



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇA  
TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL RECORRENTE NO CENTRO DE REFERÊNCIA DA  
IRMANDADE DE SANTA CASA DE MISERICÓRDIA PORTO ALEGRE**

Aluno: Rodrigo Bernardes Cardoso

PORTO ALEGRE, JUNHO 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**Avaliação do perfil clínico e de fatores de risco para Doença Trofoblástica  
Gestacional recorrente no Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de  
Misericórdia Porto Alegre**

Aluno: Rodrigo Bernardes Cardoso

Orientadora: Profa. Dra. Mirela Foresti Jiménez

Coorientadora: Dra. Elza Maria Hartmann Uberti

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ginecologia e Obstetrícia

PORTO ALEGRE, JUNHO 2022

#### CIP - Catalogação na Publicação

Bernardes Cardoso, Rodrigo  
Avaliação do perfil clínico e de fatores de risco  
para Doença Trofoblástica Gestacional recorrente no  
Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de  
Misericórdia Porto Alegre / Rodrigo Bernardes Cardoso.  
-- 2022.  
67 f.  
Orientadora: Mirela Foresti Jimenes.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Mola Hidatiforme. 2. Recorrência. 3. avaliação  
de risco. I. Foresti Jimenes, Mirela, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*O maior perigo para a maioria de nós não está em estabelecer nosso objetivo muito alto e ficar aquém; mas em definir nosso objetivo muito baixo e alcançar nossa marca.*

***Michelangelo di Lodovico Buonarroti Simoni***

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese às pacientes acometidas por esta patologia inversa.

Inversa porque no momento onde esperam a mais pura e linda das alegrias de suas vidas, são obrigadas a enfrentar um dos mais árduos caminhos, onde espreita a morte, inverso do início deste.

Que a pesquisa, o aprimoramento dos saberes e o esforço de muitos seja um dia suficiente para que esta caminhada seja muito breve e o restabelecimento de suas histórias alcance o objetivo almejado no início.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente às minhas orientadoras Profa. Dra. Mirela Foresti Jiménez e Dra. Elza Maria Hartmann Uberti, sem as quais o sonho de uma formação acadêmica não seria concretizado. Seus ensinamentos transcendem o campo técnico.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela excelência na construção de profissionais capazes a exercer o hercúleo trabalho de dedicação ao ser humano e pela resiliência frente a todas as dificuldades que apresentei durante o período em que me acolheu.

Agradeço aos meus pais, Dulce da Rosa Bernardes e Lenine Arlei da Silva Cardoso pelo apoio e estímulo marcantes desde os primeiros anos escolares até o presente.

Agradeço aos amigos, que me apoiaram em momentos difíceis, onde a dúvida parecia ser mais forte que o desejo de completar esta fase.

Agradeço à minha terapeuta Ana Lúcia Monteiro Oliveira, que me acompanha nos percalços, nas conquistas, nas dificuldades. Sinônimo de dedicação e amor à profissão que exerce, modelo que sempre será em minha caminhada.

Agradeço às pacientes, que a nós confiam suas vidas, nos momentos mais dolorosos onde a doença lhes inflige medo, dor e insegurança. Que tenhamos sempre algo a lhes oferecer, seja o restabelecimento da saúde, seja o conforto quando esta não for possível.

Agradeço aos meus avós que desde a mais tenra idade me mostraram que o mínimo gesto de amor, tem impactos gigantescos em uma vida inteira.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>RESUMO.....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
6.1	HISTÓRICO .....	16
6.2	EPIDEMIOLOGIA.....	16
6.3	DEFINIÇÕES.....	18
6.4	FATORES DE RISCO .....	22
6.5	GENÉTICA E PATOLOGIA .....	23
6.6	QUADRO CLÍNICO.....	26
6.7	DIAGNÓSTICO .....	27
6.8	TRATAMENTO .....	30
6.9	EVOLUÇÃO DA DOENÇA.....	34
6.10	SEGUIMENTO.....	36
6.11	DOENÇA TROFOBLÁSTICA RECORRENTE .....	36
<b>7</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>40</b>
7.1	ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	40
<b>8</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>MAPA CONCEITUAL .....</b>	<b>42</b>
<b>10</b>	<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>43</b>
<b>11</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
11.1	OBJETIVO GERAL .....	43
11.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	43
<b>12</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>44</b>
<b>13</b>	<b>ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>64</b>
14.1	TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIO .....	64
14.2	DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE DO SUJEITO NO ESTUDO .....	65

14.3	TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO .....	66
14.4	PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	67

## 1 LISTA DE ABREVIATURAS

a.C.: antes de Cristo

ACTD: Actinomicina-D

CC: Coriocarcinoma

CR: Centro de Referência

DNA: ácido desoxirribonucleico (do inglês - *deoxyribonucleic acid*)

DTG: Doença Trofoblástica Gestacional

ECO-TV: ecografia transvaginal

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FISH: hibridização *in situ* por fluorescência (do inglês - *Fluorescence in situ hybridization*)

hCG: Gonadotrofina Coriônica humana (do inglês – *human chorionic gonadotropin*)

hPL: hormônio Lactogênio Placentário (do inglês - *human Placental Lactogen*)

MH: Mola Hidatiforme

MHC: Mola Hidatiforme Completa

MHI: Mola Hidatiforme Incompleta

MHP: Mola Hidatiforme Parcial

MI: Mola Invasora

MTX: Metotrexato

NSPA: Nódulo de Sítio Placentário Atípico

NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

OMS: Organização Mundial de Saúde

PE: Pré-eclâmpsia

SPE: Sítio Placentário Exagerado

STR: repetições pequenas seguidas (do inglês - *Short Tandem Repeat*)

TTE: Tumor Trofoblástico Epitelióide

TTSP: Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário

USTV: Ultrassonografia transvaginal

## 2 LISTA DE FIGURAS

C:\Users\Rodrigo\Desktop\Return of the King\2022 06 Rodrigo TESE corrigida pela Dra Mieral 2.docx - \_Toc107263367

Figura 1 - Classificação das diferentes apresentações das Doenças Trofoblásticas Gestacionais.....	18
Figura 2 - Microscopia de uma Mola Hidatiforme Parcial com hiperplasia hidrópica vilositária de moderada intensidade(12).....	19
Figura 3 - Mola hidatiforme completa a microscopia evidenciando acentuada degeneração hidrópica das vilosidades coriônicas(17) .....	20
Figura 4 - Mola Invasora: (a) vista à macroscópica de peça cirúrgica com notada invasão miometrial(18); (b) microscopia com visualização de áreas de necrose(17). 21	
Figura 5 - Coriocarcinoma visto à microscopia(12). .....	21
Figura 6 - Origem genética dos diferentes tipos de Mola Hidatiforme.....	24
Figura 7 – Aspecto macroscópico de conteúdo molar (a) pós-aspiração uterina(24) e (b) material lavado com solução salina(6) .....	25
Figura 8 – (a) imagem à ecografia de uma Mola Hidatiforme Completa(32); (b) Mola Hidatiforme Parcial(33); (c) Cistos Teca-luteínicos anexiais(33) .....	28
Figura 9 – Exemplo de imagens radiológicas evidenciando lesões metastáticas (a) e (b) pulmonares e (c) cerebral(34) .....	30

### 3 LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de estadiamento para NTG – FIGO 2000.....	31
Tabela 2 - Sistema OMS de escore de risco de acordo com fatores prognósticos.....	32
Tabela 3 - Esquemas de Quimioterapia com múltiplos agentes no tratamento da NTG 33	
Tabela 4 - Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	41

#### 4 RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) é composta por um espectro de doenças com diferenciação trofoblástica defeituosa, desenvolvimento embrionário anormal e proliferação trofoblástica excessiva, divididas em formas benignas e neoplásicas. Após a identificação, tratamento correto e acompanhamento, a cura pode ser alcançada. A DTG Recorrente ocorre quando uma nova DTG se apresenta no mesmo paciente. O objetivo deste estudo foi identificar características clínicas e laboratoriais que pudessem prever o risco de recorrência. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo com DTG recorrente no período de 1985 a 2019 em um Centro de Referência para DTG no Sul do Brasil. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias, o teste t-student para amostras independentes foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. **Resultados:** População de 396 mulheres. Grupo de estudo de DTG recorrente (G1) com 36 pacientes e grupo controle (G2) com 360 pacientes com DTG não recorrente. Não foram observadas diferenças estatísticas em relação à idade média, história obstétrica prévia, idade gestacional média no diagnóstico do primeiro episódio ou hipótese diagnóstica inicial. A mediana de hCG no diagnóstico no grupo 1 foi de 106,695.00 mIU/mL e no grupo 2 de 51,700.00 mIU/mL ( $p=0.533$ ). O tempo de remissão do primeiro episódio no G1 foi de 10 semanas e no G2 foi de 11 semanas ( $p=0,634$ ). O método contraceptivo mais usado previamente ao primeiro episódio de DTG, foi representado pelos contraceptivos hormonais orais para ambos os grupos. Entretanto, não foi encontrada diferença significativamente estatística entre os grupos ( $p = 0,234$ ). O achado mais frequente em ambos os grupos foi a existência de doença prévia, seguida do uso de medicamentos. A patologia da tireoide foi ligeiramente maior no G1 (7,4% x 5,97%) ( $P=0,334$ ), porém, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Observamos um crescimento na taxa acumulativa de probabilidade de recorrência do do 1º ao 5º ano após o primeiro episódio de GTD e nenhum aumento nas ocorrências depois de 6 anos.

**Discussão:** A chance de recidiva da doença molar aumenta até o quinto ano após um primeiro evento. Pacientes com diagnóstico tardio não apresentaram risco aumentado de recorrência. Os contraceptivos orais podem ter um papel nos episódios recorrentes, bem como observados nos primeiros episódios de HM. Níveis elevados de hCG não apresentaram risco estatístico para recorrência. Não foi encontrada diferença comparando MHC e MHP em relação à recorrência, bem como com o tempo decorrido desde o diagnóstico até a remissão da doença, sugerindo que pode não haver aumento da chance de uma doença recorrente mesmo em casos de longa evolução. **Conclusão:** Nosso estudo aponta para a possibilidade de alguns fatores associados à recorrência de GTD, como a presença de doenças da tireoide e o uso de anticoncepcional hormonal, embora não tenhamos encontrado diferenças estatisticamente significativas. **Palavras chave:** Mola Hidatiforme; recorrência; avaliação de risco.

## 5 ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gestational Trophoblastic Disease (GTD) comprises a spectrum of diseases with defective trophoblastic differentiation, abnormal embryonic development and excessive trophoblastic proliferation, divided into benign and neoplastic forms. After identification, correct treatment and follow-up, cure can be achieved. Recurrent GTD occurs when a new GTD presents in the same patient. The aim of this study was to identify clinical and laboratory characteristics that could predict the risk of GTD recurrence. **METHODS:** Retrospective cohort study with recurrent GTD from 1985 to 2019 at a Reference Center for GTD in South Brazil. Quantitative variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. To compare means, the t-student test for independent samples was applied. In case of asymmetry, the Mann-Whitney test was used. In comparing proportions, Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were used. **Results:** Population of 396 women. Recurrent GTD study group (G1) with 36 patients and control group (G2) with 360 patients with non-recurrent GTD. No statistical differences were observed regarding mean age, previous obstetric history, mean gestational age at first episode diagnosis or initial diagnostic hypothesis. The median hCG at diagnosis in group 1 was 106,695.00 mIU/mL and in group 2 51,700.00 mIU/mL ( $p=0.533$ ). Time to remission of the first episode in G1 was 10 weeks and in G2 it was 11 weeks ( $p=0.634$ ). Contraceptive method most used prior to the first GTD episode was represented by oral hormonal contraceptives for both groups. However, no statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.234$ ). The most frequent finding in both groups was the existence of previous disease, followed by the use of medication. Thyroid pathology was slightly higher in G1 (7.4% x 5.97%) ( $P=0.334$ ), however, no statistically significant difference was found. We observed an increase in the cumulative probability of recurrence rate from 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> year after first GTD episode and no increase in occurrences after 6 years. **Discussion:** The chance of molar disease recurrence increases up to the fifth year after a first event. Patients with late diagnosis did not have an increased risk of recurrence. Oral contraceptives may

play a role in recurrent episodes as well as seen in early episodes of MH. Elevated hCG levels did not present a statistical risk for recurrence. No difference was found comparing MHC and MHP in terms of recurrence, as well as with the time elapsed from diagnosis to disease remission, suggesting that there may be no increased chance of recurrent disease even in cases of long evolution. **Conclusion:** Our study points to the possibility of some factors associated with the recurrence of GTD, such as the presence of thyroid diseases and the use of hormonal contraceptives, although we did not find statistically significant differences. **Keywords:** hydatidiform mole; recurrence; risk assessment.

