

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

Mariza Branco da Silva

**Quimioterapia de consolidação na neoplasia
trofoblástica gestacional de baixo risco: protocolo de
revisão sistemática**

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientadores: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Prof. Dr. Neil S. Horowitz

Botucatu
2022

Mariza Branco da Silva

Quimioterapia de consolidação na neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco: protocolo de revisão sistemática

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

Orientadora: Profa. Dra. Izildinha Maestá

Coorientadores: Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade

Prof. Dr. Neil S. Horowitz

Botucatu

2022

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

Branco-Silva, Marisa.
Quimioterapia de consolidação na neoplasia gestacional de baixo risco : protocolo de revisão sistemática / Marisa Branco-Silva. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Isildinha Maesta
Coorientador: Joelcio Francisco Abbade
Coorientador: Neil Horowitz
Capes: 40101150

1. Doença trofoblástica gestacional. 2. Quimioterapia.
3. Revisão.

Palavras-chave: neoplasia trofoblástica gestacional; protocolo de revisão sistemática; quimioterapia de consolidação.

*“Aprender á a única coisa de que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca
se arrepende”*

(Leonardo da Vinci)



Dedicatória

Às mulheres com Doença Trofoblástica Gestacional.



Agradecimientos

A Profa. Dra. Izildinha Maestá, que com sua paixão e enorme dedicação ao que faz, despertou também em mim um forte interesse pelas doenças trofoblásticas gestacionais.

Ao Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade, por estar sempre disponível e me apoiar em todas as etapas dessa jornada.

Ao Prof. Dr. Danilo Moretti Ferreira, por sua inestimável amizade, parceria e confiança ao me proporcionar vivenciar a ciência em suas várias esferas. O que aprendi com ele não se ensina em nenhuma escola.

Ao Prof. Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade, pela constante troca de ideias e consultoria informal.

À Valdete Aparecida Ribeiro da Silva, por ser meu “anjo protetor” e guia durante todo o meu caminho acadêmico. Sua amizade não tem preço.

À Solange Sako Cagliari, secretária da Pós-graduação em Tocoginecologia, à Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, supervisora técnica da Seção de Pós Graduação da Unesp, por serem prestativas em todas as horas.

À Marluci Betini, por seu apoio com as estratégias de busca.

À minha mãe, Maria Helena, e meus irmãos, Zaca e Débora, pelos incentivos e apoio incondicional.

Aos meu filhos, Izaias e Nino; minha noras, Marília e Juliana; e à minha neta, Maísa, por serem, para mim, a razão de tudo o que sou e faço.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001



Sumário

SUMÁRIO

Resumo.....	11
Summary.....	13
1. Introdução.....	15
Referências bibliográficas.....	25
2. Objetivos.....	30
3. Artigo – Consolidation Chemotherapy in postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review protocol	32
Anexos	51



Resumo

As evidências atualmente disponíveis não demonstram claramente os benefícios da quimioterapia de consolidação para todas as mulheres com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) de baixo-risco. Dada a raridade da NTG, a realização de estudos clínicos controlados e randomizados clássicos nessa área, apresenta grandes obstáculos. Dessa forma, uma revisão sistemática (RS) da literatura se apresenta como a melhor opção para o estudo de questões terapêuticas relacionadas à essa doença. Para tanto, um protocolo de revisão sistemática deve ser elaborado *a priori*, a fim de registrar de modo claro e transparente todo o processo da RS, bem como definir as análises que serão realizadas e, assim, minimizar o risco de erros sistemáticos ou vieses. Tendo isso em vista, o principal objetivo deste trabalho foi desenvolver o protocolo para uma revisão sistemática da literatura visando investigar se a quimioterapia de consolidação é necessária em todos os casos de NTG pós-molar de baixo risco após a normalização do hCG através de quimioterapia de primeira linha com agente único. A técnica PICOT foi utilizada na construção da pergunta de pesquisa: “A quimioterapia de consolidação é necessária em todos os casos de NTG pós-molar de baixo risco para prevenir recorrência após a normalização do hCG, alcançada com quimioterapia de primeira linha com agente único?”. A checklist PRISMA-P serviu como base para o desenvolvimento das estratégias de busca e triagem, definição dos critérios de elegibilidade dos estudos de interesse, planejamento da extração e análises dos dados, bem como das análises de qualidade dos dados. Uma vez finalizado, o protocolo foi registrado na base PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) e publicado na *BMJ Open*, revista médica revisada por pares e de acesso aberto.

Palavras-chave: Neoplasia trofoblástica gestacional, quimioterapia de consolidação, protocolo de revisão sistemática



Summary

Currently available evidence does not clearly demonstrate the benefits of consolidation chemotherapy for all women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). Given the rarity of GTN, conducting classic randomized controlled clinical trials in this area presents major obstacles. Thus, a systematic review (SR) of the literature is presented as the best option for the study of therapeutic issues related to this disease. To this end, a systematic review protocol must be prepared *a priori*, in order to clearly record the entire SR process, as well as define the analyses to be carried out. This will minimize the risk of systematic errors or biases. Within this framework, the main objective of this work was to develop the protocol for a systematic review of the literature to investigate whether consolidation chemotherapy is necessary in all cases of low-risk postmolar GTN after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy. The PICOT technique was used in building the research question: “Is consolidation chemotherapy necessary in all low-risk postmolar GTN cases to prevent recurrence after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy? ”. The PRISMA-P checklist served as a basis for the development of search and screening strategies, definition of eligibility criteria for studies of interest, planning of data extraction and analysis, as well as data quality analyses. Once finalized, the protocol was registered in the PROSPERO database (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews) and published in the BMJ Open, a peer-reviewed and open access medical journal.

