



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
MATERNIDADE ESCOLA**



PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL

GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

**FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO**

Rio de Janeiro
2021

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MATERNIDADE ESCOLA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONALEM SAÚDE PERINATAL**

GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

<http://lattes.cnpq.br/6359360689494138>

**FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

<http://lattes.cnpq.br/7557971069321691>

Rio de Janeiro
Julho, 2021

CIP - Catalogação na Publicação

PC331f Paiva Soares e Ladeira Carvalho, Gabriela
Fatores associados à remissão da neoplasia
trofoblástica gestacional em pacientes após
tratamento com quimioterapia por agente único /
Gabriela Paiva Soares e Ladeira Carvalho. -- Rio de
Janeiro, 2021.
103 f.

Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Programa de
Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, 2021.

1. Neoplasias Trofoblásticas. 2. Coriocarcinoma.
3. Antineoplásicos. I. Rodrigues Braga Neto,
Antônio, orient. II. Título.

**FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO**

Autora: Gabriela Paiva Soares e Ladeira Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Data da aprovação: ___/___/___

Banca:

Presidente, Prof. Antônio Rodrigues Braga Neto

Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Prof. Jorge Fonte de Rezende Filho

Profa. Lilian Padron da Silveira

Profa. Patricia Rangel Sobral Dantas

Ao meu avô, Dirceu Soares, o pilar da nossa família, inúmeros foram os percalço sem sua vida, não obstante sua simplicidade e resiliência prevaleceram até o fim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por me iluminar em todos os momentos desta jornada.

Aos meus pais pelo apoio incondicional, companheirismo e suporte em todos os desafios desse processo.

Ao meu orientador, minha eterna gratidão. A confiança depositada em mim desde o início me fez alcançar objetivos que nem sonhava que poderia conquistar. Obrigada pela oportunidade de fazer parte da família trofoblástica.

Aos amigos do ambulatório de doença trofoblástica gestacional, enfermeiras, psicólogas e assistentes sociais que trabalham em conjunto para oferecer atendimento de qualidade a todas as pacientes.

Aos docentes e todos os funcionários da Maternidade Escola da UFRJ, minha segunda casa, por terem me ensinado tanto durante estes cinco anos, desde que iniciei a residência médica. Vocês ajudaram a formar a pessoa e profissional que me tornei, nunca irei esquecê-los.

Ao prof. Berkowitz, prof. Seckl e todos que compõe os centros de referência em Boston e Londres, agradeço pela recepção acolhedora que recebi ao viajar para coletar os dados, pela participação nas inúmeras reuniões virtuais e pela honra de fazer parte dessa colaboração.

RESUMO

CARVALHO, G. P. S e L. **Fatores associados à remissão da neoplasia trofoblástica gestacional em pacientes após tratamento com quimioterapia por agente único.** 118 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal) - Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2021.

Introdução: Pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) e escore de risco da Organização Mundial da Saúde/Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (OMS/FIGO) 5 ou 6 recebem inicialmente quimioterapia de menor toxicidade com agente único. Estudos prévios sugerem que apenas um terço dessas pacientes são curadas, necessitando as demais de tratamento tóxico com quimioterapia contendo múltiplos agentes para lograr remissão. Identificar fatores preditivos para resistência à quimioterapia contendo agentes únicos melhoraria a estratificação das pacientes que receberiam poliquimioterapia, evitando que se inicie este esquema quimioterápico com maiores efeitos colaterais em todos esses casos, como tem sido feito em alguns centros. **Métodos:** Estudo tipo coorte, internacional, multicêntrico, retrospectivo, de 351 pacientes com NTG e escore OMS/FIGO 5 ou 6 atendidas nos Centros de Referência do Reino Unido (Charing Cross Hospital, Imperial College of London, Londres), Brasil (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro) e Estados Unidos (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston), entre janeiro de 1964 e dezembro de 2018. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de resistência após tratamento com agente único em primeira ou segunda linha, e o desfecho secundário foi a ocorrência de recidiva ou morte por NTG. Variáveis associadas à quimiorresistência ao tratamento com agente único foram identificadas por análise de regressão logística. Dentro dos subgrupos de pacientes definidos pela histologia do coriocarcinoma e presença de metástases, utilizamos modelo de *bootstrap* para definir os limites do hCG pré-tratamento, identificando grupos com risco de resistência >80%. **Resultados:** Apenas 141 (40%) das 351 pacientes com NTG e escore OMS/FIGO 5 ou 6 desenvolveram resistência aos tratamentos com agente único e necessitaram de quimioterapia com múltiplos agentes para atingir a remissão. Todas as pacientes tiveram um mínimo de dois anos de seguimento, período em que quase todas as recidivas terão ocorrido. A regressão logística univariada e multivariada revelou que a ocorrência de doenças metastática (odds ratio [OR] 1,9, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,1-3,2; p=0,018), histopatologia de coriocarcinoma (OR 3,7, 95% IC 1,9-7,4; p=0,0002) e nível de hCG de pré-tratamento (OR 2,8, IC 95% 1,9-4,1; p<0,0001) foram preditores significativos de resistência a tratamento com agente único. Entre as pacientes sem doença metastática e sem histopatologia de coriocarcinoma, um nível de hCG pré-tratamento ≥ 411.000 UI/L produziu um valor preditivo positivo (VPP) de 0,8. Entre os pacientes com doença metastática ou histopatologia de coriocarcinoma, um nível de hCG pré-tratamento ≥ 149.000 UI/L produziu o mesmo VPP. **Conclusões:** Aproximadamente 60% das mulheres com NTG e escore OMS/FIGO 5 ou 6 alcançam remissão com agentes únicos. A quase totalidade das demais pacientes apresentam boa resposta com o tratamento subsequente com múltiplos agentes. Praticamente todas as pacientes com coriocarcinoma metastático, independentemente do nível de hCG, apresentam quimiorresistência a agente único e devem receber quimioterapia primária com múltiplos agentes. Nossos novos fatores preditivos ajudarão na seleção de pacientes com maior risco de resistência a um único agente que requerem quimioterapia primária combinada.

Palavras-chave: Neoplasias Trofoblásticas. Coriocarcinoma. Antineoplásicos.

ABSTRACT

CARVALHO, G. P. S. e L.. **Factors associated with remission of gestational trophoblastic neoplasia in patients after treatment with single-agent chemotherapy.** 118 f. Dissertation (Professional Master in Perinatal Health) - Maternidade Escola, Federal University of Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2021.

Background: Patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) and World Health Organization/International Federation of Gynecology and Obstetrics (WHO/FIGO) score 5 or 6 usually receive non-toxic single-agent chemotherapy as first-line. Previous studies suggest only one third are cured and the rest require toxic multiagent chemotherapy to achieve remission. As stratification factors are unknown, some centres offer multiagent therapy upfront, resulting in overtreatment of many patients. Here, we identify new predictive factors for resistance to single-agents to ensure clinicians give multiagent chemotherapy only to selected WHO/FIGO 5 or 6 cases. **Methods:** Retrospective review of medical records for 351 WHO/FIGO 5 or 6 GTN patients treated at reference centres in the United Kingdom (Charing Cross Hospital, Imperial College of London, London), Brazil (Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro) and United States (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston) between January 1964 – December 2018. The primary outcome assessed was the occurrence of chemoresistance after single-agent chemotherapies in first or second-line, and the secondary outcomes were time to remission and occurrence of relapse or death due to GTN. Variables associated with chemoresistance to single-agent therapies were identified by logistic regression analysis. Within patient subgroups defined by choriocarcinoma histology and metastatic status, we carried out bootstrap modelling to define thresholds of pretreatment hCG identifying groups with a resistance risk of >80%. **Results:** Only 141 (40%) of 351 patients with GTN and WHO/FIGO score of 5 or 6 developed resistance to single-agent treatments and required multiagent chemotherapy to remission. All patients had a minimum of two years follow-up which is known to be when nearly all relapses will have occurred. Univariable and multivariable logistic regression revealed metastatic disease (odds ratio [OR] 1.9, 95% confidence interval [CI] 1.1-3.2; $p=0.018$), choriocarcinoma histopathology (OR 3.7, 95% CI 1.9-7.4; $p=0.0002$) and pretreatment hCG level (OR 2.8, 95% CI 1.9-4.1; $p<0.0001$) as significant predictors of resistance to single-agent therapies. Amongst patients with no metastatic disease and no choriocarcinoma histopathology, a pretreatment hCG $\geq 411,000$ IU/L yielded a positive predictive value (PPV) of 0.8. Amongst patients with either metastatic disease or choriocarcinoma histopathology, a pretreatment hCG $\geq 149,000$ IU/L yielded the same PPV. **Conclusions:** Approximately 60% of women with GTN and WHO/FIGO score of 5 or 6 achieve remission with single-agents. The rest are nearly all cured with subsequent multiagent chemotherapy. Virtually all patients with metastatic choriocarcinoma regardless of hCG level experience single-agent chemoresistance and should receive primary multiagent chemotherapy. Our new predictors will aid selection of patients at the highest risk of single-agent resistance who require primary multiagent chemotherapy.

Keywords: Trophoblastic Neoplasms. Choriocarcinoma. Antineoplastic Agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Valores do critério de informação de Akaike (CIA) de modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6..... 37
- Figura 2 - Área sob os valores ROC dos modelos testados, determinada por validação cruzada de 10 vezes repetida 100 vezes 38
- Figura 3 - Algoritmo apresentando a população do estudo..... 43
- Figura 4 - Preditores de resistência à quimioterapia com agente único para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6. Os *forestplot* mostram (A) regressão logística univariada de fatores que contribuem para o risco de falha da quimioterapia por agente único; (B) análise multivariada 47
- Figura 5 - *Boxplots* mostrando a relação entre ocorrência de metástases de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 e o nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento, estratificado por resistência à quimioterapia por agente único 48
- Figura 6 - Relação entre a probabilidade prevista de resistência à quimioterapia com agente único para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 e nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento, em subgrupos de pacientes, usando um modelo de regressão logística multivariada 49
- Figura 7 - Relação entre gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) e risco de resistência à quimioterapia com agente único no tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional com risco escore OMS/FIGO 5 ou 6 51
- Figura 8 - *Boxplots* mostrando a distribuição do nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento nos três Centros de Referência 52
- Figura 9 - Algoritmo proposto para o tratamento de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 56

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Sistema de escore prognóstico para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e modificado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)..... 16
- Tabela 2 - Taxas de remissão primária da neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco consoante o regime quimioterápico utilizado..... 20
- Tabela 3 - Modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6 36
- Tabela 4 - Testes de razão de verossimilhança para comparar modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6, utilizando-se de testes de razão de verossimilhança 37
- Tabela 5 - Características clínicas e terapêuticas de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6..... 44
- Tabela 6 - Características clínicas e terapêuticas de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 nos três Centros de Referência..... 45
- Tabela 7 - Resultados clínicos e terapêuticos da quimioterapia com agente único para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6..... 46
- Tabela 8 - Relação entre o nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG) pré-tratamento e valor preditivo positivo (VPP) em pacientes do grupo 0 e do grupo 1..... 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCTDC	<i>Charing Cross Hospital Gestational Trophoblastic Disease Centre</i>
CIA	Critério de informação de Akaike
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
EMA/CO	Etoposide, metotrexato, actinomicina-D, ciclosfosfamida e vincristina
EOTTD	<i>European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FIV	Fator de inflação de variância
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
IC	Intervalo de confiança
ME-UFRJ	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NETDC	<i>New England Trophoblastic Disease Center</i>
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
OD	<i>Oddsratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD-1	Proteína de morte celular programada 1
PD-L1	Ligante da proteína de morte celular programada 1
RNM	Ressonância nuclear magnética
RX	Radiografia
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRV	Testes de razão de verossimilhança
TTE	Tumor trofoblástico epitelióide
TTSP	Tumor trofoblástico do sítio placentário
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 DIAGNÓSTICO DE NTG.....	13
2.2 ESTADIAMENTO E ESCORE DE RISCO DE NTG.....	14
2.3 TRATAMENTO DA NTG DE BAIXO RISCO.....	17
2.3.1 <i>Segunda aspiração uterina no tratamento da NTG</i>	17
2.3.2 <i>Histectomia no tratamento da NTG</i>	18
2.3.3 <i>Quimioterapia com agente único no tratamento da NTG</i>	19
2.3.3.1 <i>Metotrexato</i>	20
2.3.3.2 <i>Actinomicina-D</i>	22
2.4 DIAGNÓSTICO DE RESISTÊNCIA OU RECIDIVA DA NTG DE BAIXO RISCO.....	22
2.5 TRATAMENTO DE RESGATE DA NTG DE BAIXO RISCO RESISTENTE OU RECIDIVADA.....	23
2.6 QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDAÇÃO.....	25
2.7 SEGUIMENTO APÓS REMISSÃO DA NTG DE BAIXO RISCO.....	25
2.8 DESEMPENHO REPRODUTIVO FUTURO APÓS NTG DE BAIXO RISCO.....	26
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVOS.....	30
4.1 OBJETIVO GERAL.....	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5 METODOLOGIA DA PESQUISA.....	31
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	31
5.2 POPULAÇÃO.....	31
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
5.3.1 <i>Crítérios de inclusão</i>	31
5.3.2 <i>Crítérios de exclusão</i>	32
5.4 SEGUIMENTO PÓS MOLAR.....	32
5.5 DIAGNÓSTICO DE NTG.....	32
5.6 ESTADIAMENTO, ESCORE PROGNÓSTICO DA OMS/FIGO.....	33
5.7 TRATAMENTO DE NTG.....	34
5.8 SEGUIMENTO PÓS NTG.....	34
5.9 DESFECHO.....	35
5.9.1 <i>Desfecho Primário</i>	35
5.9.2 <i>Desfecho Secundário</i>	35
5.10 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	35
5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
6 ASPECTOS ÉTICOS.....	41
7 RESULTADOS.....	42
8 DISCUSSÃO.....	54
9 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICE A - ARTIGO.....	67
APÊNDICE B - PROJETO APLICATIVO.....	78
ANEXO A - ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	98
ANEXO B - TERMO DE ANUÊNCIA DO NETD.....	106
ANEXO C - TERMO DE ANUÊNCIA DO CCTDC.....	117

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é um grupo raro de doenças malignas relacionadas à gravidez, causada pela proliferação anormal de trofoblastos placentários e que afeta cerca de 20.000 mulheres/ano em todo o mundo. Aproximadamente 50% dos casos surgem após uma gestação molar, 25% após abortos ou gestações ectópicas e 25% são decorrentes de gravidez a termo ou pretermo (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

Sob o ponto de vista histopatológico existem várias formas de NTG, sendo a mais comum a mola invasora, tumor confinado ao útero, com grande potencial necro-hemorrágico. Ao passo que o coriocarcinoma, que responde por 20% dos casos de NTG, é altamente vascularizado e metastatizante; sendo excepcionais os casos de tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE), cujo prognóstico destoa das demais NTG (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010; BISCARO; BRAGA; BERKOWITZ, 2015).

A NTG ocorre após mola hidatiforme completa em aproximadamente 15 a 20% das pacientes, já na mola parcial o número cai para 0,5 a 1%. No Brasil, o maior estudo epidemiológico sobre a doença mostrou risco de 24,6% e 7,6% após mola completa e parcial, respectivamente (BRAGA *et al.*, 2014).

Apresenta-se de forma variável dependendo da gestação antecedente, extensão da doença e histopatológico. Mais de 50% das pacientes não apresentam sintomas, em contrapartida sangramento transvaginal irregular é frequente na NTG localmente invasiva (LURAIN, 2010). A mola completa tem potencial para invasão local, ocorrendo em cerca de 15% e metástases em 4% (comumente pulmão e vagina). Por outro lado, invasão uterina só acomete 3 a 5% após mola parcial e doença metastática é rara (SECKL *et al.*, 2013).

Possuem risco elevado de desenvolver NTG pós-molar aquelas que apresentarem qualquer um dos seguintes: idade superior a 40 anos, gonadotrofina coriônica humana (hCG) pré esvaziamento uterino maior que 100.000 UI/L, volume uterino aumentado para idade gestacional ou cistos tecaluteínicos maiores que 6 cm (ABU-RUSTUM *et al.*, 2019).

A maioria das pacientes apresenta a mola hidatiforme pré-maligna e, após o esvaziamento uterino, um platô ou aumento do hCG é um indicador sensível de evolução maligna para NTG (SECKL *et al.*, 2013; BERKOWITZ; GOLDSTEIN, 2013). Felizmente, NTG pós-molar e coriocarcinoma decorrente de qualquer outro tipo de gestação são sensíveis

à quimioterapia com agente único e também à mais tóxica que envolve múltiplos agentes (HERTZ; LI; SPENCER, 1956; PARKER *et al.*, 2017; SAVAGE *et al.*, 2015).

A NTG é altamente responsiva a quimioterapia com taxa de cura que, no geral, excede 90%, tornando possível a preservação da função reprodutiva. O reconhecimento precoce é importante, pois está associado a taxas de cura superiores a 99% (ELIAS; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2019a; BRAGA *et al.*, 2019; FREITAS *et al.*, 2020). Esse sucesso é atribuído a diversos fatores, sendo o mais relevante a sensibilidade única desta neoplasia aos agentes quimioterápicos e o uso do hCG como marcador tumoral para diagnóstico, monitoramento do tratamento e seguimento (AGHAJANIAN, 2011). Por outro lado, o TTSP e TTE, que são raros, produzem quantidades escassas de hCG e são relativamente resistentes à quimioterapia, tornando a cirurgia linha de tratamento primário, a não ser em casos de metástases (MAY; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2011).

Cerca de 95% das pacientes com mola hidatiforme que desenvolvem NTG são baixo risco. Uma variedade de regimes para quimioterapia com agente único existe no mundo. Esses protocolos se baseiam em evidências empíricas robustamente apoiadas por grandes séries de desfecho terapêutico de centros de referências. A taxa de sobrevida global na NTG de baixo risco é de quase 100% e por isso, o objetivo principal é a otimização do tratamento, através da redução da exposição à toxicidade (a curto e longo prazo) e minimizar eventos adversos importantes (SAVAGE *et al.*, 2015).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A NTG surge quando mecanismos normais de regulação que controlam o tecido trofoblástico são perdidos. Como consequência, as células trofoblásticas em proliferação podem invadir o miométrio e, devido à rica vascularização materna, elas frequentemente resultam em disseminação hematogênica e embolização tumoral (NGAN; SECKL, 2007).

Avanços em protocolos de manejo e seguimento permitiram que taxas de cura em geral podem exceder 98% com preservação da fertilidade, enquanto a maioria das mulheres teriam morrido de malignização da doença há 60 anos. Esse sucesso pode ser explicado pelo desenvolvimento de tratamentos eficazes, uso do hCG como marcador tumoral e centralização do cuidado (HOEKSTRA *et al.*, 2008).

2.1 Diagnóstico de NTG

A NTG, de maneira geral, tem no hCG um marcador tumoral biológico e específico. Este é útil para o diagnóstico, monitoramento e seguimento das pacientes, devendo ser dosado semanalmente após procedimento de esvaziamento uterino, preferencialmente em centros de referência para acompanhamento adequado (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

A NTG pós-molar se refere a um diagnóstico clínico com base nos valores de hCG após o esvaziamento uterino, na maioria das vezes sem diagnóstico histopatológico. O desenvolvimento de NTG é identificado, segundo os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2000, quando se observa: níveis de hCG em platô por mais de três semanas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma (NGAN *et al.*, 2018).

Há controvérsias em relação a necessidade de início imediato da quimioterapia para pacientes com coriocarcinoma metastático ou com níveis elevados de hCG em ascensão, como era sugerido previamente pela literatura de forma unânime. No entanto, não são infrequentes os casos de pacientes que chegam aos centros de referência com este diagnóstico histológico e que apresentam níveis declinantes ou mesmo normais de hCG, sem evidência de doença metastática. Esta situação pode ocorrer devido ao diagnóstico histopatológico que muitas vezes é tardio e/ou porque a doença foi completamente ressecada no momento do

diagnóstico. Em um estudo de coorte retrospectivo brasileiro que seguiu 47 mulheres com coriocarcinoma tratadas de forma expectante, foi observado que apenas 44,7% receberam quimioterapia devido a um platô ou aumento dos níveis de hCG após um seguimento inicial de 2-3 semanas. É importante ressaltar que a conduta conservadora adotada inicialmente para pacientes com coriocarcinoma quando comparada com a indicação imediata de quimioterapia não acarretou piora de prognóstico. Além disso, nenhum caso de recidiva ou óbito foi encontrado na população estudada (BRAGA *et al.*, 2018).

Níveis de hCG persistentes após seis meses do esvaziamento uterino constavam como critério FIGO para diagnóstico de NTG até 2018, trata-se de situação incomum, afetando cerca de 1% das mulheres no acompanhamento pós-molar (FIGO, 2002). Todavia, a conduta expectante tem cerca de 80% de remissão espontânea, sem a necessidade de tratamento quimioterápico, sendo os resultados mais favoráveis quanto menor for o hCG (AGARWAL *et al.*, 2012). Nenhuma paciente desenvolveu doença recidivante e a sobrevida geral foi de 100% (GILLESPIE; KUMAR; HANCOCK, 2000; BRAGA *et al.*, 2016b). Por este motivo o relatório da FIGO de 2018 recomenda que a quimioterapia automática não deve ser iniciada neste grupo de mulheres e que a vigilância contínua do hCG é razoável (NGAN *et al.*, 2018).

Uma vez feito o diagnóstico de NTG, não se recomenda obter tecido para confirmação histopatológica desse tumor. Para além de desnecessário, diante da presteza do marcador tumoral – hCG – é quase sempre contraindicado devido ao risco de causar hemorragia ameaçadora à vida, pela natureza hipervasculosa desse blastoma. Inclusive, como essas mulheres encontram-se em idade reprodutiva e podem ser curadas com quimioterapia, a retirada de amostras da cavidade uterina, irrigada por vasos tumorais anômalos, pode resultar em histerectomias ou até mesmo levar a morte, o que é condenável. Além do mais, biópsias de locais de metástases onde o sangramento não pode ser controlado, como nos pulmões e órgãos abdominais/pélvicos também podem ocasionar sangramento incoercível e óbito (LIMA *et al.*, 2017). A NTG dispensa exame histopatológico para confirmação diagnóstica porque, na maioria dos casos, o diagnóstico é químico-hormonal.

2.2 Estadiamento e escore de risco de NTG

Assim que o diagnóstico de NTG é feito, deve a paciente ser submetida ao rastreamento de metástases. A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda anamnese e exame clínico, dosagem sérica de hCG e ultrassonografia com Dopplerfluxometria pélvica

para avaliação de volume uterino, lesão miometrial, extensão pélvica e sua vascularização, para além de excluir gravidez. Exame de radiografia (RX) de tórax deverá avaliar a presença de metástase pulmonar (mais comuns) (BRAGA *et al.*, 2021a). Em caso de lesões maiores que 1 cm ou se houver dúvidas na imagem radiológica a investigação deverá ser complementada com tomografia computadorizada de tórax (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) de cérebro e abdome (SECKL *et al.*, 2013).

A FIGO recomenda estadiamento anatômico, que classifica como estágio I a NTG confinada ao útero, II quando há extensão para fora do útero, mas limitada ao sistema genital, III se houver acometimento pulmonar, com ou sem envolvimento do trato genital e IV todos os outros sítios de metástases.

Com o advento da quimioterapia para o tratamento da NTG, introduzida por Min Chiu Li e Roy Hertz, e apesar da consistente resposta clínica da maioria das pacientes acometidas por essestroblastomas, chamava atenção casos refratários ao tratamento, cuja quimiorresistência obrigava o emprego de esquemas contendo múltiplos agentes a fim de promover a remissão da doença (HERTZ; LI; SPENCER, 1956; NEWLANDS *et al.*, 1991). Ao longo da segunda metade do século passado diversos sistemas de escore prognósticos foram desenvolvidos com objetivo de antever a resistência quimioterápica (BAGSHAW, 1976; SOPER *et al.*, 1994; KIM *et al.*, 1998).

Em 2000, a FIGO, em reunião em Washington (EUA), modificou o escore da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 1), tornando-se amplamente utilizado em todo o mundo (FIGO, 2002).

Portanto, também precede o tratamento, a avaliação do risco que a paciente apresenta de desenvolver quimiorresistência através do escore de risco prognóstico da OMS/FIGO que utiliza fatores clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos para determinar a chance de resistência ao tratamento com agente quimioterápico único, e, por vezes, recomendando tratamento contendo múltiplos agentes (NGAN *et al.*, 2018).

Tabela 1 - Sistema de Escore Prognóstico para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e modificado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

Sistema de Escore Prognóstico para NTG, OMS/FIGO 2000				
Fatores Prognósticos	Escore			
	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	–	–
Gestação antecedente	Mola	Aborto, Ectópica	Termo, Pretermo	
Intervalo (meses)*	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
hCG [#] pré-tratamento (UI/L)	< 10 ³	10 ³ a < 10 ⁴	10 ⁴ a < 10 ⁵	> 10 ⁵
Tamanho do maior tumor, Incluindo o útero (cm)	< 3	3 – 4	≥ 5	–
Local de metástases	Pulmão	Baço, Rim	Trato gastrointestinal	Cérebro, Fígado
Número de metástases	–	1 – 4	5 – 8	> 8
Falha na quimioterapia	–	–	Agente único	Múltiplos agentes

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: * Intervalo entre o fim da gravidez e o início da quimioterapia. [#] hCG – Gonadotrofina coriônica humana (expresso em unidades internacionais por litro). Reproduzido com permissão de John Wiley and Sons: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee (Licença número 4894820962394).

O escore prognóstico da OMS/FIGO orienta monoquimioterapia (agente único) ou poliquimioterapia (múltiplos agentes), de acordo com fatores de risco da NTG para resistência ao tratamento por agente único. Pacientes com escore de risco OMS/FIGO menor ou igual a 6 são consideradas portadoras de NTG com baixo risco de desenvolver resistência a quimioterapia com agente único, sendo geralmente tratadas com metotrexato ou actinomicina-D (MAESTA; BRAGA, 2012). Aquelas que evoluem com quimiorresistência a um são frequentemente tratadas com o outro esquema antes de receberem quimioterapia combinada, muito mais tóxica (PARKER *et al.*, 2017; SITA-LUMSDEN *et al.*, 2012; LOK *et al.*, 2020).

Por outro lado, aquelas com pontuação maior ou igual a 7 tem NTG com alto risco de resistência a agente único e então, recebem desde o princípio quimioterapia com múltiplos agentes como etoposide, metotrexato, actinomicina-D, ciclosfosfamida e vincristina (EMA/CO) (BRAGA *et al.*, 2021b; MAESTA *et al.*, 2020b). Vale destacar que pacientes com NTG de alto risco apresentam piora do prognóstico quando tratadas com quimioterapia por agente único (LURAIN, 2011).

O manejo de pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 tem gerado debates, alguns grupos classificam estas pacientes como ‘grupo de risco intermediário’ e utilizam como tratamento de primeira linha a actinomicina-D (MCNEISH *et al.*, 2002). Um estudo retrospectivo que avaliou 618 pacientes com NTG seguidas no centro de referência do hospital Charing Cross, na Inglaterra, entre 2000 e 2009, mostrou que em pacientes com NTG

de baixo risco escore 0 e 1 a taxa de sucesso no tratamento primário com monoquimioterapia foi de 77% e 74%, respectivamente. Para escore 2 a taxa foi de 67%. No entanto, para escores entre 3 e 5 essa taxa era menor que 50% (escore 3 = 47%; escore 4 = 45% e escore 5 = 35%) e, na NTG com escore 6 tratada com metotrexato e resgate com ácido folínico a taxa de sucesso só chegava a 31%. Foi demonstrada queda na taxa de sucesso do tratamento quimioterápico de primeira linha à medida que o escore se eleva (SITA-LUMSDEN *et al.*, 2012).

2.3 Tratamento da NTG de baixo risco

A taxa de cura das pacientes com NTG de baixo risco é excepcional, mesmo nos casos de doença metastática, aproximando-se de 100% (WINTER, 2021). Seu elevado índice de remissão deve-se, em grande parte, a elevada sensibilidade à quimioterapia, a eficácia do hCG como um biomarcador de doença precoce, ao conhecimento de fatores preditivos de quimiorresistência ao tratamento e opções de tratamento de resgate eficazes, no caso de resistência ao tratamento quimioterápico de primeira linha, incluindo quimioterapia adicional (com agente único ou múltiplos agentes) e cirurgia adjuvante. Toda essa complexidade, contudo, é melhor conduzida quando as pacientes são acompanhadas em Centros de Referência para o tratamento dessa neoplasia, sendo o único fator modificável capaz de evitar a letalidade por essa doença (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010; FREITAS *et al.*, 2020).

Os Centros de Referência em NTG são os melhores locais para tratamento das pacientes, pois além de agregarem experiência na interpretação dos resultados de hCG, conta com equipe multiprofissional capacitada e dispõem de facilidades para realizar múltiplos e complexos tratamentos, como quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia. O prognóstico das pacientes com NTG melhora em nove vezes, quando o tratamento é feito em centros especializados (MAESTA, BRAGA 2012; DANTAS *et al.*, 2012; BRAGA *et al.*, 2016a).

2.3.1 Segunda aspiração uterina no tratamento da NTG

Alguns centros de referência em DTG vem realizando uma segunda aspiração uterina para tratamento da NTG de baixorisco não metastática, no momento do diagnóstico, com o objetivo de evitar o emprego de quimioterapia em algumas pacientes,

baseado em *guidelines* de sociedades especializadas, como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (ABU-RUSTUM *et al.*, 2019) e a *European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases* (EOTTD) (LOK *et al.*, 2020).

Embora os resultados sejam controversos e os estudos pequenos, não randomizados (OSBORNE *et al.*, 2016) ou retrospectivos (VAN TROMMEL *et al.*, 2005; PEZESHKI *et al.*, 2004), foi observada uma redução da necessidade de quimioterapia entre 9%-40% em pacientes com NTG de baixo risco não metastática submetidas a um segundo esvaziamento uterino. Em contrapartida, alguns autores argumentam que esse procedimento não diminuiria a necessidade de quimioterapia, além de cursar entre 0 e 4,8% com perfuração uterina devido a complicação desse segundo procedimento cirúrgico. Recente estudo randomizado fase III mostrou que a segunda aspiração não reduziu o número de ciclos de quimioterapia necessários e também não afetou a taxa de recidiva em mulheres com NTG pós-molar de baixo-risco (HEMIDA *et al.*, 2019).