## 6 INTRODUÇÃO

### 6.1 HISTÓRICO

As primeiras alterações gestacionais que correspondem ao que hoje conhecemos como Mola Hidatiforme (MH), datam do século V a.C., quando Hipócrates as relacionou ao consumo de água suja pantanosa por mulheres grávidas(5). A descrição dos termos “mola” e “hidatiforme”, entretanto, só foi implementada em 1752, por William Smelie ao observar casos do que eram consideradas falsas concepções. Este mesmo autor também foi o primeiro a descrever achados macroscópicos de “cachos de uvas”, usados até hoje(6, 7).

Em 1827 Velpeau e Boivin identificaram que estas estruturas são constituídas por vilosidades coriônicas císticas dilatadas, trazendo à luz o início da compreensão de elementos de patologia da MH. Mais tarde, Virchow e Marchand ampliaram estes conhecimentos ao reconhecerem respectivamente o efeito da degeneração trofoblástica no estroma das vilosidades e a proliferação das células sinciciais. Somente no século XX foi que Rossler e Zondek encontraram a relação tão importante entre a doença trofoblástica gestacional com o que é considerado como seu grande marcador tumoral, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) (6). Em uma publicação mais recente, de 1956, Hertig já identificava as variações benignas e neoplásicas da Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), mas de acordo com sua proposta haveria uma relação de progressão entre elas(7).

### 6.2 EPIDEMIOLOGIA

Na maioria das vezes, a DTG ocorre de forma aleatória(8). A incidência das formas benignas, representadas pela Mola Hidatiforme Parcial ou Incompleta (MHP ou MHI) e pela Mola Hidatiforme Completa (MHC), bem como das neoplásicas, representadas pela Mola Invasora (MI) e pelo Coriocarcinoma (CC), varia em relação às diferentes regiões do mundo, sendo em alguns estudos encontrada com maior frequência em populações mais pobres(9, 10). Na África e na Ásia alguns estudos

evidenciaram incidências de até 10 vezes maiores que nos demais continentes do mundo(5-7). Alguns estudos ainda evidenciaram uma queda na prevalência das formas neoplásicas entre as décadas de 60 e 90(10).

Nos países desenvolvidos esta incidência é encontrada entre 1 a 3 casos por 1000 gestações quando consideramos as MHC e de 3 a cada 1000 nos casos de MHP (1, 2, 7). Nos Estados Unidos encontramos 1 caso a cada 1500 a 2000 gestações. No sudeste asiático e Japão e em alguns países latinos sua frequência é maior. Atinge altos níveis, por exemplo, em Taiwan, onde estatísticas apontam para uma 1 em cada 125 a 200 gestações (11).

Estas variações levantam suspeitas quanto à influência de alguns fatores externos como a dieta. Inicialmente imaginava-se que a carência de proteínas de primeira classe aumentasse o risco de desenvolver MH, mas diversos estudos não conseguiram ratificar esta suspeita(10). A deficiência de vitamina A tem sido atribuída de forma mais contundente ao aumento de prevalência em algumas regiões onde a encontramos(8).

Além da distribuição geográfica assimétrica, diversas publicações também relacionaram aumento da incidência nos extremos de idade reprodutiva feminina, sendo que as adolescentes tem cerca de 1,5 a 2 vezes mais risco de apresentarem esta patologia e mulheres com mais de 40 anos até 5 vezes mais(1). Esta distribuição se repete em todas as regiões do globo. Uma peculiaridade interessante, entretanto, está representada pelo número total de pacientes com MH ser baixo na população com mais de 40 anos, embora o risco seja de cinco vezes mais, explicado pela baixa taxa de fecundidade neste grupo etário(7, 10).

A paridade não apresentou associação com a ocorrência de MH em diversos estudos epidemiológicos(10).

Também são apontados como possíveis influenciadores de variação os diferentes tipos de sistemas de registros de dados, a experiência disponível para análise patológica e causas genéticas(12).

No Brasil não há uma estatística oficial, apenas os relatos provenientes de Centros de Referência (CR), oscilando entre 1 caso a cada 200 gestações nas regiões norte e nordeste(3, 9) a 1 a cada 800 na região sul.

As formas neoplásicas mais raras são o Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário (TTSP) e o Tumor Trofoblástico Epitelióide (TTE). Sua incidência é estimada em 1 a cada 50.000 gestações(12).

### 6.3 DEFINIÇÕES

O grupo de patologias conhecido como Doença Trofoblástica Gestacional compreende um espectro raro de doenças que cursam com diferenciação defeituosa do trofoblasto, caracterizadas essencialmente por desenvolvimento embrionário anormal e proliferação excessiva do trofoblasto(1-4). São bem conhecidas seis entidades distintas, divididas em dois grupos: benignas e neoplásicas (Figura 1). As formas benignas são representadas pela Mola Hidatiforme Completa e pela Mola Hidatiforme Parcial, também chamada por alguns autores de Mola Hidatiforme Incompleta. As formas neoplásicas incluem a Mola Invasora, o Coriocarcinoma, o Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário, e o Tumor Trofoblástico Epitelióide(1, 11-13). Recentemente foram incluídas ainda nas formas benignas outras duas entidades, igualmente bastante raras: o Nódulo de Sítio Placentário Atípico (NSPA) e o Sítio Placentário Exagerado (SPE)(1).

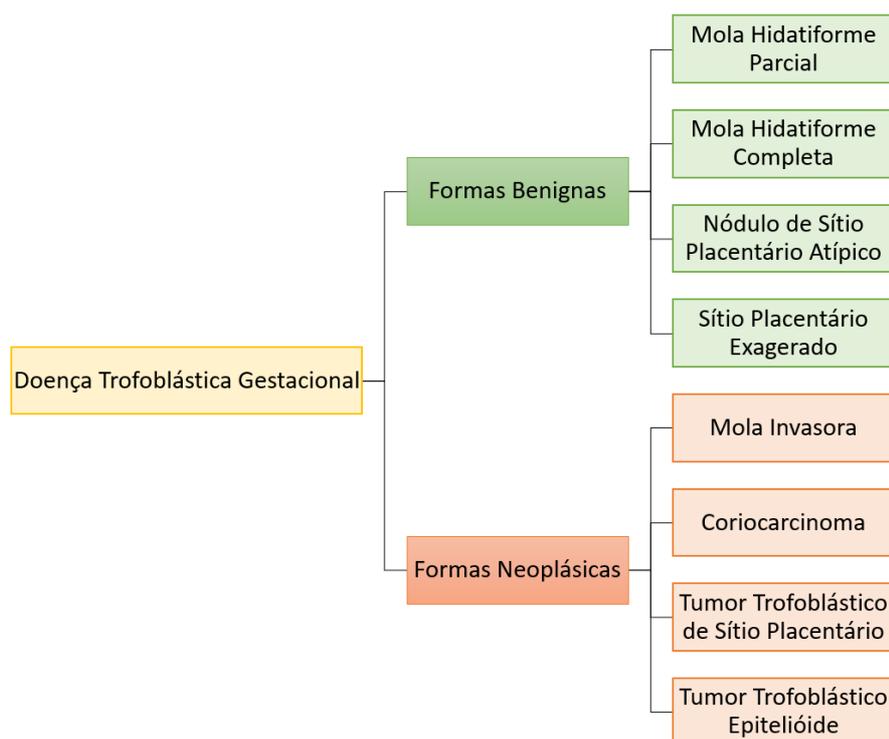


Figura 1 - Classificação das diferentes apresentações das Doenças

O conhecimento aprofundado dos diferentes tipos de DTG podem gerar melhores resultados de tratamento de casos resistentes com diminuição da morbimortalidade relacionados à patologia(14, 15).

Das variantes benignas, a MHP também foi encontrada em chimpanzés. Já a MHC e as formas invasivas (neoplásicas), não são encontradas em outra espécie, além do ser humano(7).

A Mola Hidatiforme Parcial possui uma chance de evolução para as formas neoplásicas de 0,5 a 5%(1). À análise histopatológica, são encontradas partes ou células fetais(16). Apresenta hiperplasia hidrópica de vilosidades coriônicas de leve a moderada intensidade(1, 2) (Figura 2).

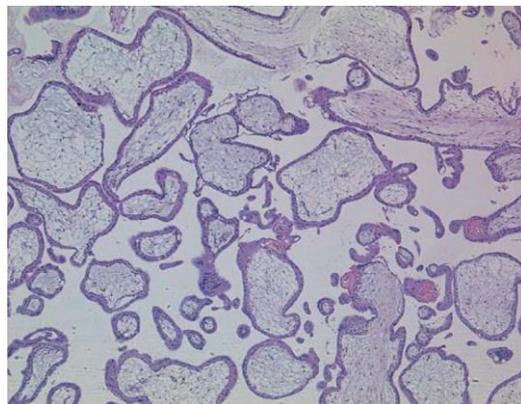


Figura 3 - Microscopia de uma Mola Hidatiforme Parcial com hiperplasia hidrópica vilositária de moderada intensidade(12)

Por sua vez, a Mola Hidatiforme Completa possui um comportamento mais agressivo quando nos referimos à possibilidade de evolução para as formas neoplásicas, risco este que alguns autores associam à origem paterna do material genético(7). O risco desta evolução varia de 5 a 15%(7). Encontramos nos estudos anatomopatológicos deste grupo vilosidades placentárias hidrópicas, bem como um grande número de vesículas semitransparentes de diferentes tamanhos e ausência de tecidos placentários normais. As vilosidades coriônicas encontradas apresentam um aspecto polipoide distinto, modificações do estroma vilositário e hiperplasia trofoblástica discreta a moderada(1)(Figura 3).

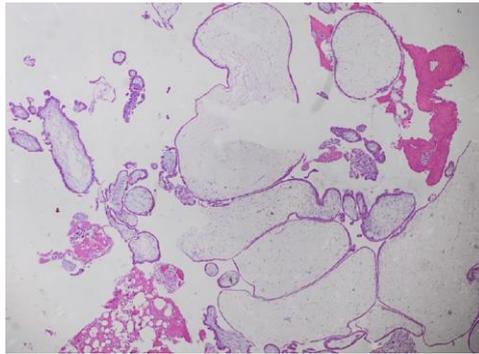


Figura 4 - Mola hidatiforme completa a microscopia evidenciando acentuada degeneração hidrópica das vilosidades coriônicas(17)

As formas neoplásicas podem ter sua origem não somente em uma forma de DTG benigna prévia, como de qualquer outra forma de gestação não molar, incluindo gestações a termo sem anormalidades, abortos não molares e gestações ectópicas não molares(1).

A Mola Invasora ocorre quando há invasão de vilosidades trofoblásticas hidrópicas no miométrio ou vasos sanguíneos (Figura 4). Se comporta como um tumor local e raramente são encontrados sítios de implantação à distância de origem em uma MI(17). É sempre precedida de um evento molar benigno, seja ele uma Mola Hidatiforme Parcial ou Completa. Existem dados que apontam para possibilidade de resolução espontânea em até 40% dos casos. Quando esta não ocorre, a evolução neoplásica indica necessidade do tratamento complementar a ser feito através de quimioterapia(17). É geralmente bem responsiva ao tratamento quimioterápico, principalmente quando estadiada em baixo-risco de acordo com o estadiamento tumoral da FIGO(1).

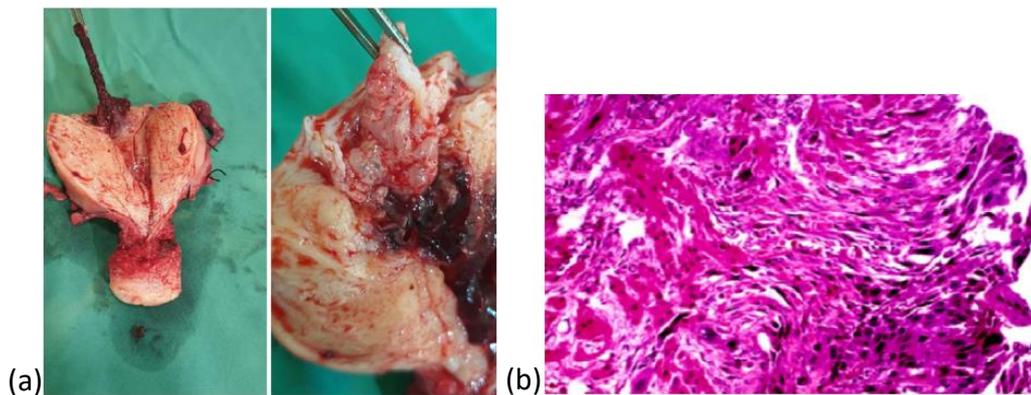


Figura 5 - Mola Invasora: (a) vista à macroscópica de peça cirúrgica com notada invasão miometrial(18); (b) microscopia com visualização de áreas de necrose(17).