Keywords: Gestational trophoblastic neoplasm, consolidation chemotherapy, systematic review protocol

1. Introdução

Introdução

O termo neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) refere-se a um grupo de neoplasias malignas que consistem na proliferação anormal de tecido trofoblástico. As neoplasias gestacionais podem ocorrer após mola hidatiforme ou gravidez não-molar e incluem mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE). O manejo inicial da mola hidatiforme consiste em esvaziamento uterino cirúrgico seguido de acompanhamento regular dos títulos do hormônio gonadotrofina coriônica humana sérica (hCG). Na ausência de tecido para uma análise histopatológica definitiva, a elevação persistente do hCG, após qualquer tipo de gravidez, é diagnosticada como NTG (1,2).

Os critérios diagnósticos mais importantes para o início do tratamento da NTG pós-molar são platô ou elevação de hCG na ausência de gravidez, sem necessidade de exame histopatológico (3). Também são considerados parâmetros diagnósticos o hormônio hCG persistente 6 meses após o esvaziamento uterino de mola hidatiforme ou exame histopatológico de coriocarcinoma em produto de curetagem uterina, histerectomia ou salpingectomia (4,5).

A neoplasia trofoblástica gestacional afeta de 2 a 7 por 100.000 gravidezes na Europa e na América do Norte, enquanto no Sudeste Asiático e no Japão, a incidência é maior, sendo de 5 a 200 por 100.000 gravidezes, respectivamente (2). O maior estudo epidemiológico sobre doenças trofoblásticas gestacionais realizado no Brasil revela que 24.6% das pacientes com mola hidatiforme completa e 7.6% daquelas com mola parcial desenvolvem NTG (6).

A classificação da NTG é realizada de acordo com critérios definidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (4) que utilizam o sistema de estadiamento

anatômico (estágios I, II, III e IV) associado ao sistema de pontuação de fatores de risco de resistência à quimioterapia desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) modificado. Dessa forma, pacientes com escore ≥ 7 , que apresentam maior chance de resistência à quimioterapia por agente único, são diagnosticadas com NTG de alto risco (3, 7, 8) e aquelas com escore de 0-6 são consideradas como de baixo-risco, que constituem cerca de 95% dos casos de NTG pós-molar (9)

A quimioterapia é o tratamento indicado nos casos de NTG, com taxas de cura de aproximadamente 100% nos casos de baixo-risco (3). Dependendo da classificação e do estágio da doença, as pacientes são tratadas através de quimioterapia por múltiplos agentes para a doença de alto risco ou quimioterapia com agente único (metotrexato ou actinomicina D) para a doença de baixo risco (10).

O tratamento quimioterápico deve ser ministrado até que os títulos de hCG estejam normais e as pacientes sejam consideradas em remissão completa após três testes consecutivos semanais negativos de hCG (11). No entanto, após o hCG se tornar indetectável, estima-se que ainda restem 10^5 células tumorais. Além disso, em aproximadamente 25% dos casos observa-se resistência ou recidiva após a quimioterapia inicial (12). Para erradicar essas células remanescentes, recomenda-se o uso de terapia de consolidação com o(s) último(s) agente(s) efetivo(s) para prevenir a recidiva (11). Após a normalização do hCG, a quimioterapia deve ser continuada por mais 6 semanas (9), a fim de se eliminar as células tumorais residuais e assim minimizar as chances de recorrência (13). Em estudo conduzido com uma população de 4201 pacientes britânicas, descobriu-se que, na doença de baixo risco, o maior risco de recorrência (72.7%) ocorre durante o primeiro ano após o término do tratamento. Subsequentemente, esse risco diminui progressivamente ao longo do tempo até não ser mais observado a partir de 7 anos (14, 15).

Poucos estudos, sendo nenhum randomizado, abordam a terapia de consolidação para NTG de baixo risco, e o número ideal de cursos de consolidação a serem administrados permanece indefinido. Mutch et al. relataram que ausência de quimioterapia de consolidação após o primeiro nível de hCG normalizado estava relacionada ao desenvolvimento de doença recorrente (16). Yang et al. identificaram menos de dois cursos de quimioterapia de consolidação como fator de risco para recorrência da doença (17). Esses autores observaram que a taxa de recorrência entre pacientes de baixo risco foi de 2,9%, embora a recorrência tenha sido definida como um aumento dos valores séricos de hCG três meses após a remissão completa. Sun et al. encontraram uma taxa de recorrência de 2,4% em pacientes com coriocarcinoma de baixo risco e analisaram os fatores associados à recorrência. Especialmente interessante nesse estudo foi o achado de que as taxas de recorrência foram de 6,1% sem quimioterapia de consolidação e 9,8% com consolidação, enquanto que com 2, 3 e >3 ciclos de quimioterapia de consolidação as taxas de recorrência foram de 1,4%, 3,9% e 3,1%, respectivamente (18). No entanto, essa diferença pode ter sido um achado casual devido ao número muito pequeno de pacientes investigadas. Dados não randomizados sugerem que a redução da terapia de consolidação em apenas um ciclo dobra o risco de recorrência (13). No entanto, o número de cursos de consolidação associados à menor taxa de recorrência permanece indefinido. De fato, o número de cursos de consolidação e as taxas de recorrência relatadas na literatura são divergentes. É muito provável que isso se deva ao fato de que diferentes definições de NTG e de recorrência foram utilizadas nos diferentes estudos. Além disso, alguns deles combinaram pacientes com NTG pós-molar juntamente com pacientes com NTG pós-parto, como também misturaram pacientes que atingiram a normalização dos títulos de hCG com pacientes que apresentaram progressão da doença durante o uso de metotrexato (MTX).

