

# A CONTRIBUIÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA 2D E DO DOPPLER NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL PERSISTENTE

## THE CONTRIBUTION OF 2D ULTRASONOGRAPHY AND DOPPLER IN PERSISTENT GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE DIAGNOSIS AND MONITORING

FERNANDO CASTRO MORAIS<sup>1</sup>, JONATHA FONSECA LOPES<sup>2</sup>, LÍVIA MARIA OLIVEIRA SALVIANO<sup>2</sup>, VALDIVINA ETERNA FALONE<sup>1</sup>, WALDEMAR NAVES DO AMARAL<sup>1,2</sup>, WALDEMAR NAVES DO AMARAL FILHO<sup>3</sup>

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever a contribuição da ultrassonografia 2D e do Doppler no diagnóstico e acompanhamento da neoplasia trofoblástica gestacional persistente (NTGp).

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão de literatura. Foram pesquisadas as bases de dados on-line PubMed e BVS por artigos publicados nos últimos 5 anos com as seguintes palavras – chaves: gestational trophoblastic disease e ultrasonography, Doppler e gestational trophoblastic disease/diagnostic imaging\* e ultrasonography/methods. Dezenove artigos foram recuperados. Após leitura dos resumos, 11 foram escolhidos para compor essa revisão.

**RESULTADOS:** A adoção da ultrassonografia como rotina no 1º trimestre gestacional tem permitido o diagnóstico precoce da NTGp antes de mudanças hidrópicas significativas. O estadiamento feito com a dopplerfluxometria pélvica tem sido fundamental na avaliação da escolha do tratamento antineoplásico e no acompanhamento da resistência aos quimioterápicos. Acredita-se que um índice de resistência menor que 0,4 e um índice de pulsatilidade menor que 1,5 sejam indicativos de uma artéria uterina de baixa resistência, típica da NTGp.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A ultrassonografia continua sendo o exame de primeira linha no diagnóstico e acompanhamento da NTGp. Quando combinada com a dopplerfluxometria torna-se útil tanto na avaliação inicial quanto no acompanhamento da resposta ao tratamento e detecção de recidiva.

**DESCRIPTORIOS:** NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS GESTACIONAIS. ULTRASSONOGRAFIA. DIAGNÓSTICO. ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the contribution of 2D and Doppler ultrasonography in the diagnosis and follow-up of persistent gestational trophoblastic disease (GTDp).

**MATERIALS AND METHODS:** Literature review. We searched the online PubMed and BVS databases for articles published in the last 5 years with the following keywords: Gestational trophoblastic disease and ultrasonography, Doppler and gestational trophoblastic disease / diagnostic imaging \* and ultrasonography / methods. We retrieved nineteen articles. After reading the abstracts, we chose 11 articles to compose this review.

**RESULTS:** The adoption of routine ultrasonography in the first trimester of pregnancy has allowed the early diagnosis of GTDp before significant hydropic changes. The staging done with the pelvic Doppler has been fundamental in the evaluation of the choice of the antineoplastic treatment and in the monitoring of the resistance to the chemotherapeutics. A resistance index of less than 0.4 and a pulsatility index of less than 1.5 are indicative of a low resistance uterine artery, typical of GTDp.

**CONCLUSION:** Ultrasonography continues to be the first line exam in the diagnosis and follow - up of GTDp. When combined with Doppler flowmetry, it is useful both in the initial evaluation and in the follow-up of the response to treatment and detection of relapse.

**KEY WORDS:** GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE, ULTRASOUND, DIAGNOSIS.

1. Fértil Schola.  
2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.  
3. Maternidade Dona Íris.

Endereço para correspondência:  
Waldemar Naves Do Amaral  
Email: waldemar@sbus.org.br

## INTRODUÇÃO

A neoplasia trofoblástica gestacional persistente (NTGp) é uma complicação da gestação que ameaça a vida. Ela se origina das vilosidades placentárias e trofoblasto extraviloso. As principais apresentações da NTGp incluem a mola invasora (MI), o coriocarcinoma (CC) e o extremamente raro tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP). Cada uma dessas apresentações pode perfurar a parede uterina, metastizar e levar à morte se não tratadas precocemente. Aproximadamente 50% dos casos de NTGp originam-se de uma gravidez molar, 25% de abortos espontâneos ou gestação tubária e 25% de gestação a termo ou pré-termo<sup>1</sup>. Os fatores de risco já descritos incluem, além dos citados anteriormente, a idade acima de 40 anos e mulheres que já tiveram gestações molares.

