



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Luz Angela Correa Ramírez

**Avaliação do tratamento de primeira linha de
quimioterapia em mulheres sul-americanas
portadoras de neoplasia trofoblástica
gestacional de baixo risco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Cortés-Charry

Coorientadora: Profa. Dra. María Inés Bianconi

Coorientador: Prof. Dr. Michael Seckl

Botucatu

2016

Luz Angela Correa Ramírez

Avaliação do tratamento de primeira linha de
quimioterapia em mulheres sul-americanas
portadoras de neoplasia trofoblástica
gestacional de baixo risco

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Cortés-Charry

Coorientadora: Profa. Dra. María Inés Bianconi

Coorientador: Prof. Dr. Michael Seckl

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Correa Ramírez, Luz Angela.

Avaliação do tratamento de primeira linha de quimioterapia em mulheres sul-americanas portadoras de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco / Luz Angela Correa Ramírez. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Izildinha Maestá

Coorientador: María Inés Bianconi

Coorientador: Rafael Cortés-Charry

Coorientador: Michael Seckl

Capes: 40101150

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. América do Sul. 3. Quimioterapia. 4. Prognóstico.

Palavras-chave: América do Sul; Fatores Prognósticos; Neoplasia Trofoblástica Gestacional de baixo risco; Quimioterapia.

*"No fim tudo dá certo,
e se não deu certo
é porque ainda não chegou ao fim"*

Fernando Sabino

Dedicatória

A Deus que sempre faz parte de cada uma das escolhas da minha vida, a minha família que é fonte primordial de amor, princípios, esforço e perseverança. A Universidade de Caldas e a Universidade Estadual Paulista por me permitirem avançar nas minhas conquistas acadêmicas e profissionais que sem dúvida serão refletidas em benefício de quem precisar.

A meu filho, **Juan Diego**, que mesmo tão pequeno tem uma sabedoria infinita para entender que esta fase de nossas vidas vai além do tempo e da distância, para nos permitir crescer juntos e cumprir nossos sonhos.

Agradecimientos

Às diferentes instituições participantes da pesquisa, por me permitirem fazer parte de sua cotidianidade, pela acolhida empática e oportunidade na coleta de dados e procura nos prontuários médicos e diferentes arquivos institucionais.

À **Prof^a. Dra Izildinha Maestá**, orientadora desta tese, por ir muito além do que uma orientadora faz; por ser amiga, tutora, mestre, guia, mãe e conselheira, pela ideia deste trabalho, pela participação ativa de todas as fases do mesmo. Por ser exemplo de vida, dedicação e excelência acadêmica, minha gratidão será eterna.

À **Prof^a. Dra María Inés Bianconi**, coorientadora deste trabalho, Diretora do Centro de Referência em Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Carlos Durand em Buenos Aires, Argentina, Professora da Universidade de Buenos Aires, que com seus ensinamentos e sua acolhida na sua instituição fizeram que este trabalho tivera muita mais importância e força da que ele já tem.

Ao **Prof. Dr. Rafael Cortes-Charry**, coorientador, Diretor do Centro de Referência em Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário de Caracas, Venezuela, Professor da Universidade Central da Venezuela e representante da Sociedade Internacional em Doenças Trofoblásticas por América Latina, por seus conhecimentos para a elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Michael Seckl**, coorientador e revisor deste trabalho, Diretor do Centro de Referência em Doença Trofoblástica Gestacional do "Charing Cross Hospital" Londres, UK, Professor do "Imperial College of London" e anterior Presidente da Sociedade Internacional em Doenças Trofoblásticas. Seu grande reconhecimento a nível mundial, experiência no tópico, fazem parte fundamental na revisão final e uma grande oportunidade para continuar com estudos colaborativos entre as diferentes instituições.

Ao **Dr. Carlos Raúl Villegas**, colaborador deste trabalho, Radioterapeuta e Oncologista da instituição Oncólogos del Occidente S.A. Colômbia, por sua amizade, constante apoio neste caminho, seus conhecimentos e sua disposição para contribuir na melhora da pesquisa.

À **Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás**, coordenadora do PGGOM FMB-UNESP.

À **Profª. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge**, Vice-reitora da UNESP, pela criação da Bolsa PAEDEx que me permitiu continuar com meu projeto acadêmico e profissional. Além do seu grande espírito de ajuda aos outros e compromisso com a instituição, sendo exemplo de vida.

A **Solange Sako**, secretária da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, pela presença e ajuda constante ao longo deste caminho.

A **Janete Aparecida Herculano Nunes Silva**, supervisora técnica da Seção de Pós-graduação da UNESP, pela acolhida carinhosa e oportuna no Brasil e pela grande disposição em todos os momentos acadêmicos e pessoais ao longo do Doutorado.

A meus amigos **Mateo Jaramillo, Viviana Helena Vallejo, Maria Alejandra Viviescas, Carmen Alicia Daza, Patricio Viteri, Mariana Albano, Bianca Maschetti, Carolina Nascimento, Marcio Antunes, Hellen Pontes e Fabiola Gobette**, porque além de amigos verdadeiros, foram minha família no Brasil, presentes sempre nos momentos que precisei, gratidão eterna.

Às **pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional** dos diferentes países, pelo exemplo de superação pessoal, amor próprio e à vida, por me permitirem fazer parte deste processo difícil embora com um desfecho feliz.

Sumário

Resumo	
Abstract	
Introdução.....	16
Métodos.....	22
Resultados.....	26
Discussão.....	30
Referências.....	36
Figuras e Tabelas.....	43
Anexos.....	50

Resumo

Introdução. Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é uma forma maligna da doença trofoblástica gestacional. A maioria de estudos em NTG desenvolvidos na América do Sul são de base hospitalar, é, portanto não fornecem informações suficientes sobre o comportamento e a resposta no tratamento da NTG. **Objetivo.** Avaliar a taxa de resposta completa, e falhas no tratamento relacionadas à resistência ou toxicidade, bem como identificar os fatores clínicos associados à resistência na primeira linha de quimioterapia em pacientes sul-americanas com neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar de baixo risco. **Método.** Estudo multicêntrico retrospectivo, incluindo pacientes com estadiamento FIGO de NTG pós-molar de baixo risco atendidas em centros de Argentina, Brasil e Colômbia entre 1990 – 2014. Das 229 mulheres com NTG de baixo risco, 163 foram elegíveis para participar do estudo. Foram obtidos dados sobre as características das pacientes, apresentação da doença, e resposta ao tratamento. As variáveis características das pacientes, da doença e do tratamento foram colocadas em tabela de frequência. Variáveis associadas ao desenvolvimento de resistência ao tratamento foram realizadas com análise univariada. **Resultados.** Um total de 163 pacientes foram incluídas na análise. A taxa global de resposta completa para a primeira linha de quimioterapia foi de 80% (130/163). As taxas de resposta completa com metotrexate e actinomicina D como tratamento de primeira linha, e da actinomicina D como tratamento na segunda linha após a falha do metotrexate foram de 79% (125/157), 83% (5/6) e 70% (23/33), respectivamente. Mudança de regime foi associada à resistência (97%, 32/33) e toxicidade (3%, 1/33) (mucosite grau 3). Fatores clínicos associados com a resistência foram: tempo entre o diagnóstico de NTG e início da quimioterapia ($p = <0,001$), número total de ciclos para a remissão ($p = 0,0003$), e aumento no escore FIGO ($p = 0,008$). **Conclusão.** O tempo entre o diagnóstico de NTG e o início da quimioterapia, o número total de ciclos para alcançar a remissão da hCG, e o aumento no escore FIGO foram fatores independentes associados com à resistência à terapia de primeira linha com agente único na NTG de baixo risco. Pacientes sul-americanas apresentaram respostas semelhantes as descritas em países desenvolvidos, quando diagnóstico e tratamento da NTG de baixo risco são oportunos e realizados em centros especializados.

Palavras-chave: Neoplasia Trofoblástica Gestacional de baixo risco, América do Sul, Quimioterapia, Fatores Prognósticos

Abstract

Introduction. Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a malignant form of gestational trophoblastic disease. Most studies on GTN conducted in South America are hospital based, and therefore do not provide enough information about GTN behavior and response to treatment. **Objective.** To assess the rate of complete response, and treatment failure due to resistance or toxicity, as well as to identify the clinical factors associated to resistance to first line chemotherapy in South American patients with low-risk postmolar GTN. **Methods.** Retrospective multicentric study including patients with FIGO-staged low-risk postmolar GTN attending centers in Argentina, Brazil and Colombia between 1990 - 2014. Out of 229 women with low-risk GTN, 163 were eligible to participate in the study. Data on patient characteristics, disease presentation, and treatment response were obtained. The characteristic variables of patients, disease and treatment were placed in frequency table. Variables associated with the development of resistance to treatment were performed with univariate analysis **Results.** A total of 163 patients were included in the analysis. The overall rate of complete response to first line chemotherapy was 80% (130/163). The rates of complete response to methotrexate (MTX) or actinomycin D as first line treatment, and to actinomycin D as second line treatment after MTX failure were 79% (125/157), 83% (5/6), and 70% (23/33), respectively. Regimen switching was associated to resistance (97%, 32/33) and toxicity (3%, 1/33) (grade 3 stomatitis). Clinical factors associated with resistance were: time between GTN diagnosis and beginning of chemotherapy ($p < 0.001$), total number of cycles to remission ($p = 0.0003$), and increasing FIGO score ($p = 0.008$). **Conclusions.** Time between GTN diagnosis and beginning of chemotherapy, total number of cycles to achieve hCG remission, and higher FIGO score were independent factors associated with resistance to single-agent first-line therapy in low-risk GTN. South American patients showed similar responses reported in developed countries, when diagnosis and management of low-risk GTN are prompt and made in specialized centers.

