

Trofoblastsygdomme

Forfattere

Hanne Havsteen, Overlæge, Onkologisk Afd. Århus og Herlev

Anders Jakobsen, Overlæge, Onkologisk Afd. Vejle

Kirsten Jochumsen, 1. Reservelæge, Gynækologisk Afd. Odense

Lone Laursen, Afdelingslæge, Gynækologisk Afd. Odense

Marianne Lidang, Overlæge, Patologisk Afd. Århus

Ole Mogensen, Overlæge, Gynækologisk Afd. Odense (korrespondance:
ole.mogensen@dadlnet.dk)

Berit Mosgaard, Afdelingslæge, Gynækologisk Afd. Herlev

Jette Seidelin, afdelingslæge, Gynækologisk Afd. Rigshospitalet

Lone Sunde, Overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling Århus

Vibeke Zobbe, Afdelingslæge, Gynækologisk Afd. Roskilde

Status

Første udkast: September 2003

Diskuteret på Hindsgavlmødet: September 2003

Korrigeret udkast: September 2004

Endelig guideline:

Revision senest:

INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND.....	4
DEFINITIONER	4
AFGRÆNSNING AF EMNET	4
LITTERATURSØGNING	4
RESUMÉ	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Skematisk oversigt	4
Resumé af evidens.....	4
Resumé af kliniske rekommendationer.....	7
PATOLOGISK ANATOMI	9
Partiel mola hydatidosa (SNOMED kode M91030).....	9
Komplet mola hydatidosa (SNOMED kode M91000)	9
Invasiv mola (SNOMED kode M91001)	10
Koriokarcinom (SNOMED kode 91003).....	10
Placental site trophoblastic tumor (PSTT)(SNOMED kode M91041).....	10
Epitelioid trofoblasttumor (ETT) (SNOMED M91053)	11
EPIDEMIOLOGI	12
SYMPTOMER OG DIAGNOSTIK.....	12
Symptomer	12
Mola	12
Invasiv mola	13
Khoriokearcinom	13
Placental site prophoblastic tumor (PSTT)	13
Diagnostik.....	13
Falsk forhøjet serum-hCG.....	13
Mola	13
PTD og invasiv mola.....	14
Koriokarcinom	14
Placental site trophoblastic tumor (PSTT)	14
Ultralyd	14
KIRURGISK BEHANDLING	15
Mola.....	15
Invasiv mola.....	15
Koriokarcinom.....	15
Placental site trophoblastic tumor (PSTT).....	15
KONTROL EFTER KIRURGI	15
MEDICINSK BEHANDLING	16
Udredning	16
Kemoterapi	17
PTD som ikke kan behandles kirurgisk og invasiv mola	17
Koriokarcinomer	17
Placental site trophoblastic tumour (nidationssted tumor).....	17
Profylaktisk behandling efter evacuatio af komplet mola	17
Komplikationer	18
Monitorering af behandlingseffekt.....	18
Radioterapi af CNS-sygdom.....	18
KONTROL EFTER MEDICINSK BEHANDLING	18
GENETIK.....	18
Genetik og morfologi	18
Genetik og risiko for PTD	19

	3
Genetik og gentagelsesrisiko	19
APPENDIX	20
Risikogrupper - FIGO scoringsystemet 2000.....	20
Forslag til fremtidige undersøgelser	20
Forslag til fremtidig registrering	20

BAGGRUND

Trofoblastsygdommene omfatter mola hydatiformis partialis og mola hydatiformis completa samt koriokarcinoma og placental site trophoblastic tumor. Både den partielle og komplette form af mola hydatiformis er primært non-invasiv, men kan udvikle sig til persisterende trofoblastsygdom (PTD) og invasiv mola. Trofoblastsygdommene diagnosticeres patoanatomisk, og derudover har mola hydatidosa en speciel genetisk konstitution. Mola hydatidosa forekommer med en hyppighed på ca. 1 pr. 1.000 graviditeter. Risikoen for at udvikle PTD og invasiv mola er lille og i Danmark behandles årligt ca. 10 kvinder medicinsk for invasiv mola. Hyppigheden af koriokarcinom angives til 1 pr. 20-40.000 graviditeter og placental site trophoblastic tumor er endnu sjældnere. Trofoblastsygdommene er karakteriserede ved, at der secerneret hCG, og der er en tæt relation mellem hCG koncentrationen i serum og mængden af levende trofoblast.

Trofoblastsygdomme er således sjældne, den patoanatomiske diagnose er ofte vanskelig, og der er derudover meget få kvinder, som skal behandles med kemoterapi.

DEFINITIONER

Mola hydatidosa partialis. Et abnormt graviditetsprodukt med både normale og blæreomdannede (1-5 mm) villi chorii. I villi ses ofte føtale kar, evt. med føtale kerneholdige erythrocytter. Der vil være fokalt, og ofte kun let, trofoblasthyperplasi bestående af cytotrofoblast og syncytiotrofoblast. Der kan ses et foster, som altid vil være misdannet.

Mola hydatidosa completa. Abnormt graviditetsprodukt med diffus blæredannelse (1-15 mm). Der ses vekslende grader af circumferentiell, fokalt eller multifokalt atypisk trofoblastproliferation af alle typer trofoblastceller. Der er intet fosteranlæg.

Persisterende trofoblastsygdom (persistent trophoblastic disease - PTD). PTD er en klinisk diagnose karakteriseret af stagnerende eller stigende se-hCG værdier efter en molagraviditet.