Em 2012, Lybol et al. compararam retrospectivamente a porcentagem de recorrência da doença em uma grande coorte de mulheres com NTG de baixo risco, tratadas com dois (Holanda) ou três cursos de consolidação com MTX (Reino Unido). Eles encontraram 4% de recorrência após três cursos de consolidação com MTX alternado a ácido folínico, em contraste a 8,3% após dois cursos de consolidação (13). Embora esse não tenha sido um estudo prospectivo randomizado, seus resultados sugerem que três cursos de quimioterapia de consolidação podem ser preferíveis a dois no tratamento de NTG de baixo risco para diminuir o risco de recorrência. Porém, a diferença encontrada entre as porcentagens de recorrência pode ter sido influenciada por outros fatores além do número de cursos de consolidação. Primeiro, o critério extra na definição de GTN acrescentado na Holanda em 1993 de um valor de hCG excedendo o percentil 95 da curva de regressão normal, além de um platô ou aumento nas concentrações séricas de hCG em três medições semanais subsequentes, podem ter influenciado a composição do grupo de pacientes na Holanda, possivelmente aumentando a recorrência observada. Além disso, as indicações mais amplas para o início da quimioterapia no Reino Unido (hCG persistentemente aumentado com declínio aos 6 meses após o esvaziamento uterino, concentração sérica de hCG superior a 20.000 UI / L 4 semanas ou mais após a evacuação, metástases pulmonares ou vaginais > 2 cm de diâmetro ou sangramento vaginal intenso) podem ter contribuído para a diferença nas porcentagens de recorrência encontradas. Em segundo lugar, o nível de hCG antes do início do tratamento com MTX foi maior em pacientes da Holanda do que em pacientes do Reino Unido. Um maior número de pacientes tratadas na Holanda apresentaram hCG superior a 100.000 UI / L. Uma vez que a resposta ao tratamento é conhecida por ser influenciada pela carga tumoral, conforme refletido pelo nível de hCG (18, 19), essa discrepância pode ter contribuído para a maior recorrência encontrada entre as pacientes holandesas. Além disso, diferentes testes de hCG foram utilizados na Holanda e no Reino Unido, o que pode ter contribuído para a

diferença observada nos níveis de hCG antes do tratamento. Finalmente, a porcentagem de pacientes com metástases nos pulmões ou na vagina diferiu entre a Holanda e o Reino Unido. As pacientes da Holanda tiveram mais frequentemente doença metastática antes do início do tratamento com MTX. No entanto, embora as pacientes holandesas tivessem um nível sérico de hCG mais alto e um maior número dessas pacientes apresentasse metástases pulmonares antes do início do tratamento, nenhuma diferença significativa foi observada no número de cursos de MTX necessários para atingir níveis normais de hCG. Outra possível limitação desse estudo de Lybol et al. reside no fato de se tratar de uma análise retrospectiva em que diferentes sistemas de pontuação foram empregados na definição da doença de baixo risco. Ao contrário do sistema de pontuação da FIGO 2000, a diretriz holandesa não inclui pontuações para idade, concentração sérica de hCG no pré-tratamento, número de metástases e maior tamanho do tumor (4, 20). Apesar disso, esse é o primeiro estudo em que as porcentagens de recorrência após dois ou três cursos de consolidação do MTX foram investigadas.

Em 2016, Couder et al. analisaram retrospectivamente os fatores preditivos de recorrência em uma população homogênea com NTG de baixo risco definido pela FIGO-2000, que recebeu 2 cursos de consolidação exclusivamente com MTX após a normalização do hCG (21). Eles encontraram uma recorrência de 5,7%, consistente com a frequência relatada em séries anteriores, onde o sistema de pontuação da FIGO não foi uniformemente usado. Eles também demonstraram que NTG de baixo risco pós-parto e pacientes que precisam de mais de 4 cursos de MTX para normalização tem um risco maior de recorrência do que outras pacientes de baixo risco (8,66 vezes e 6,7 vezes maior risco de recorrência, respectivamente). Segundo esses autores, esses achados sugerem diferentes comportamentos biológicos entre pacientes com NTG de baixo risco (21) e corroboram as baixas porcentagens de recorrência relatadas anteriormente (3%) em pacientes que receberam um único curso de

MTX e alcançaram a normalização sem qualquer consolidação (22, 23). Em vista desses dados, verifica-se que não existem evidências suficientes quanto aos benefícios da terapia de consolidação em todas as pacientes com NTG de baixo risco.

O tratamento quimioterápico para NTG de baixo risco é altamente eficaz, mas apresenta associação com eventos adversos tais como supressão da medula óssea, alopecia, estomatite/mucosite, náusea e vômitos, neuropatia, alterações nas funções hepáticas e renais (24, 25, 26). Alie-se a isso o fato de que a contracepção é obrigatória durante o período de seguimento e que as mulheres com NTG podem apresentar significativas mudanças de humor, problemas sexuais e de relacionamento, bem como preocupação com seu futuro reprodutivo (6). Sendo assim, identificar os fatores clínicos associados à recorrência da doença, bem como as porcentagens de recorrência alcançadas através das diferentes estratégias de tratamento utilizadas, seria de grande auxílio para se determinar a real necessidade da terapia de consolidação.