Key words: Low-risk gestational trophoblastic neoplasia; South America; Chemotherapy; prognostic factors

Introdução

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é uma forma maligna da doença trofoblástica gestacional (DTG) com proliferação anormal das células trofoblásticas da placenta que secreta quantidades persistentes de gonadotrofina coriônica humana (hCG) (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010; BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013). A NTG tem apresentação variada dependendo do tipo de gravidez antecedente, extensão da doença, e origem histopatológica (mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide) (ALTIERIA et al., 2003; LURAIN, 2010; DAVIS et al., 2015). A porcentagem na procedência da NTG é: mola hidatiforme (60%), aborto espontâneo/aborto (30%) e gravidez normal ou gravidez ectópica (10%) (NGAN et al., 2012). Em relação à procedência molar ela pode derivar de uma mola hidatiforme parcial ou completa, (HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2009) e o risco de desenvolver NTG é de 15 – 20% após mola hidatiforme completa (MHC) e 1 – 4% após mola hidatiforme parcial (MHP) (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 1995; LURAIN, 2010). Essas taxas de transformação maligna da mola hidatiforme podem ser mais elevadas em diferentes regiões/países, possivelmente refletindo diferenças nos ensaios de hCG, critérios de hCG para o diagnóstico da NTG, falta de dados demográficos de toda a população ou, menos provável, uma verdadeira diferença na biologia da doença. O protocolo de seguimento de hCG varia consoante o país, mas os princípios são semelhantes (SECKL et al., 2013).

As taxas globais de cura da NTG excedem 98%. Este sucesso pode ser explicado pelo desenvolvimento de tratamentos eficazes, a utilização de hCG como biomarcador, a centralização de cuidados das pacientes, (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010) a identificação de fatores prognósticos da resposta ao tratamento, o aumento na individualização da terapia, e o uso da modalidade combinada de tratamento com a quimioterapia, radiação, cirurgia em pacientes de ultra-alto risco (LURAIN, 2011).

A NTG no passado tinha diferentes denominações tais como mola maligna, tumor trofoblástico gestacional, doença persistente e doença trofoblástica gestacional maligna dividida em não-metastática, metastática e neoplasia trofoblástica gestacional, assim como a classificação em três categorias diagnósticas chamadas de alto (score 9), médio (score 6 - 9) ou baixo risco (score de 0 - 5) segundo o Charing Cross Hospital de Londres (MCNEISH et al., 2002). No ano 2000 a FIGO e o Comité de Ginecologia Oncológica, recomendou adotar o termo neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Também estabeleceu um sistema de estadiamento que associou a distribuição anatômica (estadio I quando a doença está restrita ao corpo do útero, estadio II quando a NTG está na pelve, vagina, anexos e ligamento largo, estadio

III quando a NTG tem extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital e estadio IV todos os outros locais de metástases).

O escore de risco da Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a NTG de acordo com a pontuação dos seguintes fatores de risco: Idade em anos (< 40 anos – 0 pontos, \geq 40 anos – 1 ponto), gestação anterior (mola – 0 pontos, aborto – 1 ponto, termo – 2 pontos), intervalo em meses entre a gestação antecedente e NTG (< 4 – 0 pontos, entre 4 e 6 meses – 1 ponto, entre 7 e 12 meses – 2 pontos, > 12 meses 4 pontos), hCG (mUI/ml) pré-tratamento NTG (< 1.000 mUI/ml – 0 pontos, entre 1.000 e 10.000 mUI/ml – 1 ponto, de 10.000 a 100.000 mUI/ml – 2 pontos, > 100.000 mUI/ml – 4 pontos), tamanho do maior tumor em centímetros (< 3 cm – 0 pontos, entre 3 e 4 cm – 1 ponto, \geq 5 cm – 2 pontos), sítio de metástases (baço, rim – 1 ponto, gastrointestinal – 2 pontos, cérebro, fígado – 4 pontos), número de metástases (1 a 4 – 1 ponto, 4 a 8 – 2 pontos, > 8 – 4 pontos) e falha da quimioterapia (com agente único – 2 pontos, com 2 ou mais agentes – 4 pontos). A somatória da pontuação desses fatores prognósticos classifica a NTG em baixo risco (escore \leq 6), e é tratada com agente único de quimioterapia, ou alto risco (escore \geq 7) e é tratada com múltiplos agentes (NGAN et al., 2003, 2012; BOLZE et al., 2015). O estadiamento anatômico não ajuda a determinar a terapia, mas fornece informações adicionais para ajudar os clínicos na comparação de resultados entre centros de tratamento (SECKL et al., 2013).

Para o diagnóstico da NTG é necessário ter clareza em quatro aspectos importantes tais como elevação dos títulos de hCG (variação maior de 10%) em 3 medidas semanais nos dias 1º, 7º e 14º (curva em elevação), estabilização dos valores de hCG (variação menor que 10%) em 4 medidas semanais nos dias 1º, 7º, 14º e 21º (platô), evidência de metástase antes da definição de elevação ou estabilização da curva de hCG quando descartada a gravidez e diagnóstico histológico de coriocarcinoma (NGAN et al., 2012).

O tratamento de escolha para NTG é a quimioterapia e, dependendo do escore de risco FIGO 2002, as pacientes são tratadas com agente único, metotrexate (MTX) ou actinomicina-D (ActD) (escore \leq 6) ou múltiplos agentes (escore \geq 7), tais como EMA/CO (Etoposide, MTX, ActD alternando com ciclofosfamida e vincristina) (NEWLANDS; MULHOLLAND; HOLDEN, 2000) ou EP/EMA (etoposide e cisplatina alternando com Etoposide, MTX e ActD) entre outros (BOWER et al., 1997; HOROWITZ; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2009).

Os quatro protocolos de quimioterapia com MTX amplamente utilizados no mundo e descritos na literatura são: (a) MTX semanal dose única 30 a 50 mg/m² Intramuscular (IM) (HOMESLEY, 1998) ; (b) MTX por 5 dias 0,4 mg/kg (máximo 25 mg) dias 1, 2, 3, 4, 5 IM ou

intravenoso (IV) até 125 mg de dose total a cada duas semanas (CHAPMAN-DAVIS et al., 2012); (c) 50 mg de MTX nos dias 1, 3, 5, 7 IM por 8 dias com Ácido Folínico (AF) nos dias 2, 4, 6, 8 até 200 mg de dose total (MCNEISH et al., 2002) e (d) MTX 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7 IM e AF nos dias 2, 4, 6, 8 (BERKOWITZ, R S, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR, 1986). Em relação a ActD os dois protocolos de tratamento mais utilizados são: (a) ActD 1,25 mg/m² (máximo de 2 mg) dose única IV a cada duas semanas (OSBORNE et al., 2011) e (b) ActD 10 – 12 µg/kg IV por 5 dias a cada duas semanas (LERTKHACHONSUK et al., 2009).

Consequentemente, para quase todas as pacientes de NTG de baixo risco, o tratamento de eleição com agente único é MTX com ou sem AF e ActD. Variedade de regimes têm sido desenvolvidos, com estudos não randomizados, retrospectivos na maioria das vezes, demonstrando entre 50% - 90% de chance de induzir a remissão (ALAZZAM et al., 2014; KOHLER; CREASMAN, 2014). Esta variabilidade se reflete nas diferenças das doses, frequência e vias de administração, bem como os critérios utilizados para selecionar pacientes para o tratamento (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2009; SECKL et al., 2013).

Seguindo o diagnóstico e estadiamento (FIGO 2002), o tratamento imediato é necessário uma vez que a NTG apresenta origem gestacional e elevada fração de crescimento. Tratamento quimioterápico imediato com regimes apropriados e intervalos fixos e pontuais entre os ciclos de quimioterapia limita o desenvolvimento de resistência e a exposição da maioria das pacientes à quimioterapia combinada (SITA-LUMSDEN et al., 2012).

Num panorama mundial, diferentes denominadores são usados na literatura científica para falar da incidência de DTG: número de partos, nascidos vivos ou gestações. No Reino Unido, onde todos os casos de DTG são nacionalmente registrados e com revisão histopatológica, a incidência é estimada em 1: 1000 gravidezes para MHC e 3: 1000 gravidezes para MHP (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010). Maior ocorrência de DTG é observada na América do Sul e no Sudeste da Ásia que é de 1,5 a 6 para 1000 gravidezes (Seckl *et al.*, 2010). De acordo com Altieri e colaboradores (2003), a ocorrência de DTG é 3 a 6 vezes maior em países sul-americanos comparada àquelas relatadas na Europa e na América do Norte.