Mola hydatidosa invasiva. Invasiv mola kan være en patoanatomisk diagnose, hvis der diagnosticeres molavæv i myometriet eller ekstrauterint. Det er imidlertid ofte nødvendigt at "nøjes" med en klinisk diagnose, idet man ikke vil bioptere fra f.eks. lungemetastaser pga. blødningsrisikoen.

Koriokarcinoma. Invasivt malignt neoplasme opbygget af trofoblastceller, der udviser et dimorft vækstmønster og ikke indeholder villi chorii.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT). Andet navn: Nidationsstedtumor. Sjælden neoplastisk forandring opbygget af ret ensartede intermediære trofoblastceller, der udviklingsmæssigt befinder sig mellem cytotrofoblast og syncytiotrofoblast. Villi chorii ses ikke.

Epithelioid trofoblasttumor (ETT). ETT er opbygget af mononukleære intermediære trofoblastceller, der danner reder, strenge og solide foci arrangeret i et hyalint stroma. De kliniske og makroskopiske fund minder meget om fundene ved PSTT.

Andre trofoblastforandringer. Exaggerated placental site, placental site nodule og uklassificerbare trofoblastforandringer.

AFGRÆNSNING AF EMNET

Intentionen med denne guideline er at dække hele problematikken ved trofoblastsygdommene, og der er ikke foretaget nogen afgrænsning.

LITTERATURSØGNING

PubMed, hjemmesider, referencer fra kendt litteratur

RESUMÉ: Skematisk oversigt (se bilag)

Resumé af evidens

Evidens	Evidensgrad
Incidensen af mola er ca 1,1 pr. 1000 graviditeter.	III
Hyppigheden af mola er høj blandt kvinder <15 år og >45 år.	III
Risikoen for mola er 2-3 gange øget ved tidligere spontan abort.	III
41 % af molae er asymptomatiske.	III
Det hyppigste debutsymptom ved mola er vaginalblødning (60-84%).	III
Trofoblasttumorer producerer β -hCG.	Ia
Diagnosen mola stilles histopatologisk.	
Ultralydsundersøgelse diagnosticerer komplet mola hos 58-84 %	III
Ultralydsundersøgelse diagnosticerer partiel mola hos 8-16 %	III
Der er øget risiko for vaginalblødning, medicinske komplikationer og PTD ved mola-gemelligraviditet.	III
Ved mola øger medicinsk abort risikoen for PTD med en faktor 1,7.	III
Ved invasiv mola nedsætter adjuverende hysterektomi total dosis af kemoterapi.	III
Ved mola er kontrolabrasio ikke indiceret.	III
Ved mola, PTD og invasiv mola er hCG en næsten idéel tumormarkør, og der er en nøje sammenhæng mellem værdien i serum og mængden af levende trofoblastvæv.	Ia
De fleste kvinder har umålelige se-hCG værdier efter 8 uger.	IIa
P-piller påvirker ikke hCG værdien i serum eller risikoen for persisterende trofoblast sygdom.	III
Risikoen for at udvikle PTD er 20 % efter komplet mola og mindre end 5 % efter partiel.	III

Gentagelsesrisikoen efter 1 mola er 2 % og efter 2 mola er 11 %.	III
Profylaktisk kemoterapi efter evacuatio for mola frarådes	Ila
Risikoen for PTD efter diploid androgenetisk mola er 18-25 %.	Ila
Risikoen for PTD efter triploid mola er lille (95 % konfidensinterval: 0-2,7 %).	Ila
Risikoen for PTD efter tetraploid mola og efter diploid biparental mola er ukendt.	
Gentagelsesrisikoen efter diploid biparental mola er formentlig høj og skyldes formentlig ofte en arvelig sygdom.	IV

Resumé af kliniske rekommandationer

Klinisk rekommandation	Evidens niveau
Ved uforklarlig vaginalblødning eller anden blødning hvor der kan være mistanke om trofoblastsygdom, kvantiteres se-hCG.	C
Ultralydsundersøgelse foretages af erfaren undersøger ved mistanke om mola.	D
Ved samtidig mola og levende foster kan gemelligraviditeten fortsættes under tæt observation og vanlig kontrol efterfølgende.	D
Mola behandles med kirurgisk evacuatio med sug og stump curretage.	D
Forbehandling med Prostaglandin mhp cervical modning kan anvendes. Oxytocin bør kun bruges peroperativt på indikation.	D
Medicinsk evacuatio ved mola i 1.trimester bør ikke foretages. Medicinsk provokeret abort/partus i 2. og 3. trimester kan foretages med efterfølgende evacuatio med sug og stump curretage.	D
Evacuatet fra patologisk graviditet sendes til histopatologisk undersøgelse med mindre, der er set et foster og ikke set blæredannelse.	D
Første se-hCG måles ved første mistanke om mola, hvad enten det er før, under eller efter evacuatio. Hvis før, da kontrol igen på dagen for evacuatio.	D
Efter mola måles se-hCG en gang ugentligt indtil 2 umålelige værdier, herefter måles hCG en gang om måneden i 6 måneder.	D
Sikker antikonception bør anvendes i kontrolperioden.	D
Stagnerende eller stigende se-hCG værdier skal give mistanke om persisterende trofoblastsygdom.	D
Ved mistanke om persisterende trofoblastsygdom bør der	D

foretages vaginal UL, rtg. af thorax og re-evacuatio. Tæt kontrol med se-hCG efter re-evacuatio.	
Placental site trofoblastic tumor uden metastaser behandles med hysterektomi.	D
Ved stagnerende eller stigende se-hCG værdier efter re-evacuatio henvises til onkologisk afdeling på mistanke om invasiv mola.	D
Molapatienter udspørges om egen og slægtnings graviditetsanamnese. De, der har haft gentagne molae og/eller har slægtninge, der har haft gentagne molae, henvises til genetisk udredning.	D

PATOLOGISK ANATOMI

Reference ¹⁻⁹

Mola hydatidosa er et abnormt graviditetsprodukt med blæredannelse af villi chorii og trofoblasthyperplasi. Mola opfattes ofte som værende neoplastisk pga. molavævet evne til at invadere og metastasere ekstrauterint, men denne evne deles med normale trofoblastceller i placenta. Der skelnes mellem partiel og komplet mola hydatidosa.