A incidência e os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da NTGp são difíceis de caracterizar. Isso se deve ao fato de que não há ainda dados epidemiológicos confiáveis acumulados, há vieses, interpretações diferentes e métodos diversos de expressar as incidências em termos de dados oriundos de hospitais versus dados provenientes de achados populacionais<sup>1</sup>. Determinar a incidência do CC é ainda mais problemática por causa da raridade dessa condição e da dificuldade em distingui-lo clinicamente de uma mola metastática. Na Europa e América do Norte o coriocarcinoma afeta, aproximadamente, 1 em cada 40.000 gestações, enquanto no sudeste da Ásia e no Japão as taxas do CC são maiores: 9,2 e 3,3 para cada 40 mil gestações, respectivamente<sup>2</sup>.

Em relação à apresentação clínica, uma NTGp, geralmente no caso da MI e às vezes o CC, ocorre mais comumente após uma evacuação da mola hidatiforme completa em que antes da evacuação o tamanho do útero está maior do que o previsto e ou o nível do  $\beta$ -hCG é maior do que 100 mil mIU/mL. O aumento bilateral dos ovários está presente, na maioria das vezes, quando o nível do  $\beta$ -hCG está marcadamente elevado. Os sinais sugestivos da presença de uma doença persistente são o útero aumentado de volume, sangramento irregular e a persistência de ovários aumentados bilateralmente. Raramente um nódulo metastático estará presente na vagina. Se presente pode sangrar abundantemente, sendo biopsiado ou não. O Comitê do Câncer da Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras (FIGO) estabeleceu as seguintes diretrizes a serem seguidas para diagnosticar a NTG pós-molar<sup>1</sup>: a. Presença de 4 ou mais valores do  $\beta$ -hCG em platô por ao menos 3 semanas b. Um aumento do  $\beta$ -hCG de 10% ou maior do que 3 ou mais valores acima dos aferidos por, ao menos, 2 semanas c. Diagnóstico histológico do CC d. Persistência do  $\beta$ -hCG seis meses após a evacuação Uma vez que haja o diagnóstico ou suspeita de uma NTGp, um estudo aprofundado deve ser realizado para determinar a extensão da doença. E, nesse

sentido, a ultrassonografia pélvica ou transvaginal pode ser utilizada para detectar a extensão e a natureza do envolvimento uterino. A ultrassonografia pélvica e ou transvaginal pode ajudar a identificar as pacientes com envolvimento uterino profundo que estão sob maior risco de perfuração uterina, ou que podem se beneficiar de uma histerectomia para remover o tumor<sup>1,3</sup>. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi descrever a contribuição da ultrassonografia 2D e do Doppler no diagnóstico e acompanhamento da NTGp.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram pesquisadas as bases de dados on-line PubMed e BVS por artigos publicados nos últimos 5 anos com as seguintes palavras – chaves: gestational trophoblastic disease and ultrasonography, Doppler e gestational trophoblastic disease/ diagnostic imaging e ultrasonography/methods. Dezenove artigos foram recuperados. Após leitura dos resumos, 13 foram escolhidos para compor essa revisão. Após a leitura dos artigos e respectivas referências, outros três fora do período de corte foram incluídos nessa revisão. O de 1986 por ser o primeiro a estimar a incidência do CC, o de 2003 por avaliar a tendência do CC por um período de 27 anos e o de 2009 por ser um dos primeiros a avaliar especificamente o uso concomitante da ultrassonografia com a medição do  $\beta$ -hCG para monitorar a NTGp.

## RESULTADOS

A neoplasia trofoblástica gestacional ou NTGp envolve a mola invasora (mais comum), o coriocarcinoma (mais raro) e o tumor trofoblástico do sítio placentário (mais raro e mais fatal). A ultrassonografia auxilia na detecção e estadiamento, além do monitoramento da resposta ao tratamento. O quadro 1 apresenta um resumo das principais características ultrassonográficas da mola invasora, do coriocarcinoma e do tumor trofoblástico do sítio placentário<sup>4</sup>.

Tipo de NTGp	Características ultrassonográficas
MI	Áreas focais hiperecogênicas dentro do endométrio e hipervascularizadas ao Doppler com baixa impedância e elevado fluxo diastólico.
CC	Lesão heterogênea aumentando o útero e que lembra MI associada com áreas de necrose e hemorragia, mas pode se manifestar também com uma lesão central discretamente infiltrativa. Ao Doppler, geralmente, é marcadamente hipervascularizada.
TTSP	Útero aumentado de volume, heterogêneo, com áreas ecogênicas e focos císticos. Doppler: lesão endometrial/ miometrial sólida com vasos sanguíneos mais ou menos proeminentes.