Entretanto, é importante salientar que a realização de estudos prospectivos em NTG permanece sendo um grande desafio (27, 28). O desenho de estudo clínico clássico para o estudo de condições raras, como as doenças trofoblásticas gestacionais, requer um tempo longo, um grande número de pacientes e nem sempre é viável (29). Felizmente, novas estratégias e sistemas vem sendo desenvolvidos e as revisões sistemáticas e metanálises tem se tornado cada vez mais utilizadas.

Revisões sistemáticas da literatura são estudos secundários, que sintetizam os resultados de estudos primários semelhantes, para responder a uma pergunta de pesquisa. Esse tipo de revisão se baseia em métodos rigorosos, explícitos e reprodutíveis, para minimizar o risco de vieses e assim fornecer resultados confiáveis para a tomada de decisões quanto à melhor conduta a ser adotada.

As revisões sistemáticas (RS) ajudam a evitar o desperdício de esforços investigativos e de recursos, garantindo que novos estudos primários possam ser realizados com pleno conhecimento das evidências já existentes, bem como identificam lacunas nesse conhecimento que apontam direções para futuras pesquisas.

Por essas razões, as RS tem sido amplamente utilizadas como base para a elaboração de diretrizes para a prática clínica e hoje são consideradas o melhor nível de evidência para a tomada de decisões em questões terapêuticas (30).

Para nos assegurarmos de que uma revisão sistemática terá valor para quem a utilizar, deve-se elaborar um relato transparente, completo, e preciso do porquê ela foi realizada, como isso foi feito e quais os resultados encontrados. No entanto, estudos realizados no início da década de 90 constataram que a maioria das revisões publicadas na época deixava a desejar quanto a esses quesitos.

Sendo assim, em 1996, um grupo de especialistas internacionais se reuniu e desenvolveu um conjunto de orientações denominado *QUOROM statement* para aprimorar a apresentação de meta-análises de estudos controlados e randomizados (31).

Em 2009, essas orientações foram revistas e agrupadas sob o novo nome de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), de forma a acomodar os diversos conceitos e práticas relacionados às revisões sistemáticas. Segundo as diretrizes PRISMA, definem-se revisão sistemática e meta-análise da seguinte forma:

- Revisões sistemáticas da literatura são estudos secundários, que sintetizam os resultados de estudos primários semelhantes, para responder a uma pergunta de pesquisa.

- Meta-análise é a utilização de técnicas estatísticas para combinar e resumir os resultados de múltiplos estudos, quando possível (32)

O rigor e a confiabilidade de uma revisão sistemática baseiam-se grandemente no planejamento e na definição da abordagem metodológica a ser adotada. A documentação desse planejamento anterior é o que chamamos de protocolo. O protocolo de uma RS é basicamente um “roteiro” científico da RS que se planeja fazer e que ainda não foi iniciada.

O protocolo de revisão sistemática é grande importância, pois:

(1) Permite um planejamento cuidadoso, de maneira que se possa antecipar possíveis problemas;

(2) Permite documentar minuciosamente o que é planejado, antes do início da revisão, para que outros possam comparar o protocolo com a revisão finalizada, replicar seus métodos, bem como julgar a adequação desses métodos planejados;

(3) Previne que decisões arbitrárias sejam tomadas acerca dos critérios de inclusão e extração de dados;

(4) Reduz a repetição de esforços investigativos na mesma direção e aumenta as oportunidades de colaboração (34)

Assim como foram elaboradas diretrizes para as RS, em 2015 foram publicados os documentos *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols 2015 checklist* (PRISMA-P) (32) e *PRISMA-P 2015 Explanation and Elaboration* (33) para facilitar a preparação e a apresentação de protocolos de revisões sistemáticas. A *checklist* contém 17 itens considerados como sendo os componentes minimamente essenciais de um protocolo de revisão sistemática, enquanto o *PRISMA-P 2015 Explanation and Elaboration* fornece explicações sobre a necessidade de cada um dos 17 itens da *checklist*, bem como exemplos de como relatá-los (33).

As diretrizes PRISMA recomendam que protocolos sejam elaborados *a priori*, tornados públicos e registrados em uma base de registros como a PROSPERO. A PROSPERO apresenta uma lista de todas as revisões em andamento e concluídas por área. Dessa forma, se ela for consultada antes do início de uma revisão, qualquer grupo de pesquisadores que tenha a intenção de realizar uma RS, poderá verificar se já existem estudos similares sendo conduzidos. Além disso, o registro do protocolo de RS permite minimizar a ocorrência de vieses, pois facilita identificar risco de viés de relato seletivo de desfecho, isto é, quando um desfecho é modificado após o início do estudo ou excluído do relatório da revisão final (34).

Além do registro, a publicação de protocolos em revistas especializadas tem sido fortemente recomendada, pois sua divulgação prévia também permite que se compare os resultados com o que foi previamente planejado facilitando a identificação de quaisquer discrepâncias geradoras de viés na condução da revisão (34).

Diante do exposto, uma revisão sistemática da literatura nos parece ser a ferramenta adequada para responder nossas questões relativas à quimioterapia de consolidação em pacientes com NTG de baixo risco e, para tanto, a elaboração de um protocolo constitui a etapa fundamental, que permite estruturar de modo claro e transparente todo o processo da RS, bem como definir as análises que serão realizadas e, assim, minimizar o risco de erros sistemáticos ou vieses.

