



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

Marjory de Freitas Segalla Moreira

**Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da
neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em
mulheres Sul Americanas — Um estudo de coorte**

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz

Coorientadora: Profa. Dra. María Inés Bianconi

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Rodrigues Braga Neto

Botucatu

2017

Marjory de Freitas Segalla Moreira

Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas — Um estudo de coorte

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientador: Prof. Dr. Ross S. Berkowitz

Coorientadora: Profa. Dra. María Inés Bianconi

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Rodrigues Braga Neto

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Moreira, Marjory de Freitas Segalla.

Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas : um estudo de corte / Marjory de Freitas Segalla Moreira. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Izildinha Maestá

Coorientador: Ross Stuart Berkowitz

Coorientador: María Inés Bianconi

Coorientador: Antonio Rodrigues Braga Neto

Capes: 40101150

1. Doença trofoblástica gestacional - Prognóstico. 2. Placenta - Tumores. 3. Quimioterapia. 4. Neoplasias. 5. América do Sul.

Palavras-chave: América do Sul; Doença trofoblástica gestacional; Prognóstico; Quimioterapia.

*“E tudo quanto fizerdes, seja em palavra,
seja em ação, fazei-o em nome do Senhor
Jesus, dando por ele graças a Deus Pai.”*

(Bíblia)



Dedicatória

Ao meu pai José Getúlio Martins Segalla, o qual sempre me orientou à buscar o caminho do conhecimento e se tornou exemplo de perseverança, bom senso e moderação.



Agradecimientos

À Deus, que tem me instruído e me preparado para as oportunidades que a vida tem me dado.

Ao meu marido, minha base e meu porto seguro, que me apoiou durante todo o mestrado, ajudando-me nos dias bons e nos dias difíceis. Não só um parceiro na vida pessoal, mas também na espiritual e profissional. Agradeço à Deus por nos ter unido.

À minha filha, que me deu paz nos dias turbulentos, sendo meu sorriso e descanso.

À minha família, que comemorou a cada conquista e me fortaleceu nas orações, e em especial minha cunhada Juliana que me ajudou a manter o foco desde antes do ingresso no mestrado até sua finalização.

À Prof Dra Tzildinha Maestá, orientadora desta dissertação, por proporcionar a construção deste trabalho, participando ativamente, desde a formulação de suas ideias, da construção metodológica, da análise dos resultados até a preparação dos manuscritos. Por ser um exemplo de profissional e de ética.

À Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás, coordenadora do PGGO.M.F.M.B.-UNESP.

Ao Prof. Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela ajuda essencial na elaboração estatística desta dissertação e na análise dos resultados.

À Solange Sako, secretária da Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da UNESP, e à Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, supervisora técnica da Seção de Pós-graduação da UNESP, pela presença e ajuda constante ao longo deste caminho.

À Darcila de Fátima Bozoni, bibliotecária\Supervisora técnica de Seção, pela prontidão em ajudar e auxiliar na pesquisa, indo além do esperado.

À amiga Luz Angela Correa Ramirez pela ajuda e parceria para conclusão do mestrado, obrigada pela amizade.

Às amigas de longa data, CDA6, uma presença impar em toda jornada da minha vida, que tem-me fortalecido a cada etapa e que assim continue até nossa próxima reunião na árvore.

Às pacientes com Doença Trofoblástica acompanhadas em nosso Centro de Referência, pelo exemplo de persistência, tenacidade e amor à vida.



Sumário

RESUMO	11
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVO.....	26
3. MÉTODOS.....	28
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	38
6. CONCLUSÃO.....	46
7. REFERÊNCIAS.....	48
8. FIGURA E TABELAS	54
ANEXOS.....	62



Resumo

Introdução: A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de alto risco compreende um conjunto de doenças malignas da placenta que requerem tratamento quimioterápico com múltiplos agentes. Centros Brasileiros de Referência apresentam alta proporção de NTG de alto risco quando comparada aos centros de países desenvolvidos.

Objetivos: Avaliar os resultados do tratamento quimioterápico, especificamente os fatores de risco associados com a falha do tratamento primário, em mulheres sul-americanas com NTG de alto risco.

Métodos: Este estudo de coorte retrospectiva investigou mulheres com NTG de alto risco (definição consoante o sistema de estadiamento FIGO 2002) tratadas em um dos três centros sul-americanos: Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu - Universidade do Estado de São Paulo; Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro - Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense; e Centro de Doenças Trofoblásticas de Buenos Aires - Hospital Carlos G. Durand de Buenos Aires, Argentina, no período de 1990 a 2014. Dados clínicos coletados incluíram idade, número de partos, tipo de gravidez antecedente, intervalo entre a gravidez antecedente e o início do tratamento da NTG, título de hCG sérico pré-tratamento, presença de doença metastática, local e número de metástases, estadiamento e escore de risco FIGO. Resultado do tratamento foi categorizado como sucesso (remissão completa sustentada) ou falha (resistência, toxicidade, óbito precoce). Regressão logística foi utilizada para identificar os fatores clínicos associados com a falha do tratamento primário ($p < 0.05$).

Resultados: A proporção de pacientes com NTG de alto risco foi 15,1% (191/1264). Um total de 157 mulheres foram incluídas na análise. A taxa de remissão completa sustentada foi 65,6% (103/157). Entre 54 casos de falha do tratamento quimioterápico primário, resistência foi observada em 42 (77,7%), toxicidade em 7 (13%) e óbito precoce em 5 (9,3%). Houve 17 casos de óbito (5 precoces e 12 óbitos tardios). Antecedente de gravidez não molar (OR 2,63, IC 95% 1,30-5,33, $p = 0,007$), número de metástases ≥ 8 (OR 2,92, IC 95% 1,31-6,53, $p = 0,009$), escore de risco FIGO ≥ 12 (OR 3,20, IC 95% 1,48-6,89, $p = 0,003$) e intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o tratamento da NTG ≥ 7 meses (OR 3,40, IC 95% 1,01-11,45, $p = 0,048$) foram fatores de risco independentes para a falha do tratamento quimioterápico primário.

Conclusões: A proporção de pacientes com NTG de alto risco observada foi maior que aquela reportada em países desenvolvidos. O antecedente de gravidez não molar, número de metástases ≥ 8 , escore de risco FIGO ≥ 12 e intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o tratamento da NTG foram fatores independentes associados com a falha do tratamento quimioterápico primário. Encaminhamento precoce de pacientes com NTG para centros especializados é altamente recomendado para que o risco seja propriamente avaliado e um tratamento imediato e adequado instituído.

Palavras-chave: Neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco, Quimioterapia, Prognóstico, América do Sul



Abstract

Introduction: High-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) comprises a set of malignant placental diseases that require multi-agent chemotherapy. Brazilian Reference Centers have a high proportion of high-risk NTG when compared to centers in developed countries.

Objectives: To assess chemotherapy outcomes, particularly the risk factors associated with primary treatment failure, in South American women with high-risk GTN.

Methods: This retrospective cohort study investigated women with FIGO-defined and staged high-risk GTN attending three South American centers: Botucatu Trophoblastic Diseases Center- São Paulo State University; Rio de Janeiro Trophoblastic Diseases Center – Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, and University Hospital Antônio Pedro of Fluminense Federal University; and Buenos Aires Trophoblastic Diseases Center - Hospital Carlos G. Durand of Buenos Aires, Argentina, between 1990 and 2014. Clinical data collected included age, number of deliveries, type of antecedent pregnancy, interval between antecedent pregnancy and GTN treatment initiation, pre-treatment serum hCG level, presence of metastatic disease, metastasis site and number, FIGO stage and risk score. Treatment outcome was classified as success (sustained complete remission) or failure (resistance, toxicity, early death). Logistic regression was used to identify the clinical factors associated with primary treatment failure ($p < 0.05$).

Results: The proportion of patients with high-risk GTN was 15.1% (191/1264). A total of 157 women were included in the analysis. Sustained complete remission rate was 65.6% (103/157). Among 54 cases of primary chemotherapy failure, resistance was observed in 42 (77.7%), toxicity in 7 (13%), and early death in 5 (9.3%). There were 17 cases of death (5 early and 12 late). Non-molar antecedent pregnancy (OR 2.63, 95% CI 1.30-5.33, $p = 0.007$), number of metastases ≥ 8 (OR 2.92, 95% CI 1.31-6.53, $p = 0.009$), FIGO risk score ≥ 12 (OR 3.20, 95% CI 1.48-6.89, $p = 0.003$), and interval between antecedent pregnancy and GTN treatment ≥ 7 months (OR 3.40, 95% CI 1.01-11.45, $p = 0.048$) were independent risk factors for primary chemotherapy failure.

Conclusions: The proportion of patients with high-risk GTN observed was higher than those found in developed countries. Non-molar antecedent pregnancy, metastatic disease, FIGO risk score ≥ 12 , and time interval between antecedent pregnancy and GTN treatment were independent risk factors for primary chemotherapy failure. The early referral of GTN patients to specialized centers is highly recommended so that risk can be properly assessed and prompt and proper treatment can be provided.

Key words: High-risk gestational trophoblastic neoplasia, Chemotherapy, Prognosis, South America

1. Introdução

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é o termo utilizado para descrever uma lesão maligna que surge a partir de células trofoblásticas da placenta com proliferação anormal e que secreta quantidades persistentes de gonadotrofina coriônica humana (hCG), marcador tumoral sensível em consonância com os resultados clínicos (Berkowitz & Goldstein, 2013; Karimi-Zarchi et al., 2015). A quantificação de hCG reflete a carga total do tumor viável e é relevante para o diagnóstico, prognóstico, controle do tratamento e da recidiva de NTG.

