



JULIANA PEREIRA SOARES

**SEGUIMENTO E DESFECHO DE
PACIENTES COM NÓDULO DO SÍTIO
PLACENTÁRIO ATÍPICO – ESTUDO
DE COORTE**

**Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade de Vassouras,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências aplicadas em Saúde.**

VASSOURAS - RJ

2024

JULIANA PEREIRA SOARES

**SEGUIMENTO E DESFECHO DE
PACIENTES COM NÓDULO DO SÍTIO
PLACENTÁRIO ATÍPICO – ESTUDO
DE COORTE**

**Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade de Vassouras, para
obtenção do título de Mestre em Ciências aplicadas
em Saúde. Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues
Braga Neto.**

VASSOURAS - RJ

2024

SOARES, Juliana Pereira.

Seguimento e desfecho de pacientes com nódulo do sítio placentário atípico / Juliana Pereira Soares. - Vassouras: 2024.

29 f. : ii.; 29,7 cm. Inclui ilustrações e bibliografias.

Trabalho Final do Mestrado Profissional, para obtenção do título de Mestre em Ciências aplicadas em Saúde - Universidade de Vassouras, 2024.

Outcomes and management of atypical placental site nodules .

Orientador: Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto

1. Doença trofoblástica gestacional;. 2 Neoplasias trofoblásticas.. 3. Tumor trofoblástico de localização placentária. I. , Prof. Dr. Antônio Rodrigues Braga Neto. III. Universidade de Vassouras. IV. Seguimento e desfecho de pacientes com nódulo do sítio placentário atípico.

UNIVERSIDADE DE VASSOURAS

**MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS APLICADAS EM SAÚDE**

Prof. Dr. Eduardo Tavares Lima Trajano
Coordenador do Curso

**Linha de atuação: Urgência
e Emergência**

DEDICATÓRIA

À minha avó Luci, minha segunda mãe e minha maior incentivadora em todas as minhas conquistas ao longo da vida. Infelizmente nesta não pode estar presente fisicamente, mas tenho certeza que está orgulhosa lá em cima.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, professor Antônio Braga por todo o incentivo, orientação e disponibilidade sempre que necessário para a retirada de dúvidas ou a resolução de alguma pendência necessária com um pouco mais de agilidade, o senhor sempre foi solícito, respondeu com rapidez e teve paciência de me explicar o que fosse necessário. Agradeço também por me inserir em uma pesquisa tão relevante e de notável expressão científica.

Agradeço aos professores Kevin Elias, Neil Horowitz e Ross Berkowitz, professores da Harvard Medical School, com quem tive breve contato e forneceram dados para que esse estudo pioneiro de parceria entre as universidades fosse possível.

Agradeço ao coordenador Dr. Eduardo Trajano que me incentivou a realização desse projeto e também sempre esteve disponível para retirar minhas dúvidas durante a confecção e finalização do trabalho.

Muito obrigada!

RESUMO

Contexto: Os nódulos do sítio placentário atípico são lesões intermediárias entre o nódulo do sítio placentário e neoplasias trofoblásticas gestacionais, como o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide. O seu potencial maligno é incerto, com associação neoplásica observada em 10-15% dos casos. Estudos sobre essa condição são essenciais para entender seu potencial oncogênico e garantir segurança clínica, especialmente para pacientes com desejo de preservar a fertilidade. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência de neoplasia trofoblástica gestacional após nódulos do sítio placentário atípico, descrever as formas histopatológicas associadas e identificar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte longitudinal, retrospectivo, realizado com pacientes diagnosticadas com nódulos do sítio placentário atípico entre 2000 e 2022, em dois centros de referência, no Brasil e nos Estados Unidos. A coleta de dados foi feita a partir de prontuários médicos. **Resultados:** Foram incluídas 27 pacientes, sendo 18 dos Estados Unidos e 9 do Brasil. A maioria (62,9%) teve parto de nascido vivo, e o principal sintoma que levou à investigação foi o sangramento uterino anormal (69,2%). O diagnóstico foi realizado por biópsia endometrial em todas as pacientes. A principal abordagem terapêutica foi a histerectomia (51,8%). Dentre os casos, 7,4% apresentaram tumor trofoblástico epitelióide. **Conclusão:** Urge a necessidade de novos estudos para melhor conhecimento do comportamento dessa lesão trofoblástica e consequentemente redução do seu impacto na fertilidade e morbimortalidade destas mulheres.

Palavras-chave: Doença trofoblástica gestacional; Neoplasias trofoblásticas; Tumor trofoblástico de localização placentária.

ABSTRACT

Context: Atypical placental site nodules are intermediate lesions between the placental site nodule and gestational trophoblastic neoplasias, such as placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. Its malignant potential is uncertain, with neoplastic association observed in 10-15% of cases. Studies on this condition are essential to understand its oncogenic potential and ensure clinical safety, especially for patients wishing to preserve fertility. **Objective:** This study aimed to evaluate the occurrence of gestational trophoblastic neoplasia after atypical placental site nodules, describe the associated histopathological forms and identify potential risk factors for the development of gestational trophoblastic neoplasia. **Methods:** This is a longitudinal, retrospective cohort study, carried out with patients diagnosed with atypical placental site nodules between 2000 and 2022, in two reference centers, in Brazil and the United States. Data collection was done from medical records. **Results:** 27 patients were included, 18 from the United States and 9 from Brazil. The majority (62.9%) had a live birth, and the main symptom that led to the investigation was abnormal uterine bleeding (69.2%). The diagnosis was made by endometrial biopsy in all patients. The main therapeutic approach was hysterectomy (51.8%). Among the cases, 7.4% had epithelioid trophoblastic tumor. **Conclusion:** There is an urgent need for new studies to better understand the behavior of this trophoblastic lesion and consequently reduce its impact on the fertility and morbidity and mortality of these women.

Key-words: Gestational trophoblastic disease; Trophoblastic neoplasms; Trophoblastic tumor, placental site.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTG	Doença Trofoblástica Gestacional
NTG	Neoplasia Trofoblástica Gestacional
NSP	Nódulo Do Sítio Placentário
NSPA	Nódulo Do Sítio Placentário Atípico
TTSP	Tumor Trofoblástico Do Sítio Placentário
TTE	Tumor Trofoblástico Epitelioide
TI	Trofoblasto Intermediário
hCG	Gonatrofina Coriônica Humana
FIGO	Federação Internacional De Ginecologia E Obstetrícia
UFRJ	Universidade Federal Do Rio De Janeiro
IMC	Índice De Massa Corporal
IQR	Intervalos Interquartis
ME-UFRJ-CEP	Comitê De Ética E Pesquisa Da Maternidade Escola Da Universidade Federal Do Rio De Janeiro
CONEP	Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa
CAAE	Certificado De Apresentação De Apreciação Ética
hPL	Hormônio Lactogênio Placentário

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	11
2.	OBJETIVO	14
3.	MÉTODOS	15
4.	RESULTADOS	17
5.	DISCUSSÃO.....	24
5.1	Aplicabilidade	27
5.2	Impacto para a sociedade	27
6.	CONCLUSÃO	28
7.	REFERÊNCIAS	29
8.	ANEXOS	32

1. CONTEXTO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) refere-se a um conjunto de condições anômalas originadas do tecido trofoblástico viloso e extraviloso (também chamado de intermediário) (LURAIN, 2010). Trata-se de afeção bissexta. Enquanto acomete 1:1.000 a 2.000 mulheres que engravidam nos Estados Unidos e Europa, respectivamente, no Brasil, é cerca de 5 a 10 vezes mais comum (BRAGA et al., 2024).

As lesões trofoblásticas oriundas do componente viloso exibem formas clínicas pré-neoplásicas, como a mola hidatiforme completa /parcial e formas neoplásicas que se agrupam sob o epíteto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), incluem a mola hidatiforme invasora e o coriocarcinoma. Já as lesões trofoblásticas que se originam do componente extraviloso igualmente exibem formas clínicas benignas, como o sítio placentário exagerado, o nódulo do sítio placentário (NSP) e o nódulo do sítio placentário atípico (NSPA), além de outras formas de NTG, como o tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE) (NGAN et al., 2021). Conquanto as lesões oriundas do trofoblasto viloso sejam mais conhecidas, tem aumentado o interesse dos estudiosos dessa área na avaliação clínica e terapêutica dos casos derivados do trofoblasto extraviloso.

