



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
MATERNIDADE ESCOLA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM
OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA
ÁREA DE ATUAÇÃO: ULTRASSONOGRAFIA
OBSTÉTRICA E GINECOLÓGICA**



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
2019

GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Rio de Janeiro como
parte dos requisitos necessários à obtenção do
título de Residência Médica em Obstetrícia e
Ginecologia, Área de atuação:
ultrassonografia obstétrica e ginecológica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Rio de Janeiro, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

PC1755 Paiva Soares e Ladeira Carvalho, Gabriela
f 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, 2019.
40 f.

Orientador: Antônio Rodrigues Braga Neto.
Trabalho de conclusão de curso (especialização)
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade
de Medicina, Obstetrícia, 2019.

1. Neoplasia Trofoblástica Gestacional. 2.
Quimioterapia. 3. Mola Hidatiforme. 4.
Methotrexate. I. Rodrigues Braga Neto, Antônio,
orient. II. Título.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ficha de aprovação do Trabalho de Conclusão da Residência Médica em
Obstetrícia e Ginecologia, área de atuação em Ultrassonografia Obstétrica e
Ginecológica da aluna:

GABRIELA PAIVA SOARES E LADEIRA CARVALHO

Título:

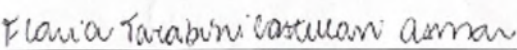
**FATORES ASSOCIADOS À REMISSÃO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA
GESTACIONAL EM PACIENTES APÓS TRATAMENTO COM
QUIMIOTERAPIA POR AGENTE ÚNICO**

Orientador: Prof.Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

Banca examinadora:


Cristos Pritsivelis


Fernanda Freitas Oliveira Cardoso


Flavia Tarabini Castellani Asmar

Rio de Janeiro, 06 de novembro de 2019

AGRADECIMENTOS

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

Sou grata aos meus pais pelo apoio incondicional e por serem meu porto seguro.

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

Agradeço imensamente a cada staff, professor, enfermeiro e funcionário por terem me ensinado tanto durante estes quatro anos na maternidade escola, minha segunda casa. Vocês ajudaram a formar a pessoa e profissional que me tornei, nunca irei esquecê-los.

RESUMO

INTRODUÇÃO A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende 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). Esta é altamente responsiva a quimioterapia com taxa de cura que no geral excede 90%, tornando possível a preservação da função reprodutiva. **OBJETIVO** Estudar os fatores associados à remissão da NTG após tratamento com quimioterapia feita com agente único em primeira e segunda linha. **MATERIAL E MÉTODOS** Trata-se de 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 (NETDC) do Brigham and Women's Hospital e Dana-Farber Cancer Institute, entre 1964 a 2018. **JUSTIFICATIVA** 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 ou alto risco. 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.

Palavras-chave: Mola Hidatiforme, Neoplasias Trofoblásticas, Antineoplásicos, Metotrexato

ABSTRACT

INTRODUCTION Gestational trophoblastic disease (GTD) comprises a group of rare pregnancy disorders arising from placental trophoblast. It ranges from benign forms such as complete and partial hydatidiform mole (HM) to malignant spectra called gestational trophoblastic neoplasia (GTN). It is highly responsive to chemotherapy with a cure rate that generally exceeds 90%, making it possible to preserve reproductive function. **OBJECTIVE** Study the factors associated with the remission of GTN after first- and second-line treatment with single-agent chemotherapy. **METHODS** Retrospective, collaborative cohort study of patients diagnosed with GTN followed at the GTD referral center at Maternity School of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) and at the New England Trophoblastic Disease Center (NETDC) at the Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, between 1964 and 2018. **BACKGROUND** Treatment of GTN is globally preceded by the classification according to the WHO/FIGO prognostic risk score, which characterizes the disease at low-risk or high-risk. Many low-risk GTN patients with higher scores (five and six) present elevated rates of single-agent chemoresistance, discouraging many referral centers for GTD worldwide from choosing this line of treatment. Studying the profile of these patients with good response is of fundamental importance to avoid unnecessary exposure to multiple drugs and their side effects.