Apesar da eficácia deste procedimento ainda ser obscura, o benefício parece ser maior apenas em pacientes com NTG confinada à cavidade uterina e níveis de hCG abaixo de 5.000 UI/L. Pacientes tratadas com uma segunda aspiração devem ser acompanhadas com valores semanais de hCG, semelhante à vigilância após cirurgia inicial. Os efeitos a longo prazo de uma segunda aspiração, como sinéquias uterinas e repercussões na fertilidade futura, são desconhecidos (BRAGA *et al.*, 2019).

2.3.2 Histerectomia no tratamento da NTG

Ainda que a quimioterapia seja considerada o tratamento de primeira linha para pacientes com NTG que desejam manter a fertilidade, a cirurgia adjuvante é uma opção nos casos de doença restrita ao útero e ausência de desejo reprodutivo, uma vez que encurta a duração e a quantidade de eventual quimioterapia necessária para produzir remissão na doença de baixo risco.

Conquanto a quimioterapia pós-operatória muitas vezes ainda será necessária, há casos em que a cirurgia promove sustentada queda nos níveis de hCG e determina remissão da doença (SOPER, 2021). Por isso, mesmo nos casos de histerectomia adjuvante, o rigoroso controle da dosagem de hCG deve ser mantido, visto que a quimioterapia não pode ser afastada.

Apesar de controverso, aconselha-se uma dose de quimioterapia transoperatória para todos os casos de histerectomia adjuvante para tratamento de NTG de baixo risco (LIMA *et al.*, 2017). Nos casos em que resultado da anatomia patológica identifica coriocarcinoma, recomenda-se tratamento de consolidação pós-operatório, com três ciclos adicionais de quimioterapia, dado que esse tumor apresenta característica invasora vascular precoce (WINTER, 2021).

A histerectomia como tratamento de primeira linha pode curar 82,4% das mulheres com NTG não metastático de baixo risco, sendo as demais efetivamente tratadas com quimioterapia de resgate. Esta estratégia cirúrgica tem vantagens, incluindo citorredução imediata do tumor uterino, juntamente com a contracepção definitiva (BOLZE *et al.*, 2018).

Pode ainda a histerectomia inicial ser apresentada como uma alternativa à quimioterapia com agente único para pacientes com NTG não metastáticos de baixo risco quando não existe desejo de gestar, exceto para aquelas com uma escore OMS/FIGO de 5 ou 6 ou em caso de diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma pré-operatório (LIMA *et al.*, 2017).

Em pacientes jovens, a histerectomia não deve ser inicialmente considerada, porque a quimioterapia com agente único é amplamente curativa, minimamente agressiva, além de preservar a capacidade reprodutiva da mulher (EYSBOUTS; OTTEVANGER; MASSUGER, 2017).

A histerectomia como tratamento primário de NTG deve ser considerada apenas em mulheres com prole constituída e, preferencialmente com idade avançada (superior a 40 anos). Contudo, o que muitas vezes ocorre no mundo é que mulheres são frequentemente submetidas à histerectomia como principal forma de tratamento. Além de impedir que essas pacientes engravidem no futuro, muitas delas abandonam o seguimento e a vigilância do hCG por acreditarem estar curadas após a cirurgia. As consequências podem ser graves, como grande parte destas pacientes ainda precisarão de quimioterapia devido ao crescimento de micro metástases fora do útero, o diagnóstico tardio ocasionado pela falta do seguimento do hCG piora o prognóstico (LIMA *et al.*, 2017).

2.3.3 Quimioterapia com agente único no tratamento da NTG

A escolha do tratamento quimioterápico é realizada através da combinação do estadiamento anatômico com o escore prognóstico da OMS/FIGO baseado em fatores de

riscopara quimiorresistência. Cerca de 95% das pacientes que desenvolvem NTG pós-molar são de baixo risco e devem ser tratadas inicialmente com um agente único, metotrexato ou actinomicina-D, capaz de promover remissão em 75% das pacientes tratadas com esse regime quimioterápico (LURAIN, 2011).

Existe no mundo uma grande variedade de regimes para quimioterapia com agente único. Esses protocolos baseiam-se em evidências empíricas, robustamente apoiadas por grandes séries de desfecho terapêutico de Centros de Referência em NTG. Uma vez que a taxa de sobrevida global na NTG de baixo risco é próxima a 100%, o objetivo principal do tratamento é evitar-se a exposição a múltiplos agentes quimioterápicos e garantir ótimo controle de toxicidade do tratamento (a curto e longo prazo), minimizando eventos adversos importantes (SAVAGE *et al.*, 2015).

Apesar da extensa experiência no tratamento da NTG de baixo risco acumulada ao longo dos anos e da descrição de inúmeros regimes quimioterápicos, não há consenso acerca da primeira linha de tratamento desse blastoma, como bem mostra a Tabela 2 (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012; LAWRIE *et al.*, 2016; SECKL *et al.*, 2013).

Tabela 2. Taxas de remissão primária da neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco consoante o regime quimioterápico utilizado.

Regime de quimioterapia contendo agente único	Taxa de remissão primária %
1) Metotrexato 0,4mg/kg (máximo 25mg/dia endovenosa (EV) ou intramuscular (IM) por 5 dias; repetir a cada 14 dias	87-93%
2) Metotrexato 1mg/kg IM nos dias 1, 3, 5, 7; ácido fólico 0,1mg/kg IM dias 2,4,6,8; repetidos a cada 15-18 dias	74-90%
3) Actinomicina-D 10-13µg/kg EV diariamente por 5 dias; repetidos a cada 14 dias	77-94%
4) Actinomicina-D 1,25 mg/m ² EV em pulso a cada 2 semanas	69-90%

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

2.3.3.1 Metotrexato

Conquanto a NTG seja uma neoplasia altamente metastática e letal, sua história natural foi modificada na década de 1950, quando Hertz; Li; Spencer (1956) introduziram o metotrexato como um eficaz tratamento antineoplásico para promover a cura sistêmica de mulheres com doença não metastática.

O metotrexato tem sido o regime de escolha mais frequentemente utilizado no tratamento inicial da NTG de baixo risco. Ao contrário da actinomicina-D, o metotrexato não causa queda ou perda de cabelo, mas está associado a mucosite, xerofthalmia, conjuntivite e

raramente serosite química, causando dor pleurítica e peritoneal (LERTKHACHONSUK *et al.*, 2009).

Estudo brasileiro comparou o esquema de 8 dias de metotrexato e resgate com ácido folínico e pulso de actinomicina-D em 131 pacientes com NTG de baixo risco. Embora ambos tivessem a mesma taxa de remissão primária, os eventos adversos foram mais relatados entre pacientes tratadas com actinomicina-D do que metotrexato (náuseas e vômitos 59,6% vs. 16,7% $p < 0,01$). Contudo, naquelas tratadas com metotrexato houve mais estomatite (66,7% vs 36,2% $p < 0,01$), dor pleurítica devido a serosite (14,8% vs 0% $p < 0,01$) e conjuntivite (33,3% vs 12,8% $p = 0,02$) do que as que receberam actinomicina-D, mostrando que os regimes são mesmo equivalentes (UBERTI *et al.*, 2015).

Estudos prospectivos e randomizados comparando actinomicina-D com metotrexato semanal ou metotrexato de 5 dias mostraram que actinomicina-D em pulsos alcançou taxas de resposta significativamente melhores do que o metotrexato semanal (OSBORNE *et al.*, 2011), mas foi comparável ao metotrexato de 5 dias (YARANDI *et al.*, 2016).

A mais recente revisão da Cochrane (LAWRIE *et al.*, 2016) aponta uma superioridade da actinomicina-D sobre metotrexato, porém o que se observa é que existem vários regimes de quimioterápico para metotrexato (50 mg de dose fixa ou 50 mg/m² ou 1 mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7, com ou sem resgate de ácido folínico, 0,4 mg/kg D1-5, 30-50 mg/m² uma vez por semana), como para actinomicina-D (10-13 mcg/kg D1-5, 1,25 mg/m² a cada duas semanas), tornando impreciso, com os dados disponíveis, avaliar qual é de fato o melhor tratamento inicial para NTG de baixo risco (LURAIN 2011; GOLDSTEIN; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2015).

O ensaio clínico randomizado mais atual sobre esse tema, comparou pacientes com NTG de baixo risco tratadas com metotrexato de 5 dias ou 8 dias versus pulso quinzenal de actinomicina-D. A taxa de remissão foi maior com metotrexato (88% com metotrexato versus 79% com actinomicina-D). Toxicidade significativa foi mínima, mas mucosite e dor ocular foram significativamente mais comuns com metotrexato ($p = 0,001$). Aproximadamente 58% das pacientes tratadas com metotrexato acharam o regime de vários dias inconveniente, mas não houve diferença significativa na qualidade de vida geral, imagem corporal, função sexual e efeitos colaterais relacionados ao tratamento (SCHINK *et al.*, 2020).

Taxas de remissão primária variam de 87 a 94% para metotrexato de 5 dias e 74-93% para os regimes de metotrexato/ácido folínico de 8 dias (GOLDSTEIN; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2015). As diretrizes atuais da NCCN recomendam tratamento inicial com metotrexato e resgate com ácido folínico em dias múltiplos, reservando o esquema de

actinomicina-D para pacientes com contraindicações ao metotrexato. Metotrexato semanal não é recomendado, pois apesar da vantagem de comodidade, baixo custo e baixa toxicidade, apresenta a menor taxa de resposta completa quando comparado a qualquer outro regime e não é apropriado para doença metastática ou coriocarcinoma (ABU-RUSTUM *et al.*, 2019).

A variabilidade nas taxas de remissão após tratamento primário em diversos estudos reflete as diferenças em dosagens das drogas, cronograma e vias de administração, assim como critérios de seleção de pacientes. Por isso a escolha da droga e do regime a ser utilizado é específica de cada instituição, e produto de sua experiência no manejo clínico e controle de toxicidade, não havendo consenso do melhor regime para esses casos (MAESTA *et al.*, 2018).

2.3.3.2 Actinomicina-D

Protocolos com uso do metotrexato são preferidos para tratamento de primeira linha da NTG de baixo risco pela eficácia, menor toxicidade e baixo custo. A actinomicina-D tem sido utilizada como terapia primária quando há comprometimento renal ou hepático ou contraindicações para uso do metotrexato (elevação das enzimas hepáticas, edema, derrames, cistos grandes de ovários, ou quando as pacientes não tiverem condições socioeconômicas para aderir ao tratamento com metotrexato pela distância de seus domicílios).

A resistência ao metotrexato é tratada com sucesso com regimes de agente único como carboplatina, etoposide e actinomicina-D. Actinomicina-D é a escolha mais comumente recomendada devido à sua alta eficácia e baixa toxicidade. É, portanto, indicada como terapia secundária e possui mais efeitos adversos (náuseas, alopecia) que o metotrexato, há risco de dano tissular local caso haja extravasamento durante a aplicação EV. Os regimes mais eficazes são actinomicina-D 10-12mg/kg EV diariamente por 5 dias a cada duas semanas ou dose única quinzenal de 1,25mg/m²EV (MAESTA *et al.*, 2020a).

As taxas de remissão primária com regimes de actinomicina-D variam de 69% a 94% (GOLDSTEIN; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2015).

2.4 Diagnóstico de resistência ou recidiva da NTG de baixo risco

Atesta-se a resistência ao tratamento da NTG de baixo risco quando, a despeito da quimioterapia, não há redução dos valores de hCG em, ao menos, 10% ao longo de três ciclos

de quimioterapia; se ocorrer elevação de mais de 10% ao longo de dois ciclos; ou ainda, se ocorrer o aparecimento de novas metástases (NGAN *et al.*, 2018; ABU-RUSTUM *et al.*, 2019). Nesses casos, novo tratamento antilástico deve ser indicado para a quimiorresistência. Além disso, nos casos pouco usuais em que ocorrer uma toxicidade significativa, o quimioterápico deverá ser modificado (NGU; CHAN, 2014; EL-HELW; HANCOCK, 2007; MAO *et al.*, 2007).

Já a recidiva quando houver, ao menos, duas elevações nos níveis de hCG, na ausência de gestação, após alcançado a remissão, mantida, ao menos, por 4 semanas após o término da quimioterapia (POWLES *et al.*, 2007).

A taxa global de recidiva é de 3-9% no primeiro ano após a remissão, tornando incomum após 12 meses de hCG normal (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

Os fatores associados à falha do tratamento inicial incluem idade avançada, níveis elevados de hCG pré-tratamento, antecedente de gravidez não molar, metástases, histopatológico de coriocarcinoma e escore de risco OMS/FIGO 5-6 (NGAN *et al.*, 2018; WINTER *et al.*, 2016).

Estudos têm mostrado que um hCG pré-tratamento superior a 100.000 IU/L, intervalo superior a 7 meses desde a gravidez anterior e tamanho do tumor de mais de 5 cm foram identificados como sendo preditivos de resistência a agente único (EYSBOUTS; OTTEVANGER; MASSUGER, 2017). Outra perspectiva mostra que nenhuma paciente com nível de hCG pré tratamento superior a 400.000 IU/L atinge remissão com agente único, independentemente do escore de risco prognóstico (MCGRATH *et al.*, 2010).

2.5 Tratamento de resgate da NTG de baixo risco resistente ou recidivada

Apesar de ocorrer falha no tratamento de primeira linha em aproximadamente 25% das pacientes, é razoável oferecer a terapia menos tóxica para evitar exposição a regimes com múltiplos agentes, que apresentam maior risco de toxicidade a curto e longo prazo, incluindo menopausa precoce e risco aumentado de leucemia, sem comprometer a sobrevida global (SOPER, 2021).

Em pacientes previamente tratadas com regimes de 8 dias demetotrexato, a actinomicina-D de 5 dias é preferível ao regime pulsado e produzirá taxas de resposta superiores a 70%. A observação de resistência da NTG de baixo risco para ambos os agentes

únicos, metotrexato e actinomicina-D, indica tratamento com múltiplos agentes, sendo EMA-CO o regime mais comumente utilizado (MAESTA *et al.*, 2020a).

Vale citar que, desde 2013 ocorre no Brasil desabastecimento periódico de actinomicina-D, comprometendo o tratamento da NTG em pacientes com resistência ao metotrexato. Nesse período, os Centros de Referência em NTG brasileiros buscaram alternativas terapêuticas e dois agentes únicos foram usados para tratar mulheres com quimiorresistência: carboplatina ou etoposide (BRAGA *et al.*, 2016a).

Winter *et al.*(2016) mostraram pela primeira vez que a carboplatina como agente único em esquema de AUC de 6 a cada 3 semanas, induziu remissão em 81% das mulheres com NTG de baixo risco quimiorresistente a metotrexato. Como estratégia adicional para reduzir a exposição à quimioterapia com múltiplos agentes, o regime foi bem tolerado, sendo a supressão da toxicidade mais significativa (um terço dos pacientes apresentou neutropenia/trombocitopenia grau III/IV).

Estudo brasileiro, infelizmente, não mostrou a mesma eficácia, com uma taxa de remissão com carboplatina de apenas 48%, estando ainda associado com maior toxicidade hematológica, determinando atrasos no tratamento das pacientes (MORA *et al.*, 2019).

Mais recentemente, a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) foi identificada em quase todas as lesões de NTG, entreando uma janela de oportunidade para imunoterapia no tratamento desses tumores (BOLZE *et al.*, 2017). Inibidores do ligante de PD-1 (PD-L1), como o avelumabe, aumentam a resposta imunológica nativa a doenças malignas, através da inibição de *checkpoints* imunológicos. Como outra estratégia para evitar exposição a toxicidade da quimioterapia com múltiplos agentes, o ensaio clínico de fase II utilizou avelumabe em pacientes com NTG de baixo risco que tiveram resistência a metotrexato ou actinomicina-D na primeira linha. O tratamento foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos de grau 1-2. Não obstante a taxa de remissão completa tenha sido de apenas 53%, esses dados demonstram o potencial dos inibidores de *checkpoints* imunológicos no tratamento desses tumores (YOU *et al.*, 2020). Contudo, ainda são necessários mais estudos para definir qual grupo de pacientes ideal para se beneficiar do tratamento com imunoterápicos, uma vez que possuem alto custo quando comparados aos quimioterápicos usualmente empregados para o tratamento de NTG de baixo risco, além de serem escassos os resultados que atestam segurança da gravidez subsequente e impactos na fertilidade (LURAIN; SCHINK, 2020).

2.6 Quimioterapia de consolidação

Uma vez atingida a remissão da doença, independente do esquema quimioterápico utilizado, é recomendada a consolidação do tratamento da NTG de baixo risco com 3 ciclos adicionais de quimioterapia, depois de alcançado o primeiro valor normal de hCG (<5 UI/L) (NGAN *et al.*, 2018).

A quimioterapia de consolidação diminui a chance de recidiva e é especialmente aconselhada para pacientes com estágio I que necessitaram de agente único alternativo ou de múltiplos agentes e para todas as pacientes com doença metastática (estádios II ou III) (LOK *et al.*, 2020).

Dados de um estudo de comparação retrospectivo não randomizado do Registro Central Trofoblástico Holandês e o Grupo do *Charing Cross* no Reino Unido concluíram que três ciclos de consolidação são mais efetivos em reduzir a recidiva da NTG, uma vez que a recidiva foi de 4% nas pacientes que receberam três ciclos de consolidação em comparação com 8,3% naquelas tratadas com apenas dois ciclos (LYBOL *et al.*, 2012).

2.7 Seguimento após remissão da NTG de baixo risco

Após 3 dosagens consecutivas semanais de hCG indetectável e terminada a quimioterapia, o seguimento após a remissão da NTG de baixo risco é realizado com dosagem sérica mensal de hCG por 12 meses, para vigilância de recidiva (NGAN *et al.*, 2018).

O risco de recidiva após 1 ano da remissão é inferior a 1% e é maior para pacientes com NTG de alto risco (MUTCH *et al.*, 1990; NGAN *et al.*, 2006).

Durante esse primeiro ano, a contracepção é mandatória, preferencialmente com anticoncepcionais orais combinados, para manter-se a fidedignidade do marcador biológico tumoral, que se perderia em caso de gravidez nesse período. (DANTAS *et al.*, 2017).

Dispositivos intrauterinos não devem ser inseridos até que os níveis de hCG tornem-se indetectáveis (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

Alguns Centros de Referência em NTG recomendavam acompanhamento ampliado após este período mínimo de 12 meses de remissão. No *New England Trophoblastic Disease Center* (Boston) especialistas realizavam dois anos de seguimento após a remissão da NTG, enquanto no *Charing Cross Trophoblastic Disease Center* (Londres) a paciente era acompanhada por toda a vida, com dosagem semestral de hCG após 5 anos de seguimento.

Constatando que a recidiva é maior no primeiro ano após remissão (73% dos casos de baixo risco) e o risco de recorrência reduz ao longo do tempo, sem ocorrência relatadas após 7 anos da remissão, houve uma revisão da política de seguimento após remissão da NTG no Reino Unido, sendo agora vigilância hormonal interrompida, em definitivo após 10 anos de seguimento (BALACHANDRAN *et al.*, 2019).

Atualmente a recomendação da FIGO e da NCCN é de manter o seguimento por 12 meses, no entanto, como recidivas podem ocorrer além da marca de um ano, levantou-se a questão se a vigilância de longo prazo é justificada.

A possibilidade de recidiva tardia deve ser considerada em pacientes com sangramento uterino anormal, infertilidade secundária ou no caso de achado incidental de hCG elevado. No entanto, com o decorrer do tempo da remissão, outras causas de elevação anormal de hCG além da NTG recidivante tornam-se mais prováveis, como outra gestação ou mesmo a titulação de hCG hipofisário (ABU-RUSTUM *et al.*, 2019).

Prolongar o acompanhamento além de um ano precisa ser considerado com cuidado, pesando o risco de recidiva tardia contra o adiamento da gravidez futura e o impacto psicossocial de manter o “estado de doença”. Em última análise, o tempo de monitoramento da dosagem de hCG pós-quimioterapia para NTG dependerá da paciente e de seu médico (ELIAS; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2019a).

2.8 Desempenho reprodutivo futuro após NTG de baixo risco

Uma metanálise que avaliou 18 artigos publicados sobre gestação após tratamento quimioterápico para NTG mostrou que não houve diminuição das taxas de fertilidade e a incidência de aborto espontâneo foi maior naquelas que engravidaram dentro de 6 meses da conclusão da quimioterapia em comparação com aquelas que esperaram 1 ano. A taxa de recorrência de gravidez molar foi maior do que na população em geral, assim como a taxa de natimortos. Quando comparadas as pacientes tratadas com agente único ou múltiplo não houve diferença no risco de aborto espontâneo, gravidez ectópica, gravidez molar de repetição ou natimorto e nem na taxa de anomalias congênitas, que foi semelhante à da população em geral (GARCIA; LIN; FUSHIDA, 2016).

Recomenda-se aguardar pelo menos 12 meses após o último ciclo de quimioterapia para uma nova gestação, a fim de distinguir a NTG recidivante, que é mais frequente no primeiro ano do seguimento (BRAGA *et al.*, 2009).

Há risco de 1–2% de uma secundamola na gravidez subsequente (cerca de 4 a 50 vezes maior se comparado com a população em geral), por isso é recomendada ultrassonografia precoce, avaliação histológica da placenta e dosagem de hCG pós-parto. Da mesma forma, ao término de qualquer gravidez, a paciente deve ser submetida a uma dosagem de hCG, após 42 dias, com o intuito de afastar a rara possibilidade de NTG pós-parto (BRAGA *et al.*, 2009; BRAGA *et al.*, 2006).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar de amplamente curável, a taxa de remissão primária da NTG após tratamento com agente único varia consideravelmente entre as pacientes com doença de baixo risco, escore OMS/FIGO entre 0 e 6. O índice de remissão com o emprego de quimioterapia com agente único é maior que 90% em indivíduos com escore OMS/FIGO 0 ou 1, em comparação com apenas cerca de 33% naquelas com escore OMS/FIGO 5 ou 6 (SITA-LUMSDEN *et al.*, 2012).

Diante disso, alguns pesquisadores passaram a defender o uso de quimioterapia contendo múltiplos agentes na primeira linha de tratamento para pacientes com NTG de baixo risco, que tenham pequena chance de remissão com o tratamento feito com agente único, em especial aquelas com escore OMS/FIGO 5 ou 6 (MCNEISH *et al.*, 2002; WINTER *et al.*, 2016).

No entanto, é importante destacar que quase a totalidade das pacientes com NTG de baixo risco alcançarão a remissão ao final do tratamento, mesmo na ocorrência de falha da quimioterapia com agente único, uma vez que o resgate com quimioterapia contendo múltiplos agentes promove ampla cura das pacientes com NTG quimiorresistente (OSBORNE; DODGE, 2012; FREITAS *et al.*, 2020).

Dessa forma, considerando que as elevadas taxas de cura permitem focar no tratamento para NTG de baixo risco que seja o menos tóxico possível, a escolha do tratamento para essas pacientes deve limitar os efeitos adversos, precoces e tardios, decorrentes da quimioterapia. Por isso, ao invés de adotar o tratamento primário para NTG de baixo risco, cujo escore OMS/FIGO seja 5 ou 6, com poliquimioterapia, seria preferível elucidar fatores prognósticos que poderiam refinar o sistema desse escore prognóstico (OSBORNE *et al.*, 2011; CHAPMAN-DAVIS *et al.*, 2012; TAYLOR *et al.*, 2013).

Isto permitiria uma melhor identificação dos casos com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 que respondem ao metotrexato/ácido folínico e, sequencialmente a actinomicina-D e, assim, evitar o tratamento desnecessário de aproximadamente um terço das pacientes com múltiplos agentes quimioterápicos, muito mais tóxicos.

Várias estratégias foram propostas para orientar o tratamento de pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6. A avaliação ultrassonográfica do aumento da vascularização tumoral avaliada pela Dopplerfluxometria (SITA-LUMSDEN *et al.*, 2013), nível de hCG pré-tratamento >400.000 UI/L (MCGRATH *et al.*, 2010), presença de doença metastática em pacientes com histopatologia coriocarcinoma (FRIJSTEIN *et al.*, 2020), e a

taxa de declínio de hCG durante as primeiras semanas após o início da quimioterapia com agente único (DEKEISTER *et al.*, 2020), foram sugeridos como marcadores precoces de falha ao tratamento com agente único, primário ou sequencialmente à quimiorresistência inicial. Entretanto, isoladamente, não foi possível estimar o efeito de cada um desses fatores prognósticos que pudesse influenciar, de forma conjunta e harmônica, precisa e individualizada, a escolha do tratamento para pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 (NGAN, 2004; SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010). Esses estudos foram conduzidos em Centros de Referência únicos, frequentemente com número pequeno de pacientes e, conseqüentemente, nenhuma das abordagens recomendadas foi amplamente adotada mundialmente para a individualização do tratamento desses casos (GROWDON *et al.*, 2010; BRAGA *et al.*, 2014).

Uma nova avaliação, mais ampla é necessária para ajudar a identificar os fatores que poderiam melhorar a categorização das pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6, sinalizando quais casos realmente se beneficiariam do tratamento com monoquimioterapia e quais deveriam iniciar o tratamento quimioterápico já com esquema contendo múltiplos agentes. Estudar qual o perfil dessas pacientes que não apresentam boa resposta se mostra de fundamental importância para evitar uma exposição desnecessária a múltiplas drogas e seus efeitos colaterais, indicadas muitas vezes de forma global para pacientes com escore 5 ou 6.

Aqui, apresentamos um estudo colaborativo internacional do maior conjunto de dados mundiais de pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 para realizar uma investigação aprofundada capaz de identificar de forma mais robusta os fatores preditivos de resistência a quimioterapias de agente único. Sugerimos novos parâmetros para selecionar quais pacientes com escore OMS/FIGO 5 ou 6 são mais adequadamente tratadas com agente único na primeira linha em oposição à quimioterapia com múltiplos agentes.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estudar os fatores associados à resistência da NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 após tratamento com quimioterapia realizada com agente único em primeira e segunda linha.

4.2 Objetivos específicos

Estimar a ocorrência de resistência primária em pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 após tratamento primário feito com metotrexato e resgate do ácido folínico.

Identificar os fatores associados à resistência da NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 após tratamento com quimioterapia com metotrexato e resgate do ácido folínico.

Estimar a ocorrência de resistência em pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 tratadas com actinomicina-D após falha do tratamento primário feito com metotrexato e resgate do ácido folínico.

Identificar os fatores associados à resistência da NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 tratadas com actinomicina-D após falha do tratamento primário feito com metotrexato e resgate do ácido folínico.

5 METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, colaborativo, multicêntrico, internacional realizado através de coleta de dados de prontuário de pacientes com diagnóstico de NTG acompanhadas em três dos maiores Centros de Referência de NTG do mundo: Centro de Referência em NTG do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) (*Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School*) e *Charing Cross Trophoblastic Disease Centre* (CCTDC) (*Charing Cross Hospital, Imperial College of London*) entre janeiro de 1964 a dezembro de 2018.

5.2 População

Pacientes que foram submetidas a esvaziamento uterino por gestação molar e apresentaram durante o seguimento nos Centros de Referência da ME-UFRJ, do NETDC e do CCTDC critérios FIGO para NTG. Foram analisadas as pacientes que após o diagnóstico de NTG tiveram escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6, seguidas por pelo menos 12 meses após remissão, de modo que a data limite para inclusão de pacientes no estudo foi 31 de dezembro de 2018.

5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com NTG de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6 tratadas nos Centros de Referência em NTG da ME-UFRJ, no NETDC e no CCTDC, entre janeiro de 1964 a dezembro de 2018, e que apresentavam registros médicos completos e disponíveis para revisão.

5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes que receberam quimioterapia contendo agente único não padrão, como etoposide. Foram igualmente excluídas aquelas tratadas com quimioterapia de primeira linha com um regime combinado padrão anterior ao advento do regime EMA/CO, ou que tiveram um diagnóstico histopatológico de TTSP/TTE. Os casos cujos dados incompletos dos prontuários impedissem análises subsequentes, assim como as que perderam seguimento ou engravidaram menos de 12 meses após a remissão da NTG também foram excluídos.

5.4 Seguimento Pós Molar

Após o diagnóstico de gestação molar (que inclui sintomas clínicos, dosagem de hCG quantitativo e ultrassonografia) e subsequente aspiração uterina, iniciou-se o seguimento semanal que envolve exames clínicos e avaliação dos níveis séricos de hCG. Ao longo de todo período, contracepção era indicada e oferecida a todas as pacientes.

Em caso de não comparecimento em consultas agendadas, assistentes sociais e psicólogas dos Centros de Referência realizavam busca ativa da paciente através de contato telefônico ou telegrama. O objetivo era identificar dificuldades do seguimento e motivar a presença nas consultas.

O hCG sérico foi medido por radioensaio com anticorpo policlonal de coelho ou método de imensaio de quimioluminescência sanduíche, ambos com valor de referência para soro normal <5 UI/L.

5.5 Diagnóstico de NTG

Pacientes que durante o seguimento pós-molar apresentaram, conforme critérios da FIGO, níveis de hCG em platô (oscilação menor que 10%) por mais de três semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma e níveis de hCG persistentes após seis meses do esvaziamento uterino (FIGO, 2002). Ainda que essa recomendação tenha sido traçada em 2000, é importante destacar que desde a década de 1960

esses postulados têm sido amplamente utilizados para o diagnóstico da NTG (NGAN *et al.*, 2018).

Desde 2018, aquelas pacientes com hCG elevado, mas em queda após 6 meses, não eram mais considerados automaticamente como tendo NTG pós-molar (GILLESPIE; KUMAR; HANCOCK, 2000; AGARWAL *et al.*, 2012; BRAGA *et al.*, 2016b).

Poucas pacientes foram classificadas com NTG por meio do diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma. Isso se deve ao fato de que este diagnóstico é obtido em casos excepcionais, na cirurgia de esvaziamento uterino (para o tratamento de gravidez molar ou aborto), durante ressecções cirúrgicas (como a trompa, em gravidez ectópica), ou mais frequentemente após histerectomia que permite o diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma. Como a maioria dos pacientes com NTG é jovem, em fase reprodutiva, a histerectomia é excepcional nesses casos, principalmente no início do tratamento, uma vez que as pacientes são amplamente curadas com a quimioterapia.