Quatro condições clínico-patológicas inteiram essa entidade: mola invasora; coriocarcinoma; tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP); e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (Lurain, 2010; Lurain, 2011; Seckl et al., 2013). A maioria dos casos de NTG são mola invasora e coriocarcinoma. Essas doenças, caracterizadas pelos altos títulos de hCG, são altamente sensíveis à quimioterapia e tem taxas de curas acima de 90% (Goldstein & Berkowitz, 2012). Em contraste, os raros TTSP e TTE tem baixos títulos de hCG (Horowitz et al., 2017) e são relativamente resistente à quimioterapia. Portanto, a primeira linha de tratamento nesses casos é geralmente a cirurgia (Goldstein & Berkowitz, 2012). Qualquer uma dessas condições pode evoluir com invasão miometrial, metástase a distância e levar ao óbito se não tratadas em tempo hábil (Goldstein et al., 2015).

A NTG tem uma apresentação variada dependendo do tipo de gravidez antecedente, extensão da doença e origem histopatológica (Lurain, 2010). O tipo de gravidez antecedente pode ser mola hidatiforme (60%), aborto espontâneo (30%), gravidez normal, de termo ou pré-termo, ou gravidez ectópica (10%) (Ngan et al.,

2012). Em alguns países, essas taxas podem ser mais elevadas, possivelmente refletindo diferenças nos ensaios de hCG, critérios para o diagnóstico da NTG, falta de dados demográficos de toda a população ou, menos provável, uma verdadeira diferença na biologia da doença (Seckl et al., 2013).

Como a NTG pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos há uma dificuldade diagnóstica, o que frequentemente leva ao atraso no início do tratamento, o qual afeta adversamente o prognóstico. O principal parâmetro diagnóstico é a elevação persistente de hCG. Em pacientes com NTG, o rápido crescimento das células trofoblásticas pode duplicar os títulos de hCG em 24 horas ou em poucos dias (Seckl, comunicação por email, Novembro de 2016). Os critérios diagnósticos da NTG são: 1) Dosagem de hCG mantendo um platô em quatro valores consecutivos em pelo menos 3 semanas (dias 1, 7, 14 e 21); 2) Aumento dos valores de hCG $\geq 10\%$ durante pelo menos 2 semanas (dias 1, 7 e 14); 3) hCG persistente após 6 meses do esvaziamento uterino de mola hidatiforme; e 4) Diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma (Ngan et al., 2003; Ngan et al., 2015).

No passado, a NTG 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 diagnóstica chamadas de alto risco (score ≥ 9), médio risco (score 6 - 8) ou baixo risco (score de 0 - 5), segundo o *Charing Cross Hospital* de Londres (Mcneish et al., 2002). No ano 2000, a Sociedade Internacional para o Estudo da Doença Trofoblástica (ISSTD), a Sociedade Internacional do Câncer Ginecológico (IGCS) e a FIGO (*Committee on Gynecologic Oncology*) padronizaram o sistema de estadiamento da NTG, a qual foi revalidada em 2015 (Ngan et al., 2015). Este sistema de estadiamento FIGO 2002 associa os estádios (I, II, III e IV),

referentes à distribuição anatômica da doença, ao escore de risco da Organização Mundial da Saúde (OMS) modificado (Tabela 1). 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).

No sistema de estadiamento FIGO 2002 (Ngan et al., 2003), escore prognóstico de 0 a 6 indica NTG de baixo risco, enquanto que uma pontuação maior ou igual a 7 indica NTG de alto risco. Pacientes com escore prognóstico de alto risco (≥ 7) apresentam chance aumentada de resistência ao tratamento por agente único e, portanto, nestas pacientes o tratamento inicial é feito com quimioterapia combinada. Cirurgia e/ou radioterapia é tratamento adjuvante em pacientes selecionadas (Lurain, 2011).

Para a pontuação do escore prognóstico FIGO, são necessários anamnese e exame físico, hCG sérico quantitativo, ultrassonografia transvaginal (USTV) com Doppler e radiografia de tórax em duas incidências (PA e perfil). Tomografia de tórax (sem contraste) pode ser realizada. Outros exames de imagem como tomografia de abdome e ressonância magnética do encéfalo somente são recomendados quando existem metástases pulmonares (Seckl et al., 2013). A ressonância magnética da pelve é útil para avaliar lesões uterinas e/ou pélvicas não elucidadas pela USTV com Doppler.

A neoplasia trofoblástica gestacional propaga-se diretamente pela invasão miometrial e de vasos sanguíneos, resultando em metástases a distância por via hematogênica (Schorge et al., 2011). Os sítios de metástases mais comuns são o pulmão (80%), pelve/vagina (30%), cérebro (10%) e fígado (10%) (Hui et al., 2005). Pacientes que desenvolvem metástases pulmonares extensas podem apresentar dispnéia, tosse ou

dores torácicas (Lurain, 2010). Nódulos vaginais metastáticos são mais frequentes em fornices e região suburetral, causam leucorréia purulenta e são extremamente vascularizadas (Berkowitz & Goldstein, 2009), com risco de hemorragia profusa caso haja tentativa de biópsia, o que não é recomendado (Seckl et al., 2010).

Sangramento vaginal profuso pode ser uma característica de pacientes com NTG. Tristemente, isto é uma causa ocasional de óbito na NTG que deve ser evitada com uma intervenção rápida e de alta qualidade. Sangramento vaginal abundante é uma indicação de quimioterapia na NTG e usualmente cessa alguns dias após o tratamento surtir efeito. Embolização das artérias uterinas é o tratamento preferível por ser efetivo e permite à mulher manter o útero e subsequente fertilidade (McGrath et al., 2012).

Metástases no sistema nervoso central são raras na NTG com uma incidência de 3% a 21,4% e cerca de apenas 222 casos documentados na literatura (Xiao et al., 2015). Pacientes com metástases cerebrais podem exibir evidências do aumento da pressão intracraniana devido à hemorragia local, gerando cefaléia, vertigens, convulsões ou hemiplegias (Roy et al., 2011; Goldstein & Berkowitz, 2012); entretanto são quimiossensíveis e usualmente curáveis com tratamento quimioterápico (Coleman & Seckl, 2015). Por outro lado, as metástases hepáticas são associadas com alta taxa de resistência à quimioterapia, especialmente se o intervalo da gravidez antecedente for longo (Ahamed et al., 2012). Sangramento proveniente de lesões hepáticas metastáticas pode resultar em dor abdominal, hemoptise ou melena (Lurain, 2010; Goldstein & Berkowitz, 2012), a qual pode requerer intervenção radiológica ou cirúrgica. Metástases hepáticas são comumente uma característica de doença de grande volume e elevadas concentrações de hCG sérico.

Em pacientes com NTG, o tratamento de escolha é a quimioterapia (Seckl et al., 2010; Lurain, 2011; Golsdtein & Berkowitz, 2012; Seckl et al., 2013). Pacientes com NTG de baixo risco não metastática (estádio I) e na presença de metástases (estádios II ou III, escore 0-6) devem receber tratamento quimioterápico por agente único (metotrexate ou actinomicina-D) (McNeish et al., 2002; Lurain, 2011; Goldstein et al., 2015); o que resulta em taxa de cura próxima de 100%. Pacientes com NTG de alto risco (estádios I, II ou III com escore ≥ 7 ; estágio IV), devem ser tratadas por múltiplos agentes quimioterápicos, com ou sem cirurgia e radioterapia adjuvantes, apresentando taxas de cura acima de 80% (Lurain, 2011). Esse sucesso terapêutico é resultado da excelente resposta à quimioterapia, uso efetivo do marcador tumoral (hCG) e a pontuação do escore de risco FIGO 2002 (baixo/alto risco), que orienta a individualização do tratamento (Lurain, 2011).

O regime quimioterápico de escolha para NTG de alto risco tem mudado ao longo dos anos. Entre os anos de 1970 e 1980, metotrexate, actinomicina D, e ciclofosfamida (MAC) foi o preferido como tratamento de primeira linha, alcançando taxas de cura de 63-71%. No início dos anos 1980, o regime combinado de ciclofosfamida, hidroxiuréia, actinomicina-D, metotrexate com ácido folínico, vincristina, e doxorubicin (CHAMOCA) foi descrito com uma melhor taxa de remissão primária de 82%; entretanto, um ensaio clínico randomizado de CHAMOCA versus MAC revelou toxicidade elevada do regime CHAMOCA, culminando na interrupção do estudo (Curry et al., 1989).

Nos anos oitenta, o etoposide foi descoberto como sendo um agente efetivo no tratamento da NTG, e o acréscimo desse medicamento na quimioterapia combinada com

metotrexate, actinomicina-D, ciclofosfamida e vincristina (EMA-CO) resultou numa melhor taxa de remissão, acima de 80% (Newlands et al., 1991). Vários estudos tem confirmado a eficácia do regime EMA-CO como tratamento de primeira linha para NTG de alto risco, reportando taxas de resposta completa e taxas de sobrevida a longo prazo de 85-94% (Bower et al., 1997, Lurain, 2011). Alguns especialistas preferem o regime EP/EMA (etoposide e cisplatina na fase 1 e etoposide, metotrexate e actinomicina-D na fase 2) (Newlands et al., 2000) ou EP/EMA modificado (Michelin & Maestá, 2007; Maestá et al., 2007) como primeira linha de tratamento para NTG de alto risco, considerando o efeito sinérgico da associação cisplatina e etoposide e o desenvolvimento de resistência na fase 2 (CO - ciclofosfamida e vincristina) do regime EMA/CO (Ghaemmaghami et al., 2004; Maestá et al., 2007).