Keywords: Hydatidiform Mole, Trophoblastic Neoplasms, Antineoplastic Agents, Methotrexate

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Escore de Risco Prognóstico da WHO/FIGO.....	12
-----------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β-hCG	Fragmento beta da gonadotrofina coriônica humana
DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
EMA/CO	Etoposide, methotrexate, actinomicina-D, ciclosfosfamida e vincristina
EP/EMA	Etoposide, cisplatina, methotrexate e actinomicina-D
ESMO	European Society of Medical Oncology
MH	Mola Hidatiforme
NETDC	New England Trophoblastic Disease Center
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
QT	Quimioterapia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTE	Tumor trofoblástico epitelióide
TTSP	Tumor trofoblástico do sítio placentário
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1	Justificativa	14
2.2	Hipótese	14
2.3	Objetivos	15
2.3.1	Objetivo geral	15
2.3.2	Objetivo específico	15
3	METODOLOGIA DA PESQUISA.....	16
3.1	Desenho do estudo.....	16
3.2	População.....	16
3.3	Crítérios de inclusão e exclusão.....	16
3.3.1	Crítérios de inclusão.....	16
3.3.2	Crítérios de exclusão.....	16
3.4	Seguimento Pós Molar	17
3.5	Diagnóstico de NTG.....	17
3.6	Tratamento de NTG.....	17
3.7	Seguimento pós NTG.....	18
3.8	Desfecho.....	18
3.8.1	Desfecho Primário.....	18
3.8.2	Desfecho Secundário.....	18
3.9	Variáveis do estudo.....	18
3.10	Análise Estatística.....	19
3.11	Viabilidade e questões éticas.....	19
	REFERÊNCIAS	21
	ANEXOS	24

1 INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende 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 et al., 2010).

A mola invasora, o coriocarcinoma e, ainda mais raros, o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e o tumor trofoblástico epitelióide (TTE) compõem a NTG. Aproximadamente 50% dos casos surgem após uma gestação molar, 25% de abortos ou gestações ectópicas e 25% são decorrentes de gravidez a termo ou pré-termo. Cada uma destas condições pode levar a perfuração uterina, metástase e até mesmo a morte caso não recebam tratamento (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012).

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). Essas diferenças podem estar relacionadas a discrepâncias entre dados de base hospitalar e populacional, disponibilidade de revisão por patologista ou pode refletir influências dietéticas e genéticas (SECKL et al., 2013).

A MH parece ser causada por gametogênese e fertilização anormais, mais frequentes nos extremos etários (<15 anos e >45 anos). Idade materna avançada aumenta o risco em 5 a 10 vezes, enquanto adolescentes tem risco duas vezes maior de ter uma gestação molar. Pacientes com história de MH prévia tem cerca de 1% de risco de nova gravidez molar (SEBIRE et al., 2002). Mutações no gene NALP-7, assim como estado nutricional também foram identificados como fatores de risco (WANG et al., 2009).

O uso disseminado da ultrassonografia na obstetria fez com que a DTG passasse a ser diagnosticada precocemente. Ocorrendo em muitos casos antes de 10 a 12 semanas de gestação e ainda em sua fase assintomática. Manifestações clínicas podem incluir: sangramento transvaginal (mais frequente), útero aumentado de volume para a idade gestacional, cistos tecaluteínicos, hiperêmese, sinais de pré-eclâmpsia (LIMA et al., 2016).

A DTG, de maneira geral, tem no fragmento beta da gonadotrofina coriônica humana (β -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).

O desenvolvimento de NTG é identificado, segundo os critérios da FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), quando se observa: níveis de β -hCG em *plateau* por mais de três semanas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de β -hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma ou níveis de β -hCG persistentes após seis meses do esvaziamento uterino (NGAN et al., 2018).

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 β -hCG como marcador tumoral para diagnóstico, monitoração do tratamento e seguimento. Por outro lado, o TTSP e TTE, que são raros, produzem quantidades escassas de β -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).

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 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 β -hCG como marcador tumoral e centralização do cuidado (HOEKSTRA et al., 2008).

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).

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 pelve, assim como tomografia computadorizada de tórax (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 World Health Organization (WHO)/FIGO que utilizafatores clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos para determinar um sistema de contagem de prognóstico de risco de quimiorresistência (Tabela 1) (NGAN et al., 2018).

Tabela 1 – Escore de Risco Prognóstico da WHO/FIGO

Escore

Fatores de Risco	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	≥ 40	–	–
Gestação anterior	Mola	Aborto	Termo	
Intervalo entre gestação anterior e NTG (meses)	< 4	4 – 6	7 – 12	> 12
hCGpré tratamento de NTG (UI/L)	< 1.000	>1.000-10.000	>10.000-100.000	> 100.000
Tamanho do maior tumor, Incluindo o útero (cm)	–	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	≥2 Agentes

Fonte: FIGO, 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).

