

MOLA HIDATIFORME INVASIVA: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE DETECÇÃO PRECOCE

INVASIVE HYDATIDIFORM MOLE: ADVANCES IN DIAGNOSIS AND EARLY DETECTION STRATEGIES

MOLA HIDATIFORME INVASIVA: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ



10.56238/edimpacto2025.028-012

Drielly Domingues Parra

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Amine Barakat e Silva

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Sthefanie de Paiva Siqueira

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Denis Rossanez Rodrigues

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Leonardo Quint Alecrim Bascopé

Discente de Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Ryan Rafael Barros de Macedo

Discente de Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)

RESUMO

Este artigo de revisão aborda os desafios e avanços no diagnóstico da mola hidatiforme (MH), a forma mais comum da Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), com um foco particular na sua complicação localmente invasiva, a mola invasiva. A introdução estabelece a relevância do tema, destacando que a MH, uma gestação anormal, tem potencial para evoluir para Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG), necessitando de seguimento rigoroso. A mola invasiva, caracterizada pela penetração do tecido molar no miométrio, representa um risco significativo de complicações graves como hemorragia uterina. O problema central identificado é a baixa acurácia dos métodos diagnósticos convencionais — ultrassonografia e histopatologia —, que são altamente dependentes do observador. O objetivo do

estudo é consolidar o conhecimento sobre as estratégias diagnósticas refinadas e a detecção precoce. A metodologia consistiu em uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa na base de dados PubMed por artigos que abordassem o diagnóstico e tratamento da mola hidatiforme invasiva. Os resultados da revisão demonstram a insuficiência do diagnóstico convencional, citando um estudo multicêntrico que apurou uma acurácia de apenas 44% para a ultrassonografia e 66% para a histopatologia na classificação da MH. Para superar essa limitação, o artigo destaca o papel indispensável das técnicas anciliares. A imuno-histoquímica para a proteína p57 é apresentada como uma ferramenta robusta para diferenciar a mola completa (p57-negativa) das parciais e não molares (p57-positivas). Como padrão-ouro, a genotipagem molecular por análise de microsatélites (STR) é ressaltada por sua capacidade de determinar a origem parental dos cromossomos, confirmando a natureza da lesão com precisão. O manejo inicial é a evacuação uterina, seguida por monitoramento seriado do β -hCG para detectar a doença persistente, cujo tratamento principal é a quimioterapia com agente único, como o metotrexato. Alternativas cirúrgicas para preservação da fertilidade em casos selecionados também são discutidas.

Palavras-chave: Mola Hidatiforme Invasiva. Doença Trofoblástica Gestacional. Diagnóstico. Genotipagem Molecular.

ABSTRACT

This review article addresses the challenges and advances in the diagnosis of hydatidiform mole (HM), the most common form of gestational trophoblastic disease (GTD), with a particular focus on its locally invasive complication, invasive mole. The introduction establishes the relevance of the topic, highlighting that HM, an abnormal pregnancy, has the potential to progress to Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN), requiring close follow-up. Invasive mole, characterized by the penetration of molar tissue into the myometrium, poses a significant risk of serious complications such as uterine hemorrhage. The central problem identified is the low accuracy of conventional diagnostic methods—ultrasonography and histopathology—which are highly observer-dependent. The objective of the study is to consolidate knowledge about refined diagnostic strategies and early detection. The methodology consisted of a narrative review of the literature, with a search of the PubMed database for articles addressing the diagnosis and treatment of invasive hydatidiform mole. The results of the review demonstrate the inadequacy of conventional diagnosis, citing a multicenter study that found an accuracy of only 44% for ultrasound and 66% for histopathology in the classification of HM. To overcome this limitation, the article highlights the indispensable role of ancillary techniques. Immunohistochemistry for the p57 protein is presented as a robust tool for differentiating complete molars (p57-negative) from partial and non-molars (p57-positive). As the gold standard, molecular genotyping by microsatellite (STR) analysis is highlighted for its ability to determine the parental origin of chromosomes, accurately confirming the nature of the lesion. Initial management is uterine evacuation, followed by serial monitoring of β -hCG to detect persistent disease, whose main treatment is single-agent chemotherapy, such as methotrexate. Surgical alternatives for fertility preservation in selected cases are also discussed.

Kerwords: Invasive Hydatidiform Mole. Gestational Trophoblastic Disease. Diagnosis. Molecular Genotyping.