Quadro 1: Aspectos ultrassonográficos gerais da NTGp.

MI: Mola invasora. CC: Coriocarcinoma. TTSP: Tumor trofoblástico do sítio placentário

### MOLA INVASORA (MI)

O achado ultrassonográfico de áreas focais hiperecogênicas dentro do miométrio foi descrito como associado à Mola Invasora. A doença trofoblástica invasiva pode ser diagnosticada por Doppler colorido, pela demonstração do aumento do padrão vascular endometrial que, geralmente, apresenta baixa impedância e pelo elevado fluxo diastólico. Com o uso desse método pode-se fazer o seguimento, as investigações futuras e o manejo (Fig 1).

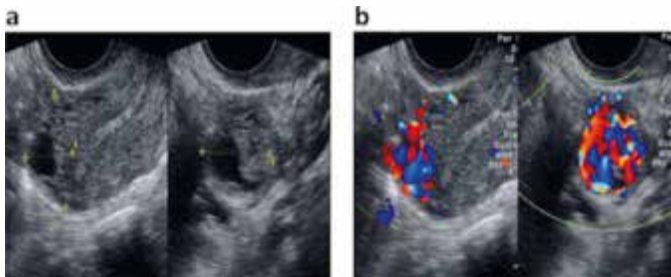


Figura 1: Características ultrassonográficas da MI. (A) em escala de cinza a lesão está localizada no fundo uterino e apresenta-se como uma massa sólida cística com bordas indistintas (entre os cursores). (B) Ao Doppler colorido: os sinais extremamente abundantes do Doppler formados por fluxo sanguíneo estão distribuídos ao longo do tumor nomeado como “sinal não periférico do Doppler”. O aspecto irregular do cisto foi secundário a desvios arteriovenosos que foram preenchidos por sinais caóticos ao Doppler colorido<sup>5</sup>.

### CORIOCARCINOMA (CC)

O CC classicamente apresenta-se ao ultrassom como uma massa que aumenta o útero. Essa massa apresenta heterogeneidade que corresponde a áreas de necrose e hemorragia. Entretanto, não há características específicas e o CC pode simular uma gama de outras desordens uterinas. Por isso, a avaliação por tomografia computadorizada e ressonância magnética são exames complementares importantes para o estadiamento e manejo da doença<sup>6-8</sup> (Figura 2).



Figura 2: Coriocarcinoma. Imagem transversal mostrando uma massa miometrial sólida mista com componentes císticos<sup>9</sup>.

### TUMOR TROFOBLÁSTICO DO SÍTIO PLACENTÁRIO (TTSP)

O útero apresenta-se aumentado de volume e os níveis de hCG estão apenas moderadamente aumentados. Essa doença não metastiza no início, mas caracteristicamente infiltra de forma ampla e localmente, e pode se estender além do útero para os órgãos adjacentes. Essa doença é resistente à quimioterapia e a cirurgia é o tratamento de escolha<sup>10</sup>. Não há aspectos sonográficos característicos para diagnosticar com segurança o TTSP. Porém, em combinação com a história clínica da paciente e a presença de uma massa uterina localizada ele pode ser suspeitado. Há relatos de caso de aspectos ultrassonográficos do TTSP, que no geral mostram uma massa não específica com aumento da vascularidade, mas a TC e a RM representam as modalidades imagéticas a serem utilizadas quando do diagnóstico do TTSP<sup>5</sup> (Figura 3).

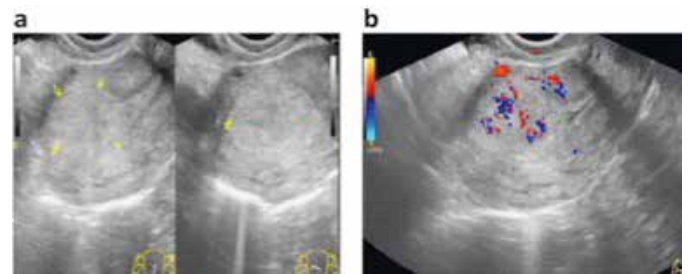


Figura 3: Características ultrassonográficas do TTSP. (A) em escala de cinza, a lesão está localizada na parede anterior do útero e apresenta-se como uma massa sólida hiperecogênica com bordas indistintas (entre os cursores). (B) Ao Doppler Colorido: os sinais abundantes do Doppler do fluxo sanguíneo apresentam-se dentro dos limites do tumor ao invés de na periferia. Esse sinal é chamado “sinal não periférico do Doppler”<sup>15</sup>.

