZIRI et al., 2018). Outra possibilidade, porém, menos recorrente, é a fertilização de um oócito vazio por dois espermatozoides haploides, resultando em um cariótipo diploide, 46 XY (LURAIN, 2010; MOEIN-VAZIRI et al., 2018). Cerca de 15% dos casos de MHC evoluem para uma NTG, evidenciando um potencial maligno bem maior quando comparada a MHP, onde em menos de 5% dos casos ocorre o desenvolvimento de doença trofoblástica maligna (ZUGAIB, 2016; JONEBORG et al., 2018). Quando as vilosidades hidáticas invadem e destroem o tecido uterino, elas passam a receber a denominação de mola invasiva ou *chorioadenoma destruens* (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006), a qual será discutida na página 32.

A sintomatologia mais frequentemente associada ao quadro de mola hidatiforme é o sangramento vaginal inesperado, que pode vir junto com dor na região hipogástrica, além da eliminação de vesículas de maneira espontânea (Figura 9) (ZUGAIB, 2016). Outros sinais e sintomas associados são: a hiperêmese; anemia; aumento uterino; pré-eclâmpsia; hipertireoidismo devido a semelhança da subunidade α do hCG com a subunidade α do TSH, podendo o hipertireoidismo estar associado com edema pulmonar; cistos na teca luteína do ovário por conta da superestimulação causada pelos níveis anormais de hCG; e ausência de batimentos cardíacos fetais (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; STEVENS et al., 2015; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Esses sinais e sintomas, a realização do exame físico, a detecção dos níveis de hCG e a ultrassonografia são meios para chegar ao diagnóstico de gestação molar (LURAIN, 2010).

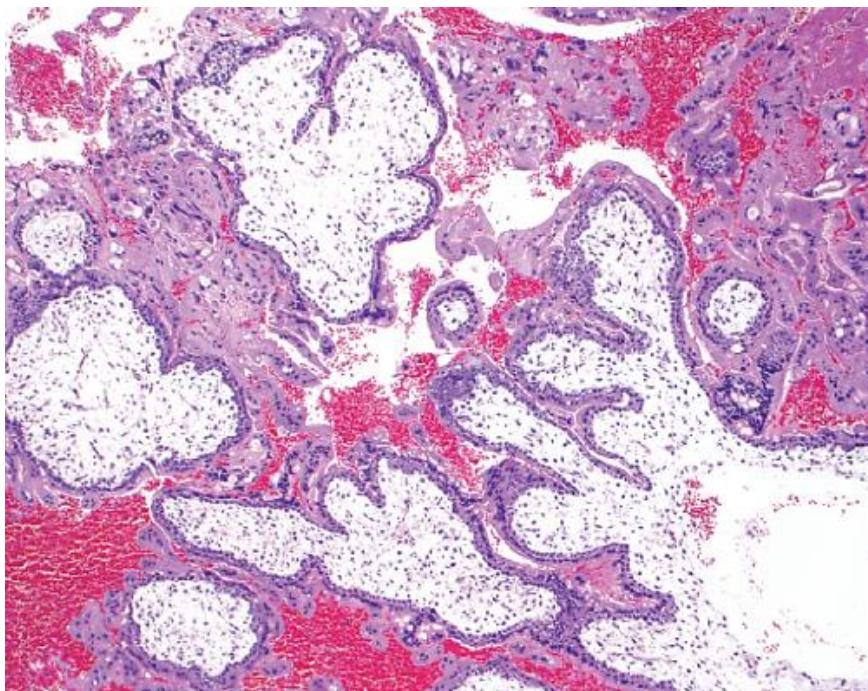


Figura 8 - Mola hidatiforme completa. Fonte: HUI et al. 2017.

Ao passo em que o diagnóstico dessa doença está sendo realizado de maneira cada vez mais precoce devido a disseminação e ao avanço da ultrassonografia (ZUGAIB, 2016) e de testes cada vez mais sensíveis para detecção do hCG (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009a), a diferenciação histopatológica de suas formas acaba se tornando mais desafiadora pelo mesmo motivo (PIRES et al., 2018). Com isso, a utilização de outras técnicas, como a marcação para o inibidor de quinase ciclina-dependente p57, pode ajudar nesse processo de distinção. O p57 é um gene paternalmente impresso e maternalmente expresso, portanto, vai estar ausente nos casos de MHC, onde o genoma materno é ausente, e possui uma forte expressão nuclear nos casos de MHP, especificamente nas células do estroma viloso e no citotrofoblasto viloso (HELLER, 2018). Outra maneira de realizar a distinção entre os tipos de molas hidatiformes é por meio da expressão do proteoglicano versicam, o qual está relacionado com diversas funções celulares, como diferenciação, crescimento, migração, invasão e metástase em diferentes tipos de câncer. Na MHP, o versicam exibe um intenso padrão de marcação nas células trofoblásticas hiperplásicas (citotrofoblasto viloso e sinciotrofoblasto), ao passo em que a MHC apresenta uma marcação mais acentuada no sinciotrofoblasto hiperplásico. Em situações malignas de molas invasivas, o versicam não se encontra presente nas vilosidades molares (PIRES et al., 2018).



Figura 9 - Vesículas na mola hidatiforme completa. Fonte: MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017.

Após o estabelecimento do diagnóstico, para o tratamento da mola hidatiforme, a aspiração a vácuo e a curetagem são os métodos de escolha para o esvaziamento molar, independentemente do tamanho uterino, principalmente para pacientes que desejam manter a fertilidade (LURAIN, 2010; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). A histerectomia é uma alternativa em caso de mulheres que não querem mais ter filhos e elimina o risco de invasão miometrial local como causa de doença persistente, além de diminuir a necessidade de quimioterapia. A indução do trabalho de parto e a histerotomia não são métodos recomendados para a evacuação molar, pois aumentam a morbidade materna, além de aumentarem também as chances de desenvolvimento de NTG pós-molar, caso que requer quimioterapia (LURAIN, 2010).

Em relação a quimioterapia profilática realizada após o esvaziamento molar, ela tem o objetivo de reduzir as chances de malignização (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017) e está associada com uma diminuição de 3%-8% do desenvolvimento de NTG pós-molar, sendo realizada por meio da administração de Metotrexato ou de Actinomicina-D imediatamente após o procedimento de evacuação molar (NGAN et al., 2018).

O acompanhamento após o esvaziamento molar é importante para detectar o desenvolvimento de NTG e é realizado por meio da mensuração dos níveis de hCG, pois sua estabilização ou aumento podem ser indicativos de malignização. Desse modo, a dosagem de hCG no soro materno deve ser realizada a cada semana, onde

após 3 dosagens consecutivas normais, com níveis <5 mIU/mL, ela deve ser realizada novamente em 15 dias e depois mensalmente até completar 1 ano. Após esse período, as mulheres são liberadas para engravidar (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017; NGAN et al., 2018; PIRES et al., 2018) e, após o primeiro resultado normal de hCG, o uso de contraceptivos é recomendado durante 6 meses (LURAIN, 2010).

6. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL I – ASPECTOS GERAIS

As NTGs são um grupo de tumores raros e malignos, englobando doenças que são originadas a partir do desenvolvimento e proliferação anormais das vilosidades coriônicas e do citotrofoblasto extraviloso e que possuem diferentes níveis de proliferação, invasão e disseminação. As lesões que pertencem a essa classificação são divididas histopatologicamente em Mola Invasiva, Coriocarcinoma, PSTT e ETT (JIANG et al, 2018; BRAGA et al., 2019).

6.1 Mola invasiva

Conhecida também como *chorioadenoma destruens*, na Mola Invasiva, vilosidades coriônicas hidrópicas, com proliferação do citotrofoblasto viloso e do sinciciotrofoblasto, invadem o miométrio, podendo atingir ou não os vasos sanguíneos uterinos (Figura 10) (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; CHAUHAN et al., 2018). Embora seja comum essa doença ser confinada ao útero, em casos raros ela pode atravessar o miométrio, perfurar o abdome e promover metástases (AMINIMOGHADDAM; MAGHSOUDNIA, 2017) em locais como vagina, vulva, ligamento largo, pulmões, intestino, baço, rim, bexiga urinária, medula espinhal e cérebro (AMINIMOGHADDAM; MAGHSOUDNIA, 2017; CHAUHAN et al., 2018). A presença de vilosidades coriônicas é fundamental para o diagnóstico diferencial entre a Mola Invasiva e o Coriocarcinoma, onde esse último não possui essas estruturas (BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006; NAIR; AL-KHAWARI, 2014). Também é fundamental realizar a diferenciação entre a Mola Invasiva, que é uma condição maligna, e casos de placenta increta ou percreta, onde nesses dois últimos casos acontece a invasão exagerada da placenta nas camadas mais profundas, porém, as vilosidades não são hidrópicas e o nível de proliferação das células trofoblásticas não é o mesmo que o encontrado nas molas (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; SILVER; BARBOUR, 2015).

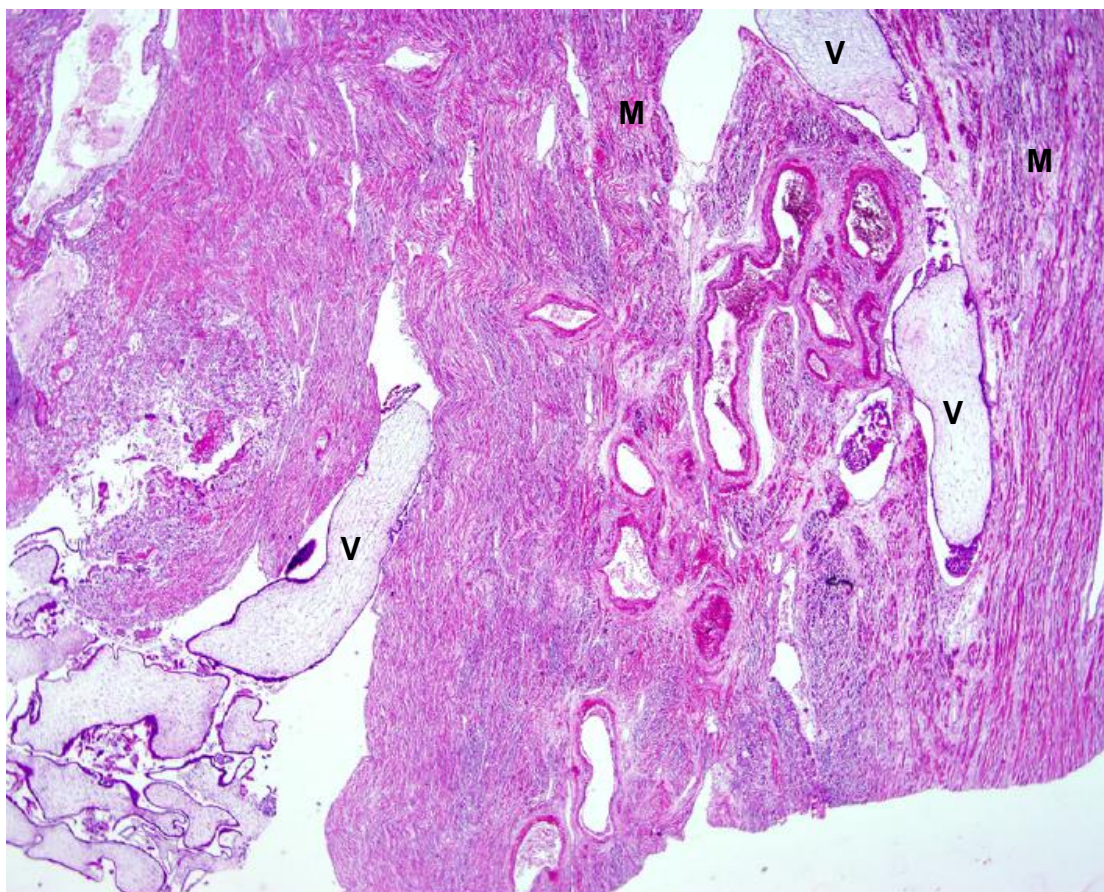


Figura 10 - Mola Invasiva. Vilosidades hidrópicas (V) invadindo o miométrio (M). Fonte: AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016.