Referências

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. 2013 Jan;128(1):3–5.
2. Berkowitz R, Goldstein D. UpToDate [Internet]. Post TW; [cited 2019 Aug 31]. Available from: www.uptodate.com/contents/gestational-trophoblastic-neoplasia-epidemiology-clinical-features-diagnosis-staging-and-risk-stratification
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9742):717–29.
4. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002 Apr 25;77(3):285–7.
5. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Sep 30;131:S123–6.
6. Braga A, Uberti EMH, Fajardo M do 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 [Internet]*. 2014 May 1 [cited 2022 Jul 20];59(5-6):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937964>
7. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jan;204(1):11–8.
8. Ngan H, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003 Oct;83:175–7.
9. 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 Oct;24:vi39–50.

10. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Seminars in Oncology*. 2009 Apr;36(2):181–9.

11. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015 Oct 30;15(11):1293–304.

12. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Jun 9;

13. Lybol C, Sweep FCGJ, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CMG, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 2012 Jun;125(3):576–9.

14. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Mar 27];155(1):8–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375268/>

15. 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 Feb 13;96(5):732–7.

16. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the southeastern regional trophoblastic disease center. *Cancer*. 1990 Sep 1;66(5):978–82.

17. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: Management and risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2006 Nov;103(2):587–90.

18. Sun Y, Xiang Y, Wan X, Yang X. [Factors related to recurrence of choriocarcinoma

and evaluation of treatment outcomes]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2022 Jul 20];41(5):329–32. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762190>

19. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*. 1976 Sep;38(3):1373–85.

20. Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). Landelijke Richtlijn Persistierende trofoblast en choriocarcinoom [Internet]. *yumpu.com*. 2010 [cited 2019 Sep 2].

Available from: <https://www.yumpu.com/nl/document/read/32865903/persistierende-trofoblast-en-choriocarcinoom-12-kwaliteitskoepel/5>

21. Couder F, Massardier J, You B, Abbas F, Hajri T, Lotz J-P, et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Jul;215(1):80.e1–7.

22. Chan KKL, Huang Y, Tam KF, Tse KY, Ngan HYS. Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Nov;195(5):1282–6.

23. Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecologic Oncology*. 2018 Jan;148(1):161–7.

24. Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *British Journal of Cancer*. 2003 Dec;89(12):2197–201.

25. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, 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*. 2011 Mar 1;29(7):825–31.

26. Yarandi F, Mousavi A, Abbaslu F, Aminimoghaddam S, Nekuie S, Adabi K, et al. Five-Day Intravascular Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment

- of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Clinical Randomized Trial. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016 Jun;26(5):971–6.
27. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. Alazzam M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009 Jan 21;
28. Lertkhachonsuk A, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin D Versus Methotrexate-Folinic Acid as the Treatment of Stage I, Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009 Jul;19(5):985–8.
29. Gagne JJ, Thompson L, O’Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ [Internet]*. 2014 Nov 24 [cited 2020 Feb 6];349(nov24 15):g6802–2. Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g6802.short>
30. National Health and Medical Research Council. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines NHMRC levels of evidence and grades for recommendations NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 20]. Available from: [https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20\(2009\).pdf](https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20(2009).pdf)
31. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *British Journal of Surgery*. 2000 Nov 1;87(11):1448–54.
32. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and meta-analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Systematic Reviews [Internet]*. 2015 Jan 1;4(1). Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>
33. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ [Internet]*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647–7.

Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647>

34. PLoS Medicine Editors. Best Practice in Systematic Reviews: The Importance of Protocols and Registration. PLoS Medicine. 2011 Feb 22;8(2):e1001009.

2. Objetivos

Objetivo: Desenvolver o protocolo para uma revisão sistemática da literatura, visando investigar se a quimioterapia de consolidação é necessária em todos os casos de NTG pós-molar de baixo risco, após a normalização do hCG através de quimioterapia de primeira linha com agente único.

3. Artigo

Consolidation Chemotherapy in postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review protocol

Authors:

- 1- Mariza Branco-Silva
Postgraduation Program in Tocogynecology, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, SP, Brazil;
marizab@yahoo.com
- 2- Izildinha Maesta^{a,b,c},
Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho - UNESP, Botucatu, SP, Brazil
Botucatu Trophoblastic Disease Center, Botucatu Medical School Hospital, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho - UNESP, Botucatu, SP, Brazil
i.maesta@unesp.br
- 3- Kevin M. Elias
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Division of Gynecologic Oncology, New England Trophoblastic Disease Centre, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
KELIAS@bwh.harvard.edu
- 4- Ross S. Berkowitz
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Division of Gynecologic Oncology, New England Trophoblastic Disease Centre, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
ross_berkowitz@dfci.harvard.edu
- 5- Joelcio F. Abbade
Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho - UNESP, Botucatu, SP, Brazil
joelcio.f.abbade@unesp.br
- 6- Neil S. Horowitz Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Division of Gynecologic Oncology, New England Trophoblastic Disease Centre, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
NHOROWITZ@mgm.harvard.edu

Corresponding author: Mariza Branco-Silva

Department of GYNOB, Botucatu Medical School, UNESP- Sao Paulo State University
Av. Prof. Montenegro s/n, Botucatu, SP 18.618-687, Brazil.

Phone: +55 14 3880-1401 e-mail address: mariza@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Current evidence remains insufficient to strongly demonstrate the benefits of consolidation chemotherapy to all women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). This protocol outlines a systematic review to investigate whether consolidation chemotherapy is necessary for all patients with postmolar low-risk GTN after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy.