Partiel mola hydatidosa (SNOMED kode M91030)

Makroskopisk undersøgelse af placentarvævet viser et materiale, hvor der ses 1-5 mm store blærer. I nogle tilfælde kan føtalt væv ses i curreteret materiale. Hvis der er et makroskopisk synligt foster, vil det være misdannet. Alt væv vil typisk blive indstøbt. Ved stort materiale fremstilles mindst 10 kapsler.

Mikroskopisk ses to populationer af villi: normale villi (dog ofte stromal fibrose) og ødematøse forstørrede villi ofte med dannelse af centrale cisterner (acellulære centrale kaviteter). Disse villi er dog sjældent så store som ved komplet mola. Der er fokal, oftest kun let trofoblasthyperplasi bestående af cytotrofoblast og syncytiotrofoblast, der danner aggregater på den villøse overflade. Intermediær trofoblast ses kun sjældent. De forstørrede villi er ikke normalt runde, men har karakteristisk dybe invaginationer af overflade; de såkaldte fjorde. Tværskæringsfænomener er ansvarlige for dannelse af trofoblastiske pseudoinklusioner, der kan være runde, solide eller cystiske. Det villøse stroma kan fibrosere, hvilket ikke ses ved komplet mola. Føtale kar, der kan indeholde føtale kerneholdige erythrocytter, ses ofte både i normale villi og i de forstørrede villi. Partiel mola diagnosticeres nu tidligere i graviditeten pga. anvendelse af ultralyd. I disse "tidlige" molae kan de beskrevne forandringer være mindre udtalt.

Immunhistokemisk kan der påvises normal p57kip2ekspresion i villøse stromaceller og i villøse cytotrofoblastceller, hvilket indikerer forekomst af maternelt DNA. Der er moderat øget MIB-1 (Ki-67) i cytotrofoblast-og intermediære trofoblastceller.

Flowcytometrisk undersøgelse af molavæv vil oftest vise triploidt DNAindhold. Partielle molae kan være diploide, f.eks. i forbindelse med den recessive arvelige type.

Komplet mola hydatidosa (SNOMED kode M91000)

Makroskopisk ses et oftest stort materiale med diffus blæredannelse, hvor blærerne er tætstillede målende op til 15 mm. Blærerne kan være kollaberede, ikke makroskopisk synlige, hvis vævet er udhentet med sug i modsætning til curretagemateriale. Der skal som et minimum udtages væv til 10 kapsler.

Mikroskopi viser diffus ødematøs villusforstørrelse med varierende væskeophobning i det villøse stroma. Der ses hyppigt dannelse af centrale cisterner. En nyere undersøgelse har vist, at der kan være kar i det villøse stroma. Forekomst af stromalt kernedebris er et karakteristisk træk. Der er nogen grad af atypisk trofoblastproliferation, ikke nødvendigvis i alle villi, men i hovedparten ses circumferentiell, fokal eller multifokal proliferation i let, moderat eller svær grad. I den normale placenta prolifererer trofoblasten altid ved den ene pol eller langs den ene side af villus og aldrig uorganiseret med fokalt eller circumferentielt vækstmønster. Trofoblastpopulationen udgøres af alle typer trofoblastceller. Føtalt væv ses kun i tilfælde af tvillinggraviditet, hvor den ene graviditet er normal og den anden er en mola hydatidosa.

Komplet mola diagnosticeres nu tidligere i graviditeten pga. anvendelse af ultralyd. I disse "tidlige" forandringer vil blæredannelse være mindre udtalt og mikroskopisk vil der være en blanding af ødematøse forstørrede villi og ikke-ødematøse villi, der ofte er forgrenede med polypøs eller lobuleret fremtræden. Føtale kar ses i mange villi. Stromalt kernedebris vil imidlertid være til stede også i den "tidlige" komplette mola.

Immunhistokemisk ses oftest (>90 %) manglende eller stærkt nedsat p57kip2 reaktion i det villøse stroma og i villøse cytotrofoblastceller. Intervilløse trofoblastcelleøer og decidualiserede stromaceller fungerer som positiv indbygget kontrol for p57kip2 i de fleste komplette molaer.

Der kan påvises høj MIB-1 (Ki-67) ekspresion i cytotrofoblaster og intermediære trofoblastceller.

Flowcytometrisk undersøgelse af fixeret, paraffinindstøbt molavæv vil typisk vise diploidd DNA indhold.

I praksis omfatter differentialdiagnostiske problemer ved mola hydatidosa:

- 1) skelnen mellem den tidlige komplette mola og den partielle mola,
- 2) skelnen mellem mola hydatidosa og abort med hydropisk degeneration,
- 3) sporadiske genetiske syndromer med fokal blæredannelse i placenta,
- 4) forekomst af tvillinggraviditet, hvor den ene tvilling har en normal placenta og den anden er en komplet eller partiel mola hydatidosa.

I de tilfælde hvor en histologiske diagnose er usikker kan karyotypering eller flowcytometri være en hjælp.