O Coriocarcinoma é um tumor geralmente volumoso com áreas de necrose e hemorragia. Histologicamente não são evidenciadas vilosidades coriônicas. São encontradas formações citotrofoblásticas anormais intermediárias margeados por células sincitiotrofoblásticas com áreas de necrose e hemorragia(1)(Figura 5). Semelhante à MI, o CC na maioria das vezes apresenta boa resposta ao tratamento quimioterápico. O regime inicial, entretanto, deve ser, de acordo com a maioria dos autores, pelo uso de mais de um agente quimioterápico (poliquimioterapia)(1).

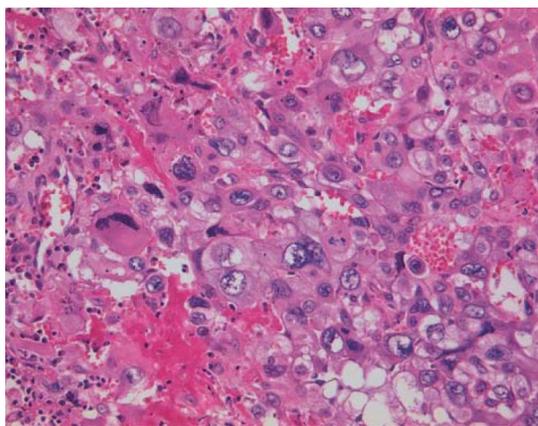


Figura 6 - Coriocarcinoma visto à microscopia(12).

O Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário se apresenta geralmente como uma massa única nodular de coloração amarelada medindo entre 1 a 10 cm localizada no endométrio podendo, em cerca de metade dos casos, invadir o miométrio. Suas

células tumorais apresentam membranas nucleares irregulares, núcleos hipercromáticos com citoplasma denso e eosinofílico. Não apresentam vilosidades coriônicas, à semelhança dos coriocarcinomas e apresentam baixa atividade mitótica. São encontrados níveis elevados de hormônio lactogênio placentário (hPL) e à análise imuno-histoquímica encontramos o Ki-67 com expressão em 10 a 30% das células(1).

O Tumor Trofoblástico Epitelióide se caracteriza pela apresentação de massas císticas ou nodulares hemorrágicas de coloração clara a marrom, podendo ser encontradas com invasão de tecidos adjacentes ao útero como o colo uterino, ligamentos suspensores uterinos e paramétrios. Histologicamente são encontradas ilhas de tecido trofoblástico intermediário com citoplasma de claro a eosinofílico com núcleos circulares margeados com extensas áreas de necrose por vezes com distribuição “geográfica”(1).

Após um adequado acompanhamento e sem recidiva de atividade da doença inicial, caracterizada pela manutenção dos níveis indetectáveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG), as pacientes são liberadas para novamente gestarem, se assim o desejarem. Neste momento é atingida a cura deste episódio.

A recorrência é definida pelo desenvolvimento de uma nova DTG, na mesma paciente, após a cura do primeiro episódio(18).

#### 6.4 FATORES DE RISCO

Embora não sejam conhecidas ainda as causas específicas da DTG, alguns fatores de risco para o desenvolvimento da doença foram observados. Extremos de idade materna (pacientes com menos de 16 e, mais acentuadamente, com mais de 45 anos de idade) são correlacionados com o aumento da ocorrência molar(12). Alguns estudos evidenciaram alterações nutricionais com variações de risco de sua ocorrência também(7). Outros estudos sugeriram esta mesma relação com idade paterna, grupos sanguíneos específicos, deficiência de vitamina A ou ácido fólico. Estes, entretanto, ainda carecem de maiores estudos para sua confirmação(7).

A vitamina A tem sido mais amplamente estudada. Seu papel na maturação dos oócitos foi comprovado e, por consequência, sua deficiência aumenta o risco da formação de oócitos imaturos e da MHC(7, 19).

Dietas pobres em betacaroteno e gordura animal tem sido associadas ao aumento de risco de desenvolvimento de MHC, mas não de MHP(20).

São descritos ainda na literatura, como fatores de risco para formas neoplásicas fatores hormonais como menarca tardia, uso de contraceptivos orais e fluxo menstrual de baixa intensidade(20, 21).

Em relação à recorrência das DTG, entretanto, não são encontrados estudos que investiguem fatores de risco ligados aos eventos seguintes após a cura. As pesquisas realizadas apontam para riscos durante uma segunda DTG, como o aumento da possibilidade de desenvolvimento das formas neoplásicas, mas não foram identificados fatores de risco direcionados ao desenvolvimento deste segundo evento *per se*. Exceção a esta afirmação pode ser evidenciada apenas quando se trata de uma condição cromossômica rara relacionada a duas mutações genéticas identificadas, nos genes NLRP7 e KHDC3L. Esta mutação é responsável por DTG recorrente em praticamente todas as gestações nas pacientes portadoras da mesma(18).

## 6.5 GENÉTICA E PATOLOGIA

O evento patológico desencadeado pela ocorrência do erro de fertilização ovular (Figura 6) das DTG consiste na proliferação anormal dos vilos placentários.

A origem genética da MHP se dá pela fecundação de um óvulo contendo material genético materno por dois espermatozoides (dispermia)(2). O resultado desta DTG é triploide e em muitas das vezes ocorre a formação de um embrião(7).

Por outro lado, a MHC resulta da fecundação de um óvulo sem material genético (perdido durante a divisão meiótica ou logo após a fertilização) por um (monospermia), ou mais raramente, contando com 10 a 20% de frequência, dois espermatozoides (dispermia)(8). Quando somente um espermatozoide fecunda estes óvulo, seu material genético duplica gerando células embrionárias diploides(7). O produto desta fertilização contém em sua totalidade carga genética exclusivamente

paterna e não cursa com formação de embrião(21). Neste último, ainda pode ser identificado DNA mitocondrial materno(22). A grande maioria destas pacientes irá evoluir para eliminação espontânea de pelo menos parte deste material nos primeiros 3 meses de gestação (Figura 7). Estima-se que 1 a cada 41 abortos espontâneos seja na verdade uma MHC(5).

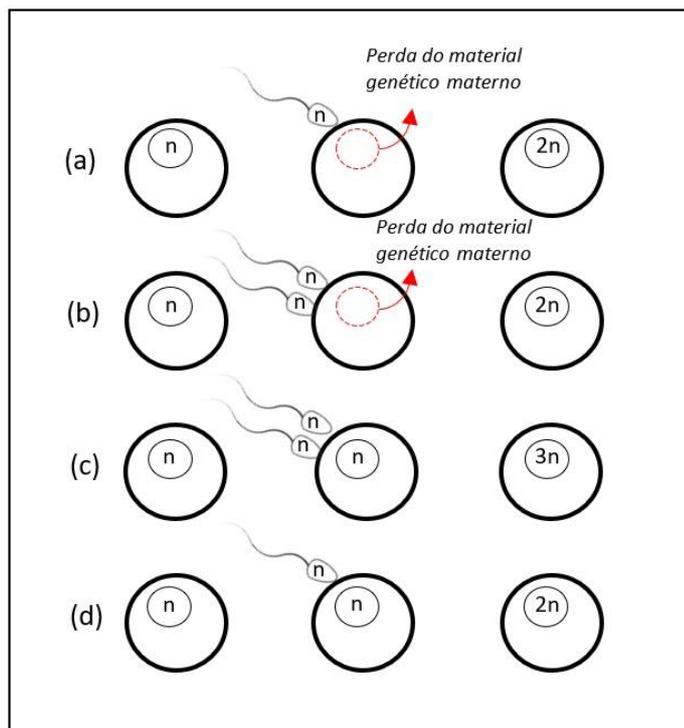


Figura 7 - Origem genética dos diferentes tipos de Mola Hidatiforme.

- (a) Mola Hidatiforme Completa – diploide monospermica;
- (b) Mola Hidatiforme Completa diploide dispérmica;
- (c) Mola Hidatiforme Parcial – Zigoto triploide;
- (d) Mola Hidatiforme Completa diploide biparental (cromossoma materno com mutação NLRP7 ou KHDC3L).

À avaliação histológica, o TTSP apresenta menos áreas de necrose e hemorragia, com sítios de infiltração monomórfica e fragmentos de tecido trofoblástico(12) e tem como marcador adicional o hormônio lactogênio-placentário humano(23).

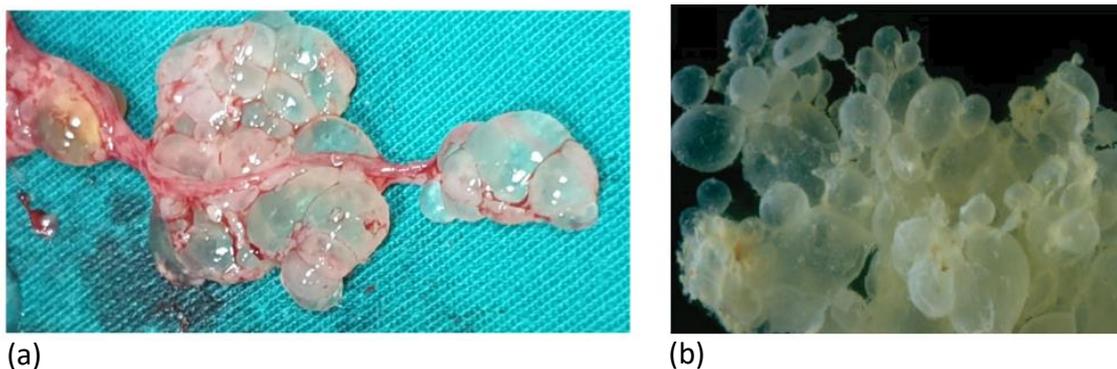


Figura 8 – Aspecto macroscópico de conteúdo molar (a) pós-aspiração uterina(24) e (b) material lavado com solução salina(6)

Apesar das diferentes características morfológicas passíveis de identificação, quanto mais precoce o diagnóstico e a análise patológica de material oriundo de uma DTG, mais difícil fica para o patologista de distinguir entre uma MHC e uma MHP(12). Estudos imuno-histoquímicos constituem o recurso disponível para efetuar essa diferenciação(11, 24). A diferenciação entre os subtipos benignos de DTG permanecem dependentes de elementos anatomopatológicos que são suscetíveis a variações inter e intra observacionais(11), em especial nos casos diagnosticados no primeiro trimestre da gestação. Esta situação é marcada quando o diagnóstico é efetuado antes da décima segunda semana de gestação, o que vem acontecendo nos últimos anos, pelo emprego rotineiro de exames ecográficos precoces(11).

O marcador imuno-histoquímico p57 se destaca neste processo por não ser encontrado nos casos de MHC(24, 25). Na presença de material oriundo de uma MHP é virtualmente sempre positivo, pois retrata expressão da presença de carga genética materna(14, 15, 26-28). Outros marcadores estudados são o p63 e o Ki-67. Entretanto, pela baixa sensibilidade e especificidade não se demonstraram aceitáveis como métodos de diferenciação entre as variantes molares(11).

Outra modalidade descrita para efetuar a distinção entre MHC e MHP é a análise de ploidia de DNA por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em citometria de fluxo ou genotipagem molecular(2, 12).

Dentro dos estudos citogenéticos a análise de polimorfismo STR (*Short Tandem Repeat* – repetições pequenas seguidas) tem sido considerada o melhor método. Sua

utilização rotineira, entretanto, não pode ser preconizada pelo alto custo financeiro(11).

Não há nos dias de hoje nenhum marcador preditivo para as formas neoplásicas de DTG(12).

## 6.6 QUADRO CLÍNICO

As DTGs apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, desde a ausência total de sintomas (quando a suspeita advém de exames ecográficos de rotina em gestações iniciais) até profusos e ameaçadores sangramentos vaginais(1, 29).

Esta sintomatologia inicia pelo atraso menstrual, considerando a fecundação o evento primordial das DTGs. Podem ser encontrados sinais de anemia, náuseas e vômitos (podendo ser mais pronunciados e chegando a quadros de hiperemese)(1). A pré-eclâmpsia (PE) pode ocorrer e destaca-se nos casos das DTGs pela possibilidade de instalação mesmo antes de 20 semanas secundária a elevação do hCG. Em gestações não molares a PE ocorre geralmente somente após este período, devido a defeitos na segunda onda de invasão placentária(30) Sinais de hipertireoidismo podem ser encontrados também(29).

Ao exame físico identifica-se o sangramento, em quantidades variáveis, oriundo da cavidade uterina. A altura uterina pode ser maior que a esperada pela idade gestacional calculada pela data da última menstruação(1). Também podem ser encontrados, embora mais raramente, alterações respiratórias como dispneia, secundária a sítios de implantação pulmonar metastática(29).

Devido à inespecificidade desta apresentação, algumas DTG somente são diagnosticadas após avaliação anatomopatológica decorrente de esvaziamentos uterinos onde a hipótese diagnóstica inicial é de uma gestação interrompida não molar, principalmente quando ocorre no início do primeiro trimestre(1).