Independentemente do regime de tratamento utilizado, a quimioterapia deve ser pontual, desde que os parâmetros clínicos e laboratoriais de toxicidade estejam adequados, até a normalização dos valores de hCG (< 5 mUI/mL) (Lurain, 2011; Goldstein, 2012).

Aproximadamente 30% das pacientes com NTG de alto risco desenvolvem resistência ou apresentam recidiva. Nestas pacientes, o tratamento inclui outros regimes de quimioterapia combinada, bem como cirurgia e/ou radioterapia. Diferentes regimes tem sido avaliados, porém os mais comuns são: EP/EMA; TE/TP (paclitaxel e etoposide alternando quinzenalmente com paclitaxel e cisplatina); ACE (actinomicina-D, cisplatina, e etoposide); VIP (etoposide, ifosfamida, e cisplatina); BEP (bleomicina, etoposide, e cisplatina); PVB (cisplatina, vimblastina, e bleomicina); PEBA (cisplatina, etoposide, bleomicina, e doxorubicina); ICE (ifosfamida, carboplatina, e etoposide); e combinações com gemcitabina ou capecitabina (Newlands et al., 2000; Powles et al.,

2007; Brown et al., 2017). Os resultados variam e as taxas de resposta estão entre 20 a 75% (Seckl et al., 2013; Brown et al., 2017).

Os regimes mais comumente utilizado como tratamento resgate nos casos de resistência ou recidiva são EP/EMA e TE/TP, alcançando resposta completa de 75-80%. Algumas evidências sugerem que o regime TE/TP tem eficácia semelhante ao regime EP/EMA com menor toxicidade (Mangili et al., 2014). Não existe protocolo ideal para o tratamento de pacientes com NTG de alto risco quimiorresistente (Alazzam et al., 2016). Assim sendo, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a condição clínica da paciente e a experiência do centro especializado.

Cirurgia tem papel importante como tratamento de resgate para pacientes com NTG resistente. Em um estudo prévio (Lurain & Schink, 2012), 39% das pacientes foram submetidas à ressecção cirúrgica de foco resistente com taxa de cura de 82%. Aproximadamente 90% das pacientes que apresentam foco uterino resistente podem ser curadas com histerectomia, com ou sem anexectomia e linfadenectomia (Doumplis et al., 2007).

Radioterapia em associação com quimioterapia combinada é indicada, dependendo da extensão das lesões, para o tratamento de metástases cerebrais e hepáticas, pelo seu efeito hemostático e antitumoral (Smith et al., 2005; Soper, 2006).

Pacientes com risco de óbito precoce, aquele que ocorre nas primeiras 4 semanas de tratamento, são aquelas que apresentam as seguintes características: 1. Escore prognóstico FIGO \geq 12; 2. Metástase cerebral e/ou hepática; 3. Doença pulmonar avançada ($>$ 6 metástases); 4. Longo intervalo de tempo entre o término da gravidez e o diagnóstico da NTG ($>$ 2,8 anos); 5. hCG $>$ 700.000 mUI/mL (Alifrangis et al., 2013).

Adicionalmente, novos dados de *Peking Union Medical College Hospital* (China) mostram que pacientes com metástases renais são de risco para óbito precoce (comunicação pessoal, novembro, 2016).

Qualquer óbito de NTG é trágica, porém os óbitos precoces ocorrem antes que a doença tenha tido chance para responder adequadamente, devido a complicações da doença ou do tratamento, são particularmente angustiantes. Com intervenção especializada pontual e suporte intensivo de alta qualidade, muitas dessas causas potenciais de óbito precoce podem ser evitadas. O termo óbito precoce não é aplicável ao TTSP e TTE, pois são entidades de doença diferentes, frequentemente associadas ao prognóstico de sobrevida pobre. O TTSP e o TTE demonstram diferentes comportamento clínico e biológico e o sistema de pontuação utilizado para determinar o risco de resistência à quimioterapia de agente único não é útil para seu manejo (Coleman & Seckl, 2015).

Alguns centros, como o *Charing Cross Trophoblastic Center*, apresentaram queda significativa nos óbitos precoces ao passar dos anos, que pode ser um reflexo da introdução da indução da quimioterapia de baixa dosagem com cisplatina e etoposide semanal, por 1 a 3 semanas, antes do início da quimioterapia padrão (Alifrangis et al., 2013). A seleção de pacientes para a indução quimioterápica depende do julgamento clínico, do volume da doença, particularmente pulmonar, da presença de metástases cerebrais e/ou hepáticas, e de uma avaliação geral do risco de falência de órgãos e óbito precoce (Coleman & Seckl, 2015).

Depois de alcançada a remissão ($\text{hCG} < 5 \text{ mUI/mL}$), seguimento com dosagens de hCG quantitativo devem ser obtidas em intervalos mensais durante pelo menos 12

meses em pacientes com NTG de baixo risco e 18 meses para aquelas com NTG de alto risco (Bolze et al., 2015). Contracepção deve ser mantida durante o tratamento e por pelo menos um ano após completar a quimioterapia, devido ao risco de recidiva da NTG, que é maior nesse período (Bolze et al., 2015).

Em suma, como os sintomas podem ser mínimos ou até ausentes e o antecedente gestacional, remoto, o diagnóstico de NTG deve ser suspeitado em toda mulher em idade reprodutiva que apresente sintomas pulmonares ou inexplicáveis sintomas sistêmicos, particularmente nos casos de metástases onde o sítio da neoplasia primária é desconhecido (Berkowitz & Goldstein, 2009). As taxas de cura para NTG de alto risco são elevadas (> 80%) devido a excelente resposta à quimioterapia, individualização do tratamento com multimodalidades (quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia) em centros especializados com equipe multidisciplinar. O tratamento de pacientes com NTG em centros especializados diminui em 9 vezes a morbidade e mortalidade (Dantas et al., 2012; Kohorn, 2014).

Justificativa

A falta de estudos em colaboração interinstitucional sobre NTG de alto risco em pacientes sul-americanas; a maior proporção de NTG de alto de risco (17%) em pacientes de centros brasileiros de doenças trofoblásticas (Braga et al., 2014) comparada àquelas de países desenvolvidos que reportaram uma baixa porcentagem de NTG de alto risco: 6% no *Charing Cross Hospital* (Sita-Lumsden et al., 2012) e 2% no *New England Trophoblastic Disease Center* (Maesta et al., 2013); a elevada taxa de mortalidade na NTG de alto risco é elevada (Lybol et al., 2012; Braga et al., 2014; Essel et al., 2017); e a importância na estratificação da NTG em ultra-alto risco (Yujia et al., 2017).

2. Objetivos

Objetivo geral:

O propósito deste estudo é identificar fatores prognósticos e avaliar a resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres sul-americanas (brasileiras e argentinas).

Objetivos específicos:

1. Descrever as características clínicas na apresentação;
2. Avaliar os resultados do tratamento: sucesso (resposta completa sustentada) ou falha (resistência, toxicidade ou óbito precoce);
3. Identificar os fatores prognósticos associados à falha do tratamento quimioterápico inicial.

3. Métodos

Estudo de coorte retrospectivo de pacientes com NTG de alto risco tratadas em um dos três centros sul-americanos: Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu - Universidade do Estado de São Paulo - CDT Botucatu; Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro - Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense - CDT Rio de Janeiro; e Centro de Doenças Trofoblásticas de Buenos Aires - Hospital Carlos G. Durand de Buenos Aires, Argentina - CDT Buenos Aires, no período de 1990 a 2014.

As pacientes com NTG de alto risco foram identificadas a partir de bancos de dados dos centros participantes. Os prontuários médicos dessas pacientes foram revisados; e o diagnóstico e estadiamento da NTG, determinados pelos critérios da FIGO 2002 (Ngan et al., 2003) a seguir: estabilização dos valores de hCG sérico (variação menor que 10%) em 4 medidas semanais nos dias 1º, 7º, 14º e 21º (platô); elevação dos títulos de hCG sérico (variação maior de 10%) em 3 medidas semanais nos dias 1º, 7º e 14º (ascensão); hCG persistente após 6 meses do esvaziamento uterino de mola hidatiforme; ou exame histopatológico de coriocarcinoma. O escore prognóstico FIGO das pacientes tratadas entre 1990 e 2002, período anterior à publicação dos critérios FIGO 2002, foram determinados retrospectivamente. O escore prognóstico das mulheres tratadas após esse período já haviam sido determinados prospectivamente.

Neste estudo, não foram incluídas pacientes com informação clínica insuficiente, que fizeram cirurgia (histerectomia ou ressecção uterina) apresentando queda do hCG sérico com resolução da doença sem ter havido necessidade de tratamento quimioterápico, ou que perderam o seguimento antes de 18 meses do primeiro valor

normal de hCG sérico (Bolze et al., 2015). Os kits de hCG total utilizados nos centros participantes foram Roche Elecsys, com valor de referência < 2 UI/L no Hospital Carlos Durand de Buenos Aires; Abbott Architect, com valor de referência < 5 UI/L no Centro de Doenças Trofoblásticas de Botucatu; Siemens Immulite, também com valor de referência < 5 UI/L no Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro.