Nas décadas passadas, estudos morfológicos e imuno-histoquímicos de diversos casos de DTG revelaram que diferentes lesões trofoblásticas intermediárias podem ter origem em subpopulações distintas do tecido trofoblástico intermediário (SANTOS et al., 1999). Supõe-se que o TTSP e o sítio placentário exagerado desenvolvem-se a partir do trofoblasto intermediário (TI), no local de sua implantação; enquanto o TI tipo coriônico é responsável pela formação do TTE e do nódulo do sítio placentário (NSP) (CHO, et al., 2020).

O NSP foi descrito primeiramente em 1990 e, desde então, figura como achado anatomopatológico benigno de pouca relevância clínica (JEREMIE, et al., 2023). Microscopicamente, apresenta-se como nódulos eosinofílicos únicos ou múltiplos, geralmente bem circunscritos, ovais, alongados ou em placa, ocasionalmente lobulados, extensamente hialinizados, menores que 5 mm, com baixa atividade mitótica e índice de proliferação de Ki67 inferior a 8% (YOUNG et al., 1990). Costuma ser achado incidental de procedimentos como histerectomia, biópsia endometrial, de segmento inferior do útero ou colo uterino, podendo também ser encontrado em tubas uterinas, ligamento largo e ovário. É possível que meses após a última gestação, incluindo gestações molares, abortamentos ou gestações a termo, ainda seja visível (SHIH e KURMAN, 2002). Frequentemente as pacientes não

apresentam sintomatologia, porém podem cursar com sangramento uterino anormal, abortamento de repetição, alterações colpocitopatológicas ou infertilidade (HUETTNER e GERSELL, 1994).

NSP com características atípicas, denominados nódulos do sítio placentário atípico (NSPA), foram descritos recentemente. Os NSPA geralmente são maiores em tamanho do que o NSP e apresentam maior celularidade com ninhos mais coesos e cordões de células, atipia nuclear, maior índice de Ki67 (5-10%), além de imuno-expressão positiva para ciclina-E, ausente nos casos de NSP (DHOLAKIA et al., 2020). Apesar desses critérios, seu diagnóstico ainda é subjetivo, configurando desafio diagnóstico para os patologistas e verdadeiro dilema terapêuticos aos clínicos que se ocupam dessa doença (HUI, 2019).

Os NSPA têm sido apresentados como lesão intermediária que figuram entre o NSP, de natureza benigna, e as NTG do tipo TTSP e TTE. Todavia, seu potencial de malignidade permanece desconhecido (JEREMIE et al., 2023). Na série mais recente onde foram revistos 21 casos de NSPA, 3 pacientes cursaram com NTG concomitantes ou subsequentes à lesão primordial, sendo que 1 paciente apresentava NSPA e TTSP simultaneamente. Também 1 paciente desenvolveu TTSP após 16 meses da lesão original e mais 1 paciente foi diagnosticada com TTE 6 meses após o diagnóstico de NSPA, correspondendo a uma associação de 14% de NTG em pacientes com NSPA (KAUR et al., 2015).

Sabe-se que o TTSP e o TTE são condições histopatológicas raras, representando aproximadamente 1-2% dos casos de NTG (CRISTOIU et al., 2021). Apresentam comportamento imprevisível, crescimento lento, baixos níveis séricos de hCG para o tamanho da lesão presente, metástase tardia e envolvimento linfonodal mais frequente (SECKL et al., 2013). O tratamento costuma ser a histerectomia na presença de doença estágio I, da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2002). Em pacientes com doença estágio II a IV FIGO, metástase ou com fatores prognósticos adversos, a quimioterapia é indicada de forma adjuvante à cirurgia. Não obstante diversos são os fatores prognósticos adversos arrolados como indicadores para quimioterapia adjuvante, dentre os quais: o intervalo entre a última gestação e o diagnóstico superior a 2 anos, invasão miometrial profunda, necrose tumoral e 6/10 mitoses em campo de alto potência. Há a tendência em se considerar apenas o intervalo entre a última gestação e o diagnóstico da NTG superior como 4 anos como efetivamente associado com prognóstico mais desfavorável e, por isso, demandar a quimioterapia adjuvante (OLIVER et al., 2021).

Como grande parte das pacientes encontram-se em idade reprodutiva, a preservação da fertilidade é uma preocupação relevante. No caso de lesão localizada, o tratamento conservador pode ser considerado. Por exemplo, a curetagem uterina, ressecção

histeroscópica e quimioterapia, apesar desses tumores cursarem com maior resistência a quimioterapia (FENG et al., 2019)

Devido ao potencial de malignidade incerto dos casos de NSPA, a associação com TTSP/TTE em 10-15% dos casos, alguns centros especializados defendem que as pacientes sejam submetidas a exames radiológicos e acompanhamento rigoroso, ou mesmo histerectomia profilática (em especial nas pacientes com idade materna avançada ou prole constituída). Diante disso e do fato de grande parte das mulheres se encontra em idade reprodutiva, faz-se necessário o estudo dessa anomalia da gestação para melhor esclarecimento de seu potencial oncogênico a fim de relacionar as melhores opções terapêuticas, com especial atenção às modalidades de preservação da fertilidade, com segurança clínica e oncológica para as pacientes (LI et al., 2023).

Dessa forma, é o objetivo desse estudo avaliar a ocorrência de NTG após casos de NSPA, bem como descrever as formas histopatológicas associadas com o NSPA e identificar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de NTG após casos de NSPA.

Salienta-se que não existem estudos sobre o tema no Brasil e nenhuma série de casos dessa alteração trofoblástica publicada em nosso país. Como a incorporação cada vez mais frequente de subsídios anatomopatológicos, em especial da imuno-histoquímica na análise das lesões trofoblásticas, estima-se que mais casos de lesões do TI sejam diagnosticadas. Assim, é essencial que um maior conhecimento da peculiaridade de DTG, bem como seu comportamento em mulheres brasileiras, seja estudado.

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo é avaliar a ocorrência de NTG após casos de NSPA, bem como descrever as formas histopatológicas associadas com o NSPA.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal, retrospectivo e não concorrente de pacientes com DTG acompanhadas de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2022, no Centro de Referência em Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da UFRJ), e no *New England Trophoblastic Disease Center – Harvard Medical School*, bem como as pacientes com DTG provenientes da clínica privada do Professor Antonio Braga, na cidade do Rio de Janeiro.

Este estudo apresenta os seguintes critérios diagnósticos de NSPA: presença de nódulos (ou placas) bem circunscritos de tecido trofoblástico intermediário, incrustados em um estroma hialinizado, no sítio de implantação placentária, podendo ser único ou múltiplos, com tamanho superior a 5 mm em seu maior diâmetro. Há nessa população trofoblástica marcada presença de atipias celulares, elevada atividade mitótica, com imuno-expressão para Ki-67 de 5% a 10% e positividade de ciclina-E. Não foram incluídas pacientes com diagnóstico de NSPA, cujo prontuário médico não continha as informações previstas nesse estudo. Foram excluídos os casos em que não houve a concordância diagnóstica de, ao menos, 2 médicos patologistas, sendo 1 deles experiente na avaliação de DTG.

Os dados foram obtidos por meio de consulta de prontuários médicos físicos/digitalizados de pacientes acompanhadas nos serviços especializados em doença trofoblástica gestacional mencionados acima, cujo diagnóstico de NSPA estivesse sido estabelecido previamente. As variáveis de interesse constavam numa ficha clínica e eram então registradas na mesma sem a identificação das pacientes (ANEXO A). Os dados presentes na ficha eram anotados em uma planilha Excel. Durante a coleta de dados, foram consideradas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico (anos); etnia (hispânica, não-hispânica e brasileira); raça (branca, negra e outras); índice de massa corporal - IMC (kg/m^2), número de gestações; paridade; idade na gestação anterior (anos); antecedente gestacional (gravidez molar, gestação de nascido vivo, perda gestacional, prenhez ectópica); apresentação clínica ao diagnóstico (sangramento uterino anormal, dor pélvica, infertilidade, parto, tratamento de perda gestacional, outras); método de diagnóstico (biópsia placentária, histerectomia, biópsia endometrial, biópsia endocervical); tratamento do NSPA (histerectomia, curetagem uterina, histeroscopia, ressecção em cunha, nova biópsia); presença de atipia citológica (ausente, leve, moderada, exacerbada); índice de proliferação de Ki-67 (%); imuno-expressão de MelCAM, queratina, p63; evolução/ associação com NTG e de qual tipo.