Caracterizada por ser uma NTG localmente invasiva, a Mola Invasiva apresenta grandes chances de recuperação por ser sensível a quimioterapia, onde a taxa de cura em pacientes de baixo risco é de quase 100% e em pacientes de alto risco é de 90% (AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016; AMINIMOGHADDAM; MAGHSOUDNIA, 2017; CHAUHAN et al., 2018). A Mola Invasiva ocorre na maioria dos casos em mulheres em idade reprodutiva, apesar de já ter sido reportada na fase da perimenopausa (AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016), que é quando a mulher apresenta sinais e sintomas de perda da função ovariana (MELO et al., 2017). A Mola Invasiva pode se desenvolver após uma gestação molar, o que é observado de forma prevalente, no entanto, de modo mais raro, ela pode surgir também após gestações a termo ou abortos (SOPER; MUTCH; SCHINK, 2004; AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016) e o risco de desenvolver essa doença aumenta com a idade (>40 anos), assim como possuir história prévia de DTG (CHAUHAN et al., 2018). Há escassez de estudos que mostrem a incidência dessa doença no Brasil.

A sintomatologia típica da Mola Invasiva acontece na maior parte dos casos após evacuação molar, sendo o tempo entre uma gravidez molar prévia e o diagnóstico de Mola Invasiva geralmente menor que 6 meses, e inclui sangramento vaginal anormal, níveis elevados de hCG na urina ou no soro e útero mais largo que o normal (NAIR; AL-KHAWARI, 2014; AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016), onde esse crescimento uterino pode levar a complicações sérias como perfuração uterina com hemoperitônio, dor na região abdominal, sangramento incontrolável e choque (AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016).

O diagnóstico dessa doença é realizado por meio dos níveis persistentemente elevados de hCG após uma gravidez molar, evacuação uterina ou achados anormais ultrassonográficos (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; FROELING; SECKL, 2014; AKYOL; ŞİMŞEK; ÜÇER, 2016). Análise histopatológica raramente é utilizada, visto que a histerectomia ocorre com menos frequência desde que a quimioterapia se tornou um tratamento eficaz em casos de NTG como a Mola Invasiva (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011). A quimioterapia é utilizada de acordo com o estadiamento de cada paciente (AMINIMOGHADDAM; MAGHSOUDNIA, 2017) e será retratada mais adiante.

6.2 Coriocarcinoma

Coriocarcinomas são tumores malignos raros formados por células trofoblásticas e que possuem alto potencial invasivo e grande capacidade de formar metástases. Embora não se saiba o que provoca o desenvolvimento desse tumor, acredita-se que células trofoblásticas remanescentes sofrem alterações malignas após longos períodos de latência (GUO et al., 2018). Essa neoplasia acomete com maior frequência mulheres em idade reprodutiva (HUI, 2019), podendo surgir após qualquer gestação, onde 50% dos casos se desenvolvem após gestação molar, 25% após gravidez a termo e 25% após outros tipos de gestação (LURAIN, 2010). A incidência de coriocarcinoma na Europa e na América do Norte é de 1 em 40000 gestações e de 1 em 40 molas hidatiformes; no Sudeste Asiático e no Japão, a incidência de coriocarcinoma é de 9,2 e 3,3 por 40000 gestações, respectivamente. MHC prévia, idade materna avançada, uso prolongado de contraceptivo oral, mulheres asiáticas e grupo sanguíneo tipo A representam fatores de risco para essa

doença (LURAIN, 2010). Há escassez de estudos epidemiológicos que tragam a incidência dessa doença no Brasil.

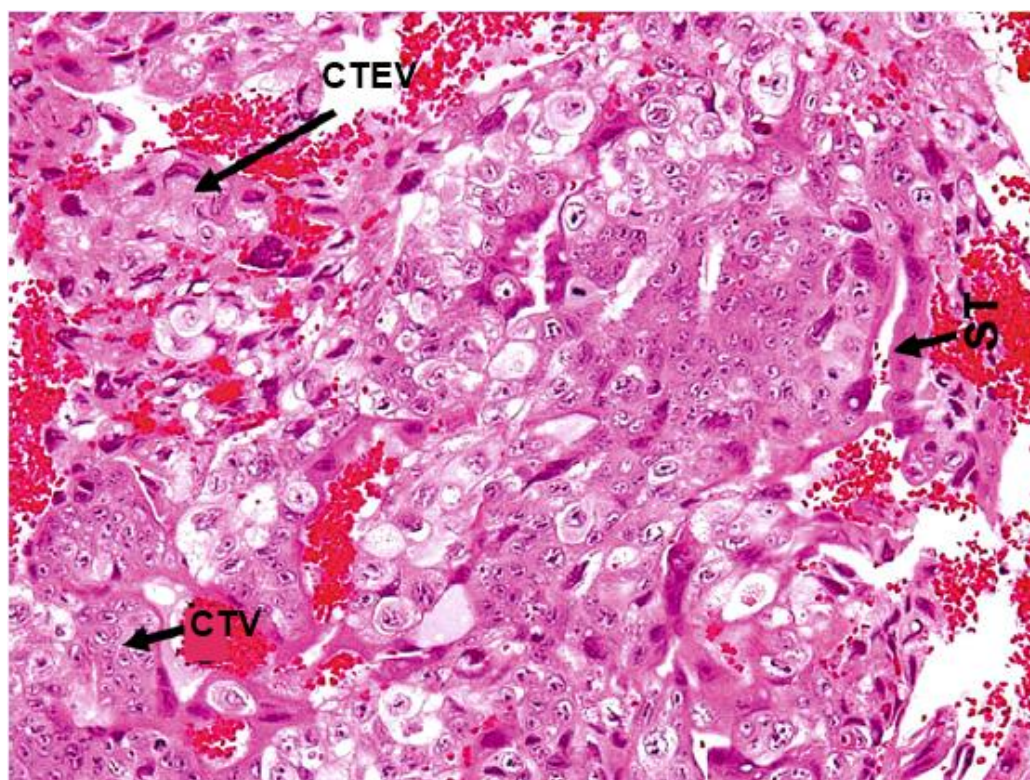


Figura 11 - Coriocarcinoma. C Dimorfismo no coriocarcinoma, onde citotrofbastos extravilosos e/ou citotrofbastos se alternam com cordões formados por sinciotrofblasto. Fonte: SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

O coriocarcinoma pode ser classificado em subtipos: gestacional, quando se desenvolve a partir de qualquer evento relacionado a gestação; não gestacional, quando essa neoplasia se forma a partir de células germinativas ou somáticas, não tendo relação com gestações prévias (SAVAGE et al., 2017); e intraplacentário, que é definido como a presença do coriocarcinoma na placenta, sendo extremamente raro e geralmente encontrado em placentas de 3º trimestre, e está correlacionado com o desenvolvimento de metástases tanto na mãe quanto no neonato (LIU; GUO, 2006; HELLER, 2018). Com exceção de casos em que as pacientes são sexualmente imaturas ou nunca tiveram relação sexual, a diferenciação entre esses subtipos é realizada essencialmente por genotipagem, visto que não existem alterações estruturais e imunohistoquímicas entre o coriocarcinoma gestacional e não gestacional (MANGLA et al., 2017; SAVAGE et al., 2017). No caso do coriocarcinoma gestacional, a presença do cromossomo complementar paterno é o que caracteriza a lesão. Em casos em que essa lesão surge de uma MHC, somente o material genético paterno vai estar presente. No coriocarcinoma intraplacentário, vai haver a presença

dos cromossomos complementares maternos e paternos, ou seja, a lesão é geneticamente biparental. Já no coriocarcinoma não gestacional, o material genético do tumor é correspondente com o da paciente (SAVAGE et al., 2017). O coriocarcinoma não gestacional possui um pior prognóstico e possui menos quimiossensibilidade quando comparado com o coriocarcinoma gestacional (STOCKTON et al., 2018).

Histologicamente, o coriocarcinoma é caracterizado pela invasão do miométrio por uma mistura de células trofoblásticas monucleadas, como citotrofoblastos extravilosos e/ou citotrofoblastos vilosos, que alternam com cordões formados por sinciciotrofoblasto, onde há ausência de vilosidade coriônica (Figura 11), com exceção do coriocarcinoma intraplacentário, e o pleomorfismo, atipia nuclear e rápida atividade mitótica sempre estão presentes (Figura 12) (MAO et al., 2007; SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; HUI, 2019; WANG et al., 2019). Além disso, presença de nódulos, acompanhados de áreas com hemorragia, necrose e infecção ao redor de locais com proliferação de células trofoblásticas e de invasão de vasos sanguíneos também podem ser observados (GUO et al., 2018).

Antigamente, acreditava-se que o coriocarcinoma era formado somente por citotrofoblasto viloso e sinciciotrofoblasto. No entanto, foi demonstrado que essa neoplasia expressava positivamente os marcadores de citotrofoblasto extraviloso Mel-CAM (CD146), MUC-4 e HLA-G (MAO et al., 2007), evidenciando que o coriocarcinoma possui em sua composição diferentes níveis de diferenciação de células trofoblásticas. Ainda, esses tumores são fortemente positivos para hCG, que é um marcador de sinciciotrofoblasto, exibem positividade para citoqueratina AE1/AE3, que é um marcador de células trofoblásticas, e possuem um alto índice de marcação para Ki-67 (DAYA; SABET, 1991; HUI, 2019).

Além da distinção entre os subtipos de coriocarcinoma, a diferenciação entre essa neoplasia e outras doenças deve ser realizada, como a mola hidatiforme, PSTT e ETT (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011), visto que o prognóstico e o tratamento dessas doenças são divergentes. Como falado anteriormente, o coriocarcinoma não possui vilosidades coriônicas em sua composição, já a mola hidatiforme as possui (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011). Diferentemente do coriocarcinoma, o ETT é composto por células que se agregam em ninhos e cordões e esse tumor não é associado a hemorragia acentuada como ocorre no coriocarcinoma. O padrão de imunolocalização do hCG está distribuído de forma aleatória em pequenos

aglomerados de células no ETT. Já no coriocarcinoma, existe um padrão de marcação dimórfico, com citotrofoblasto viloso e extraviloso negativo para hCG alternado com a marcação positiva do sinciciotrofoblasto para o hCG. No que diz respeito ao PSTT, a população de células trofoblásticas é predominantemente monomórfica, sem o dimorfismo encontrado no coriocarcinoma. O PSTT é difusamente positivo para hPL e focalmente positivo para hCG, sendo esse padrão o inverso do que é observado no coriocarcinoma. Ainda, o índice de marcação para Ki-67 do coriocarcinoma é muito maior do que é observado no PSTT, sendo 69% e 14% respectivamente (SHIH; KURMAN, 2001).

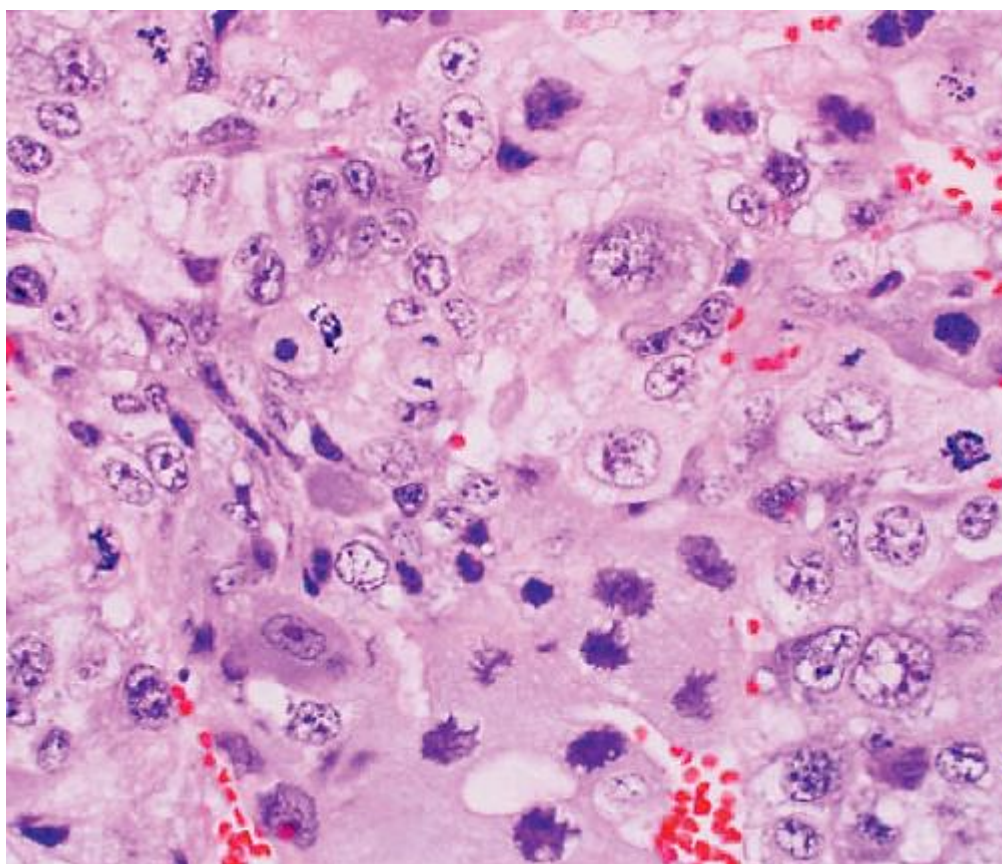


Figura 12 - Atipia citológica no coriocarcinoma. Fonte HUI et al., 2017.