Os dados clínicos das pacientes incluíram a idade (em anos completos), número de partos, tipo de gravidez antecedente (mola hidatiforme, gravidez de termo ou pré-termo, aborto), valor de hCG sérico pré-tratamento quimioterápico (em UI/L), presença de doença metastática (sim/não), local e número de metástases, tamanho do maior tumor (em cm), estadiamento (I, II, III, IV) e escore prognóstico FIGO 2002, intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o início do tratamento da NTG (em meses) e intervalo de tempo entre o diagnóstico e início do tratamento (em dias).

A presença de metástases foi avaliada por resultados de exame clínico e ginecológico, radiografia de tórax e ultrassonografia pélvica, preferencialmente transvaginal. Se presença de metástase pulmonar ou sintomas locais, os resultados da ressonância magnética ou da tomografia computadorizada de encéfalo e abdômen também foram verificados.

Os tratamentos realizados foram especificados como tipos e número de regimes/ciclos de quimioterapia, bem como procedimentos adjuvantes, cirurgia e/ou radioterapia.

O resultado do tratamento foi categorizado como sucesso (remissão completa sustentada) ou falha (resistência, toxicidade, óbito precoce) baseado nas seguintes definições:

Remissão completa sustentada: normalização dos títulos de hCG por 3 semanas consecutivas e depois mensalmente por 18 meses;

Resistência: platô de hCG de +/- 10% ao longo de 2 semanas ou elevação dos títulos de hCG em pelo menos uma medida;

Óbito precoce: óbito ocorrido dentro de 4 semanas após o início do tratamento quimioterápico;

Toxicidade: eventos adversos grau 3-4 relacionados ao tratamento que requereu a necessidade de mudança para quimioterápico de segunda linha.

Eventos adversos foram definidos e classificados segundo critérios padronizados (*Common Terminology Criteria for Adverse Events- CTCAE v4.0*).

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista e obteve anuência dos centros participantes. O termo de consentimento foi dispensado por se tratar de um estudo retrospectivo.

Análise estatística foi conduzida com software SPSS (versão 21.0, SPSS, Inc, Chicago, IL). Associações bivariadas entre cada potencial fator clínico e falha do tratamento (resistência/toxicidade/óbito precoce) foram obtidas por meio de regressão logística simples ($p < 0,05$).

Os artigos foram pesquisados nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, Cinahl, Embase, LILACS e Scielo, em língua inglesa, no período referente aos últimos 10 anos (2008-2017), usando as seguintes palavras-chaves:

“*Gestational Trophoblastic Disease*”, “*Drug Therapy*” e “*Prognosis*”. Foram encontrados 526 artigos. Destes, foram excluídos aqueles em duplicidade ou por diferirem dos critérios de inclusão das participantes/delineamento do trabalho. Finalmente, somaram-se outros artigos selecionados pela busca livre, por sua importância para elaboração do presente trabalho.

4. Resultados

Cento e noventa e uma (15,1%) de 1264 mulheres sul-americanas com NTG que foram tratadas num dos três centros participantes tiveram NTG de alto risco no período de 1990 a 2014. A população final de estudo de 157 pacientes foi identificada depois de 26 pacientes excluídas por perda de seguimento antes de 18 meses, 7 pacientes devido à informações clínicas insuficientes e uma paciente por tratamento cirúrgico exclusivo (Figura 1).

Características clínicas

Noventa e um por cento (144/157) das pacientes com NTG de alto risco foi diagnosticado com base nos achados clínicos e laboratorial (hCG) sem exame histopatológico, em 13 pacientes o diagnóstico de coriocarcinoma foi estabelecido devido a realização da histerectomia pré-tratamento quimioterápico. A mediana da idade das pacientes ao diagnóstico foi de 31 anos (mínima de 14 e máxima de 52 anos), sendo que 8 (5,1%) eram adolescentes e 32 (20,4%) tinham 40 anos ou mais. Embora a mediana da paridade tenha sido 1 filho, 41,4% (65/157) das pacientes eram nulíparas. O tipo de gravidez antecedente foi mola hidatiforme (109 ou 69,4%), gravidez de termo ou pré-termo (40 ou 25,5%), aborto (7 ou 4,5%) e não foi documentado para uma paciente. A mediana de hCG sérico foi 120.000 UI/L (percentis 25th e 75th: 100.000 UI/L e 250.000 UI/L). Ademais, 103 pacientes (65,6%) apresentaram metástase pulmonar, vaginal ou pélvica, e 18 pacientes (11,5%) tiveram metástase hepática, cerebral ou renal na admissão. Algumas pacientes tiveram múltiplos locais de metástases. Trinta e uma pacientes (19,7%) apresentaram número de metástases ≥ 8 . Tamanho do maior tumor ≥ 5 cm foi observado em 82 pacientes (52,2%). De acordo com o sistema de estadiamento FIGO 2002, 34 pacientes (21,7%) foram classificadas no estágio I,

18 pacientes (11,5%) no estágio II, 86 pacientes (54,8%) no estágio III e 19 pacientes (12,1%) no estágio IV. A mediana do escore prognóstico foi 9 (variação entre 7-19), sendo que 36 pacientes (22,9%) apresentaram escore ultra alto-risco (≥ 12). O intervalo de tempo entre o término da gravidez antecedente e o início de tratamento foi ≥ 7 meses em 66 casos (42,1%), e < 7 meses em 91 casos (57,9%). A mediana do tempo entre o diagnóstico da NTG de alto risco e o início do tratamento foi de 7 dias (variação entre 0 a 91 dias). As características clínicas das pacientes estão apresentadas na Tabela 2.

Tratamento

Os tipos de tratamento quimioterápico inicial consistiram de EMA/CO (n = 101), EP/EMA (n = 19), EP (n = 13), BEP (n = 11), MTX (n = 8), MAC (n = 2), Etoposide (n = 2) e TP/TE (n = 1), sendo, portanto, a maioria a base de metotrexate/actinomicinaD (70,7%), seguido por regimes a base de platina (28,0%).

Procedimento cirúrgico foi realizado em 49/157 pacientes (31,2%), sendo que 4 destas pacientes realizaram mais que uma intervenção. O total de procedimentos cirúrgicos realizados foram 53, sendo pré-tratamento quimioterápico 13 procedimentos (histerectomia), e como cirurgia adjuvante 40 procedimentos: histerectomia (30), embolização das artérias uterinas (5), ressecção de lesões uterinas (3), lobectomia pulmonar (1), implante de cateter duplo J (1).

A taxa de remissão completa sustentada foi 65,6% (103/157). Dentre as 54 pacientes que falharam ao tratamento primário, desenvolvimento de resistência ocorreu em 42 pacientes (77,7%), toxicidade em 7 pacientes (13%) e óbito precoce em 5 pacientes (9,3%) (Tabela 3).

O total de 17 pacientes evoluiu para óbito, sendo 5 óbitos precoces e 12 óbitos tardios. As causas de óbito precoce foram relacionadas com doença avançada (4 pacientes com metástases pulmonares [> 20 ou associadas com hemoptise] que desenvolveram insuficiência respiratória e 1 paciente com múltiplas metástases hepáticas que evoluiu com hemorragia intra-abdominal). Das 12 pacientes que evoluíram para óbito tardio, quatro semanas seguindo o início do tratamento, 10 foram devido à resistência e progressão da doença (8 insuficiência respiratória, 1 insuficiência hepática e 1 choque hipovolêmico por hemorragia) e 2 como resultado de complicação da quimioterapia (pancitopenia e sépsis).

Prognóstico

Análise de regressão logística revelou que o antecedente de gravidez não molar (OR 2,63, IC 95% 1,30-5,33, $p = 0,007$), número de metástases ≥ 8 (OR 2,92, IC 95% 1,31-6,53, $p = 0,009$), escore prognóstico FIGO ≥ 12 (OR 3,20, IC 95% 1,48-6,89, $p = 0,003$) e intervalo de tempo entre o término da gravidez antecedente e o início do tratamento ≥ 7 meses (OR 3,40, IC 95% 1,01-11,45, $p = 0,048$) foram identificados como fatores de risco independentes para a falha do tratamento quimioterápico primário.

Embora a distribuição anatômica do tumor não tenha influenciado significativamente a resposta ao tratamento quimioterápico inicial, a presença de metástase em cérebro, fígado ou rim aumentou em 25% a chance de falha, porém não alcançou significância estatística. De outro modo, o incremento de um ponto no escore prognóstico FIGO foi associado a um aumento de 20% na chance de falha ao tratamento quimioterápico (OR 1,20, IC 95% 1,08-1,33, $p = 0,001$).

Idade materna, título de hCG pré-tratamento, tamanho do maior tumor e número de ciclos de quimioterapia inicial não influenciaram a resposta ao tratamento primário. Também, a intervenção cirúrgica pré-tratamento quimioterápico não se associou significativamente com a resposta ao tratamento (OR 1,21, IC 95% 0,38-3,90, $p = 0,748$) e, de fato, esta ausência de associação deve-se, em parte ao pequeno tamanho amostral.

A Tabela 4 mostra a análise dos fatores clínicos associados com falha do tratamento quimioterápico inicial.