Methods and Analysis: A search string will be used to search PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Sciences, Scopus, LILACS, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases. Articles will be screened at the title and abstract level, and then at the full article level by two independent reviewers using inclusion/exclusion criteria. Randomized and non-randomized study designs will be included, while case studies, commentaries, editorials, review articles, animal studies, basic science studies, and cross-sectional studies, as well as studies not reporting relapse/recurrence rates and/or whether consolidation chemotherapy was delivered will be excluded. There will be no restrictions on date of publication, geographical location, study setting, or language of publication. The primary outcome is rate of recurrence/relapse. The assessments of randomized controlled trials will be performed using the risk of bias tool from the Cochrane Collaboration. Non-randomized studies will be assessed using the Newcastle-Ottawa scale. The quality of evidence will be assessed using the Grading quality of evidence and strength of recommendations (GRADE) guidelines

Ethics and dissemination: No formal ethical approval is required as all data collected will be secondary data and analyzed anonymously. Results will be disseminated through a peer-reviewed publication and at scientific events.

Systematic Review Registration: The protocol has been registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number: CRD42020164822)

Strengths and limitations of this study:

- The number of randomized controlled trials found is expected to be small as this type of study usually requires a large sample size not easily available in the context of rare cancers such as GTN.
- Differences in GTN diagnostic and classification criteria, as well as in the definition of relapse, may confound comparisons
- The rigorous and transparent study design will possibly reduce the risk of biases.
- Grading the quality of the evidence will provide confidence in the effect estimates

INTRODUCTION

Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) refers to a group of malignant lesions that arise from placental villous and extravillous trophoblast and may follow a hydatidiform mole or a nonmolar pregnancy (1,2). Based on GTN classification and stage, treatment consists of either single agent therapy with methotrexate (MTX) or Actinomycin D for low-risk disease, or multi-agent therapy for high-risk disease (3)

Chemotherapy should be continued until complete remission is achieved, with a normalized serum human chorionic gonadotropin (hCG) level (4). However, tumor resistance or relapse after first-line chemotherapy has been reported in approximately 25% of women with low-risk GTN(5). To eradicate the remaining tumor cells, consolidation therapy with the last effective agent(s) has been recommended to prevent relapse (4).

Few studies have addressed consolidation therapy for low-risk GTN. In 2006, Yang et al. identified less than two courses of consolidation chemotherapy as a risk factor for relapsed disease (6) while Sun et al. published results suggesting the opposite (7). This is likely to be due to the fact that besides using different definitions for GTN and relapse, those studies combined patients with postmolar GTN with patients with post-delivery GTN, and patients normalizing on MTX with patients who had progressive disease on MTX.

In 2012, Lybol et al. retrospectively compared relapse rates following two (The Netherlands) or three (UK) MTX consolidation courses in women completing MTX therapy for low-risk GTN. They found a 4 % relapse rate after three consolidation courses of MTX alternating with folinic acid in contrast to an 8.3 % relapse rate following two consolidation courses, suggesting that three courses of consolidation

chemotherapy is preferable to two in order to decrease the risk of low-risk GTN relapse. Nonetheless, differences between the Netherlands and the UK regarding the scoring systems employed in defining low-risk disease GTN, and in hCG measurement methods might have influenced the composition of the patient groups studied and the relapse rates observed(8).

In 2016, Couder et al. retrospectively analyzed the predictive factors of relapse in a homogeneous population with FIGO-2000-defined low risk GTN that received two consolidation courses after hCG normalization with MTX alone. They found a relapse rate of 5.7%, consistent with the rate reported in previous series where the FIGO scoring system was not uniformly used. Additionally, they demonstrated that postpartum low-risk GTN and patients who need more than four courses of MTX for normalization are at a higher risk of relapse than other low-risk patients (8.66-fold and 6.7-fold higher relapse risk, respectively). According to these authors, these findings suggest different biological behaviors among low-risk GTN patients and support previously reported relapse rates as low as 3% without any consolidation(9).

Taken together, these data indicate that current evidence on the benefits of consolidation chemotherapy to all women with low-risk GTN remains insufficiently strong. Thus, this review aims at investigating whether consolidation chemotherapy is necessary for all patients with postmolar low-risk GTN after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy. To this end, the proposed review will determine patient, disease and treatment characteristics of the women with postmolar low-risk GTN included in each of the studies of interest; and assess the relationship of relapse rate with these characteristics, use of consolidation chemotherapy, and number of consolidation chemotherapy cycles used (if any).

Review Question

The components of population, intervention, comparator, outcome, and time frame (PICOT) were as follows:

Population: women with postmolar low-risk GTN who achieved remission (hCG normalization) with single-agent chemotherapy

Intervention: Consolidation chemotherapy after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy

Comparator: no consolidation treatment or placebo after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy.

Outcome: The primary outcome is rate of recurrence/relapse. Due to possible variation in disease definitions over time, definitions of outcomes will be extracted as reported in individual studies. Secondary outcomes will include consolidation chemotherapy toxicity and time to relapse/recurrence.

Time frame: up to one year of follow up after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy.

This protocol outlines the procedures for a systematic literature review intended to answer the question: Is consolidation chemotherapy necessary for all patients with postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia to prevent recurrence after hCG normalization with first-line single-agent chemotherapy?

METHODS

This protocol was designed according to PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines (10)(checklist in supplemental file 1) and registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number: CRD42020164822).

Eligibility criteria

As information on consolidation therapy for postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia is limited, the following randomized and non-randomized study designs will be included: randomized and quasi-randomized trials (including cluster and crossover trials), non-randomized controlled trials, prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, controlled before-and-after studies, historically controlled studies, case series, and interrupted time-series studies. Abstracts and conference proceedings will also be considered.