5.6 Estadiamento, escore prognóstico da OMS/FIGO

Os tumores foram classificados de acordo com o estadiamento anatômico proposto pela FIGO para NTG. As pacientes incluídas neste estudo tiveram revisão histopatológica centralizada onde o material estava disponível. Apenas a patologia obtida antes do início do tratamento de primeira linha quimioterápica foi utilizada nesse estudo.

Durante a década de 1960, as lesões uterinas/pélvicas foram avaliadas por meio de arteriografia e a partir da década de 1970 o estudo da doença uterina foi realizado através de ultrassonografia. O RX de tórax foi utilizado como estratégia primária de detecção de metástases pulmonares de 1960 em diante, embora a TC de tórax tenha sido incorporada na década de 1970 para pacientes onde o RX fosse inconclusivo. Apenas lesões ≥ 1 cm no RX ou TC foram consideradas (FIGO, 2002). A avaliação por imagem do crânio foi introduzida na década de 1970 para pacientes com metástases pulmonares, sendo realizada por TC com contraste na década de 1970 e, subsequentemente, por RNM a partir da década de 1980.

Vale registrar que a maioria das pacientes (N = 329/351, 94%) foi tratada a partir do ano de 1990 e teve acesso às técnicas de imagem modernas.

Já a dosagem de hCG sérico foi medido por radioimunoensaio com anticorpo policlonal de coelho ou método de imunoensaio por quimioluminescência, ambos com valor de referência de normalidade <5 UI/L (NGAN *et al.*, 2018).

O escore OMS/FIGO foi aplicado retrospectivamente a todas as pacientes tratadas com agente único antes de 2000 para identificar corretamente aquelas com uma pontuação de 5 ou 6 para inclusão neste estudo.

5.7 Tratamento de NTG

Para pacientes com NTG de baixo risco (escore ≤ 6) a primeira linha de tratamento foi o regime de 8 dias de metotrexato e resgate com ácido folínico. Em casos de quimiorresistência ao metotrexato, o regime preferido foi actinomicina-D ou um regime contendo múltiplos agentes, sendo o esquema EMA/CO o mais comumente utilizado nos últimos 30 anos (LURAIN, 2011; GOLDSTEIN; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2015).

Antes de 1990, a maioria das pacientes com um escore OMS/FIGO 5 ou 6 foram tratadas com um antigo regime de quimioterapia combinada como parte do grupo de risco intermediário de Bagshawe (1976), razão pela qual pouquíssimas pacientes entre 1964-1990 receberam metotrexato.

Após a normalização das dosagens de hCG, a maioria das pacientes recebeu quimioterapia de consolidação, que nos últimos anos foi padronizada em 3 ciclos (LYBOL *et al.*, 2012).

5.8 Seguimento Pós NTG

O seguimento após o término do tratamento de NTG foi ambulatorial, com dosagem mensal do hCG por 12 meses. Em seguida, a dosagem do hCG era realizada a cada 6–12 meses indefinidamente, ao longo da vida. A contracepção foi mantida por 12 meses após tratamento quimioterápico.

A remissão foi definida como normalização dos níveis de hCG medidos, ao menos, semanalmente (<5 UI/L) por 4 semanas (NGAN *et al.*, 2018).

A quimiorresistência foi considerada apenas após 1-2 ciclos de quimioterapia para tratamento de NTG em que se observou a presença de platô de, pelo menos, 3 valores de hCG ($\pm 10\%$) ou um aumento de, ao menos, 2 valores de hCG ocorrendo ao longo, minimamente, de duas semanas (FIGO, 2002).

A recidiva de NTG foi diagnosticada quando, após a remissão da doença, os níveis de hCG aumentaram, com ou sem aparecimento de metástases e ausência de nova gravidez (SECKL *et al.*, 2013).

5.9 Desfecho

5.9.1 Desfecho Primário

Resistência da NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 após tratamento com agente único na primeira ou segunda linha de tratamento.

5.9.2 Desfecho Secundário

Remissão em pacientes com NTG após tratamento com agente único como primeira ou segunda linha de tratamento.

Tempo para remissão da NTG após tratamento com agente único na primeira ou segunda linha de tratamento.

Ocorrência de recidiva ou morte por NTG após tratamento com agente único na primeira ou segunda linha de tratamento.

5.10 Variáveis do Estudo

As seguintes variáveis clínicas, bioquímicas e patológicas foram estudadas: idade (em anos), paridade, número de gestações anteriores, hCG pré-tratamento (em UI/L), diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, gravidez antecedente, estadiamento FIGO, local de metástases e escore prognóstico OMS/FIGO.

Em relação aos desfechos do tratamento, foram estudadas as seguintes variáveis: tempo decorrido entre o término da gestação antecedente e o início da quimioterapia (em meses), regime de quimioterapia utilizado (único ou múltiplo) e número de ciclos necessários para alcançar a remissão, ocorrência de quimiorresistência, necessidade de cirurgia por

quimiorresistência, tempo entre início do tratamento até remissão (em semanas) e ocorrência de recidiva ou morte por NTG.

5.11 Análise Estatística

Fatores associados à quimiorresistência em pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 tratadas com agente único foram inicialmente identificados usando testes univariados para associação de variáveis categóricas (teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher) e teste t de Student para variáveis contínuas. A significância estatística foi estabelecida em um p-valor <0,05.

Modelos de regressão logística univariada foram desenvolvidos para determinar a relação entre as variáveis de interesse e o risco de quimiorresistência. Para explorar os fatores associados à quimiorresistência, desenvolvemos um portfólio de modelos aninhados de regressão logística multivariada (Tabela 3), incluindo variáveis com associação significativa e não significativa a resistência do tratamento com agente único.

O processo para seleção do modelo visou a elaboração de um modelo esclarecedor, usando o menor número de variáveis para facilitar sua aplicabilidade por diversos grupos clínicos em todo o mundo e, ainda, incluir variáveis que são conhecidas ou suspeitas de estarem associadas ao risco de quimiorresistência ao agente único.

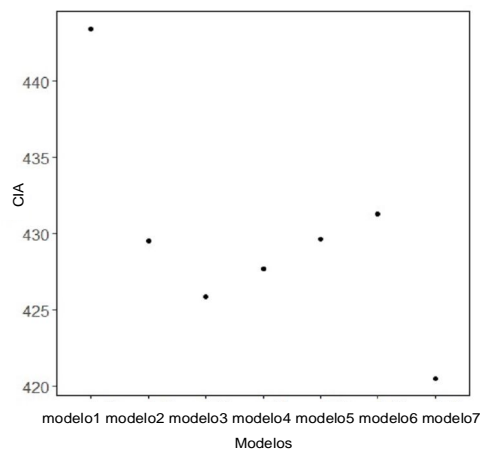
Tabela 3 - Modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6.

Número do modelo	Variáveis
1	Gonadotrofina coriônica humana (hCG) pré-tratamento
2	hCG + histopatologia de coriocarcinoma
3	hCG + histopatologia de coriocarcinoma + metástases
4	hCG + histopatologia de coriocarcinoma + metástases + idade
5	hCG + histopatologia de coriocarcinoma + metástases + idade + estadiamento
6	hCG + histopatologia de coriocarcinoma + metástases + idade + estadiamento + tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia
7	hCG * histopatologia de coriocarcinoma * metástases

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Comparamos o desempenho destes modelos aninhados para prever resistência ao tratamento com agente único através de diversas abordagens. Inicialmente, avaliamos os valores do critério de informação de Akaike (CIA) dos modelos (Figura 1), que revelou o modelo 3 (que foi o modelo selecionado ao final das análises) como o ideal.

Figura 1 - Valores do critério de informação de Akaike (CIA) de modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

A seguir, realizamos comparações em pares dos modelos por meio de testes de razão de verossimilhança (implementados usando a função R ANOVA do pacote estatístico). Como o modelo 3 apresentou o CIA mais favorável, ele foi usado como comparador. Conforme mostrado na Tabela 4, não há diferença significativa de log-probabilidade do modelo 3 em relação aos modelos mais complexos 4, 5 e 6, sugerindo que o modelo 3 é ideal entre aqueles comparados.

Tabela 4 - Testes de razão de verossimilhança para comparar modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6, utilizando-se de testes de razão de verossimilhança.

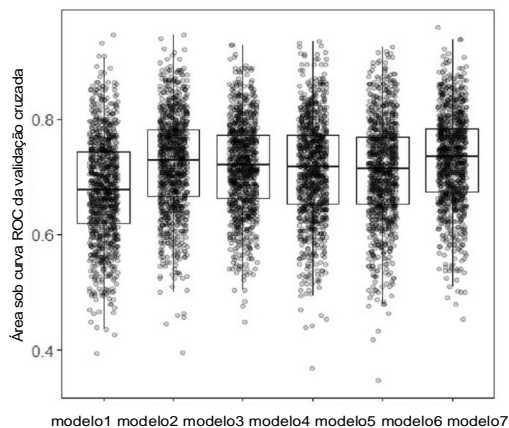
Número do modelo	Testes de razão de verossimilhança vs. Modelo 3; p-valor
1	<0,0001
2	0,017
3	-
4	0,069
5	0,9
6	0,9
7	0,0097

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Por fim, realizamos a validação cruzada de 10 vezes com 100 repetições, comparando os modelos 3 a 6, uma vez que pelo teste de razão de verossimilhança estes eram equivalentes

(embora o modelo 3 tivesse o menor CIA). A distribuição da área sob os valores ROC entre as validações cruzadas é mostrada na Figura 2, incluindo o modelo 1 como um comparador - mais uma vez demonstrando pouca diferença entre os modelos 3 a 6. A multicolinearidade (situação na qual um modelo de regressão múltipla inclui duas ou mais variáveis independentes fortemente relacionadas linearmente entre si) foi testada pela avaliação do fator de inflação de variância (FIV), usando o pacote “car” do R.

Figura 2 - Área sob os valores ROC dos modelos testados, determinada por validação cruzada de 10 vezes repetida 100 vezes.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: Comparação de modelos de regressão logística aninhados avaliados para modelar os fatores associados à quimiorresistência de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco score OMS/FIGO 5 ou 6, para modelos comparados.

Concluimos desta forma que o modelo ideal foi aquele que incluiu as variáveis: nível de hCG pré-tratamento, histopatologia de coriocarcinoma e ocorrência de metástases.

Como descobrimos que a relação entre o nível de hCG pré-tratamento e a ocorrência de quimiorresistência varia entre subgrupos de pacientes definidos pelas outras duas variáveis no modelo (histopatologia de coriocarcinoma e metástases), incluímos um modelo de interação de três vias (nível de hCG pré-tratamento * histopatologia de coriocarcinoma * metástases) a fim de testar se a interação era significativa.

Escolhemos o modelo de interação que apresentou o menor CIA dentre todas as modelagens testadas (teste de razão de verossimilhança $p < 0,01$ comparado ao mesmo modelo sem termos de interação). O valor de p para o termo de interação de três vias foi 0,07. Em seguida, desenvolveu-se um modelo para avaliar a relação de quimiorresistência e nível de

hCG pré-tratamento dentro dos subgrupos de histopatologia coriocarcinoma e metástases, para atingir os pontos de corte finais recomendados para a escolha terapêutica.

A relação entre o nível de hCG pré-tratamento e o valor preditivo positivo (VPP) dentro dos subgrupos de risco determinados pela histopatologia coriocarcinoma e metástases foi avaliada por modelo de *bootstrap*. O *bootstrap* é uma técnica estatística não paramétrica computacionalmente intensiva de reamostragem, que consiste em realizar amostragens de tamanho igual ao da amostra original com reposição da mesma. É utilizado para aproximar a distribuição na amostra de um levantamento estatístico, aprimorando a validação da abordagem (EFRON, 1979).

O método de *bootstrap* nos permitiu calcular os valores de concentração de hCG pré-tratamento em pontos de corte de VPP de interesse com intervalo de confiança (IC) de 80% por reamostragem de um único conjunto de dados. Os casos foram selecionados aleatoriamente com reposição da amostra original para criar 10.000 amostras com reposição do mesmo tamanho amostral do original. A mediana do nível de hCG pré-tratamento e o IC de 80% foram então calculados nos valores de VPP de interesse.

Esse procedimento possibilitou a determinação de pontos de corte de níveis de hCG e os ICs associados de 80%, acima dos quais as pacientes deveriam receber quimioterapia com múltiplos agentes na primeira linha do tratamento, de acordo com um ponto de corte de VPP pré-estabelecido em 0,8. Consideramos os níveis de hCG pré-tratamento correspondentes a um VPP para quimiorresistência de pelo menos 0,8 (ou seja, de 100 pacientes com um valor acima deste nível, 80 são resistentes a um ou dois tratamentos quimioterápicos com agente único) como um limite para determinar um risco inaceitavelmente alto de falha no tratamento com agente único e recomendamos o limite superior do IC de 80% neste VPP como um ponto de corte acima do qual a quimioterapia com múltiplos agentes deveria ser empregada.

Para testar a utilidade dos pontos de corte de hCG pré-tratamento propostos entre os casos da atualidade, avaliamos seu desempenho em pacientes tratadas no ano de 2000, quando o escore OMS/FIGO foi introduzido. Além disso, exploramos os pontos de corte de hCG pré-tratamento em uma faixa de pontos de corte de VPP em uma análise post-hoc para auxiliar a orientação de pacientes e médicos na escolha do tratamento de primeira linha mais adequado, dependendo de fatores individuais.

As potenciais fontes de viés nesta coorte retrospectiva foram controladas através da inclusão de todas as pacientes elegíveis acompanhadas nos Centros de Referência em NTG participantes desse estudo. Conseqüentemente, nenhum cálculo do tamanho da amostra foi realizado.

A análise estatística foi feita usando o ambiente de computação estatística R versão 3.4.3, disponível em www.r-project.org.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ME-UFRJ, sob o número de parecer 3.522.191 e 3.922.304 (CAAE 17881919.0.0000.5275) etambém pelo Conselho de Revisão Institucional do *Brigham and Women's Hospital*, protocolo 2004P001372. Teve ainda aprovação como um exercício de avaliação e melhoria do serviço do NHS (Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido) pelo *Imperial College NHS HealthcareTrust*, que dispensa avaliação de estudos retrospectivos pelo seu comitê de ética.

Todos os dados foram obtidos por meio de consulta direta a prontuários médicos, inseridos pela autora e auditados em Londres pelo Prof. Michael Seckl, em Boston pelo Prof. Ross Berkowitz, e no Rio de Janeiro pelo Prof. Antônio Braga.

Obtivemos dispensada aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para essa pesquisa, uma vez que se trata de um estudo observacional, sem intervenção, onde foram utilizadas apenas informações obtidas em prontuário médico, sistemas de informações institucionais e não houve uso de material biológico. Além disso, os dados colhidos foram manejados e analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Todos os pesquisadores envolvidos nesse estudo comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados obtidos para essa pesquisa retrospectiva.

A aprovação através do Parecer Consubstanciado do CEP da unidade proponente (ME-UFRJ) encontra-se no ANEXO A, assim como os termos de anuência do NETDC e do CCTDC.

7 RESULTADOS

A Figura 3 apresenta o algoritmo que descreve a população do estudo. Entre janeiro de 1964 e dezembro de 2018, foram diagnosticadas e tratadas nos centros participantes desse estudo 5.025 pacientes com NTG de baixo risco, das quais 506 possuíam escore OMS/FIGO 5 ou 6. Dessa amostra elegível, setenta e cinco casos foram excluídos pelas seguintes justificativas; 13 receberam etoposide não padrão como quimioterapia de agente único em primeira ou segunda linha, 28 abandonaram o seguimento, 21 tinham dados incompletos no prontuário médico e 13 pacientes engravidaram com menos de 12 meses após a remissão. Dessa forma, e após as exclusões previstas no estudo, foram incluídas para análise 431 pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6, cujas características clínicas e terapêuticas são apresentadas na Tabela 5. 21 (5%) pacientes desenvolveram recidiva e ocorreram 3 (1%) óbitos por NTG.

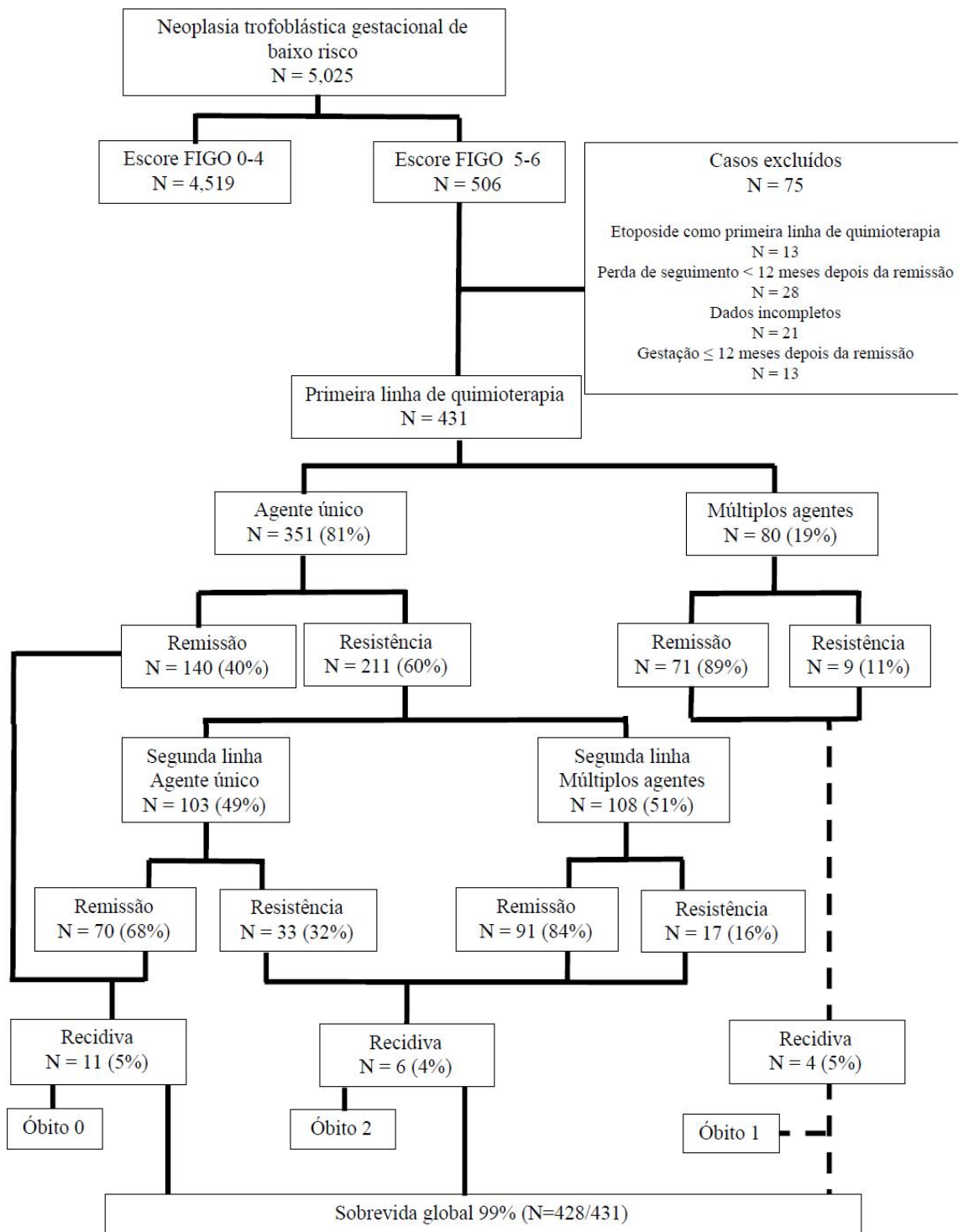
Observa-se que a coorte desse estudo foi homogênea, entre os Centros de Referência participantes, para variáveis críticas, incluindo idade, nível de hCG pré-tratamento, quimiorresistência à primeira linha de tratamento, necessidade de cirurgia e ocorrência de recidiva ou morte. A Tabela 6 demonstra detalhadamente as características clínicas e terapêuticas das pacientes acompanhadas em cada um dos três Centros de Referência (Londres: N=253; Rio de Janeiro: N=126; Boston: N=52).

Vale salientar que a duração do acompanhamento das dosagens de hCG após a conclusão do tratamento variou entre os Centros de Referência desse estudo, Londres, Boston e Rio de Janeiro, conforme descrito anteriormente (ELIAS; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2019b; BALACHANDRAN *et al.*, 2019; FREITAS *et al.*, 2020). No entanto, todas as pacientes tiveram um acompanhamento mínimo de dois anos após a remissão da doença, período considerado suficiente para que todos os casos de NTG recidivante tenham se manifestado (MUTCH *et al.*, 1990; BELFORT; BRAGA, 2003; NGAN *et al.*, 2006).

Ressalta-se que o único centro de referência participante deste estudo que possui banco de dados populacionais é o CCTDC. Tanto o centro de referência em Boston quanto o do Rio de Janeiro possuem uma amostra de dados hospitalares. Essa diferença seria importante em termos de homogeneidade populacional se o objetivo do estudo fosse de natureza demográfica. No entanto, como este estudo investiga a resposta clínica ao tratamento, não é relevante se há uma prevalência maior de uma determinada condição em um dos centros participantes, desde que os métodos de estadiamento, sistema de escore de risco e seguimento sejam uniformes - o que é de fato o caso nos 3 Centros de Referência envolvidos.

Dessa forma, nosso estudo apresenta a homogeneidade necessária para o agrupamento dos dados, com o menor viés possível.

Figura 3 - Algoritmo apresentando a população do estudo.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Tabela 5 - Características clínicas e terapêuticas de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6

Variáveis	População Total (N= 431)
Idade (anos) [±]	31 (26 - 40)
Gesta [±]	2 (1 - 3)
Para [±]	1 (0 - 2)
Gonadotrofina coriônica humana pré-tratamento (UI/L) [±]	65.035 (18.255 - 159.335)
< 10.000	77 (18%)
10.000-100.000	169 (39%)
≥ 100.000	185 (43%)
Histopatologia de coriocarcinoma	72 (17%)
Origem da neoplasia trofoblástica gestacional	
<i>Molar</i>	365 (85%)
<i>Não-molar</i>	66 (15%)
<i>Aborto</i>	30 (7%)
<i>Ectópica</i>	3 (1%)
<i>Termo/Pré-termo</i>	33 (7%)
Estadiamento	
<i>I</i>	309 (72%)
<i>II</i>	15 (3%)
<i>III</i>	107 (25%)
Metástases	122 (28%)
Coriocarcinoma com metástases	33 (7%)
Local de metástases	
<i>Pulmão</i>	107 (25%)
<i>Vagina</i>	15 (3%)
Tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia (meses) [±]	1 (1 - 2)
Escore de risco da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia	
5	235 (55%)
6	196 (45%)
Primeiralinha de tratamento	
<i>Agenteúnico</i>	351 (81%)
<i>Múltiplos agentes</i>	80 (19%)
<i>Número de ciclos de agente único[±]</i>	6 (3 - 8)
<i>Número de ciclos de múltiplos agentes[±]</i>	8 (5 - 9)
Resistência a primeiralinha	220 (51%)
Cirurgia por quimiorresistência	51 (12%)
<i>Histerectomia Total Abdominal</i>	34 (8%)
<i>Lobectomia Pulmonar</i>	9 (2%)
<i>Outras</i>	8 (2%)
Tempo para remissão (semanas) [±]	18 (14 - 22)
Recidiva	21 (5%)
Óbito	3 (1%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: ± mediana (intervalointerquartil);

combinadas a partir dos três Centros de Referência incluídos nesse estudo: Londres (Charing Cross Hospital, Imperial College of London, Reino Unido), Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil) e Boston (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Estados Unidos).

Tabela 6 - Características clínicas e terapêuticas de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 nos três Centros de Referência

Variáveis	Londres N= 253	Rio de Janeiro N= 126	Boston N= 52
Idade (anos) [±]	32 (27 - 41)	30 (24 - 40)	31 (26 - 35)
Gesta [±]	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)
Para [±]	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 1)
Gonadotrofina coriônica humana pré-tratamento (UI/L) [±]	72.228 (23.385 - 163.159)	46.182 (12.564 - 151.694)	65.247 (7.213 - 151.725)
< 10.000	33 (13%)	29 (23%)	15 (29%)
10.000-100.000	103 (41%)	51 (40%)	15 (29%)
≥ 100.000	117 (46%)	46 (37%)	22 (42%)
Histopatologia de coriocarcinoma	34 (13%)	20 (16%)	18 (35%)
Origem da neoplasia trofoblástica gestacional			
<i>Molar</i>	210 (83%)	116 (92%)	39 (75%)
<i>Não-molar</i>	43 (17%)	10 (8%)	13 (25%)
<i>Aborto</i>	21 (8%)	5 (4%)	4 (8%)
<i>Ectópica</i>	0	0	3 (6%)
<i>Termo/Pretermo</i>	22 (9%)	5 (4%)	6 (11%)
Estadiamento			
<i>I</i>	195 (77%)	93 (74%)	21 (41%)
<i>II</i>	8 (3%)	1 (1%)	6 (11%)
<i>III</i>	50 (20%)	32 (25%)	25 (48%)
Metástases	58 (23%)	33 (26%)	31 (60%)
Coriocarcinoma com metástases	12 (5%)	8 (6%)	13 (25%)
Local de metástases			
<i>Pulmão</i>	50 (20%)	32 (25%)	25 (48%)
<i>Vagina</i>	8 (3%)	1 (1%)	6 (11%)
Tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia (meses) [±]	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	1 (1 - 1,25)
Escore de risco da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria			
5	135 (53%)	63 (50%)	37 (71%)
6	118 (47%)	63 (50%)	15 (29%)
Primeiralinha de tratamento			
<i>Agenteúnico</i>	197 (78%)	115 (91%)	39 (75%)
<i>Múltiplos agentes</i>	56 (22%)	11 (9%)	13 (25%)
<i>Número de ciclos de agente único[±]</i>	6 (3 - 8)	6 (4,5 - 7,5)	2 (1 - 4)
<i>Número de ciclos de múltiplos agentes[±]</i>	8 (6,75 - 9)	8 (8 - 9)	3 (3 - 4)
Resistência a primeiralinha	124 (49%)	66 (52%)	30 (58%)
Cirurgia por quimiorresistência	11 (4%)	32 (25%)	8 (16%)
<i>Histerectomia Total Abdominal</i>	6 (2%)	24 (19%)	4 (8%)
<i>LobectomiaPulmonar</i>	4 (1,6%)	2 (1%)	3 (6%)
<i>Outras</i>	1 (0,4%)	6 (5%)	1 (2%)
Tempo para remissão (semanas) [±]	19 (16 - 22)	16 (12 - 22)	12 (6 - 16,5)
Recidiva	12 (5%)	6 (5%)	3 (6%)
Óbito	0	2 (1%)	1 (2%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: ± mediana (intervalo interquartil)

Incluídos nesse estudo: Londres (Charing Cross Hospital, Imperial College of London, Reino Unido), Rio de Janeiro (Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil) e Boston (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Estados Unidos).

Foram identificadas 351 (81%) pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 que foram tratadas com quimioterapia contendo agente único ou que,

devido à resistência ao primeiro agente, foram então tratadas com um segundo agente único, conforme mostrado na Figura 3. A maioria das pacientes (N = 259/351, 74%) foi tratada a partir do ano 2000 em diante e 329 (94%) pacientes, tratadas a partir de 1990, tiveram acesso a exames de imagem com técnicas modernas (como TC e RNM).

As características clínicas deste grupo tratado com agente único, de acordo com o desfecho do tratamento, estão representadas na Tabela 7. Pacientes com quimiorresistência ao tratamento com agente único usados uma ou duas vezes de forma sequencial (N = 141) foram comparadas àquelas que tiveram uma resposta completa a esses tratamentos (N = 210). O grupo de pacientes com quimiorresistência ao agente único (em primeira ou segunda linha sequencial) apresentou níveis mais elevados de hCG pré-tratamento (107.504 UI/L versus 39.508 UI/L; $p < 0,0001$), histopatologia mais frequente de coriocarcinoma (22% [N = 31/141] versus 9% [N = 18/210]; $p = 0,00068$) e uma maior incidência de coriocarcinoma metastático (9% [N = 13/141] versus 2% [N = 5/210]; $p = 0,002$) quando comparado às pacientes que alcançaram remissão com agente único.

Tabela 7. Resultados clínicos e terapêuticos da quimioterapia com agente único para neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6. (continua...)