A análise descritiva foi utilizada para caracterizar a população do estudo. As variáveis categóricas foram descritas no texto e nas tabelas como frequências absolutas (N) e

relativas (%), enquanto as variáveis contínuas apareceram como medianas e em intervalos interquartis (IQR).

A presente pesquisa foi submetida para apreciação e aprovada pelo Research Ethic Committee do Birgham and Women's Hospital e pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – ME-URFJ - CEP registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde, sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE), número 78992224.0.0000.5275 (ANEXOS B E C). Os pesquisadores responsáveis pela investigação comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados obtidos, garantindo assim o sigilo das informações obtidas dos prontuários.

4. RESULTADOS

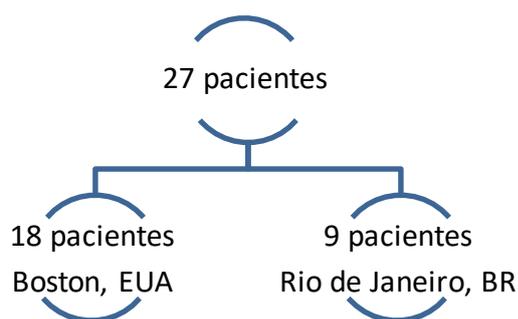


Figura 1: População do estudo

Observou-se que foram incluídas nesse estudo 27 pacientes: 18 provenientes de Boston, Estados Unidos, e 9 do Rio de Janeiro, Brasil (figura 1). Em relação às variáveis demográficas, a mediana da idade das pacientes na gestação que originou o NSPA foi 35 anos, sendo os extremos de idade 25 e 42 anos (1º quartil 33 e 3º quartil 38,25). Em 8 casos, a idade à gestação não foi relatada. Já quanto ao momento do diagnóstico, a mediana da idade foi 38 anos e os extremos de idade 26 e 44 anos (1º quartil 35,5 e 3º quartil 40), conforme demonstrado na figura 2.

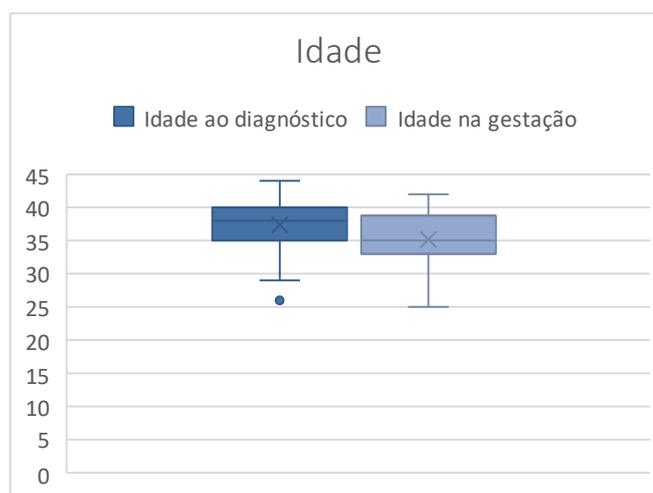


Figura 2: Variáveis demográficas de idade.

Quanto às características étnico-raciais, 12 pacientes autodeclararam-se de raça negra (englobando o coletivo de pretos e pardos); 10 de raça branca; 3 de outras raças e, em 2 casos, a raça não foi declarada. Já sobre a etnia, 15 eram de origem não-hispânica; 9 brasileiras; 1 hispânica e em 1 paciente a etnia não foi relatada (figura 3).

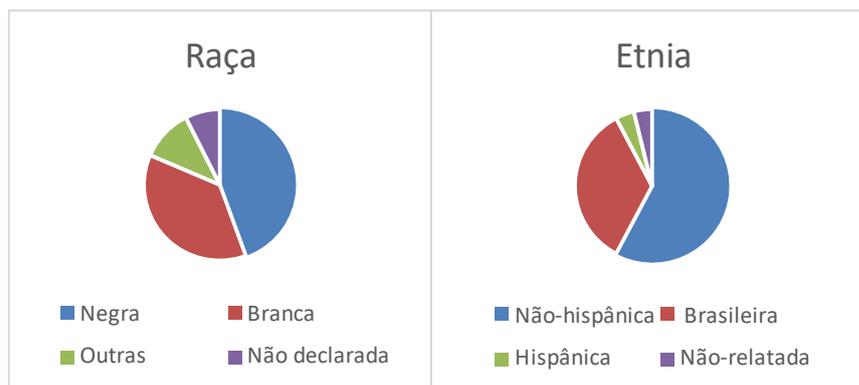


Figura 3: Características étnico-raciais

A respeito das características antropométricas, a mediana do índice de massa corporal (IMC) foi de 30 kg/m², com os extremos variando entre 20 kg/m² e 43 kg/m² (1º quartil 25,5 e 3º quartil 34,5). O IMC não foi relatado em 4 casos. Levando-se em conta a categorização quanto ao IMC: abaixo do peso < 18,4 kg/m²; peso normal 18,5 – 24,9 kg/m²; sobrepeso 25 – 29,9 kg/m²; obesidade grau I 30 – 34,9 kg/m²; obesidade grau II 35 – 39,9 kg/m² e obesidade grau II > 40 kg/m², nenhuma paciente estava abaixo do peso, 4 apresentavam peso normal, 7 sobrepeso, 6 obesidade grau I, 3 obesidade grau II e 2 obesidade grau III (figura 4).

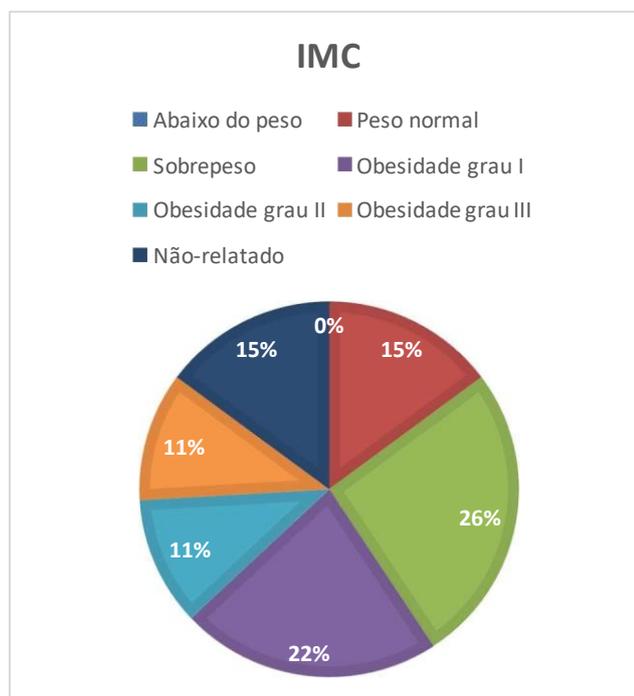


Figura 4: Categorização quanto ao IMC da população do estudo.

Quanto ao histórico obstétrico prévio dos casos estudados, a mediana do número de gestações anteriores dos casos foi 2 (1º quartil 1 e 3º quartil 3,5), sendo os extremos 6 gestações anteriores e 1 gestação prévia. Já em relação a paridade anterior, a mediana foi 1 (1º quartil 1 e 3º quartil 2), tendo a maior paridade relatada em 5 e a menor em 0. No que se refere ao antecedente obstétrico diagnóstico: 17/27 (62,9%) cursaram com parto de nascido vivo; 5/27 (18,5%) com perda gestacional; 3/27 com gestação molar (11,1%) e; em 2/27 (7,4%), o antecedente obstétrico não foi relatado (figura 6).