As manifestações clínicas das formas neoplásicas são, na maioria das vezes, ainda mais inexpressivas, sendo o acompanhamento pós-esvaziamento uterino pela dosagem sequencial do hCG que as identifica pela observação de estabilização de

níveis antes de sua normalização (também chamada negatificação) ou pela elevação dos mesmos sequencialmente(1).

## 6.7 DIAGNÓSTICO

Graças a avanços tecnológicos representados pela Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) e pela Ecografia transvaginal (ECO-TV), o diagnóstico pode ser feito precocemente nos dias de hoje(12).

A Gonadotrofina Coriônica Humana é considerada consensualmente pelos estudos como o marcador mais importante no diagnóstico e acompanhamento das DTGs(1). Exerce esta importância quando são encontrados valores acima do esperado para idade gestacional ou ainda quando são encontrados valores acima de 100.000,0 mUI/mL independente desta. É também importante no seguimento de pacientes com doença molar, após o esvaziamento uterino, e nas formas neoplásicas como marcador de resposta ao tratamento quimioterápico. Sua interpretação é feita pela dosagem periódica para identificação da progressão ou remissão da doença(31).

Os achados ecográficos são identificados com maior facilidade à medida que evolui a gestação com DTG(3). Por volta da décima semana de estação, a acurácia ultrassonográfica para a identificação de uma MHC, por exemplo, é de aproximadamente 90%(5). Mas se observarmos nestas mesmas pacientes, exames realizados com 4 semanas, o aspecto ecográfico facilmente evidencia uma gestação normal com identificação ocasional de um saco gestacional, o que gera confusão e má interpretação ao examinador quando realizados assim, precocemente(5).

São características as formações císticas intracavitárias (aspecto de “tempestade de neve”), alto fluxo vascular visualizado ao estudo doppler colorido e a presença variável de cistos teca-luteínicos anexiais, por vezes bastante volumosos, sendo associados a dor abdominal baixa de intensidade variável(5, 12) (Figura 8).

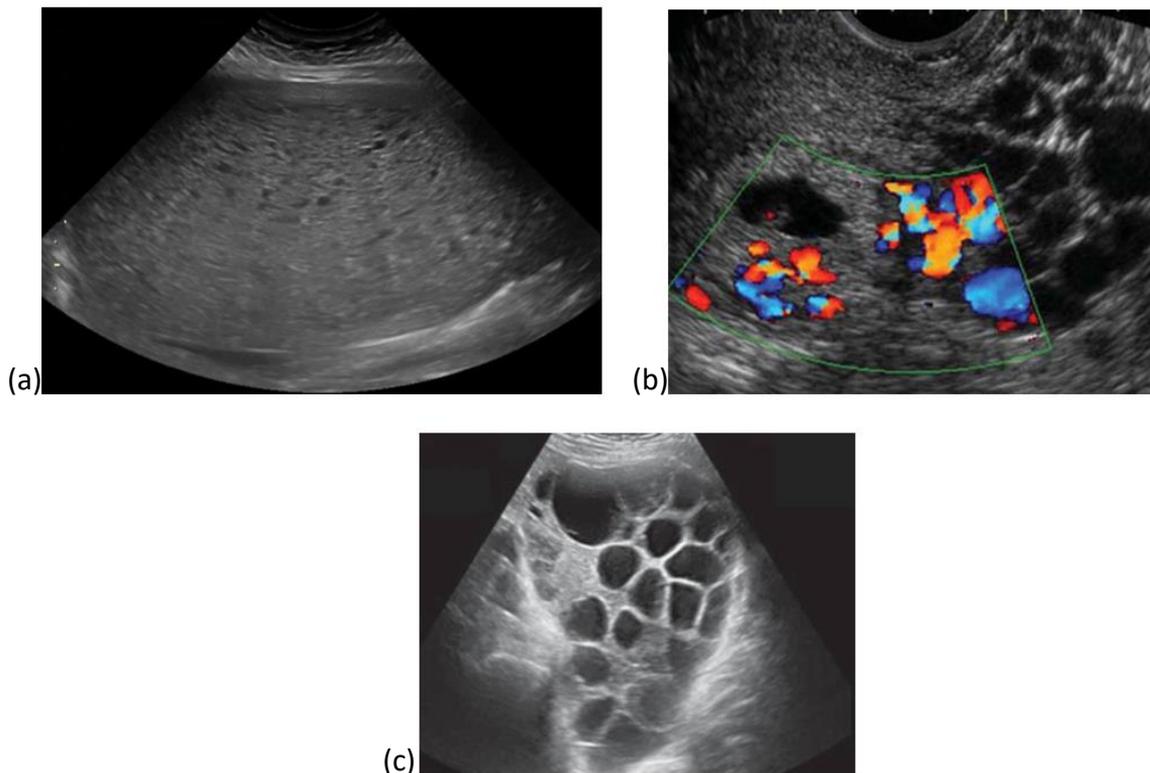


Figura 9 – (a) imagem à ecografia de uma Mola Hidatiforme Completa(32); (b) Mola Hidatiforme Parcial(33); (c) Cistos Teca-luteínicos anexiais(33)

É importante ainda ressaltar que apenas 40 a 60% das DTGs, especialmente as variantes benignas, são identificadas à avaliação ecográfica e que 10% de todas as suspeitas baseadas em achados deste exame de imagem terminam não sendo confirmadas quando avaliadas pela análise de patologia(32).

O diagnóstico definitivo e específico é feito pelo exame histopatológico de material oriundo da cavidade uterina após uma curetagem ou de fragmentos de lesões metastáticas, quando presente(28).

De uma maneira geral, as formas benignas das DTGs apresentam ao estudo patológico proliferação trofoblástica associada a edema ou degeneração hidrópica do vilos coriônico. A MHC inclui vilos coriônicos edemaciados com exuberante proliferação de trofoblastos vilosos de forma circunferencial, comprometendo a totalidade do vilos. Já a MHP apresenta, além da possibilidade de identificação macroscópica de um embrião ou feto, um aspecto heterogêneo de vilos, onde dois tipos podem ser identificados (pequenos com estroma fibroso e vilos grandes,

hidrópicos de contornos irregulares)(33). A dificuldade de diferenciação entre os achados anatomopatológicos destas duas variações benignas é mais marcada quando o material analisado vem de gestações mais precoces(7).

A Mola Invasora, frequentemente apresenta-se como MHC diferindo pela visualização de penetração vilositária em tecido miometrial. A maioria dos casos de Coriocarcinoma segue também uma MHC, mas pode ter sua origem em uma gestação a termo, uma gestação ectópica ou ainda após um abortamento. Os achados anatomopatológicos incluem grupamentos de citotrofoblastos separados por faixas de sinciotrofoblastos, resultando em um padrão dismórfico plexiforme característico. As formas mais raras das DTG são representadas pelo TTSP e pelo TTE. O primeiro apresenta células trofoblásticas grandes, com citoplasma abundante, eosinofílico, algumas vezes de aspecto claro, e núcleos pleomórficos, com nucléolos evidentes. O segundo morfologicamente assemelha-se a um carcinoma pouco diferenciado, constituído por uma população uniforme de trofoblastos intermediários agrupados, formando ninhos e massas sólidas de células neoplásicas em meio a extensa necrose e presença de matriz extracelular hialina de distribuição geográfica no estroma tumoral(33).

Os critérios diagnósticos das formas neoplásicas de DTG foram definidos pelo Comitê de Ginecologia e Oncologia da FIGO em 2000(1) e são os seguintes: hCG em *plateau* (variação menor que 10%) em 4 medidas em um período de 3 semanas ou mais; aumento dos níveis de hCG (variação maior que 10%) em 3 medidas consecutivas em um período de 2 semanas ou mais; e achado histopatológico de Coriocarcinoma.

Os achados clínicos associados às Neoplasias Trofoblásticas Gestacionais (NTGs) de origem não molar geralmente incluem sangramentos vaginais anormais ou hemorragias dos sítios de implantação secundária à distância como hepáticas, esplênicas, intestinais, pulmonares cerebrais ou urinárias (Figura 9). Ainda podem ser identificados também sintomas respiratórios e neurológicos. Toda mulher na menacme com sintomas de difícil determinação diagnóstica deveria ser investigada pela dosagem de hCG para uma destas apresentações(1).

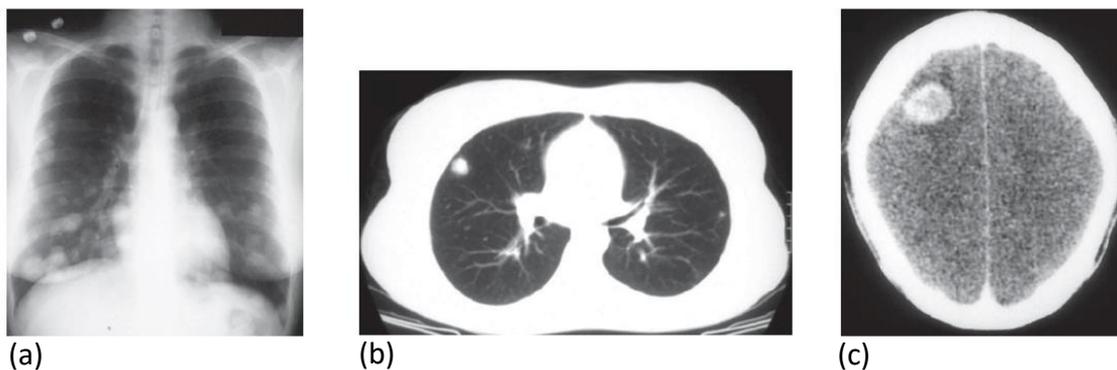


Figura 10 – Exemplo de imagens radiológicas evidenciando lesões metastáticas (a) e (b) pulmonares e (c) cerebral(34)

## 6.8 TRATAMENTO

O tratamento padrão dos processos molares consiste no esvaziamento uterino, independentemente do tamanho uterino(34). Este esvaziamento deve ser idealmente realizado por aspiração após adequado preparo cervical pela introdução de misoprostol intravaginal. A utilização deste medicamento é criticada em algumas pesquisas em virtude da associação com risco de embolização trofoblástica pela disseminação secundária à contratilidade uterina gerada por ele. Sempre que possível, sob visualização ecográfica no intuito de evitar possível perfuração uterina inadvertida(1, 12).

Existe risco aumentado para grandes e profusos sangramentos vaginais antes e durante o esvaziamento uterino, principalmente em pacientes com medida de altura de fundo uterino maior que 16 centímetros. Em virtude deste risco, todas estas pacientes devem receber infusão intravenosa de ocitocina com objetivo de aumentar a contratilidade uterina durante e após o procedimento. É importante também avaliar previamente os níveis de hematócrito e hemoglobina e efetuar reserva de sangue para eventuais transfusões em casos mais graves(1).

Quando presentes quadros hemorrágicos importantes ou na presença de resistência a diferentes protocolos de tratamento quimioterápico, alguns pacientes devem ser orientadas quanto ao tratamento cirúrgico radical representado pela histerectomia(35). Este mesmo tratamento também pode ser considerado em casos

selecionados de pacientes com quadros mais simples, mas que tenham idade materna avançada (usualmente as acima de 40 anos) e/ou prole completa, sem desejo de gestação no futuro. É importante salientar que, nestes casos, e com a confirmação diagnóstica de DTG pelos achados histopatológicos, as pacientes deverão realizar acompanhamento sistemático da mesma forma que as submetidas somente ao esvaziamento uterino(1).

A administração, pré-esvaziamento uterino, de quimioterapia com Metotrexato ou Actinomicina-D, demonstrou redução de 3 a 8% de incidência de NTG pós-molar. Estudos apontam, todavia, que esta medida deveria ser considerada apenas em pacientes cujo risco de evolução para NTG é elevado e não deve ser uma conduta universal para pacientes com DTG(1).

O tratamento das formas neoplásicas das DTG consiste na maioria das vezes na administração de medicamentos quimioterápicos. Diversas drogas e esquemas com múltiplos agentes são propostos. A escolha do melhor regime deve se basear no estágio de acordo com a classificação proposta pela FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) em 2000 e pelo escore de risco da OMS (Organização Mundial de Saúde) apresentados nas tabelas 1 e 2. Para realizar o estadiamento e atribuir o fator de risco de uma paciente registra-se em primeiro o algarismo romano seguido pelo arábico, separados por dois pontos. Por exemplo, estadiamento I:6 ou III:9. Pacientes com escore de risco de acordo com os parâmetros da OMS de 6 ou menos, são consideradas como NTG de baixo risco e as com resultado acima de 6 como NTG de alto risco(1).