5. Discussão

A maior proporção de pacientes com NTG de alto risco em nosso estudo (15%) comparada aquela de centros de países desenvolvidos (Sita-Lumsden et al., 2012; Maestá et al., 2013) pode ser explicada por vários fatores: atraso no tempo de encaminhamento ao centro especializado após o término da gravidez antecedente; seguimento pós-molar em sistema de saúde de atenção primária, sem contar com equipe multidisciplinar; atraso nos resultados de hCG quantitativo; exame histopatológico de material retirado em esvaziamento uterino de aborto não realizado ou não disponível para facilitar o diagnóstico precoce e seguimento de doença trofoblástica gestacional; estadiamento clínico prolongado; e normas que regem os procedimentos para gerar Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) exigem constar no prontuário da paciente o laudo do exame histopatológico, para liberação dos medicamentos quimioterápicos (Brasil, Ministério da Saúde, 2000). Adiamento do início da quimioterapia frequentemente resulta em um maior intervalo entre a gravidez antecedente e o diagnóstico da NTG, correlacionando com maior carga tumoral, escore de risco elevado e, possivelmente pior prognóstico.

De modo semelhante, relatos prévios de regiões menos favorecidas mostraram predomínio de NTG de alto risco (Nzayisenga et al., 2016; Hussain et al., 2016). Isto implica em um risco maior de morbidade, toxicidade por exposição a múltiplos agentes, deterioração na qualidade de vida e mortalidade.

Em nosso estudo, a maioria das pacientes iniciou tratamento quimioterápico sem exame histopatológico, pois centros trofoblásticos vinculados às universidades dispensam este requisito.

A idade e paridade das pacientes foram comparáveis às aquelas observadas em relatos prévios (Lurain et al., 2010; Yujia et al., 2017). Adolescentes corresponderam a 5% dos casos de NTG de alto risco, completamente justificado pela elevada proporção de gravidez molar na idade precoce em centros sul-americanos (Soares et al., 2016). A proporção de gravidez não molar antecedente à NTG de alto risco foi menor em nossas pacientes que naquelas de outros centros trofoblásticos (30,6% versus 55,5-82,5%) (Lurain et al., 2010; Alifrangis et al., 2013). Este resultado pode ser explicado devido à falta de diagnóstico de NTG seguindo a gravidez não molar, como mostrou estudo do México com diagnósticos em 55% dos casos de coriocarcinoma sendo feitos pela primeira vez em autópsias (Cruz et al., 1994).

A mediana de hCG sérico pré-tratamento quimioterápico foi superior à 100.000 UI/L como observado em outros estudos (Alifrangis et al., 2013). Em contraste, Yujia et al. (2017) observaram menor valor da mediana de hCG sérico pré-tratamento (43.049 UI/L) em pacientes com NTG de ultra-alto risco. Isto pode ser explicado pela variabilidade nos resultados das dosagens de hCG realizadas com kits de diferentes laboratórios (Cole & Sutton, 2003; Quinalha et al., 2017).

Metástase cerebral, hepática ou renal na apresentação ocorreu em 11,5% e a mediana do estadiamento anatômico FIGO foi 3 em mulheres sul-americanas. Houve dificuldade na comparação desses achados com os relatos da literatura uma vez que a maioria incluiu somente doença metastática na categoria NTG de alto risco e não consideram o estágio I no alto risco (Lurain et al., 2010). Entre nossas pacientes, 34 casos de NTG de alto risco (21,7%) apresentaram estágio I. Geralmente, estas pacientes apresentam coriocarcinoma pós-parto, massa uterina ≥ 5 cm e hCG ≥ 100.000 UI/L.

A mediana do escore prognóstico FIGO foi 9 e o escore prognóstico FIGO ≥ 12 foi visto em 22,9% das pacientes (36/157). Na literatura observa-se variação de 14,3% (20/139) no Reino Unido (Alifrangis et al., 2013) a 21% (29/140) na França (Bolze et al., 2016). O escore prognóstico FIGO ≥ 12 é um fator de risco independente para um pior prognóstico (Xiao et al., 2015; Li et al., 2016). Portanto, a FIGO *Cancer Report* 2015 dividiu as pacientes de NTG com escore prognóstico FIGO ≥ 7 em subgrupo de alto risco (escore FIGO ≥ 7 e < 12) e subgrupo de ultra-alto risco (escore FIGO ≥ 12) (Ngan et al., 2015). Entretanto, informações limitadas estão disponíveis sobre o subgrupo ultra-alto risco por se tratar de uma doença rara (Oranratanaphan & Lertkhachonsuk, 2014).

A mediana do intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o início do tratamento foi 6 meses, sendo que 42% das pacientes (66/157) tiveram intervalo ≥ 7 meses. Nzyisenga et al. (2016), em região rural da Ruanda, constataram que pacientes com NTG de alto risco apresentaram média de intervalo da gravidez antecedente de 11 meses, enquanto que aquelas com NTG de baixo risco, de 5 meses. Yujia K. 2017, num trabalho recente apenas com pacientes de NTG ultra-alto risco mostra um intervalo de tempo ≥ 7 meses em 95,1% das pacientes (136/143). Estes resultados evidenciam que o intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o tratamento empioram o prognóstico. Em nossas pacientes, a mediana de 7 dias entre o diagnóstico da NTG e o início do tratamento denota a dificuldade de obtenção rápida do estadiamento clínico e dos medicamentos quimioterápicos, especialmente quando atendidas em convênios e particulares.

Neste estudo, procedimentos cirúrgicos foram realizados em 31% das pacientes com NTG de alto risco. Intervenção cirúrgica é frequentemente requerida para controle das complicações da doença ou como tratamento adjuvante estabilizando a paciente

durante a quimioterapia. Também, histerectomia, toracotomia ou outros procedimentos integram a condução das pacientes com doença quimioressistente. Em um estudo prévio (Lurain & Schink, 2012), 39% das pacientes foram submetidas à ressecção cirúrgica de foco resistente. Intervenções cirúrgicas é uma ferramenta útil para o controle do sangramento provenientes das metástases (Doll & Soper, 2013).

A taxa de remissão ao tratamento quimioterápico primário foi 65,6%. Outros estudos mostraram taxa de remissão em resposta ao tratamento inicial próximo de 70% (Seckl et al., 2010). O Centro trofoblástico da Coreia observou em uma comparação retrospectiva (Kim et al., 1998) de vários regimes de quimioterapia por múltiplos agentes taxa de remissão de 63 a 91%, sendo o melhor resultado obtido com o regime EMA/CO. O tratamento principal da NTG é a quimioterapia (Lurain et al., 2011; Goldstein & Berkowitz, 2012). Em nosso estudo, embora o tratamento com EMA-CO tenha sido o mais aplicado (64,3%), e de ser o regime mais comumente utilizado em NTG de alto risco há muitos anos (Bower et al, 1997; Alifrangis et al, 2013), evidências atuais não são conclusivas, pois não há estudos de alta qualidade metodológica na literatura para manter a superioridade deste regime em comparação com outros regimes de quimioterapia com múltiplos agentes (Lurain et al., 2010; Biscaro et al., 2015).

A taxa de óbito foi aproximadamente 11%. Estudo compreendendo 10 centros brasileiros de referência verificou taxa de óbito semelhante em pacientes com NTG de alto risco, no período de 2000 a 2011 (Braga et al., 2013). O óbito devido NTG em centro especializado da América do Norte ocorreu em 4% no período de 1979-2012 e 11% no período de 1962-1978 (Nikki et al., 2015). Em nosso estudo, assim como no estudo de 10 centros brasileiros (Braga et al., 2013), a taxa de mortalidade se equipara a coorte

histórica do estudo norte-americano em seu período mais remoto. Por outro lado, se comparada a regiões menos favorecidas, a taxa de mortalidade é semelhante ou menor (10,8% versus 12,8-37%) (Gueye et al., 2017; Nzayisenga et al., 2016). Kohorn et al. (2014) observaram taxa de mortalidade de 8% (149-1854) em pacientes de NTG encaminhadas após falha de tratamento primário, o que reflete a importância do encaminhamento precoce a centros especializados. A morbidade e mortalidade da neoplasia trofoblástica gestacional é 9 vezes menor se tratada em centros especializados do que quando comparada aquelas compostas por médicos que raramente encontram tal diagnóstico (Brewer et al, 1971; Kohorn et al, 2014).

Nosso estudo identificou antecedente de gravidez não molar, número de metástase ≥ 8 , escore FIGO ≥ 12 e intervalo de tempo entre o término da gravidez antecedente e o início do tratamento ≥ 7 meses como fatores associados com pior prognóstico da NTG de alto risco. Outro estudo em 143 pacientes com NTG de ultra-alto risco também observou que gestação não molar e número de metástases ≥ 8 foram fatores de pior prognóstico, porém intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o tratamento do tumor não influenciou o resultado do tratamento.

O achado de aumento de 20% na chance de falha do tratamento quimioterápico com incremento de um ponto no escore prognóstico FIGO confirma a confiabilidade do sistema de escore FIGO, que é classificação apropriada para escolha do tratamento quimioterápico inicial. A subdivisão entre pacientes com NTG de alto risco ($7 \leq \text{escore} < 12$) e NTG de ultra-alto risco (≥ 12) é importante uma vez que pacientes

com escore ≥ 12 devem ser tratadas com regime de indução (EP indução) e seguir com EP/EMA em vez de EMA/CO (Alifrangis et al., 2013).