Vale destacar 2 pacientes com evolução para TTE. Uma apresentou na última gestação diagnóstico de gestação molar; já a outra, um parto de feto nascido vivo. Também em relação às pacientes com diagnóstico de TTE, no que tange ao histórico da última gestação, uma paciente teve a gestação oriunda de técnica de reprodução assistida; outra, não. Dentre as pacientes estudadas, 6/27 haviam passado por um processo de reprodução assistida; 17 não possuíam histórico e 4 não tiveram esse dado relatado.



Figura 6: Antecedente obstétrico ao diagnóstico da população estudada

Considerando a apresentação clínica que levou à investigação, assinala-se que 18 (69,2%) casos apresentavam sangramento uterino anormal; 5 (19,2%) estavam em tratamento de perda gestacional; 3 (11,5%) tinham infertilidade como queixa clínica. Em 1 caso a apresentação clínica não foi relatada (figura 7). Notou-se que ambas pacientes diagnosticadas com TTE apresentavam sangramento uterino anormal como apresentação clínica.

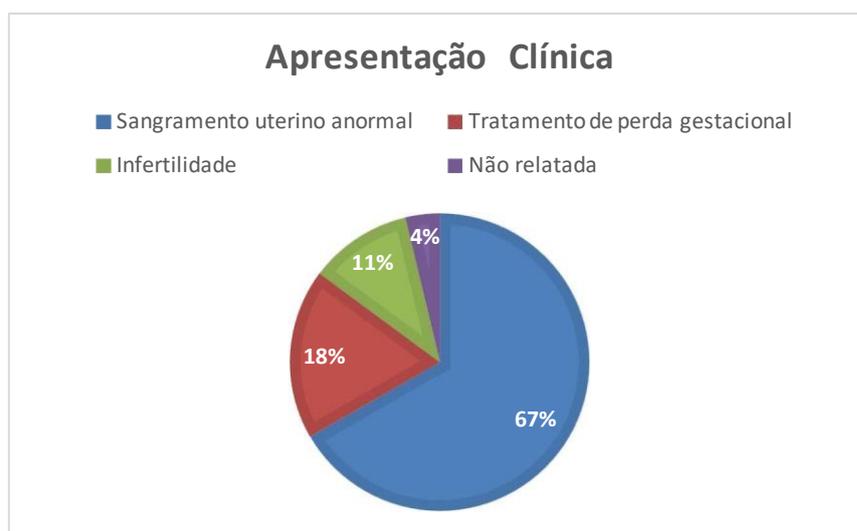


Figura 7: Apresentação clínica ao diagnóstico da população estudada.

O método utilizado para o diagnóstico, em todas as pacientes, foi a biópsia endometrial. Dentre os achados anatomopatológicos, observamos atipia citológica em 22 casos, sendo 8 (36,3%) leve, 7 (31,8%) moderada, e 4 (18,1%) exacerbada. Em 2 mulheres a atipia citológica foi classificada apenas como presente, e em 5 a presença de atipia citológica não foi relatada. Quanto à expressão de Ki67, esta foi pesquisada em 25 dos 27 casos, sendo que: 5 (20%) apresentaram expressão de Ki67 <5%; 18 (72%) 5 a 10% e 2 (8%) >10%. Já a expressão de MelCAM, foi estudada em 9 dos casos. Em 5 (55,5%) se apresentou positiva; 2 (22,2%) negativa; 1 (11,1%) focal e 1(11,1%) fraco positivo. Já a pesquisa de queratina foi realizada em 18 dos casos, foi negativa em 14 (77,7%) e positiva em 4 (22,2%). Também o p63 foi pesquisado em 18 pacientes: foi positivo em 13 (72,2%) e negativo em 5 (27,7%) (Tabela 1).

Dados anatomopatológicos	
	N= 27
Atipia citológica	22/27
Leve	8 (36%)
Moderada	7 (31%)
Exacerbada	4 (18%)
Não classificada	3 (9%)
Ki-67	25/27
<5%	5 (20%)

5-10%	18 (72%)
>10%	2 (8%)
Não declarada	2 (7%)
MeICAM	9/27
Positiva	5 (55%)
Focal	1(11%)
Fraco positivo	1(11%)
Negativa	2 (22%)
Queratina	18/27
Negativa	14 (77%)
Positiva	4 (22%)
P63	18/27
Positivo	13 (72%)
Negativo	5 (27%)

Tabela 1. Dados anatomopatológicos

Por fim, o tratamento realizado após o diagnóstico mostrou que 14 (51,8%) foram submetidas a histerectomia; 9 (33,3%) a curetagem uterina. Destas, 5 repetiram a biópsia endometrial positiva e mantiveram acompanhamento; 2 repetiram biópsia negativa e mantiveram acompanhamento; 2, na nova biópsia, não obtiveram material; 3 (11,1%) foram submetidas a histeroscopia; 1 (3,7%) foi submetida a ressecção uterina em cunha (Figura 8). Dentre as histerectomizadas, 2 receberam o diagnóstico de TTE. Com isso, este estudo apresentou, dentre os casos de NSPA, 7,4% associados a TTE.

Dado o reduzido número de casos consignados na presente pesquisa, as avaliações preditivas não foram estatisticamente possíveis de serem estimadas.

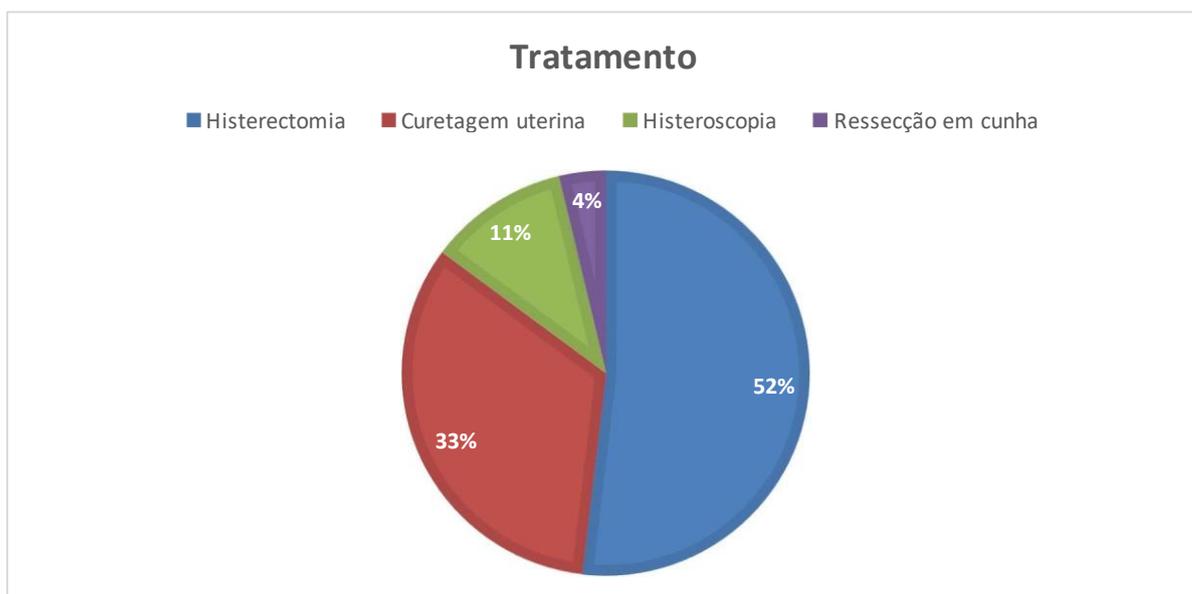


Figura 8: Tratamento após diagnóstico.