Cerca de 95% das pacientes com MH 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., 2014).

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. 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 (SECKL et al., 2013; MANGILI et al., 2014).

O manejo de pacientes com escore de 4 a 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 para pacientes com escore 0 e 1 a taxa de sucesso no tratamento primário com monoquimioterapia é de 75%. No entanto, para escores entre 3 e 5 essa taxa era menor que 50% e, nas pacientes com escore 6 tratadas com methotrexate 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).

Além de escore de risco prognóstico da WHO/FIGO mais elevado (5 e 6), o diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma também está associado a elevação do risco de resistência a quimioterapia com agente único, assim como valores elevados de hCG pré-tratamento e a presença de doença metastática (NGAN et al., 2018; WINTER et al., 2016).

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. Em geral, a administração intramuscular semanal ou infusão intravenosa intermitente de methotrexate ou ainda dose única quinzenal de actinomicina-D são menos eficazes do que protocolos de 5 dias de methotrexate ou actinomicina-D e regimes de 8 dias de methotrexate/ácido folínico (GOLDSTEIN; BERKOWITZ, 2012). A escolha da droga e do regime a ser utilizado é específica de cada instituição, não havendo consenso do melhor regime de agente único (MAESTA et al., 2017).

A quimioterapia deve ser mantida até o retorno de valores normais de hCG e pelo menos três ciclos adicionais devem ser administrados após o primeiro resultado de hCG normal, visando diminuir as chances de recorrência. A droga deve ser substituída por outra quando ocorre *plateau* dos níveis de hCG ou quando a toxicidade impede o uso de doses apropriadas ou a frequência de tratamento adequado. Múltiplos agentes devem ser usados quando há elevação significativa das concentrações de hCG, surgimento de metástases ou resistência ao agente único sequencial (SECKL et al., 2010).

2.1 Justificativa

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.

2.2 Hipótese

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.

2.3 Objetivos

2.3.1 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.

2.3.2 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/FIGO5 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/FIGO5 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.

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de 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 (NETDC) do Brigham and Women's Hospital e Dana-Farber Cancer Institute, entre 1964 a 2018.

3.2 População

Pacientes que foram submetidas a esvaziamento uterino por gestação molar e apresentaram durante o seguimento nos centros de referência de DTG do Rio de Janeiro e no NETDC critérios FIGO para NTG. Serão analisadas as pacientes que após o diagnóstico de NTG tiveram escore de risco prognóstico da WHO/FIGO de cinco ou seis.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

3.3.1 Critérios de Inclusão

O estudo incluirá pacientes tratadas no centro de referência em DTG da Maternidade Escola da UFRJ e no NETDC com NTG, durante o intervalo do estudo.

3.3.2 Critérios de Exclusão

Serão excluídas as pacientes que abandonaram o seguimento ou que engravidaram durante o acompanhamento.

3.4 Seguimento Pós Molar

Após o diagnóstico de gestação molar (que inclui sintomas clínicos, dosagem de β -hCG quantitativo e ultrassonografia) e subsequente aspiração uterina, inicia-se o seguimento semanal que envolve exames clínicos e avaliação dos níveis séricos de β -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 realizavam busca ativa da paciente através de contato telefônico ou telegrama. O objetivo era identificar dificuldades do seguimento e motivar a presença nas consultas.

3.5 Diagnóstico de NTG

Pacientes que durante o seguimento pós-molar apresentaram, conforme critérios da FIGO, níveis de β -hCG em *plateau* (oscilação menor que 10%) por mais de três semanas consecutivas (dias 1, 7, 14 e 21); elevação nos níveis de β -hCG por um período de pelo menos duas semanas ou mais (dias 1, 7, 14); diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma, níveis de β -hCG persistentes após seis meses do esvaziamento uterino ou surgimento de metástases.

3.6 Tratamento de NTG

Após o diagnóstico de NTG, foi solicitada radiografia de tórax para avaliar metástase pulmonar e, na presença de lesões, a investigação foi complementada com ressonância nuclear magnética de crânio e pelve e tomografia computadorizada de tórax. O estadiamento foi feito de acordo com o estabelecido pela FIGO: I – doença confinada ao útero; II doença se estende à parte externa do útero, mas é limitada às estruturas genitais; III – doença se estende aos pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital; e IV – todas as demais localidades de metástase.