Alguns autores sugerem que o procedimento apropriado após o diagnóstico de um TTSP seja a histerectomia total com amostragem dos linfonodos pélvicos e conservação dos ovários. No caso de doença em estágio avançado (estádio III e IV), uma combinação de cirurgia e poliquimioterapia deve ser instituída<sup>11</sup>. O Doppler parece desempenhar um papel importante na predição da NTGp após a evacuação uterina, tanto no diagnóstico quanto no seguimento. Lin e cols. (2015) analisaram diversos estudos e verificaram que os achados dopplervelocimétricos anormais identificados usando diferentes métodos (tais como vascularização miometrial anormal, e baixos índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas – AU) estiveram correlacionados com doença<sup>11</sup> invasiva. Um aumento da vascularização do miométrio, pico da velocidade sistólica da AU elevado, baixo índice de resistência da AU e índice de pulsatilidade estiveram todos associados com NTGp, embora os índices dopplervelocimétricos variaram entre os estudos analisados por eles<sup>12</sup>. Outras informações úteis para o acompanhamento incluem a correlação inversa entre os índices dopplervelocimétricos da AU e a regressão dos níveis de hCG séricos. Entretanto, deve-se tomar cuidado quando se analisa as imagens com Doppler anormal sozinhas após a evacuação uterina ou quimioterapia por causa do desenvolvimento e da persistência

das combinações arteriovenosas no miométrio, nesses casos, o nível de hCG está normal<sup>12</sup>. O uso do Doppler é uma forma barata e rápida de avaliar a vascularidade NTGp. Ele é um exame disponível globalmente e pode ser facilmente incorporado nas avaliações de base existentes para as pacientes antes da quimioterapia. O coeficiente de variação de índice de pulsatilidade da AU (IPAU) está <10%. A medida do IPAU e o exame Dopplervelocimétrico devem ser realizados por ultrassonografistas experientes na avaliação da gravidez molar<sup>4</sup>. Os índices de pulsatilidade, de vascularização, de fluxo e do fluxo na vascularização podem não apenas serem usados como ferramenta de rastreamento na detecção da NTGp, mas também podem ser utilizados como marcadores na avaliação do resultado do tratamento da NTGp. Os autores ressaltam que estudos multicêntricos devem ser realizados para que os índices do fluxo sanguíneo possam indicar limites mais precisos desse fluxo<sup>4</sup>. Um estudo prospectivo publicado em 2015 que avaliou o Power Doppler 3D concluiu que essa ferramenta é útil para identificar a NTGp, incluso a recorrência e avaliação da efetividade da quimioterapia. Eles ressaltam, no entanto, que estudos multicêntricos devem ser realizados para estabelecer de forma mais precisa os valores dos índices de fluxo sanguíneo<sup>13</sup>. Os seguintes achados foram identificados mais comumente em presença de NTGp: baixo índice de resistência e índices elevados de fluxo na vascularização. Além do mais, essa técnica ainda é considerada limitada para avaliar a vascularização, principalmente devido à elevada dependência do ganho e outras configurações da máquina, atenuação e reprodutibilidade. Portanto, eles recomendam que os exames sejam realizados por ultrassonografistas experientes para encurtar o tempo do exame e produzir resultados mais precisos e reprodutíveis (Figura 4).