Na América Latina, a maioria dos estudos desenvolvidos tem foco na mola hidatiforme (CORTÉS-CHARRY; MAESTÁ; BIANCONI, 2015). Os estudos de NTG são de base institucional e, neste sentido, a incidência da DTG apresenta variação de 0,5 - 8.3/1000 nascidos vivos (PANAMERICAM HEALTH ORGANIZATION, 2003).

A maior parte das pacientes com DTG em todo o mundo não tem maiores problemas posteriores ao esvaziamento uterino de mola hidatiforme, mas cerca de 15 - 20% necessitam de quimioterapia para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional (KHAN et al., 2003).

Diferentes estudos têm sido desenvolvidos sobre a resposta ao tratamento da NTG de baixo risco, principalmente na Europa e nos Estados Unidos, reportando taxas de remissão global para a primeira linha de tratamento em torno de 75 - 81% (CHAPMAN-DAVIS et al., 2012). Os dois agentes mais utilizados (MTX entre 70 - 85% e ActD 75%), resistência ao tratamento (20%) e toxicidade dos protocolos de quimioterapia (5%), resposta à segunda linha com ActD de 75% (CHALOUHI et al., 2009; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; LURAIN et al., 2012; COUDER et al., 2016). Os fatores associados à resistência ao tratamento com MTX são presença de doença metastática, aumento no escore FIGO, diagnóstico de coriocarcinoma, níveis elevados de hCG e administração de mais de quatro ciclos de MTX para a remissão (fator de risco para recidiva).

No cenário latino-americano o maior estudo multicêntrico retrospectivo desenvolvido com participação de centros de referência de Brasil e Argentina apresenta 5771 casos de DTG dos quais 21,8% evoluíram para NTG, sendo que 81,3% foram de baixo risco e 17,5% de alto risco, com taxas de remissão completa semelhante aquelas apresentadas na literatura (96,4%) (JANKILEVICH et al., 2014).

Os tratamentos de primeira linha mais utilizados para tratamento da NTG de baixo risco na América do Sul são: (a) MTX 1 mg/kg IM nos dias 1, 3, 5, 7 e resgate com AF 0.1 mg/kg ou 15 mg via oral 24 - 30 horas depois da administração do MTX nos dias 2, 4, 6, 8, a cada 15 dias. Na resistência ao MTX, é usada ActD 10 – 12 µg/kg IV (0,5 mg de dose máxima total) por 5 dias a cada duas semanas ou ActD dose única de 1,25 mg/m² (máximo de 2 mg) IV a cada duas semanas com uma relativa baixa toxicidade: vômitos, estomatite, alopecia, foto sensibilidade e plaquetopenia (MAESTÁ et al., 2005; CORTÉS-CHARRY et al., 2006). Estudos de base hospitalar apresentam taxas de resposta a primeira linha ao MTX de 75% e a ActD de 65% (BIANCONI et al., 2012; UBERTI et al., 2015).

Os especialistas na América do Sul enfrentam desafios para tratamento das pacientes com NTG. Por exemplo, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) exige o preenchimento adequado da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), que é necessário para liberação da quimioterapia. No entanto, em centros brasileiros de referência especializados em DTG, as pacientes têm a abordagem multidisciplinar, e a experiência na interpretação dos resultados de hCG. O prognóstico das pacientes com NTG melhora em nove vezes quando o tratamento é feito por especialistas em centros trofoblásticos de referência regionais ou

centralizados (KOHORN, 2014), como feito na Europa pela Organização Europeia para o Tratamento das doenças Trofoblásticas (EOTTD) (GOLFIER et al., 2000; MAESTÁ; BRAGA, 2012; IRESOON et al., 2014; BOLZE et al., 2015).

A dificuldade de estudos multicêntricos que verifiquem, se em mulheres sul-americanas, os resultados do tratamento com agente único de primeira linha são semelhantes ou diferentes daqueles observados em centros internacionais de referência. Além disso, as limitações dos países da América do Sul, com grandes diversidades socioeconômicas e culturais que influenciam na qualidade de vida das pacientes e, por conseguinte, repercutem diretamente nos resultados do tratamento. O propósito desta investigação é avaliar o tratamento da NTG pós-molar de baixo risco em uma população de mulheres da América do Sul, especificamente determinando a taxa de resposta primária, verificando falhas do tratamento com necessidade de mudança de protocolo por resistência ou toxicidade e identificando fatores de resistência ao tratamento de primeira linha.

Métodos

Estudo multicêntrico – não concorrente/retrospectivo incluindo 229 pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar de baixo risco definidas pelos critérios da FIGO 2002 (NGAN et al., 2003), com dados clínicos obtidos a partir de prontuários médicos em protocolo elaborado para o estudo, com participação de três instituições: (a) Centro de Enfermedad Trofoblástica do Hospital Carlos Durand de Buenos Aires – Argentina sob coordenação da Professora Dra. María Inés Bianconi, (b) Centro de Doença Trofoblástica de Botucatu do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Brasil sob coordenação da Professora Dra. Izildinha Maestá e (c) Instituição Oncólogos del Occidente S.A. da Colômbia em acompanhamento do Dr. Carlos Raúl Villegas Mejía, entre 1990 e 2014.

Não foram incluídas 66 pacientes com: insuficiente informação de história clínica, inadequado seguimento com dosagem de hCG, inadequado tempo de administração de quimioterapia que foram encaminhadas com algum tratamento inicial de outra instituição e com medicamento errado, que tiveram critérios FIGO 2002 para NTG mas que o hCG negativou antes de qualquer quimioterapia (remissão espontânea), tratadas inicialmente com outros protocolos de quimioterapia (primeira linha com outro agente único diferente ao MTX, ActD ou múltiplos agentes), que fizeram cirurgia (histerectomia ou ressecção uterina) antes de iniciar a quimioterapia, que realizaram quimioterapia profilática e em tratamento atual ou seguimento antes de 12 meses do primeiro hCG normal, definido como o primeiro valor normal de acordo com os valores de referência dos diferentes kits usados nas instituições participantes, com um número final de 163 pacientes.

No Hospital Durand de Buenos Aires – Argentina usam o kit do equipamento Roche Elecsys 2010®, com sensibilidade analítica do teste de β -hCG <0.1 mUI/mL, é um sistema totalmente automatizado, de acesso aleatório controlado por software para análise de imunoensaio, foi projetado para determinações quantitativas e qualitativas in vitro usando uma grande variedade de testes. Os sistemas de disco e rack têm um rendimento por hora de aproximadamente 86 testes (ROCHE, 2003).

No Hospital das Clínicas de Botucatu da Faculdade de Medicina – Brasil usam o kit do equipamento Architect System® i1000SR, com valor de referência de β -hCG <5 mUI/MI, é um sistema de imunoensaio totalmente automatizado que permite acesso contínuo e aleatório, bem como processamento de reteste automatizado e prioritário, ele processa até 200 CMIA

(imunoensaio de micropartículas quimioluminescentes) testes por hora fazendo uso de até 25 kits de reagentes a bordo (100 e / ou 500 testes) em um carrossel de reagentes com temperatura controlada (ABBOT LABORATORIES, 2007).

E diferentes kits disponíveis no mercado da Colômbia, já que a Instituição Oncólogos del Occidente S.A. não realiza os testes de β -hCG, se registraram os descritos nos exames laboratoriais dos prontuários médicos das pacientes tomando como valor de referência <5 mUI/mL.

As variáveis do estudo obtidas foram divididas em dois grupos: As relacionadas com características das pacientes e da doença tais como: Idade, número de gestações, número de partos, tipo histológico de MH (completa / parcial), tempo para persistência (NTG) interpretado como o intervalo de tempo (meses) entre a data do primeiro esvaziamento uterino e o diagnóstico de NTG pós-molar (data no momento do diagnóstico de NTG) confirmada pela elevação dos títulos da hCG (variação maior de 10%) em 2 medidas semanais nos dias 1º, 7º e 14º (curva em elevação), estabilização dos valores da hCG (variação menor que 10%) em 4 medidas semanais nos dias 1º, 7º, 14º e 21º (plateau) e evidência de metástase antes da definição de elevação ou estabilização da curva da hCG quando descartada a gravidez (NGAN et al., 2012), valor hCG pré-tratamento quimioterápico, estadiamento e risco score FIGO 2002 ajustado para as pacientes que foram diagnosticadas e tratadas no período de 1990 até a data da publicação da FIGO.

E as variáveis relacionadas ao tratamento como seguem: Número de ciclos de primeira linha para remissão, tempo para remissão (NTG) que é interpretado como o intervalo de tempo (dias) entre o diagnóstico de NTG e o primeiro valor normal de hCG, intervalo de tempo (dias) entre o diagnóstico de NTG e o início de quimioterapia, presença de resistência interpretada como plateau da hCG de +/- 10% ao longo de 2 semanas, aumento no nível de hCG por mais de 1 semana, ou falha no nível de hCG em declínio de 1 valor log. por mais de 18 dias (BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013), presença de toxicidade, classificação da toxicidade de acordo com os critérios *National Cancer Institute Criteria (NCI)* e motivo de mudança para segunda linha de tratamento (resistência versus toxicidade).