Características Clínicas		
	EUA (n=18)	BR (n=9)
Gestações anteriores, mediana	2	2
Paridade anterior, mediana	1	1
Antecedente obstétrico anterior ao diagnóstico		
Parto de nascido vivo	14 (77%)	3 (33%)
Perda gestacional	2 (11%)	3 (33%)
Gestação molar	0	3 (33%)
Não declarado	2 (11%)	
Reprodução assistida		
Sim	5 (27%)	1 (11%)
Não	9 (50%)	8 (88%)
Não relatado	4 (22%)	0
Apresentação clínica		
Sangramento uterino anormal	11 (61%)	7 (77%)
Tratamento de perda gestacional	3 (16%)	2 (22%)
Infertilidade	3 (16%)	0

Não relatado	1 (5%)	0
Tratamento		
Histerectomia	12 (66%)	2 (22%)
Curetagem uterina	5 (27%)	4 (44%)
Nova biópsia endometrial negativa	2	0
Nova biópsia endometrial positiva	1	4
Nova biópsia sem material	2	0
Ressecção em cunha	1 (5%)	0
Histeroscopia	0	3 (33%)
Neoplasia trofoblástica gestacional	1 (5%)	1 (11%)

Tabela 2: Comparativo entre a população do estudo dividida por país de origem.

5. DISCUSSÃO

Nódulo atípico do sítio placentário é uma moléstia rara, de difícil reconhecimento e, muitas vezes, o diagnóstico é confundido com outras doenças trofoblásticas pela falta de um critério diagnóstico anatomopatológico específico, sendo dependente de patologistas experientes para sua identificação. Em 2020, a Organização Mundial de Saúde classificou o NSPA como lesão tumor-símile dentro do espectro da doença trofoblástica gestacional, devido a sua associação descrita na literatura com TTSP/TTE em 10-15% dos casos. Alguns trabalhos sugerem que os NSPA sejam, na verdade, uma etapa de diferenciação entre os nódulos do sítio placentário e o TTSP/TTE. Porém o risco absoluto parece ser baixo e a relação não estabelecida (JEREMIE et al., 2023). Em 2008, foi relatado um caso de TTE metastático para os gânglios linfáticos pélvicos e pulmões em uma paciente diagnosticada com um TTE transformado de NSP em amostras de biópsia endometrial. Os autores sugeriram que o NSP sofreu uma transformação neoplásica em tumor trofoblástico gestacional. Desde então, os NSPA tem recebido atenção (JO et al., 2023).

Apesar da definição de fatores para auxiliar o diagnóstico, da diferenciação dos NSP como maior tamanho do nódulo (5 a 10 mm), maior celularidade, atipia nuclear, aumento da atividade mitótica e índice de proliferação de Ki-67 entre 8% e 10%, os critérios definitivos ainda não foram estabelecidos, causando preocupação quanto à necessidade de critérios diagnósticos mais precisos para prosseguimento da terapêutica necessária (LI et al, 2023). A identificação de fatores de risco ou marcadores imuno-histoquímicos poderia auxiliar na triagem de pacientes com maior risco para o desenvolvimento de doença maligna.

No que se refere à idade, nosso estudo apontou a mediana das idades, em relação ao diagnóstico, 38 anos. A doença trofoblástica gestacional é mais frequente em extremos de vida reprodutiva, sendo sua incidência 1:500 gestações abaixo dos 15 anos e 1:8 gestações acima dos 50 anos (LURAIN, 2010). Não foram observados casos de gestação em idade inferior a 15 anos. Dentre as 19 pacientes, cuja idade da gestação foi relatada, 4 (19%), possuíam 40 anos ou mais, incluindo um dos casos de TTE. O tempo médio entre a idade da última gestação e a idade ao diagnóstico foi de 1,5 anos. Evidências mostram que o fator adverso prognóstico mais importante nos casos de TTE e TTSP é o intervalo entre a apresentação e a última gestação. Estudos anteriores sinalizam que um intervalo superior a 48 meses é associado a 100% de letalidade, apesar do estágio da doença e da boa resposta inicial aos tratamentos. Pesquisas mais recentes mostraram que tratamentos mais agressivos, nesse

grupo de pacientes com longo intervalo entre a gestação anterior e o diagnóstico, aumentaram a taxa de sobrevivência, porém a taxa de morte ainda foi superior a 50% (LURAIN, 2010).

Diante disso, mostra-se necessário um melhor esclarecimento da associação entre NSPA e o TTSP/TTE para impacto no prognóstico das pacientes, enfatizando-se a importância do diagnóstico precoce. Diferente das neoplasias trofoblásticas derivadas do componente viloso que cursam com níveis elevados de hCG, na investigação de evolução neoplásica, após gestação molar, os níveis de hCG tem pouco valor para acompanhamento da evolução dos NSPA em TTSP/TTE, dificultando o diagnóstico precoce (KAUR et al., 2015).

Quanto aos dados antropométricos, observa-se que a mediana do IMC foi 30, configurando obesidade grau I. Dentre as 23 pacientes, cujo IMC foi registrado, apenas 4 estavam dentro do peso ideal. 19 apresentavam sobrepeso ou obesidade. O que pode indicar relação entre o aumento do IMC e desenvolvimento de NSPA. As pacientes com desenvolvimento de TTE apresentavam obesidade grau II. Contudo não foi encontrada na literatura associação entre composição corporal e NSPA ou TTE/TTSP, possivelmente devido à raridade desses trofoblastomas.

No que tange ao antecedente obstétrico, cabe salientar que, em 62,9% dos casos a gestação anterior, teve como desfecho um parto com nascido vivo. Apenas 11,1% foi decorrente de uma gestação molar. Em contraste com as neoplasias trofoblásticas derivadas do componente viloso, que estão fortemente associados a uma gestação molar, de onde se originam em 50% das vezes, apenas uma minoria dos casos de TTE e TTSP progridem a partir da mola hidatiforme, enquanto aproximadamente 60% dos casos de TTSP ocorrem após uma gestação normal de termo (LURAIN, 2011). Em nosso estudo, nos casos de TTE, 50% teve como antecedente uma gestação molar e 50%, uma gestação a termo.

Várias pesquisas têm mostrado que o sangramento uterino anormal é o principal sintoma relacionado a NTG subsequente a um episódio de perda gestacional, gestação molar ou pós-parto (LURAIN, 2010). Em nosso estudo, o sangramento uterino anormal também se mostrou como o sintoma mais frequente, tornando difícil a diferenciação do potencial de malignidade pela apresentação clínica, fazendo-se necessária a investigação anatomopatológica para essa precisa definição.

A diferenciação entre TTE e NSPA apresenta alguns critérios anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de difícil diferenciação. TTE cursa com atipia nuclear moderada encontrada na maior parte dos tumores e a contagem de mitoses varia de 0 a 9 /10, campos de alta potência. Todavia, contagens mais altas como 48 a cada 10 campos de alta potência podem ser observadas. MelCAM e hPL são expressas em apenas algumas células individuais e o índice de Ki-67 é maior que 10%. Expressão de ciclina-e também é fortemente encontrada

nos casos de TTE, além de poder figurar em NSPA. Alguns estudos observaram não haver diferença entre a expressão de ciclina-E, TTE, NSPA e NSP (YOUNG, et al., 2024).

Sabe-se que p63 é fortemente positivo em casos de TTE. Ór essa razão é usado para diferenciação de outros tumores malignos, juntamente com hPL que é negativo ou fracamente positivo em tumores do trofoblasto coriônico intermediário (MCCARTHY et al., 2019). Nos casos de NSPA de nosso estudo, ele esteve positivo em 72% dos casos testados. Também nos casos de TTE o índice de proliferação de Ki-67 costuma ser superior a 10%, o que é útil na diferenciação entre os nódulos do sítio placentário, os NSPA e os TTE. Porém, TTE com índice de proliferação de Ki-67 inferiores podem dificultar a diferenciação. Em nossos casos, apenas 8% dos NSPA apresentavam Ki-67 superior a 10% e, nos 2 casos de TTE, igualmente estava abaixo de 10% (DHOLAKIA et al., 2020).

Por ser uma afecção que acomete mulheres em idade reprodutiva e de prognóstico incerto, pacientes são frequentemente submetidas a histerectomia, o que causa impacto na fertilidade futura. Em nosso estudo, 51,8% das pacientes foram histerectomizadas, limitando a ocorrência de gestações futuras no útero dessas pacientes - mesmo após a cura. Quando comparamos os grupos por país, observamos que entre as pacientes provenientes de Boston, a histerectomia foi mais frequente, realizada em 66% das pacientes; enquanto nas pacientes brasileiras, em 22% dos casos (tabela 2).