Em relação aos sinais e sintomas, sangramento uterino anormal (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; HUI, 2019) e níveis elevados de hCG são aspectos comuns em pacientes acometidas por essa doença (HUI, 2019). O aparecimento de sintomas correlacionados com metástases, como hemorragias extrauterinas, é em alguns casos o primeiro sinal da presença do coriocarcinoma (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011), sendo o pulmão, vagina, pélvis, cérebro, fígado, rins, intestinos e baço os sítios mais comumente afetados pela formação de tumores secundários (LURAIN, 2010).

O diagnóstico de coriocarcinoma após uma gestação molar leva em média 13 meses após a evacuação; depois de uma gravidez a termo, leva cerca de 3 meses após o parto (HUI, 2019) e pode ser realizado por meio da dosagem seriada do hCG da paciente (MONTENEGRO; REZENDE-FILHO, 2017). O tratamento do coriocarcinoma geralmente é realizado com múltiplos agentes quimioterápicos, visto que esse tumor é pouco responsivo a terapia com um único agente (GUO et al., 2018) e será discutido a seguir.

6.3 Tumor trofoblástico do sítio placentário – PSTT

Inicialmente denominado de “pseudotumor trofoblástico” pela ideia de que seguiria um curso clínico benigno, o PSTT é um tipo raro de neoplasia que se desenvolve a partir do citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação, assim como o EPS, (CHOI et al., 2016; GADUCCI et al., 2019) e possui o maior índice de mortalidade dentre as DTGs, mesmo ocorrendo somente em cerca de 0,25% dos casos (BROWN et al., 2017). Possuindo uma incidência de 0,6 a 1,1 por 1000 gestações na Europa e na América do Norte, 2 por 1000 gestações no Japão e 1 por 160 gestações na Índia e no Oriente Médio, torna-se evidente que sua ocorrência varia conforme a região geográfica considerada (GARI, 2015). O PSTT origina-se a partir de qualquer gestação, surgindo na maior parte dos casos em mulheres em idade reprodutiva, onde o intervalo de tempo entre uma gravidez e o aparecimento desse tumor varia entre 3 a 36 meses (GADUCCI et al., 2019). Antecedente de MHC e aborto é observado em 16% e 13% dos casos de PSTT, respectivamente (HUI, 2019). Há carência de estudos que mostrem dados epidemiológicos relacionados a população brasileira.

Em sua histologia, o PSTT é composto por citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação, onde essa população de células é essencialmente monomórfica. O citotrofoblasto extraviloso do PSTT possui diferentes níveis de atipia nuclear e costumam formar agregados confluentes, mas, que na periferia do tumor, essas células invadem individualmente ou formando cordões, causando a separação característica das fibras musculares (Figura 13). Esses tumores são associados com um abundante material fibrinoide e com a presença mínima de necrose e inflamação, apesar da invasão vascular proeminente (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2016). Na maior parte dos casos, o PSTT

não é ligado com a existência de vilosidade coriônica (SHIH; KURMAN, 2001). Essa neoplasia exibe um padrão difuso de imunorreatividade para citoqueratina AE1/AE3 e 18, α -inibina, Mel-CAM, hPL, HLA-G, MUC-4, CD10 e E-caderina (SHIH; KURMAN, 2001; JORGE; HUI, 2008; SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011); hCG e PLAP são focalmente positivos nesses tumores (SHIH; KURMAN, 2001).

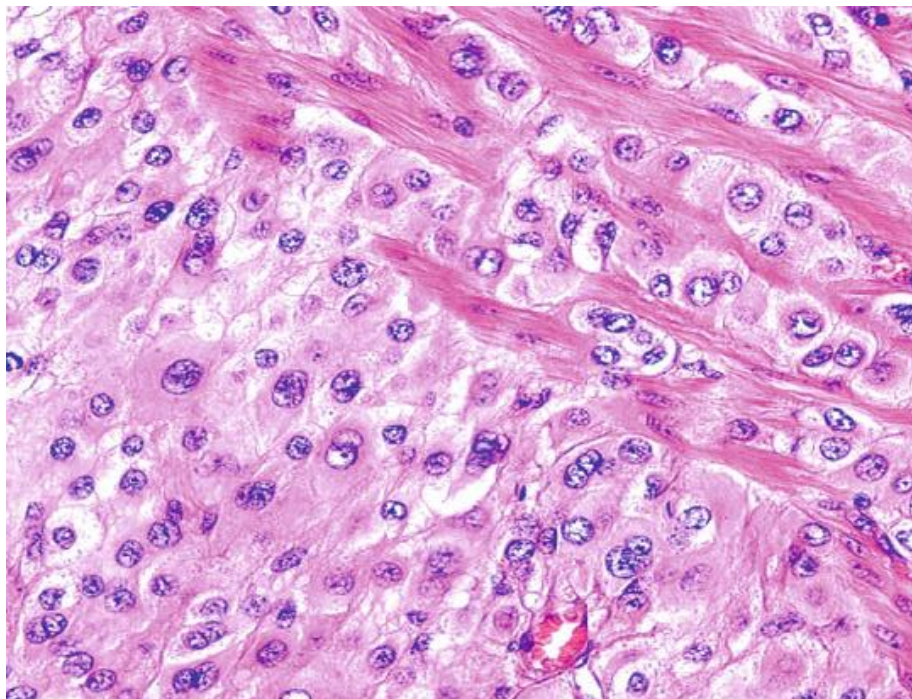


Figura 13 - Tumor trofoblástico do sítio placentário. PSTT é composto por massas confluentes de citotrofbastos extravilosos, que caracteristicamente separam os feixes musculares enquanto invadem o miométrio. Fonte: SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

O diagnóstico diferencial entre o PSTT e outras doenças é essencial devido seu comportamento biológico único e sua relativa insensibilidade a quimioterapia, quando comparado com outras DTGs (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Dentre as doenças que necessitam fazer essa distinção estão o EPS, PSN, coriocarcinoma, ETT e tumor epitelióide do músculo liso (SHIH; KURMAN, 2001). As divergências entre essa doença e o EPS e PSN foram discutidas nas seções Sítio placentário exagerado e Nódulo do sítio placentário, respectivamente. O diagnóstico diferencial entre o PSTT e o coriocarcinoma foi descrito no tópico Coriocarcinoma. Sobre o ETT, que possui um padrão de crescimento nodular e a borda entre o tumor e o miométrio é expansível, o PSTT, diferentemente, exibe uma borda tumoral infiltrativa no miométrio, que se insinua entre as fibras musculares (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; HUI, 2019). As células do ETT são menores que as encontradas no PSTT e tendem a crescer em cordões e ninhos, um padrão que não é visto no PSTT.

O ETT está associado com extensa necrose, calcificação distrófica e material eosinofílico fibrilar. O PSTT possui abundante material fibrinoide de característica mais homogênea. No ETT, os vasos sanguíneos são rodeados por células tumorais, mas a invasão vascular não é uma característica desse tumor. Ao contrário, no PSTT, a invasão vascular é extensa, onde as células tumorais e o material fibrinoide substituem as paredes dos vasos sanguíneos (Figura 14) (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011). No PSTT, é possível observar um padrão de marcação difuso para hPL e Mel-CAM. O ETT é negativo ou focalmente positivo para esses marcadores. PSTT é negativo para p63, ao passo em que o ETT é fortemente positivo (HUI, 2019). Sobre a distinção entre o PSTT e o tumor epitelióide do músculo liso, ela pode ser dificultada por conta da invasão miometrial exacerbada provocada pelo PSTT. Por isso, invasão vascular com deposição de material fibrinoide são características encontradas no PSTT, que não são encontradas em tumores epitelióides do músculo liso. Além disso, positividade para hPL, α -inibina e citoqueratina 18 e negatividade para marcadores de músculo liso, como desmina, confirmam o diagnóstico de PSTT (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011).

Com relação a sintomatologia, o sangramento vaginal anormal é o mais comumente apresentado pelas pacientes acometidas por esse tumor, podendo também ocorrer amenorreia e síndrome nefrótica, e raramente, policitemia ou virilização. Os níveis de β -hCG produzidos por esse tumor são muito menores quando comparados com outras neoplasias trofoblásticas, como o coriocarcinoma (GARI, 2015; GADUCCI et al., 2019), e esse tumor pode permanecer confinado ao útero por longos períodos de tempo (HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2016). Dor nas costas, dor de cabeça, tontura e tosse podem estar presentes como indicação da existência de metástases, sendo o pulmão o sítio mais comum para a formação de tumores secundários, mas também há a possibilidade de ocorrer o envolvimento da vagina, ovário, peritônio, pâncreas, fígado, baço, medula espinhal e cérebro (GADUCCI et al., 2019). O PSTT possui propensão para formação de metástase nos linfonodos (LURAIN, 2010).

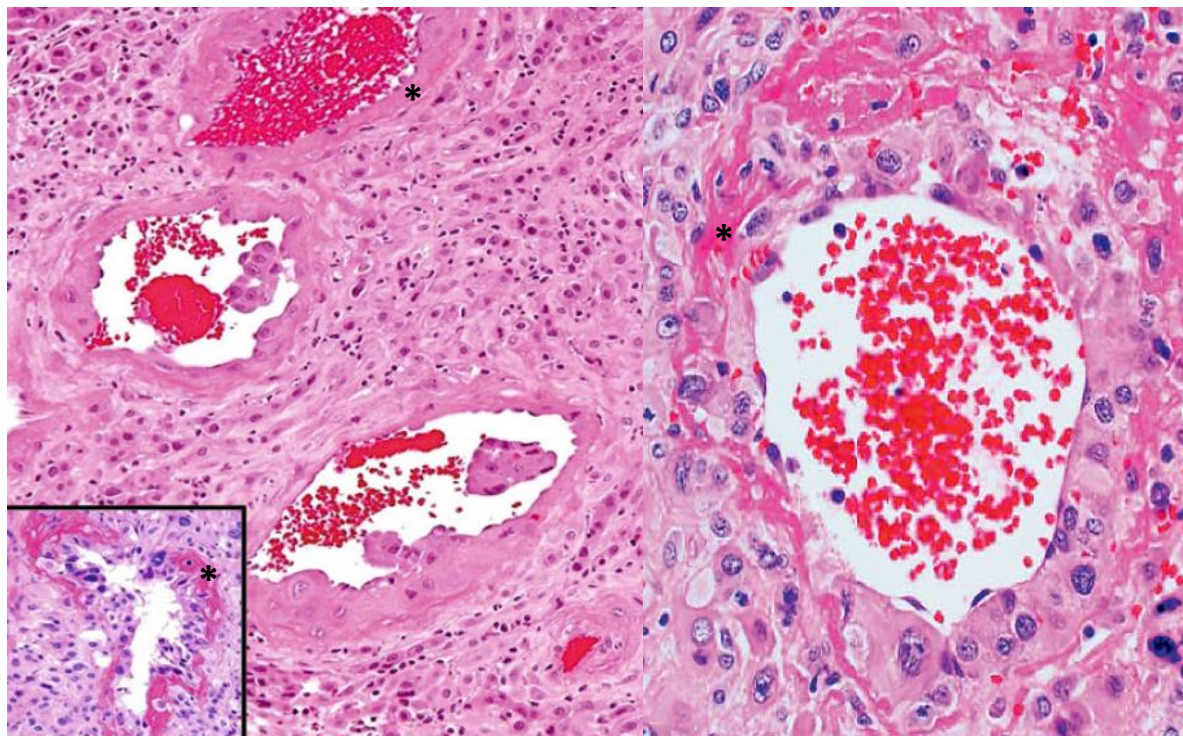


Figura 14 - Invasão vascular do citotrofoblasto extraviloso no PSTT. A parede de alguns vasos foi substituída por fibrina (*). Fonte: SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; HUI et al., 2017.