Do nosso conhecimento, este estudo apresenta maior casuística de pacientes com NTG de alto risco de países em desenvolvimento. Outros estudos de regiões menos favorecidas apresentaram resultados em pequeno número de pacientes, de 20-88 (Al-Husaini et al., 2015; Gueye et al., 2016; Hussain et al., 2016). Assim, há necessidade de 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). A realização de estudos prospectivos é limitada pela baixa incidência da doença. A implementação de centros de referência em DTG tem melhorado a homogeneidade de critérios para iniciar protocolos de terapia e quimioterapia com uma ampla utilização do sistema de escore FIGO 2002. Estes são fatores positivos para melhorar a colaboração entre os países e, portanto, conhecimento sobre a eficácia e toxicidade (Foulmann et al., 2006).

Os centros estudados consistem de médicos experientes - alguns envolvidos no tratamento da NTG há décadas. Esse doutores são na grande maioria, exclusivamente especialistas em ginecologia e obstetrícia. Apesar do fato da maior parte dos especialistas nos centros de referências europeus e norte-americanos serem oncologista ginecológicos, essa subespecialidade não é reconhecida em muitos países sul-americanos. É importante ressaltar que em boa parte dos centros de referência de países em desenvolvimento não há oncologista clínico associado ao centro trofoblástico; e portanto, muitas pacientes são encaminhadas para centro oncológico para serem submetidas a quimioterapia.

O tratamento da NTG é prioritário devido às altas taxas de cura, população alvo de mulheres saudáveis em idade produtiva e reprodutiva e alta quimiossensibilidade do tumor (Nzayisenga et al., 2016).

Por se tratar de uma doença rara, a maior parte de recomendações para tratamento são baseadas em estudo de coorte.

Encaminhamento das pacientes de NTG de alto risco a centros especializados é altamente recomendado para classificação de risco apropriada e subsequente condução terapêutica adequada. Fatores que são conhecidos por aumentar a resistência na quimioterapia primária incluem o estágio anatômico avançado (III e IV), presença de metástase em cérebro, fígado e rim, altos títulos de hCG sérico pré-tratamento e tipo de antecedente gestacional.

6. *Conclusão*

Em conclusão, a proporção de pacientes com NTG de alto risco observada foi maior que aquela reportada em países desenvolvidos. O antecedente de gravidez não molar, número de metástases ≥ 8 , escore de risco FIGO ≥ 12 e intervalo de tempo entre a gravidez antecedente e o tratamento da NTG foram fatores independentes associados com a falha do tratamento quimioterápico primário. Encaminhamento precoce de pacientes com NTG para centros especializados é altamente recomendado para que o risco seja propriamente avaliado e um tratamento imediato e adequado instituído.



7. Referências

1. Ahamed E, Short D, North B, Savage PM, Seckl MJ. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *The Journal of Reproductive Medicine* 2012;57(5-6):262-269.
2. Al-Husaini H, Soudy H, Darwish A, Ahmed M, Eltigani A, Edesa W, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes from a single institutional experience. *Clinical and Translational Oncology* 2015;17(5):409-417.
3. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. doi:10.1002/14651858.CD008891.pub3.
4. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(2):280-286
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic Oncology* 2009;112(3):654-662
6. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic Oncology* 2013;128(1):3-5
7. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):42-51.
8. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N, et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *European Journal of Cancer* 2015;51(13):1725-1731.
9. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2016;214(3):390-398.
10. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(7):2636-2643
11. Braga A, Uberti EM, Fajardo Mdo C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, 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* 2014;59(5-6):241-247.
12. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Centralized Coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil. *The Journal of Reproductive Medicine* 2016;61:224-229.
13. Brewer JI, Eckman TR, Dolkart RE, et al. Gestational trophoblastic disease: A comparative study of the results of therapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 1971;109:335-340.

14. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic Oncology* 2017;144(1):200-207.
15. Cole LA, Sutton JM. HCG test in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clinical Obstetric and Gynecology* 2003;46(3):523-540.
16. Coleman RE, Seckl MJ. Ultra high risk GTN: what is it and how should we manage it? *Gestational Trophoblastic Disease* 2015;18(4):1-12. Connecticut: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases.
17. Cruz H, López J, Alcantara A, Jastrow I, Miranda H. Advanced gestational choriocarcinoma: clinico-pathological study of 40 cases. *Ginecología y Obstetricia de México* 1994;62(12):384-388
18. Curry SL, Blessing JA, DiSaia PJ, Soper JT, Twiggs LB. A prospective randomized comparison of methotrexate, actinomycin D and chlorambucil (MAC) versus modified Bagshawe regimen in "poor prognosis" gestational trophoblastic disease. *Obstetrics & Gynecology* 1989;73:357-362.
19. Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *The Journal of Reproductive Medicine* 2012;57(7-8):305-309.
20. de Souza JMQ, Braga A, Sanches dos Santos R, Ramos MM, Cortés-Charry R, Maestá I. Comparison of 2 human chorionic gonadotropin immunoassays commercially available for monitoring patients with gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecological Cancer* 2017;doi:10.1097/IGC.0000000000001042.
21. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2013;68(7):533-542.
22. Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007;114(9):1168-1171.
23. Essel KG, Bruegl A, Gershenson DV, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J. Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or fertility? *Gynecologic Oncology* 2017. Article in press.
24. Fulop V, Szigetvari I, Szepesi J, Vegh G, Batorfi J, Nagymanyoki Z, et al. 30 years' experience in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in Hungary. *The Journal of Reproductive Medicine* 2010;55(5-6):253-257.
25. Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, Behtash N, Moosavi AZ, Khanafshar N, et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14:360-365.
26. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2012;26(1):111-31

27. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(11):1293-304.
28. Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Gassama O, Diallo M, Moreau JC. Diagnosis, Treatment and Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *International Journal of MCH and AIDS* 2016;5(2),112-118.
29. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecologic Oncology* 2017;144(1):208-214
30. Hui P, Martel M, Prakash V. Gestational trophoblastic diseases: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Advances in Anatomic Pathology* 2005;12(3):116-125
31. Hussain A, Shiekh AA, Bhat GM, Lone AR. Gestational trophoblastic neoplasia, management as per risk stratification in a developing country. *Indian Journal of Medical Paediatric Oncology* 2016;37(1):28-31.
32. Karimi-Zarchi M, Mortazavizadeh MR, Soltani-Gerdefaramrzi M, Rouhi M, Yadian-Anari P, Ahmadiyeh MH. Investigation of Risk Factors, Stage and outcome in patients with Gestational trophoblastic disease since 2001 to 2011 in Iran-Yazd. *Internacional Journal of Biomedical Science* 2015;2(4)166-172.
33. Kohorn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *The Journal of Reproductive Medicine* 2014;59(3-4):145-153.
34. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2010;203(6):531-539
35. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2011;204(1):11-18
36. Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of Reproductive Medicine* 2012;57(5-6):219-224.
37. Lybol C, Centen DW, Thomas CM, ten Kate-Booij MJ, Verheijen RH, Sweep FC, et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;119(12):1465-1472.
38. Maestá I, Michelin OC, Traiman P, Braga A, Delmanto LRMG, Consonni M. Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco resistente à quimioterapia. *Femina* 2007;35(12):797-805.
39. Maestá, I, Braga, A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2012;34(4):143-146.

40. Maestá I, Growdon WB, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Rudge MV, et al. Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology* 2013;130(2):312-16.
41. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massager L, Vaughan M, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24:109-16.
42. McGrath S, Harding V, Lim AK, Burfitt N, Seckl MJ, Savage P. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors: a review of patients at Charing Cross Hospital, 2000-2009. *The Journal of Reproductive Medicine* 2012;57,319-324.
43. Mcneish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-Risk Persistent Gestational Trophoblastic Disease : Methotrexate and Folinic Acid From 1992 to 2000. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(7):1838–1844.
44. Michelin OC, Maesta I. Novos agentes quimioterápicos. In: Paulo Belfort; José Mauro Madi; Bruno Maurizio Grillo; Mauricio Viggiano. (Org.). *Neoplasia trofoblástica gestacional Controvérsias*. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda., 2007;241-247.
45. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors (1979-1989). *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991;98:550-557.
46. Newlands ES, Mulholland PJ, 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 placental site trophoblastic tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2000;854–859.
47. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003;83(1):175–177.
48. Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR, et al. Trophoblastic disease. *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012;119(2):130-136.
49. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Seckharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015;131:123–126.
50. Nzayisenga I, Segal R, Pritchett N, Xu MJ, Park PH, Mpanumusingo EV, et al. Gestational trophoblastic neoplasia treatment at the Butaro Cancer Center of Excellence in Rwanda. *Journal of Global Oncology* 2016;2(6):365-374

51. Oranratanaphan S, Lertkhachonsuk R. Treatment of extremely high risk and resistant gestational trophoblastic neoplasia patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Asian Pacific of Journal Cancer Prevention* 2014;15(2):925-928
52. Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *British Journal of Cancer* 2007;96(5):732-737.
53. Roy JS, Wasik S, Begum A, Hossen M, Hossain F. Metastatic choriocarcinoma following live birth – a rare presentation. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal* 2011;4(2):116-118
54. Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JJ, Hoffman BL, Cunningham FG. Doença trofoblástica gestacional. *Ginecologia de Willians* 2011;37:755-770
55. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet* 2010;376:717–729.
56. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(6):39–50.
57. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *British Journal of Cancer* 2012;107(11):1810-1814.
58. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2005;32(4):661-684.
59. Super JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(1):176-187.
60. Xiao C, Yang J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital. *BMC Cancer* 2015;15:318. do:10.1186/s12885-015-1325-7.
61. Yujia K, Yang J, Fang J, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. *Gynecologic Oncology* 2017;146(1):81-86.