Foi preenchido protocolo individual para cada paciente do estudo, identificada com número interno e com o número da instituição de origem, posteriormente a informação foi compilada em base de dados única, usando o programa Excel, termos de consentimento livre esclarecido foram necessários e preenchidos quando a paciente ainda estava no seguimento e

no tratamento, mas que no final da fase do estudo seria incluída por ter completado o tempo de acompanhamento como solicitado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), as outras pacientes do estudo foram dispensadas do termo de consentimento livre esclarecido.

Análise estatística foi realizada usando software SAS for Windows V9.3 (SAS Software, SAS Institute Campus Drive, Cary, NC, USA). As variáveis características das pacientes, da doença e do tratamento foram colocadas em tabela de frequência. Variáveis associadas ao desenvolvimento de resistência ao tratamento foram realizadas com análise univariada. O nível de significância adotado foi $p < 0.05$.

O estudo foi submetido e aprovado no (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e nos diferentes comitês de ética das instituições dos diferentes países participantes da pesquisa.

Resultados

Das 311 pacientes diagnosticadas com NTG de acordo com os critérios FIGO, 229 foram de baixo risco pós-molar (74%), tratadas com agente único de primeira linha (MTX em qualquer protocolo e ActD) (Figura 1), 163 foram incluídas na análise e 66 foram excluídas pelas seguintes causas: insuficiente informação nos prontuários médicos (12), perda do seguimento antes de alcançar normalização de hCG (15), curetagem no momento do diagnóstico da NTG (3), pacientes que tiveram critérios FIGO 2002 para NTG mas que o hCG negativou antes de qualquer quimioterapia (remissão espontânea) (11), administração de quimioterapia com outros protocolos de quimioterapia de primeira linha diferentes a MTX ou ActD (2), histerectomia total prévio início da quimioterapia (7), nenhuma paciente recebeu quimioterapia profilática nas instituições da pesquisa, e finalmente em tratamento atual (9) e em seguimento (7) (Figura 2).

Características das pacientes

Das 163 pacientes com NTG pós-molar de baixo risco, a idade média foi de 27 anos (intervalo: 13-48), em relação aos antecedentes ginecológicos, a média de número de gestações foi de 2 (intervalo:1-8), número de partos 1 (intervalo: 0-5), número de abortos 0 (0-4). Em tipo histológico de mola hidatiforme foi: mola parcial 17% (27/163), mola completa 82% (133/163) e mola invasora (Histerectomia posterior ao início da quimioterapia) 1% (3/163). A média do tempo para persistência definido como o número de meses entre o esvaziamento uterino e o diagnóstico de NTG pós-molar foi de 3 (intervalo: 1-14), valores de hCG pré-quimioterapia em mUI/mL foi dividido de acordo com os critérios da FIGO assim: < 1000 mUI/mL 19% (31/163), valores entre 1000 – <10.000 mUI/mL 37% (60/163), valores entre 10.000 – <100.000 mUI/mL 38% (62/163) e finalmente valores \geq 100.000 mUI/mL 6% (10/163) com intervalo geral (13-205.800). Estadiamento segundo FIGO 2002 dividido em dois grupos: estadio I 69% (112/163) e estadio II – III 31% (51/163), risco score FIGO 2002 dividido em três grupos: 0-2 50% (81/163), entre 3-4 37% (61/163) e o último grupo 5-6 13% (21/163).

Incluíram-se outras variáveis relacionadas com o comportamento da doença como: tamanho da massa (incluindo o útero) com os seguintes resultados, sem presença de massa somente tendo em conta a metástase observada pela radiografia de tórax ou tomografia computadorizada quando nódulo > a 1 cm, 54% (88/163), tamanho < 3 cms 28% (42/163), entre 3-4 cms 11% (19/163), \geq a 5 cms 7% (11/163). Presença de metástases, sim 29% (48/163), não 71% (115/163), deste grupo de 48 pacientes com metástases identificarmos os locais de

metástase como segue: pulmão 92% (44/48), vagina 4% (2/48), pelve 2% (1/48), pulmão e vagina e/ou pelve 2% (1/48). A contagem de número de metástases classificada de acordo com os critérios FIGO foi: 1-4 metástases 94% (45/48/), entre 5-8 2% (1/48) e >8 4% (2/48). As variáveis relacionadas com as características da paciente e da doença com significância estatística na análise univariada foram: Metástases no momento do diagnóstico da NTG pós-molar ($p=0,0065$), estágio FIGO II e III ($p=0,0118$) e escore FIGO 5 e 6 ($p=0,0080$) (Tabela 1).

Resposta ao tratamento

A remissão global ao tratamento nas 163 pacientes foi de 100% sem evidência de recaída até a data final do estudo, já falando da remissão primária (1ª linha de tratamento, juntando o MTX e ActD) foi de 80% (130/163), e a média de número de ciclos de quimioterapia para obter a resposta completa foi de 6 (intervalo 1-23), o tempo para remissão da NTG que é interpretado como o intervalo de tempo em dias entre o diagnóstico de NTG pós-molar de baixo risco e o primeiro valor normal de hCG foi de 116 (intervalo: 16-988) e o intervalo de tempo (dias) entre o diagnóstico de NTG e o início de quimioterapia foi de 5 (intervalo: 0-94), já falando por esquemas de tratamento, a média do tempo em dias para remissão das 125/130 pacientes tratadas com MTX foi de 95 (intervalo: 20-568) e com ActD como primeira linha de tratamento das 5/130 pacientes foi de 65 (intervalo: 16-153).

Os protocolos de quimioterapia com MTX mais utilizados nas 157/163 pacientes do estudo foram: (a) MTX semanal dose única 50 mg/m² IM 1% (1/157), (b) MTX a cada duas semanas por 5 dias 0,4 mg/kg dias 1, 2, 3, 4, 5 IM ou EV 9% (14/157) e (c) MTX 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7 IM e AF nos dias 2, 4, 6, 8 VO 90% (142/157). A remissão com MTX como primeira linha de tratamento foi de 79% (126/157) e a resistência foi de 21% (32/157), a somatória das pacientes com resistência a MTX realmente seria de 31, mas a explicação disto é que 1 paciente fez resistência por toxicidade (mucosite grau 3) ao protocolo de MTX semanal dose única e o protocolo de segunda linha foi com MTX 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7 IM e AF nos dias 2, 4, 6, 8 VO, quer dizer que ela fez remissão com o mesmo MTX como agente único e não com outro medicamento. A média de ciclos para remissão foi de 5 (intervalo: 1-23). Em relação aos protocolos de primeira linha com ActD utilizados nas 6/163 pacientes do estudo foram: (a) ActD 1,25 mg/m² dose única IV a cada duas semanas 17% (1/6) e (b) ActD 10 – 12 µg/kg (0,5 mg de dose máxima total) a cada duas semanas IV por 5 dias 83% (5/6). A remissão

com ActD como primeira linha de tratamento foi de 83% (5/6) e a resistência foi de 17% (1/6). A média de ciclos para remissão foi de 3 (intervalo: 1-4).

A presença de resistência foi de 20% (33/163) que precisou mudança de linha de tratamento, 97% (32/33) por resistência ao medicamento e 3% (1/33) por toxicidade. Os tratamentos de escolha para a segunda linha de tratamento e sua porcentagem de remissão foram: MTX 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7 IM e AF nos dias 2, 4, 6, 8 VO 3% (1/33). ActD 70% (23/33) 1 paciente com ActD 1,25 mg/m² dose única IV a cada duas semanas e 22 pacientes com ActD 10 – 12 µg/kg (0,5 mg de dose máxima total) a cada duas semanas IV por 5 dias, poliquimioterapia em 27% (9/33) 2 pacientes com protocolo EMA/CO, 1 paciente com protocolo EP/EMA, 2 pacientes com Etopósido, 3 pacientes com Capecitabina e 1 paciente com protocolo CHAMOCA/EP (ciclofosfamida, hidroxíurea, ActD, MTX com AF, vincristina e doxorubicina), deste grupo de pacientes somente duas precisaram de 3ª linha de tratamento por persistência. A média de ciclos para remissão com ActD como segunda linha que foi o agente de escolha com maior porcentagem foi de 2 (intervalo: 1-8).

Outras variáveis relacionadas ao tratamento foram incluídas: Local de esvaziamento uterino: feito fora da instituição participante no estudo 68% (111/163) e realizadas na instituição de pesquisa 32% (52/163), pacientes que precisaram uma 2ª e 3ª curetagem 38% (62/163) e 6% (10/163) respectivamente. Cirurgia após início de tratamento de quimioterapia foi necessária em 7% das pacientes (11/163), o tipo de cirurgia foi histerectomia total 82% (9/11) e ressecção uterina focal para preservar a fertilidade 18% (2/11). A indicação cirúrgica foi por resistência à quimioterapia 64% (7/11), tratamento de complicação do tumor 27% (3/11) e para diminuição de tempos de administração de quimioterapia por condições socioeconômicas e culturais da paciente 9% (1/11).

Fatores associados com resistência à primeira linha de quimioterapia para NTG pós-molar de baixo risco foram: tempo entre o diagnóstico de NTG e início da quimioterapia ($p < 0,001$), número total de ciclos para a remissão ($p = 0,0003$), e aumento no escore FIGO ($p = 0,008$). (Tabela 2).