Estádio	Descrição
I	NTG restrito ao corpo uterino
II	NTG com extensão para região anexial ou vagina, mas limitada a estruturas genitais
III	NTG com extensão para pulmões, com ou sem envolvimento do trato genital
IV	Todos os outros sítios de metástase

Tabela 1 - Sistema de estadiamento para NTG – FIGO 2000

Fator de risco	0	1	2	4
Idade (anos)	< 40	> 40	-	-
Gestação antecedente	Mola Hidatiforme	Aborto	Gestação a termo	
Intervalo de tempo desde a última gestação (em meses)	< 4	4 - 6	7 - 12	> 12
hCG total pré-tratamento (UI/mL)	< 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>3</sup> - 10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Tamanho do maior tumor - incluindo útero (cm)	-	3 - 4	≥ 5	-
Sítio de metástase - incluindo útero	pulmão	rim, baço	Trato gastrointestinal	fígado, cérebro
Número de metástases identificadas	-	1 - 4	5 - 8	> 8
Falha de tratamento quimioterápico prévio	-	-	Agente único	2 ou + drogas

Tabela 2 - Sistema OMS de escore de risco de acordo com fatores prognósticos

As NTG de baixo risco devem ser tratadas com esquemas de quimioterapia com agente único. As drogas mais bem estudadas e propostas nestes casos são o Metotrexato ou a Actinomicina-D. As pacientes são submetidas ao tratamento de forma periódica em ciclos a cada 15 dias e acompanhadas principalmente pela dosagem de hCG. Se os valores encontrados apresentarem queda de mais de 10% a cada ciclo, o esquema de tratamento deve ser mantido até a negatificação do mesmo e recomenda-se ainda mais 2 a 3 ciclos, chamados de ciclos de consolidação ou reforço, o que está associado a diminuição dos riscos de recidiva da doença. Nos casos em que o hCG apresenta *plateau* (variação para mais ou menos de 10% em relação à medida anterior) ou quando há elevação de mais de 10%, recomenda-se a troca da

droga inicial pelo outro agente de monoquimioterapia e, na impossibilidade de administração do mesmo, regimes de poliquimioterapia são introduzidos(1).

Para as NTG de alto-risco, o tratamento inicial deve sempre conter esquemas com múltiplos agentes quimioterápicos. Os esquemas são conhecidos pelas siglas que representam os agentes envolvidos (Tabela 3). O mais conhecido dentre eles é o esquema EMA-CO. As taxas de sobrevida com estes esquemas se encontram em torno de 95%. A administração destes esquemas segue metodologia semelhante aos esquemas de agente único, sendo administrados em ciclos quinzenais com acompanhamento dos níveis de hCG. A identificação de *plateau* ou a ascensão destes evidencia resistência ao esquema e a modificação para outro deve ser considerada. Da mesma forma os ciclos, quando geram regressão dos níveis de hCG, devem ser mantidos até a negatificação do mesmo e 2 a 3 reforços são também recomendados com o mesmo objetivo descrito nos casos de baixo-risco(1).

Sigla	Drogas de composição do esquema poliquimioterápico
EMA-CO	etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine
EP-EMA	etoposide, cisplatin, etoposide, methotrexate and actinomycin-D
TP/TE	paclitaxel, cisplatin/paclitaxel, etoposide
MBE	methotrexate, bleomycin, etoposide
VIP or ICE	etoposide, ifosfamide, and cisplatin or carboplatin
FA	5-fluorouracil, actinomycin-D
FAEV	floxuridine, actinomycin-D, etoposide, vincristine

Tabela 3 - Esquemas de Quimioterapia com múltiplos agentes no tratamento da NTG

As pacientes que são estadiadas pelos escores de risco da FIGO e OMS com escore de 13 ou mais, ou ainda, aquelas que apresentam metástases hepáticas ou cerebrais, bem como as que apresentam múltiplos sítios de implantação à distância, são subcategorizadas em NTG de ultra alto-risco. Acredita-se que os esquemas de quimioterapia nestas pacientes devem ser iniciados com regimes mais agressivos, incluindo administração de *Etoposide* e *Cisplatina* em baixas doses, ao invés de drogas de primeira linha. Os ciclos de consolidação após a negatificação dos valores de hCG

devem ser em número de 4 nestas pacientes(36). Quando na presença de metástases cerebrais, alguns autores advogam também a realização, concomitante aos esquemas de quimioterapia, de radioterapia em todo o encéfalo(37).

Em pacientes com resistência a diversos protocolos de quimioterapia com ou sem radioterapia adjuvante, nos casos selecionados onde há indicação, estudos recentes estão demonstrando bons resultados com a utilização de imunomoduladores como o *Pembrolizumab*(37).

A profilaxia da isoimunização Rh através da administração de imunoglobulina anti-Rh deve ser efetuada em todas as pacientes Rh negativas, preferencialmente em até 72 horas após o esvaziamento uterino(1).

A cirurgia representa igualmente importante papel no tratamento das NTG. Em pacientes com Coriocarcinoma apresentando quadros de hemorragia maciça de difícil controle, a histerectomia se faz necessária. Nos casos de hemorragia cerebral, igualmente o tratamento neurocirúrgico não pode ser desconsiderado. A retirada de lesões clinicamente resistentes a esquemas de quimioterapia, como lesões hepáticas ou até mesmo pulmonares, também representam exemplos onde a cirurgia deve ser avaliada(1). O mesmo pode ser dito em relação ao papel da cirurgia nos casos de TTSP e TTE. Estas NTG tipicamente são mais resistentes aos agentes quimioterápicos mesmo em regimes compostos. Nelas a excisão do foco da patologia é com frequência aventado inicialmente. A preservação da fertilidade nestas pacientes é sempre um fator de dificuldade na elaboração da proposta terapêutica, uma vez que os tratamentos conservadores com grande frequência são frustrados pela manutenção e evolução da doença(38).

## 6.9 EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Cerca de 60 a 95% das pacientes com MH apresentam um curso benigno da doença, evoluindo para remissão espontânea. Nestes casos, o esvaziamento do conteúdo molar intrauterino representa o tratamento curativo e o acompanhamento dos valores séricos de hCG até sua normalização ocorre sem outros eventos complicadores. Naquelas poucas pacientes onde este curso não ocorre e que

apresentam evolução neoplásica (5 a 40%), o tratamento quimioterápico tem altas chances de sucesso, em especial se diagnosticadas precocemente. A MHP oferece menor risco de doença persistente (1 a 5%), se comparada a sua variante MHC e raramente necessita de tratamento complementar quimioterápico(15).

A Mola Invasora ou DTG persistente é assim denominada por se comportar com um tumor invasivo local. Representa 5 a 10% de todas as gestações molares e é responsável por 85% dos níveis sustentados de hCG após o esvaziamento uterino. Esta lesão pode penetrar em todo o miométrio, atravessar a parede uterina e levar até mesmo a quadros de sangramento no ligamento redondo ou na cavidade peritoneal. O risco de metástases por MI é raro, embora existam relatos de metástases cerebrais. O tratamento da MI geralmente necessita de quimioterapia e, quando mesmo após sua utilização, os níveis de hCG não normalizam, a histerectomia adjuvante é, geralmente, curativa(35).

Tanto o TTSP quando o TTE são formas raras, mas importantes das DTG por estarem associados a maior mortalidade materna(39). Nesses casos a produção de hCG é baixa e expressam a coloração para hormônio lactogênio placentário. Geralmente estão confinados ao útero com possibilidade de doença metastática em evolução mais longa e de difícil diagnóstico. Os TTSP são, em geral, resistentes à quimioterapia sendo a remoção cirúrgica do útero, geralmente, a escolha terapêutica nos casos sem metástases. Se metastáticos, entretanto, necessitam ser tratados de imediato por quimioterapia por múltiplos agentes(40).

Cerca de 50% das pacientes que desenvolvem o coriocarcinoma já haviam apresentado doença molar previamente. Nos restantes, ele é precedido por um outro tipo de gravidez (um aborto espontâneo ou provocado), gestação ectópica ou uma gestação a termo normal. Apresenta marcante tendência de disseminação hematogênica especialmente para pulmões, vagina, cérebro, rins e trato gastrointestinal. Qualquer órgão pode ainda ser acometido, posteriormente(41).

## 6.10 SEGUIMENTO

O tratamento inicial das DTG pode, sem maiores riscos, ser efetuado na maior parte dos serviços hospitalares, lembrando sempre que a aspiração do conteúdo uterino deve ser preferida à curetagem simples, para minimizar o risco de persistência de material trofoblástico. Entretanto o seguimento destas pacientes deve de preferência, ser realizado em Centros de Referência (CR). Este seguimento consiste na aferição periódica dos níveis de hCG até sua normalização e sustentação. Este acompanhamento é fundamentado essencialmente pelo risco de desenvolvimento de doença neoplásica mesmo após o esvaziamento uterino. Cerca de 0,5 a 2,0% das pacientes com MHP e 15 a 20% das pacientes com MHC desenvolverão uma variante maligna em sua evolução e a identificação precoce destas representa um importante passo dentro do tratamento das DTG. Quando identificadas, pela ascensão dos níveis de hCG ou pela sua estabilização (*plateau*), é indicado tratamento complementar feito pela administração de quimioterapia citotóxica. Diversos protocolos de drogas isoladas ou associadas são descritos na literatura. Os protocolos iniciais mais utilizados são representados pela associação de Metotrexato (MTX) com resgate de Ácido Folínico (AF) e pela utilização de Actinomicina-D (ACTD) isolada(4). Todas as pacientes em seguimento devem ser orientadas da importância da utilização de método contraceptivo eficaz(29).

## 6.11 DOENÇA TROFOBLÁSTICA RECORRENTE

Após adequados tratamento e seguimento, a maior parte das pacientes atinge o critério de cura quando não há identificação de novas lesões suspeitas ou nova elevação dos níveis de hCG por 6 a 8 meses nos casos onde não há necessidade de tratamento complementar quimioterápico e de 12 meses quando este se faz necessário. Estas pacientes são devidamente orientadas e liberadas para, se assim desejarem, engravidar novamente(34).

A recorrência de uma DTG, é assim denominada pelo surgimento, em uma mesma paciente, de uma nova doença após o término do período de

acompanhamento e liberação para nova gestação, é um evento ainda mais raro que o da primeira vez(8, 42). Estudos sobre estes eventos de recorrência são escassos também pela sua baixa frequência. A primeira publicação científica sobre casos de recorrência molar, em contraste com a longa história da MH não recorrente, data de 1930(42).

Apenas 0,5 a 2,5% das pacientes que apresentaram um episódio de MH serão acometidas pela segunda vez pela doença(8, 9). Embora o segundo evento seja pouco frequente, o risco de uma terceira gestação molar cresce significativamente, atingindo 15 a 20% das pacientes e não parece sofrer modificação desta incidência pela troca de parceiros(7). A exemplo das DTG sem repetição, a prevalência mundial da doença recorrente sofre uma pequena variação nas diferentes regiões do mundo. Nos países ocidentais são encontradas nas pesquisas acometendo 1 a 2% das pacientes com história prévia de MH. Algumas pesquisas, entretanto, apontam para prevalência maior (entre 2,5 a 9,4%) em regiões orientais(42). Sob a visão de achados clínicos e fatores de risco, não foi possível encontrar, não identificamos estudos que tenham conseguido identificar diferenças entre as pacientes com e sem a recorrência da doença molar sem levar em consideração aspectos genéticos descritos a seguir(42).

A DTG recorrente pode afetar apenas uma mulher ou, mais raramente, acometer duas ou mais dentro de uma mesma família, chamada MH recorrente familiar (43).

A possibilidade de um pior prognóstico, todavia, é aventada por uma grande maioria destes estudos pelo risco mais elevado de desenvolvimento de formas neoplásicas como a MI (24,1% contra 3,34% resultando em aumento de 8.9% do risco no segundo episódio) e aumento da incidência de metástases(8, 9).

Algumas pesquisas apontam para os riscos de uma segunda DTG em relação ao tipo de doença inicial e possibilidade de um novo evento, mas não conseguiram ainda identificar causas ou fatores de risco específicos para o desenvolvimento desta recorrência(18).

A avaliação citogenética levanta uma possibilidade de explicação da DTG recorrente. Existe uma situação excepcional chamada de *Mola Hidatiforme Biparental*. Trata-se de uma desordem hereditária recessiva atribuída a mutações dos

genes NLRP7 (também conhecido como NALP7) ou, mais raramente, do gene KHDC3L (também conhecido como C6orf221) podendo resultar em um defeito epigenético com falha ao estabelecer a identidade materna com expressão genotípica anormal(2, 7, 8).

Pesquisas genéticas conseguiram identificar muitas deleções e rearranjos em sequências *Alu* no gene NLRP7, que são sequências genéticas capazes de se deslocarem autonomamente no genoma. Durante este processo de deslocamento destas sequências, podem ocorrer erros que estariam associados à gênese das mutações que finalmente levam à MH recorrente. Este mesmo processo de erro em sequências *Alu* de outros genes está associado a outras patologias no ser humano, como no gene ACE (doença de *Alzheimer*), no gene MUTYH (câncer de mama) e no gene SPAST (paraplegia espástica hereditária), entre outros(44).