Invasiv mola (SNOMED kode M91001)

Invasiv mola er karakteriseret ved invasion af mola hydatidosa i myometriet eller dets kar. Kun i sjældne tilfælde, når curreteret materiale indeholder fragmenter af myometrium invaderet af molavæv, kan diagnosen stilles på endometrieskrab. Forekomst af molavæv i skrab efter forudgående evacuatio indeholdende mola tillader ikke en diagnose af invasiv mola. I sådanne tilfælde skal patologen gøre opmærksom på at fundet er foreneligt med **persisterende trofoblastsygdom (SNOMED S25500)**. Ved invasiv mola er villi forstørrede, men oftest ikke så udtalt som ved intrakavitær komplet mola. Trofoblasthyperplasien er variende. Der kan forekomme spredning til fjerne organer fx lunge. Ved extrauterin forekomst ses sædvanligvis molavæv i blodkarrene uden tegn på invasion i tilgrænsende væv.

Koriokarcinom (SNOMED kode 91003)

Koriokarcinom er et invasivt malignt neoplasme opbygget af trofoblastceller, der udviser et dimorft vækstmønster og som ikke indeholder villi chorii. Hæmatogene metastaser i hjerne, lunger og lever ses hyppigt. Tumor karakteriseres ved ekspansiv, centrifugal vækst præget af blødning og nekrose. Velbevaret tumurvæv kan være begrænset til overgangsområdet til myometriet med dannelse af en tynd bræmme, der omkranser et centralt område med blødning og nekrose. Karinvasion kan være udtalt. I de fleste tilfælde ses områder i tumor med regulært dimorft vækstmønster med cytotrofoblast omgivet af en kappe af syncytiotrofoblast eller intermediær trofoblast dækket af syncytiotrofoblast.

Immunhistokemisk vil der påvises positiv pancytokeratin, hCG og fokal hPL i koriokarcinomet.

Koriokarcinom skal differentialdiagnostisk skelnes fra normal tidlig gestationel trofoblast, fra exaggerated placental site og placental site trophoblastic tumor (PSTT), fra mola hydatidosa og fra karcinomer. Dette kan til tider være vanskeligt i endometrieskrab især efter en missed abortion, hvor alt væv indeholdende villi kan være kvitteret i forbindelse med aborten kun efterladende trofoblastceller fra implantationsstedet. Hvis trofoblastcellerne er atypiske, så er det ikke muligt at skelne mellem koriokarcinom, residual mola og normal trofoblast.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)(SNOMED kode M91041)

PSTT er en sjælden neoplastisk forandring, der ses efter en oftest normal graviditet. Tumor er opbygget af ret ensartede intermediære trofoblastceller, der udviklingsmæssigt

befinder sig på stadiet mellem cytotrofoblast og syncytiotrofoblast. Villi chorii ses ikke. PSTT involverer endometriet og infiltrerer myometriet med opsplitning af muskelfibre. To og flerkernede trofoblastceller kan forekomme, men hovedparten af tumorcellerne udgøres af mononukleære trofoblastceller. Tumor minder i sin opbygning om den normale ikke-neoplastiske implantation (placental site reaction). Nekrose er sædvanligvis ikke udtalt. Tumor udviser vaskulær invasion, hvor trofoblastcellerne migrerer gennem og erstatter væggen i arterierne. Fibrinoid nekrose i karvægge er et karakteristisk træk. Endometriet klos på tumor kan være pseudodecidualt forandret. Kriterier til at forudsige hvilke PSTT der vil metastasere er endnu ikke fastlagte. Udbredt nekrose og et højt mitosetal vil dog oftest indikere et invasivt potentiale.

At stille diagnosen PSTT på curreteret materiale er ikke let og især at skelne denne tumor fra en ikke-neoplastisk **"exaggerated placental site" (SNOMED M79420)** reaktion er vanskelig. Klinikken er det mest nyttige kriterie ved denne differentialdiagnose, og jo større tidsinterval mellem forudgående graviditet og tidspunkt for skrab desto mere sandsynligt bliver det, at de infiltrerende cytotrofoblastceller er neoplastiske. Fund der tyder på "exaggerated placental site" reaktion inkluderer decidua, villi chorii, stort antal flerkernede trofoblastceller og manglende mitosefigurer (Ki-67<1%). I modsætning hertil tyder fund af konfluerende strøg af cytotrofoblastceller, fravær af flerkernede celler og mitoser (Ki-67>10%) på PSTT.

Differentialdiagnostisk skelnen mellem PSTT og koriokarcinom i skrab kan også være vanskelig, men dominans af cytotrofoblast, fravær af syncytiotrofoblast, et tilfældigt arrangement af cytotrofoblast og evt. flerkernede celler tyder på PSTT. I problematiske tilfælde kan immunfarvning for hPL, hCG og Mel-CAM (CD146) afhjælpe dette. Koriokarcinomet er kraftigt hCG-positivt, mens PSTT hovedsagelig reagerer positivt for hPL og kun fokalt for hCG. En positiv Mel-CAM reaktion karakteriserer en PSTT, mens koriokarcinomet vil være negativ.

Af og til kan PSTT forveksles med et lavt differentieret endometriekarcinom, et cervikalt planocellulært karcinom, et clear cell karcinom eller et epiteloïdt leiomyosarkom. Positiv immunreaktion i PSTT for pancytokeratin, alfa-inhibin, hPL og fokalt hCG samt negativ reaktion for vimentin og aktin kan afhjælpe sådanne diagnostiske vanskeligheder.