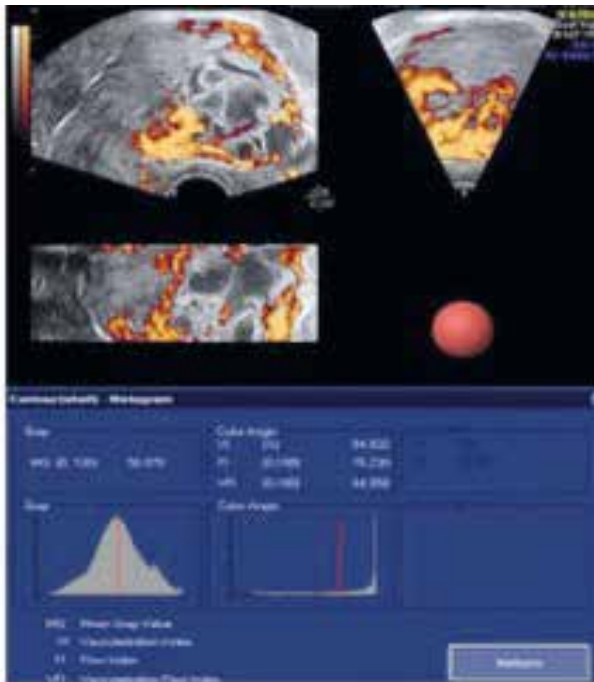


Figura 4: Análise automática por VOCAL de uma paciente com DTGp<sup>13</sup>.

Estudo publicado em 2012 avaliou o papel do Doppler no acompanhamento de pacientes em estágio I de DTGp sob terapia com metotrexato. Os autores verificaram que o Doppler ajudou no reconhecimento do grupo de pacientes que seriam submetidas à segunda linha de tratamento quimioterápico, mas que foi possível mantê-las somente com metotrexato (MTX) haja vista que o Doppler demonstrou uma resposta ao tratamento mesmo com níveis de hCG séricos ainda demonstrando quimiorresistência<sup>5</sup> (Fig. 5).

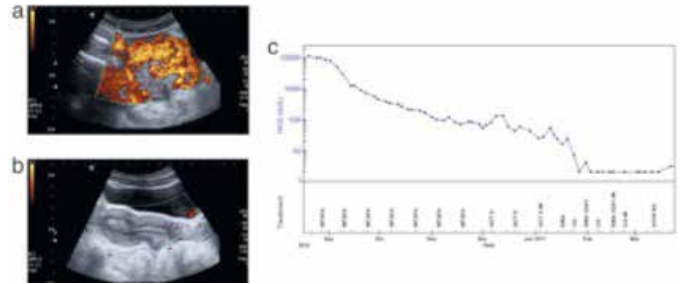


Figura 5: US Doppler pélvico de uma NTGp ocorrida após uma MH e o gráfico do tratamento. (A) Doppler antes da quimioterapia e (B) após a quimio. A resposta ao tratamento após a evacuação da MHC medida pelo hCG sérico é mostrado em C. O tempo e o tipo de intervenção são mostrados abaixo da linha<sup>13,14</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ultrassonografia continua sendo o exame de primeira linha no diagnóstico e acompanhamento da NTGp. Quando combinada com a dopplerfluxometria torna-se útil tanto na avaliação inicial quanto no acompanhamento da resposta ao tratamento e detecção de recidiva.

## REFERÊNCIAS

- 1- Goldstein, DP; Berkowitz, RS. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:111-31.
- 2- Agarwal, R. et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2012;106(6):1089-94.
- 3- Garavaglia, E. et al. Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to beta-hCG monitoring in posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):417 e1-5.
- 4- Brinton, L. A.; Bracken, M. B.; Connelly, R. R. Choriocarcinoma incidence in the United States. *Am J Epidemiol* 1986;123(6):1094-100.
- 5- Qin, J. et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PLoS ONE* 2014;9(11):e112618, 11/14 05/26/received 10/10/accepted 2014.
- 6- Brown, J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):200-07.
- 7- Froeling, F. E.; Seckl, M. J. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. n. 1534-6269 (Electronic), 20141016 DCOM- 20150512 2014.
- 8- Seckl, M. J. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):vi39-50.
- 9- Ranade, M.; Aguilera-Barrantes, I.; Quiroz, F. A. Gestational trophoblastic disease and choriocarcinoma. *Ultrasound Quarterly* 2015;31(3):221-3.
- 10- Tempfer, C. et al. Gestational and non-gestational trophoblastic disease. guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.032/049, December 2015). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2016;76(2):134-44.
- 11- Santoro, G. et al. Historical, morphological and clinical overview of placental

- site trophoblastic tumors: from bench to bedside. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2017;295(1):173-87.
- 12- Lin, L. H. et al. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics* 2015;70:810-5.
- 13- Wang, W. et al. Characteristics of three-dimensional power doppler in gestational trophoblastic disease. *Dis Markers* 2015;2015:917687.
- 14- Cavoretto, P. et al. Transvaginal ultrasound predicts delayed response to chemotherapy and drug resistance in stage I low-risk trophoblastic neoplasia. n. 1469-0705 (Electronic), 20120703 DCOM- 20130318 2012.