Além do uso dos marcadores típicos do PSTT, o diagnóstico para essa neoplasia pode ser feito por meio da presença de β -hCG livre (>35%), que é produzido por esse tumor e que na urina se encontra na forma do fragmento β -core, associado com níveis imunohistoquímicos elevados de hPL (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Ultrassom, Raio-X, tomografia computadorizada, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) podem ser úteis para o diagnóstico e o estadiamento da doença (GADUCCI et al., 2019). O tratamento do PSTT será discutido mais adiante.

6.4 Tumor trofoblástico epitelioide – ETT

O ETT é um tipo extremamente raro de NTG, sendo descrito primeiramente em 1989 por Mazur, onde recebeu a denominação de coriocarcinoma atípico. Em 1998, Shih e Mazur mudaram essa nomenclatura para ETT, pois visualizaram que esse tumor era composto por citotrofoblastos extravilosos do tipo coriônico (KESER et al., 2015). Podendo surgir de qualquer evento relacionado a gestação, como aborto (51%), gravidez molar (33%), gestações a termo (9%) e gravidez ectópica (4%), o tempo relacionado a um antecedente gestacional e o diagnóstico do ETT varia entre

1 a 18 anos, com uma média de 6,2 anos (KESER et al., 2015; HSIUE et al., 2017). Com uma incidência difícil de quantificar devido sua raridade, um estudo de 20 anos realizado por Eysbouts e colaboradores reportou uma incidência de 0,1 casos de ETT por 100000 gestações (FRIJSTEIN et al., 2019). Esses tumores se desenvolvem comumente em pacientes em idade reprodutiva, entre 15 e 48 anos, mas casos raros observados em pacientes após a menopausa também foram reportados (KESER et al., 2015; LEI et al., 2018). Essa neoplasia tem o segmento uterino inferior e a cérvix como o local preferencial para formar lesões (50%), seguido do corpo uterino (30%) (LEI et al., 2018). Metástases podem ser vistas em 25% dos casos de ETT, onde esses tumores secundários foram formados em locais como o ligamento largo do útero, tubas uterinas, ovário, pulmão, cérebro, coluna vertebral, amígdalas e linfonodos pélvicos (KESER et al., 2015; HSIUE et al., 2017; LEI et al., 2018). Não há estudos epidemiológicos no Brasil sobre esse tumor.

Macroscopicamente, o ETT é caracterizado pela presença de nódulos solitários que invadem profundamente o colo uterino ou o miométrio, onde o tamanho desses nódulos varia de 0,5 a 4 cm e apresenta quantidade variada de hemorragia e necrose. Em sua histologia, é possível verificar que essa neoplasia é formada por nódulos em sua maioria bem circunscritos, podendo haver áreas infiltrativas focais na periferia. A população de células que formam esses tumores é essencialmente monomórfica, disposta em ninhos, cordões e massas de células (Figura 15) unidas por um material hialino composto por colágeno tipo IV e fibronectina do tipo adulto e oncofetal. Calcificações e necrose geográfica (Figura 16) também pode ser visualizada no ETT, que é quando áreas extensas de necrose envolvem ilhas de células tumorais e formam um padrão geográfico (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011). O ETT exibe um padrão de expressão difusa para citoqueratina (AE1/AE3 e 18), antígeno de membrana epitelial e p63, sendo também positivo para α -inibina. Essa neoplasia é focalmente positiva para hPL, hCG e Mel-CAM (KESER et al., 2015). Existem casos onde o ETT pode se apresentar como uma lesão mista contendo PSTT e/ou coriocarcinoma. Acredita-se que esse tipo de lesão pode acontecer devido anormalidades na diferenciação das células trofoblásticas, onde células citotrofoblásticas malignas se diferenciam em citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação para formar o PSTT e em citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico para forma o ETT ou permanecem relativamente indiferenciadas para dar origem ao coriocarcinoma (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011).

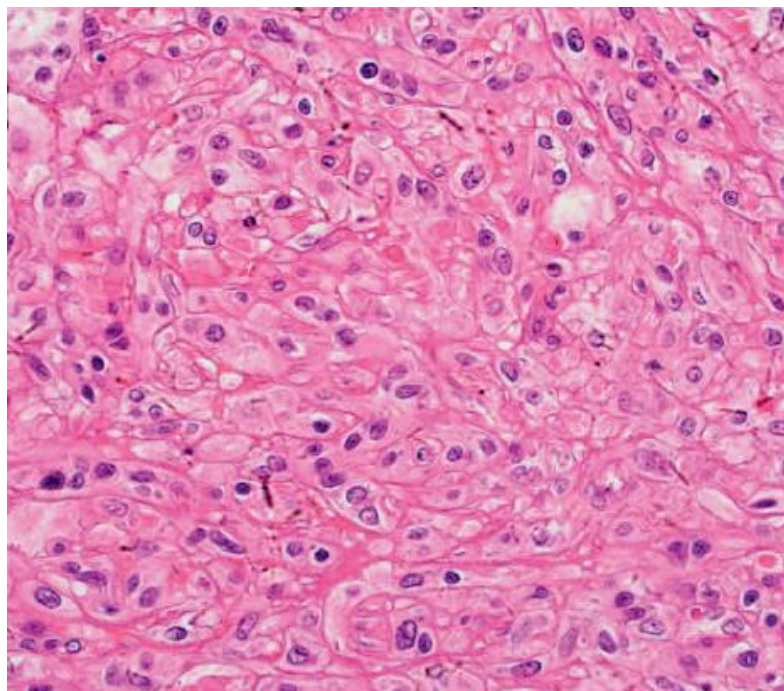


Figura 15 - Arranjo típico do citotrofoblasto extraviloso no ETT. As células se organizam em ninhos coesos formados por uma população monomórfica conectada por material hialino. Fonte: HUI et al., 2017.

O diagnóstico diferencial dessa neoplasia inclui o PSTT, PSN, coriocarcinoma, tumor do músculo liso e carcinoma de células escamosas queratinizante do colo do útero. A distinção entre o ETT e o carcinoma de células escamosas queratinizante do colo do útero é difícil devido a tendência do ETT em crescer no segmento inferior do útero e na cérvix uterina (SHIH; KURMAN, 2001). O material hialino depositado pelo ETT e a necrose geográfica presente nessa neoplasia podem simular queratina que é encontrada no carcinoma de células escamosas queratinizante do colo do útero (OHYA et al., 2017). Com isso, o uso de marcadores pode ser útil nessa diferenciação, visto que ambos seguem caminhos terapêuticos diferentes (MCGREGOR et al., 2018). ETT é positivo para α -inibina e citoqueratina 18, ao passo em que o carcinoma de células escamosas do colo do útero é negativo para esses marcadores. O índice de marcação para Ki-67 do ETT é geralmente baixo, em torno de 10%. Já o índice de marcação para Ki-67 do carcinoma de células escamosas do colo do útero é 5 vezes maior que o encontrado no ETT. A ausência de marcadores musculares, como desmina, e a positividade para α -inibina e citoqueratina 18 são características favoráveis para o diagnóstico de ETT sobre o tumor de músculo liso (SHIH; KURMAN, 2001). As diferenças entre o PSN e o ETT foram discutidas na seção Nódulo do Sítio

Placentário. O diagnóstico diferencial entre o PSTT e coriocarcinoma versus o ETT foi discutido na seção Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário e Coriocarcinoma.

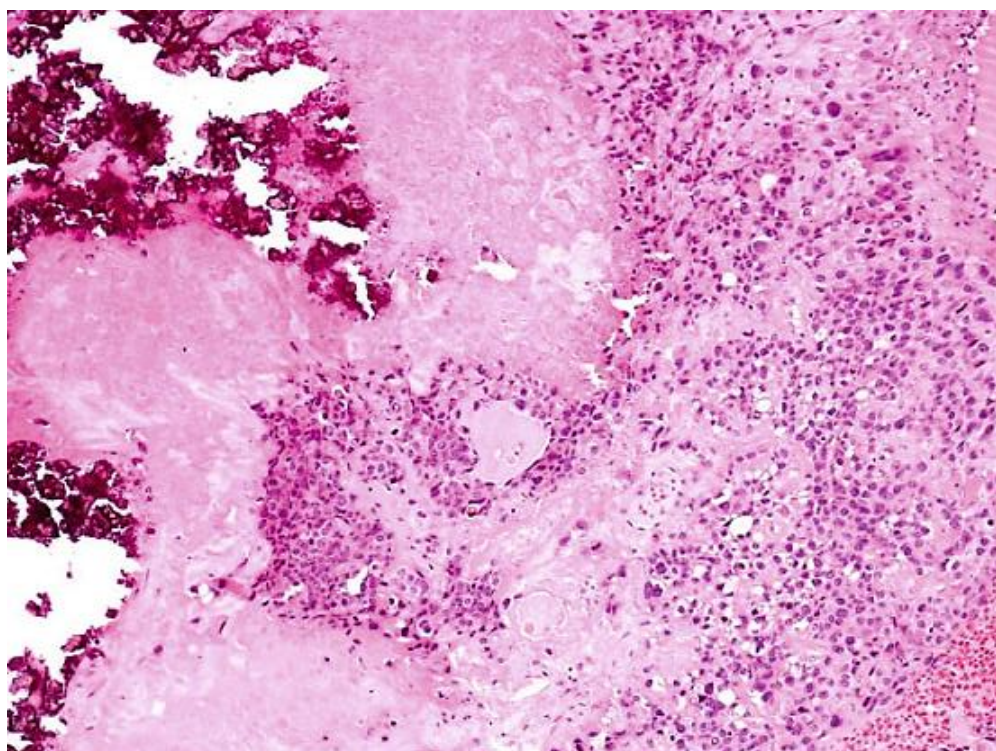


Figura 16 - Extensa calcificação e necrose geográfica como característica do ETT. Fonte SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

Como o ETT normalmente se apresenta como um tumor uterino isolado, sangramento vaginal anormal pode ser observado, sendo esse o sintoma mais frequente. Aumento moderado dos níveis de β -hCG é visto em 80-90% das pacientes (HSIUE et al., 2017). Amenorreia, dor e inchaço abdominal, dispneia e hemoptise também podem estar presentes (LEI et al., 2018).

A raridade do ETT faz com que o conhecimento sobre o manejo correto, desfecho a longo prazo e os fatores prognósticos seja limitado (FRIJSTEIN et al., 2019). Exames de imagem, como a tomografia computadorizada, RM, e PET/CT, podem ajudar no diagnóstico dessa neoplasia (LEI et al., 2018). Exame morfológico da lesão também é útil para chegar a um desfecho (KESER et al, 2015). Seu comportamento biológico e o tratamento ainda não são bem estabelecidos, no entanto, é similar a terapia para o PSTT (SOBECKI-RAUSCH et al., 2018). Tanto o ETT quanto o PSTT são quimiorresistentes (LU; ZHANG; LIANG, 2015). Mais sobre o diagnóstico e terapia das NTGs será discutido a seguir. O Quadro 1 traz um resumo das características morfológicas das NTGs.

Quadro 1 - Principais características das NTGs.