Epiteloïd trofoblasttumor (ETT) (SNOMED M91053)

ETT er et neoplasme, der først blev introduceret i 1998 og beskrevet som en malign modsætning til **placental site nodule (SNOMED M79421)**. De kliniske og makroskopiske fund minder meget om fundene ved PSTT. ETT opbygges af mononukleære intermedieære trofoblastceller, der danner reder, strenge og solide foci arrangeret i et hyalint stroma. Der ses nekrotiske områder (geografiske), der kan indeholde øer med bevarede tumorceller typisk med forekomst af blodkar centralt i tumorøen. Mitosetallet varierer fra 0 til 9 i 10HPF med et gennemsnit på 2 mitoser i 10HPF. Tumor vokser på en ekspansiv nodulær måde ofte med omgivende lymfocytært infiltrat. Der er ingen histologiske træk, der kan benyttes til at klarlægge hvilke tumorer, der har et malignt potentiale. Forløbet for ETT er ikke fuldt klarlagt endnu, men det er formentlig det samme som for PSTT og således forventes at 10-15 % opfører sig invasivt med metastasering til lunger og knogler.

Immunhistokemisk er tumor diffust positiv for alfa-inhibin, pancytokeratin, EMA, E-cadherin, og er kun fokalt positiv for hPL, hCG, PLAP og Mel-CAM. Gennemsnitlig Ki-67 positivitet er 18 %.

ETT kan skelnes fra placental site nodule fordi sidstnævnte kun er mikroskopiske forandringer, der er velafgrænsede, mindre cellerige og med lavere Ki-67 aktivitet (Ki-67 <10 %). ETT er større og udviser nekroser.

Vækstmønsteret for ETT minder om PSTT, men cellerne i ETT er mindre, mere ensartede og ETT's nodulære vækstmåde er forskellig fra det infiltrative mønster, som det ses ved

PSTT. Immunhistokemisk er der også forskel mellem disse to tumorer. hPL og Mel-CAM er diffust positiv i PSTT, mens reaktionen i ETT er fokal.

I nogle tilfælde vokser ETT cervikalt og kan således forekomme i endocervikal slimhinde. Da det hyaline stroma i tumor kan minde om keratin, kan ETT fejlopfattes som et keratiniserende planocellulært karcinom. I denne situation er immunfarvning med antistof rettet mod alfa-inhibin og cytokeratin18 nyttig. ETT vil være positiv for såvel alfa-inhibin som cytokeratin 18, mens keratiniserende planocellulært karcinom vil være negativ for alfa-inhibin og med manglende eller kun svagt positiv reaktion for cytokeratin 18. Hyppighederne af celler der farves for Ki-67 vil også være forskellige; >50 % i planocellulært karcinom, 10-25 % ved ETT.

Det kliniske forløbet er ofte benignt, men 25 % af patienterne får metastaser og 10 % dør af sygdommen. Resultaterne af cytostatisk behandling er yderst sparsomt beskrevet, men som for placentaltumorerne synes følsomheden for kemoterapi at være ringere end hvad man ser ved mola og koriokarcinom, hvorfor lokal behandling (hysterektomi, resektion af lungemetastaser) bør foretrækkes, hvor det er muligt. Tumoren er så sjælden at den ikke vil blive omtalt yderligere i dette dokument.

EPIDEMIOLOGI

Incidensen af mola er ca. 1,1 pr.1000 graviditeter¹⁰⁻¹³. De fleste angiver incidens pr. 1000 levendefødte, mens andre angiver pr. 1000 graviditeter. Incidensen af komplet henholdsvis partiel mola er usikker, hvilket blandt andet skyldes de histologiske vanskeligheder med at skelne mellem hydrop degeneration, komplet og partiel mola. Desuden kan det være vanskeligt at skelne mellem partiel mola og visse kromosomanomalier (monosomi-X og trisomi-18). Alt i alt er partiel mola formentlig hyppigere forekommende end man tidligere har ment¹⁴.

Medianalderen for kvinder med mola er 27 år (28 år for kvinder med komplet og 27 år for kvinder med partiel mola).

Mola er markanthypigere hos kvinder med ekstrem alder (<15 år og >45 år). Relationen er speciel markant ved komplet mola, og i 53 års alderen er hyppigheden af komplet mola således flere hundrede gange større end gennemsnittet¹⁵.

Uregelmæssig menstruationscyklus og langvarig brug af P-piller synes at være forbundet med øget risiko for mola og kvinder med tidligere spontan abort har 3 gange større risiko for komplet mola og 2 gange større risiko for partiel mola¹⁶.

Incidensen af koriokarcinom er 0,03 pr. 1000 graviditeter¹⁰.

SYMPTOMER OG DIAGNOSTIK

Symptomer

Mola

41 % af molae er i dag asymptomatiske, da de i modsætning til tidligere diagnosticeres ved en UL-scanning tidligt i graviditeten. Det mest almindelige debutsymptom er vaginalblødning (60-84 %). Blødningen kan medføre anæmi (2-15 %) som kan være transfusionskrævende (hyppigst ved komplet mola (60 %) og sjældnere ved partiel mola (5 %))^{17,18}.