RESUMEN

Este artículo de revisión aborda los retos y avances en el diagnóstico de la mola hidatiforme (MH), la forma más común de la enfermedad trofoblástica gestacional (DTG), con especial atención a su complicación localmente invasiva, la mola invasiva. La introducción establece la relevancia del tema, destacando que la HM, un embarazo anormal, tiene el potencial de evolucionar a neoplasia

trofoblástica gestacional (NTG), lo que requiere un seguimiento riguroso. La mola invasiva, caracterizada por la penetración del tejido molar en el miometrio, representa un riesgo significativo de complicaciones graves, como la hemorragia uterina. El problema central identificado es la baja precisión de los métodos diagnósticos convencionales —ecografía e histopatología—, que dependen en gran medida del observador. El objetivo del estudio es consolidar el conocimiento sobre las estrategias diagnósticas refinadas y la detección precoz. La metodología consistió en una revisión narrativa de la literatura, con una búsqueda en la base de datos PubMed de artículos que abordaran el diagnóstico y el tratamiento de la mola hidatiforme invasiva. Los resultados de la revisión demuestran la insuficiencia del diagnóstico convencional, citando un estudio multicéntrico que determinó una precisión de solo el 44 % para la ecografía y del 66 % para la histopatología en la clasificación de la HM. Para superar esta limitación, el artículo destaca el papel indispensable de las técnicas auxiliares. La inmunohistoquímica para la proteína p57 se presenta como una herramienta sólida para diferenciar el molar completo (p57 negativo) de los parciales y no molares (p57 positivos). Como patrón de referencia, el genotipado molecular mediante análisis de microsatélites (STR) destaca por su capacidad para determinar el origen parental de los cromosomas, lo que confirma con precisión la naturaleza de la lesión. El tratamiento inicial es la evacuación uterina, seguida de un seguimiento seriado de la β -hCG para detectar la enfermedad persistente, cuyo tratamiento principal es la quimioterapia con un solo agente, como el metotrexato. También se discuten alternativas quirúrgicas para preservar la fertilidad en casos seleccionados.

Palabras clave: Mola Hidatiforme Invasiva. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Diagnóstico. Genotipado Molecular.



1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) abrange um espectro de tumores que se originam do córion fetal da placenta, sendo a mola hidatiforme (MH) a sua forma mais comum (Mungan et al., 1996). A MH é uma gestação genotipicamente anormal que, apesar de não ser viável, carrega riscos de recorrência e de transformação maligna para a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) (Zhao et al., 2024). Estima-se que aproximadamente 15-20% das molas hidatiformes completas (MHC) e menos de 5% das molas hidatiformes parciais (MHP) progridem para NTG, necessitando de seguimento clínico rigoroso e, por vezes, quimioterapia (Zhao et al., 2024).

Uma das complicações mais graves da MH é a mola invasiva, uma forma de neoplasia localmente invasiva e não metastática, caracterizada pelo crescimento anormal do tecido trofoblástico para dentro da parede muscular do útero, o miométrio (Lee e Kim, 2019). Esta condição pode invadir agressivamente o miométrio e até mesmo perfurar a serosa uterina, levando a complicações potencialmente fatais como hemorragia massiva e hemoperitônio (Lee e Kim, 2019). A mola invasiva se desenvolve em cerca de 10% a 20% das pacientes após a evacuação molar e, mais raramente, após outras gestações (Lee e Kim, 2019).

O diagnóstico preciso e precoce da MH e sua subclassificação são cruciais para o manejo adequado da paciente, o que tradicionalmente depende do exame ultrassonográfico e da avaliação histopatológica (Zhao et al., 2024). Contudo, ambos os métodos são dependentes do observador e apresentam limitações significativas de acurácia, com a sensibilidade da ultrassonografia para detecção de MH sendo inferior a 50% e a análise histológica apresentando considerável variabilidade interobservador (Zhao et al., 2024). Diante desses desafios, a incorporação de técnicas anciliares tornou-se fundamental para refinar o diagnóstico e garantir a correta estratificação de risco das pacientes.

2 METODOLOGIA

Esta revisão narrativa foi estruturada com o propósito de consolidar e avaliar a literatura científica atual sobre os avanços no diagnóstico da mola hidatiforme e, especificamente, da mola invasiva. Efetuou-se um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, utilizando os descritores do Medical Subject Headings (MeSH): 'Hydatidiform Mole, Invasive', 'Diagnosis' e 'Treatment'. A estratégia de busca incluiu a combinação destes termos com os operadores booleanos AND e OR para refinar os resultados.

Os critérios de seleção privilegiaram artigos publicados que abordassem diretamente o tema, com texto completo disponível. Foram desconsiderados estudos com foco tangencial, publicações em duplicata e revisões narrativas de baixo impacto. O processo seletivo ocorreu em duas fases: uma triagem inicial por meio da leitura de títulos e resumos, seguida de uma análise aprofundada dos



artigos completos selecionados para extração e síntese descritiva dos dados pertinentes ao diagnóstico, manejo e seguimento da mola hidatiforme invasiva.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura revela avanços significativos no diagnóstico da mola hidatiforme, impulsionados pela compreensão das limitações dos métodos convencionais e pela validação de técnicas moleculares anciliares.

A apresentação clínica da mola hidatiforme frequentemente inclui sangramento vaginal como o sintoma mais comum (Mungan et al., 1996). O tamanho uterino pode ser maior do que o esperado para a idade gestacional, embora também possa apresentar-se com tamanho normal ou menor (Mungan et al., 1996). No caso específico da mola invasiva, a apresentação típica envolve sangramento vaginal, útero aumentado e níveis elevados de beta-gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) após a evacuação de uma gestação molar, geralmente em um intervalo inferior a seis meses (Lee e Kim, 2019). Fatores de risco bem estabelecidos incluem a nuliparidade, sendo a MH diagnosticada na primeira gestação em cerca de 60% dos casos, e uma história prévia de mola hidatiforme (Mungan et al., 1996).