Discussão

A necessidade de iniciar trabalhos colaborativos de harmonização no âmbito nacional e, se possível internacional, que permitam reunir uma quantidade suficiente de pacientes para estabelecer condutas de diagnóstico, tratamento e seguimento (IRESON et al., 2014) numa doença com uma baixa incidência que limita a realização de estudos prospectivos faz com que resultados de estudos como este avaliem de modo geral, o tratamento de primeira linha com agente único para pacientes sul-americanas com NTG pós-molar de baixo risco em comparação aos estudos realizados em países desenvolvidos, sendo favorável. Encontramos que os resultados em algumas variáveis do estudo tais como idade, origem histológico da mola, regimes de MTX e ActD utilizados, resposta global ao tratamento, remissão a primeira linha de tratamento e toxicidade são semelhantes (CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; MAESTÁ et al., 2015; COUDER et al., 2016). O sucesso disto é relacionado à implementação de centros de referência em DTG que tem melhorado a homogeneidade de critérios para iniciar protocolos de terapia e quimioterapia e a ampla utilização do sistema de escore FIGO 2002 que são fatores positivos para melhorar a colaboração entre os países e, portanto, conhecimento sobre a eficácia e toxicidade (FOULMANN et al., 2006).

Nosso trabalho até a data da finalização da pesquisa não apresenta nenhuma paciente com recidiva da doença, a diferença de estudos que mostram 3% (MCNEISH et al., 2002; SITA-LUMSDEN et al., 2012). A nossa taxa global de remissão foi de 100% que é semelhante ao apresentado por diferentes autores com taxas entre 95 – 100% (LARA M et al., 2005; CHALOUHI et al., 2009; GROWDON et al., 2009a; FULOP et al., 2010; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; SITA-LUMSDEN et al., 2012; UBERTI et al., 2015) além disso alguns falam da preservação da fertilidade e sem risco evidente de segunda neoplasia decorrente de quimioterapia com agente único (KHAN et al., 2003). Em contraste com um 68% no estudo de (TONANONT et al., 2005) possivelmente porque o estudo incluiu as pacientes com NTG de risco baixo e intermédio.

A mediana de ciclos para normalizar hCG em nosso trabalho foi de 6 que em comparação ao descrito nos documentos científicos vai entre 3 a 6 (CHALOUHI et al., 2009; EIRIKSSON et al., 2012; UBERTI et al., 2015), chamando a atenção que em trabalho recentemente publicado por (COUDER et al., 2016) esta variável foi um fator de risco para recidiva coincidindo com nossos achados onde a variável número total de ciclos de quimioterapia para obter a remissão foi um fator de risco associado a resistência no tratamento, mesmo que num estudo do Reino

Unido feito em 2012 o número de ciclos não fez diferença significativa para a remissão (LYBOL et al., 2012).

Poucos trabalhos falam da média em quantidade de semanas para remissão, em nosso trabalho o tempo para remissão foi de 14 semanas (dado obtido em dias 116 com intervalo: 16-988) em discrepância com o descrito atualmente em trabalhos que falam entre 8 e 10 semanas para tratamento de primeira linha (KANG; CHOI; KIM, 2010; UBERTI et al., 2015). O fenômeno que poderia explicar esta situação tem a ver com o valor do hCG utilizado para definir remissão da NTG, que para efeitos práticos eu chamo de “hCG controverso na NTG”, pois na literatura é claro que existe a sensibilidade analítica do test e os valores de referência de acordo com os diferentes kits disponibilizados no mercado, a eleição de imunoenaios de cada instituição definem o valor de corte do hCG para o tratamento de acordo com sua a sensibilidade (SAAVEDRA et al., 2004), nesse sentido, diante da falta de estudos randomizados, fica a critério do especialista de acordo com a evidencia médica (BOLZE et al., 2015) e a sua própria experiência a decisão de escolher o valor de hCG para definir a remissão da NTG e posteriormente se deve ou não fazer ciclos de consolidação que aliás também é ainda um tema controverso (LYBOL et al., 2012).

Também é falada a existência de outras substâncias que poderiam mostrar falsos positivos como os anticorpos heterofilos, a similitude do hormônio luteinizante (LH) com a molécula da hCG em sua fração Beta e as baixas persistências (COLE; SUTTON, 2003; DELMANTO et al., 2007; SECKL et al., 2013; MAESTÁ et al., 2015) que podem criar confusão na hora de decidir quando a paciente obteve sua remissão da doença, precisando de um seguimento diferenciado neste grupo de pacientes. Um estudo desenvolvido, precisamente pensando neste ponto no qual é comparado o “hCG – C Terminal (hCG-CPT)” e o “DPC Immulite 2000” chegam a mesma conclusão, a precaução com o hCG com baixas persistências porque ainda não é claro o impacto na resposta ao tratamento (MATSUI et al., 2009). Falando propriamente de nossos achados, essa variável não teve diferencia significativa, toda vez que até a data atual não temos presença de recidiva, nem uma porcentagem significativa na resistência por toxicidade implicando a mudança do esquema de tratamento, pois a exposição a quimioterapia é maior.

Resposta a primeira linha em geral foi de 80% em concordância com o apresentado na literatura de países desenvolvidos, também como trabalho brasileiro publicado em 2008 com

resposta de 72,2%. (ABRÃO et al., 2008). Resposta ao MTX como primeira linha foi de 79%, coincidente com valores encontrados acima de 75% (LARA M et al., 2005; CHALOUHI et al., 2009; FULOP et al., 2010; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; LURAIN et al., 2012; SITALUMSDEN et al., 2012; UBERTI et al., 2015), outras respostas achadas na literatura com porcentagem entre 65 a 70% na remissão ao MTX como primeira linha do tratamento tem a ver com a inclusão de pacientes com diagnóstico de coriocarcinoma descrito como fator de risco para desenvolvimento de resistência (MCNEISH et al., 2002; TONANONT et al., 2005; ABRÃO et al., 2008; KANG; CHOI; KIM, 2010). De acordo com os protocolos de quimioterapia usados nos diferentes estudos, conseguimos demonstrar que mesmo com resgate de AF no regime MTX (1mg/kg de peso), obteve resultados semelhantes ao regime MTX sem AF, em relação ao desenvolvimento de resistência em países em desenvolvimento.

Em nosso grupo de pacientes a escolha de ActD como primeira linha de tratamento não foi significativa (6/163), mesmo assim as respostas coincidem com trabalhos já publicados testando esta opção de tratamento com uma remissão de 83%, e ainda falam de uma efetividade superior a MTX em estádios superiores a 4 com respostas entre 65 a 70% (ABRÃO et al., 2008; OSBORNE et al., 2011; UBERTI et al., 2015). A resposta da ActD como segunda linha de tratamento em nosso estudo foi de 70% (23/33) comparado com estudo do “John I. Brewer Trophoblastic Disease” Center da Universidade de Northwestern com 75% de remissão (LURAIN et al., 2012).

A resistência em nosso estudo foi de 19% perto de 20% descrito na literatura (CHALOUHI et al., 2009; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012) em alguns casos precisando de Histerectomia para alcançar a remissão como em nosso grupo, outros trabalhos apresentam resistência ate de 31% (TONANONT et al., 2005) por motivos anteriormente descritos.

A toxicidade em nosso trabalho foi de 3% em comparação ao 3 e 5% (LURAIN; ELFSTRAND, 1995; CHALOUHI et al., 2009; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; EIRIKSSON et al., 2012) e a mucosite como principal efeito colateral, num estudo brasileiro acharam menos toxicidade na ActD, justificado o uso do MTX pelo baixo custo e facilidade na administração (ABRÃO et al., 2008; NGAN et al., 2012) em comparação com outros estudos onde além da mucosite, apresentam toxicidades que vão desde hepatotoxicidade até a neutropenia com agente único entre 13 – 19% (TONANONT et al., 2005; KANG; CHOI; KIM, 2010)

Fatores de risco descritos na literatura vão desde o valor do hCG pre-tratamento (GROWDON et al., 2009a; CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; LURAIN et al., 2012; LYBOL et al., 2012; MAESTÁ et al., 2013) quando acima de 50.000mUI/mL (LURAIN; ELFSTRAND, 1995) ou níveis de beta-hCG > 2000 mIU / mL, (GROWDON et al., 2009b). Outros autores identificam fatores associados a resposta ao tratamento incluindo valores de hCG <10000 mUI/mL (TONANONT et al., 2005), no nosso análise individual o valor elevado da hCG pre-quimioterapia tinha significância estatística.

Outra variável que nós chamamos de “revolucionaria” pelas conotações socioeconômicas e políticas, além de não estar descrita em nenhum artigo científico em NTG, é o tempo entre o diagnóstico da NTG e o início do tratamento com significância estatística, evidenciando que o atendimento em Centros de Referência diminui consideravelmente os tempos desde o diagnóstico até o início da quimioterapia melhorando a resposta e precisando menos medicamentos de quimioterapia, diminuindo a toxicidade e melhorando a qualidade de vida da paciente e sua família (JANKILEVICH et al., 2014; KOHORN, 2014), mas infelizmente nem todos os países latino-americanos têm Centros de Referência, as políticas em saúde de alguns deles não aprimoram o atendimento da doença pelo desconhecimento do diagnóstico, tratamento e seguimento, assim a paciente tem que solicitar vários documentos para aceder ao tratamento que necessariamente precisam de tempo entre uma autorização e outra, nesse sentido a administração da quimioterapia demora muito mais em começar, perdendo tempo e aumentando a chance de resistência da doença.