Características	Coriocarcinoma	PSTT	ETT
População celular	Dimorfismo, com sinciciotrofoblasto alternando com citotrofoblasto viloso e extraviloso	Monomórfico, citotrofoblasto extraviloso do sítio de implantação	Monomórfico, citotrofoblasto extraviloso do tipo coriônico
Padrão de crescimento	Massa circunscrita com necrose/hemorragia central	Folhas confluentes, massas ou células isoladas infiltradas	Ninhos ou cordões de células epitelioides ou massas sólidas
Necrose celular	Extensa	Usualmente ausente	Extensa
Calcificação	Ausente	Ausente	Usualmente presente
Invasão vascular	Trombos tumorais	Da periferia ao lúmen	Ausente
Alteração fibrinoide	Ausente	Presente	Presente
Mitose	Alta (Ki-67: 69%)	Variável (Ki-67: 14%)	Variável (Ki-67: 10%)
Vilosidade coriônica associada	Ausente	Ausente	Ausente
Diagnóstico diferencial	β -hCG +++	hPL +++ p63 -	hPL - p63 +++

Fonte: Adaptado de SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011.

7. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL II – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

As NTGs são frequentemente diagnosticadas pela estabilização ou elevação dos níveis de hCG após a evacuação molar. Sangramento vaginal irregular, tamanho uterino aumentado e aumento ovariano persistente também são sinais sugestivos de doença persistente (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; NGAN et al., 2018). Em 2000, o Comitê de Câncer da FIGO estabeleceu critérios diagnósticos para os casos de NTG pós-molar, sendo eles (NGAN et al., 2003):

- 1- Plateau de hCG que dura por 4 medições em um período de 3 semanas ou mais, ou seja, dia 1, 7, 14 e 21;
- 2- Aumento dos níveis de hCG por 3 medições consecutivas ou mais, durante ao menos um período de 2 semanas ou mais;
- 3- Permanência de níveis elevados de hCG por 6 meses ou mais;
- 4- Diagnóstico histológico de Coriocarcinoma.

Em casos de sangramento uterino anormal ou doença metastática inexplicável em mulheres que estejam em idade reprodutiva, a suspeita de que seja uma NTG deve ser levada em consideração e, desse modo, os níveis de hCG devem ser dosados (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012). NTG metastática ocorre em 4% das pacientes após evacuação de MHC, sendo menos frequente ocorrer após outras gestações. Os sítios metastáticos mais comuns são o pulmão (80%), vagina (30%), cérebro (10%) e fígado (10%) (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009b). As metástases cerebrais coexistem com as metástases pulmonares, sugerindo que o pulmão é o estágio inicial de disseminação da NTG (NGAN et al., 2003). Pacientes com metástase pulmonar podem não apresentar sintomas, mas também podem manifestar dispneia, dor torácica, tosse, hemoptise e hipertensão pulmonar por conta da oclusão arterial pulmonar por êmbolos trofoblásticos. Quando a disseminação chega à vagina, é possível observar sangramento irregular ou secreção purulenta. Sítios metastáticos cerebrais produzem sintomas como vômito, convulsões, cefaleia, hemiparesia, fala arrastada ou distúrbios visuais, que são resultados do aumento da pressão intracraniana ou de uma hemorragia encefálica. Na metástase hepática, os sintomas são relativos à presença de icterícia, sangramento abdominal ou dor epigástrica. Nesse tipo de metástase, há existência geralmente de sintomas ligados ao comprometimento pulmonar, vaginal ou cerebral. Como a perfusão desses tumores é

realizada por vasos sanguíneos frágeis, hemorragia é frequentemente associada com a presença deles. Com isso, biópsia não é recomendada nesses casos devido ao risco de sangramento profuso (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009b).

Com a suspeita de NTG presente, várias ferramentas podem ser utilizadas para diagnosticar e verificar a extensão da doença e, assim, dar início ao tratamento. Além da anamnese e exame físico, deve ser realizado inicialmente a avaliação dos níveis de hCG, da função hepática, tireoidiana e renal e contagem das células sanguíneas. A ultrassonografia pélvica é útil para detectar pacientes com extenso comprometimento uterino. Radiografia e Tomografia do tórax podem ser usadas para identificar possíveis metástases. Nos casos em que pacientes possuem metástases pulmonares ou diagnóstico histológico de Coriocarcinoma, a tomografia computadorizada ou RM da cabeça e do abdome são fundamentais para detectar possíveis metástases e devem ser solicitadas. Os níveis de hCG no líquido cefalorraquidiano também podem ser mensurados para definir se há envolvimento cerebral. Por fim, a PET/CT pode mostrar com exatidão os locais que exibem sítios metastáticos (HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2009b).

Após estabelecido o diagnóstico e o grau de disseminação da doença, o regime terapêutico é escolhido a partir do sistema de estadiamento anatômico adotado pela FIGO (Quadro 2) em combinação com o sistema de prognóstico da OMS adaptado pela FIGO (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; NGAN et al., 2018). O sistema de prognóstico da OMS leva em consideração 9 variáveis clínicas individuais e atribui valores para elas. Contudo, a FIGO realizou duas modificações no sistema da OMS antes de adotá-la (Quadro 3): removeu o grupo sanguíneo das pacientes como fator prognóstico, restando 8 fatores; e modificou a pontuação de metástase no fígado de 2 para 4 (NGAN et al., 2003). Com base na pontuação, as pacientes podem ser divididas em baixo-risco (0-6), em alto risco (>6) e em ultra alto-risco (>12) de desenvolver resistência ao tratamento com um único agente quimioterápico, sendo as pacientes classificadas como ultra alto-risco as que possuem o pior prognóstico (MANGILI et al., 2014; LI et al., 2019). Pacientes com doença não metastática (estágio I) e baixo risco de metástase (estágio II e III, com pontuação 0-6) podem ser tratadas com um único agente quimioterápico, com uma taxa de sobrevivência próxima de 100%. Ao contrário, pacientes com alto-risco metastático (estágio IV, pontuação >6) e ultra alto-risco necessitam de quimioterapia com múltiplos agentes, com ou sem tratamento adjuvante com radiação e cirurgia, sendo a taxa de sobrevivência de 80-

90% entre as pacientes classificadas como alto risco e de 67,9% entre as de ultra alto-risco (SHIH; MAZUR; KURMAN, 2011; LI et al., 2019).

Quadro 2. Estadiamento anatômico da FIGO

Estágio I: doença confinada ao útero
Estágio II: NTG se estende para fora do útero, mas se limita às estruturas genitais (vagina, ligamento largo)
Estágio III: NTG se estende aos pulmões, com ou sem envolvimento conhecido do trato genital
Estágio IV: todos os outros locais metastáticos

Fonte: BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015.

Quadro 3. Sistema de pontuação prognóstico da OMS modificado e adotado pela FIGO

Fatores prognósticos	Score			
	0	1	2	4
Idade	<40	> ou = 40	-	-
Antecedente gestacional	Mola	Aborto	Termo	-
Intervalo entre o final da gestação antecedente (quando conhecido) e o início dos sintomas	4	4-6	7-12	>12
hCG sérico antes do tratamento (IU/L)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	>10 ⁵
Maiores tumores (incluindo tumor uterino)	<3	3 a 4 cm	> ou = 5cm	-
Sítios de metástases	Pulmão	Baço, rim	Trato gastrointestinal	Cérebro, fígado
Número de metástases identificados	-	1-4	5-8	>8
Falha em quimioterapia anterior	-	-	Um medicamento	Dois ou mais medicamentos

Fonte: BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015.

Nos casos de NTG classificada como baixo risco, o tratamento primário é selecionado levando em consideração se a mulher deseja preservar sua fertilidade. Em caso de a mulher não possuir esse desejo, a histerectomia é recomendada juntamente com um curso de quimioterapia com um único agente adjuvante para tratar possíveis metástases (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009b). Em pacientes que

desejam preservar sua fertilidade, o tratamento inicial é realizado com um único agente quimioterápico, que pode ser o Metotrexato (MTX) ou a Actinomina-D (ActD) (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009b; BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015). Existem vários regimes terapêuticos como mostra a Quadro 4, onde a escolha entre o MTX ou ActD e suas dosagens são individualizadas, levando em conta vários fatores como efetividade na idade reprodutiva, custo benefício, via de administração, toxicidade, possibilidade de exposição a esquemas de segunda linha e preferência e adesão ao tratamento (LI et al., 2018). Geralmente, o regime semanal de intramuscular e infusão venosa intermitente de MTX e os protocolos quinzenais de ActD são menos efetivos do que os ciclos de 5 dias de MTX ou ActD e o regime de 8 dias de MTX/ácido fólico (FA) (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012). O MTX é o medicamento de primeira escolha para o tratamento de NTG de baixo risco. O regaste com o regime de MTX/FA é eficaz e bem tolerado, diferentemente da ActD, que induz queda de cabelo e provoca injúria tecidual em caso de extravasamento intravenoso, além de provocar náusea severa e vômito e erupção cutânea acneiforme pruriginosa (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; SECKL et al., 2013; LI et al., 2018; PAULINO; MELO, 2019). No entanto, estudos mostraram que a ActD produz índices maiores de remissão quando comparada ao MTX (LI et al., 2018). ActD é utilizada como terapia de primeira linha em pacientes com histórico de disfunção hepática preexistente ou relacionada à quimioterapia, em casos de reação adversa prévia ao tratamento com MTX e como terapia sequencial em pacientes que desenvolveram resistência ao MTX, quando os níveis de hCG são menores ou iguais a 100 UI/L. No caso de concentrações de hCG superiores a 100 UI/L, a quimioterapia com múltiplos agentes é indicada (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012). Um score de 5 ou 6 do sistema de classificação da OMS e diagnóstico clínico e histológico de Coriocarcinoma aumentam as chances de a paciente desenvolver resistência a quimioterapia com um agente. Somente 30% das pacientes com score 5-6 são curadas com o tratamento para NTG de baixo risco (SECKL et al., 2013; NGAN et al., 2018). Além disso, níveis iniciais elevados de β -hCG são indícios que a paciente irá desenvolver resistência ao tratamento com MTX. Nessas situações, o regime quimioterápico com múltiplos agentes é recomendado (BANACH et al., 2019).

Quadro 4. Regimes de quimioterapia com agente único para NTG de baixo-risco

MTX-FA por 8 dias (50 mg de MTX por via intramuscular nos dias 1, 3, 5, 7, com 1 mg por via oral 24 horas após o MTX no dia, 2, 4, 6, 8); repetir a cada 2 semanas.
MTX 0,4 mg/kg (máx. 25 mg) por via intravenosa a cada 2 semanas.
Actinomicina-D 0,5 mg por via intravenosa durante 5 dias a cada 2 semanas.
MTX 30-50 mg/m ² intramuscularmente semanalmente.
MTX 300 mg/m ² a cada 2 semanas.

Fonte: NGAN et al., 2018.

Em relação as pacientes de NTG de alto-risco (estágio II-III com score >6 e estágio IV), a progressão do tumor é consideravelmente mais rápida, sendo necessário um tratamento quimioterápico mais agressivo com mais de um agente, com ou sem cirurgia adjuvante e radioterapia (HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2009; BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015). Vários foram os regimes terapêuticos com múltiplos agentes utilizados para tratar as pacientes de alto-risco, a saber: MTX, FA e ActD (MFA), com taxa de remissão de 63,3%; MTX, ActD e ciclofosfamida ou clorambucil (MAC), com taxa de cura entre 63 e 71%; ciclofosfamida, hidroxiureia, ActD, MTX/FA, vincristina e doxorrubicina (CHAMOCA), com remissão em torno de 82%. No entanto, o regime adotado mundialmente por sua efetividade e toxicidade previsível com fácil manejo a curto prazo, possuindo uma taxa de remissão de 90,6%, é o EMA-CO (Quadro 5), constituído por Etoposídeo, MXT e ActD (EMA) alternando semanalmente com ciclofosfamida e vincristina (CO). Esse regime requer um internamento a cada 2 semanas, causa alopecia reversível e é mielossupressor, o que pode gerar episódios de neutropenia febril (SECKL et al., 2013; BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015). Em caso de metástase cerebral, a concentração de MTX do protocolo deve ser aumentada em 1g/m² para ajudar a cruzar a barreira hematoencefálica, assim como existe a possibilidade de usar a infusão de MTX intratecal junto com o CO do regime de EMA-CO ou associar o MTX intratecal com o Etoposídeo e Cisplatina (EP) do protocolo de EP/EMA ou com a radioterapia. Além dessas medidas, a neurocirurgia também pode ser eficaz para controlar/remover sangramentos de metástases ou aliviar a pressão intracraniana (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009b; MANGILI et al., 2014; NGAN et al., 2018).