8. Figura e Tabelas

Figura 1 – Fluxograma de pacientes do estudo. NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; TTSP: tumor trofoblástico do sítio placentário; TTE: tumor trofoblástico epitelióide

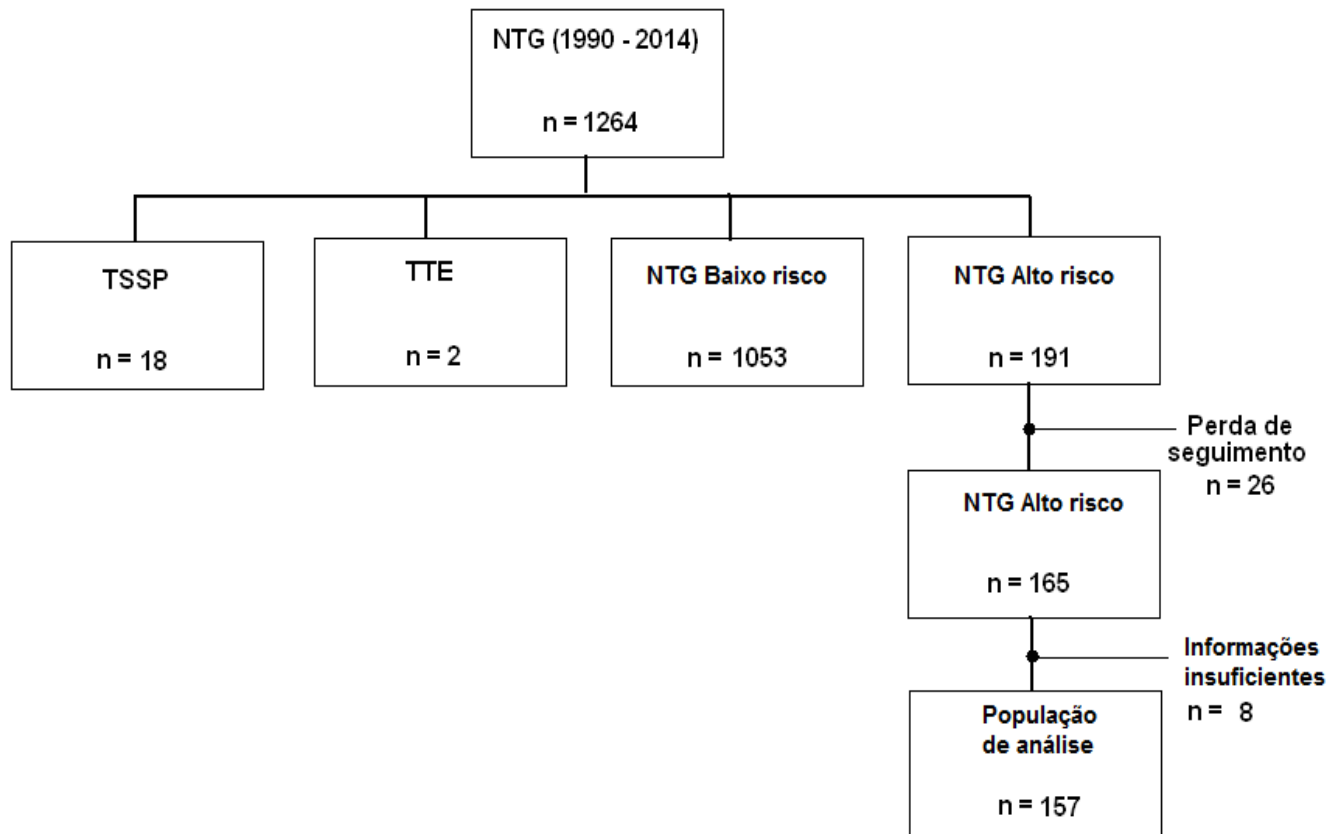


Tabela 1 – Classificação da NTG FIGO 2002

Estadiamento

Estádio I	Doença restrita ao corpo do útero
Estádio II	NTG em pelves, vagina, anexos, ligamento largo
Estádio III	NTG com extensão para os pulmões, com ou sem envolvimento genital
Estádio IV	Todos os outros locais de metástases

Escore de risco	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	–	–
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	–
Intervalo (meses) entre gestação antecedente e NTG	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
hCG (UI/L) pré-tratamento NTG	<10 ³	10 ³ - 10 ⁴	> 10 ⁴ - 10 ⁵	> 10 ⁵
Maior tumor(cm), incluindo útero	–	3 - 4cm	≥ 5cm	–
Sítio de metástases	–	Baço, rim	Gastrointestinal	Cérebro, fígado
Nº de metástases	–	1 – 4	5 – 8	> 8
Falha quimioterapia	–		Agente único	2 ou mais agentes

Tabela 2 – Apresentação clínica da NTG de alto risco em 157 pacientes sul-americanas.

Característica	n	%
Idade (anos), mediana (variação)	31 (14-52)	
Idade		
< 20	8	5,1
20 a 39	117	74,5
≥ 40	32	20,4
Paridade, mediana (variação)	1 (0-4)	
Tipo de gravidez antecedente		
Mola hidatiforme	109	69,4
Gravidez de termo/pré-termo	40	25,5
Aborto	8	5,1
Origem da NTG		
Molar	109	69,4
Não molar	48	30,6
hCG pré-tratamento (UI/L), mediana (variação)	120000 (100000 - 250000)	
hCG pré-tratamento (UI/L)		
< 1000	2	1,3
[1000 - 10000)	10	6,4
[10000 - 100000)	25	15,9
≥ 100000	120	76,4
Metástase ao diagnóstico		
Não	36	22,9
Pulmão, vagina ou pelve*	103	65,6
Fígado, cérebro ou rim*	18	11,5
Nº de metástases		
0	45	28,7
1 a 4	42	26,8
5 a 7	39	24,8
≥ 8	31	19,7

Tamanho > tumor (cm), mediana (variação)	5 (1-18)	
Tamanho > tumor (cm)		
< 5	75	47,8
≥ 5	82	52,2
Estadiamento segundo FIGO, mediana (variação)	3 (1-4)	
Estadiamento segundo FIGO		
I	34	21,7
II	18	11,5
III	86	54,8
IV	19	12,1
Escore de risco segundo FIGO, mediana (variação)	9 (7-19)	
Escore de risco segundo FIGO		
< 12	121	77,1
≥ 12	36	22,9
Intervalo entre gravidez antecedente e início do tratamento (meses)	6 (0.25-61.30)	
Intervalo entre gravidez antecedente e início do tratamento (meses)		
< 4	22	14,0
4 a 6	69	43,9
7 a 11	32	20,4
≥ 12	34	21,7
Tempo entre diagnóstico e início do tratamento (dias)	7 (0-91)	

*Algumas pacientes tiveram múltiplos locais de metástases.

Tabela 3 – Tipos e resultados do tratamento da NTG de alto risco em 157 pacientes sul-americanas.

Variável	n	%
Tipos de tratamento		
Cirurgia pré-quimioterapia		
Não	144	91,7
Sim	13	8,3
Tratamento quimioterápico inicial		
EMA/CO	101	64,3
EP/EMA	19	12,1
MAC	2	1,3
EP	13	8,3
TP/TE	1	0,6
MTX	8	5,1
BEP	11	7,0
Etoposide	2	1,3
Nº de ciclos de 1ª linha, mediana (variação)	6 (1-14)	
Nº de ciclos de 1ª linha		
≤ 4	54	34,4
≥ 5	103	65,6
Nº de regimes, mediana (variação)	1 (1 – 7)	
Resultados do tratamento quimioterápico inicial		
Resposta completa sustentada	103	65,6
Falha	54	34,4
Causas da falha		
Resistência	42	77,7
Toxicidade	7	13,0
Óbito precoce	5	9,3

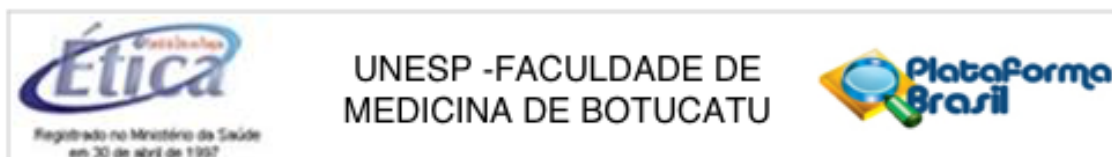
Tabela 4 – Análise de regressão logística de fatores clínicos associados com a falha do tratamento quimioterápico inicial da NTG de alto risco em 157 pacientes sul-americanas.