Nogle molae præsenterer sig med større uterus end svarende til menostasien (15-54 %), hyperemesis (2-26 %) eller cystisk forstørrede ovarier (theca-luteincyster) (7-17 %). I få tilfælde observeres afgang af blæret væv per vaginam, biokemisk hyperthyroidisme, HELLP/præeklampsi (1-2 %) og IUGR¹⁹⁻²². I sjældne tilfælde (1:22.000 - 1:100.000 graviditeter) forekommer gemelligraviditet med samtidig mola (komplet eller partiel) og en

normal graviditet. Der er i disse tilfælde en øget risiko for vaginalblødning, præeklamsi, præterm fødsel samt hyperthyroidisme under graviditeten. Risikoen for at udvikle PTD er 50-60 % og risikoen for at udvikle invasiv mola er muligvis også forøget. Diagnosticeres mola-gemelligraviditeten før fosteret er levedygtigt må abortus provokatus overvejes. Hvis der påvises misdannelser hos fosteret ved UL bør, der udføres genetisk udredning af mola-graviditeten og det levende foster med CVS/amniocentese. Hvis UL af fosteret er normal, bør der kun udføres invasive undersøgelser, hvis resultatet får konsekvenser for den fortsatte graviditet. Ved normale undersøgelser af fosteret kan graviditeten fortsætte under tæt observation og efterfølgende måling af se-hCG post partum²³⁻²⁵.

Invasiv mola

Kan være asymptomatisk eller manifestere sig ved blødning. Yderst sjældne debutsymptomer er respiratoriske symptomer ved lungemetastaser eller neurologiske symptomer ved hjernemetastaser.

Khoriokarcinom

Koriokarcinom er en tumor med udtalt vaskularisering, og debutsymptomerne kan derfor være stormende med vaginalblødning, tarmlblødning eller blødning fra andre organer (næse, svælg, lunger, hjerne m.m.). Patienterne er ofte akut medtagne med metastasering til multiple organer. Akut respiratorisk distress-syndrom kan ses. Den kliniske tilstand medfører ofte forsinket diagnose, idet billedet ikke altid leder tanken til gynækologisk sygdom men forveksles med blødning fra tarmtumor, apoplexi, lungeinfektion m.m.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Præsenterer sig hyppigst med uregelmæssig vaginalblødning (ca. 80 %) eller amenoré. Sjældent ses mere alvorlige præsentationer som nefrotisk syndrom og hos 10-30 % symptomer fra metastasering til lunger, pelvis eller lymfeknuder. Ses oftest hos kvinder i fertil alder, men er beskrevet hos postmenopausale kvinder. Findes efter gennemført graviditet og fødsel, spontan eller provokeret abort og mola. Kasuistisk beskrevet hos kvinde med levende graviditet og pneumothorax forårsaget af lungemetastaser²⁶⁻²⁹.

Diagnostik

Enhver kvinde i fertil alder med uforklarlig vaginalblødning og med andre systemiske symptomer som respiratoriske klager, blødning fra andre organer eller cerebrale symptomer bør undersøges for *hCG i serum*. Patienter med invasiv mola, koriokarcinom og placental site trophoblastic tumor udredes med UL, røntgen af thorax og CT- eller MR-scanning afhængig af symptomer.

Falsk forhøjet serum-hCG

Skyldes antigen-antistofkomplekser som ikke elimineres renalt. Ses ved se-hCG-værdier under ca. 1000 IU/ml uden stigende tendens. Ved analyse med flere assay er nogle assay negative. Tilstanden forsvinder i løbet af uger til måneder og kræver ikke behandling. Specielt Abbott assay kan forårsage falsk forhøjet se-hCG.

Mola

Diagnosen stilles oftest ved rutine UL-scanning eller ved UL-scanning på mistanke om abortus imminens. Diagnosen er morfologisk ved vurdering af evacuatet og understøttes af højt se-hCG-niveau. Den endelige diagnose er dog histopatologisk efter evacuatio (se histologi).

PTD og invasiv mola

Persisterende trofoblast sygdom og/eller invasion må mistænkes ved persisterende og/eller stigende se-hCG værdier efter en molagraviditet (93 %) eller efter en abort (7 %). Diagnosen kan stilles ved mikroskopi af væv fra evacuatio, men er dog ofte klinisk. Kvinder med invasiv mola har i 24 % af tilfældene metastaser på diagnosetidspunktet. Metastaserne ses næsten udelukkende i lunger eller vagina.

Koriokarcinom

Se-hCG er forhøjet. 50 % forudgås af komplet mola, 25 % af abort og 22,5 % af en normal graviditet. Diagnosen stilles histologisk efter evacuatio eller ved bioptering fra metastase. Biopsi kan dog være for risikabel pga. blødningsrisiko og må ofte undlades. Behandling kan startes uden histologisk diagnose, hvis patienten er akut medtaget. Der findes metastaser hos 54 % ofte til lunger og vagina men også til andre regioner.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Diagnosen er histologisk. Biokemisk er se-hCG, i modsætning til de øvrige trofoblastsygdomme, ofte kun let forhøjet og i få tilfælde ikke forhøjet. 79 % har se-hCG < 1000. Human Placentart Lactogen Hormon (hPL) ses sædvanligvis forhøjet i serum. Tumorudbredningen i uterus kan være ekstensiv, og metastasering sker senere end ved koriokarcinom.

Ultralyd

Mola. Den øgede anvendelse af UL-scanning i den tidlige graviditet har bevirket, at diagnosen mola i dag stilles tidligere i graviditeten. Diagnosen af komplet mola kan med UL-scanning stilles i 58-84 % af tilfældene mens diagnosticering af partiel mola er mere vanskelig og kun stilles i 8-16 % af tilfældene^{30;31}. Der er således en risiko for at overse disse potentielt maligne tilstande, hvis evacuatet fra patienter med patologisk graviditet ikke rutinemæssigt sendes til histopatologisk undersøgelse^{32;33}. Det klassiske billede ved UL-scanning af den komplette mola beskrives som "snestorm", hvorved forstås et komplekst ekkomønster med multiple ekkogene blærer. Ved partiel mola ses cystiske hulrum i placenta. Der kan evt. ses fosterdele, eller et levende foster og mola i en gemelligraviditet (mola + ikke-molagraviditet). Ovarielle theca-lutein cyster ses hos et fåtal. Flere undersøgelser viser dog at det klassiske billede ses sjældnere i dag, hvor diagnosen missed abortion eller blighted ovum oftere stilles ved den tidlige UL-scanning.