Variáveis	Remissão a agente único N=210	Quimiorresistência a agente único N=141	p-valor
Idade (anos) [±]	32 (25 - 42)	31 (25 - 37)	0,13
Gesta [±]	2 (1 - 4)	2 (1 - 3)	0,73
Para [±]	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,91
Gonadotrofina coriônica humana pré-tratamento (UI/L) [±]	39.508 (11.285 - 103.510)	107.504 (31.063 - 209.969)	<0,0001
< 10.000	45 (21%)	16 (11%)	<0,0001
10.000-100.000	108 (52%)	47 (34%)	
≥ 100.000	57 (27%)	78 (55%)	
Histopatologia de coriocarcinoma	18 (9%)	31 (22%)	0,00068
Origem da neoplasia trofoblástica gestacional			0,38
<i>Mola</i>	185 (88%)	117 (83%)	
<i>Aborto</i>	11 (5%)	13 (9%)	
<i>Ectópica</i>	1 (0,5%)	2 (1%)	
<i>Termo/Pretermo</i>	13 (6,5%)	9 (7%)	
Estadiamento			0,097
<i>I</i>	162 (77%)	95 (68%)	
<i>II</i>	4 (2%)	6 (4%)	
<i>III</i>	44 (21%)	40 (28%)	
Metástases	48 (23%)	46 (33%)	0,057
Coriocarcinoma com metástases	5 (2%)	13 (9%)	0,002
Local de metástases			0,68
<i>Pulmão</i>	44 (21%)	40 (28%)	
<i>Vagina</i>	4 (2%)	6 (4%)	
Tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia (meses) [±]	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,0055

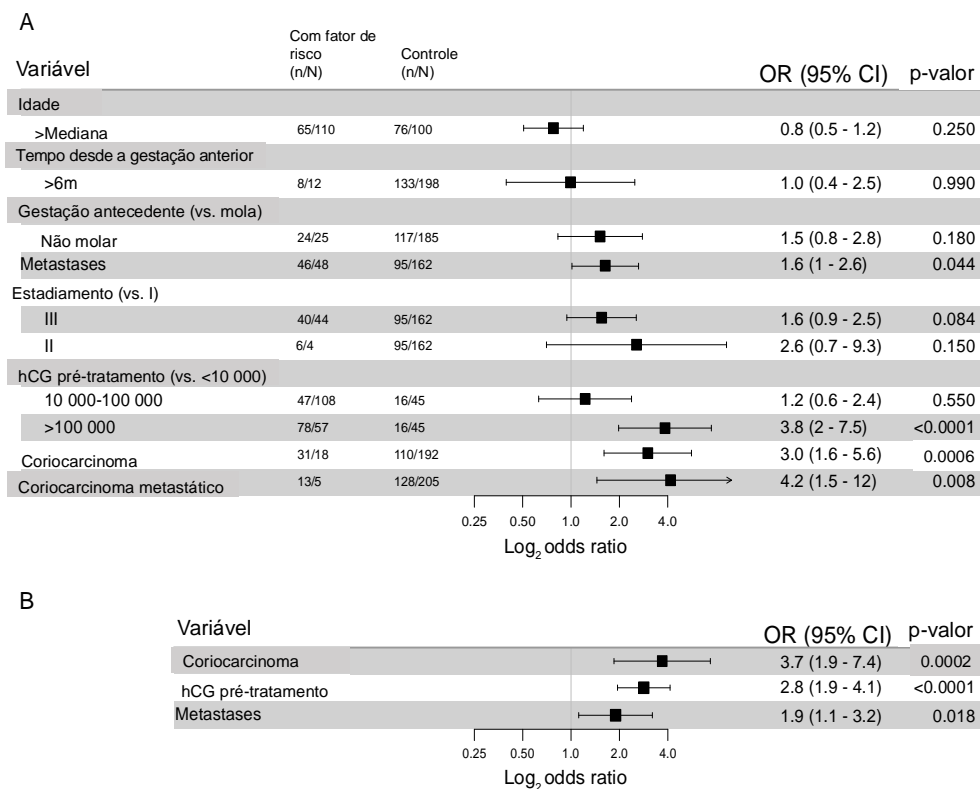
Escore de risco da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia			
5	130 (62%)	79 (56%)	0,32
6	80 (38%)	62 (44%)	
Cirurgia por quimiorresistência	24 (11%)	11 (8%)	0,23
<i>Histrectomia Total Abdominal</i>	16 (8%)	10 (7%)	
<i>Lobectomia Pulmonar</i>	3 (1%)	1 (1%)	
<i>Outras</i>	5 (2%)	0	
Tempo para remissão (semanas) [±]	15 (12 - 20)	22 (19 - 24)	<0,0001
Recidiva	11 (5%)	6 (4%)	0,87
Óbito	0	2 (1%)	0,31

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: ± mediana (intervalointerquartil)

Visando identificar as variáveis que se associam à quimiorresistência, inicialmente conduzimos uma regressão logística univariada (Figura 4A).

Figura 4 - Preditores de resistência à quimioterapia com agente único para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6. Os *forestplot* mostram (A) regressão logística univariada de fatores que contribuem para o risco de falha da quimioterapia por agente único. Já em (B) é apresentada análise multivariada.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

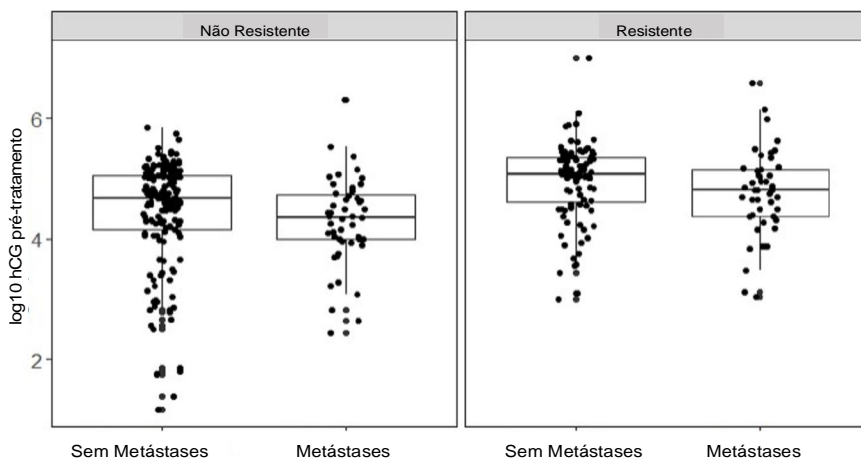
Notas: hCG -Gonadotrofina coriônica humana (UI/L), Oddsratio (OR), intervalo de confiança (CI).

Salienta-se que o modelo de 3 variáveis foi idealmente obtido ao comparar uma série de modelos por critério de informação de Akaike e validação cruzada.

Esta revelou que as variáveis ocorrência de metástases (oddsratio [OR] 1,6, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,0-2,6, $p=0,044$), histopatologia de coriocarcinoma (OR 3,0, IC 95%: 1,6-5,6, $p=0,0006$) e dosagem de hCG pré-tratamento maior que 100.000 UI/L (OR 3,8, IC 95%: 2,0-7,5, $p<0,0001$) foram preditivas, de forma significativa, para quimiorresistência com agente único. Todas as outras variáveis (idade, tempo entre fim da gestação e início da quimioterapia, gestação antecedente, níveis de hCG pré-tratamento ≤ 100.000 UI/L não foram estatisticamente significativos preditivos para resistência.

Notavelmente, como uma variável contínua, o nível de hCG pré-tratamento também esteve significativamente associado ao risco de quimiorresistência a regime contendo agente único (OR 2,4, IC 95%: 1,7-3,4, $p<0,0001$). A avaliação de modelos de regressão logística multivariada aninhada demonstrou que as variáveis ocorrência de metástases (OR 1,9, IC 95%: 1,1-3,2, $p=0,018$), histopatologia de coriocarcinoma (OR 3,7, IC 95%: 1,9-7,4, $p=0,0002$) e nível de hCG pré-tratamento (OR 2,8, IC 95%: 1,9-4,1, $p<0,0001$) foram capazes de prever a ocorrência de quimiorresistência de forma otimizada. Esses três fatores estão associados de forma independente e significativa ao risco de resistência (Figura 4B). A multicolinearidade não estava presente entre essas variáveis (valores FIV $<1,1$), como mostra a Figura 5.

Figura 5 - Relação entre ocorrência de metástases de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 e o nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento, estratificado por resistência à quimioterapia por agente único.

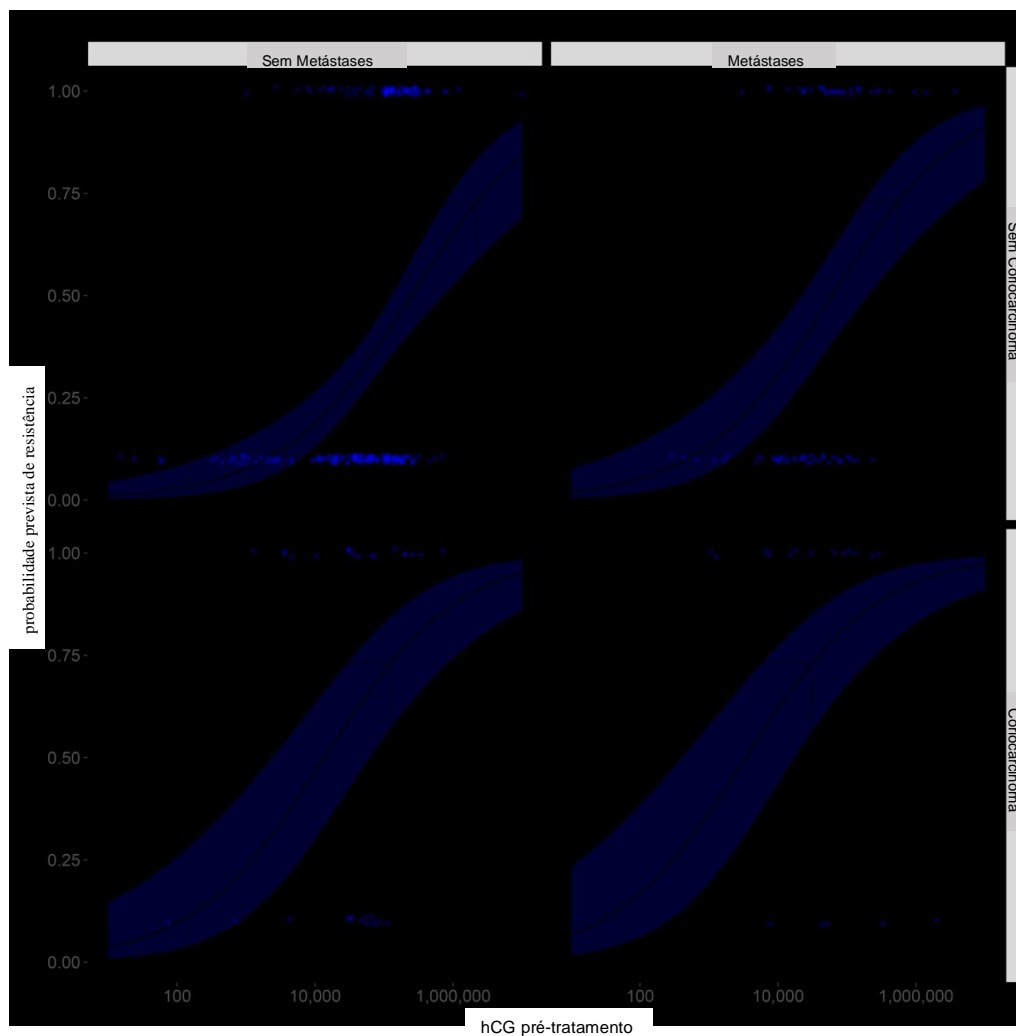


Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: Os *boxplots* não mostram evidências de uma correlação entre metástases e hCG pré-tratamento. A multicolinearidade foi posteriormente testada pela avaliação do fator de inflação da variância (FIV; usando o pacote “car” do R). No modelo final de regressão logística multivariável, os fatores de inflação de variância eram muito baixos: (1,08 para nível de hCG pré-tratamento; 1,04 para histopatologia de coriocarcinoma e 1,05 para metástases).

O achado de que metástases de NTG e histopatologia de coriocarcinoma estão independentemente associados ao risco de quimiorresistência a agente único sugere que as pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 podem ser estratificadas com base nessas variáveis. Esta ideia foi apoiada por uma interação entre essas condições e o nível de hCG pré-tratamento, como mostra a Figura 6.

Figura 6 - Relação entre a probabilidade prevista de resistência à quimioterapia com agente único para tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 e nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento, em subgrupos de pacientes, usando um modelo de regressão logística multivariada, incluindo nível de hCG pré-tratamento, histopatologia de coriocarcinoma e ocorrência de doença metastática como co-variáveis.



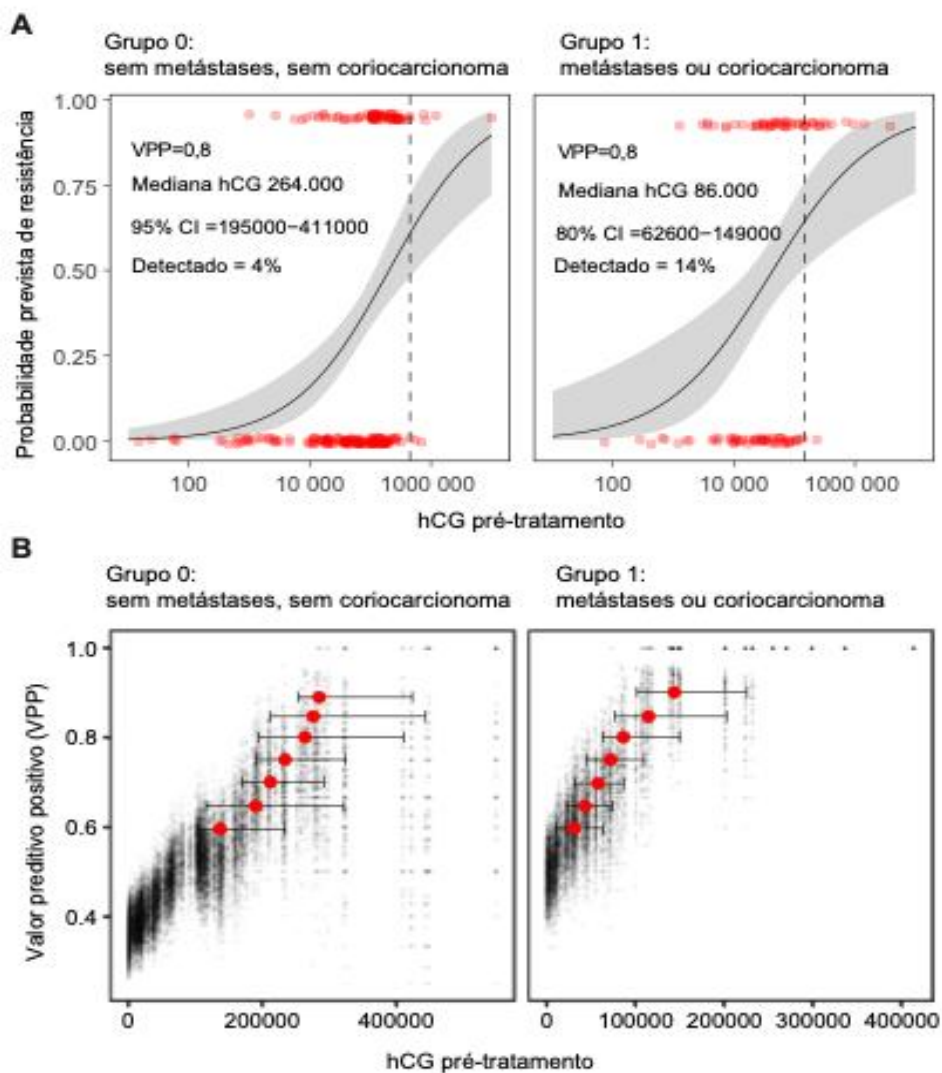
Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: Na figura, representa-se o nível de hCG pré-tratamento compatível com um valor preditivo positivo de 0,8.;

Para fortalecer nossa capacidade de desenvolver um novo sistema de classificação de risco, alocamos as pacientes em quatro subgrupos clínicos com base na histopatologia de coriocarcinoma e na ocorrência de doença metastática. Essas pacientes foram categorizadas nos subgrupos: casos sem histopatologia de coriocarcinoma ou de metástases; com histopatologia de coriocarcinoma, mas sem metástases; sem histopatologia de coriocarcinoma, mas com metástases; ou com histopatologia de coriocarcinoma e doença metastática. A visualização da relação entre o nível de hCG pré-tratamento e o risco de quimiorresistência predito pelo modelo multivariado revelou diferenças consideráveis entre os 4 grupos, como mostram a Figura 7, não obstante os valores de hCG fossem comparáveis dentro de cada grupo entre os três centros, como sinaliza a Figura 8.

Com base nesses achados, modelamos, a seguir, a relação entre o nível de hCG pré-tratamento e o risco de quimiorresistência separadamente, considerando os 4 subgrupos avaliados, buscando simplificar nosso novo sistema de classificação. Tendo observado que a maioria das pacientes com coriocarcinoma metastático (N = 13/18, 72%) não pode ser curada com monoquimioterapia, independentemente do nível de hCG pré-tratamento, consideramos que este subgrupo poderia iniciar, de forma mais exitosa, tratamento com poliquimioterapia, devendo, portanto, ser excluído de análises de modelos adicionais. Além disso, havia poucas pacientes com coriocarcinoma sem doença metastática (N = 31/351, 9%). Consequentemente, combinamos este subgrupo de pacientes com aquelas que tinham doença metastática sem coriocarcinoma (N = 76) para formar uma nova categoria composta por pacientes com um único fator de risco (grupo 1, N = 107). Em seguida, utilizamos o modelo separadamente para avaliar a relação entre o nível de hCG pré-tratamento e o VPP para ocorrência de resistência a monoquimioterapia, entre pacientes sem histopatologia de coriocarcinoma ou metástases (grupo 0; sem fatores de risco; N = 226) e aqueles com 1 fator de risco (grupo 1; histopatologia de coriocarcinoma ou metástases).

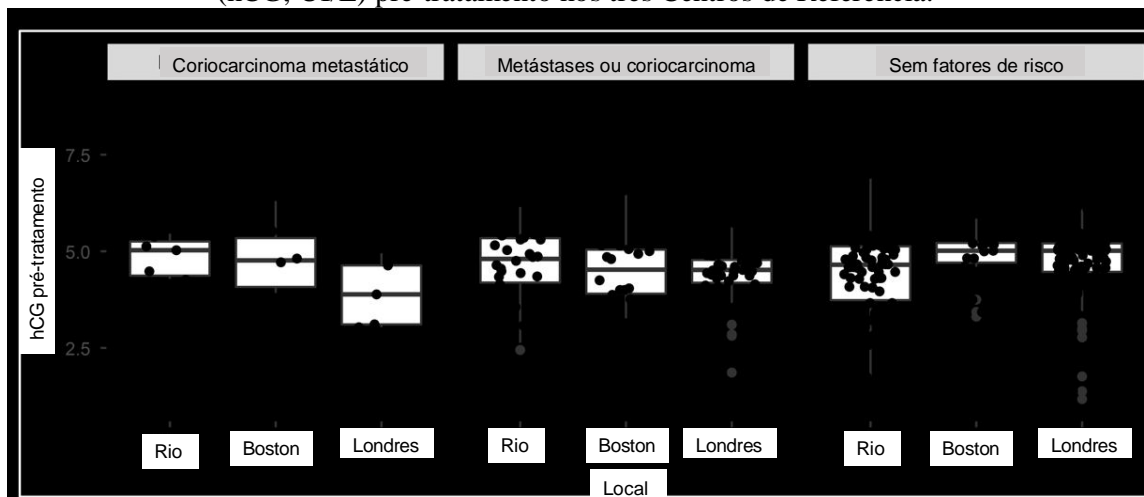
Figura 7 - Relação entre gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) e risco de resistência à quimioterapia com agente único no tratamento de neoplasia trofoblástica gestacional com risco escore OMS/FIGO 5 ou 6.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: (A) Gráficos de probabilidade prevista de resistência por hCG pré-tratamento, gerados usando modelos separados de regressão logística para pacientes no grupo 0 (sem metástases, sem coriocarcinoma; à esquerda) e grupo 1 (com metástases ou coriocarcinoma; à direita). As linhas tracejadas representam os limites superiores de hCG para atingir um valor preditivo positivo (VPP) de 0,8 (411.000 e 149.000 respectivamente). A proporção de pacientes com nível de hCG pré-tratamento acima desses limites é indicada nos gráficos. A faixa sombreada representa intervalos de confiança (IC) de 95% em torno das previsões. (B) Relação entre VPP e nível de hCG pré-tratamento para pacientes do grupo 0 e do grupo 1. Dentro de cada grupo, 10.000 amostras por modelo de *bootstrap* foram retiradas. Para cada nível de hCG, o VPP correspondente foi obtido e traçado. Em valores de VPP selecionados, o hCG mediano (pontos vermelhos) e IC de 80% (barras de erro) são mostrados.

Figura 8 - Boxplots mostrando a distribuição do nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG, UI/L) pré-tratamento nos três Centros de Referência.



Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: Para pacientes com coriocarcinoma metastático, com evidência de doença metastática, histopatologia de coriocarcinoma ou sem fatores de risco (nem coriocarcinoma nem metástases) entre os três Centros de Referência de neoplasia trofoblástica gestacional participantes desse estudo (Rio de Janeiro, Boston e Londres).

Para pacientes do grupo 0, detectamos que uma mediana de hCG pré-tratamento de 264.000 UI/L (IC 80%: 195.000-411.000) identifica pacientes de alto risco (VPP = 0,8) para cursar com quimiorresistência a tratamento de NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 com agente único, em primeira ou segunda linha sequencial. Tomando o limite superior do intervalo de confiança de 80%, este selecionou 4% (N = 9/226) do grupo para prosseguir diretamente para a poliquimioterapia pelo elevado risco de quimiorresistência a tratamento com agente único, como mostra a Figura 7A. Para as pacientes do grupo 1, encontramos uma mediana de hCG pré-tratamento de 86.000 UI/L (IC 80%: 62.600-149.000) para identificar pacientes de alto risco para esse desfecho. Considerando o limite superior do intervalo de confiança, este selecionou 14% (N = 15/107) desse grupo para quimioterapia primária com múltiplos agentes, como mostra a Figura 7A.

Para confirmar que esses limites são relevantes para pacientes contemporâneas, acompanhadas com testes de hCG mais atuais, testamos seu desempenho entre as pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 tratadas a partir do ano 2000.

Entre as 182 pacientes do grupo 0, o VPP para um ponto de corte de hCG pré-tratamento de 411.000 UI/L foi de 0,86 (7 pacientes tiveram um hCG acima deste limiar, das quais 6 eram resistentes à quimioterapia com agente único). Entre 68 pacientes do grupo 1, o

VPP para um hCG pré-tratamento de 149.000 UI/L foi 1 (12 pacientes tinham hCG pré-tratamento acima desse limite, das quais todas eram quimiorresistentes ao agente único).

Por fim, com o objetivo de ampliar a capacidade de orientar pacientes e médicos nas decisões sobre a escolha terapêutica, exploramos a relação entre VPP e o valor de hCG pré-tratamento, revelando uma resposta aproximadamente linear até um hCG de 300.000 UI/L e 150.000 UI/L nos grupos 0 e 1, respectivamente, como mostra a Figura 7B. Os níveis de hCG pré-tratamento em diferentes cortes de VPP estão representados para auxiliar os médicos e pacientes na tomada de decisão compartilhada na seleção de quimioterapia com agente único versus múltiplos agentes para o tratamento de NTG com escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6, como mostra a Tabela 8.

Tabela 8 - Relação entre o nível de gonadotrofina coriônica humana (hCG) pré-tratamento e valor preditivo positivo (VPP) em pacientes do grupo 0 e do grupo 1.

Grupo 0			Grupo 1		
VPP#	Nível de gonadotrofina coriônica humana pré-tratamento (limite superior)	N	VPP#	Nível de gonadotrofina coriônica humana pré-tratamento (limite superior)	N
0,6	234.000	28	0,6	63.000	38
0,65	322.000	13	0,65	73.000	31
0,7	292.000	15	0,7	86.000	25
0,75	324.000	11	0,75	10.000	22
0,8	411.000	9	0,8	149.000	15
0,85	444.000	8	0,85	202.000	11
0,89	424.000	8	0,9	225.000	11

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Notas: É demonstrado o valor de hCG pré-tratamento no limite superior do intervalo de confiança de 80% para atingir cada VPP alvo. N representa o número de pacientes com valor de hCG acima do limite superior, em cada grupo.

8 DISCUSSÃO

O sistema de escore prognóstico da OMS/FIGO, que avalia o risco de resistência à quimioterapia para NTG, tem sido mundialmente utilizado para orientar o tratamento de pacientes com NTG (KOHORN *et al.*, 2000). Pacientes com escore ≤ 6 devem ser tratados com quimioterapia de agente único e aqueles classificados como tendo NTG de alto risco (pontuação ≥ 7) devem receber quimioterapia com regimes contendo múltiplos agentes (MAESTA; BRAGA, 2012).

Contudo, ainda é controverso se pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 deveriam receber agente quimioterápico único ou múltiplo (este último muito mais tóxico) na primeira linha, uma vez que apenas um terço delas são curadas com o tratamento inicial contendo agente único (PARKER *et al.*, 2017). De fato, alguns especialistas argumentam que este grupo de pacientes deveria ser unicamente tratado com múltiplos agentes para maximizar a probabilidade de alcançar rapidamente a remissão, reduzindo, inclusive, a duração do tratamento, apesar de sua maior toxicidade, imediata e tardia (SITA-LUMSDEN *et al.*, 2012; TAYLOR *et al.*, 2013; PARKER *et al.*, 2017; NGAN *et al.*, 2018).

No entanto, demonstramos, neste que é o maior estudo multicêntrico do mundo sobre o tema, que quase 60% (210/351) das mulheres com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6 são curadas graças a quimioterapia contendo agente único, em primeira ou segunda linha, com mínima toxicidade e os mesmos desfechos de recidiva e morte por NTG, quando comparadas àquelas que receberam quimioterapia de primeira linha contendo múltiplos agentes. Consequentemente, nossos dados indicam que estas pacientes merecem uma abordagem mais detalhada. Identificar quais pacientes efetivamente serão curadas com regimes mais simples, menos tóxicos e globalmente mais barato é fundamental para o tratamento de mulheres com NTG.

A taxa de remissão para agentes únicos que encontramos nestas pacientes com NTG escore OMS/FIGO 5 ou 6 é muito maior do que na maioria dos artigos e revisões publicados anteriormente (PARKER *et al.*, 2017; SITA-LUMSDEN *et al.*, 2012; OSBORNE *et al.*, 2011; CHAPMAN-DAVIS *et al.*, 2012; TAYLOR *et al.*, 2013; EL-HELW *et al.*, 2009). Várias explicações são possíveis, incluindo o fato de que os estudos anteriores tinham menor número de pacientes com NTG escore 5 ou 6 e apenas consideraram uma, ao invés de duas, linhas sequenciais de tratamento com agente único como forma de atingir a remissão.

Na verdade, a escolha de usar um segundo agente único e quando implantá-lo em caso de quimiorresistência ao agente único inicial ou optar-se por tratamento com múltiplos agentes

varia muito entre os Centros de Referência em NTG (NGAN *et al.*, 2018; MCGRATH *et al.*, 2010; FRIJSTEIN *et al.*, 2020). Entretanto, o tratamento sequencial com agente único é muito menos tóxico para as pacientes com NTG do que o emprego de quimioterapia contendo múltiplos agentes, com o regime EMA/CO. O tratamento sequencial com agente único está associado a efeitos colaterais ocasionais e leves (normalmente apenas de grau 1-2), como mucosite oral com metotrexato e episódios de náuseas e alopecia parcial com a actinomicina-D. Em contrapartida, o regime com EMA/CO observa-se toxicidade graus 3-4 frequentes, incluindo manifestações precoces tais como mielosupressão (com risco de neutropenia febril), para além de alopecia total, náuseas e vômitos, letargia pronunciada e menopausa precoce; favorecendo até mesmo a ocorrência tardia de câncer secundário ao tratamento (leucemia, em especial) em casos de tratamento prolongado e doses elevadas de quimioterapia secundária (PARKER *et al.*, 2017; SAVAGE *et al.*, 2015).

Por fim, notamos que, dentre as pacientes com NTG de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6, 22,1% (56/253) de Londres, 8,7% (11/126) do Rio de Janeiro e 25% (13/52) de Boston receberam tratamento quimioterápico inicial com múltiplos agentes. Isto ocorreu, em grande parte, devido à experiência prévia que sugeria que um nível de hCG pré-tratamento > 400.000 UI/L (MCGRATH *et al.*, 2010) ou a presença de coriocarcinoma metastático (FRIJSTEIN *et al.*, 2020) indicava um risco muito alto de falha da quimioterapia com agente único.

Efetivamente, o presente estudo confirma e avança essas observações. Ainda que as pacientes tratadas inicialmente com quimioterapia contendo múltiplos agentes não tenham sido incluídas em nossa análise subsequente, não podemos excluir a possibilidade de que isso tenha, de alguma forma, aumentado artificialmente as taxas de resposta aos tratamentos com agente único nas demais pacientes com NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6. É improvável que as diferenças nas metodologias de mensuração de hCG utilizadas entre os Centros de Referência participantes desse estudo comprometam nossos achados, uma vez que a distribuição dos valores de hCG foram comparáveis entre os centros.

Era uma questão chave nesse estudo identificar quais as pacientes com NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 destinadas a apresentar resistência ao tratamento com quimioterapia com agente único e que seriam candidatas à poliquimioterapia na primeira linha. Publicações anteriores avaliando o índice de pulsatilidade da artéria uterina pré-tratamento (≤ 1), nível de hCG pré-tratamento > 400.000 UI/L, ou mesmo estudos genéticos de micro RNA tumoral não foram validados como preditores sensíveis e específicos para a ocorrência de resistência ao tratamento para NTG com quimioterapia com agente único

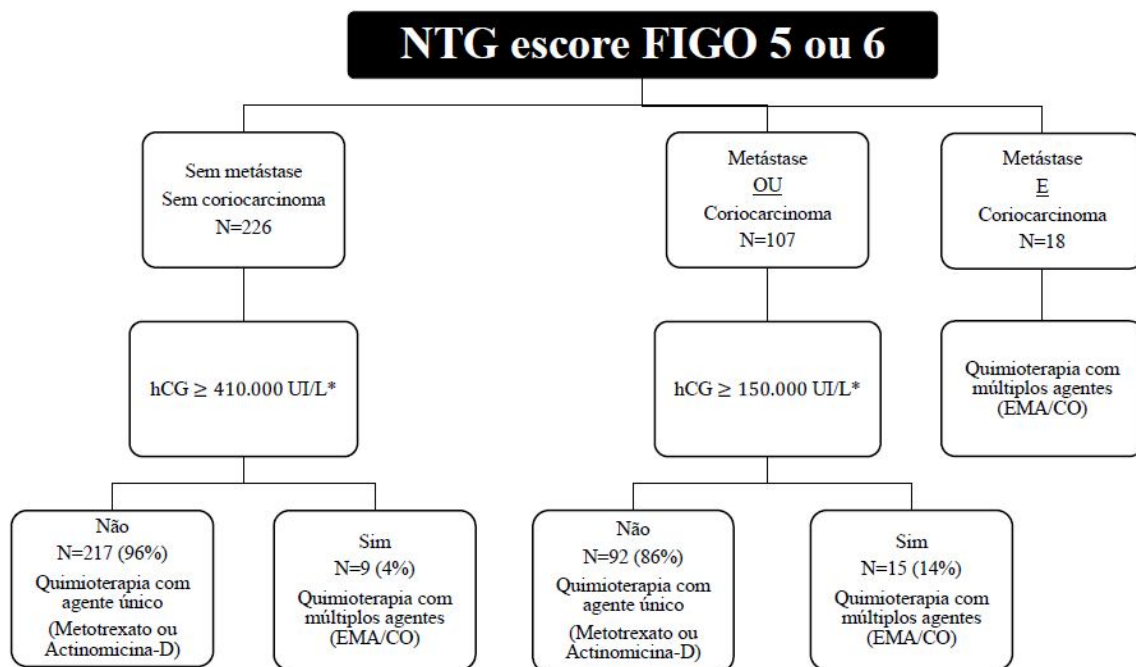
(MCGRATH *et al.*, 2010; SECKL *et al.*, 2013; PARKER *et al.*, 2017; ELIAS; BERKOWITZ; HOROWITZ, 2019b; BRAGA *et al.*, 2019).