O papel habitual do gene NLRP7 consiste na secreção de citocinas, em especial da Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), associada a processos de apoptose celular, mas também envolvido com a gênese folicular, ovulação, decidualização e invasão trofoblástica. Este gene possui também uma função fundamental em processos inflamatórios. Por este motivo, a mutação deste gene está associada, não somente com a doença molar recorrente, como também com outros processos de perdas gestacionais não molares(45). Estudos recentes evidenciaram que as mutações com perda ou diminuição das funções do gene *NLRP7* estão relacionadas a aceleração da diferenciação trofoblástica levando a hiperproliferação, característica anatomopatológica típica da Mola Hidatiforme bem como aumento dos níveis de hCG, achado igualmente associado à doença molar(42). Acredita-se que as alterações decorrentes destas mutações estejam relacionadas com a diminuição de reações inflamatórias assim como à incapacidade do organismo na identificação e eliminação destas gestações inviáveis(42).

Nas pacientes com dois ou mais episódios distintos de Mola Hidatiforme, estudos apontam em uma frequência de 48 a 80% de mutações do gene NLRP7. Foram identificados pelo menos 47 tipos de mutações diferentes, entre elas: códons terminadores (*stop codons*), deleções ou inserções curtas, mutações em locais de emendas (*splice mutations*), deleções e inserções longas e rearranjos complexos(42).

O gene *KHDC3L* foi identificado pela primeira vez em 2011. Localiza-se no cromossoma 6 e tem sido apontado com menor incidência a episódios de Mola Hidatiforme recorrente, entre 10 e 14% dos casos apenas das pacientes que não possuem mutações no gene *NLRP7*. Sua ação na gênese da doença recorrente é recessiva, dependendo da presença de dois alelos defeituosos (46).

Nas pacientes com estas alterações genéticas não há identificação do marcador p57. Elas apresentam sempre, a cada gestação, doença molar recorrente com curso clínico semelhante à MHC, mas com material genético diploide biparental ao invés da diploidia androgenética encontrada na MHC clássica(42). Esta informação aponta para a necessidade da investigação citogenética nas DTG recorrentes, mas não se mostra capaz de auxiliar na previsão de um segundo episódio molar geral, uma vez que é específico à esta condição genética(8). De fato a recomendação para estudos citogenéticos capazes de identificar estas anomalias são recomendados apenas após 2 ou mais episódios de DTG em uma mesma mulher(8).

A proposta para que estas pacientes possam gestar sem a ocorrência de uma DTG reside na fecundação de óvulos doados, embora a perda gestacional possa ainda ocorrer devido a outros papéis, necessários para a manutenção da mesma, atribuídos ao gene *NLRP7*(8).

Quando ocorre a recorrência familiar é muito raro não haver mutações nos genes *NLRP7* e *KHDC3L*(42).

O grupo sanguíneo B apresentou maior incidência de recorrência em um estudo publicado por Lorigan e cols. na Ásia em 2000(47). Um outro estudo associou aumento de incidência de recorrência em famílias com alto grau de casamentos consanguíneos(48).

A avaliação de fatores genéticos na tentativa de identificar possíveis ou prováveis eventos recorrentes não é uma prática médica comum ao longo do acompanhamento de pacientes acometidos por DTG pela primeira vez, por se tratar de um teste extremamente caro e, indisponível no Brasil. Por esse motivo, é extremamente importante tentar descobrir novos métodos que possam auxiliar na identificação de pacientes com maior risco dos eventos recorrentes. O objetivo do

presente estudo é avaliar se é possível a identificação de características clínicas e laboratoriais que possam prever fatores de risco dessa recorrência.

## **7 REVISÃO DA LITERATURA**

### **7.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES**

A revisão da literatura foi efetuada através de consulta em bases de dados na internet e centrou-se nas seguintes palavras-chave:

- 1) Gestational Trophoblastic Disease;
- 2) Trophoblastic Neoplasia;
- 3) p57 immunohistochemistry;
- 4) p57 Hydatidiform mole;
- 5) Hydatidiform Mole genetics;
- 6) Recurrent Gestational Trophoblastic Disease.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: medline (site pubmed), lilacs, scielo, e cochrane. Também foi consultado o banco de teses da capes, cujos termos foram traduzidos para o português:

- 1) Doença Trofoblástica Gestacional;
- 2) Neoplasia trofoblástica;
- 3) p57 imunohistoquímica;
- 4) p57 mola hidatiforme;
- 5) Genética mola hidatiforme;
- 6) doença trofoblástica gestacional recorrente;

A tabela 4 sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo.

Unitermo	Pubmed	Lilacs	CAPES	SciELO	Cochrane
Gestational Trophoblastic Disease	6203	89	981	46	4
Trophoblastic Neoplasia	1208	77	1137	21	4
p57 immunohistochemistry	138	26	70	31	0
p57 Hydatidiform mole	64	0	53	1	0
Hydatidiform Mole genetics	229	11	25	0	0
“Recurrent Gestational Trophoblastic Disease”	95	3	1003	2	0
“Recurrent Gestational Trophoblastic Disease” and “p57”	3	0	227	0	0
“Recurrent Gestational Trophoblastic Disease” and “risk factors”	27	3	183	0	0

Tabela 4 - Estratégia de busca de referências bibliográficas.

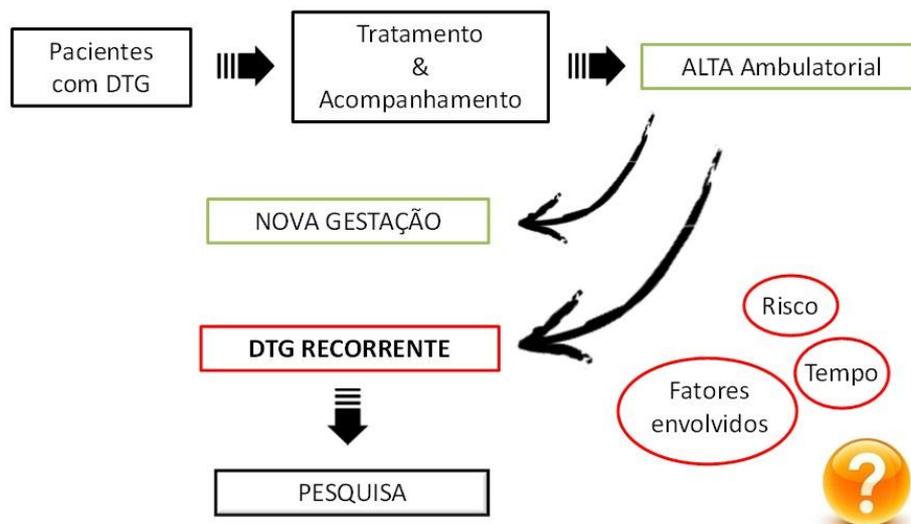
## 8 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A revisão da literatura evidencia certa carência no conhecimento da Doença Trofoblástica recorrente. Embora tenha sido possível identificação de um número expressivo de relatos de casos envolvendo esta rara apresentação, não há estudos clínicos com desenho científico robusto para identificação de fatores de risco da mesma. Além disto, o aspecto avaliado na maioria destas publicações refere-se às DTG recorrentes secundárias à alteração genética identificada da MH Biparental.

O presente estudo fundamenta a busca da identificação de fatores de risco associados à recorrência das DTGs que possam ser identificados pela análise do perfil demográfico e/ou clínico de uma coorte de 32 anos de experiência em um Centro de Doenças Trofoblásticas no sul do Brasil.

Justifica-se a realização de estudos dentro deste escopo pela tentativa de identificação de fatores de risco à recorrência molar com mais fácil aplicabilidade clínica que exames citogenéticos.

## 9 MAPA CONCEITUAL



## **10 HIPÓTESES**

HIPÓTESE NULA: Não há diferença no aspecto demográfico e clínico entre pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional recorrente e nas pacientes sem recorrência.

HIPÓTESE ALTERNATIVA: Há diferença no aspecto demográfico e clínico entre pacientes com Doença Trofoblástica Gestacional recorrente e nas pacientes sem recorrência.

## **11 OBJETIVOS**

### **11.1 OBJETIVO GERAL**

Caracterizar a população de pacientes acometidas mais de uma vez por DTG (DTG recorrente) quanto ao perfil demográfico, clínico e laboratorial em um Centro especializado de DTG.

### **11.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Avaliar os fatores de risco não genéticos para recorrência de DTG.

## 12 BIBLIOGRAFIA

1. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:79-85.
2. Nguyen NMP, Khawajkie Y, Mechtouf N, Rezaei M, Breguet M, Kurvinen E, et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles: new insights and lessons from a comprehensive analysis of 113 patients. *Mod Pathol.* 2018;31(7):1116-30.
3. Lima LL, Parente RC, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CA, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras.* 2016;49(4):241-50.
4. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Centralized Coordination of Decentralized Assistance for Patients with Gestational Trophoblastic Disease in Brazil: A Viable Strategy for Developing Countries. *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):224-9.
5. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta.* 2018;62:28-33.
6. Slim R, Mehio A. The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease. *Clin Genet.* 2007;71(1):25-34.
7. Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):226-35.
8. Rai L, Shripad H, Guruvayare S, Prashant A, Sunil A. Recurrent familial hydatidiform mole - a rare clinical problem. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(4):284-6.
9. Belfort, P. and A. Braga (2003). "Doença trofoblástica gestacional recorrente." *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 25(1): 61-66.
10. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-47.
11. Heidarpour M, Khanahmadi M. Diagnostic value of P63 in differentiating normal gestation from molar pregnancy. *J Res Med Sci.* 2013;18(6):462-6.

12. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1043-50.
13. Cheng H, Zong L, Kong Y, Wang X, Gu Y, Cang W, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1609-17.
14. Gupta M, Vang R, Yemelyanova AV, Kurman RJ, Li FR, Maambo EC, et al. Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis for both recently trained and experienced gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(12):1747-60.
15. Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, et al. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol.* 2014;27(2):238-54.
16. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(1):20-7.
17. Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A. Unusual Presentation of Invasive Mole: A Case Report. *J Reprod Infertil.* 2017;18(1):205-9.
18. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2055-63.
19. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011;3(4):385-428.
20. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP, et al. Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(3 Pt 1):788-94.
21. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010;376(9742):717-29.
22. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y, Kimura T, Nobunaga T, Takemura M, et al. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of

molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):29-33.

23. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):511-20.

24. Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, Haley L, Beierl K, Mosier S, et al. Characterization of androgenetic/biparental mosaic/chimeric conceptions, including those with a molar component: morphology, p57 immunohistochemistry, molecular genotyping, and risk of persistent gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(2):199-214.

25. Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS, Malhotra RK, Moehlenkamp C, Joste NE. p57KIP2 immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Hum Pathol.* 2005;36(2):180-6.

26. Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):101-16.

27. Landolsi H, Missaoui N, Brahem S, Hmissa S, Gribaa M, Yacoubi MT. The usefulness of p57(KIP2) immunohistochemical staining and genotyping test in the diagnosis of the hydatidiform mole. *Pathol Res Pract.* 2011;207(8):498-504.

28. Madi JM, Braga AR, Paganella MP, Litvin IE, Da Ros Wendland EM. Accuracy of p57. *Syst Rev.* 2016;5(1):169.

29. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):654-62.

30. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol.* 2017;17(1):5.

31. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S109-16.

32. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):56-60.
33. P B. Neoplasia trofoblástica gestacional : controvérsias. In: Grillo BM MJ, Viggiano M, editor. 1 ed: Ed. Rubio; 2007. p. 79-82.
34. Ngan HY, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR, et al. Trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119 Suppl 2:S130-6.
35. Lima LLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(1):94-101.
36. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of  $\geq 13$ . *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):390.e1-8.
37. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet.* 2017;390(10110):2343-5.
38. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):208-14.
39. Braga A, Uberti EM, Fajardo MoC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
40. Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):58-62.
41. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-9.

42. Nguyen NM, Slim R. Genetics and Epigenetics of Recurrent Hydatidiform Moles: Basic Science and Genetic Counselling. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2014;3:55-64.
43. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med*. 2004;49(8):595-601.
44. Kim S, Cho CS, Han K, Lee J. Structural Variation of. *Genomics Inform*. 2016;14(3):70-7.
45. Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(1):3-7.
46. Kalogiannidis I, Kalinderi K, Kalinderis M, Miliaras D, Tarlatzis B, Athanasiadis A. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(6):967-73.
47. Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2000;78(3 Pt 1):288-92.
48. Seoud M, Khalil A, Frangieh A, Zahed L, Azar G, Nuwayri-Salti N. Recurrent molar pregnancies in a family with extensive intermarriage: report of a family and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4 Pt 2):692-5.