Fatores relacionados em nosso trabalho para resistência ao tratamento foram o aumento no score FIGO (CHAPMAN-DAVIS et al., 2012; LURAIN et al., 2012), aumentando até em 14 vezes a chance de desenvolver resistência ao tratamento quando a paciente é classificada em escore 5 e 6 em relação as pacientes classificadas em escore 0 e 1. Estadio I da NTG também foi descrito em outro trabalho como fator associado a resposta ao tratamento (TONANONT et al., 2005). Outros trabalhos mostraram que as pacientes com coriocarcinoma têm um alto risco de resistência ao MTX (YOU et al., 2010; LURAIN et al., 2012), também como a presença de metástases (GROWDON et al., 2009b; FULOP et al., 2010; LURAIN et al., 2012).

Então, se nosso trabalho apresenta resultados tão alentadores e em concordância com Centros Especializados em países desenvolvidos, a reflexão deve ser encaminhada ao atendimento e diagnóstico precoce, toda vez que na literatura científica de alto impacto descreve

uma incidência aproximada de 95% na NTG de baixo risco (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010) em comparação à incidência Latino Americana no mesmo grupo de 75 – 80%, quer dizer que as pacientes que são diagnosticadas com NTG de Alto Risco é superior implicando um risco maior de morbidade, toxicidade por exposição a múltiplos agentes, deterioro na qualidade de vida e infelizmente em alguns casos mortalidade. Por isto o atendimento em Centros de Referência à paciente sob a direção de médicos experientes otimiza a oportunidade de cura e minimiza a morbidade (FULOP et al., 2010; MAESTÁ; BRAGA, 2012; KOHORN, 2014; BRAGA et al., 2016).

A necessidade da criação de centros regionais especializados e o fortalecimento daqueles que já existem, devem promover pesquisas colaborativas para fazer avançar nossa compreensão da história natural e biologia da doença trofoblástica gestacional, melhorando a diminuição de tempos, identificando os fatores de resistência ao tratamento e assim fazendo diferença na sobrevivência das pacientes com NTG. Em conclusão, além da evidente necessidade de atendimento em centros especializados, se fazem necessários mais trabalhos sul-americanos sugerindo a mesma metodologia de pesquisa em pacientes com NTG de Alto Risco e de acordo com os resultados, implementar estratégias que modifiquem a resposta ao tratamento e melhore na qualidade de vida das pacientes.

Referências

- ABBOT LABORATORIES. Architect System Operations Manual (i 2000, i2000SR, c 8000, ci 16200). **Abbot Laboratories**, v. 1, n. 1, p. 1–2488, 2007.
- ABRÃO, R. A. et al. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: Comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. **Gynecologic Oncology**, v. 108, n. 1, p. 149–153, 2008.
- ALAZZAM, M. et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 21, n. 1, p. 1–59, 2014.
- ALTIERI, A. et al. Epidemiology and Etiology of Gestational Trophoblastic Diseases. **Lancet Oncology**, v. 4, n. 11, p. 670–678, 2003.
- BERKOWITZ, R. S., GOLDSTEIN, D. P., BERNSTEIN, M. R. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. **Gynecol Oncol**, v. 23, n. 1, p. 111–8, 1986.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Gestational Trophoblastic Disease. **Cancer**, v. 76, n. 10, p. 2079–2085, 1995.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current management of gestational trophoblastic diseases. **Gynecologic Oncology**, v. 112, n. 3, p. 654–662, 2009.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. **Gynecologic Oncology**, v. 128, n. 1, p. 3–5, 2013.
- BIANCONI, M. I. et al. Gestational trophoblastic disease: a 21-year review of the clinical experience at an Argentinean public hospital. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 57, n. 7–8, p. 341–349, 2012.
- BOLZE, P.-A. et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 13, p. 1725–1731, 2015.
- BOWER, M. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 15, n. 7, p. 2636–2643, 1997.
- BRAGA, A. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. **The Journal of reproductive medicine**, v. 59, n. 5–6, p. 241–247, 2014.
- BRAGA, A. et al. centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in brazil. A viable strategy fr developing countries. **The Journal of reproductive medicine**, v. 61, p. 587–591, 2016.
- CHALOUHI, G. E. et al. Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic

- neoplasia patients: efficacy and toxicity. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 200, n. 6, p. 643.e1-643.e6, 2009.
- CHAPMAN-DAVIS, E. et al. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: Factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. **Gynecologic Oncology**, v. 125, n. 3, p. 572–575, 2012.
- COLE, L. A.; SUTTON, J. M. HCG Test in the Management of Gestational Trophoblastic Diseases. **Clinical Obstetric and Gynecology**, v. 46, n. 3, p. 523–540, 2003.
- CORTÉS-CHARRY, R. et al. Gestational trophoblastic neoplasia. Clinical Trends in 8 years at hospital Universitario de caracas. **The Journal of reproductive medicine**, v. 51, n. 11, p. 888–891, 2006.
- CORTÉS-CHARRY, R.; MAESTÁ, I.; BIANCONI, M. I. Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. In: HANCOCK, B.W., SECKL, M.J., BERKOWITZ, R. S. (Ed.). **Gestational Trophoblastic disease**. 4. ed. Connecticut: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases ISSTD, 2015. p. 407–409.
- COUDER, F. et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 1, p. 80.e1-80.e7, 2016.
- DAVIS, M. R. et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. **Gynecologic Oncology**, v. 137, n. 3, p. 456–461, 2015.
- DELMANTO, L. R. M. et al. A curva de regressão da gonadotrofina coriônica humana é útil no diagnóstico precoce da neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 10, p. 506–510, 2007.
- EIRIKSSON, L. et al. Combined methotrexate-dactinomycin: an effective therapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 124, n. 3, p. 553–557, 2012.
- FOULMANN, K. et al. What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in nonmetastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. **Gynecologic Oncology**, v. 102, n. 1, p. 103–110, 2006.
- FULOP, V. et al. 30 years' experience in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in Hungary. **The journal of Reproductive Medicine**, v. 55, n. 5–6, p. 253–257, 2010.
- GOLFIER, F. et al. A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. **Journal Gynecologic Obstetrics**, v. 29, n. 6, p. 538–547, 2000.

- GROWDON, W. B. et al. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia and methotrexate resistance: predictors of response to treatment with actinomycin D and need for combination chemotherapy. **The Journal of reproductive medicine**, v. 55, p. 279–84, 2009a.
- GROWDON, W. B. et al. Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 112, n. 2, p. 353–357, 2009b.
- HOMESLEY, H. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 43, n. 1, p. 69–74, 1998.
- HOROWITZ, N. S.; GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Management of gestational trophoblastic neoplasia. **Seminars in Oncology**, v. 36, n. 2, p. 181–189, 2009.
- IRESON, J. et al. Evolution of specialist gestational trophoblastic disease service with a major nursing component. **The Journal of reproductive medicine**, v. 59, n. 5–6, p. 195–198, 2014.
- JANKILEVICH, G. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. **The Journal of reproductive medicine**, v. 59, n. 5–6, p. 241–247, 2014.
- KANG, W. D.; CHOI, H. S.; KIM, S. M. Weekly methotrexate (50 mg/m²) without dose escalation as a primary regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 117, n. 3, p. 477–480, 2010.
- KHAN, F. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 12, p. 2197–2201, 2003.
- KOHLER, M. F.; CREASMAN, William T. Review of major gynecologic oncology group trials in the management of gynecologic cancer. In: AYHAN, A. et al. (Ed.). **Textbook of gynaecological oncology**. segunda ed. Republic of Austria: Gunes Publishing, 2014. p. 43–54.
- KOHORN, E. I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. **The Journal of reproductive medicine**, v. 59, n. 3–4, p. 145–153, 2014.
- LARA M, F. et al. Enfermedad trofoblastica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. **Ginecología y Obstetricia de Mexico**, v. 73, n. 6, p. 308–314, 2005.
- LERTKHACHONSUK, A. A. et al. Actinomycin D versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, n. 5, p. 985–988, 2009.
- LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical

- presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 203, n. 6, p. 531–539, 2010.
- LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease II: Classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 1, p. 11–18, 2011.
- LURAIN, J. R. et al. Actinomycin D for Methotrexate-Failed Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. **The Journal of reproductive medicine**, v. 57, p. 283–287, 2012.
- LURAIN, J. R.; ELFSTRAND, E. P. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n. 2 PART 1, p. 574–579, 1995.
- LYBOL, C. et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 125, n. 3, p. 576–579, 2012.
- MAESTÁ, I. et al. Gestational trophoblastic disease in a reference center: a 10-years retrospective study (1991-2000). **Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 1142–1145, 2005.
- MAESTÁ, I. et al. Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 130, n. 2, p. 312–316, 2013.
- MAESTÁ, I. et al. Response to Chemotherapy in Overweight/Obese Patients With Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 25, n. 4, p. 734–740, 2015.
- MAESTÁ, I.; BRAGA, A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 4, p. 143–146, 2012.
- MATSUI, H. et al. Comparison of 2 commercially available human chorionic gonadotropin immunoassays used in the management of gestational trophoblastic neoplasia. **The Journal of reproductive medicine J Reprod Med**, v. 54, n. 10, p. 631–635, 2009.
- MCNEISH, I. A. et al. Low-Risk Persistent Gestational Trophoblastic Disease : Methotrexate and Folinic Acid From 1992 to 2000. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 7, p. 1838–1844, 2002.
- NEULANDS, E. S.; MULHOLLAND, P. J.; HOLDEN, L. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational

- trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic plac. **Journal of Clinical Oncology**, p. 854–859, 2000.
- NGAN, H. Y. S. et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 83, n. 1, p. 175–177, 2003.
- NGAN, H. Y. S. et al. Trophoblastic disease. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 119, n. 2, p. S130–S136, 2012.
- OSBORNE, R. J. et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A gynecologic oncology group study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 7, p. 825–831, 2011.
- PANAMERICAM HEALTH ORGANIZATION. **Actualization of the International diseases classification**. 2. Disponível em: <http://www.paho.org/Spanish/DD/AIS/be_v24n2-Actu_CIE.htm>. Acesso em: 1 jan. 2016.
- ROCHE. Roche Diagnostics Elecsys 2010 Immunoassay System Operator's Manual. **Roche Operator's Manual**, v. 4, n. 1, p. 1–504, 2003.
- SAAVEDRA, M. S. et al. Formas moleculares de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Impacto en su medición. **Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo**, v. 41, n. 1, p. 27–45, 2004.
- SECKL, M. J. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 24, n. 6, p. 39–50, 2013.
- SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **The Lancet**, v. 376, p. 717–729, 2010.
- SITA-LUMSDEN, A. et al. Treatment outcomes for 618 women GTT following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000 - 2009. **British Journal Cancer**, v. 107, n. 11, p. 1810–1814, 2012.
- TONANONT, M. et al. Response to initial treatment of low and intermediate risk gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 88, n. 10, p. 1349–1354, 2005.
- UBERTI, E. M. H. et al. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 6, p. 258–265, 2015.
- YOU, B. et al. Predictive values of hCG clearance for risk of methotrexate resistance in low-

risk gestational trophoblastic neoplasias. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1643–1650, 2010.

Figura e Tabelas

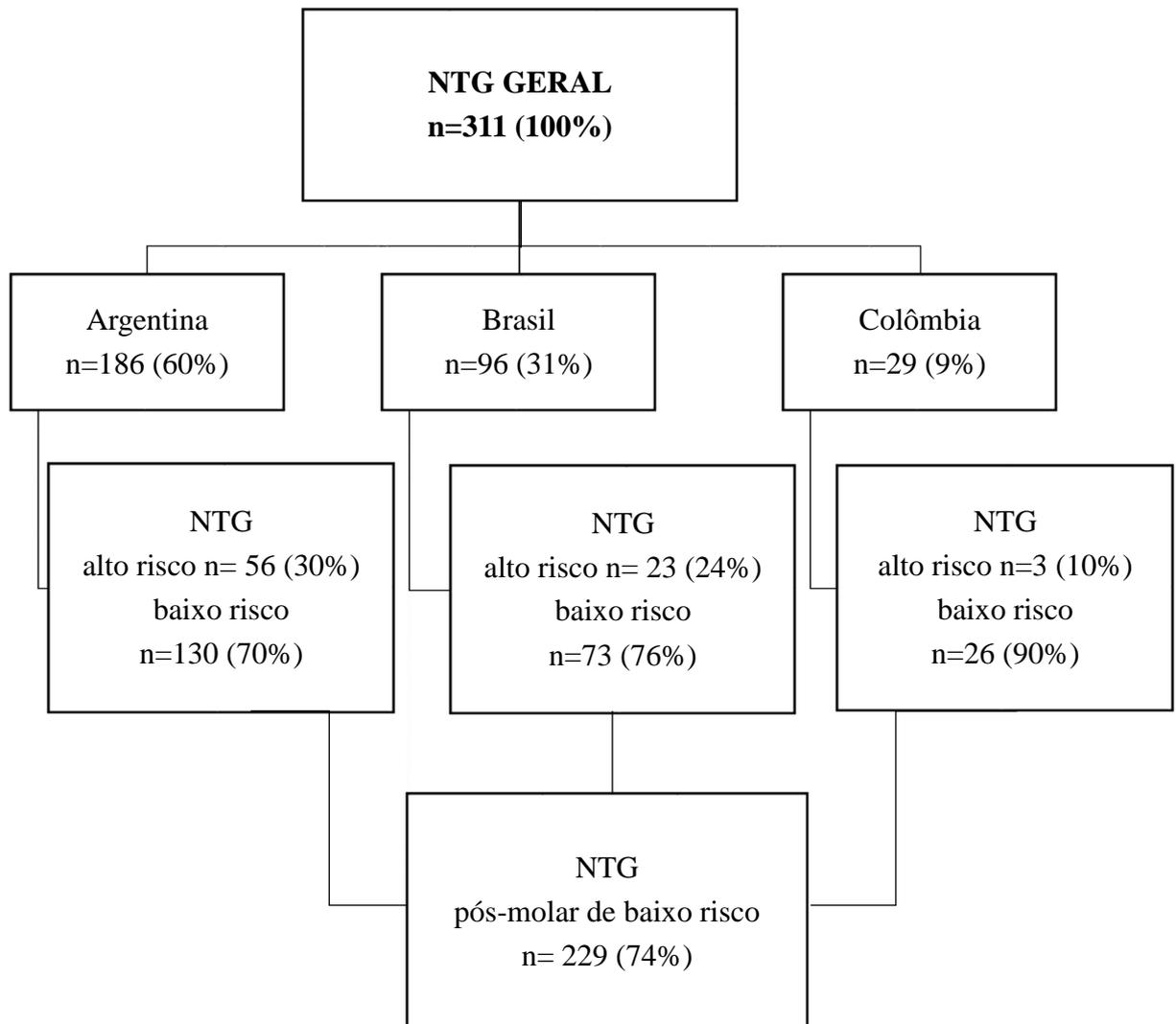


Figura 1. População do estudo sem critérios de exclusão

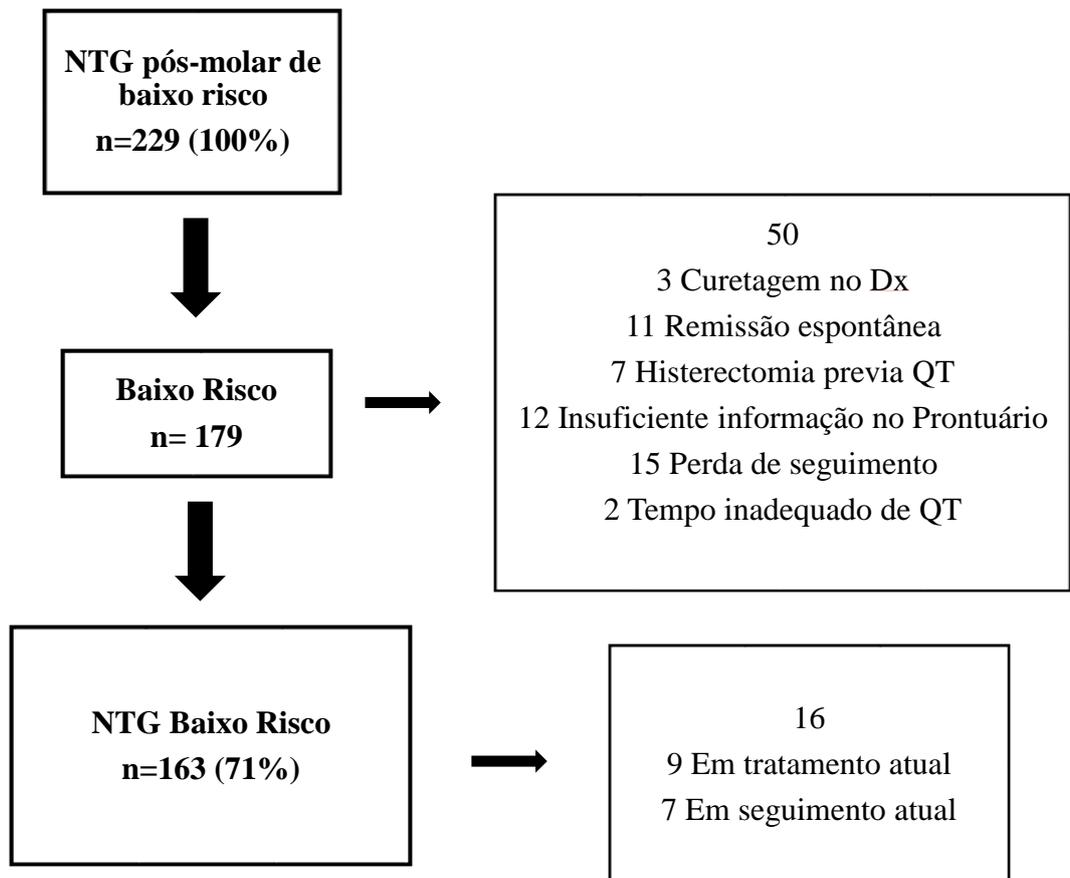


Figura 2. População do estudo com critérios de exclusão

Tabela 1. Características das pacientes e da doença

Variáveis	N=163
Média padrão da idade (intervalo)	27 (13-48)
Antecedentes ginecológicos	
Média de número de gestações (intervalo)	2 (1-8)
Média de número de partos (intervalo)	1 (0-5)
Média de número de abortos (intervalo)	0 (0-4)
Tipo histológico de mola hidatiforme	
Mola Parcial	27 (17%)
Mola Completa	133 (82%)
Mola Invasora	3 (1%)
Tempo para persistência em meses (intervalo)	3 (1-14)
hCG pré-tratamento	
< 1000	31 (19%)
1000 – <10.000	60 (37%)
10.000 – <100.000	62 (38%)
≥ 100.000	10 (6%)