Gestationelle trofoblastiske tumorer er vaskulære og associeret med dannelse af uterine arterio-venøse malformationer, der kan give livstruende blødning (73 tilfælde refereret i litteraturen). 10-15 % af malformationerne persisterer selv efter komplet resolution af tumor efter kemoterapi. Color doppler viser hypervaskulære områder i myometriet/endometriet, eller der ses voluminøse kar i parametrierne. Angiografi kan være en supplerende undersøgelse³⁴⁻³⁹. Patienter med arteriovenøse malformationer og fertilitetsønske kan behandles med embolisering^{37;39;40}.

Invasiv mola. Ved invasiv mola kan ses områder med øget ekkogenicitet i myometriet.

Flere forfattere har fundet at color doppler-ultralydundersøgelse af aa. uterinae er anvendelig i differentieringen mellem mola hydatidosa og malign gestationel trofoblast sygdom. Det arterielle resistant index er beskrevet signifikant lavere blandt kvinder, der efter evacuatio må behandles med kemoterapi. Ved vurdering af recidiv har UL- og MR-scanning kun en sensitivitet på omkring 70 % og en endnu lavere specificitet.

Koriokarcinom og placental site trophoblastic tumor (PSTT). Der kan ses inhomogene områder i myometriet.

KIRURGISK BEHANDLING

Mola

Mola behandles kirurgisk med evacuatio uteri med sug.

Uanset gestationsalser kan komplet mola evacueres sikkert med et sugekateter nr. 12. Forsigtig stump curettage skal foretages specielt af uterinhjørnerne for at sikre fuldstændig tømning af kaviteten. Skarp curettage bør undgås på grund af øget risiko for perforation. Ved medicinsk evacuatio er der fundet en forøget risiko for efterfølgende behov for kemoterapi (RR 1,7)^{41;42}. Forbehandling med henblik på cervical modning før kirurgisk evacuatio øger ikke risikoen for efterfølgende kemoterapi⁴³. Længere tids behandling med Oxytocin eller prostaglandiner øger det intrauterine tryk, og teoretisk forøges derved risikoen for systemisk embolisering med trofoblastisk væv. Der er talrige kasuistiske beskrivelser af akut respiratorisk insufficiens i forbindelse med evacuatio, hvilket er tolket som trofoblastembolisering. I arbejder hvor blod fra lungekredsløbet er undersøgt, har trofoblastembolier ikke kunnet påvises, og det er konkluderet, at den akutte respiratoriske påvirkning er multifaktoriel og mere sandsynligt skyldes overloading, fortyndings anæmi, hyperthyreose og præeklampsi end trofoblastisk lungeemboli^{44;45}. Ved partiel mola med større fosterdele eller i 2. trimester kan behandlingen initieres medicinsk med efterfølgende evacuatio med sug.

Kontrol-abrasio er ikke indiceret. Profylaktisk kemoterapi kan nedsætte risikoen for persisterende trofoblastsygdom hos højrisikopatienter^{46;47}. Da overlevelsen imidlertid er 100 % uden denne profylakse, og behandlingen med kemoterapi indebærer morbiditet, må profylaktisk behandling frarådes.

Invasiv mola

Behandlingen er primært kemoterapi. (Se medicinsk behandling)

Nogle forfattere anbefaler hysterektomi som first choice hos patienter, der ikke ønsker at bevare fertiliteten^{42;48}. Hysterektomi må endvidere foretages ved ukontrolabel vaginal- eller intraabdominal blødning, og ved lokaliseret kemoresistent sygdom⁴⁹.

Adjuverende hysterektomi er vist at mindske totaldosis af kemoterapi for opnåelse af remission^{50;51}. Lokal resektion, fx. thoracotomi eller craniotomi, kan være nødvendig^{50;52}.

Koriokarcinom

Behandlingen er primært kemoterapi. (Se medicinsk behandling)

Kirurgisk resektion af metastaser kan være nødvendig.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Er tumor begrænset til uterus foretages hysterektomi^{26;53}. Ved dissemineret sygdom behandles med flerstoffkemoterapi, men PSTT er mindre følsom for kemoterapi end de øvrige trofoblast-tumorer. (Se medicinsk behandling). Lokal resektion af metastaser kan være nødvendig.

KONTROL EFTER KIRURGI

Risikoen for udvikling af PTD er ca. 20 % efter komplet mola og mindre end 5 % efter partiel mola. Otte procent af alle kvinder med diagnosticeret mola i England får kemoterapi, mens visse amerikanske centre behandler op til 36 %. I USA stilles diagnosen PTD nogle steder, hvis se-hCG ikke er faldet ved to på hinanden følgende målinger med 2 ugers interval, hvilket medfører en langt større gruppe af kemoterapibehandlede

patienter⁵⁴. Risikoen for at få en ny mola er ca. 2 % beregnet pr. patient og 1,3 % beregnet pr. graviditet. Den tilsvarende risiko for at få en tredje mola er 21 % pr. patient og 15 % pr. graviditet.