Para verificar se a quimioterapia está surtindo o efeito desejado, os níveis séricos de hCG devem ser dosados e, em caso de terapia efetiva, eles vão ter uma queda de até 10 vezes a cada ciclo completo. Caso os níveis de hCG se estabilizem

por 3 ciclos com o regime EMA-CO ou se elevem após o 1 ciclo, as pacientes são consideradas resistentes a terapia (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Caso ocorra resistência ao regime com EMA-CO, os regimes baseados em platinas podem ser utilizados para recuperar essas pacientes, como os protocolos a seguir: EMA (omitindo o etoposídeo e ActD no dia 2) alternando semanalmente com o EP; paclitaxel e etoposídeo (TE) alternando duas vezes por semana com paclitaxel e cisplatina (TP); etoposídeo, ifosfamida e cisplatina (VIP/ICE) 3 vezes por semana; e bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) 3 vezes por semana. De todos os protocolos citados acima, os mais comumente utilizados são EMA/EP e TE/TP, sendo esse último menos tóxico e igualmente eficaz (MANGILI et al., 2014). EP também podem ser utilizados em baixas doses por um ou dois ciclos antes do início do protocolo de EMA-CO para diminuir a ocorrência de morte prematura por hemorragia, mielossupressão, septicemia ou complicações metabólicas em pacientes com intensa progressão da doença, além de ser uma alternativa melhor para tratar pacientes com metástase hepática, com ou sem metástase cerebral, substituindo o regime de EMA-CO por EP alternando semanalmente com EMA (omitindo o etoposídeo e ActD no dia 2) (FROELING et al., 2014; BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015; NGAN et al., 2018). Etoposídeo com ou sem cisplatina eleva as chances de as pacientes sobreviventes desenvolverem leucemia (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Os protocolos de EP/EMA-CO e EP/EMA também são indicados em casos de NTG de ultra alto-risco (MANGILI et al., 2014). Um outro protocolo utilizado para pacientes de alto-risco, que, do mesmo modo, pode ser usado para casos de NTG de ultra alto-risco é o FAEV (Floxuridina, ActD, Etoposídeo e Vincristina), sendo essa a terapia de primeira escolha utilizada na China para tratar NTG de alto-risco, como também é usada como tratamento em casos de NTG refratária a quimioterapia (KONG et al., 2017).

Quadro 5. Protocolos quimioterápicos para tratamento de NTG de alto-risco e ultra alto-risco

EMA/CO		
Dia 1	Dia 2	Dia 8
Actinomicina-D 0,5 mg em bolus.	Actinomicina-D 0,5 mg em bolus.	Vincristina 0,8-1 mg/m ² (máx. 2 mg) em bolus.
Etoposídeo 100 mg/m ² por infusão IV por 30 min.	Etoposídeo 100 mg/m ² por infusão IV por 30 min.	Ciclofosfamida 600 mg/m ² por infusão IV por 30 min.

Metotrexato 300 mg/m ² IV: 100 mg/m ² em bolus; 200 mg/m ² por infusão durante 12 horas.	Ácido fólico 15 mg 12/12 hrs x 4 doses IM; Ácido fólico VO iniciando 24 horas após metotrexato.	
EP/EMA		
Dia 1	Dia 2	Dia 8
Actinomicina-D 0,5 mg em bolus.	Actinomicina-D 0,5 mg em bolus.	Cisplatina 60 mg/m ² IV com hidratação prévia.
Etoposídeo 100 mg/m ² por infusão IV por 30 min.	Etoposídeo 100 mg/m ² por infusão IV por 30 min.	Etoposídeo 100 mg/m ² por infusão IV por 30 min.
Metotrexato 300 mg/m ² IV: 100 mg/m ² em bolus; 200 mg/m ² por infusão durante 12 horas.	Ácido fólico 15 mg 12/12 hrs x 4 doses IM; Ácido fólico VO iniciando 24 horas após metotrexato.	
TP/TE		
Dia 1	Dia 15	
Dexametasona 20 mg VO (12h pré-paclitaxel)	Dexametasona 20 mg VO (12h pré- paclitaxel)	
Dexametasona 20 mg VO (6h pre-paclitaxel)	Dexametasona 20 mg VO (6h pre- paclitaxel)	
Cimetidina IV 30 mg durante 30 minutos	Cimetidina IV 30 mg durante 30 minutos	
Clorfenamina 10 mg em bolus IV	Clorfenamina 10 mg em bolus IV	
Paclitaxel 135 mg/m ² por 3h IV	Paclitaxel 135 mg/m ² por 3h IV	
Manitol 10% em 500 ml por 1h IV	Etoposídeo 150 mg/m ² por 1h IV	
Cisplatina 60 mg/m ² por 3h IV		
Pós-hidratação 1L SF0,9% + KCl 20 mmol + 1 g MgSO ₄ por 2h IV		

IV: intravenosa; SF: solução fisiológica; VO: via oral. Fonte: GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; SECKL et al., 2013; MANGILI et al., 2014.

Após a normalização dos níveis de hCG, nos casos de NTG de baixo-risco, são realizados 6 semanas adicionais de quimioterapia. Já nas NTGs de alto-risco e ultra alto-risco, com metástase no fígado e/ou no cérebro, 8 semanas adicionais são

necessárias para evitar relapso (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010; SECKL et al., 2013). O acompanhamento dos níveis de hCG após 3 mensurações normais é realizada mensalmente durante 1 ano. O risco de recaída após o término da quimioterapia é de aproximadamente 3% no primeiro ano de acompanhamento. No entanto, após esse período, esse risco cai para <1% (SECKL et al., 2013; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Além da mensuração do hCG sérico no primeiro ano de remissão, a contracepção é recomendada, como a utilização de anticoncepcionais hormonais, não devendo ser utilizados dispositivos intrauterinos antes dos níveis de hCG serem indetectáveis (BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Após a quimioterapia, a recomendação é de que as pacientes não engravidem por pelo menos 6 meses depois do último ciclo devido ao risco elevado de ocorrer abortamento. Após esse período e caso a mulher engravide, a vigilância dos níveis de hCG é interrompida, sendo retomada após a gestação durante 6-10 semanas (FROELING; SECKL, 2014; MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). A fertilidade das pacientes não é afetada após a terapia para NTG, assim como as gestações futuras (NGAN et al., 2018).

7.1 Terapia em caso de PSTT e ETT

Apesar de o PSTT e ETT possuir o mesmo potencial metastático que as demais NTGs, ambos possuem comportamentos biológicos e desfechos clínicos diferentes e não se encaixam no sistema de prognóstico da OMS, o qual a Mola Invasiva e o Coriocarcinoma se incluem. Tanto a Mola Invasiva como o Coriocarcinoma respondem bem ao tratamento quimioterápico, ao passo em que o PSTT e o ETT apresentam uma resposta insatisfatória a essa modalidade de terapia por serem quimiorresistentes. No entanto, o estadiamento anatômico da FIGO nos casos de PSTT e ETT é útil para a tomada de decisões com relação ao tratamento que irá ser utilizado (FROELING; SECKL, 2014; ANGIOLO et al., 2019). A terapia de primeira linha nos casos de PSTT e ETT é a histerectomia, onde pode ser realizada parcialmente nos estágios iniciais, especialmente em caso de pacientes jovens, pois metástase ovariana é rara e fazer a histerectomia total não traz melhora na sobrevida. Esses tumores possuem propensão para disseminação linfática. Desse modo, em caso de invasão miometrial profunda e presença de nódulos macroscópicos suspeitos, a linfadenectomia é recomendada (BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015;

ANGIOLO et al., 2019). Nas mulheres que desejam preservar sua fertilidade e em caso de lesão confinada ao útero, curetagem, ressecção histeroscópica e quimioterapia podem ser tratamentos possíveis (NGAN et al., 2018). A quimioterapia por si só não é adequada em casos de doença localmente avançada ou metastática. Porém, a quimioterapia adjuvante com múltiplos agentes é recomendada em pacientes com pobre prognóstico, que são aquelas que possuem antecedente de última gestação com mais de 4 anos, lesões multifocais no útero, invasão profunda do miométrio e envolvimento da serosa uterina (ANGIOLO et al., 2019; YANG et al., 2019). O protocolo de escolha nesses casos é o EP/EMA ou EP/TP, com 8 semanas adicionais após a normalização dos níveis de hCG (NGAN et al., 2018; NOLA et al., 2018). A Figura 17 traz um resumo sobre a terapia das NTG.

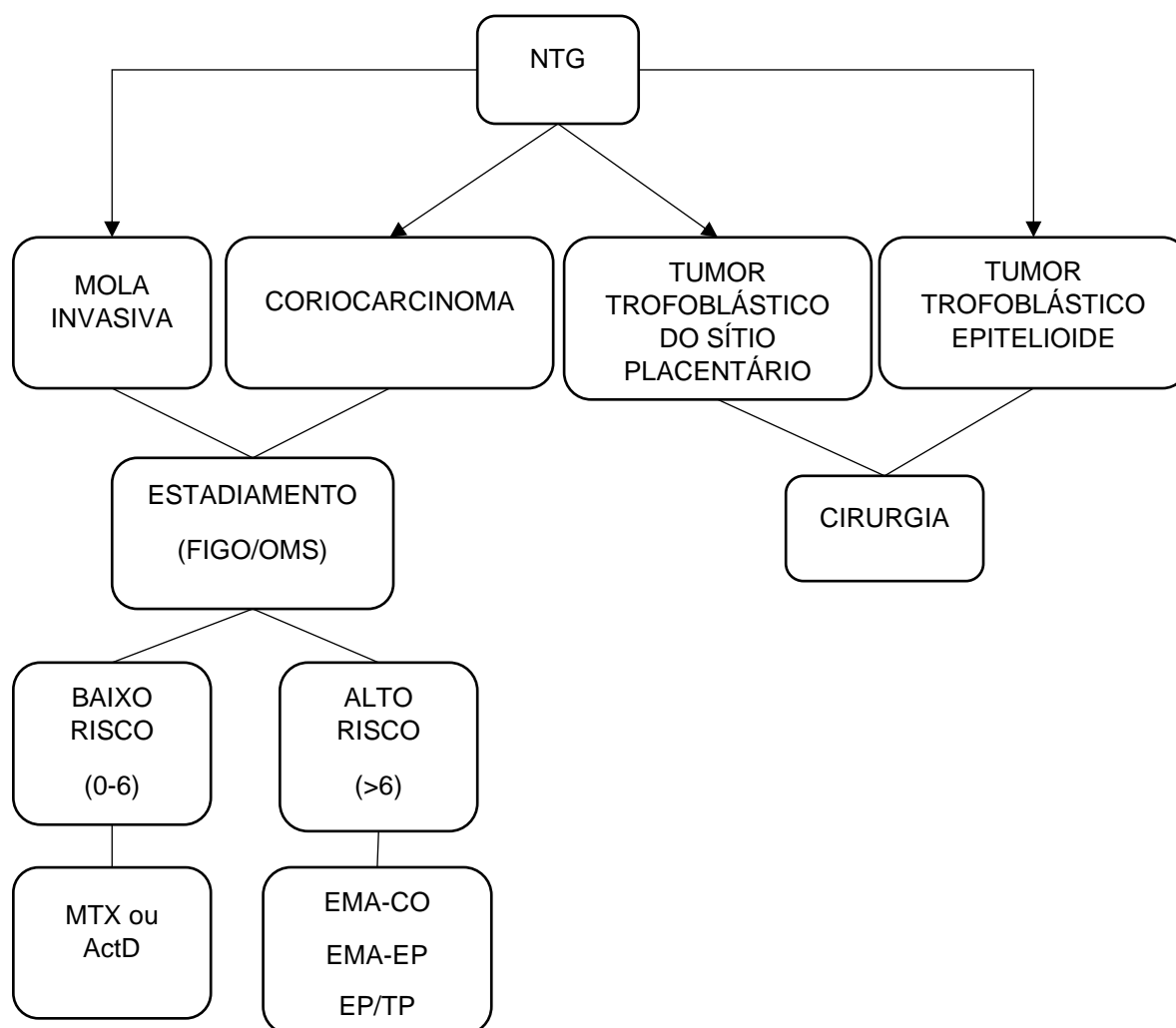


Figura 17 - Síntese do manejo em caso de NTG. NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; MTX: metotrexato; ActD: actinomicina-D. Adaptado de MONTENEGRO & REZENDE, 2017.