### 13 ARTIGO EM INGLÊS

**Title:** Assessment of risk factors associated with Recurrent Trophoblastic Disease at a Reference Center in Southern Brazil

**Authors:** Cardoso RB, Salcedo MP, Jiménez MF, Uberti EMH.

**Institution:** Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

**Corresponding author:** Rodrigo B. Cardoso (rodrigobcardoso@yahoo.com.br)

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gestational Trophoblastic Disease (GTD) comprises a spectrum of diseases with defective trophoblastic differentiation, abnormal embryonic development and excessive trophoblastic proliferation, divided into benign and neoplastic forms. After identification, correct treatment and follow-up, cure can be achieved. Recurrent GTD occurs when a new GTD presents in the same patient. The aim of this study was to identify clinical and laboratory characteristics that could predict the risk of GTD recurrence. **METHODS:** Retrospective cohort study with recurrent GTD from 1985 to 2019 at a Reference Center for GTD in South Brazil. Quantitative variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. To compare means, the t-student test for independent samples was applied. In case of asymmetry, the Mann-Whitney test was used. In comparing proportions, Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were used. **Results:** Population of 396 women. Recurrent GTD study group (G1) with 36 patients and control group (G2) with 360 patients with non-recurrent GTD. No statistical differences were observed regarding mean age, previous obstetric history, mean gestational age at first episode diagnosis or initial diagnostic hypothesis. The median hCG at diagnosis in group 1 was 106,695.00 mIU/mL and in group 2 51,700.00 mIU/mL ( $p=0.533$ ). Time to remission of the first episode in G1 was 10 weeks and in G2 it was 11 weeks ( $p=0.634$ ). Contraceptive method most used prior to the first GTD episode was represented by oral hormonal contraceptives for both groups. However, no statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.234$ ). The most frequent finding in both groups was the existence of previous disease, followed by the

use of medication. Thyroid pathology was slightly higher in G1 (7.4% x 5.97%) (P=0.334), however, no statistically significant difference was found. We observed an increase in the cumulative probability of recurrence rate from 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> year after first GTD episode and no increase in occurrences after 6 years. **Discussion:** The chance of molar disease recurrence increases up to the fifth year after a first event. Patients with late diagnosis did not have an increased risk of recurrence. Oral contraceptives may play a role in recurrent episodes as well as seen in early episodes of MH. Elevated hCG levels did not present a statistical risk for recurrence. No difference was found comparing MHC and MHP in terms of recurrence, as well as with the time elapsed from diagnosis to disease remission, suggesting that there may be no increased chance of recurrent disease even in cases of long evolution. **Conclusion:** Our study points to the possibility of some factors associated with the recurrence of GTD, such as the presence of thyroid diseases and the use of hormonal contraceptives, although we did not find statistically significant differences. **Keywords:** hydatidiform mole; recurrence; risk assessment.

#### **Introduction:**

The group of pathologies known as Gestational Trophoblastic Disease (GTD) is composed by a rare spectrum of diseases presented with defective trophoblast differentiation, essentially characterized by abnormal embryonic development and excessive trophoblast proliferation(1-4). The incidence of benign forms, as well as neoplastic ones, varies in different regions of the world, and in some studies, it is found more frequently in poor populations(5, 6), with known increased incidence in extremes of female reproductive age. In Brazil there is no official statistics, only reports from Reference Centers (RC), ranging from 1 case for every 200 pregnancies in North and Northeast regions to 1 in every 800 in the southern region(3, 5). More rare neoplastic forms present incidence estimated at 1 in every 50,000 pregnancies(7). The benign forms are represented by the Complete Hydatidiform Mole (CHM), Partial Hydatidiform Mole (PHM) also known as Incomplete Hydatidiform Mole (IHM) Atypical Placental Site Nodule (APSN) and the Exaggerated Placental Site (EPS)(1). Neoplastic forms include Invasive Mole (IM), Choriocarcinoma (CC), Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT), and Epithelioid Trophoblastic Tumor (ETT)(1, 7, 8).

GTDs have a wide spectrum of clinical manifestations(1, 9). Human Chorionic Gonadotropin (hCG) is considered the most important marker in diagnosis and monitoring of GTDs(1). Findings on ultrasound examination include characteristic intracavitary cystic formations (snowstorm), high vascular flow on color Doppler study and variable presence of adnexal theca-lutein cysts(7, 10). Definitive diagnosis is made by histopathological examination of material from uterine cavity after curettage or fragments of metastatic lesions, when present(11). Uterine emptying is the initial standard treatment for molar processes(12). Neoplastic forms, most of the times, are treated with chemotherapy. Several drugs and multiple agent regimens are proposed. In patients with resistance to several chemotherapy protocols with or without adjuvant radiotherapy, recent studies show promising results with immunomodulators such as Pembrolizumab(13). About 60 to 95% of patients with HM have a benign course of disease, progressing to spontaneous remission after uterine emptying. In those few patients who present neoplastic evolution (5 to 40%), chemotherapy has a high chance of success, especially if introduced early(10). Approximately 0.5 to 2.0% of patients with PHM and 15 to 20% of patients with CHM will develop a malignant variant, when complementary treatment with chemotherapy should be initiated(14).

After adequate treatment and follow-up, with the absence of NTG progression, patients are considered cured. Recurrent disease is defined by the development of a new GTD, on the same patient(15). Studies on these recurrent events are scares probably due to its rare frequency. About 0.5 to 2.5% of patients who have had an episode of HM will present disease recurrence(5, 16). Although the second event is not often observed, when identified, the risk of a third molar pregnancy increases significantly, reaching 15 to 20% of patients and does not seem to change by changing partners(14).

Researches on recurrence risk describe a rare chromosomal condition related to two identified genetic mutations, in genes NLRP7 and KHDC3L. This mutation is responsible for recurrent GTD in virtually all pregnancies(2, 15). In these patients, the possibility of a worse prognosis is suggested by a large majority of studies due to increased risk of developing neoplastic forms such as IM (24.1% against 3.34%

resulting in an increase of 8.9% in the risk in second episode) and increased incidence of metastases(5, 16). This inherited recessive disorder attributed to mutations in the NLRP7 genes (also known as NALP7) or, more rarely, the KHDC3L gene (also known as C6orf221), may result in an epigenetic defect that fails to establish maternal identity with abnormal genotypic expression(2, 14, 16). Usual NLRP7 gene role is known to be the secretion of cytokines, especially Interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), associated with cell apoptosis processes. It is also involved in follicular genesis, ovulation, decidualization and trophoblastic invasion. This gene also has a fundamental role in inflammatory processes(17). In patients with two or more distinct episodes of HM, studies indicate a frequency of 48 to 80% of NLRP7 gene mutations(18).

The evaluation of genetic factors trying to identify possible or likely recurrent events is not a common medical practice throughout follow-up of patients affected by a GTD for the first time, for it is an extremely expensive test and, it is unavailable in Brazil. Therefore, it is extremely important to identify innovative methods or risk factors that could identify women at higher risk of recurrent events. The objective of this study is to identify clinical and laboratory characteristics that could predict recurrence risk.

**Methods:** This is a retrospective cohort study with every recurrent GTD diagnosed throughout 34 years of experience at Irmandade de Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Reference Center for GDT in South Brazil. As GTD presents with higher frequency in age extremes, every patient regardless of age, was included. When data loss was identified in control group, this was excluded. In case group no patient was excluded. Every patient diagnosed with recurrent GTD treated or followed at this institution from March 1985 to March 2019 was included.

Quantitative variables were described by mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. The time to disease recurrence was estimated using the Kaplan-Meier method and recurrence curves will be compared using the log-rank test. Significance level adopted was 5% ( $p \leq 0.05$ ) and the analyzes was carried out in SPSS version 21.0. This study was submitted and approved by the Research Ethics Committee of ISCMPA on 10/2016 (CAAE: 58858216.5.0000.5335).

## **Results**

Total study population consisted of 396 women. They were divided in two groups. Group 1 (recurrent group) had 36 patients with recurrent GTD. Group 2 (control group) contained 360 patients with no recurrent GTD. Within recurrent group, 35 of them (97.22%) had one episode of recurrence, and only one patient (2.77%) had two repeated episodes of GTD.

Mean age on Group 1 at diagnosis was 27.6 ( $\pm$  6.7) years and on Group 2 was 28.0 ( $\pm$  8.6) years (Table 1). Blood type showed a similar distribution in both groups. The use of oral contraceptive after first molar episode was the method of choice for most women in both groups. However, among those in control group other contraception methods were more observed when compared with case group, although no statistically significant differences were seen.

Ten (27,8%) patients in group 1 had one complication (anemia being the most prevalent, followed by signs of increased thyroid function). No statistic differences regarding complications could be observed between groups. Neither when comparing groups regarding mean age, previous obstetric history, mean gestational age on diagnosis of first episode or initial diagnostic hypothesis.

High serum hCG levels hCG are commonly associated with DTG. Median hCG at diagnosis in group 1 was 106,695.00 mIU/mL and in group 2 was 51,700.00 mIU/mL ( $p=0.533$ ). Interestingly in women who had GTN, serum hCG values observed were higher in group 2 (610,925 mIU/ml) when compared to group 1 (95,527) ( $p= 0.667$ ).

Time to remission from the first GTD episode in group 1 was 10 weeks and in group 2 was 11 weeks ( $p=0.634$ ).

Regarding pathology results, there was no statistical difference between groups ( $p=0.183$ ). In Group 1, sixteen patients (44.4%) were diagnosed with PHM, nine patients (25%) with CHM, seven patients (19.45%) with Unspecified HM, one patient with Choriocarcinoma (2.8%) and other diagnoses on three patients (8.3%). In Group 2, 131 patients (37.1%) were diagnosed with PHM, 151 patients (42.8%) with CHM, 51 patients (14.4%) with Unspecified HM, two patients with Choriocarcinoma (0.6 %) and other diagnoses on 18 patients (5.1%).

Concerning past medical history (table 2), more than half of women in group 2 (55%) as well as in group 1 (79%) had at least one finding. The most frequent finding in both

groups was the existence of a previous illness (46.19% in group 2 and 37.03% in group 1), followed by medication use (14.13% in group 2 and 25.92% in group 1). It is important to point out that, as for thyroid pathology, group 1 presented a slightly higher occurrence (7.4% x 5.97%), although no statistical differences were found.

There were seven patients with high-risk score in the group 1 and 52 in group 2 who underwent chemoprophylaxis with Actinomycin D (19.4 x 14.4% /  $p = 0.577$ ).

Progression from first episode to spontaneous remission or NTG was also compared between groups with no statistical difference ( $p = 0.827$ ).

Figure 1 and Table 4 show molar cumulative recurrence probability over the years after a first episode according to study sample. We observed that there is a progressive increase in probability from year 1 to 5 and no increase occurring after the sixth year.

#### **Discussion:**

This current study showed that the chance of a recurrence of molar disease (second event) increases over the years until fifth year after a first event. After this period, no marked difference was observed (Table 3 and Figure 1).

Incidence of molar disease recurrence is described in studies with different values (2, 18, 19). According to Nguyen et al., recurrence occurs from 1 to 9%. Seoud et al. describe from 0.4 to 2.6%. Lorigan et al. evaluated a retrospective cohort with 5090 patients and found 35 cases of recurrence (0.70%). Our study is in agreement with current literature with 1.47% from a total of 2440 GTD patients on 34 years of experience at our Reference Center. Most studies describe few patients with a repeat episode and even fewer with more than one. In his study, Lorigan et al. observed 33 patients with one recurrence episode and only two with two recurrences. Likewise, in our study from 36 patients, 35 of them had one single recurrence and only one had a second episode. Also in Lorigan's publication, mean age in patients with one single HM episode was 26.4 years and 27.5 years in those with recurrence. In our study, we found a mean of 27.6 and 28.0 years in groups without and with recurrence, respectively. Although similar findings were found, there is no statistical difference between groups that could be assessed as a risk factor for recurrence.

Assuming the possibility of a higher risk towards recurrence in patients with late diagnosis and, therefore treatment institution, a lack of information was observed on published articles regarding gestational age at diagnosis on first GTD episode. Our study compared this variable and found similar values in both groups showing no statistical difference (Table 1).

Lorigan et al. evaluated patient's blood group, finding no statistical difference in the prevalence between groups with and without repetition. In our study, although we found a higher prevalence in both groups of type O, no statistical difference could be found between them.

Palmer et al. described an association between low estrogen levels and choriocarcinoma, possibly associated with ovulation disorders, describing an increased risk in patients using oral contraceptives, with even further increase proportionally to the duration of their use(20). In our study, we evaluated the use of contraceptive methods between groups, finding no statistical difference in them, but with a marked higher prevalence of oral contraceptives use in relation to the other methods, suggesting the possibility of involvement with recurrent episodes as well as with first episodes of HM.