Em seguida, classificou-se conforme escore de risco prognóstico da WHO/FIGO. No grupo de baixo risco a primeira linha de tratamento foi o methotrexate, dose de 1mg/kg via intramuscular e resgate com ácido folínico, dose 0,1 mg/kg via oral. Em segunda linha utilizou-se a actinomicina-D

na dose de 1,25 mg intravenoso a cada 15 dias, nos casos de quimiorresistência. Indicou-se na terceira linha de tratamento o regime EMA/CO.

3.7 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 é realizada a cada 6–12 meses indefinidamente, ao longo da vida. A contracepção foi mantida por 12 meses após tratamento quimioterápico.

3.8 Desfecho

3.8.1 Desfecho Primário

Remissão da NTG após tratamento com agente único como primeira linha de tratamento.

3.8.2 Desfecho Secundário

Quimiorresistência em pacientes com NTG após tratamento com agente único como primeira linha de tratamento.

Necessidade de quimioterapia com agente único ou múltiplos agentes para tratamento de segunda linha da NTG.

3.9 Variáveis do Estudo

As variáveis a serem estudadas são: a idade (em anos), paridade, número de gestações anteriores, idade gestacional no diagnóstico (em semanas), a gravidez que originou a NTG (mola, aborto, termo), intervalo da gravidez antecedente (em meses), os níveis de hCG (em UI/L) pré-tratamento quimioterápico, os níveis de hCG (em UI/L) por ocasião da quimiorresistência (aumento dos níveis de hCG, com ou sem desenvolvimento de novas metástases), apresentação clínica

(sangramento transvaginal, anemia, volume uterino aumentado para idade gestacional, cistos tecaluteínicos dos ovários, hiperêmese gravídica, hipertireoidismo, síndrome do desconforto respiratório), diagnóstico histopatológico (mola hidatiforme completa e parcial, coriocarcinoma), tempo entre esvaziamento uterino e início da quimioterapia (em meses), ocorrência de metástases, local e número de metástases, tipo de tratamento com quimioterapia (methotrexate, actinomicina-D, EMA/CO, EP/EMA (etoposide, cisplatina, methotrexate e resgate do ácido folínico, actinomicina-D), número de ciclos de quimioterapia, tempo até remissão, ocorrência de recidiva (duas elevações nos níveis de hCG, na ausência de gestação, após alcançado um período de titulação normal), óbito.

3.10 Análise Estatística

As análises descritivas da população serão apresentadas como uma distribuição percentual das categorias quando as variáveis forem categóricas. Em relação às variáveis qualitativas, as diferenças percentuais serão avaliadas utilizando Qui-quadrado, ou o Teste Exato de Fisher, conforme apropriado.

Para variáveis contínuas, o teste Shapiro-Wilk será utilizado para verificar a normalidade da distribuição. As diferenças serão avaliadas com o teste t de Student para variáveis com distribuições normais e teste não paramétrico de Mann-Whitney quando os dados não forem normalmente distribuídos.

O *odds ratio* bruto (*cOR*) e o *odds ratio* ajustado (*aOR*) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) serão calculados utilizando um modelo de regressão logística multivariada para avaliar os fatores envolvidos na remissão das pacientes com NTG.

Variáveis com significância estatística em $p < 0,05$ serão mantidas no modelo ajustado. O ajuste do modelo será avaliado pelo critério de Akaike e pelo teste de Wald para regressão logística. Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando o pacote estatístico R.

3.11 Viabilidade e questões éticas

Solicitamos dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para essa pesquisa, uma vez que se trata de um estudo observacional, sem intervenção, onde serão utilizadas apenas informações obtidas em prontuário médico. Outrossim, como o estudo será feito com avaliação de dados de uma série histórica ampla, haveria grande dificuldade em contatar as pacientes atendidas nos últimos 50 anos nos Centros de Referência participantes.

Os dados colhidos serão manuseados e analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Todos os pesquisadores envolvidos neste estudo comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados obtidos para essa pesquisa retrospectiva.

Espera-se com esta investigação 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.

REFERÊNCIAS

- AGHAJANIAN, C. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. **J. Clin. Oncol.**, v.29, p.786–788, 2011.
- 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.
- BRACKEN, M. B. Incidence and etiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v.94, p.1123–1135, 1987.
- 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.
- FISHER, R. A.; HODGES, M. D.; NEWLANDS, E. S. Familial recurrent hydatidiform mole: A review. **J. Reprod. Med.**, v.49, p.595–601, 2004.
- GOLDSTEIN, D. P.; BERKOWITZ, R. S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. **Hematol. Oncol. Clin. N. Am.**, v.26, p.111–131, 2012.
- 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.; NITECKI, R.; HOROWITZ, N. S. 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.; BRAGA, A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.34, n.4, p.143-146, 2012.
- MANGILI, G.; LORUSSO, D.; BROWN, J. et al. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v.24, p.S109-S116, 2014.
- 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.