8. CONCLUSÃO

Quando as células trofoblásticas sofrem alguma anormalidade na proliferação e diferenciação, pode ocorrer o desenvolvimento das chamadas DTGs. A mola hidatiforme, completa ou parcial, o PSN e o EPS fazem parte das DTG que são consideradas benignas. Dentro do grupo das DTG, existem aquelas que possuem caráter maligno, com propensão a formação de metástases e que necessitam de tratamento quimioterápico, que são as NTGs. Pertencem a esse o grupo a mola invasiva, o coriocarcinoma, o PSTT e o ETT. Um marcador muito utilizado para o diagnóstico dessas doenças, benignas ou malignas, é o hCG, embora não seja útil nos casos de lesões que se desenvolveram a partir do citotrofoblasto extraviloso, como é o caso do PSN, EPS, PSTT e ETT.

O tratamento das NTGs é baseado no estadiamento anatômico da FIGO e no sistema de prognóstico da OMS adotado pela FIGO. Em caso de NTG de baixo risco, o uso de um único agente quimioterápico é indicado, sendo o Metotrexato e a Actinomicina-D os medicamentos de escolha. Já em caso de NTG de alto risco ou de ultra alto risco, esquemas com múltiplos agentes são os mais eficazes para evitar a progressão da doença. O esquema de múltiplos agentes mais utilizado é o EMA-CO, no entanto, quando há desenvolvimento de resistência a esse protocolo, o EMA-EP ou TP/EP são os mais utilizados como terapia de recuperação. Diferentemente da mola invasiva e do coriocarcinoma, o PSTT e o ETT não respondem de maneira eficaz ao tratamento exclusivo com quimioterapia, sendo a cirurgia com quimioterapia adjuvante a terapia mais recomendada, onde o EMA-EP e TP/EP são os protocolos escolhidos nesses casos.

A carência de dados sobre a incidência dessas doenças no Brasil reflete a escassez de estudos nessa área. O desinteresse pode ser uma consequência da falta de conhecimento sobre essas enfermidades. Até o momento, somente a mola hidatiforme tem sua causa bem elucidada e tumores como o PSTT e ETT ainda são resistentes ao tratamento quimioterápico. São necessárias mais pesquisas que busquem elucidar a gênese dessas doenças e que visem encontrar tratamentos mais modernos e resolutivos para aquelas que ainda possuem altos índices de mortalidade.

REFERÊNCIAS

- ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin #202. *Obstet Gynecol*, 133: 4, 2019.
- Akyol, A.; Şimşek, M.; Üçer, Ö. Giant invasive mole presenting as a cause of abdominopelvic mass in a perimenopausal woman: an unusual presentation of a rare pathology. ***Obstet Gynecol Sci***, 59(6):548-553, 2016.
- Al-Hussaini, M.; Lioe, T.F.; McCluggage, W.G. Placental site nodule of the ovary. ***Histopathology***, 41:471-477, 2002.
- Alpoim P.N., Pinheiro M.B., Armond S.C., Brandão A.H.F., Cabral A.C.V., Gomes K.B., Dusse L.M.S. Pré-eclâmpsia: o que há de anômalo na placentação? ***FEMINA***, 41(2):99-105, 2013.
- Aminimoghaddam, S.; Maghsoudnia, A. Unusual presentation of invasive mole: a case report. ***J Reprod Infertil***, 18(1):205-209, 2017.
- Angiolo, G.; Silvestro, C.; Elena, G.M.; Damiano, A.G. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. ***Gynecologic Oncology***, 153(3):684-693, 2019.
- Aplin, J. D. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. ***Journal of Cell Science***, 99: 681-692, 1991.
- Banach, P.; Zaborowski, M.P.; Izycka, N.; Romala, A.; Nowak-Markwitz, E. The value of an initial drop in Human Chorionic Gonadotropin levels in predicting a response to methotrexate in women with low-risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. ***Ginekologia Polska***, 90(3):141–147, 2019.
- Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R. Trofoblastic neoplasm. In: Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R. ***Pathology of the human placenta***. 5 ed. New York: Springer, 2006.
- Berkowitz, R.S.; Goldstein, D.P. Molar pregnancy. ***N Engl J Med***, 360:1639-45, 2009a.
- Berkowitz, R.S.; Goldstein, D.P. Current management of gestational trophoblastic diseases. ***Gynecologic Oncology***, 112:654–662, 2009b.
- Biscaro, A.; Braga, A.; Berkowitz, R.S. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. ***Rev Bras Ginecol Obstet***, 37(1):42-51, 2015.
- Borbely, A.U.; Sandri, S.; Fernandes, I.R.; Prado, K.M.; Cardoso, E.C.; Correa-Silva, S.; Albuquerque, R.; Knöfler, M.; Beltrão-Braga, P.; Campa, A.; Bevilacqua, E. The

term basal plate of the human placenta as a source of functional extravillous trophoblast cells. **Reproductive Biology and Endocrinology**, 12:7, 2014.

Boyd, J.D.; Hamilton, W.J. **The Human Placenta**. Heffer: Cambridge, 1970. 365 p.

Braga, A.; Mora, P.; Melo, A.C.; Nogueira- Rodrigues, A.; Amim-Junior, J.; Rezende-Filho, J.; Seckl, M.J. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. **World J Clin Oncol**, 10(2): 28-37, 2019.

Brown, J.; Naumann, R.W.; Seckl, M.J.; Schink, J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. **Gynecologic Oncology**, 144(1):200-207, 2017.

Candelier, J-J. The hydatidiform mole. **Cell Adhesion & Migration**, 10(1–2):226–235, 2016.

Charnock-Jones, D.S.; Burton, G.J. Placental vascular morphogenesis. **Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology**, 4(6):953-968, 2000.

Chauhan, M.; Behera, C.; Madireddi, S.; Mandal, S.; Khanna, S.K. Sudden death due to an invasive mole in a young primigravida: precipitous presentation masquerading the natural manner. **Medicine, Science and the Law**. 0(0) 1–5, 2018.

Choi, J.J.; Emmadi, R. Incidental placental site nodule in a fallopian tube. **International Journal of Surgical Pathology**, 22(1):90–92, 2014.

Choi, M.C.; Jung, S.G.; Park, H.; Joo, W.D.; Lee, C.; Lee, J.H.; Lee, J.M.; Hwang, Y.Y.; Kim, S.J. Placental site trophoblastic tumors analysis of the clinicopathologic characteristics of 20 cases in Korea. **Int J Gynecol Cancer**, 26:515-1520, 2016.

Cordeiro A.M., Oliveira G.M., Rentería J.M., Guimarães C.A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Rev. Col. Bras. Cir**, 34(6):1-4, 2007.

Cramer, S.F.; Heller, D.S. Placenta increta presenting as exaggerated placental site reaction. **Pediatric and Developmental Pathology**, 20(2):152-157, 2017.

Cunningham, F.G.; Leveno, K.J.; Bloom, S.L.; Hauth, J.C.; Rouse, D.J.; Spong, C.Y. **Obstetrícia de Williams** [recurso eletrônico]. 23^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

Daya, D.; Sabet, L. The use of cytokeratin as a sensitive and reliable marker for trophoblastic tissue. **Am J Clin Pathol**, 95:137-141, 1991.

DeSesso, J.M.; Williams, A.L; Ahuja, A.; Bowman, C.J.; Hurtt, M.E. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. **Critical Reviews in Toxicology**, 42(3):185–210, 2012.

Fowler D.J., Lindsay I., Seckl M.J. et al. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 29:76–80, 2007.

Frijstein, M.M.; Lok, C.A.R.; Van Trommel, N.E.; Tem Kate-Booij, M.J.; Massuger, L.F.A.G.; Van Werkhoven, E.; Kaur, B.; Tidy, J.A.; Sarwar, N.; Golfier, F.; Winter, M.C.; Hancock, B.W.; Seckl, M.J.; on behalf of all the contributors to the ISSTD PSTT/ETT database. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. **Gynecologic Oncology**, 152(2): 361 – 367, 2019.

Froeling, F.E.M.; Seckl, M.J. Gestational Trophoblastic Tumours: An Update for 2014. **Curr Oncol Rep**, 16:408, 2014.

Gadducci, A.; Carinelli, S.; Guerrieri, M.E.; Aletti, G.D. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. **Gynecologic Oncology**, 153:684–693, 2019.

Gari, A. Placental site trophoblastic tumor and choriocarcinoma: an unusual presentation. **BMC Res Notes**, 8:703, 2015.

Gathiram, P.; Moodley, J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. **Cardiovasc J Afr**, 27(2):71-8, 2016.

Goldstein, D.P.; Berkowitz, R.S. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. **Hematol Oncol Clin N Am**, 26:111–131, 2012.

Graefe, C.; Eichhorn, L.; Wurst, P.; Kleiner, J.; Heine, A.; Panetas, I.; Abdulla, Z.; Frede, S.; Kurts, C.; Endl, E.; Weisheit, C.K. Optimized Ki-67 staining in murine cells: a tool to determine cell proliferation. **Molecular Biology Reports**, 1-13, 2019.

Guo, N.; Yin, R.; Li, Q.; Song, L.; Wang, D. Postmenopausal choriocarcinoma: a rare case report and review of the literature. **Menopause**, 25(2):239-241, 2018.

Harada, N.; Nobuhara, I.; Haruta, N.; Kajimoto, M. A placental polyp arising from an exaggerated placental site. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, 37(8):1154–1157, 2011.

Haram, K.; Mortensen, J.H.; Myking, O.; Roald, B.; Magann, E. F.; Morrison, J.C. Early development of the human placenta and pregnancy complications. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 2019.

Hasegawa, T.; Matsui, K.; Yamakawa, Y.; Ota, S.; Tateno, M.; Saito, S. Exaggerated placental site reaction following an elective abortion. **J. Obstet. Gynaecol. Res**, 34(4) Part II:609–612, 2008.

Heller D.S. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. **APMIS**, 126:647–654, 2018.

Horowitz, N.S.; Goldstein, D.P.; Berkowitz, R.S. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: biology, natural history, and treatment modalities. **Gynecol Oncol**, 144(1):208-214, 2016.

Horowitz, N.S.; Goldstein, D.P.; Berkowitz, R.S. Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. **Seminars in Oncology**, 36(2):181-189, 2009.

Hou J.L.; Wan X.R.; Xiang Y. et al. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. **J Reprod Med**, 53:629–633, 2008.

Hsiue, E.H.C.; Hsu, C.; Tseng, L.H.; Lu, T.P.; Kuo, K.T. Epithelioid trophoblastic tumor around an abdominal cesarean scar: a pathologic and molecular genetic analysis. **Int J Gynecol Pathol**, 36(6):562-567, 2017.

Hui, P. Gestational trophoblastic tumors: a timely review of diagnostic pathology. **Arch Pathol Lab Med**, 143(1):65-74, 2019.

Hui, P.; Buza, N; Murphy, K.M.; Ronnett, B.M. Hydatidiform moles: genetic basis and precision diagnosis. **Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.** 12:449–85, 2017.

Huppertz, B.; Frank, H.G.; Kingdom, J.C.P.; Reister, F.; Kaufmann, P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. **Histochem Cell Biol**, 110:495–508, 1998.

Jiang F., Wan X-r., Xu T., Feng F-z., Ren T., Yang J-j., Zhao J., Yang T., Xiang Y. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: a ten-year review of 1420 patients. **Gynecol Oncol**, 149(3):539-544, 2018.

Joneborg, U.; Folkvaljon, Y.; Papadogiannakis, N.; Lambe, M.; Marions, L. Temporal trends in incidence and outcome of hydatidiform mole: a retrospective cohort study. **Acta Oncologica**, 57(8):1094-1099, 2018.