According to Stevens et al. the most frequent clinical manifestation in patients with MH is vaginal bleeding(7). As a possible consequence of this clinical presentation, our study showed a higher frequency of anemia among complications in both groups. Stevens also describe high levels of hCG as important findings towards general GTDs diagnosis. Our study identified elevated hCG values in both groups. Although these elevations are well known to be an important risk factor for the evolution of a benign GTD to a GTN (1), we did not find statistical difference between patients with one or more episodes.

Sebire et al. performed a study where they evaluated the risk of recurrence in patients with PHM and MHC and found no difference between the two presentations(21). Our study showed the same result, including yet patients with CC and non-specific MH in pathology result among analysis.

We compared time elapsed from diagnosis to disease remission between groups 1 and 2. No statistic difference was found, suggesting that there might be no increased

chance of a recurrent disease even on longstanding cases. However, we did not find similar data in the literature evaluating this variable.

Williams et al. described in a review article that there are specific known risk factors associated with a first episode of development of GTDs(22), including extremes of maternal age, dietary factors and contraceptive use. We did not find literature reports evaluating possible medical past history related to recurrence. Our study compared comorbidities between groups, as well as the use of medications and drugs of abuse. Patients with recurrent disease had a slightly higher frequency of thyroid disease although statistical difference was found (Table 2).

Recurrent familial hydatidiform mole is manifested by the presentation of molar disease in more than one family member associated with genetic alterations described by Williams et al(22). Genetic evaluation was not performed with patients in this study. We found one patient with a history of GTD in a family member in case group and four in control group, with no statistical difference.

Uberti et al. evaluated in a clinical trial with 270 patients the use of Actinomycin D to prevent progression from benign GTD to neoplastic form(23). We evaluated same behavior possibility in relation to recurrence. No statistical finding could be observed. Possible limitations of this study include different data records due to the long period analyzed and possible loss of patients who had other episodes of GTD, but did not follow up in the same RC.

Strengths of this study include a long period of follow-up by the same team with uniform procedures and extensive experience in the management of this infrequent pathology.

In conclusion, the risk of molar recurrence is extremely important, precisely due to rarity of its occurrence and future fertility prognosis. The identification of factors related to this risk and the accurate surveillance of these patients justify persistence in search for other clinical identifiers, in addition to genetic screening. Our study points out to the possibility of some factors associated with this outcome, such as the presence of thyroid diseases and the use of hormonal contraception. We believe that the continuity of researches is imperative in order to offer adequate treatments and effective alternatives for these patient's reproductive future.



**References:**

1. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:79-85.
2. Nguyen NMP, Khawajkie Y, Mechtouf N, Rezaei M, Breguet M, Kurvinen E, et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles: new insights and lessons from a comprehensive analysis of 113 patients. *Mod Pathol.* 2018;31(7):1116-30.
3. Lima LL, Parente RC, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CA, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras.* 2016;49(4):241-50.
4. Braga A, Burlá M, Freitas F, Uberti E, Viggiano M, Sun SY, et al. Centralized Coordination of Decentralized Assistance for Patients with Gestational Trophoblastic Disease in Brazil: A Viable Strategy for Developing Countries. *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):224-9.
5. Belfort, P. and A. Braga (2003). "Doença trofoblástica gestacional recorrente." *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 25(1): 61-66.
6. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):837-47.
7. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1043-50.
8. Heidarpour M, Khanahmadi M. Diagnostic value of P63 in differentiating normal gestation from molar pregnancy. *J Res Med Sci.* 2013;18(6):462-6.
9. Landolsi H, Missaoui N, Brahem S, Hmissa S, Gribaa M, Yacoubi MT. The usefulness of p57(KIP2) immunohistochemical staining and genotyping test in the diagnosis of the hydatidiform mole. *Pathol Res Pract.* 2011;207(8):498-504.
10. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta.* 2018;62:28-33.
11. Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):101-16.

12. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):56-60.
13. Lima LLA, Padron L, Câmara R, Sun SY, Rezende J, Braga A. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(1):94-101.
14. Candelier JJ. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):226-35.
15. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(1):20-7.
16. Rai L, Shripad H, Guruvayare S, Prashant A, Sunil A. Recurrent familial hydatidiform mole - a rare clinical problem. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(4):284-6.
17. Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A. Unusual Presentation of Invasive Mole: A Case Report. *J Reprod Infertil.* 2017;18(1):205-9.
18. Kalogiannidis I, Kalinderi K, Kalinderis M, Miliaras D, Tarlatzis B, Athanasiadis A. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(6):967-73.
19. Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):176-87.
20. Palmer JR. Oral contraceptive use and gestational choriocarcinoma. *Cancer Detect Prev.* 1991;15(1):45-8.
21. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG.* 2003;110(1):22-6.
22. Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):3-7.
23. Uberti EM, Fajardo Mdo C, da Cunha AG, Rosa MW, Ayub AC, Graudenz Mda S, et al. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on

compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):299-305.

Table 1 Sample characterization.

<b>Variables</b>	<b>Case Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>p value</b>
Age at diagnosis (years) – mean ± SD	27,6 ± 6,7	28,0 ± 8,6	0,771
Number of pregnancies - median (P25-P75)	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0,138
Gestational age (days) – mean ± SD	85,8 ± 30,9	86,9 ± 33,7	0,854
Contraception after the first molar episode – n (%)			0,234
oral contraceptive	34 (94,4)	307 (85,3)	
injectable	0 (0,0)	36 (10,0)	
Surgery	0 (0,0)	2 (0,6)	
Other	2 (5,6)	15 (4,2)	
Blood type – n (%)			0,253
O	18 (50,0)	169 (47,2)	
A	16 (44,4)	143 (39,9)	
B	0 (0,0)	34 (9,5)	
AB	2 (5,6)	12 (3,4)	
Associated complications – n (%)	10 (27,8)	71 (19,7)	0,355
Anemia	5 (13,9)	24 (6,7)	0,167
Blood transfusion	2 (5,6)	25 (6,9)	1,000
pelvic infection	2 (5,6)	13 (3,6)	0,636
Increased thyroid function	4 (11,1)	19 (5,3)	0,145
Pre-Eclampsia/High Blood Pressure disorders	1 (2,8)	4 (1,1)	0,381
Ovarian cyst > 6 cm	2 (5,6)	14 (3,9)	0,648
Trophoblastic Embolization	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
Hyperemesis	1 (2,8)	7 (1,9)	0,537
Other	0 (0,0)	2 (0,6)	1,000



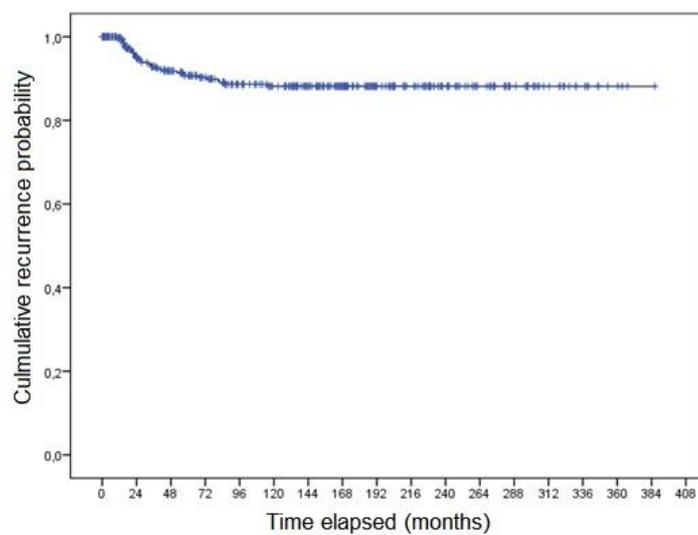
Table 2 - Past medical history.

<b>Variables – n(%)</b>	<b>Case Group</b>	<b>Control Group</b>	<b>p value</b>
Tobacco use	0 (0,0)	15 (4,2)	0,380
Drug addiction	1 (2,8)	0 (0,0)	0,091
Use of any medication	7 (19,4)	26 (7,2)	0,021
High Blood Pressure	1 (2,8)	16 (4,4)	1,000
Diabetes mellitus	1 (2,8)	1 (0,3)	0,174
Polycystic ovary syndrome	1 (2,8)	4 (1,1)	0,381
Depression/anxiety	3 (8,3)	13 (3,6)	0,170
Benign uterine pathology	1 (2,8)	5 (1,4)	0,438
Thyroid disease	2 (5,6)	11 (3,1)	0,334
Anemia	0 (0,0)	3 (0,8)	1,000
Other malignant diseases	0 (0,0)	1 (0,3)	1,000
No diseases/findings	previous 26 (72,2)	264 (73,3)	1,000

Table 3 – Recurrence probability throughout years after first GTD episode

Time in years	Cumulative recurrence probability
1	0,3%
2	5,1%
3	7,1%
4	8,2%
5	9,3%
6	9,7%
7	10,9%
8	11,4%
9	11,4%
10	11,8%
15	11,8%
20	11,8%
25	11,8%
30	11,8%

Figure 1 - Kaplan-Meier curve to assess the cumulative recurrence probability



## 14 ANEXOS

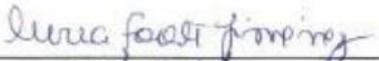
### 14.1 TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIO

**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIOS**

**"Avaliação das características demográficas e imunohistoquímicas da Doença Trofoblástica Gestacional recorrente em uma coorte de pacientes num Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre".**

Os autores do projeto de pesquisa comprometem-se a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes a pacientes atendidos no Centro de Doenças Trofoblásticas Gestacionais da ISCMPA. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes. Irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde).

Porto Alegre, \_\_\_\_ de junho de 2016.

Pesquisadores Envolvidos	
Mirela Foresti Jiménez	
Elza Maria Hartmann Uberti	
Rodrigo Bernardes Cardoso	

**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS E PRONTUÁRIOS**

## 14.2 Declaração de confidencialidade do sujeito no estudo

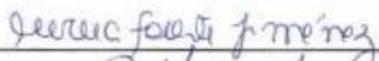
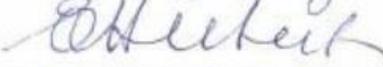
**DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE DO SUJEITO NO ESTUDO**

**Protocolo: Avaliação das características demográficas e imunohistoquímicas da Doença Trofoblástica Gestacional recorrente em uma coorte de pacientes num Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre**

Pesquisador Responsável: Mirela Foresti Jiménez

Asseguramos que os sujeitos de pesquisa incluídos no protocolo "Avaliação das características demográficas e imunohistoquímicas da Doença Trofoblástica Gestacional recorrente em uma coorte de pacientes num Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre" terão a sua confidencialidade resguardada pela equipe envolvida na condução do projeto de pesquisa e que em nenhum momento a identidade será revelada, conforme disposto na Resolução 466/2012 seus complementares, e demais normas legislativas vigentes.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de junho de 2016.

Pesquisadores Envolvidos	
Mirela Foresti Jiménez	
Elza Maria Hartmann Uberti	
Rodrigo Bernardes Cardoso	

## 14.3 TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO



## TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, ..... CDT .....,

estando e/ou tendo estado acometida por um dos tipos de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) em ....., e sabendo que as DTG são doenças raras, com muitos aspectos desconhecidos quanto às suas causas, quanto ao diagnóstico precoce e quanto ao tratamento mais indicado em casos individualizados,

ESTOU CIENTE E DE ACORDO que, uma vez preservada a minha identidade, os dados do meu prontuário médico ou protocolo de acompanhamento e/ou material biológico da minha doença possam a vir a ser utilizados em pesquisas clínicas, executadas e/ou orientadas pela médica responsável pelo Centro de Doenças Trofoblásticas (CDT) da ISCMPA, com nome e assinatura abaixo especificada,

Tendo por objetivo esclarecer itens que possam vir a auxiliar no atendimento de outras pacientes que venham a apresentar esta doença originada na placenta.

Porto Alegre, ..... de ..... de .....

\_\_\_\_\_/e/ou \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_/e/ou \_\_\_\_\_  
 Nome/assinatura da paciente      Nome/assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
 Dra. Elza Maria Hartmann Uberti      Dr. Rodrigo Bernardes Cardoso

*Médicos Responsáveis pelo CDT/ISCMPA*



## 14.4 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação das características demográficas e imunohistoquímicas da Doença Trofoblástica Gestacional recorrente em uma coorte de pacientes num Centro de Referência da Irmandade de Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre

**Pesquisador:** MIRELA FORESTI JIMÉNEZ

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 58858216.5.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.773.507

**Apresentação do Projeto:**

Conforme descrito no parecer substanciado nº 1.759.606.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme descrito no parecer substanciado nº 1.759.606.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme descrito no parecer substanciado nº 1.759.606.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme descrito no parecer substanciado nº 1.759.606.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores realizaram as adequações solicitadas no parecer substanciado .

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

**Endereço:** R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br