Case studies, commentaries, editorials, review articles, animal studies, and basic science studies, cross sectional studies, as well as studies not reporting relapse/recurrence rates and/or whether consolidation chemotherapy was delivered will be excluded. In studies also including women with other types of GTN (e.g. nonmolar, high risk), only data for the postmolar low-risk subgroup will be extracted. To ensure literature saturation, the reference lists of the studies included will be hand searched.

There will be no restrictions on date of publication, geographical location, study setting, or language of publication.

Search strategy

The specific search strategies will be created by a Health Sciences Librarian with expertise in systematic review searching with input from the project team. Searches will be conducted in PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Sciences, Scopus, LILACS, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A draft search strategy for all databases to be used is presented in supplemental file 2. After the PUBMED strategy is finalized, it will be adapted to the syntax and subject headings of the other databases. Reference lists of included studies identified through the search will be scanned to identify any potentially eligible studies. The search will be updated toward the end of the review to capture recently published literature.

Data management

Two independent reviewers will perform data abstraction and quality assessment. Disagreements will be resolved through discussion and/or with the involvement of third-party arbitration. Using standardized forms, the reviewers will extract data independently and in duplicate from each eligible study. To ensure consistency across reviewers, calibration exercises will be conducted before starting the review. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Profiler (GRADEpro) software will be used to create tables for summary of findings and quality assessment.

Screening

All screening steps will be conducted independently by two reviewers. Duplicate references will be removed, and two review authors will independently screen the titles and abstracts yielded by the search. Full-text articles that meet the inclusion criteria will then be retrieved and screened. The reasons for excluding trials will be recorded.

Neither of the review authors will be blind to the journal titles or to the study authors or institutions.

To facilitate collaboration among reviewers, search results will be uploaded to a web-based systematic review tool (e.g., Rayyan** or COVIDENCE) during the study selection. Training will be provided to members of the review team not familiar with such tools. Prior to the formal screening process, screening questions and forms will be developed and tested for assessments based on the inclusion and exclusion criteria.

The reviewers will meet after each stage to assess agreement. Disagreements will be resolved through discussion. If the conflict persists, a third independent reviewer will be consulted to reach unanimity.

The PRISMA flow diagram (10) will be used to report the screening process.

Data abstraction

A data abstraction form will be created and piloted by two reviewers on a sample subset of publications for this review. Data to be collected include study title, authors, publication date, number of patients with postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN), low-risk GTN definition, type of antecedent pregnancy, pre-treatment hCG, single- agent chemotherapy regimen used, number of single-agent chemotherapy cycles needed to achieve hCG normalization, interval between chemotherapy cycles until hCG remission, number of consolidation chemotherapy cycles administered, consolidation chemotherapy adverse events, relapse/recurrence rate, relapse/recurrence definition, time to relapse/recurrence, relapse/recurrence prognostic factors identified.

Quality assessment

The assessments of RCTs will be performed using the risk of bias tool from the Cochrane Collaboration (11), which evaluates potential bias for seven items across six domains: selection bias (random sequence generation; allocation concealment), performance bias (blinding of participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessment), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting), and other sources of bias. Each study will be rated as “high,” “unclear” or “low” risk of bias

Non-randomized studies will be assessed using the Newcastle-Ottawa scale (12) that evaluates each study on eight items falling into three categories: (1) selection of study groups, (2) comparability of groups, and (3) ascertainment of exposure or outcome of interest.

The quality of evidence will be assessed using the Grading quality of evidence and strength of recommendations (GRADE) guidelines (13) which covers risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias. The overall quality of evidence is rated as high, moderate, low, or very low by each outcome measure.

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Profiler (GRADEpro) software will be used to create tables for summary of findings and quality assessment. (14)

Data analysis

Aggregate data will be used, and quantitative synthesis planned where possible if the studies included are sufficiently homogenous in terms of design and disease type or outcome definitions (Homogeneous outcomes in at least two studies). Continuous data will be expressed as means and standard deviation. For dichotomous data, the odds ratio

will be calculated, and a log-rank approach will be used to estimate a hazard ratio, both with 95% CI. Random effects is the model chosen for meta-analysis as treatment effect is assumed to vary among studies. For quantitative synthesis, Review Manager 5.3 software will be used to pool the results of trials for each outcome.

Inconsistency among the results of the included studies will be ascertained by visual inspection of a forest plot (absence of overlap of CIs around the effect estimates of individual studies), as well as by the Higgins inconsistency test or I^2 , where $I^2 > 50\%$ indicates moderate likelihood of heterogeneity.

The quality of evidence of intervention effect estimation for outcomes that can be plotted in meta-analysis will be generated according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).

Qualitative synthesis is planned for outcomes in which quantitative synthesis is not feasible or appropriate.

Any amendments to this protocol will be documented with their corresponding rationale in the full review.

Ethics and dissemination

Formal ethical approval is not required as all data collected will be secondary data and will be analyzed anonymously. The results will be disseminated through a peer-reviewed publication and at scientific conferences and meetings related to this field.

Data sharing statement

No additional data available.

Patient and public involvement (PPI)

There was no patient and public involvement (PPI) in this study.

Acknowledgements

The authors wish to thank Marluci Bertini, Botucat Medical School Library, for her time and expertise contributed to this protocol.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Author Contributions

MBS will serve as the first author of the protocol and review paper. She led all stages of protocol development, including development of the research question and objectives, search strategy, and extraction and analysis plans.