Tabela 1. Características das pacientes e da doença (continuação)

Variáveis	N=163
Estadio FIGO	
Estadio I	112 (69%)
Estadio II – III	51 (31%)
Escore FIGO	
0-2	81 (50%)
3-4	61 (37%)
5-6	21 (13%)
Tamanho da massa incluindo o útero (cms)	
Sem presença de massa	88 (54%)
< 3	42 (28%)
3-4	19 (11%)
≥ a 5	11 (7%)
Presença de metástases	
Sim	48 (29%)
Não	115 (71%)

Tabela 2. Fatores associados com resistência à primeira linha de quimioterapia para NTG pós-molar de baixo risco

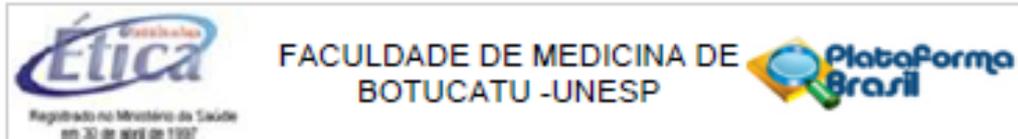
Fator	Resposta completa	Resistência	<i>p</i> -Valor
	No. (%)	No. (%)	
Número de pacientes (N = 163)	130 (80)	33 (20)	
Media de Idade (intervalo)	28 (13-48)	27 (16-43)	0.097
Tempo para persistência em meses (intervalo)	3 (1-14)	3 (0-10)	0.595
hCG pré-tratamento			
<1000	24 (77)	7 (23)	0.463
1000 - <10.000	53 (88)	7 (12)	
10.000 - < 100.000	47 (76)	15 (24)	
≥ 100.000	6 (60)	4 (40)	
Estadio FIGO			
Estadio I	91 (81)	21 (19)	0.011
Estadio II - III	39 (76)	12 (24)	
Escore FIGO			
0 – 2	68 (84)	13 (16)	0.008
3 – 4	52 (85)	9 (15)	
5 – 6	10 (48)	11 (52)	

Tabela 2. Fatores associados com resistência à primeira linha de quimioterapia para NTG pós-molar de baixo risco (continuação)

Fator	Resposta completa	Resistência	p-Valor
	No. (%)	No. (%)	
Tamanho da massa incluindo o útero (cms)			
Sem presença de massa	71 (81)	18 (19)	0.415
< 3	37 (88)	7 (12)	
3 – 4	14 (74)	5 (26)	
≥ 5	8 (73)	3 (27)	
Presença de metástases			
Sim	37 (77)	11 (23)	0.006
Não	93 (81)	22 (19)	
Média de número de ciclos para remissão (intervalo)	5 (1-23)	9 (4-15)	0.0003
Média de tempo em dias desde o Dx NTG – Início QT (intervalo)	6 (0-94)	3 (0-32)	<0.0001
Local de esvaziamento uterino			
Instituição externa a pesquisa	90 (81)	21 (19)	<0.0001
Instituição da pesquisa	40 (77)	12 (23)	
Necessidade de cirurgia após início de quimioterapia	5 (45)	6 (55)	0.296

Anexos

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do tratamento com metotrexate em mulheres sul-americanas portadoras de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco

Pesquisador: Luz Ângela Correa Ramirez

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 4

CAAE: 17617613.6.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Questionamento

Justificativa: Por meio da presente solicito a vossas senhorias orientações em relação ao meu

Data do Envio: 15/03/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 563.812

Data da Relatoria: 21/03/2014

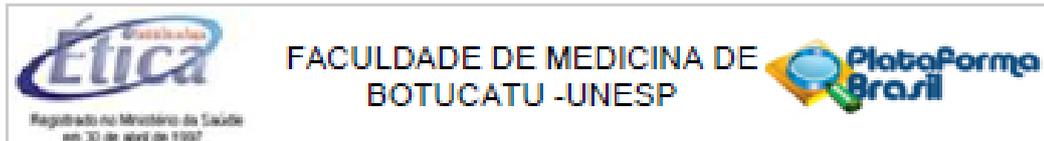
Apresentação da Notificação:

A notificação apresentada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, dispõe que o protocolo de pesquisa não se classifica nas Áreas Temáticas Especiais "Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com co-patrocínio do Governo Brasileiro" (considerando as informações do item IX.4 da Resolução CNS nº 466/2012).

Objetivo da Notificação:

Diante do exposto, a CONEP delibera a devolução do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Faculdade de Medicina de Botucatu, por não se enquadrar em nenhuma das áreas temáticas descritas no item IX.4 da Resolução CNS nº 466/2012.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.818-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cepellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 503.012

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Esta relatoria reconhece a notificação apresentada pela CONEP a qual dispõe que o projeto de pesquisa não se enquadra em área temática especial, não cabendo análise ética delegada à CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória constam do processo.

De acordo com o último parecer consubstanciado emitido pelo CEP (Parecer Número 532.018 de 17.02.2014), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi considerado adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo a aprovação do projeto de pesquisa sem necessidade de envio ao CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

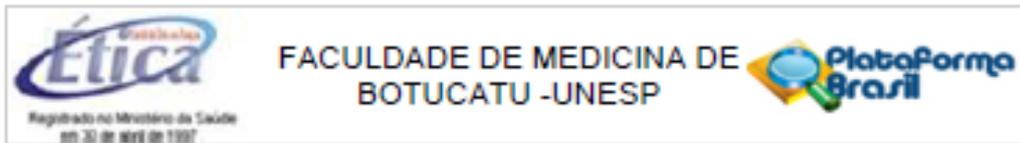
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado pelo CEP em reunião EXTRAORDINÁRIA de 21/03/2014, sem necessidade de envio à CONEP.

Os pesquisadores devem apresentar ao CEP o "Relatório Final de Atividades", tão logo o presente trabalho for concluído.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Júnior CEP: 18.518-670
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Processo: 563.012

BOTUCATU, 21 de Março de 2014

Assinador por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Anexo II. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Carlos Durand - Argentina



Hospital de Agudos Carlos G Durand
Institución asociada a la Universidad de Buenos Aires UBA

Buenos Aires Argentina 20/06/2013

Para:
Facultad de Medicina de Botucatu - UNESP
Campus de Botucatu
São Paulo – Brasil

Declaro que estoy de acuerdo en cooperar con el trabajo de investigación de la estudiante de postgrado *Luz Ángela Correa Ramírez*, inscrita en el Programa de Post-Graduación en Ginecología, Obstetricia y Mastología de la Facultad de Medicina de Botucatu – UNESP. La Enf. Oncóloga Luz Ángela desarrollará trabajo de Doctorado titulado "Evaluación de tratamiento con metotrexate en mujeres sur americanas portadoras de neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo".

Sin más a que hacer referencia,
Atentamente,



María Inés Bianconi
Medica Oncóloga y Ginecóloga
- Medica de Planta Oncología.
Encargada área Oncología Genito- mamaría
Dte. Adscripta UBA

Hospital de Agudos Carlos G Durand Universidad de Buenos Aires

Anexo III. Parecer do Comit  de  tica em Pesquisa de Oncólogos del Occidente S.A. – Col mbia



Pereira, 03 de agosto de 2013

Señores
 Facultad de Medicina
 Universidad Estadual Paulista
 "Júlio de Mesquita Filho"
 Campus de Botucatu
 São Paulo – Brasil

Declaro que estoy de acuerdo en cooperar con el trabajo de investigación de la estudiante de postgrado *Luz  ngela Correa Ramírez*, inscrita en el Programa de Post-Graduación en Ginecología, Obstetricia y Mastología de la Facultad de Medicina de Botucatu – UNESP. La Enf. Luz  ngela desarrollará trabajo de Doctorado titulado "Avalia o do tratamento com metotrexate em mulheres sul-americanas portadoras de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco".

Sin más a que hacer referencia,

Atentamente,

Diego Emilio Lopera Cortes
 Director Científico
 Oncólogos del Occidente S.A.

Carlos Raúl Villegas Mejía
 Investigador
 Oncólogos del Occidente S.A.