Nossos dados mostram que níveis séricos de hCG pré-tratamento, diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, doença metastática e a associação de coriocarcinoma e metástases são fatores preditivos de resistência ao tratamento com agente único com metotrexato ou actinomicina-D usados na primeira ou sequencialmente na primeira e segunda linha de quimioterapia para tratamento de NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6.

Essas descobertas por si só não são surpreendentes. Contudo, demonstramos pela primeira vez a capacidade de estratificar pacientes com NTG escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 para receber quimioterapia inicial com EMA/CO por subgrupo clínico e bioquímico, consoante histopatologia de coriocarcinoma, doença metastática e nível de hCG pré-tratamento

Na Figura 9, apresentamos um algoritmo de decisão clínica com base em nossos achados.

Figura 9 - Algoritmo proposto para o tratamento de pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional de baixo risco e escore OMS/FIGO 5 ou 6



* Os números foram arredondados de 411.000 para 410.000 e 149.000 para 150.000 para facilitar a memorização e o uso clínico.

Fonte: Elaborada pela autora, 2021

Para casos de NTG sem doença metastática e sem histopatologia de coriocarcinoma, a monoquimioterapia é apropriada para >95% das pacientes e recomendamos considerar o tratamento com múltiplos agentes apenas se hCG pré-tratamento ≥ 410.000 UI/L.

Para casos de NTG com metástases ou histopatologia de coriocarcinoma, agente quimioterápico único ainda é apropriada para a maior parte das pacientes. Por outro lado, um hCG pré-tratamento ≥ 150.000 UI/L nesses casos está associado a cerca de 80% de chance de resistência a monoquimioterapia, tanto na primeira quanto na segunda linha, indicando que o tratamento primário com um regime contendo múltiplos agentes é mais apropriado.

E, por fim, todas as pacientes com doença metastática e histopatologia de coriocarcinoma devem ser tratadas com poliquimioterapia como primeira linha de tratamento.

As limitações do presente estudo incluem o viés inerente de sua natureza retrospectiva. Idealmente, nossos achados devem ser validados em um estudo prospectivo, de preferência randomizado; o qual, devido a raridade da doença, é inviável. Uma limitação adicional do estudo é que os oddsratios foram ajustados para muitas variáveis modificadoras clinicamente importantes (como idade, gravidez antecedente, tempo entre fim da gestação e o início da quimioterapia, valor de hCG pré-tratamento, ocorrência de doença metastática e diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma) com relações clínicas entre elas. Uma possível consequência disso é o risco de o modelo de regressão estar sobre-ajustado, podendo não refletir uma estimativa precisa do risco.

Durante o período do estudo (54 anos), houve mudanças no manejo clínico, incluindo técnicas radiológicas para detectar metástases e alterações nos testes de hCG, bem como a necessidade de reclassificar a NTG tratada antes de 2000, consoante os critérios da OMS/FIGO (FIGO, 2002). No entanto, nossa análise considerando apenas pacientes tratadas após o ano 2000 revelou resultados semelhantes, indicando que nossos pontos de corte para os níveis de hCG pré-tratamento propostos para a escolha de EMA/CO em pacientes do grupo 0 e 1 são relevantes para a prática atual.

Este estudo não foi projetado para comparar quimioterapia (seja agente único ou múltiplo) com histerectomia em pacientes com NTG score OMS/FIGO 5 ou 6. No entanto, entendemos que a histerectomia continua sendo uma opção para pacientes sem doença metastática que não desejam mais engravidar e desejam evitar a exposição à quimioterapia combinada.

A maioria das pacientes em nosso estudo foi submetida a esvaziamento uterino, com diagnóstico histopatológico de gestação molar, que, no monitoramento de hCG sérico subsequente, mostrou um hCG em platô ou em ascensão, indicando evolução maligna para

NTG. A repetição da biópsia para identificar a histopatologia da NTG é contraindicada nessas situações, devido ao risco de promover hemorragia cataclísmica e ameaçadora à vida. Portanto, é possível que algumas pacientes rotuladas como portadoras de mola hidatiforme, na verdade tivesse coriocarcinoma ou outras histopatologias. No entanto, nossos dados demonstram que podemos estratificar efetivamente as pacientes de uma forma clinicamente significativa com base no diagnóstico do mundo real do tratamento de pacientes com NTG, incluindo aquelas provenientes de gravidez de termo/pretermo, abortamentos ou mesmo gestação ectópica, todos sem histopatologia definida. Notavelmente, como a população do estudo é derivada de diferentes modelos de cuidados de saúde e países, permitindo-se agrupar diferentes perfis de pacientes com NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6, aventa-se que os resultados desse estudo sejam potencialmente aplicáveis internacionalmente.

9 CONCLUSÃO

É possível identificar pacientes com NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 com maior chance de quimiorresistência ao tratamento com agente único utilizando-se os achados clínicos amplamente disponíveis no acompanhamento de pacientes com NTG.

O nível de hCG pré-tratamento, a ocorrência de doença metastática e a histopatologia de coriocarcinoma são fatores prognósticos capazes de antever a resistência ao tratamento da NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 com quimioterapia contendo agente único.

A maioria das pacientes com NTG e escore de risco OMS/FIGO 5 ou 6 pode iniciar o tratamento com agente único, em especial o metotrexato, mas alternativamente a actinomicina-D, com a expectativa de que 60% alcançarão remissão com um desses quimioterápicos ou com o uso do outro sequencialmente.

A quimioterapia com múltiplos agentes na primeira linha de tratamento da NTG de baixo risco escore OMS/FIGO 5 ou 6 deve ser reservada apenas para as pacientes com doença metastática e sem histopatologia de coriocarcinoma, onde o nível de hCG pré-tratamento é ≥ 410.000 UI/L; para aquelas com doença metastática ou histopatologia de coriocarcinoma e nível de hCG pré-tratamento ≥ 150.000 UI/L e para todos os casos em que há diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma na presença de doença metastática. Esta abordagem estratificada de risco promete maximizar a taxa de resposta clínica inicial à quimioterapia, ao mesmo tempo que minimiza a exposição excessiva à toxicidade da quimioterapia combinada.

Finalmente, é importante destacar que por se tratar de um subgrupo raro de pacientes, cuja complexidade terapêutica foge à rotina, elas devem ser encaminhadas a um Centro de Referência em NTG sempre que possível para certificação especializada do diagnóstico e garantir tratamento adequado, assegurando as excepcionais taxas de cura que são próprias dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

- ABU-RUSTUM, N. R. *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **J Natl Compr Canc Netw.**, v.17, n.11, p.1374-1391, 2019.
- AGARWAL, R. *et al.* Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy:a retrospective cohort study. **Lancet**, v.379, p.130-135, 2012.
- AGHAJANIAN, C. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **J Clin Oncol.**, v.29, p.786-788, 2011.
- BAGSHAW, K. D. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. **Cancer**, v.38, p.1373-1385, 1976.
- BALACHANDRAN, K. *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. **Gynecol Oncol.**, v.155, p.8-12, 2019.
- BELFORT, P.; BRAGA, A. Recurrent gestational trophoblastic disease. **Rev. Bras. Ginecol Obstet.**, v.25, n.1, p.61-66, 2003.
- BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. **Gynecol Oncol.**, v.128, p.3-5, 2013.
- BISCARO, A.; BRAGA, A.; BERKOWITZ, R. S. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.37, n.1, p.42-51, 2015.
- BOLZE, P. A. *et al.* PD-L1 Expression in Premalignant and Malignant Trophoblasts from Gestational Trophoblastic Diseases Is Ubiquitous and Independent of Clinical Outcomes. **Int J Gynecol Cancer.**, v.27, n.3, p.554-561, 2017.
- BOLZE, P. A. *et al.* First- line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. **Gynecol Oncol.**, v.150, n.2, p.282-287, 2018.
- BRAGA, A. *et al.* Gravidez após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional. **Femina**, v.34, n.11, p.773-779, 2006.
- BRAGA, A. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. **Gynecol Oncol.**, v.112, n.3, p.568-571, 2009.
- BRAGA, A. *et al.* Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. **J Reprod Med.**, v.59, n.5-6, p.241-247, 2014.

BRAGA, A. *et al.* Brazilian Network for gestational trophoblastic disease study group. centralized coordination of decentralized assistance for patients with gestational trophoblastic disease in Brazil: a viable strategy for developing countries. **J Reprod Med.**, v.61, n.5-6, p.224-229, 2016a.

BRAGA, A. *et al.* Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6 months after uterine evacuation? **Gynecol Oncol.**, v.143, n.3, p.558-564, 2016b.

BRAGA, A. *et al.* Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? **Gynecol Oncol.**, v.148, n.2, p.239-246, 2018.

BRAGA, A. *et al.* Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. **World J Clin Oncol.**, v.10, p.28-37, 2019.

BRAGA, A. *et al.* Comparison of treatment for low-risk GTN with standard 8-day MTX/FA regimen versus modified MTX/FA regimen without chemotherapy on the weekend. **Gynecol Oncol.**; v.156, n.3, p.598-605, 2020.

BRAGA, A. *et al.* When less is more: regarding the use of chest X-ray instead of computed tomography in screening for pulmonary metastasis in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. **Br J Cancer.**, v.124, n.6, p.1033-1034, 2021a.

BRAGA, A. *et al.* Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia and chemoresistance/relapsed disease. **Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol.** v.S1521-6934, n.21, p.00012-2, 2021b.

CHAPMAN-DAVIS, E. *et al.* Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. **Gynecol Oncol.**, v.125, p.572-575, 2012.

DANTAS, P. R. *et al.* Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. **J Reprod Med.**, v.57, n.7-8, p.305-309, 2012.

DANTAS, P. R. S. *et al.* Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? **Gynecol Oncol.**, v.147, n.2, p.364-370, 2017.

DEKEISTER, K. *et al.* Validation of an online tool for early prediction of the failure-risk in gestational trophoblastic neoplasia patients treated with methotrexate. **Cancer Chemother Pharmacol.**, v.86, p.15-24, 2020.

EFRON, B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. **The annals of Statistics**, v.7, n.1, p.1-26, 1979.

EL-HELW, L. M. *et al.* Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecol Oncol.**, v.113, p.306-311, 2009.

- EL-HELW, L.; HANCOCK, B.W. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. **Lancet Oncol.**, v.8, n.8, p.715-724, 2007.
- ELIAS, K. M.; BERKOWITZ, R. S.; HOROWITZ, N. S. State-of-the-art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and post molar gestational trophoblastic neoplasia. **J Natl Compr Canc Netw.**, v.17, p.1396-1401, 2019a.
- ELIAS, K. M.; BERKOWITZ, R. S.; HOROWITZ, N. S. Continued hCG surveillance following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: When is enough enough? **Gynecol. Oncol.**, v.155, n.1, p.1-2, 2019b.
- EYSBOUTS, Y. K.; OTTEVANGER, P. B.; MASSUGER, L. F. A. G., et al. Can the FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset. **Ann Oncol.**, v.28, p.1856-1861, 2017.
- FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE ET D'OBSTÉTRIQUE ONCOLOGY COMMITTEE. FIGO. Staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.77, p.285-287, 2002.
- FREITAS, F. *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. **Gynecol Oncol.**, v.158, p.452-459, 2020.
- FRIJSTEIN, M. M. *et al.* Lung metastases in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study. **BJOG.**, v.127, p.389-395, 2020.
- GARCIA, M. T.; LIN, L. H.; FUSHIDA, K., et al. Pregnancy outcomes after chemotherapy for trophoblastic neoplasia. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 62, n. 9, p. 837-842, 2016.
- GILLESPIE, A. M.; KUMAR, S.; HANCOCK, B. W. Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy. **Br J Cancer.**, v.82, n.8, p. 1393-1395, 2000.
- GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. **Hematol Oncol Clin N Am.**, v.26, p.111-131, 2012.
- GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S.; HOROWITZ, N. S. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Expert Rev Anticancer Ther.**, n.15, p.1293-1304, 2015.
- GROWDON, W. B. *et al.* Low-risk gestational trophoblastic neoplasia and methotrexate resistance: predictors of response to treatment with actinomycin D and need for combination chemotherapy. **J Reprod Med.**, v.55, n.7-8, p.279-284, 2010.
- HEMIDA, R. *et al.* Second Uterine Curettage and the Number of Chemotherapy Courses in Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Randomized Controlled Trial. **Obstet Gynecol.**, v.133, n.5, p.1024-1031, 2019.
- HERTZ, R.; LI, M. C.; SPENCER D. B. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v.93, p.361-366, 1956.

HOEKSTRA, A. V., *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia: Treatment outcomes. **Obstet Gynecol.**, v.112, n.2, p.251-258, 2008.

KIM, S. J. *et al.* Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT--25 years experiences of KRI-TRD. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.60, p.S85-96, 1998.

KOHORN, E. I. *et al.* Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. **Int J Gynecol Cancer.**, v.10, n.1, p.84-88, 2000.

LAWRIE, T. A. *et al.* First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Cochrane Database Syst Rev.**, n.6, p.1-54, 2016.

LERTKHACHONSUK, A. A. *et al.* Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. **Int J Gynecol Cancer.**, v.19, n.5, p.985-988, 2009.

LIMA, L. L. A. *et al.* The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. **Rev Col Bras Cir.**, v.44, n.1, p.94-101, 2017.

LOK, C. *et al.* on behalf of the Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. **Eur J Cancer.**, v.130, p.228-240, 2020.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **Am J Obstet Gynecol.**, v.203, n.6, p.531-539, 2010.

LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.204, n.1, p.11-18, 2011.

LURAIN, J. R.; SCHINK, J. C. Immunotherapy versus chemotherapy for methotrexate-resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **J Clin Oncol.**, v.38, n.36, p.4349-4350, 2020.

LYBOL, C. *et al.* Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecol Oncol.**, v.125, p.576-579, 2012.

MAESTA, I.; BRAGA, A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.34, n.4, p.143-146, 2012.

MAESTA, I. *et al.* Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. **Gynecol Oncol.**, v.148, n.1, p.161-167, 2018.

MAESTA, I. *et al.* Effectiveness and toxicity of second line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecol Oncol.**, v.157, p.362-368, 2020a.

MAESTA, I. *et al.* Outcomes in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia in trophoblastic disease centers in South America. **Int J Gynecol Cancer.**, v.30, n.9, p.1366-1371, 2020b.

MANGILI, G. *et al.* Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management. **Int J Gynecol Cancer.**, v.24, p.S109-S116, 2014.

MAO, Y.; *et al.* Relapsed or refractory gestational neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. **Int J Gynaecol Obstet.**, v.98, n.1, p.44-47, 2007.

MAY, T.; GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. **Chemotherapy Res Pract.**, v.201, p.1-12, 2011.

MCGRATH, S. *et al.* The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU/L. **Br J Cancer.**, v.102, p.810-814, 2010.

MCNEISH, I. A. *et al.* Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. **J Clin Oncol.**, v.20, p.1838-1844, 2002.

MORA, P. A. R. *et al.* Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? **Gynecol Oncol.**, v.153, n.2, p.277-285, 2019.

MUTCH, D. G. *et al.* Recurrent gestational trophoblastic disease: experience of the southeastern regional trophoblastic disease center. **Cancer**, v.66, p.978-982, 1990.

NEWLANDS, E.S. *et al.* Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. **Br J Obstet Gynaecol.**, v.98, n.6, p.550-557, 1991.

NGAN, H. Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. **Int J Gynecol Cancer.**, v.14, n.2, p.202-205, 2004.

NGAN, H. Y. S. *et al.* Relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a 20 year experience. **J Reprod Med.**, v.51, p.829-834, 2006.

NGAN, H. Y. *et al.* Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. **Int Gynaecol Obstet.**, v.143, p.79-85, 2018.

NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Current Opinion in Oncology**, v.19, p.486-491, 2007.

- NGU, S.F.; CHAN, K.K.L. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. **Curr Obstet Gynecol Rep.**, v.3, n.1, p.84-90, 2014.
- OSBORNE, R.; DODGE, J. Gestational trophoblastic neoplasia. **Obst Gynecol Clin N Am.**, v.39, n.2, p.195-212, 2012.
- OSBORNE, R. J. *et al.* Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. **J Clin Oncol.**, v.29, p.825-831, 2011.
- OSBORNE, R. J. *et al.* Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. **Obstet Gynecol.**, v.128, n.3, p.535-542, 2016.
- PARKER, V. L. *et al.* Classification systems in gestational trophoblastic neoplasia - Sentiment or evidenced based? **Cancer Treat Rev.**, v.56, p.47-57, 2017.
- PEZESHKI, M. *et al.* The Role of Repeat Uterine Evacuation in the Management of Persistent Gestational Trophoblastic Disease. **Gynecol Oncol.**, v.95, n.3, p.423-429, 2004.
- POWLES, T. *et al.* A comparison of patientes with relapsed and chemorefractory gestational trophoblastic neoplasia. **Br J Cancer.**, v.96, n.5, p.732-737, 2007.
- PROUVOT, C. *et al.* Efficacy and safety of second-line 5-day Dactinomycin in case of Methotrexate failure for gestational trophoblastic neoplasia. **Int J Gynecol Cancer.**, v.28, p.1038-1044, 2018.
- SAVAGE, P. *et al.* Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. **J Clin Oncol.**, v.33, n.5, p.472-478, 2015.
- SCHINK, J. C. *et al.* An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. **Gynecol Oncol.**, v.158, n.2, p.354-360, 2020.
- SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, v.376, n. 9742, p.717-729, 2010.
- SECKL, M. J. *et al.* Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, v.24, n.6, p.39-50, 2013.
- SITA-LUMSDEN, A. *et al.* Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. **British J Cancer**, v.107, n.11, p.1810-1814, 2012.
- SITA-LUMSDEN, A. *et al.* Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5-6. **BJOG**, v.120, p.1012-1015, 2013.
- SOPER, J. T. *et al.* Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. **Obstet. Gynecol.**, v.84, p.969-973, 1994.

SOPER, J. T. Gestational Trophoblastic Disease: Current evaluation and management. **Obstet Gynecol.**, v.137, n.2, p.355-370, 2021.

TAYLOR, F. *et al.* The outcome of patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single-agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. **Eur J Cancer.**, v.49, p.3184-3190, 2013.

UBERTI, E. M. *et al.* Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, p.37, n.6, p.258-265, 2015.

VAN TROMMEL, N. E. *et al.* The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. **Gynecol Oncol**, v.99, n.1, p.6-13, 2005.

WINTER, M. C. *et al.* Risk adapted single-agent dactinomycin or carboplatin for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Gynecol Oncol.**, v.143, n.3, p.565-570, 2016.

WINTER, M. C. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.**, S1521-6934, p.1-14, 2021.

YARANDI, F. *et al.* Five-day intravascular methotrexate versus biweekly actinomycin-D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical randomized trial. **Int J Gynecol Cancer.**, n.26, p.971–976, 2016.

YOU, B. *et al.* Avelumab in Patients with Gestational Trophoblastic Tumors with Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. **J Clin Oncol.**,v.38, n.27, p.3129-3137, 2020.

Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study



Antonio Braga^a, Gabriela Paiva^a, Ehsan Ghorani^a, Fernanda Freitas, Luis Guillermo Coca Velarde, Baljeet Kaur, Nick Unsworth, Jingky Lozano-Kuehne, Ana Paula Vieira dos Santos Esteves, Jorge Rezende Filho, Joffre Amim Jr, Xianne Aguiar, Naveed Sarwar, Kevin M Elias, Neil S Horowitz, Ross S Berkowitz¹, Michael J Seckl¹

Summary

Background Patients with gestational trophoblastic neoplasia who have an International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) risk score of 5 or 6 usually receive non-toxic single-agent chemotherapy as a first-line treatment. Previous studies suggest that only a third of patients have complete remission, with the remaining patients requiring toxic multiagent chemotherapy to attain remission. As stratification factors are unknown, some centres offer multiagent therapy upfront, resulting in overtreatment of many patients. We aimed to identify predictive factors for resistance to single-agent therapy to inform clinicians on which patients presenting with a FIGO score of 5 or 6 are likely to benefit from upfront multiagent chemotherapy.

Methods We did a multicentre, retrospective, cohort study of patients with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO score of 5 or 6, who received treatment at three gestational trophoblastic neoplasia reference centres in the UK, Brazil, and the USA between Jan 1, 1964, and Dec 31, 2018. All patients who had been followed up for at least 12 months after remission were included. Patients were excluded if they had received a non-standard single-agent treatment (eg, etoposide); had been given a previously established first-line multiagent chemotherapy regimen; or had incomplete data for our analyses. Patient data were retrieved from medical records. The primary outcome was the incidence of chemoresistance after first-line or second-line single-agent chemotherapy. Variables associated with chemoresistance to single-agent therapies were identified by logistic regression analysis. In patient subgroups defined by chorionicarcoma histology and metastatic disease status, we did bootstrap modelling to define thresholds of pretreatment human chorionic gonadotropin concentrations and identify groups of patients with a greater than 80% risk (ie, a positive predictive value [PPV] of 0·8) of resistance to single-agent chemotherapy.

Findings Of 5025 patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia, we identified 431 patients with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6. All patients were followed up for a minimum of 2 years. 141 (40%) of 351 patients developed resistance to single-agent treatments and required multiagent chemotherapy to achieve remission. Univariable and multivariable logistic regression revealed metastatic disease status (multivariable logistic regression analysis, odds ratio [OR] 1·9 [95% CI 1·1–3·2], $p=0\cdot018$), chorionicarcoma histology (3·7 [1·9–7·4], $p=0\cdot0002$), and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration (2·8 [1·9–4·1], $p<0\cdot0001$) as significant predictors of resistance to single-agent therapies. In patients with no metastatic disease and without chorionicarcoma, a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 411000 IU/L or higher yielded a PPV of 0·8, whereas in patients with either metastases or chorionicarcoma, a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 149000 IU/L or higher yielded the same PPV for resistance to single-agent therapy.

Interpretation Approximately 60% of women with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6 achieve remission with single-agent therapy; almost all remaining patients have complete remission with subsequent multiagent chemotherapy. Primary multiagent chemotherapy should only be given to patients with metastatic disease and chorionicarcoma, regardless of pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, or to those defined by our new predictors.

Funding None.

Copyright © 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Gestational trophoblastic neoplasia is a rare cancer arising from the placenta that affects around 20000 women per year globally. Early diagnosis is important, as it is associated with long-term survival rates greater than 99%.^{1,2}

Several forms of gestational trophoblastic neoplasia exist, including invasive mole, chorionicarcoma, and the rare placental-site trophoblastic (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumours (ETT). Most (ie, 50–80%) patients present with the premalignant hydatidiform mole, and a

Lancet Oncol 2021

Published Online
June 25, 2021
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00262-X)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00327-2)

For the Portuguese translation of the abstract see Online for appendix 1

*Joint first authors

†Joint senior authors

Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Centre, Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Hospital of Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil (A Braga MD, G Paiva MD, F Freitas MD, A P V dos Santos Esteves PhD, Prof J Rezende Filho MD, J Amim Jr MD); Postgraduate Programme in Perinatal Health, Faculty of Medicine, Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro, Brazil (A Braga, G Paiva, F Freitas, A P V S Esteves, Prof J Rezende Filho, J Amim Jr); Postgraduate Programme in Medical Sciences, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil (A Braga, L G C Velarde PhD); Young Leadership Physicians Programme, National Academy of Medicine, Rio de Janeiro, Brazil (A Braga); Trophoblastic Tumour Screening and Treatment Centre, Charing Cross Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK (E Ghorani MD, B Kaur FRCPATH, N Unsworth MSc, J Lozano-Kuehne PhD, X Aguiar BSc, N Sarwar MD, Prof M J Seckl FMedSci); Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Division of Gynecologic Oncology,

Articles

New England Trophoblastic Disease Centre, Brigham and Women's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA (K M Elias MD, N S Horowitz MD, Prof R S Berkowitz MD)
Correspondence to: Prof Michael J Seckl, Trophoblastic Tumour Screening and Treatment Centre, Charing Cross Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London W2 1NY, UK
m.seckl@imperial.ac.uk

Research in context

Evidence before this study

We searched MEDLINE, PubMed, and Embase databases on Oct 31, 2020, using the following medical subject headings "gestational trophoblastic neoplasia" AND "low-risk" OR "choriocarcinoma" OR "metastatic disease". We searched for cohort studies or case series investigating the treatment of patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (ie, those with an International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO] risk score of 0–6). Studies published in English were included in the review if they had more than ten patients; contained information on low-risk gestational trophoblastic neoplasia treatment; and had been published between Jan 1, 2000 (when scoring of disease risk according to FIGO criteria was universally adopted), and Oct 31, 2020. We found ten studies investigating treatment of patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia should preferably be treated with single-agent chemotherapy, as almost all patients eventually have complete remission. However, only a third of those presenting with a FIGO risk score of 5 or 6 enter remission following treatment with non-toxic, first-line, single-agent treatments; the remaining patients receive first-line or second-line multiagent chemotherapy. Consequently, some investigators recommend that all women with a FIGO risk score of 5 or 6 receive first-line multiagent therapy, which is considerably more toxic than single-agent therapy.

Added value of this study

In the world's largest cohort of patients with gestational trophoblastic neoplasia who have a FIGO score of 5 or 6, we identified several risk factors as independent predictors of resistance to single-agent treatments, including the presence or absence of metastases or choriocarcinoma. Crucially, our analysis revealed specific human chorionic gonadotropin concentration cutoff values that can be used to improve the accuracy of selecting patients with a FIGO risk score of 5 or 6 for multiagent, as opposed to single-agent, first-line and second-line therapy.

Implications of all the available evidence

Based on the results of our study, multiagent chemotherapy should only be given to patients with gestational trophoblastic neoplasia who present with a FIGO score of 5 or 6 if they have no metastases or choriocarcinoma and a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 411 000 IU/L or higher, metastases or histopathologically confirmed choriocarcinoma and a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 149 000 IU/L or higher, or if they have metastatic choriocarcinoma. Importantly, almost 60% of the remaining patients will enter remission with one or two sequential single-agent treatments, and almost all patients who develop resistance will have complete remission. Our results could help stop some international centres from automatically treating all patients with a FIGO score of 5 or 6 with multiagent chemotherapy.

plateau or increase in the concentration of human chorionic gonadotropin pregnancy hormone after surgical evacuation¹⁷ is a sensitive indicator of malignant change to gestational trophoblastic neoplasia.

Fortunately, post-molar gestational trophoblastic neoplasia and choriocarcinoma arising from any other type of pregnancy (ie, abortion, ectopic pregnancy, term, or preterm) are highly sensitive to either single-agent or more toxic multiagent chemotherapy.^{18–20} To decide between single-agent and multiagent therapies, several prognostic scoring systems have been developed.^{18–19} These scoring systems were eventually consolidated into the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) scoring system.¹⁸ Patients with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 6 or less are considered to have a low-risk of developing resistance to single-agent chemotherapy, which is less toxic than multiagent chemotherapy. These individuals are usually given either methotrexate plus folinic acid or dactinomycin. Patients with chemoresistance to one single-agent regimen are often switched to the other regimen before they are offered multiagent chemotherapy.^{21,18} By contrast, patients with a FIGO risk score of 7 or higher are considered to have a high risk of resistance to single-agent chemotherapy, and therefore receive multiagent chemotherapy from the outset.¹⁸

The proportion of patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia who attain clinical remission with single-agent chemotherapy varies considerably. For instance, the proportion of patients who have complete remission after single-agent chemotherapy is greater than 90% in individuals with a FIGO risk score of 0 or 1 compared with around only 33% of patients with a FIGO risk score of 5 or 6.¹⁵ The proportion of patients with a FIGO risk score of 5 or 6 who have complete remission has served as a rationale for some investigators to advocate using multiagent chemotherapy in these patients from the outset.¹⁷ However, as virtually all patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia are long-term survivors,³ others have suggested that it would be better to elucidate existing or new factors that could refine the FIGO scoring system.^{16–20} This refinement would enable better identification of most patients with a FIGO risk score of 5 or 6 who are unlikely to respond to methotrexate plus folinic acid, dactinomycin, or both regimens, and avoid treating the one-third of patients who are sensitive to single-agent treatment with more toxic multiagent chemotherapy.

Various strategies for choosing between single-agent and multiagent therapy in patients with a FIGO risk score of 5 or 6 have been proposed, including increased tumour vascularity, as assessed by doppler ultrasound,²¹ an

absolute pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of more than 400000 IU/L,²¹ and the presence of metastases in patients with choriocarcinoma.²² Following initiation of single-agent chemotherapy, the rate of human chorionic gonadotropin decline during the first few weeks has also been suggested as an early marker of single-agent therapy failure.²³ These studies have been done in single centres, often with low patient numbers, and, consequently, none of the recommended approaches have been broadly adopted by the clinical community. A new, larger evaluation is needed to help identify factors that could improve categorisation of patients with a FIGO risk score of 5 or 6 into groups of single-agent versus multiagent chemotherapy responders.

In this report, we present the results of an international collaborative study of the largest global dataset of patients with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6. We did an in-depth investigation to identify predictors of resistance to single-agent chemotherapies with the aim of improving the robustness of the criteria used to select patients for single-agent or multiagent chemotherapy. We suggest new parameters to select which patients with a FIGO risk score of 5 or 6 are most likely to respond to treatment with primary single-agent as opposed to multiagent chemotherapy.

Methods

Study design and participants

We did a multicentre, retrospective, cohort study of patients with gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6, who received treatment between Jan 1, 1964, and Dec 31, 2018, at three gestational trophoblastic neoplasia reference centres: Charing Cross Trophoblastic Disease Centre (Charing Cross Hospital, Imperial College of London, London, UK); Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Centre (Maternity School of Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro, Brazil); and the New England Trophoblastic Disease Centre (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA). These are three of the largest gestational trophoblastic neoplasia reference centres in the world (appendix 2 p 1).

All patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia, presenting with a FIGO risk score of 5 or 6, who were followed up for at least 12 months after remission were included, hence the inclusion of patients up to Dec 31, 2018. Patients were excluded if they had received a non-standard single-agent treatment, such as etoposide; had been given a previously established first-line multiagent chemotherapy regimen before etoposide and methotrexate plus folinic acid rescue and dactinomycin, alternating with cyclophosphamide and vincristine (EMA/CO); had a histopathological diagnosis of ETT or PSTT; or had incomplete data for our analyses. This study was approved by the Maternity School of Rio de Janeiro Federal University Review Board and by the Brigham and Women's Hospital Review Board. This study was also

approved as a National Health Service (NHS) service evaluation and improvement exercise by Imperial College NHS Healthcare Trust, with all patient data deidentified. Considering the retrospective collection of data from anonymised patient records, the study was exempted by local ethics committees from the need to obtain written informed consent from patients (appendix 2 p 1).