Conquanto na literatura, a associação com TTE/TTSP tenha sido encontrada em 10-14% dos casos de NSPA, neste estudo a associação ocorreu em 7,4% dos casos, inferior aos dados anteriores. Observando em separado os grupos, podemos notar a prevalência de neoplasia em 11% das pacientes no Brasil, semelhante aos dados previamente encontrados na literatura. Assim, são necessários maiores estudos para identificação de fatores prognóstico que apontem a maior chance de evolução para malignidade nessas paciente. Dessa forma, eventualmente, selecionar os casos em que a histerectomia esteja mais apropriadamente indicada. Pela raridade dos casos aqui relatados e mesmo os consignados pelo bosquejo da literatura, seguem ainda mais incertos os fatores prognósticos associados à evolução dos NSPA para os casos de NTG. Essa limitação associa-se com o emprego ainda frequente da histerectomia, modalidade cirúrgica que limita o futuro reprodutivo dessas mulheres.

Com a ausência de segurança entre a preservação da fertilidade e impacto na morbimortalidade por TTE/TTSP, muitas pacientes com NSPA ainda seguem sendo submetidas à histerectomia, o que clama pela urgência do seguimento desses estudos. Vale registrar que são pontos fortes desse estudo a apresentação da primeira série de casos sobre NSPA na literatura brasileira, sendo ainda o único estudo sobre o tema no continente sul-americano. Ademais, ao comparar os casos oriundos de um país norte americano com os

dados brasileiros, permite-se analisar aspectos demográficos e apresentação clínica entre as pacientes dos dois países. São limitações do estudo o pequeno número de casos, dada a raridade dessa moléstia, além do limitado número de dados sobre os achados anatomopatológicos.

5.1 Aplicabilidade

A aplicabilidade desse estudo é de apresentar à sociedade médica e demais profissionais de saúde a possibilidade do achado histopatológico de nódulo do sítio placentário atípico. O NSPA, conquanto raro, representa uma forma de doença trofoblástica gestacional que tem potencial de evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional em 10 a 15%, devendo portanto receber segmento rigoroso. Dessa forma esse trabalho tem aplicabilidade imediata por apresentar pela primeira vez na sociedade médica brasileira a entidade NSPA, reforçando a recomendação internacional já existente de acompanhamento desses casos a fim de detectar precocemente formas malignas invasoras e metastáticas de neoplasia trofoblástica gestacional, em especial o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide, e dar-lhes tratamento oportuno de modo a ampliar a chance de cura das pacientes acometidas por esse trofoblastoma.

5.2 Impacto para a sociedade

Esse projeto apresenta grande relevância para as mulheres portadoras de doença trofoblástica gestacional, notadamente àquelas com NSPA. Essa situação clínica traz grandes incertezas terapêuticas e, frequentemente, essas pacientes são tratadas desnecessariamente com cirurgia ou quimioterapia, empiorando sua qualidade de vida e comprometendo seu perfil reprodutivo futuro. Esses resultados podem trazer impacto clínico e terapêutico para o acompanhamento das mulheres acometidas por essa situação clínica invulgar.

6. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, os NSPA se apresentaram como uma afecção trofoblástica presente em mulheres jovens, em idade fértil, com predomínio em mulheres com sobrepeso e obesidade, paucíparas e, em sua maioria, com parto de nascido vivo na gestação que antecedeu o diagnóstico. O sintoma mais prevalente de apresentação foi o sangramento uterino anormal e o método diagnóstico, a biópsia endometrial. Em primeiro lugar, tratamento mais indicado foi a histerectomia; em segundo, a realização de curetagem uterina. Houve associação com tumor trofoblástico gestacional em 7,4% dos casos estudados.

Urge a necessidade de novos estudos da lesão trofoblástica para maior conhecimento de seu comportamento, potencial de malignidade e redução dos impactos na morbimortalidade e fertilidade de mulheres acometidas por ela.

7. REFERÊNCIAS

BRAGA, A; PAIVA, G; BARCELLOS, M, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Diagnosis and Management of Molar Pregnancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Sep 1, 2024.

CHEN, BJ; CHENG, CJ; CHENG, WY. Transformation of a post-cesarean section placental site nodule into a coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: a case report. *Diagnostic Pathology*, May 20;8 (1), 2013.

CLARK, J; SLATER, S; SECKL, MJ. Treatment of Gestational Trophoblastic Disease in the 2020s. *Current opinion in obstetrics & gynecology* [Internet]. Feb 1;33(1):7–12, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7116872/>

CRISTOIU, Monica Mihaela; SAJIN, M; BAROS, A; VASILESCU, S; TURCAN, N. The role of the ultrasound examination in atypical placental site trophoblastic tumour differential diagnosis and management. A case report. *Medical Ultrasonography*, Jul 1, 2021.

DHOLAKIA, J; CHEN, W; O'MALLEY, DM; RONNETT, BM. A Rare Case of Atypical Placental Site Nodule With an Emerging Intermediate Trophoblastic Tumor. *International Journal of Gynecological Pathology*, May 1;39 (3):238–46, 2020.

FENG, X; WEI, Z; ZHANG, S; DU, Y; ZHAO, H. A Review on the Pathogenesis and Clinical Management of Placental Site Trophoblastic Tumors. *Frontiers in Oncology*, Nov 28;9, 2019.

FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Apr 25;77(3): 285–7, 2002.

G, Jeremie; ALLIAS, Fabienne; TRECOURT, A; GAILLOT-DURAND, L; ADRIEN BOLZE, Pierre; DESCOTES, Françoise et al. Molecular Analyses of Chorionic-Type Intermediate Trophoblastic Lesions: Atypical Placental Site Nodules are Closer to Placental Site Nodules Than Epithelioid Trophoblastic Tumors. *Modern Pathology*, Jan 1;36(1): 100046–6, 2023.

HOROWITZ, NS et al. Atypical placental site nodules: Clinicopathologic features, management and patient outcomes in an institutional series. *Gynecologic Oncology*, Sep 4;190:215–21, 2024.

HUI, P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Jan; 143(1):65–74, 2019.

HUETTNER, PC; GERSELL, DJ. Placental Site Nodule: A Clinicopathologic Study of 38 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, Jul 1;13(3):191–8, 1994.

JEREMIE, G; FABIENNE, Allias; TRECOURT, A; GAILLOT-DURANT, L et al. Molecular

Analyses of Chorionic-Type Intermediate Trophoblastic Lesions: Atypical Placental Site Nodules are Closer to Placental Site Nodules Than Epithelioid Trophoblastic Tumors. *Modern Pathology*, Jan 1;36 (1): 100046–6, 2023.

JO, U; KIM, GH; KIM, KR. Reconsideration of the Diagnostic Criteria for an Atypical Placental Site Nodule Comparing Typical Placental Site Nodule of the Uterus: A Report of Two Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, May 31; 43(1): 61–6, 2023.

KAUR, B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Jul; 74:3–28, 2021.

KAUR, B; SHORT, D; FISHER, RA, SAVAGE, PM, SECKL, MJ; SEBIRE, NJ. Atypical Placental Site Nodule (APSN) and Association With Malignant Gestational Trophoblastic Disease; A Clinicopathologic Study of 21 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, Mar; 34 (2): 152–8, 2015.

KENNERSON, AR. Placental site nodules and plaques: a clinicopathological and immunohistochemical study of 25 cases with ultrastructural findings. *Pathology*, Jan 1;31(4):328–36, 1999.

LI, X; LI, Y; SHI, X; CHENG, S; MENG,T; GAO, H et al. Atypical Placental Site Nodules within the Diverticulum of the Uterine Incision, a Rare Gestational Trophoblastic Disease Misdiagnosed as Intrauterine Residue: A Case Report. *Reproductive Sciences*, Oct 2, 2023.

LURAIN, JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet], Dec 1; 203 (6): 531, 2010. 9.Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937810008537>

_____. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Jan; 204 (1): 11–8, 2011.

MCCARTHY, WA; PAQUETTE, C; COLAVITA, M; LAWRENCE, WD. Atypical Placental Site Nodule Arising in a Postcesarean Section Scar. *International Journal of Gynecological Pathology*, Jan; 38(1):71–5, 2019.