IM, KME, RSB, JFA, and NSH supervised and contributed to the plans for searching, screening, extracting, and writing phases. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013;128(1):3–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846466>
2. Berkowitz RS, Goldstein DP HN. Gestational trophoblastic neoplasia: Epidemiology, clinical features, diagnosis, staging, and risk stratification - UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-trophoblastic-neoplasia-epidemiology-clinical-features-diagnosis-staging-and-risk-stratification>
3. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Seminars in Oncology*. 2009;36(2):181–9.
4. Goldstein DP, Berkowitz RS, Horowitz NS. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015;15(11):1293–304.
5. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 9];(6):CD007102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281496>
6. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: Management and risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):587–90.
7. Sun Y, Xiang Y, Wan X, Yang X. Factors related to recurrence of choriocarcinoma and evaluation of treatment outcomes. *Zhonghua fu chan ke za zhi* [Internet]. 2006 May [cited 2019 Sep 1];41(5):329–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762190>
8. Lybol C, Sweep FCGJ, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CMG, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2012;125(3):576–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.003>
9. Couder F, Massardier J, You B, Abbas F, Hajri T, Lotz JP, et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016;215(1):80.e1-80.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.183>
10. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ (Online)*. 2015.
11. Higgins JPT GS (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration . 2011.

12. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute. 2000.
13. GRADE handbook [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>
14. GRADEpro [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://gradeapro.org/>

SUPPLEMENTAL FILE 1:**PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol***

Section and topic	Item No	Checklist item	Reported item
ADMINISTRATIVE INFORMATION			
Title:			Page 1
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	N/A
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number	Page 2&7
Authors:			
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	Page 1
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	Page 13
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	N/A
Support:			
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	N/A
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	N/A
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	N/A
INTRODUCTION			
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	Pages 4&5
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	Page 6
METHODS			
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	Page 6 &7
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage	Page 7
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	Supp. File 2
Study records:			
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	Page 8
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)	Page 8&9
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	Page 9

Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	Page 9
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	Page 9
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	Page 10
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised	Page 10 & 11
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)	Page 11
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	N/A
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)	Page 11
Confidence in	17	Describe how the strength of the cumulative evidence body of evidence will be assessed (such as GRADE)	Page 11

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

SUPPLEMENTAL FILE 2

SEARCH STRATEGIES

Cochrane Central

*low risk gestational trophoblastic neoplasia in All Text AND recurrence OR relapse in All Text

EMBASE

low AND (risk/exp OR risk) AND ("gestational trophoblastic disease"/exp OR (gestational AND trophoblastic AND disease) OR "gestational trophoblastic disease" OR (gestational AND trophoblastic AND neoplasia) OR "gestational trophoblastic neoplasia") AND (recurrence OR recurrence/exp OR recurrence OR recurrences OR recurrences OR recurrency OR recurrent OR recurrently OR recurrents OR (recurrence/exp OR recurrence OR relapse OR relapses OR relapsing OR relapsed OR relapser OR relapsers))

LILACS

(Trophoblastic Neoplasms or Neoplasias Trofoblásticas or Câncer Trofoblástico or Tumor Trofoblástico or MH: C04.557.465.955 or C04.850.908 or C13.703.720.949 or Gestational Trophoblastic Disease or Enfermedad Trofoblástica Gestacional or Doença Trofoblástica Gestacional or Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais or MH: C04.557.465.955.416 or MH:C04.850.908.416 or MH:C13.703.720.949.416 or Neoplasia Trofoblástica Gestacional de baixo risco or Neoplasma Trofoblástico Gestacional de baixo risco) [Palavras] and recorrência OR recidiva OR recurrence OR relapse OR recorrência OR récurrence [Palavras]

PUBMED

"low"[All Fields] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("gestational trophoblastic disease"[MeSH Terms] OR ("gestational"[All Fields] AND "trophoblastic"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "gestational trophoblastic disease"[All Fields] OR ("gestational"[All Fields] AND "trophoblastic"[All Fields] AND "neoplasia"[All Fields]) OR "gestational trophoblastic neoplasia"[All Fields]) AND ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields] OR ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields]))

Scopus

low AND (risk/exp OR risk) AND ("gestational trophoblastic disease" /exp OR (gestational AND trophoblastic AND disease) OR "gestational trophoblastic disease" OR (gestational AND trophoblastic AND neoplasia) OR "gestational trophoblastic neoplasia") AND (recurrance OR recurrence/exp OR recurrence OR recurrences OR recurrences OR recurrency OR recurrent OR recurrently OR recurrents OR (recurrence/exp OR recurrence OR relapse OR relapses OR relapsing OR relapsed OR relapser OR relapsers))

Web of sciences

ALL=(low AND (risk OR risk) AND ("gestational trophoblastic disease" OR (gestational AND trophoblastic AND disease) OR "gestational trophoblastic disease" OR (gestational AND trophoblastic AND neoplasia) OR "gestational trophoblastic neoplasia")) AND (recurrance OR recurrence OR recurrence OR recurrences OR recurrences OR recurrency OR recurrent OR recurrently OR recurrents OR (recurrence OR recurrence OR relapse OR relapses OR relapsing OR relapsed OR relapser OR relapsers)))



Anexos

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

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609

E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br/graziela.nogueira@unesp.br

Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP

CEP: 18618-970



Registrado na CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 053/2019 – CEP-FMB-UNESP


Botucatu, 15 de outubro de 2019

Prezada Senhora

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: **"É a quimioterapia de consolidação necessária para todas as pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco?"** que será conduzido pela pesquisadora Mariza Branco da Silva, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,



Prof. Associada Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssima Senhora**Prof. Associada Izildinha Maestá****Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FMB UNESP**