MCNEISH, I. A.; STRICKLAND, S.; HOLDEN, L. 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.

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.

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

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.**, v.33, n.5, p.472–478, 2014.

SEBIRE, N. J.; FOSKETT, M.; FISHER, R. A. et al. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.109, p.99–102, 2002.

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.

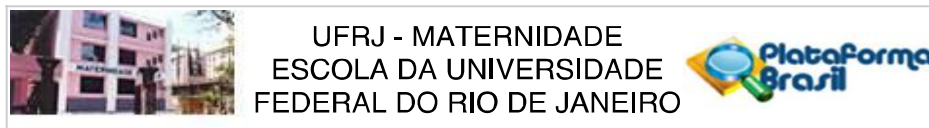
SECKL, M. J.; SEBIRE, N. J.; BERKOWITZ, R. S. Gestational trophoblastic disease. **Lancet**, v.376, p.717–729, 2010.

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. **British Journal of Cancer**, v.107, n.11, p.1810-1814, 2012.

WANG, C. M.; DIXON, P. H.; DECORDOVA, S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich area. **J. Med. Genet.**, v.46, p.569–75, 2009.

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, p.565-570, 2016.

ANEXOS



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



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



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 Gestacionária, 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 item "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



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

Página 04 de 05

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Brigham and Women's Hospital para estudos retrospectivos feitos com base em revisão de prontuários, de pacientes com doença trofoblástica gestacional, atendidas no NETDC.

TERMO DE ANUÊNCIA DO NETDC



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, DFCL, 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:

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, DFCL, 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:

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.



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ
Divisão de Ensino, pesquisa e
extensão

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO E DIVULGAÇÃO DE DADOS

Título da Pesquisa: *Fatores Associados à remissão da neoplasia trofoblástica gestacional em pacientes após tratamento*
 Pesquisador (a) responsável: *com quimioterapia por agente único*
 Grupo CONEP: () I () II () III *Gabriela Paiva Soares e Sadeia Cunha*

Eu, pesquisador(a) responsável pela pesquisa acima identificada, declaro que conheço e cumprirei as normas vigentes expressas na **Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de saúde / Ministério da Saúde**, e em suas complementares (**Resoluções 240/97, 251/97, 303/00 e 304/00 do CNS / MS**), e assumo neste termo os compromissos de:

- 1 – Ao utilizar dados e informações coletadas no(s) prontuário(s) / amostra(s) do(s) sujeito(s) da pesquisa na Maternidade Escola, assegurar a confidencialidade e a privacidade dos mesmos;
- 2 – Destinar os dados coletados somente para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso deverá ser objeto de um novo projeto de pesquisa que deverá ser submetido à apreciação do **Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro**.
- 3 – Quando da divulgação e/ou publicação da pesquisa, fazer referência à Maternidade Escola, (que deverá ser grafada nos seguintes termos: **Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro**) em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões e eventos) e qualquer outra publicação ou forma de divulgação de atividades que resultem, total ou parcialmente, do auxílio da Maternidade Escola.
- 4 – As Unidades Acadêmicas dos pesquisadores envolvidos na pesquisa também deverão ser citadas, sem abreviações.

Rio de Janeiro, 06 de maio de 2019.

Dr^a. Gabriela Paiva
Médica
CRM: 52 0105864-9

Pesquisador(a) responsável
Assinatura



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO**

**MATERNIDADE-ESCOLA DA
UFRJ**

Parecer do Comitê Gestor de Pesquisa

Pesquisador Responsável: Gabriela Paiva Soares e Ladeira Carvalho

Título do projeto: Fatores associados à remissão da Neoplasia Trofoblástica Gestacional em pacientes após tratamento com quimioterapia por agente único.

Conclusão:

O projeto atende aos critérios para ser desenvolvido na Maternidade Escola da UFRJ, devendo ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição antes de seu início.

Para assinatura da Folha de Rosto pelo responsável da instituição, é necessário apresentar a versão impressa deste parecer, que pode ser obtida no gabinete da Direção.

Atenciosamente,

Comitê Gestor de Pesquisa

Rio de Janeiro, 08 de março de 2019.