Procedures

The FIGO scoring system¹⁴ (appendix 2 p 4) was retrospectively applied to all patients given single-agent chemotherapy before 2000, to correctly identify those with a risk score of 5 or 6 for inclusion in this study. Since 2012, patients with an elevated but declining human chorionic gonadotropin concentration at 6 months after uterine evacuation were considered not to have post-molar gestational trophoblastic neoplasia in the absence of other features, as described previously.²⁵

Patients were staged according to FIGO 2000 gestational trophoblastic neoplasia anatomical staging criteria. Patients included in this study underwent a centralised histopathological review when pathology samples were available, and only samples obtained before first-line treatment was started were analysed. Depending on when patients had been diagnosed and evaluated, arteriography, ultrasonography, chest radiography, chest CT, or head imaging were used for staging of the disease. During the 1960s, uterine or pelvic lesions were assessed by arteriography, and from the 1970s to currently, uterine disease was evaluated by ultrasonography. Chest radiography was the primary mode of detecting lung metastases from 1960 onwards, but chest CT imaging became routinely available in the 1970s for patients in whom the chest radiography yielded equivocal results. Only lesions greater than 1 cm in diameter²⁶ on chest radiography or CT scan were counted. Head imaging was introduced in the 1970s for patients with lung metastases and comprised of a contrast-enhanced CT scan in the 1970s and MRI from the 1980s to currently. Serum human chorionic gonadotropin was measured by radioimmunoassay with a rabbit polyclonal antibody or with a sandwich chemiluminescence immunoassay method, both with the reference value for normal serum of less than 5 IU/L.

In patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia, the treatment of choice was an 8-day methotrexate plus folinic acid regimen. In patients with methotrexate chemoresistance, the preferred regimen was either dactinomycin or a multiagent chemotherapy regimen. EMA/CO has been the most commonly used multiagent chemotherapy regimen over the past 30 years. Before 1990, most patients with a FIGO risk score of 5 or 6 were given a multiagent chemotherapy regimen as part of the Bagshawe middle-risk group,¹¹ which is why few patients received methotrexate plus folinic acid between 1964 and 1990.

See Online for appendix 2

After human chorionic gonadotropin normalisation, most patients received consolidation chemotherapy, which has been standardised to three cycles since 2012.²⁶ Post-treatment monitoring of human chorionic gonadotropin concentrations in serum, urine, or both varied from once every 2 weeks to monthly during the first 12 months and with decreasing frequency thereafter, according to local centre preferences.^{13,27}

The following clinical, biochemical, and pathological variables were retrieved from medical records: age, gravidity, parity, pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, histopathological diagnosis of choriocarcinoma, antecedent pregnancy, FIGO stage, sites of metastases, and FIGO risk score.

Regarding the treatment outcomes, the following variables were studied: time between the end of antecedent pregnancy and the beginning of chemotherapy, chemotherapy regimen used (single-agent or multiagent) and number of cycles needed to reach remission, occurrence of chemoresistance, need for surgery due to chemoresistance, time to remission, and occurrence of relapse or death.

Remission was defined as normalisation of human chorionic gonadotropin concentrations (to <5 IU/L), measured at least weekly for 4 weeks. Chemoresistance was considered only after 1–2 cycles of chemotherapy when at least three human chorionic gonadotropin values indicated a plateau (with each reading varying by no more than 10%) or when at least two human chorionic gonadotropin values, measured over at least 2 weeks, showed an increase. Relapse was diagnosed when, after remission, human chorionic gonadotropin concentrations increased, with or without the appearance of metastases and in the absence of a new pregnancy.

Outcomes

The primary outcome was the incidence of chemoresistance after first-line or second-line single-agent chemotherapy. Secondary outcomes were time to remission and the occurrence of relapse or death due to gestational trophoblastic neoplasia.

Statistical analysis

No sample size calculation was done for this cohort study; all eligible patients who completed follow-up were included in the analysis.

Factors associated with chemoresistance in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6, who were given single-agent chemotherapy were initially identified by use of univariate tests for association of categorical variables (χ^2 test or Fisher's exact test), and Student's *t* test for continuous variables. Statistical significance was set at a two-tailed *p* value of less than 0.05.

Univariate logistic regression models were constructed by use of the *glm* function of the statistics package (R version 3.4.3) to analyse the association between

variables of interest and risk of resistance. We generated nested multivariable models including variables with a significant and non-significant association with single-agent resistance. These models were compared by evaluation of the Akaike information criterion, use of likelihood ratio tests, and use of cross-validation to generate an optimal predictive model. Multicollinearity was tested by evaluation of the variance inflation factor (with *car* package in R; appendix 2 p 3).

The association between pretreatment human chorionic gonadotropin concentration and positive predictive value (PPV) within risk subgroups, predefined according to choriocarcinoma and metastatic disease status, was assessed by bootstrap modelling. The bootstrap method enabled us to calculate the human chorionic gonadotropin concentration values at PPV thresholds of interest with 80% CIs by resampling from a single dataset. Patients were selected at random with replacement from the original dataset to create 10 000 resampled datasets of the same sample size as the original. The median pretreatment human chorionic gonadotropin concentration and 80% CIs were then calculated at PPV values of interest.

This procedure enabled us to determine human chorionic gonadotropin concentration thresholds and associated 80% CIs above which patients should be offered first-line multiagent chemotherapy, according to a prespecified PPV cutoff of 0.8. We considered human chorionic gonadotropin concentrations corresponding to a PPV for resistance of at least 0.8 (ie, of 100 patients with a value above a specific concentration, 80 would be expected to be resistant to one or two sequential single-agent treatments) as a threshold to define an unacceptably high risk of resistance to single-agent chemotherapy, and we predefined the upper bound of the 80% CI at this PPV as a cutoff, above which multiagent chemotherapy should be given. To test the utility of the proposed hCG thresholds among contemporary patients, we evaluated their performance in patients treated since the year 2000, when the updated FIGO risk classification was introduced. We additionally explored human chorionic gonadotropin concentration thresholds at a range of PPV cutoffs in a post-hoc analysis to help guide patients and clinicians in shared decision making around the optimal choice of first-line therapy depending on individual factors.

Role of the funding source

There was no funding source for this study.

Results

Between Jan 1, 1964, and Dec 31, 2018, 5025 patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia were diagnosed and treated, of whom 506 had a FIGO risk score of 5 or 6 (figure 1). Of these patients, 75 (15%) were subsequently excluded. As such, 431 patients with a FIGO risk score of 5 or 6 were included for analysis in this study. The clinical and therapeutic characteristics of these patients are shown in table 1. Baseline characteristics

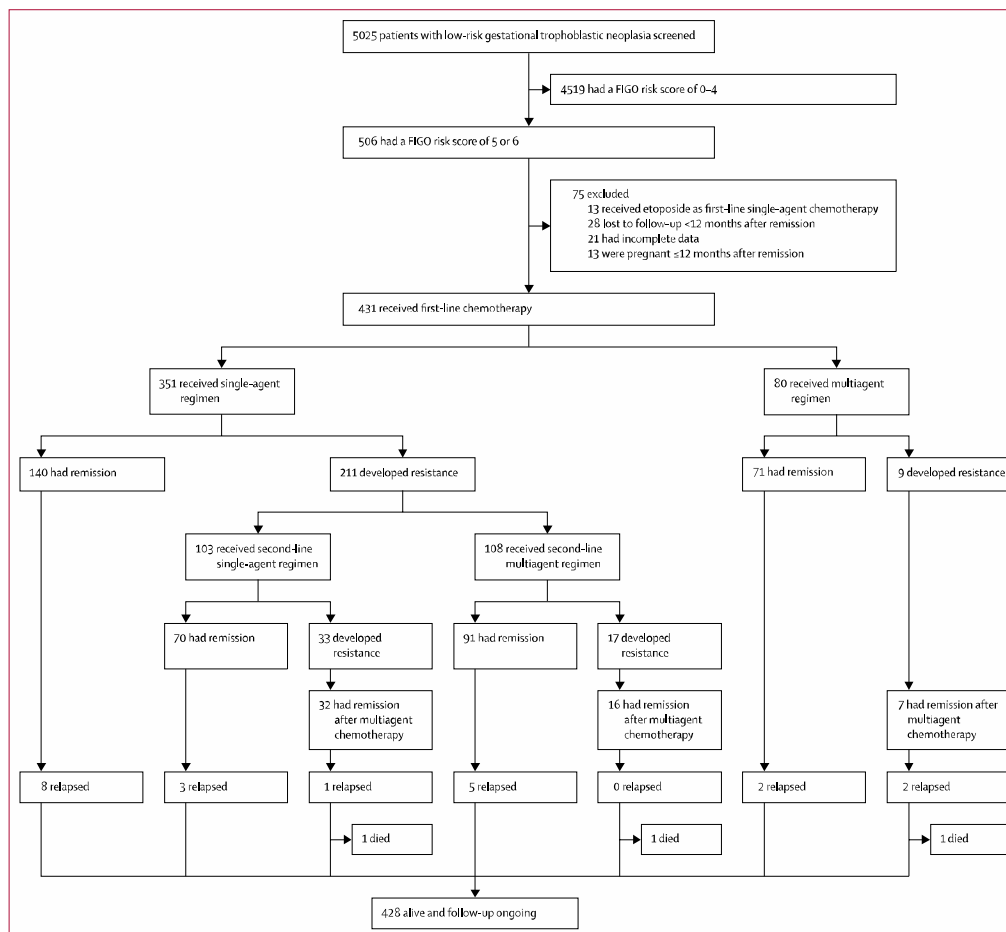


Figure 1: Flow diagram summarising the derivation and outcomes of the study population
FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics.

were similar across reference centres for important variables, including age, pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, resistance to first-line chemotherapy, need for surgery after chemoresistance, and incidence of relapse or death (appendix 2 p 5). The duration of human chorionic gonadotropin follow-up after completion of treatment varied between the three centres, as previously described.^{3,3,27} However, all patients included in this study had a minimum of 2 years

follow-up, which is known to be when nearly all relapses will have occurred.²⁷ Median time to remission was 18 weeks (IQR 14–22). 21 (5%) patients had a relapse due to gestational trophoblastic neoplasia and three (1%) died because of gestational trophoblastic neoplasia.

351 (81%) patients received a first-line single-agent regimen, 103 (29%) of whom developed resistance and were then given a second single-agent regimen (figure 1). Most patients (259 [74%] of 351) were treated from the year

Patients (n=431)	
Age, years	31 (26–40)
Gravidity	2 (1–3)
Parity	1 (0–2)
Pretreatment hCG concentration, IU/L	65 035 (18 255–359 335)
<10 000	77 (18%)
10 000–99 999	169 (39%)
≥100 000	185 (43%)
Histopathology of choriocarcinoma	72 (17%)
Molar origin of gestational trophoblastic neoplasia	365 (85%)
Non-molar origin of gestational trophoblastic neoplasia	66 (15%)
Abortion	30 (7%)
Ectopic pregnancy	3 (1%)
Term or preterm	33 (7%)
Stage	
I	309 (72%)
II	15 (3%)
III	107 (25%)
Metastatic disease at presentation	122 (28%)
Choriocarcinoma with metastases	33 (7%)
Site of metastases at presentation	
Lung	107 (25%)
Vagina	15 (3%)
Time between the end of pregnancy and beginning of chemotherapy, months	1 (1–2)
FIGO risk score	
5	235 (55%)
6	196 (45%)
Single-agent first-line treatment regimen	351 (81%)
Number of cycles	6 (3–8)
Multiaгент first-line treatment regimen	80 (19%)
Number of cycles	8 (5–9)
Resistance to first-line chemotherapy	220 (51%)
Surgery after chemoresistance	51 (12%)
Total abdominal hysterectomy	34 (8%)
Lung lobectomy	9 (2%)
Other	8 (2%)
Time to remission, weeks	18 (14–22)
Relapse	21 (5%)
Death	3 (1%)
Data are median (IQR) or n (%). FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics. hCG=Human chorionic gonadotropin.	
Table 1: Clinical and therapeutic characteristics of patients with low-risk, FIGO stage 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia	

2000 onwards, and 329 (94%) patients, who were treated from 1990 onwards, had access to modern imaging techniques (ie, CT and MRI). The clinical features of the 351 patients who received a first-line single-agent regimen according to treatment outcome are shown in appendix 2 (p 6). 141 (40%) of 351 patients developed resistance to single-agent treatments, used once or twice in a sequential manner, and required multiagent chemotherapy to

achieve remission. Consequently, 210 (60%) of 351 patients had remission with one or two sequential single-agent therapies. Compared with those who had remission, those with chemoresistance had higher pretreatment human chorionic gonadotropin concentrations ($p<0.0001$), more frequent histopathology of choriocarcinoma ($p=0.0007$), and a higher prevalence of metastatic choriocarcinoma ($p=0.0022$; appendix 2 p 6).

To identify variables associated with chemoresistance, we initially used univariable logistic regression analysis. Metastatic disease status (odds ratio [OR] 1.6 [95% CI 1.0–2.6], $p=0.044$), choriocarcinoma histology (3.0 [1.6–5.6], $p=0.0006$), and a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of more than 100 000 IU/L (3.8 [2.0–7.5], $p<0.0001$) were identified as significant predictors of resistance to single-agent chemotherapy; all other variables (age, time to antecedent pregnancy, antecedent pregnancy, tumour stage, and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 100 000 IU/L or less) were not found to be significant predictors (figure 2A). Notably, as a continuous variable, pretreatment human chorionic gonadotropin concentration was also significantly associated with risk of resistance (2.4 [1.7–3.4], $p<0.0001$). Consistent with these results, nested multivariable logistic regression models also identified metastatic disease status (1.9 [1.1–3.2], $p=0.018$), choriocarcinoma histology (3.7 [1.9–7.4], $p=0.0002$), and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration (2.8 [1.9–4.1], $p<0.0001$) as significant predictors of resistance to single-agent chemotherapy (figure 2B). These three factors were independently significantly associated with risk of chemoresistance (figure 2B). Multicollinearity was not present between these variables (variance inflation factor <1.1 ; appendix 2 p 7).

The finding that metastatic disease status and choriocarcinoma histology were independently associated with risk of resistance to single-agent chemotherapy suggests that patients can be stratified on the basis of these variables. The notion that the effect of pretreatment human chorionic gonadotropin concentration on risk of resistance varies according to choriocarcinoma histology and metastatic disease status was supported by a significant interaction between these terms and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration (appendix 2 p 2).

To improve our ability to develop a new risk classification system, we divided patients into the following four clinical subgroups based on choriocarcinoma histology and metastatic disease status: (1) no choriocarcinoma and no metastatic disease; (2) choriocarcinoma but no metastatic disease; (3) no choriocarcinoma but with metastatic disease; and (4) choriocarcinoma with metastatic disease. Visualisation of the association between pretreatment human chorionic gonadotropin concentration and risk of resistance predicted by the multivariable model revealed substantial differences in the relationship between

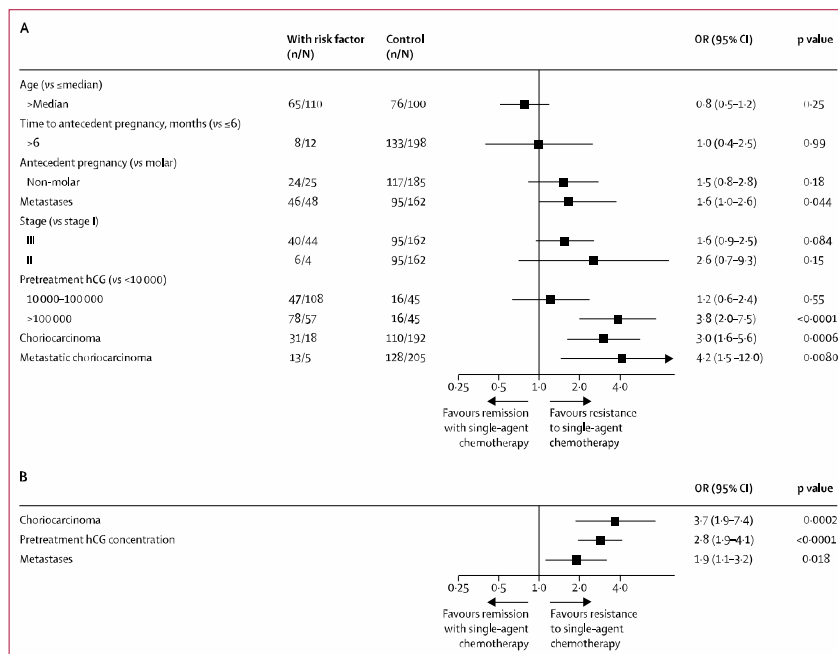


Figure 2: Predictors of resistance to single-agent therapy
 Forest plots show univariable analysis (A) and multivariable analysis (B) of factors contributing to risk of single-agent chemotherapy failure. OR=odds ratio. hCG=human chorionic gonadotropin.

pretreatment human chorionic gonadotropin concentration and risk of resistance among the four groups, consistent with the described interaction between this variable, metastatic disease status, and choriocarcinoma histology (appendix 2 p 8).

Based on these findings, we next modelled the association between human chorionic gonadotropin concentration and risk of resistance to single-agent chemotherapy separately across the four groups, with the aim of simplifying our new classification system.

Given that most patients (13 [72%] of 18) with metastatic choriocarcinoma who received single-agent chemotherapy did not have remission, regardless of pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, we reasoned that this group could confidently start multiagent chemotherapy and be excluded from further modelling analyses. Additionally, there were only few patients (31 [9%] of 351) with choriocarcinoma but without metastatic disease. Consequently, we combined this group of patients with those who had metastatic disease without choriocarcinoma (n=76) to form a new composite category of patients with a

single-risk factor (group 1; n=107). We then separately modelled the association between pretreatment human chorionic gonadotropin concentration and the PPV of resistance to single-agent chemotherapy in patients without choriocarcinoma or metastases (ie, those with no risk factors; group 0; n=226) and those with one risk factor (ie, either choriocarcinoma or metastases; group 1). Human chorionic gonadotropin values were similar between patients in each group, across the three centres (appendix 2 p 9).

In group 0 patients, we found that a median pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 264 000 IU/L (80% CI 195 000–411 000) identified high-risk patients (PPV=0.8). Taking the upper boundary of the 80% CI, nine (4%) of 226 patients in this group would be selected to proceed directly to multiagent chemotherapy (figure 3A). In group 1 patients, we found that a median pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 86 000 IU/L (62 600–149 000) identified high-risk patients. Taking the upper boundary of the 80% CI, 15 (14%) of 107 patients in this group were selected for primary multiagent chemotherapy (figure 3A). To verify

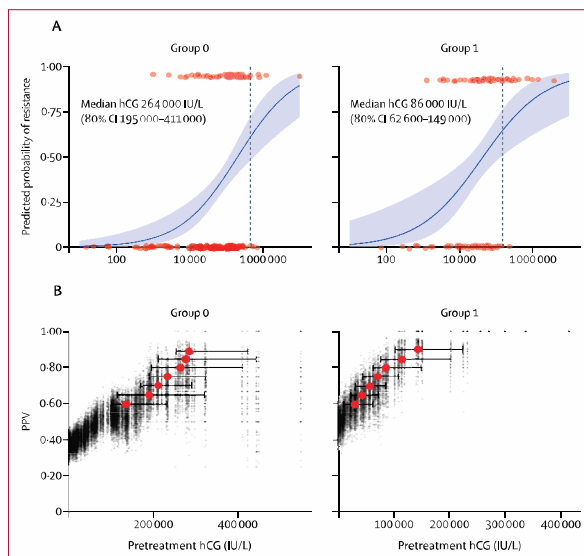


Figure 3: Association between pretreatment hCG concentration and risk of resistance to single-agent therapy (A) Plots showing the predicted probability of resistance according to pretreatment hCG concentration, generated by use of separate logistic regression models for patients in group 0 (those without metastases and choriocarcinoma) and group 1 (those with either metastases or choriocarcinoma). Dashed lines represent upper boundary hCG thresholds to reach a PPV of 0.8 (411 000 IU/L in group 0 and 149 000 IU/L in group 1). The proportion of patients with a hCG concentration above these thresholds are indicated in table 2. The shaded bands represent 95% CIs around the predictions. (B) Association between PPV and pretreatment hCG concentration for group 0 and group 1 patients. At selected PPV values, the median hCG concentration (red dots) and 80% CIs (error bars) are shown. hCG=human chorionic gonadotropin. PPV=positive predictive value.

that these thresholds apply to contemporary patients, we tested their performance in patients who had received treatment since Jan 1, 2000. Among 182 patients in group 0, the PPV for a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration threshold of 411 000 IU/L was 0.86 (seven patients had a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration above this threshold, of whom six were resistant to single-agent chemotherapy). Among 68 patients in group 1, the PPV for a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration threshold of 149 000 IU/L was 1.00 (12 patients had a pretreatment human chorionic gonadotropin above this threshold, all of whom were resistant to single-agent chemotherapy).

Finally, to further guide patients and clinicians in decisions regarding choice of therapy, we investigated the association between PPV and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, revealing an approximately linear response up to a concentration of 300 000 IU/L in group 0 and 150 000 IU/L in group 1 (figure 3B). Pretreatment human chorionic gonadotropin concentrations at different PPV thresholds are presented

	Upper hCG boundary, IU/L	Number of patients*
PPV in group 0 patients		
0.60	234 000	28
0.65	322 000	13
0.70	292 000	15
0.75	324 000	11
0.80	411 000	9
0.85	444 000	8
0.89	424 000	8
PPV in group 1 patients		
0.60	63 000	38
0.65	73 000	31
0.70	86 000	25
0.75	109 000	22
0.80	149 000	15
0.85	202 000	11
0.90	225 000	11

The hCG value at the upper boundary of the 80% CI to reach each target PPV of 0.8 is shown. Group 0 included patients without choriocarcinoma or metastases, and group 1 included patients with choriocarcinoma or metastases. hCG=human chorionic gonadotropin. PPV=positive predictive value. *Represents the number of patients with a pretreatment hCG concentration higher than the upper boundary in each group.

Table 2: Association between pretreatment hCG concentration and PPV in group 0 and group 1 patients.

to assist with the shared decision making of clinicians and patients in the selection of single-agent versus multiagent chemotherapy (table 2). Based on our findings, we propose a treatment algorithm for patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO risk score of 5 or 6 (figure 4).

Discussion

The FIGO prognostic risk scoring system is widely used to guide the treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia. Patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia should be given single-agent chemotherapy, and those classified as having high-risk gestational trophoblastic neoplasia should receive multiagent chemotherapy regimens. Controversy remains as to whether patients with a FIGO risk score of 5 or 6 should initially receive single-agent chemotherapy or more toxic multiagent chemotherapy, as it is widely thought only a third of patients have remission with initial single-agent treatment.⁹ Indeed, some clinicians argue that patients with a FIGO risk score of 5 or 6 should all simply be given multiagent chemotherapy to ensure the maximum likelihood of attaining rapid remission.¹⁰ However, in the world's largest retrospective multicentre study, we show that 60% of patients with a FIGO risk score of 5 or 6 had remission with single-agent chemotherapy, either when used as a first-line or second-line treatment. Consequently, our data show that patients with a FIGO risk score of 5 or 6 deserve a more nuanced

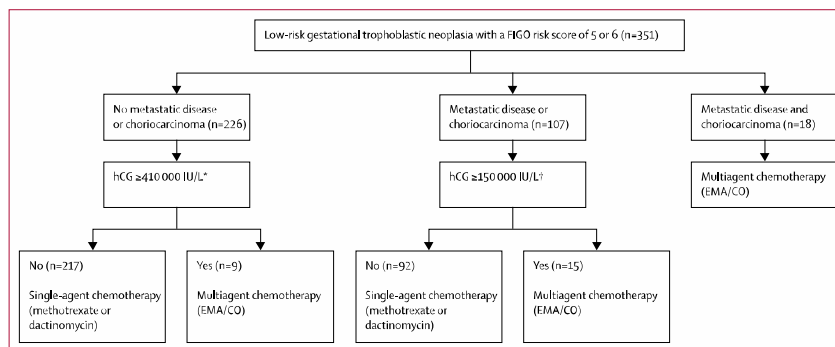


Figure 4: Proposed algorithm for treating patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6. FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics. hCG=human chorionic gonadotropin. EMA/CO=etoposide and methotrexate plus folinic acid rescue and dactinomycin, alternating with cyclophosphamide and vincristine. *Rounded from 411 000 to 410 000 to facilitate memorisation and clinical use. †Rounded from 149 000 to 150 000 to facilitate memorisation and clinical use.

approach than current practices in some parts of the world.

The question arises of why the overall proportion of patients who have remission after treatment with single-agent chemotherapy is much higher in our cohort of patients with a FIGO risk score of 5 or 6 than in most previously published series and reviews.^{9,13,18–20,28} Several explanations are possible, including the fact that previous studies had smaller numbers of patients with a FIGO risk score of 5 or 6, and that they only considered one rather than two sequential single-agent therapies as a means to achieve remission. Indeed, the choice of whether and when to use a second single-agent regimen rather than a multiagent regimen varies greatly between centres and reports.^{9,22,23} However, such sequential single-agent chemotherapy is substantially less toxic to patients than multiagent chemotherapies, such as EMA/CO. Sequential single-agent chemotherapy is associated with occasional and mild side-effects (typically only grade 1–2 in severity), including oral mucositis, nausea, and hair thinning. By contrast, EMA/CO frequently causes grade 1–4 toxic effects, including myelosuppression with a risk of neutropenic sepsis, total alopecia, nausea and vomiting, profound lethargy, peripheral neuropathy, and long-term risks of early menopause.^{9,10} Additionally, long-term multiagent chemotherapy can cause secondary cancers.^{2,10} Finally, we noted that 80 (19%) of 431 patients received multiagent chemotherapy from the outset (figure 1). This choice of therapy occurred largely because of the results of previous studies suggesting that a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of more than 400 000 IU/L²² or the presence of metastatic choriocarcinoma²³ indicated a high risk of resistance to single-agent chemotherapy. Indeed, our study verifies and advances these observations. Even though patients given multiagent chemotherapy were not

included in our subsequent analysis, we cannot exclude the possibility that this omission has somehow artificially enhanced the observed response rates to single-agent chemotherapy in the remaining patients. Differences between human chorionic gonadotropin assays used among the three centres are unlikely to compromise our findings, since the distribution of pretreatment human chorionic gonadotropin values were similar across the centres.

A key question for us was how to establish which of the remaining 141 (40%) of 351 patients who will go on to develop resistance to single-agent chemotherapy might be suitable for first-line multiagent chemotherapy. Previous studies evaluating the pretreatment uterine artery pulsatility index and a human chorionic gonadotropin concentration of 400 000 IU/L as predictors of resistance to single-agent chemotherapy, and genetic studies of tumoral microRNA have not been validated.^{3,16,9,22} Our data show that pretreatment serum human chorionic gonadotropin concentrations, a diagnosis of choriocarcinoma, metastatic disease, and combined choriocarcinoma and metastatic disease are all predictive of resistance to single-agent chemotherapy with methotrexate plus folinic acid or dactinomycin when used as first-line or sequential first-line and second-line therapies. These findings alone are not surprising. However, we have shown for the first time, to our knowledge, that patients with a FIGO risk score of 5 or 6 can be stratified to receive initial EMA/CO chemotherapy by clinical subgroup and pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, and we proposed a clinical decision algorithm based on our findings. For patients with no metastatic disease and no choriocarcinoma, single-agent chemotherapy is appropriate for more than 95% of patients, and we recommend considering treatment with multiagent chemotherapy only in patients

with a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 410 000 IU/L or higher. For patients with metastatic disease or histopathological evidence of choriocarcinoma, single-agent chemotherapy is still appropriate for most patients. However, a pretreatment human chorionic gonadotropin concentration of 150 000 IU/L or higher in this subgroup is associated with an approximately 80% risk of chemoresistance to single-agent treatment, either in the first-line or second-line of chemotherapy, indicating that primary treatment with a multiagent chemotherapy regimen is appropriate. Finally, all patients with metastatic disease and choriocarcinoma should be given upfront multiagent chemotherapy.

Limitations of the present study include the inherent bias introduced by its retrospective nature. Ideally, our findings should be validated in a prospective and preferably randomised trial, but given the rarity of the disease, this type of study is not practical. Additionally, over the 54-year period of study there were changes in clinical management, including in the radiological techniques used to detect metastases, and in human chorionic gonadotropin assays, and we had to re-score patients treated before 2000 according to FIGO criteria.¹⁴ However, our analysis of patients treated after Jan 1, 2000, revealed similar results to the analysis of all patients, indicating that our proposed pretreatment human chorionic gonadotropin thresholds for choosing EMA/CO in group 0 and 1 patients are relevant for present-day practice. Most patients in our study had a uterine evacuation and a histologically diagnosed molar pregnancy, which, on subsequent monitoring, showed plateaued or increasing serum human chorionic gonadotropin concentrations indicative of malignant change to gestational trophoblastic neoplasia. A repeat biopsy to identify the type of gestational trophoblastic neoplasia at this point is contraindicated because of the risk of causing life-threatening haemorrhage. It is therefore possible that a proportion of patients classified as having molar disease, in fact had choriocarcinoma or other histologies. However, our data show that we can effectively stratify patients in a clinically meaningful way based on the real-world diagnosis of gestational trophoblastic neoplasia, including in those who have had a miscarriage or an ectopic pregnancy, without histology. In terms of possible differences in the distribution of patient human chorionic gonadotropin concentrations between centres, our study was not powered to detect between-site differences, particularly given the small size of particular patient subgroups.

We acknowledge that hysterectomy is an alternative method to avoid chemotherapy for any woman with localised disease who does not intend to have more children. Notably, deriving the study population from different health-care models and countries allows grouping of patients with a FIGO risk score of 5 or 6 who have differing demographic characteristics; therefore,

the results of our study could potentially be applicable internationally.