MAO, TL; SEIDMAN, JD; KURUMAN, RJ; SHIH, IM. Cyclin E and p16 Immunoreactivity in Epithelioid Trophoblastic Tumor - An Aid in Differential Diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology*, Sep 1;1105–10, 2006.

NGAN, HYS; SECKL, MJ; BERKOWITZ, RS; XIANG, Y; GOLFIER, F; SEKHARAN, PK et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: Update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155(S1):86–93, 2021.

OLIVER, GR; MARCANO-BONILLA, S; QUIST, J; TOLOSA, EJ; IGUCHI, E; SWANSON, AA et al. LPCAT1-TERT fusions are uniquely recurrent in epithelioid trophoblastic tumors and positively regulate cell growth. PLoS ONE. May 25;16 (5): e0250518–8, 2021.

SANTOS, LD; SS, Fernando; YONG, JL; KILLINGSWORTH, MC; WU, XJ; CHO, EJ; CHUN, SM; PARK, H; SUNG, CO; KIM, KR. Whole transcriptome analysis of gestational trophoblastic neoplasms reveals altered PI3K signaling pathway in epithelioid trophoblastic tumor. Gynecologic Oncology, Apr; 157(1):151–60, 2020.

SECKL, MJ; SEBIRE, NJ; FISHER, RA; GOLFIER, F; MASSUGER, L; SESSA, C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Oct;24: vi39–50, 2013.

SHIH, L; KURMAN, R. Molecular Basis of Gestational Trophoblastic Diseases. Current Molecular Medicine, Feb 1;2 (1):1–12. 2002.

SHIH, I; SEIDMAN, JD; KURMAN, RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. Human Pathology. Jun;30 (6):687–94, 1999.

TSAI, H-W; LIN, C-P; CHOU, C-Y; LI, C-F; CHOW, N-H; SHIH, I-M et al. Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. Histopathology, Sep - 2008.

YOUNG, RH; KURMAN, RJ; SCULLY, RE. Placental Site Nodules and Plaques A Clinicopathologic Analysis of 20 Cases. The American Journal of Surgical Pathology, Nov; 14 (11): 1001–9, 1990.

Management of Gestational Trophoblastic Disease. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, Sep 29; 2020.

YOUNG, AN; LIN, LH; ABEL, MK; OSTERBUR BADHEY, Marika; LECHNER, A; HOROWITZ, NS et al. Atypical placental site nodules: Clinicopathologic features, management and patient outcomes in an institutional series. Gynecologic Oncology, Sep 4;190:215–21, 2024.

8. ANEXOS

ANEXO A – CEP MATERNIDADE ESCOLA UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Seguimento e desfecho de pacientes com nódulo do sítio placentário atípico

Pesquisador: Antônio Rodrigues Braga Neto

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 78992224.0.0000.5275

Instituição Proponente: Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.783.295

Apresentação do Projeto:

O NSPA (nódulo do sítio placentário atípico) constitui uma forma de DTG rara que pode decorrer de uma gestação molar, a termo ou abortamento e que parecem estar associado com o aparecimento, em 10-15% das vezes, com tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) e/ou tumor trofoblástico epitelialóide (TTE). Não se sabe, ao certo, se o NSPA é um precursor desses tumores ou se são encontrados em associação com esses tumores já em desenvolvimento. Há igualmente dúvidas sobre os critérios diagnósticos do NSPA, mercê da ausência de um consenso histopatológico que define essa condição trofoblástica, o que dificulta o estudo desses tumores e o acompanhamento destas pacientes.

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal, retrospectivo e não concorrente de pacientes com DTG acompanhados de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2022, no Centro de Referência em Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da UFRJ), no New England Trophoblastic Disease Center (Harvard Medical School), bem como as pacientes provenientes da clínica privada do Professor Antônio Braga (pesquisador principal). Tem como hipótese que pacientes, quando diagnosticadas, devem ser acompanhadas, mesmo com níveis

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-9747 Fax: (21)2205-6194 E-mail: cep@me.ufrj.br



Continuação do Parecer: 6.793.295

normais de hCG, ao menos por 24 meses, a fim de excluir-se a ocorrência de NTG subsequente, podendo ser precursor tanto do tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) quanto do tumor trofoblástico epitelioide (TTE).

Serão excluídas as pacientes com diagnóstico de NSPA cujo prontuário médico não contiver as informações previstas nesse estudo, os casos em que não houver a concordância diagnóstica de, ao menos, 2 médicos patologistas, sendo 1 deles experiente na avaliação de DTG.

As pacientes com NSPA serão estudadas em 2 grupos de comparação:

Pacientes com remissão espontânea e com progressão para NTG.

Serão coletadas variáveis sócio-demográficas e outras referente a clínica apresentada e aos exames. A análise descritiva será utilizada para caracterizar a população do estudo e testes estatísticos irão completar a análise.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar a ocorrência de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) após casos de nódulo do sítio placentário atípico (NSPA), bem como descrever as formas histopatológicas associadas com o NSPA e identificar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de NTG após casos de NSPA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador afirma que "Não se espera riscos diretos à saúde das pacientes incluídas no estudo. O único risco possível seria indireto, de perder-se a confidencialidade ou mesmo a integridade dos dados do prontuário. Por isso, os pesquisadores responsáveis por essa investigação propõem ao CEP um Termo de Confidencialidade pelo manuseio dos prontuários médicos. Para maior proteção e confiabilidade, os prontuários serão examinados dentro de cada instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos constantes no prontuário, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Para além, reforça-se que os pesquisadores comprometem-se expressamente a manter a confidencialidade dos dados acessados dos prontuários. Quanto aos benefícios, por ser um estudo retrospectivo, não haverá benefícios diretos às participantes do estudo. Todavia, espera-se que esse estudo traga o benefício do maior conhecimento sobre possibilidades prognósticas e terapêuticas no tratamento de pacientes com NSPA."

Endereço: Rua das Laranjeiras, 160
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2656-9747 Fax: (21)2205-6194 E-mail: cep@me.ufrj.br



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 6.783.235

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo propõe dispensa do TCLE considerando que o tempo de estudo engloba mais de duas décadas, e sabendo-se da dificuldade em contactar-se pacientes que não se encontram mais em seguimento institucional. Contudo, apresenta um Termo de Confidencialidade da Pesquisa onde se comprometem a manter em sigilo todos os dados coletados nessa investigação, com o objetivo de preservar as informações referentes aos participantes da pesquisa. Os dados serão obtidos através da consulta de prontuários médicos físicos ou digitalizados, sem identificação das pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos obrigatórios.

Recomendações:

Caso seja pertinente, citar a resolução Nº 738, DE 01 DE FEVEREIRO DE 2024 que Dispõe sobre uso de bancos de dados com finalidade de pesquisa científica envolvendo seres humanos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-8747 Fax: (21)2205-6194 E-mail: cep@me.ufrj.br

Página 03 de 04



UFRJ - MATERNIDADE
ESCOLA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 6.783.235

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2314128.pdf	02/04/2024 13:03:11		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Paracer_Comite_Gestor_de_Pesquisa.pdf	02/04/2024 13:01:46	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Folha de Rosto	copis_de_folhaDeRosto_assinado.pdf	02/04/2024 13:01:25	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_3_Confidencialidade.pdf	29/03/2024 20:32:44	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_2_Clinica.pdf	29/03/2024 20:32:37	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo_1_Harvard.pdf	29/03/2024 20:32:29	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	29/03/2024 20:32:12	Antônio Rodrigues Braga Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 24 de Abril de 2024

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

Endereço: Rua das Laranjeiras, 180
Bairro: Laranjeiras CEP: 22.240-003
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2556-8747 Fax: (21)2205-6194 E-mail: cep@me.ufrj.br

Página 04 de 04

ANEXO B – APROVAÇÃO CEP BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL



Ross S. Berkowitz, MD
Director, Gynecologic Oncology
Brigham and Women's Hospital
Director, Gynecology
Dana Farber Cancer Institute
William H. Baker Professor of Gyn.
Harvard Medical School

Division of Gynecologic Oncology
75 Francis Street, Boston, MA 02115
T 617 732 8843
F 617 738 5124

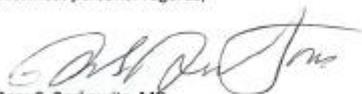
October 17, 2023

Dear Dr. Antonio Braga,

We at the New England Trophoblastic Disease Center at Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School are planning to undertake a study related to the Natural History and Management of Atypical Placental Site Neoplasm and would greatly appreciate your involvement and collaboration with this project. The study is authorized by the Research Ethic Committee at the Brigham and Women's Hospital and the Brazilian Institution that we would want to be involved in the study include Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, Rio de Janeiro Federal University and Postgraduate Program in Applied Health Sciences at Vassouras University. The Brazilian team that would be involved in the study would be yourself, Antonio Braga, MD (Brazilian Advisor) and Juliana Pereira Soares (Master's Student from the Postgraduate Program in Applied Health Sciences at Vassouras University).