Jorge, D.; Hui, P. Lack of genetic association between exaggerated placental site reaction and placental site trophoblastic tumor. **Int J Gynecol Pathol**, 27(4):562-567, 2008.

Lei, W.; Zhang, F.; Zheng, C.; Zhao, C.; Tu, S.; Bao, Y. Metastatic epithelioid trophoblastic tumor of the lung: a case report. **Medicine (Baltimore)**, 97(16):e0306, 2018.

Li, J.; Yue, H.; Wang, X.; Chen, R.; Lu, X. Chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia patients with a FIGO score of 12 or greater: A multistudy analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, 238:164–169, 2019.

Li, L.; Wan, X.; Feng, F.; Ren, T.; Yang, J.; Zhao, J.; Jiang, F.; Ziang, Y. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia. **BMC Cancer**, 18:585, 2018.

Lin, A.; Yan, W.H. Heterogeneity of HLA-G expression in cancers: facing the challenges. **Front Immunol**, 27(9):2164, 2018.

- Liu, J.; Guo, L. Intraplacental choriocarcinoma in a term placenta with both maternal and infantile metastases: A case report and review of the literature. **Gynecologic Oncology**, 103:1147–1151, 2006.
- López, C.L.; Lopes, V.G.S.; Resende, F.R.; Steim, J.L.; Padrón, L.; Sun, S.Y.; Júnior, E.A.; Braga, A. Gestational trophoblastic neoplasia after ectopic molar pregnancy: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 40:294–299, 2018.
- Lu, B.; Zhang, Z.; Liang, Y. Clinicopathologic analysis of postchemotherapy gestational trophoblastic neoplasia: an entity overlapping with epithelioid trophoblastic tumor. **International Journal of Gynecological Pathology**, 00:1–9, 2015.
- Luna, D.V.; Dulcey, I.; Nogales, F.F. Coexistence of placental site nodule and cervical squamous carcinoma in a 72-year-old woman. **International Journal of Gynecological Pathology**, 32:335–337, 2013.
- Lurain, J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **Am J Obset Gynecol**, 203:531–539, 2010.
- Kaur, B.; Rosemary, D.S.; Fisher, A.; Savage, P.M.; Seckl, M.J.; Sebire, N.J. Atypical placental site nodule (apsn) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. **International Journal of Gynecological Pathology**, 34(2):152–158, 2015.
- Keser, S.H.; Kokten, S.C.; Cakir, C.; Sensu, S.; Buyukbayrak, E.E.; Karadayi, N. Epithelioid trophoblastic tumor. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, 54:621-624, 2015.
- Kim, S.Y.; Chang, A.S.; Ratts, V.S. Radiographic and hysteroscopic findings of a placental site nodule. **Fertility and Sterility**, 83(1):213-215, 2005.
- Kong, Y.; Yang, J.; Jiang, F.; Zhao, J.; Ren, T.; Li, J.; Wang, X. Feng, F.; Wan, X.; Xiang, Y. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: a retrospective cohort study. **Gynecologic Oncology**, 146(1):81-86, 2017.
- Kurek, C.; Jaworski, R.; Lamaro, V. Extrauterine peritoneal placental site nodule. **Pathology**, 2017.
- Mangili, G.; Lorusso, D.; Brown, J.; Pfisterer, J.; Massuger, L.; Vaughan, M.; Ngan, H.Y.S.; Golfier, F.; Sekharan, P.K.; Charry, R.C.; Poveda, A.; Kim, J.-W.; Yang, Y.; Berkowitz, R.; Seckl, M.J. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management. **Int J Gynecol Cancer**, 24:109-116, 2014.
- Mangla, M.; Singla, D.; Kaur, H.; Sharma, S. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: a systematic review of case reports. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, 56:1-8, 2017.

Mao, T.L.; Kurman, R.J.; Huang, C.C.; Lin, M.C.; Shih, I.M. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. **Am J Surg Pathol**, 31:1726–1732, 2007.

Mayo R.P. Advances in human placental biomechanics. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, 16: 298–306, 2018.

McCarthy, W.A.; Paquette, C.; Colavita, M.; Lawrence, D. Atypical placental site nodule arising in a postcesarean section scar: case report and review of the literature. **International Journal of Gynecological Pathology**, 00:1–5, 2017.

McGregor, S.M.; Furtado, L.V.; Montag, A.G.; Brooks, R.; Lastra, R.R. Epithelioid trophoblastic tumor: expanding the clinicopathologic spectrum of a rare malignancy. **International Journal of Gynecological Pathology**, 00:1–11, 2018.

Melo, C.S.B.; Souza, T.S.; Teodoro, L.I.; Legramanti, S.; Fanton, S.V.; Rückl, S. Declínio cognitivo e perimenopausa: revisão sistemática. **Reprod Clim**, 32(2):132–137, 2017.

Moein-Vaziri, N.; Fallahi, J.; Namavar-Jahromi, B.; Fardaei, M.; Momtahan, M.; Anvar, Z. Clinical and genetic-epigenetic aspects of recurrent hydatidiform mole: a review of literature. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, 57:1-6, 2018.

Moore, K.L. **Embriologia clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

Montenegro C.A.B.; Rezende Filho, J. **Rezende obstetrícia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

Nair, K.; Al-Khawari, H. Invasive mole of the uterus – a rare case diagnosed by ultrasound: a case report. **Med Ultrason**, 16(2):175-178, 2014.

Nayar R, Snell J, Silverberg SG, Lage JM. Placental site nodule occurring in a fallopian tube. **Hum. Pathol.**, 27:1243–1245, 1996.

Ngan, H.Y.S.; Bender, H.; Benedet, J.L.; Jones, H.; Montrucoli, G.C.; Pecorelli, S. Gestational Trophoblastic Neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. **Int J Gynaecol Obstet**, 83(Suppl 1):175-7, 2003.

Ngan, H.Y.S.; Seckl, M.J.; Berkowitz, R.S.; Xiang, Y.; Golfier, F.; Sekharan, P.K.; Lurain, J.R.; Massuger, L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. **Int J Gynecol Obstet**, 143(Suppl. 2):79–85, 2018.

Nigam, S.; Dass, R. Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 82:587-588, 2003.

Nola, R.; Schönauer, L.M.; Fiore, M.G.; Loverro, M.; Carriero, C.; Di Naro, E. Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports. **Medicine**, 97:48, 2018.

Ohya, A.; Higuchi, K.; Shimojo, H.; Fujinaga, Y.; Kadoya, M.; Shiohara, S. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: a case report with radiologic–pathologic correlation. **J Obstet Gynaecol Res**, 43(8):1360-1365, 2017.

Ozdemir, O.; Sari, M.E.; Selimova, V.; Ilgin, B.U.; Atalay, C.R. A case report of complete mole with co-existent exaggerated placental site reaction and review of the literature. **Niger Med J**, 55:180-2, 2014.

Papanikolaou, I.G.; Domali, E.; Daskalakis, G.; Theodora, M.; Telaki, E.; Drakakis, P.; Loutradis, D. Abnormal placentation: Current evidence and review of the literature. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 228:98-105, 2018.

Paulino, E.; Melo, A.C. Actinomycin D shortage in the Brazilian market: new challenges for successful treatment of gestational trophoblastic neoplasia. **J Gynecol Oncol**, 30(4):e87, 2019.

Pires, K.S.N.; Sun, S.Y.; Gonçalves, C.M.; Santos, J.C.; Tenório, L.P.G.; Botelho, R.M.; Silva, A.L.M.; Oliveira, H.G.S.; Pendeloski, K.P.T.; Daher, S.; Borbely, K.S.C.; Borbely, A.U. Versican silencing in BeWo cells and its implication in gestational trophoblastic diseases. **Histochemistry and Cell Biology**, 151(4):305-313, 2018.

Sato, F.; Ono, T.; Kawahara, A.; Kawaguchi, T.; Tanaka, H.; Shimamatsu, K.; Kakuma, T.; Akiba, J.; Umeno, H.; Yano, H. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment. **J Clin Pathol**, 0:1–8, 2019.

Savage, J.; Adams, E.; Veras, E.; Murphy, K.M.; Ronnett, B.M. Choriocarcinoma in women: analysis of a case series with genotyping. **Am J Surg Pathol**, 41(12):1593-1606, 2017.

Sebire, N.J.; Foskett, M.; Fisher, R.A.; Rees, H.; Seckl, M.; Newlands, E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. **RCOG Br J Obstet Gynaecol**, 109:99–102, 2002.

Seckl, M.J.; Sebire, N.J.; Berkowitz, R.S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, 376:717–29, 2010.

Seckl, M.J.; Sebire, N.J.; Fisher, R.A.; Golfier, F.; Massuger, L.; Sessa, C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, 24(Supplement 6):39-50, 2013.

Shih, I.M.; Kurman, R.J. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. **Human Pathology**, 29(1):27-33, 1998.

Shih, I.M.; Kurman, R.J. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. **Int J Gynecol Pathol**, 20(1):31-47, 2001.

Shih I.M.; Mazur M.T.; Kurman R.J. Gestational Trophoblastic Tumors and Related Tumor-Like Lesions. Em: Kurman R.J.; Ellenson L.H.; Ronnett B.M. **Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract**. 6 ed. New York: Springer, 2011, p. 1076-1130.

Shih, I.M.; Seidman, J.D.; Kurman, R.J. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. **Human Pathology**, 30(6): 687-694, 1999.

Silver, R.M.; Barbour, K.D. Placenta Accreta Spectrum: Accreta, Increta, and Percreta. **Obstet Gynecol Clin N Am**, 42:381–402, 2015.

Singer, G.; Kurman, R.J.; McMaster, M.T.; Shih, I.M. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. **Am J Surg Pathol**, 26(7):914–920, 2002.

Sobecki-Rausch, J.; Winder, A.; Maniar, K.P.; Hoekstra, A.V.; Berry, E.; Novak, K.; Lurain, J.R. Surgery and platinum/etoposide-based chemotherapy for the treatment of epithelioid trophoblastic tumor. **Int J Gynecol Cancer**, 28(6):1117-1122, 2018.

Soper J.T. Gestational trophoblastic disease. **Obstet Gynecol**, 108:176–187, 2006.

Soper, J.T.; Mutch, D.G.; Schink, J.C. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. **Gynecologic Oncology**, 93:575–585, 2004.

Stevens F.T., Katzorke N., Tempfer C., Kreimer U., Bizjak G.I., Fleisch M.C., Fehm T.N. Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015. **Geburtsh Frauenheilk**, 75:1043–1050, 2015.

Stockton, L.; Green, E.; Kaur, B.; Winton, E. Non-gestational choriocarcinoma with widespread metastases presenting with type 1 respiratory failure in a 39-year-old female: case report and review of the literature. **Case Rep Oncol**, 11:151–158, 2018.

Tsatsaris V., Malassiné A., Fournier T., Handschuh K., Schaaps J-P., Foidart J-M., Evain-Brion D. Placenta humana. **EMC - Ginecología-Obstetricia**, 12(31):1-23, 2006.

Van Dorpe, J.; Moerman, P. Placental site nodule of the uterine cervix. **Histopathology**, 29:379–382, 1996.

Vieira, A.A. **Saúde materno-fetal e técnicas de diagnóstico**. 2016. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.

Wang, L.; Wan, Y.; Sun, Y.; Zhang, X.; Cheng, X.; Wu, M.; Liu, G. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in postmenopausal women: a case report with literature review. **Cancer Biol Ther**, 20(9):1176-1182, 2019.

Wong, M.; Bierman, Y.; Pettaway, C.; Kittles, R.; Mims, M.; Jones, J.; Ittmann, M. Comparative analysis of p16 expression among African American and European American prostate cancer patients. **The Prostate**. 1-10, 2019.

Wulff C.; Weigand, M.; Kreienberg, R.; Fraser, H.M. Angiogenesis during primate placentation in health and disease. **Reproduction**, 126:569–577, 2003.

Yang, J.; Zong, L.; Wang, J.; Wan, X.; Feng, F.; Ziang, Y. Epithelioid Trophoblastic Tumors: Treatments, Outcomes, and Potential Therapeutic Targets. **Journal of Cancer**, 10(1):11-19, 2019.

Zugaib, M. **Zugaib obstetrícia**. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2016.