Característica clínica	OR	IC95%		p
Idade	0,97	0,93	1,01	0,138
Idade ≥ 40 anos	0,57	0,24	1,38	0,214
Número de partos	0,82	0,59	1,13	0,222
Gravidez não molar	2,63	1,30	5,33	0,007
hCG pré-tratamento (UI/L)	1,00	1,00	1,00	0,038
hCG pré-tratamento ≥ 100000 (UI/L)	1,56	0,69	3,53	0,283
Metástase em fígado, cérebro ou rim	1,25	0,45	3,42	0,670
Número de metástases	1,09	0,99	1,21	0,095
Número de metástases (Ref:0)				
1 a 4	0,83	0,33	2,08	0,690
5 a 7	0,84	0,33	2,16	0,720
≥ 8	2,60	1,01	6,73	0,049
Número de metástases ≥ 8	2,92	1,31	6,53	0,009
Tamanho do tumor	1,08	0,94	1,24	0,256
Tamanho do tumor ≥ 5	1,73	0,88	3,38	0,108
Estadiamento FIGO	1,29	0,90	1,84	0,161
Estadiamento FIGO (Ref: Estadiamento I)				
Estadiamento II	0,12	0,01	1,05	0,055
Estadiamento III	1,37	0,59	3,16	0,465
Estadiamento IV	1,52	0,48	4,85	0,479
Escore prognóstico FIGO	1,20	1,08	1,33	0,001
Escore prognóstico FIGO ≥ 12	3,20	1,48	6,89	0,003

Tempo entre gravidez antecedente e início tratamento (em meses)	1,04	1,00	1,08	0,051
Tempo entre gravidez antecedente e início tratamento (Ref: < 4meses)				
4 a 6	1,11	0,36	3,47	0,855
7 a 11	3,40	1,01	11,45	0,048
≥ 12	3,02	0,91	10,07	0,072
Tempo entre diagnóstico e início tratamento (em dias)	1,03	0,99	1,08	0,189
Número de ciclos de primeira linha	0,89	0,79	1,01	0,073
Cirurgia pré-quimioterapia	1,21	0,38	3,90	0,748



Anexos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas - Um estudo de coorte

Pesquisador: Izildinha Maestá

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64653517.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.952.493

Apresentação do Projeto:

O projeto "Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas – Um estudo de coorte" está bem apresentado, com justificativa plausível, metodologia clara. Trata-se de uma coorte retrospectiva onde irão participar 3 centros, Botucatu/Unesp, Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Centro de Enfermagem Trofoblástica do Hospital Carlos Durand de Buenos Aires, Argentina. O período de análise será de 1990 a 2014.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal é identificar fatores prognósticos e avaliar a resposta ao tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional de alto risco em mulheres sul-americanas. O objetivo secundário é Descrever a características clínicas na apresentação; 2. Avaliar os resultados do tratamento: sucesso (resposta completa sustentada) ou falha (resistência, recidiva ou toxicidade); 3. Identificar os fatores prognósticos associados à falha (resistência ou recidiva) do tratamento inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não existem riscos pelas características do estudo (retrospectivo) e os benefícios potenciais serão

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

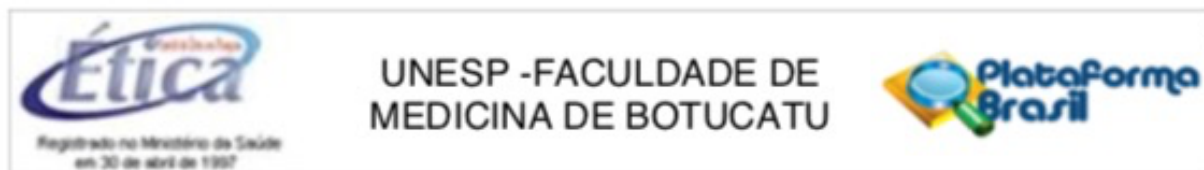
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.952.493

o de um melhor entendimento no manejo desta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante clinicamente, estando com a hipótese, objetivos e metodologia bem desenhados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados, incluindo as declarações dos centros co-participantes. Fora solicitado dispensa do TCLE devido o estudo ser retrospectivo, muitas pacientes faleceram ou perderam seguimento.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo está adequado para sua execução após deliberação do CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 06/03/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 06/03/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_856448.pdf	09/02/2017 16:57:54		Aceito
Outros	Declaracao_RIODEJANEIRO.pdf	09/02/2017 16:57:15	Izildinha Maestá	Aceito
Outros	DECLARACAO_BUENOSAIREES.jpg	09/02/2017 16:57:01	Izildinha Maestá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_mestrado_Marjory_enviado_ao_CEP.docx	04/02/2017 14:03:17	Izildinha Maestá	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

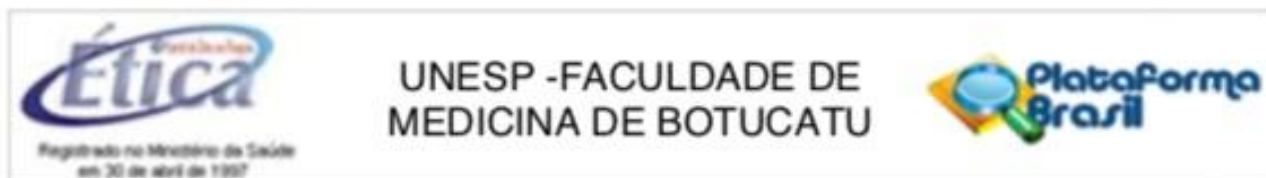
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.952.493

Investigador	Projeto_mestrado_Marjory_enviado_ao_CEP.docx	04/02/2017 14:03:17	Izildinha Maestà	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_TCLE_Projeto_NTG.pdf	04/02/2017 13:56:38	Izildinha Maestà	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Institucional_NTG.pdf	04/02/2017 13:44:34	Izildinha Maestà	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Projeto_NTG.pdf	04/02/2017 13:40:17	Izildinha Maestà	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 07 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Projeto de Pesquisa:	Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas - Um estudo de coorte
----------------------	---

Informações Preliminares

_____ Responsável Principal _____

CPF/Documento:	072.039.748-04	Nome:	Izildinha Maestá
Telefone:	(14) 3813-7250	E-mail:	imaesta@fmb.unesp.br

_____ Instituição Proponente _____

CNPJ:	Nome da Instituição:	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
-------	----------------------	---

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
052.879.917-70	Antônio Rodrigues Braga Neto
339.366.108-44	MARJORY DE FREITAS SECALLA MOREIRA

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4: Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres

Acrônimo do Título Público: Sul Americanas - Um estudo de coorte
 Neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco

Expansão do Acrônimo do Público: Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco

Acrônimo: Neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco

Expansão do Acrônimo: Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres

_____ Contato Público _____

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
072.039.748-04	Izildinha Maestá	(14) 3813-7250	imaesta@fmb.unesp.br

Contato Izildinha Maestá



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE APLICAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Izildinha Maestá pesquisador principal do Projeto de Pesquisa "Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas", venho por meio deste solicitar a esse Colegiado "Dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" para realizar o Projeto acima, com a seguinte justificativa:

JUSTIFICATIVA:

As justificativas para dispensa de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) neste estudo são:

- Trata-se de estudo retrospectivo que utilizará banco de dados dos centros especializados e revisão de prontuários médicos; as participantes não serão abordadas pessoalmente em nenhuma etapa do estudo;
- As pacientes terminaram o seguimento ou morreram; àquelas que sobreviveram é difícil contatar pela frequente mudança de endereço / telefone;
- Não haverá identificação das participantes. Números serão utilizados em vez de nomes/abreviaturas;
- Estudo em colaboração interinstitucional sobre a neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco, sendo que os dados clínicos das pacientes serão fornecidos a partir de banco de dados e prontuários médicos de vários centros, o que dificulta a localização das pacientes.

Botucatu, 26 de janeiro de 2017

Izildinha Maestá
Pesquisador principal

Faculdade de Medicina de Botucatu – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 13618-970 Botucatu São Paulo Brasil
tel 55 14 3880 1401 fax 55 14 3880 1107 deptogo@fmb.unesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



MATERNIDADE-ESCOLA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DECLARAÇÃO

DECLARO que a **Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro** está ciente de suas co-responsabilidades como **Instituição Co-Participante** do presente Projeto de Pesquisa "Fatores prognósticos e resposta ao tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional de alto risco em mulheres Sul Americanas – Um estudo de coorte" e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar das participantes de pesquisa nela recrutadas, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

DECLARO AINDA que cumprimos as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/2012.

DECLARO FINALMENTE que estou ciente e autorizo a Co-Participação da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, através do Prof. Adjunto Antonio Rodrigues Braga Neto, do Departamento de Ginecologia e Obstetria.

Diretoria da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, aos 06/02/2017

Prof. Associado Joffre Amim Junior
Diretor da Maternidade Escola

Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

Joffre Amim Junior
Diretor Geral
Maternidade Escola da UFRJ
Siapo 6360829



Hospital de Agudos Carlos G Durand
Servicio de Oncología Clínica



DECLARACIÓN

DECLARO, que esta institución es consciente de sus responsabilidades como Institución Co-Participante de este Proyecto de Investigación "Los factores de pronóstico y la respuesta al tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional en las mujeres de América del Sur - Un estudio de cohorte" y su compromiso con el guardiã de seguridad y bienestar de las participantes en la investigación se reclutarán, disponer de la infraestructura necesaria para garantizar a dicha seguridad y el bienestar.

DECLARO TODAVÍA, que cumplan las Resoluciones Éticas Brasileñas, en particular la Resolución CNS 466/2012.

POR ÚLTIMO DECLARO, que soy consciente y autorizo la Co-Participación de Oncología del Hospital Carlos G. Durand, a través del Dr. María Inés Bianconi, Jefe de Trabajos Practicos Unidad Docente Hospitalaria Carlos G Durand, Encargada del Centro de Enfermedad Trofoblástica Hospital Carlos G Durand, Buenos Aires, Argentina.

Jefe de Servicio Oncología del Hospital Carlos G Durand,

Dte Asociado Universidad de Buenos Aires - UBA, ___/___/___

GUSTAVO JANKILEVICH
JEFE SERVICIO ONCOLOGIA
HOSPITAL CARLOS G DURAND
444-9119

Dr. Gustavo Jankilevich

Jefe de Servicio Oncología del Hospital Carlos G Durand