This study will be important to advancing our understanding for patients who have this pathological diagnosis where it is not fully understood with what would be the most appropriate evaluation and treatment of this problem. It would be a privilege and pleasure to work together with you as we have in multiple studies. It would be a pleasure and important to have you as a participate in this international trophoblastic collaboration.

Warmest personal regards,



Ross S. Berkowitz, MD

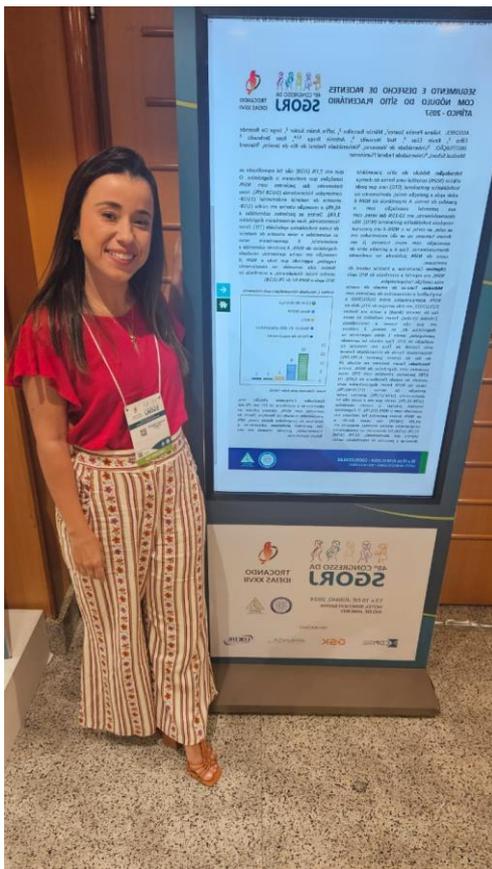


ANEXO C- FICHA CADASTRAL DOS CASOS

ESTUDO NÓDULOS ATÍPICOS DO SÍTIO PLACENTÁRIO	
Idade ao diagnóstico	_____ anos
Idade na gestação	_____ anos
Raça	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Outras
Etnia	<input type="checkbox"/> Hispânica <input type="checkbox"/> Brasileira <input type="checkbox"/> Outras
IMC (índice de massa corporal)	_____ kg/m ²
Paridade	
Gestações	_____
Uso de técnicas de reprodução assistida na última gestação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Apresentação clínica ao diagnóstico:	<input type="checkbox"/> Sangramento uterino anormal <input type="checkbox"/> Dor pélvica <input type="checkbox"/> Infertilidade <input type="checkbox"/> Parto <input type="checkbox"/> Tratamento de perda gestacional
Antecedente gestacional	<input type="checkbox"/> Gravidez molar <input type="checkbox"/> Parto de nascido vivo <input type="checkbox"/> Perda gestacional <input type="checkbox"/> Gravidez ectópica
Método diagnóstico	<input type="checkbox"/> Biópsia placentária <input type="checkbox"/> Biópsia endometrial <input type="checkbox"/> Biópsia endocervical <input type="checkbox"/> Histerectomia
DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	
Atipia citológica	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Exacerbada
Mitoses atípicas	<input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente
Índice de proliferação de Ki67	_____
MelCAM	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Não relatada
Queratina	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Não relatada
P63	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Não relatada

Tratamento	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Histerectomia<input type="checkbox"/> Curetagem uterina<input type="checkbox"/> Histeroscopia<input type="checkbox"/> Ressecção em cunha<input type="checkbox"/> Nova biópsia
------------	--

ANEXO D: PRODUÇÃO CIENTÍFICA ADVINDA DO PROJETO – APRESENTAÇÃO DE BANNER



ANEXO E: PRODUÇÃO CIENTÍFICA ADVINDA DO PROJETO – PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSO

<https://doi.org/10.5327/JBG-2965-3711-202413451324>
Seguimento e desfecho de pacientes com nódulo do sítio placentário atípico

Juliana Pereira Soares^{1*}, Márcio Barcellos², Joffre Amim Junior², Jorge de Rezende Filho², Kevin Elias³, Neil Horowitz³, Antonio Braga^{1,2,4}, Ross Berkowitz³

³Harvard Medical School.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁴Universidade Federal Fluminense.

¹Universidade de Vassouras.

*Autora correspondente: ju.psoares@hotmail.com

Introdução: Nódulo do sítio placentário atípico (NSPA) constitui uma forma de doença trofoblástica gestacional rara que pode advir após gestação molar, abortamento ou gravidez de termo. A importância do NSPA é sua potencial associação com o desenvolvimento, em 10% a 15% das vezes, com neoplasia trofoblástica gestacional. Não se sabe ao certo se o NSPA é um precursor desses tumores ou se são encontrados em associação com esses tumores já em desenvolvimento. Essa é a primeira série de casos de NSPA publicada no continente americano. **Objetivo:** Caracterizar a história natural do NSPA, em especial a ocorrência de neoplasia trofoblástica

gestacional após essa condição histopatológica. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte longitudinal e retrospectivo de pacientes com NSPA acompanhados entre 01/01/2000 e 31/12/2022, em 3 serviços de doença trofoblástica gestacional, sendo 2 no Rio de Janeiro (Brasil) e outro em Boston (Estados Unidos). Foram excluídos os casos em que não houve a concordância diagnóstica de, ao menos, dois médicos patologistas, sendo um deles experiente na avaliação de doença trofoblástica gestacional. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (parecer n.º 6.783.295). **Resultado:** Foram incluídas no estudo 28 pacientes com diagnóstico de NSPA, dentre 6.780 pacientes atendidas com doença trofoblástica gestacional nesse período do estudo (incidência de 0,4%). Os casos de NSPA foram diagnosticados após gestação de termo (17/28–60,7%), abortamento (5/28–17,9%) e gravidez molar (3/28–10,7%), sendo que em 3 casos não foi possível precisar o evento obstétrico associado com o NSPA (10,7%). O diagnóstico de NSPA dessas pacientes foi realizado em 64,3% (18/28) das vezes devido a sangramento uterino anormal, enquanto em 17,9% (5/28) foi decorrente ao esvaziamento uterino por abortamento e 10,7% (3/28) deveu-se à pesquisa de infertilidade, sendo que em 7,1% (2/28) as condições que motivaram o diagnóstico não foram especificadas. O tratamento das pacientes com NSPA contemplou histerectomia (14/28–50%), nova amostra de material endometrial (13/28–46,4%) e ressecção uterina em cunha (1/28–3,6%). Dentre as pacientes submetidas à histerectomia, duas apresentaram diagnóstico de tumor trofoblástico epitelioide. Entre as submetidas à nova amostra de material endometrial, oito apresentaram novo diagnóstico de NSPA. A paciente submetida à ressecção em cunha apresentou resultado negativo, sugerindo que todo o NSPA já tinha sido removido no esvaziamento uterino inicial. Globalmente, a ocorrência de neoplasia trofoblástica gestacional após o NSPA foi de 7% (2/28). **Conclusão:** Conquanto afecção rara, observou-se a ocorrência de tumor trofoblástico epitelioide em 7% das pacientes com NSPA, número inferior ao previamente relatado na literatura. Diante da incerteza do prognóstico desses casos, 50% das pacientes preferiram submeter-se à histerectomia, gerando impacto em seu futuro reprodutivo.

Palavras-chave: doença trofoblástica gestacional; neoplasias trofoblásticas; tumor trofoblástico de localização placentária.