In conclusion, identifying patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia presenting with a FIGO risk score of 5 or 6 who have a higher chance of chemoresistance to single-agent chemotherapy is possible by use of widely available clinical findings at diagnosis. Indeed, the prognostic factors of pretreatment human chorionic gonadotropin concentration, metastatic disease status, and choriocarcinoma histology (when tissue can be obtained safely) are readily ascertained by simple diagnostic tests. Most patients with a FIGO risk score of 5 or 6 can start therapy with single-agent methotrexate plus folinic acid, with the expectation that 60% of patients will enter remission with this regimen or after sequential use of dactinomycin.^{29,30} First-line multiagent chemotherapy should be reserved only for the following patients: (1) those with no metastatic disease and no choriocarcinoma, who have pretreatment human chorionic gonadotropin concentrations of 410 000 IU/L or higher; (2) those with metastatic disease or histopathological evidence of choriocarcinoma and pretreatment human chorionic gonadotropin concentrations of 150 000 IU/L or higher; and (3) those with metastatic disease and choriocarcinoma. This risk-stratified approach might help maximise initial responses to therapy, while minimising unnecessary excessive exposure to toxic multiagent chemotherapy. Finally, this rare group of patients should be referred to a gestational trophoblastic neoplasia reference centre whenever possible to obtain expert diagnosis and ensure proper treatment.

Contributors

AB, FG, GP, KMF, MJS, NS, NSH, and RSB designed the study. GP, FF, IRF, JAJ, and XA enrolled patients and participated in data collection. APVdSE was responsible for the ethical requirements during the design and execution of the study. IC, JJK, and LCCV statistically analysed the data. AB, BK, EG, FF, GP, KME, LCCV, MJS, NS, NU, NSH, and RSB contributed to data analysis, verification, and interpretation. All authors wrote and approved the final version of the manuscript. All authors had full access to all the raw data in the study. MJS had final responsibility to submit for publication.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Data sharing

Deidentified individual participant data will be made available on request to the corresponding author (m.seckl@imperial.ac.uk), subject to ethical approval. Data will be made available with publication.

Acknowledgments

AB thanks the National Council for Scientific and Technological Development. RSB, NSH, and KME thank the Donald P Goldstein MD Trophoblastic Tumor Registry Endowment and the Dyett Family Trophoblastic Disease Research and Registry Endowment. EG is supported by a Wellcome Trust Clinical Research Fellowship and a National Institute for Health Research (NIHR) Fellowship. JI-K is supported by the Imperial Experimental Cancer Medicine Centre, funded by Cancer Research UK and the NIHR. MJS is supported by the UK Department of Health, NIHR Imperial Biomedical Research Centre, and Imperial Experimental Cancer Medicine Centre, funded by Cancer Research UK and the NIHR. We thank Matteo Quartagno for useful discussions. We thank the study participants and their families.

References

- 1 Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; **376**: 717–29.
- 2 Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204**: 11–18.
- 3 Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-art workup and initial management of newly diagnosed molar pregnancy and postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; **17**: 1396–401.
- 4 Braga A, Mora P, Melo AC, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol* 2019; **10**: 28–37.
- 5 Freitas F, Braga A, Viggiano M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: a retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol* 2020; **158**: 452–59.
- 6 Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; **24**: vi39–50.
- 7 Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013; **128**: 3–5.
- 8 Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon chorioadenoma and choriadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; **93**: 361–66.
- 9 Parker VL, Pacey AA, Palmer JE, Tidy JA, Winter MC, Hancock BW. Classification systems in gestational trophoblastic neoplasia - sentiment or evidenced based? *Cancer Treat Rev* 2017; **56**: 47–52.
- 10 Savage P, Cooke R, O'Nions J, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 472–78.
- 11 Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976; **38**: 1373–85.
- 12 Soper JT, Evans AC, Conaway MR, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Hammond CB. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1994; **84**: 969–73.
- 13 Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GT1–25 years experiences of KRI-IRD. *Int J Gynecol Obstet* 1998; **60**: S85–96.
- 14 Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; **77**: 285–87.
- 15 Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *Br J Cancer* 2012; **107**: 1810–14.
- 16 Lok C, van Trommel N, Massuger L, Gollfier F, Seckl M, on behalf of the Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020; **130**: 228–40.
- 17 Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018; **143**: 79–85.
- 18 Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 825–31.
- 19 Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 572–75.
- 20 Taylor F, Grew T, Everard J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single-agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 3184–90.
- 21 Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5–6. *BJOG* 2013; **120**: 1012–15.
- 22 McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with posthydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *Br J Cancer* 2010; **102**: 810–14.
- 23 Frijstein MM, Lok C, van Trommel NE, et al. Lung metastases in low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective cohort study. *BJOG* 2020; **127**: 389–95.
- 24 Dekeister K, Bolze PA, Tod M, et al. Validation of an online tool for early prediction of the failure-risk in gestational trophoblastic neoplasia patients treated with methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; **86**: 15–24.
- 25 Agarwal R, Ieoli S, Short D, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; **379**: 130–35.
- 26 Lybol C, Sweep FC, Harvey R, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 576–79.
- 27 Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, et al. When to stop human chorionic gonadotropin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): a national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol* 2019; **155**: 8–12.
- 28 Fl-Helw IM, Coleman RF, Fverard JF, et al. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009; **113**: 306–11.
- 29 Prouvet C, Gollfier F, Massardier J, et al. Efficacy and safety of second-line 5-day dactinomycin in case of methotrexate failure for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2018; **28**: 1038–44.
- 30 Maestà I, Nitecki R, Desmarais CCF, et al. Effectiveness and toxicity of second line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2020; **157**: 362–68.

APÊNDICE B - PROJETO APLICATIVO

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO**

MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ

MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL

GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

PROJETO APLICATIVO

**ESTRUTURAÇÃO DO ITINERÁRIO TERAPÊUTICO DAS PACIENTES COM
NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL ENCAMINHADAS PARA
TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Maternidade Escola da UFRJ, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Professores orientadores:
Antônio Rodrigues Braga Neto
Joffre Amim Junior

Rio de Janeiro - RJ

Julho - 2021

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

1.1.2 Objetivo específico

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito do problema: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

2.2 Conceito da Estratégia: a Linha de cuidado

3 ANÁLISE DE PROBLEMAS

3.1 Conceito: árvore de problemas

3.1.1 Árvore de problemas da linha de cuidado para pacientes com NTG

4 ATORES SOCIAIS

4.1 Matriz de Identificação e relevância dos atores sociais

4.1.1 Análise dos atores sociais

5 PLANO DE AÇÃO

5.1 Ações estratégicas

5.2 Resultados esperados das ações estratégicas propostas

5.3 Ficha de encaminhamento das pacientes do ambulatório de DTG ao INCA

5.4 Arquivo de registro das pacientes do ambulatório de DTG encaminhadas

5.5 Protocolo de encaminhamento das pacientes do ambulatório de DTG ao INCA

REFERÊNCIAS

INTRODUÇÃO:

O primeiro centro especializado em seguimento de doença trofoblástica no Brasil foi fundado por Jorge de Rezende e Paulo Belfort na 33ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro em 1960. O centro de referência lá permaneceu até 2013, quando foi transferido para a Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), onde é dirigido por Antônio Braga (BRAGA, 2017).

A ME-UFRJ foi instituída em 1904 e tinha como principal propósito assistir às gestantes e às crianças recém-nascidas das classes menos favorecidas. Ao longo de mais de um século a maternidade expandiu seu leque de atuação, através da assistência multidisciplinar e do enfoque em ensino e pesquisa. Atualmente tem como missão institucional: assistência de qualidade à saúde materno infantil, formação profissional, atividades de pesquisa e inovação tecnológica.

A doença trofoblástica gestacional (DTG) engloba um grupo de distúrbios raros da gravidez provenientes do trofoblasto placentário. Abrange desde formas benignas como a mola hidatiforme (MH) completa e parcial até espectros malignos denominados de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) (SECKL; SEBIRE; BERKOWITZ, 2010).

O uso disseminado da ultrassonografia na obstetrícia fez com que a DTG passasse a ser diagnosticada precocemente. Frequentemente o diagnóstico ocorre antes de 10 a 12 semanas de gestação e ainda em sua fase assintomática, sendo desta forma que a maioria das pacientes do Estado do Rio de Janeiro são encaminhadas ao centro de referência de DTG da ME-UFRJ. Também podem ocorrer sintomas como sangramento transvaginal (mais frequente), útero aumentado de volume para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos, hiperêmese, sinais de pré-eclampsia (LIMA *et al.*, 2017).

Após o diagnóstico de gestação molar (que inclui sintomas clínicos, dosagem do fragmento beta da gonadotrofina coriônica humana (hCG) quantitativo e ultrassonografia) a paciente é submetida a aspiração uterina. Em seguida, inicia-se o seguimento semanal que envolve exames clínicos e avaliação dos níveis séricos de hCG.

Atualmente as pacientes com suspeita diagnóstica de DTG são encaminhadas de outras maternidades no estado do Rio de Janeiro ao centro de referência na ME-UFRJ através do contato entre o núcleo interno de regulação (NIR) das instituições, ou até mesmo entrando em contato diretamente com médicos da ME-UFRJ. Na maioria dos casos a suspeita diagnóstica é levantada em uma maternidade, sendo raramente realizada na atenção primária. Por se tratar de doença gestacional que necessita de urgência no atendimento, ainda não foi possível estabelecer um fluxo de encaminhamento eficaz e ágil através da central de regulação.

A DTG corresponde a 36% dos atendimentos ambulatoriais realizados na ME-UFRJ, somando-se cerca de 100 pacientes atendidas semanalmente no centro de referência. Aproximadamente 7% das internações realizadas na ME-UFRJ são de pacientes com mola hidatiforme.

Pacientes que durante o seguimento pós-molar apresentam, conforme critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), níveis de hCG em platô (oscilação menor que 10%) por mais de três semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma são diagnosticadas com NTG (NGAN et al., 2018).

O tratamento da NTG é iminente quimioterápico. As mulheres com NTG atendidas na ME-UFRJ são encaminhadas ao Instituto Nacional de Câncer (INCA), mantendo o convênio estabelecido anteriormente com a Santa Casa da Misericórdia.

A NTG é altamente responsiva a quimioterapia com taxa de cura que no geral excede 90%, tornando possível a preservação da função reprodutiva. Esse sucesso é atribuído a diversos fatores, sendo o mais relevante a sensibilidade única desta neoplasia aos agentes quimioterápicos e o uso do hCG como marcador tumoral para diagnóstico, monitoração do tratamento e seguimento (MAY; GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2011).

O tratamento da paciente com NTG deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que, por ter origem gestacional apresenta fração de crescimento elevada. Sabe-se que o local ideal para tratamento é o centro especializado, pois possui experiência na análise dos resultados do hCG, equipe multiprofissional treinada, além de dispor de múltiplas opções terapêuticas (quimioterapia, cirurgia, radioterapia) (MAESTA; BRAGA, 2012).

A otimização do fluxo das pacientes em seguimento no ambulatório de DTG da ME-UFRJ que são encaminhadas ao INCA, uniformizando seu atendimento e direcionamento através da formalização do itinerário terapêutico com a estruturação do fluxo assistencial se mostra essencial para garantir um adequado acompanhamento, melhora do prognóstico e redução das taxas de perda de seguimento.

1.1 Objetivos:

1.1.1 Objetivo geral

Diminuição da perda de seguimento das pacientes acompanhadas no ambulatório de DTG que são encaminhadas para quimioterapia.

1.1.2 Objetivo específico

- Formalizar o fluxo das pacientes com NTG encaminhadas para tratamento quimioterápico;
- Fortalecer a interlocução e inter-relação entre a ME-UFRJ e o INCA;
- Fortalecer a interlocução entre o NIR da ME-UFRJ e os profissionais de saúde do ambulatório de DTG
- Aprimorar a busca ativa das pacientes e a adesão ao tratamento
- Aperfeiçoamento da segurança da paciente acompanhada no ambulatório de DTG
- Melhorar a qualidade da assistência prestada às pacientes com NTG

2 REFERENCIAL TEÓRICO:

2.1 Conceito do problema: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

A incidência de MH varia amplamente no mundo, tendo sido reportada como de 0.5 a 1 por 1000 gestações na Europa e América do Norte, podendo ser três a seis vezes maior na América Latina e Ásia. No Brasil, acomete uma a cada 200 a 400 gestantes (BRAGA *et al.*, 2014).

A NTG ocorre após MH completa em aproximadamente 15 a 20% das pacientes, já na MH parcial o número cai para 1 a 4%. No Brasil, o maior estudo epidemiológico sobre a doença mostrou risco de 24,6% e 7,6% após MH completa e parcial, respectivamente (BRAGA *et al.*, 2014).

Quando mecanismos normais de regulação que controlam o tecido trofoblástico são perdidos origina-se a NTG. Como consequência, as células trofoblásticas em proliferação podem invadir o miométrio e, devido à rica vascularização materna, elas frequentemente resultam em disseminação hematogênica e embolização tumoral (NGAN; SECKL, 2007).

Avanços em protocolos de manejo e seguimento significam que taxas de cura em geral podem exceder 98% com preservação da fertilidade, enquanto a maioria das mulheres teriam morrido de malignização da doença há 60 anos. Esse sucesso pode ser explicado pelo desenvolvimento de tratamentos eficazes, uso do hCG como marcador tumoral e centralização do cuidado (HOEKSTRA *et al.*, 2008).

Apresenta-se de forma variável dependendo da gestação antecedente, extensão da doença e histopatológico. Mais de 50% não apresentam sintomas, em contrapartida sangramento transvaginal irregular é frequente na NTG localmente invasiva (LURAIN, 2010). A MH completa tem potencial para invasão local, ocorrendo em cerca de 15% e

metástases em 4% (comumente pulmão e vagina). Por outro lado, invasão uterina só acomete 3 a 5% após MH parcial e doença metastática é rara (SECKL *et al.*, 2013).

Assim que o diagnóstico de NTG é feito a paciente deve ser rastreada para metástases. A *European Society of Medical Oncology* (ESMO) recomenda anamnese e exame clínico, medida sérica de hCG e ultrassonografia com Dopplerfluxometria pélvica para avaliação de volume uterino, disseminação da doença na pelve e sua vascularização, além de confirmar ausência de gravidez. Deve-se solicitar radiografia de tórax para avaliar metástase pulmonar (mais comuns), se encontradas lesões segue-se a investigação com ressonância nuclear magnética de crânio e tomografia computadorizada de abdômen (SECKL *et al.*, 2013).

A FIGO recomenda estadiamento anatômico, que classifica como estágio I a NTG confinada ao útero, II quando há extensão para fora do útero, mas limitada ao sistema genital, III se houver acometimento pulmonar, com ou sem envolvimento do trato genital e IV todos os outros sítios de metástases. Além disso, também precede o tratamento, a avaliação do risco que a paciente apresenta de desenvolver quimiorresistência através do escore de risco prognóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS)/FIGO que utiliza fatores clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos para determinar um sistema de contagem de prognóstico de risco de quimioresistência (NGAN *et al.*, 2018).

O sistema de estadiamento FIGO orienta monoquimioterapia (agente único) ou poliquimioterapia (múltiplos agentes), de acordo com fatores de risco da NTG para resistência ao tratamento por agente único. Pacientes com NTG de baixo risco (escore 0–6) são tratadas com methotrexate ou actinomicina-D, enquanto aquelas com NTG de alto risco (≥ 7) recebem múltiplos agentes como etoposide, methotrexate, actinomicina-D, ciclosfosfamida e vincristina (EMA/CO) ou etoposide, cisplatina, methotrexate e actinomicina-D (EP/EMA) (MAESTA; BRAGA, 2012). Vale destacar que pacientes com NTG de alto risco apresentam piora do prognóstico quando tratadas com quimioterapia por agente único (LURAIN, 2011).

A abordagem multidisciplinar coordenada por um especialista com experiência no manejo e tratamento da DTG é essencial para estas pacientes que enfrentam o estresse da perda gestacional e o temor da doença rara e desconhecida pela população em geral. Receio da quimioterapia e recidiva, além de inseguranças acerca de gravidez futura são fatores que precisam ser abordados. O tratamento em centro de referência melhora a qualidade de vida da paciente e de sua família e, ainda melhora o prognóstico das pacientes com NTG em nove vezes (MAESTA; BRAGA, 2012).

2.2 Conceito da Estratégia: a Linha de cuidado

As linhas de cuidado foram criadas com o intuito de reduzir a fragmentação das práticas de saúde e reorganizar os processos de trabalho na rede básica, somando-se posteriormente a todas as outras ações assistenciais. Seu desenvolvimento se mostrou relevante pela necessidade de assegurar a integralidade na atenção à Saúde, o seguimento dos fluxos assistenciais, com a sistematização do atendimento e acesso do usuário ao cuidado (FRANCO; MAGALHÃES JR, 2003).

O Sistema de referência e contrarreferência em saúde visa aperfeiçoar a atenção global ao paciente. Por meio da troca eficaz de informações entre os diferentes níveis de assistência, possibilita a formação de um ambiente favorável à abordagem do paciente como um todo. Uma contrarreferência ineficaz causa prejuízo do seguimento do indivíduo, impossibilita a correlação entre patologias de diferentes áreas da saúde, interfere na avaliação longitudinal do paciente e prejudica até mesmo a adesão correta do indivíduo ao seu tratamento (FRATINI, 2008).

A linha de cuidado se diferencia dos processos de referência e contrarreferência (apesar de também os incluir), pois não funciona apenas por protocolos estabelecidos. Ao reconhecer que os gestores dos serviços podem pactuar fluxos, reorganizando o processo de trabalho, facilita o acesso do usuário aos serviços de que necessitam (FRANCO, 2003).

As Rotinas Assistenciais da ME-UFRJ (BORNIA; COSTA JUNIOR; AMIM JUNIOR, 2013) preconizam no seguimento pós-molar que a dosagem de hCG deve ser realizada 48 horas após o esvaziamento molar, e depois semanais. Quando for negativo por 3 semanas consecutivas, deverá ser dosado mensalmente por 6 meses. Após 6 meses consecutivos de negatificação do hCG, a gravidez pode ser permitida. São utilizados os critérios FIGO para diagnóstico de NTG através da dosagem de hCG: estabilização de 4 valores dosados no período de 3 semanas (dias 1, 7, 14, 21), aumento do nível de hCG > 10% a partir de 3 valores obtidos no período de 2 semanas (dias 1, 7 e 14). O acompanhamento das formas malignas será feito em Serviço de referência com posterior estadiamento e tratamento que seguirá protocolos de utilização dos agentes quimioterápicos.

Para as pacientes atendidas no ambulatório de DTG é importante que a linha de cuidado se inicie desde o primeiro atendimento na emergência até a alta após o seguimento completo. A participação dos profissionais e gestores é essencial durante todo o processo, certificando o acolhimento adequado a paciente e familiares na chegada a Maternidade, assim como consultas periódicas, orientações multidisciplinares, acesso a exames laboratoriais e de imagem.

Com o intuito de melhorar a qualidade do serviço e do processo de trabalho o presente estudo foi proposto. A formalização do fluxo assistencial e estruturação do itinerário terapêutico das pacientes com NTG encaminhadas ao INCA pretende aperfeiçoar a assistência, reduzir a perda de seguimento e, como consequência, obter melhora do prognóstico.

3 ANÁLISE DE PROBLEMAS:

O objetivo da análise de problemas é o de estabelecer uma visão geral da situação problemática. É importante lembrar que “problemas não existem independentemente das pessoas que os têm – eles existem quando elas os sentem.” (Helming e Göbel, 1998). Isso significa que, ao se proceder à análise de problemas, deve ficar claro que atores sociais estão enfocando a realidade. Uma situação pode ser considerada problema para um grupo e solução para outro.

A árvore de problema é um recurso que pode ser utilizado pelo gestor como uma forma de abordagem para mudança de uma situação-problema. Trata-se de estratégia que ao antecipar pontos negativos nas rotinas e atividades do serviço busca minimizá-los. Esta ferramenta representa graficamente uma situação-problema (tronco), suas principais causas (raízes) e os efeitos negativos que ela provoca na população-alvo (galhos e folhas) (SOUZA, 2010).

3.1 Conceito: árvore de problemas

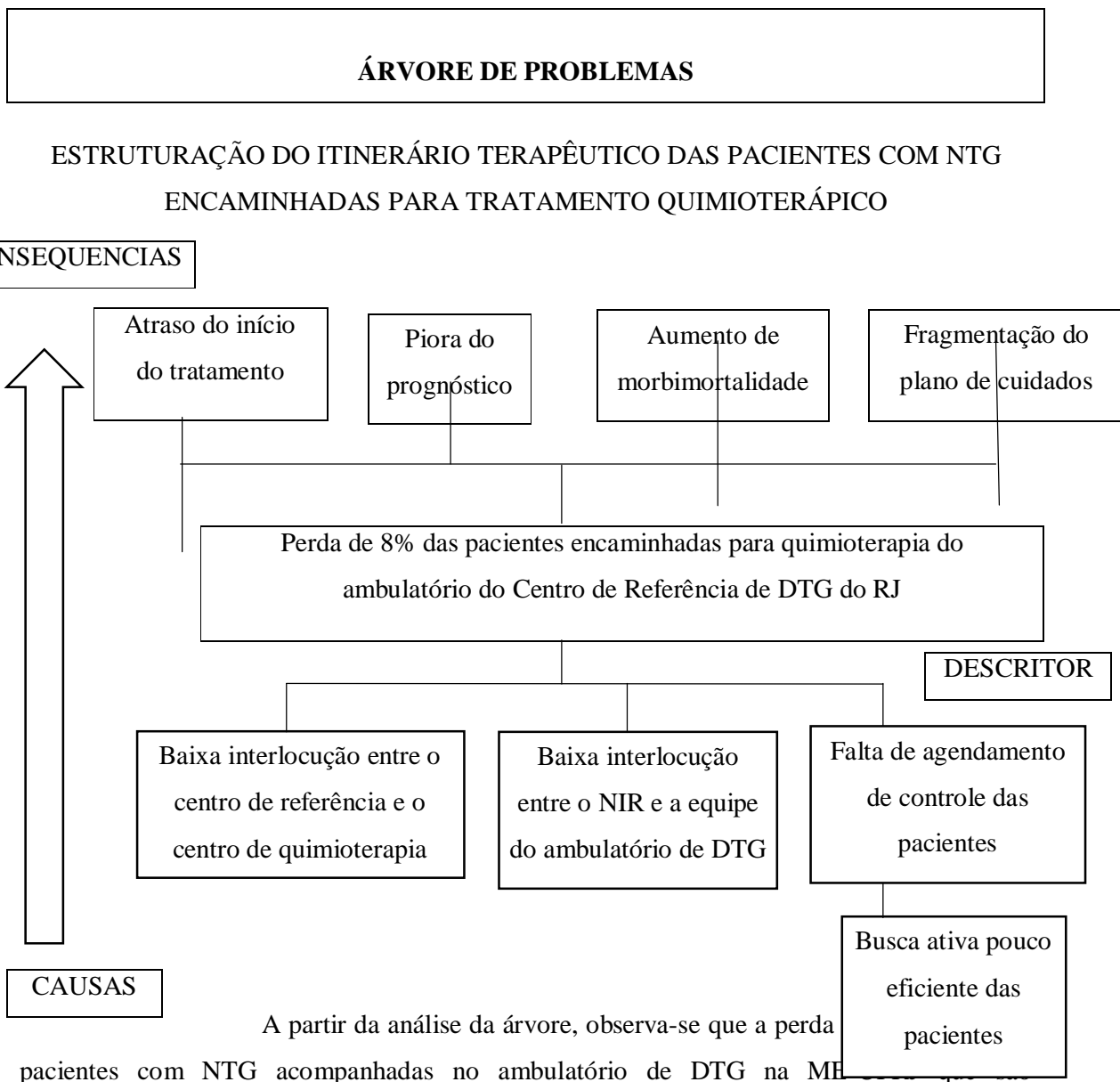
A árvore de problemas é um instrumento utilizado para analisar adequadamente os problemas existentes, com a compreensão de suas inter-relações causais. Nela são estabelecidas as ligações mais importantes, transformando a realidade, que é complexa, numa concepção simplificada a fim de tornar possível uma ação.

É necessário definir claramente qual o corte a ser dado na realidade que será trabalhada antes de iniciar a construção da árvore. A determinação do foco de análise (problema central) delimita o subconjunto da realidade a ser estudada, possibilitando clareza sobre a situação problemática e sua abrangência. Estabelecido o foco, passa-se ao levantamento e à ordenação dos problemas, considerando a relação de causalidade entre eles, dentro do princípio de que problemas geram problemas. A importância de um problema não é dimensionada por sua posição na árvore. O raciocínio, ao se trabalhar com esse instrumento, é analítico-causal e não hierárquico (FERRAMENTAS. 2007).

A análise de problemas é, portanto, um conjunto de técnicas para: definir o foco de análise de uma determinada situação; identificar os principais problemas dessa situação; e analisar os problemas estabelecendo suas relações de causalidade.

3.1.1 Árvore de problemas da linha de cuidado para pacientes com NTG

A árvore de problemas apresentada abaixo foi construída com o intuito de analisar a condução de projetos desenvolvidos ou executados nas Linhas de Cuidado para pacientes com NTG.



A partir da análise da árvore, observa-se que a perda de 8% das pacientes com NTG encaminhadas para tratamento quimioterápico no INCA ocorre devido à baixa interlocução

entre o Centro de Referência e o centro de quimioterapia e também pela interlocução falha entre o NIR e equipe do ambulatório de DTG. Além disso, a falta de agendamento de controle das pacientes provoca busca ativa pouco eficiente. Estas falhas ocasionam consequências graves como a fragmentação do plano de cuidados das pacientes com NTG, o atraso no início do tratamento quimioterápico, a piora do prognóstico e o aumento da morbimortalidade.

4 ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transformá-la (MATUS, 1993), para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade.

4.1 Matriz de identificação e relevância dos atores sociais

ATOR SOCIAL	VALOR	INTERESSE
Direção da ME-UFRJ	Alto	0
Direção do INCA	Alto	0
Médicos do ambulatório de DTG da ME-UFRJ	Médio	+
Oncologistas do INCA	Médio	+
Profissionais responsáveis pelo NIR	Médio	+

4.1.1 Análise de atores sociais:

A Linha de Cuidados para pacientes com NTG estará inserida na estrutura organizacional da pactuação entre a ME-UFRJ e o INCA, envolvendo, portanto, desde a direção das duas instituições até os diretamente envolvidos com a assistência dessas pacientes (médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos). Todos estes atores são de alto valor e possuem papéis distintos, porém complementares para garantir a realização do processo proposto e avaliação da sua aplicabilidade futura. É necessário que todos, em cada esfera, estejam cientes do seu papel e importância dentro do contexto que estão inseridos.

A direção da ME-UFRJ é composta pelo diretor geral, vice-diretor e diretores adjuntos, é diferenciada por ser Maternidade Escola, um setor ensino e pesquisa certificado pela portaria interministerial dos Ministérios de Saúde e Educação. A maternidade tem atuação voltada para o foco acadêmico, sem deixar de cumprir seu papel assistencial. A mesma tem função de incentivar atividades acadêmicas, capacitar a equipe, viabilizar pesquisas e aplicar novas propostas acadêmicas. Sendo assim, tem alto interesse e valor

social, através do seguimento adequado das pacientes, fortalecimento da relação interinstitucional com o INCA, otimização do encaminhamento e estruturação do fluxo assistencial.

O INCA é um órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil. Trata-se de um complexo hospitalar composto por cinco unidades que tem como finalidade a assistência médico-hospitalar, prestada direta e gratuitamente aos pacientes com câncer. Além disso, atua em áreas estratégicas, como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento da pesquisa e geração de informação epidemiológica. Também possui interesse e alto valor social tratamento e seguimento adequado das pacientes com NTG e fortalecimento da interlocução entre as instituições.

O ambulatório de DTG da ME-UFRJ é coordenado pelo professor e doutor Antônio Braga e conta com diversos médicos voluntários, que fazem parte do grupo de pesquisa em DTG do Rio de Janeiro, para o atendimento das pacientes, além de residentes de ginecologia e obstetrícia da UFRJ. São eles que diagnosticam a NTG e encaminham as pacientes para tratamento quimioterápico, portanto é fundamental que eles sejam conscientizados quanto a importância do encaminhamento correto e que as orientações sejam dadas de forma completa às pacientes.

O NIR da ME-UFRJ conta com dois profissionais que tem a função essencial de receber o encaminhamento das pacientes, colocar a solicitação no sistema de regulação, aguardar resposta com a consulta agendada e contactar a paciente para informá-la da data e horário do agendamento. Eles têm valor social importante, pois funcionam como ponte fundamental entre as instituições. É objetivo deste projeto aproximar e melhorar a interlocução entre o NIR e os médicos do ambulatório, para que haja controle dos agendamentos das pacientes.

5 PLANO DE AÇÃO:

O plano de ação é uma ferramenta para acompanhamento de atividades amplamente utilizada em todo o mundo. Auxilia na coordenação das equipes, pois explicita quem é responsável por cada atividade, as datas de entrega e anotações /comentários sobre o progresso. Com um Plano de Ação em mãos é possível apresentar fácil e rapidamente o andamento de atividades, as táticas utilizadas, quem executou, quando, enfim, todo o histórico das ações executadas ou previstas no âmbito aplicado (RODRIGUES, 2014).

5.1 Ações estratégicas:

Ação Estratégica: Fortalecer interlocução com INCA										
Operações	Dificuldades	Facilidades	Recurso				Cronograma	Resp.	Avaliação	Monitoramento
1- Elaborar termo de cooperação interinstitucional 2- Divulgar para os profissionais de saúde do ambulatório e do NIR	- Disponibilidade da direção da ME-UFRJ e do INCA - Acesso a documentos semelhantes para criação de termo específico	- Facilidade de acesso a chefia da ME-UFRJ	Financeiros Pesquisador	Organiz Contato e reunião com diretores de ambas instituições.	Poder Apoio da Rede para pactuações e convênios	Mat. Estrutura física e de materiais já existentes em unidade	2 meses	Mestranda Gabriela Paiva e Orientador	Conclusão do termo e aprovação dos profissionais envolvidos.	Controle e avaliação da Unidade.
	- Disponibilidade dos profissionais	- Motivação da equipe para ciência e melhoria da assistência às pacientes	Reunião geral da equipe para pactuações							


5.2 Resultados esperados das ações estratégicas propostas:

A elaboração do protocolo do itinerário terapêutico das pacientes com NTG pretende tornar o agendamento interinstitucional, ao invés do que ocorre até o momento, que é o agendamento centrado nas pactuações individuais. É uma fragilidade do Centro de Referência de DTG do Rio de Janeiro não realizar o tratamento quimioterápico (como ocorre na maioria dos centros, que estão situados em hospitais gerais), a necessidade de encaminhar as pacientes para outra instituição facilita a fragmentação do cuidado. Algumas pacientes tem dificuldade de assimilar que o seu acompanhamento seguirá acontecendo na ME-UFRJ e no INCA simultaneamente, ocasionando a perda do seguimento.