O diagnóstico convencional, baseado unicamente na ultrassonografia e na histopatologia, mostra-se problemático. Um estudo multicêntrico retrospectivo com 821 pacientes revelou uma acurácia global da ultrassonografia de apenas 44,38% para a classificação de MH (Zhao et al., 2024). Os achados ultrassonográficos de uma mola invasiva tipicamente exibem uma massa sólida, heterogênea e hiperecoica com espaços vasculares císticos localizada dentro do miométrio, com o Doppler colorido demonstrando fluxo sanguíneo proeminente (Lee e Kim, 2019). A avaliação histopatológica, por sua vez, apresentou uma acurácia de classificação de 65,97%, com variabilidade significativa entre diferentes instituições (Zhao et al., 2024). O principal desafio diagnóstico morfológico reside na distinção entre a mola hidatiforme parcial (MHP) e abortos não molares com alterações hidrópicas (Zhao et al., 2024).

Para superar essas limitações, técnicas anciliares tornaram-se indispensáveis. A imuno-histoquímica para a proteína p57, codificada por um gene paternalmente impresso, é uma ferramenta robusta para diferenciar a mola hidatiforme completa (MHC), que apresenta ausência de marcação nuclear para p57 nos citotrofoblastos e células estromais, das MHP e de gestações não molares, que são p57 positivas (Lee e Kim, 2019; Zhao et al., 2024). A genotipagem molecular por análise de microssatélites (short tandem repeat - STR) é atualmente considerada o padrão-ouro, pois permite traçar a origem parental dos cromossomos, confirmado a origem puramente androgênica da MHC e a triploidia diândrica da MHP (Zhao et al., 2024). A combinação de histologia, imuno-histoquímica



para p57 e genotipagem molecular constitui um algoritmo diagnóstico refinado que aumenta significativamente a acurácia (Zhao et al., 2024).

O manejo inicial da mola hidatiforme consiste na evacuação uterina por dilatação e curetagem por aspiração (Mungan et al., 1996). Subsequentemente, as pacientes são monitoradas com dosagens seriadas de β -hCG para detectar a doença trofoblástica persistente, diagnosticada quando os níveis de β -hCG se elevam ou entram em platô (Mungan et al., 1996). Em um estudo, 14,5% das pacientes desenvolveram doença persistente após a evacuação molar (Mungan et al., 1996). Para a doença persistente ou invasiva não metastática, a quimioterapia com agente único, como o metotrexato, alcançou remissão completa na maioria dos casos (Mungan et al., 1996). Em situações selecionadas de mola invasiva localizada, sem metástases e em pacientes que desejam preservar a fertilidade, a ressecção cirúrgica da lesão por via laparoscópica (pelviscópica) demonstrou ser uma alternativa terapêutica viável, permitindo uma futura gravidez e parto a termo (Lee e Kim, 2019).

4 CONCLUSÃO

A principal conclusão desta revisão é que o diagnóstico acurado da mola hidatiforme e de suas variantes, como a mola invasiva, não pode mais depender exclusivamente de métodos convencionais como a ultrassonografia e a análise histopatológica isolada, devido às suas comprovadas e significativas limitações de acurácia. A evolução do conhecimento genético e patológico tornou a incorporação de técnicas anciliares, como a imuno-histoquímica para p57 e, principalmente, a genotipagem molecular, um componente essencial para um diagnóstico definitivo e correto.

As implicações clínicas desta conclusão são diretas e impactantes: a adoção de um algoritmo diagnóstico refinado, que combina histologia com essas ferramentas moleculares, é fundamental para a estratificação de risco precisa das pacientes. Isso permite um manejo adequado, evitando tanto o subtratamento de casos com maior potencial de malignização quanto o sobretratamento de lesões benignas, além de orientar o seguimento pós-esvaziamento molar de forma mais segura. Uma limitação implícita no cenário clínico global é a potencial barreira de custo e acessibilidade a essas tecnologias moleculares avançadas em centros com menos recursos.

Olhando para o futuro, o estudo aponta que a patologia molecular é o caminho definitivo para o diagnóstico da Doença Trofoblástica Gestacional. A padronização desse algoritmo diagnóstico refinado é crucial para melhorar os desfechos clínicos. Pesquisas futuras poderiam se concentrar no desenvolvimento de biomarcadores não invasivos para a detecção precoce da transformação maligna, bem como na validação e expansão das indicações de tratamentos que preservam a fertilidade, como a ressecção cirúrgica da mola invasiva, oferecendo mais opções para as pacientes.



REFERÊNCIAS

LEE, H. J.; KIM, Y. S. A case report of pelviscopic resection of invasive hydatidiform mole. *Medicine*, v. 98, n. 41, p. e17565, 2019.

MUNGAN, T. et al. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 52, n. 3, p. 233-236, 1996.

ZHAO, Y. et al. Reappraisal and refined diagnosis of ultrasonography and histological findings for hydatidiform moles: a multicentre retrospective study of 821 patients. *Journal of Clinical Pathology*, 2024. Publicado online antes da impressão.