A criação de um arquivo de registro para controle das pacientes encaminhadas e das consultas agendadas, bem como o retorno marcado no ambulatório de DTG visa reduzir a perda de seguimento e fortalecer a interlocução com os responsáveis administrativos pelo contato com o INCA para marcação de consultas (NIR). Ademais, é essencial a atuação frequente do serviço social, juntamente com os médicos do ambulatório, para o estabelecimento de busca ativa eficiente das pacientes.

Espera-se a redução das taxas de perda de seguimento, melhora do prognóstico e diminuição dos atrasos do início do tratamento através da integração do cuidado das pacientes com NTG e da melhora da interlocução entre os serviços.

5.3 Ficha de encaminhamento das pacientes do ambulatório de DTG ao INCA

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO	MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ NÚCLEO INTERNO DE REGULAÇÃO	
AP: 2.1 Unidade: Maternidade Escola da UFRJ NIR: 2265-5194/99776-9105 Email: nirmeufrj@gmail.com			
Paciente:			
CNS:		Telefone Fixo:	
Nº. Prontuário:		Telefone Celular:	
Sexo: (F) (M)	Idade:	Peso:	
Data da solicitação:		CID:	
Exame/Consulta Solicitado:			
Médico Solicitante:			
Descrição do Quadro Clínico:			
Hipótese Diagnóstica:			
Exames e Condutas realizadas:			
<div style="text-align: right;">Assinatura e CRM</div>			

5.5 Protocolo de encaminhamento das pacientes do ambulatório de DTG ao INCA

As pacientes atendidas no ambulatório de DTG da ME-UFRJ que apresentam durante o seguimento níveis de hCG em platô (oscilação menor que 10%) por mais de três semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14) ou diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma são diagnosticadas com NTG (NGAN et al., 2018).

Após o diagnóstico o médico que realizou o atendimento deverá preencher a ficha de encaminhamento ao INCA, incluindo os dados completos da paciente (principalmente telefones de contato, que deverão ser checados), hipótese diagnóstica e principais exames complementares (ultrassonografia e níveis de hCG). A ficha deverá ser carimbada e assinada pelo médico, que também precisará fazer um encaminhamento por escrito, de forma resumida, em uma folha de receituário.

Uma xerox deverá ser feita dos seguintes documentos: o Mapa da mola, a folha do primeiro atendimento no ambulatório de DTG e a ultrassonografia transvaginal, se houver.

A seguir, a ficha de encaminhamento, juntamente com as cópias dos documentos citados são levadas até o profissional do NIR, que se encontra na recepção principal, localizada no centro da sala de espera.

O médico entrega toda documentação ao NIR e preenche neste momento o arquivo de registro das pacientes encaminhadas ao NIR. Ele deverá preencher apenas as colunas da data do encaminhamento, nome completo e prontuário da paciente.

Este arquivo para controle das pacientes com NTG permanece no NIR da ME-UFRJ, onde será realizado contato com o NIR do INCA, via e-mail ou telefone, para agendamento da consulta. De posse da data da consulta com o oncologista no INCA, o profissional do NIR da maternidade entra em contato com a paciente através de algum dos números telefônicos informados na ficha. Após informar a paciente, o funcionário do NIR deverá finalizar o preenchimento do arquivo de registro. Ele precisará completar as colunas com a data da consulta marcada e a confirmação do agendamento com a paciente.

O arquivo de pacientes com NTG encaminhadas ao INCA deverá ser checado semanalmente pelos médicos do ambulatório de DTG para garantir que não haja perda de seguimento dessas mulheres.

REFERÊNCIAS

- BORNIA, R.G; COSTA JUNIOR, I.B.; AMIM JUNIOR, J. Protocolos Assistenciais: Maternidade Escola: Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: POD, 2013.
- BRAGA, A.; UBERTI, E. M.; FAJARDO M. 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. **J. Reprod. Med.**, v.59, n.5-6, p.241-247, 2014.
- BRAGA, A. Doença Trofoblástica Gestacional. In: REZENDE FILHO, J.; MONTENEGRO, C.A.B.M. *Rezende obstetrícia*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.321-339.
- Ferramentas e Métodos de Planejamento. In: Curso PPA: Elaboração e Gestão – Ciclo Básico: Modulo II. Brasília: p. 1-14, 2007.
- FRANCO, T.B. Fluxograma Descritor e Projetos Terapêuticos em Apoio ao Planejamento: o caso de Luz (MG); in Merhy, E.E. et al, *O Trabalho em Saúde: Olhando e Experienciando o SUS no Cotidiano*. Hucitec, São Paulo, 2003.
- FRANCO, T.B.; MAGALHÃES, J.R.H. A Integralidade e as Linhas de Cuidado; in Merhy, E.E. et al, *O Trabalho em Saúde: Olhando e Experienciando o SUS no Cotidiano*. Hucitec, São Paulo, 2003.
- FRANCO, T.B.; MERHY, E.E. O uso de ferramentas analisadoras dos serviços de saúde: o caso do Serviço Social do Hospital das Clínicas da UNICAMP. In: MERHY, E. E. et al. *O Trabalho em Saúde: olhando e experienciando o SUS no cotidiano*. São Paulo: HUCITEC, 2003.
- FRATINI, J.R.G.; SAUPE, R.; MASSAROLI, A. Referência e contra-referência na integralidade em saúde. **CiencCuidSaude**, v.7, n.1, p.65-72, 2008.
- HELMING, S.; GOBEL, M. Planejamento de Projeto Orientado por Objetivos, *Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit*, Eschborn, 1998.
- HOEKSTRA, A. V. et al. Gestational trophoblastic neoplasia: Treatment outcomes. **Obstet. Gynecol.**, v.112, n.2, p.251-258, 2008.
- LIMA, L. L. A.; PARENTE, R. C. M.; MAESTA, I. et al. Correlações clinicorradiológicas em pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Radiol. Bras.**, v.49, n.4, p.241-250, 2016.
- LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.203, n.6, p.531-539, 2010.
- LURAIN, J. R. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.204, n.1, p.11-8, 2011.

MAESTA, I.; BRAGA, A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.34, n.4, p.143-146, 2012.

MATUS, C. Política, Planejamento e Governo. Brasília: IPEA 1993.

MAY, T.; GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. **Chemotherapy Res. Pract.**, v.201, p.1-12, 2011.

NGAN, S.; SECKL, M. J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. **Current Opinion in Oncology**, v.19, p.486–491, 2007.

NGAN, H. Y.; SECKL, M. J.; BERKOWITZ, R. S. et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. **Int. Gynaecol. Obstet.**, v.143, p.79-85, 2018.

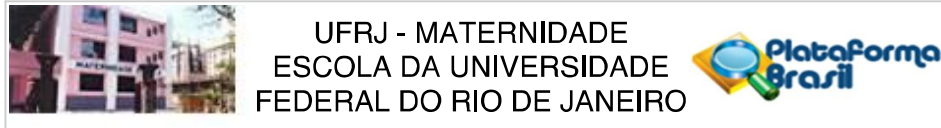
RODRIGUES, E. Como fazer um plano de ação. 2014. Disponível em: <<http://www.elirodrigues.com/2013/06/03/como-fazer-um-plano-de-acao/>>. Acesso em: 20 dez. 2019.

SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, v.376, p.717-729, 2010.

SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; FISHER, R. A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann. Oncol.**, v.24, n.6, p.39-50, 2013.

SOUZA, B.C.C. Gestão da mudança e da inovação: árvore de problemas como ferramenta para avaliação do impacto da mudança. **Revista de Ciências Gerenciais**, v.14, n.19, p.1-18, 2010.

ANEXO A - ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO

Pesquisador: GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17881919.0.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.522.191

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Projeto para Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde será realizado um estudo de coorte retrospectivo, colaborativo, realizado através de coleta de dados de prontuário de pacientes com diagnóstico de NTG acompanhadas no centro de referência em DTG da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e no New England Trophoblastic Disease Center, no Brigham and Women's Hospital e Dana-Farber Cancer Institute, entre 2000 a 2018. O tratamento da NTG é precedido globalmente pela classificação segundo o escore de risco prognóstico da WHO/FIGO, que caracteriza a doença em baixo risco (escore de 0 a 6) ou alto risco (escore maior ou igual a 7). No caso do grupo de baixo risco indica-se como primeira linha de tratamento a quimioterapia com agente único (mais comumente methotrexate ou actinomicina-D). O que se observa é que muitas pacientes com NTG de baixo risco e escores mais altos (cinco e seis) exibem taxas elevadas de quimiorresistência a agentes únicos, fato que desestimula muitos centros de referência em DTG no mundo a iniciarem o tratamento desta forma. Estudar qual o perfil dessas pacientes que apresentam boa resposta se mostra de fundamental importância para se evitar exposição desnecessária a múltiplas drogas e seus efeitos colaterais. Apesar de aproximadamente todas as pacientes com escore entre 0 e 3 alcançarem a cura com monoquimioterapia, 70% irão apresentar falha do tratamento quando o escore é 5 ou 6.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.522.191

Felizmente, todos os insucessos podem ser curados, sendo razoável nestes casos iniciar a terapia com o agente único muito menos tóxico. Um recurso que auxilia a aperfeiçoar a estratificação de risco é a Dopplerfluxometria ultrassonográfica, através do índice de pulsatilidade das artérias uterinas, que é preditor independente de doença resistente ao methotrexate. Tem como hipótese o fato que pacientes com NTG de baixo risco que apresentam os mesmos valores de escore de risco prognóstico exibem respostas diversas ao tratamento quimioterápico com agente único. Determinadas variáveis que são avaliadas no escore da WHO/FIGO estariam significativamente relacionadas à remissão com esta linha terapêutica, sendo fatores de bom prognóstico que auxiliariam no manejo do tratamento da NTG neste grupo de pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Estudar os fatores associados à remissão da neoplasia trofoblástica gestacional após tratamento com quimioterapia feita com agente único em primeira e segunda linha.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Estimar a ocorrência de remissão primária em pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional após tratamento primário feito com methotrexate e resgate do ácido folínico.
- Avaliar a ocorrência de remissão primária em pacientes com escore de risco prognóstico da WHO/FIGO 5 e 6.
- Identificar os fatores associados à resistência da neoplasia trofoblástica gestacional após tratamento primário feito com methotrexate e resgate do ácido folínico.
- Identificar os fatores associados à remissão da neoplasia trofoblástica gestacional em pacientes com escore de risco prognóstico da WHO/FIGO 5 e 6.
- Estimar a ocorrência de remissão em pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas com actinomicina-D após falha do tratamento primário feito com methotrexate e resgate do ácido folínico.
- Identificar os fatores associados à remissão em pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional tratadas com actinomicina-D após falha do tratamento primário feito com methotrexate e resgate do ácido folínico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Dispensou-se o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) uma vez que se trata de um estudo observacional onde serão utilizadas apenas informações de prontuário médico.

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.522.191

Os dados colhidos serão manejados e analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Benefícios: Espera-se que com esta investigação se possa contribuir para o aprimoramento do cuidado das pacientes com NTG, através de uma melhor compreensão dos fatores associados à remissão no tratamento quimioterápico de primeira linha com agente único. Esclarecer qual grupo de pacientes se beneficiaria dessa linha de tratamento, evitando exposição desnecessária à efeitos adversos e à toxicidade da quimioterapia com múltiplos agentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante, que certamente poderá contribuir para a resolução de problemas clínicos no tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacionl, principalmente no que se refere à proteção das pacientes à exposição desnecessária à múltiplos quimioterápicos, identificando aquelas que vão se beneficiar com o tratamento de um único quimioterápico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes

Recomendações:

Recomenda-se que no ítem "riscos", seja observado o disposto no caput do Item V, da Resolução CNS 466/2012: V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS: "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, inciso XI.2., e com a Resolução CNS 510/2016, artigo 28, incisos III, IV e V, cabe ao pesquisador:

- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção
- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-9064

E-mail: cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.522.191

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

• justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1313641.pdf	03/07/2019 19:12:19		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	03/07/2019 19:11:19	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Gabriela.doc	03/07/2019 19:10:39	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Compromisso.pdf	03/07/2019 17:59:42	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Harvard.pdf	03/07/2019 17:58:34	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	03/07/2019 17:57:33	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	03/07/2019 17:55:24	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_do_Comite_Gestor_de_Pesquisa_Gabriela_Paiva.pdf	13/03/2019 00:06:35	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.522.191

RIO DE JANEIRO, 21 de Agosto de 2019

Assinado por:
Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-003

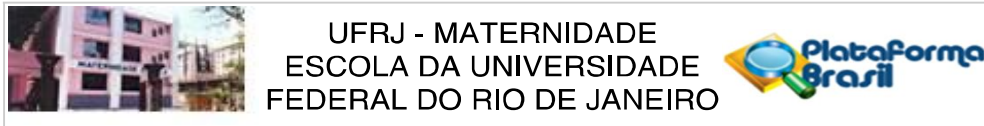
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2556-9747

Fax: (21)2205-9064

E-mail: cep@me.ufrj.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO

Pesquisador: GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17881919.0.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade-Escola da UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.922.304

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda a um estudo já aprovado pelo CEP ME-UFRJ em 21/08/2019, sob o número do Parecer: 3.522.191. O estudo é de coorte retrospectivo, colaborativo, realizado através de coleta de dados de prontuário de pacientes com diagnóstico de NTG acompanhadas no centro de referência em DTG da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ), no New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) do Brigham and Women's Hospital e no Charing Cross Hospital Gestational Trophoblastic Disease Centre (CCTDC) do Imperial College London entre 1964 a 2018. Por meio desta emenda os pesquisadores solicitam alteração da população do estudo, com a inclusão de novo Centro de Referência (Charing Cross Hospital Gestational Trophoblastic Disease Centre do Imperial College London) pois, por se tratar de doença rara, é fundamental ampliar novos centros participantes a fim de granjear casuística apropriada. Solicita-se a atualização do cronograma para incluir coleta de dados do novo centro de referência participante após aprovação do CEP, além da Inclusão de nova pesquisadora, Dra. Ana Paula Vieira dos Santos Esteves (<http://lattes.cnpq.br/0811801303654789>)

Objetivo da Pesquisa:

Já descritos no Parecer 3.522.191, de 21 de agosto de 2019

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.922.304

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descritos no Parecer 3.522.191, de 21 de agosto de 2019

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante, que certamente poderá contribuir para a resolução de problemas clínicos no tratamento da Neoplasia Trofoblástica Gestacional, principalmente no que se refere à proteção das pacientes à exposição desnecessária à múltiplos quimioterápicos, identificando aquelas que vão se beneficiar com o tratamento de um único quimioterápico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/2012, inciso XI.2., e com a Resolução CNS 510/2016, artigo 28, incisos III, IV e V, cabe ao pesquisador:

- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção
- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_152082	04/03/2020		Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 3.922.304

Básicas do Projeto	_E1.pdf	17:33:34		Aceito
Declaração de concordância	Termo_Anuencia_Charing_Cross.pdf	04/03/2020 17:32:32	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Cronograma	Emenda_Cronograma.pdf	04/03/2020 17:32:12	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Outros	Emenda_1_Gabriela_Paiva.pdf	04/03/2020 17:31:58	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Emenda_1.pdf	04/03/2020 17:31:38	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	03/07/2019 19:11:19	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Compromisso.pdf	03/07/2019 17:59:42	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Harvard.pdf	03/07/2019 17:58:34	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	03/07/2019 17:57:33	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_do_Comite_Gestor_de_Pesquisa_Gabriela_Paiva.pdf	13/03/2019 00:06:35	GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Março de 2020

Assinado por:
Ivo Basílio da Costa Júnior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-003
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br

ANEXO B - TERMO DE ANUÊNCIA DO NETD

**New England Trophoblastic Disease Center**

Dana Farber/Brigham and Women's Cancer Center
 Division of Gynecologic Oncology
 75 Francis Street
 Boston, Massachusetts 02115
 Tel: 617-732-8444, Fax: 617-975-0900

DANA-FARBER/BRIGHAM AND WOMEN'S



Ross S. Berkowitz, M.D.
 Donald P. Goldstein, M.D.
 Neil S. Horowitz, M.D.
 Kevin Elias, M.D.
 Sandra Vance, R.N. and Jessica Sickler, R.N.

June 28, 2019

Dear Professor Braga,

We are delighted to have the opportunity and pleasure to collaborate with you on a study concerning "Factors associated with Gestational Trophoblastic Neoplasia remission after single-agent chemotherapy". I understand that the name of the Principal Investigator will be Gabriela Paiva Soares e Ladeira Carvalho and the name of the advisor will be Antonio Rodrigues Braga Neto. At the New England Trophoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, the faculty involved in the study will be Drs. Kevin Elias, Neil Horowitz and myself. The New England Trophoblastic Disease Center is already authorized by the Institutional Research Board from Brigham and Women's Hospital to conduct retrospective studies with the medical records of patients with Gestational Trophoblastic Disease. The main objectives of the study are to assess factors associated with Gestational Trophoblastic Neoplasia remission after treatment with first- and second-line single agent chemotherapy.

The variables that are intended to be analyzed are: age, parity, antecedent pregnancy, gestational age at diagnosis, medical complications at presentation, histology, hCG level (IU/L) at molar evacuation, staging, WHO/FIGO prognostic risk score, hCG level (IU/L) at initial treatment, time between molar evacuation and initial treatment, extension of disease (occurrence and number of metastases), type of chemotherapy, pretreatment hCG level (IU/L), time to switch to second-line therapy, number of cycles, time to remission, hCG level (IU/L) at switch to second-line therapy, occurrence of resistance, relapse or death.

We greatly look forward again to collaborate with you and your team in the area of Gestational Trophoblastic Disease. We appreciate the opportunity to work together.

Sincerely,

Ross S. Berkowitz, MD

William H. Baker Professor of Gynecology
 Harvard Medical School
 Brigham and Women's Hospital



Title: **Clinical Hallmarks of Complete & Partial Mole: Presenting Features, Diagnostic Monitoring, and Treatment Outcomes**

Sponsor Name:

PI Name: **Horowitz, Neil S** Protocol #: **2004P001372** Type: **Initial Review (IR)**

Date Received: **July 01, 2004**

Study Staff Added

Name	Role	Degree	Organization	Citi Certified
Berkowitz, Ross	Co-Investigator	MD	BWH > Obstetrics/Gynecology > Gyn Oncology	October 08, 2018
Growdon, Whitfield	Co-Investigator	MD	MGH > OB/GYN Service > Gyn Oncology	March 08, 2017
Melamed, Alexander	Co-Investigator		BWH > Obstetrics/Gynecology	May 09, 2017

Continuing Review - Health/Medical Information

1. Sponsor / Funding Information

Is the research funded at this time?

- Yes No

Explain:

Departmental Funds

Will data resulting from this study be submitted to the FDA now or in the future?

- Yes No

2. Project Status

Indicate the project status:

- Ongoing Data Collection
 Data Collection Completed- Analysis Continues
 Study Completed / Closed



3. Project Description

Provide a brief description of the purpose of the research and health / medical information being collected (3900 character limit):

This retrospective study will seek to characterize the histologic hallmarks, presentation, clinical course, and clinical outcomes of complete and partial molar pregnancy as pertains to interventions that include surgery and chemotherapy.

The following identifiers are collected for this research using health/medical information: name, medical record number, medical visit dates and accompanying hCG reading, surgical procedure dates, and information on chemotherapy treatments as maintained in the Donald P. Goldstein Trophoblastic Tumor Registry, demographics such as age, gravidity and parity, and clinical presentation and development of persistent tumor. Each medical visit date is assigned a unique numeric code/identifier. Paper-based information is maintained in a password-protected database stored with a password-protected Partners computer. Access is restricted to the PI and staff designated by the PI. PHI assess will be restricted to those working within the Partners Healthcare system. Data is released to co-investigators external to Partners within limited data sets with a signed Data Use agreement.

4. Progress Report

Health / Medical Information Data Collection

How many health / medical records have been reviewed to date? Enter numerals only.
1200

Has any data been sent to collaborators outside Partners?

Yes No



HIPAA and Tracking Disclosures of Identifiable Health Information (PHI)

1. Disclosures of PHI to persons or entities outside Partners without the written authorization of the subject must be tracked in accordance with Partners policy: [Accounting of Disclosures](#) (PHS internal link).

2. Tracking is NOT required for disclosure of LIMITED DATA SETS under a DATA USE AGREEMENT. For more information about LIMITED DATA SETS and DATA USE AGREEMENTS, refer to Partners policy [Limited Data Sets Policy/Data Use Agreements](#).

NOTE: PARTNERS (PHS) is the HIPAA covered entity. PHS includes BWH, FAULKNER, MGH, MCLEAN, PCHI, SRH, NSMC, and NWH, among others. PHS does not include other Harvard affiliated hospitals, such as BIDMC, DFCI, HSPH, CHB, or MEEI.

Unanticipated Problems or Complaints about the Research

Have there been any unanticipated problems involving risks to individuals whose health / medical information is being used for the research or to others, for example, breach of privacy / confidentiality?

Yes No

Have there been any complaints about the research?

Yes No

Findings To Date

Has the data been analyzed, or are there any findings to-date?
Include publications or references to articles that have resulted from the research.

Yes No



Provide a brief summary of analysis or findings. Include publications or references to articles that have resulted from the research:

Women with partial mole who have elevated hCG levels within the first few weeks after molar evacuation are at increased risk for developing GTN. (J Reprod Med 2006;51:871-874)

Metastatic disease, MTX infusion protocol and complete mole histology were independently associated with the need for additional chemotherapy after an initial course of MTX for women with low risk GTN. D&C at persistence did not alter the chemotherapy requirement. Elevated B-hCG level at 1 week after the initial course of MTX was also an independent factor predicting the need for additional courses of MTX or alternative chemotherapy. (Gyn Onc 112 (2009)353-357).

Women with a partial molar pregnancy as their first gestational event and diagnosed earlier in gestation are more likely to develop post-molar GTN. (XVII World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, September 2013, Chicago).

5. Study Staff

After completing this submission, review your current approved study staff list by clicking the 'view application' pdf in this submission. If changes are needed, submit a study staff amendment in eIRB.

6. Amendments / Proposed Changes to the Research

Are any changes to the research proposed at this time?

Yes No



Title: Clinical Hallmarks of Complete & Partial Mole: Presenting Features, Diagnostic Monitoring, and Treatment Outcomes

Sponsor Name:

PI Name: **Horowitz, Neil S** Protocol #: **2004P001372** Type: **Continuing Review (CR10)**

Date Received: **January 31, 2018**

Study Staff

Name	Role	Degree	Organization	Citi Certified
Anderson, Michele	Data Coordinator/Manager		BWH > Obstetrics/Gynecology	April 03, 2017
Berkowitz, Ross	Co-Investigator	MD	BWH > Obstetrics/Gynecology > Gyn Oncology	October 08, 2018
Elias, Kevin	Co-Investigator	MD	BWH > Obstetrics/Gynecology	November 15, 2017
Gockley, Allison	Co-Investigator		BWH > Obstetrics/Gynecology	November 14, 2016
Growdon, Whitfield	Co-Investigator	MD	MGH > OB/GYN Service > Gyn Oncology	March 08, 2017
Horowitz, Neil	Principal Investigator	MD	BWH > Obstetrics/Gynecology > Gyn Oncology	October 24, 2017
Izildinha, Maesta	Co-Investigator		BWH > Obstetrics/Gynecology	
Joseph, Naima	Co-Investigator		MGH > OB/GYN Service	February 27, 2017
Melamed, Alexander	Co-Investigator		BWH > Obstetrics/Gynecology	May 09, 2017
St. Laurent, Jessica	Co-Investigator		BWH > Obstetrics/Gynecology	November 17, 2016

Signatures

PI Name: Horowitz, Neil S, MD

Authenticated: January 31, 2018

Continuing Review - Health/Medical Information

1. Sponsor / Funding Information

Is the research funded at this time?

Yes No

Explain:

No research funds are required; funded by internal resources



Will data resulting from this study be submitted to the FDA now or in the future?

- Yes No
-

2. Project Status

Indicate the project status:

- Ongoing Data Collection
 Data Collection Completed- Analysis Continues
 Study Completed / Closed
-

3. Project Description

Provide a brief description of the purpose of the research and health / medical information being collected (3900 character limit):

This protocol prospectively collects data about patients presenting for treatment at the New England Trophoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital. This data forms the basis for studies looking at risk factors, clinical features, and outcome for women with molar pregnancies.

4. Progress Report

Health / Medical Information Data Collection

How many health / medical records have been reviewed to date? Enter numerals only.
 4596

Has any data been sent to collaborators outside Partners?

- Yes No
-



HIPAA and Tracking Disclosures of Identifiable Health Information (PHI)

1. Disclosures of PHI to persons or entities outside Partners without the written authorization of the subject must be tracked in accordance with Partners policy: [Accounting of Disclosures](#) (PHS internal link).

2. Tracking is NOT required for disclosure of LIMITED DATA SETS under a DATA USE AGREEMENT. For more information about LIMITED DATA SETS and DATA USE AGREEMENTS, refer to Partners policy [Limited Data Sets Policy/Data Use Agreements](#).

NOTE: PARTNERS (PHS) is the HIPAA covered entity. PHS includes BWH, FAULKNER, MGH, MCLEAN, PCHI, SRH, NSMC, and NWH, among others. PHS does not include other Harvard affiliated hospitals, such as BIDMC, DFCI, HSPH, CHB, or MEEL.

Unanticipated Problems or Complaints about the Research

Have there been any unanticipated problems involving risks to individuals whose health / medical information is being used for the research or to others, for example, breach of privacy / confidentiality?

Yes No

Have there been any complaints about the research?

Yes No

Findings To Date

Has the data been analyzed, or are there any findings to-date?
Include publications or references to articles that have resulted from the research.

Yes No



Provide a brief summary of analysis or findings. Include publications or references to articles that have resulted from the research:

Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience.

Maest I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, Berkowitz RS.

Gynecol Oncol. 2018 Jan; 148(1):161-167. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.028. Epub 2017 Oct 29.

PMID: 29092742

- This comprehensive study of low risk molar gestational trophoblastic disease details the incidence of toxicity according to methotrexate regimens. Although treatment-related adverse events were more frequent with 8-day MTX/FA, these were all self-limited and resolved with no long-term sequelae. Given this and its higher effectiveness, 8-day MTX/FA remains the treatment of choice at NETDC for patients with low-risk postmolar GTN.

Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review.

Lin LH, Maest I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, Elias KM, Horowitz N, Goldstein DP, Berkowitz RS.

Gynecol Oncol. 2017 Apr; 145(1):88-95. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.021. Epub 2017 Jan 26.

-This study examined outcomes for patients with twin pregnancy comprised of a molar pregnancy and normal fetus (CHMCF) and compared outcomes between NETDC and sites in South America. Sixty percent of the expectantly managed CHMCF delivered a viable infant, and the overall rate of GTN in this study was 46%. Elective termination of pregnancy did not influence the risk for GTN; however the need for termination due to complications and higher hCG levels were associated with development of GTN in CHMCF.

5. Study Staff



After completing this submission, review your current approved study staff list by clicking the 'view application' pdf in this submission. If changes are needed, submit a study staff amendment in eIRB.

6. Amendments / Proposed Changes to the Research

Are any changes to the research proposed at this time?

Yes No

Response to Review 1

Principal Investigator:
Horowitz, Neil

Protocol Number: (2012p123456)
2004P001372

Study Title:
Clinical Hallmarks of Complete & Partial Mole: Presenting Features, Diagnostic Monitoring, and Treat

Response to:

- Initial Review
 Continuing Review
 Amendment
 Other Event
-

IRB Review Date: (mm/dd/yyyy)
Feb 1 2018 9:30AM



Response Date: (mm/dd/yyyy)
02/07/2018

INSTRUCTIONS: Please respond to IRB questions by typing your response under each question. Format in a way that distinguished the question from the answer. This speeds review and makes your file very clear in the event of external review.

Review Comments and Investigator Response:

A discrepancy was noted in total number of records reviewed to date reported in CR 10 (n=3259) and CR 9 (n=4127). Please clarify, revise the continuing review form and resubmit.

This was a typo. The correct number is n= 4596.

ANEXO C - TERMO DE ANUÊNCIA DO CCTDC

**Imperial College
London**

Department of Surgery
and Cancer Division of Cancer
Imperial College London
Cancer Research Centre, ICTEM
Hammersmith Hospital Campus
Du Cane Road
London, W12 0NN
Tel: 020 3311 1421
Fax: 020 3313 5577
Email: m.seckl@imperial.ac.uk
www.imperial.ac.uk

Prof. Michael J Seckl PhD FRCP
Professor of Molecular Cancer Medicine

06/12/2019

Dear Antonio,

It is our intention to collaborate with you on a study concerning "Factors associated with Gestational Trophoblastic Neoplasia remission after single-agent chemotherapy". I understand that the name of the principal investigator will be Gabriela Paiva Soares e Ladeira Carvalho and the name of the advisor will be Antonio Rodrigues Baraga Neto. At the Charing Cross Hospital Trophoblast Disease Service, the faculty involved in the study will be Dr Naveed Sarwar, Ms Xianne Aguiar and myself. The Gestational Trophoblastic Disease Centre at the Charing Cross Hospital is already authorized by our local Institutional Research Board to conduct retrospective studies with the medical records of patients with Gestational Trophoblastic Disease. The main objectives of the study are to assess factors associated with Gestational Trophoblastic Neoplasia after treatment with first-and second-line single agent chemotherapy.

The variables that are intended to be analyzed are: age, parity, antecedent pregnancy, gestational age at diagnosis, medical complications at presentation, histology, hCG level (IU/L) at molar evacuation, staging, WHO/FIGO prognostic risk score, hCG level (IU/L) at initial treatment, time between molar evacuation and initial treatment, extension of disease (occurrence and number of metastases), type of chemotherapy, pretreatment hCG level (IU/L), time to switch to second-line therapy, number of cycles, time to remission, hCG level (IU/L) at switch to second-line therapy, occurrence of resistance, relapse or death.

It is always a pleasure to collaborate with you and we are very much looking forwards to undertaking this new project with you and your team in the area of Gestational Trophoblastic Disease.

Yours sincerely,



Michael Seckl
Professor Michael J Seckl PhD FRCP FMedSci
Director of the Charing Cross Hospital GTD Centre
Faculty of Medicine, Imperial College London