Alle trofoblasttumorer producerer hCG og der er en nøje sammenhæng mellem mængden af levende trofoblastceller og hCG-koncentrationen i serum. hCG er således en næsten idéel tumormarkør som kun er forhøjet ved graviditet, trofoblastsygdom samt i meget sjældne tilfælde ved maligne sygdomme (f.eks. lungecancer). En graviditet vil således ødelægge muligheden for kontrol med se-hCG, hvorfor kvinden må frarådes konception i kontrolperioden. P-piller kan anvendes som anticonception og påvirker ikke se-hCG-værdien eller risikoen for at udvikle persisterende trofoblastsygdom⁵⁵.

Hastigheden hvormed se-hCG falder, afhænger af udgangsværdien samt den resterende mængde af levende trofoblast efter evacuationen. Mellem 1/2 og 2/3 af kvinder der har haft en mola vil have umålelige se-hCG-værdier 8 uger efter evacuatio. De resterende vil opnå umålelige værdier inden for de følgende 4 måneder. Der er ingen god evidens for hvor ofte kvinden bør kontrolleres eller hvor længe kontrollen skal foregå. De engelske⁵⁶ og canadiske⁵⁷ guidelines anbefaler ugentlig se-hCG-måling indtil 3 umålelige værdier og herefter hCGkontrol en gang om måneden i 6 måneder efter sidste umålelige se-hCG værdi. Et nyt amerikansk studie²⁸ anfører imidlertid at recidiv aldrig er set efter der har været mindst en umålelig se-hCG værdi, hvorfor kontrolltiden muligvis kan reduceres.

Risikoen for at der udvikles persisterende trofoblastsygdom (stagnerende eller stigende se-hCG værdier) efter komplet mola er ca. 20 % mens den er mindre end 5 % efter partiel mola. En kvinde med stagnerende eller stigende værdier af se-hCG skal have foretaget vaginal ultralydsscanning, røntgen af thorax samt re-evacuatio. Kvinden skal herefter kontrolleres med se-hCGmålinger mindst en gang om ugen og falder koncentrationen til umålelige værdier overgår hun til vanlig kontrol. Såfremt hCG-værdierne atter stagnerer eller stiger skal kvinden henvises til onkologisk afdeling på mistanke om PTD eller invasiv mola.

MEDICINSK BEHANDLING

Den onkologiske behandling er en specialopgave, som bør centraliseres til ganske få onkologiske afdelinger i Danmark.

Behandlingsindikationer

Almindeligt anerkendte indikationer for medicinsk behandling er:

- Persisterende trofoblastsygdom (PTD) efter re-evacuatio
- Sikker stigning i hCG ved mindst to analyser efter re-evacuatio
- Koriokarcinom
- Placental site trofoblastic tumour som ikke er tilgængelig for kirurgisk behandling
- Persisterende kraftig vaginalblødning hos en kvinde med trofoblastsygdom

Udredning

Vaginalblødning ses ofte, men tumorvævet i uterus kan være gået til grunde, selv om patienten har metastatisk sygdom. Hos alle kvinder i fertil alder med uforklarlige symptomer, såsom dyspnoea, blødning fra ethvert organ, cerebrale symptomer etc., bør dissemineret koriokarcinom derfor mistænkes⁵⁸.

CT afslører lungemetastaser hos op til 40 % af de røntgenegative patienter⁵⁹ og anbefales.

Ultralydskanning kan anvendes til at diagnosticere sygdom i eller udenfor uterus⁶⁰.

CNS-metastaser kan detekteres med CT eller MR, men ratio for koncentrationen af hCG i spinalvæske:serum over 1:60 er diagnostisk for CNS-metastaser⁶¹. Billeddiagnostik eller måling af spinal-hCG bør udføres, hvis lungemetastaser konstateres⁶².

Kemoterapi

Cytostatisk behandling bør kurere patienten og bevare fertiliteten, uden risiko for sekundær malignitet eller tidlig menopause.

Mange udenlandske centre har på basis af de prognostiske parametre i FIGO's scoringssystem⁶³ anvendt en inddeling i lav-, mellem- og højrisikogrupper, hvor kvinder i de to sidste blev behandlet med kombinationsregimer. For nyligt er denne inddeling ændret⁶² til kun to grupper med lav og høj risiko (se appendix). Til lav-risikogruppen er der vist samme effekt som i det danske materiale⁶², hvorfor Metotrexat alene er tilstrækkeligt.

PTD som ikke kan behandles kirurgisk og invasiv mola

I Danmark har første behandling været Metotrexat, på ét center suppleret med Actinomycin-D ved stor tumorbyrde, høj se-hCG eller andre dårlige prognostika. Fordelen ved denne strategi er, at patienterne ikke overbehandles, 50 % kureres med Metotrexat alene⁶⁴, resten med tillæg af Actinomycin-D og kun i sjældne tilfælde er behandling med Etoposid, Cisplatin (EP) og eventuelt Bleomycin (BEP) nødvendig. Overlevelsen har været 100 % gennem de sidste i al fald 20 år.

Metotrexat gives peroralt ambulant, 2,5 mg x 4 dgl. i 5 dage. Ved problemer med compliance kan i.v. eller i.m. behandling anvendes, f. eks. 0,4 mg/kg (max. 25 mg per dag) i 5 dage. Ved kinetisk resistens overfor Metotrexat, hvor se-hCG falder efter hver serie, men stiger eller stagnerer før næste serie, tillægges Actinomycin-D. Ved klar Metotrexatresistens behandles med Actinomycin-D alene og ved resistens overfor dette anvendes en kombination af Cisplatin, Etoposid og eventuelt Bleomycin (PE(B)).

Koriokarcinomer

Koriokarcinompatienter bliver kun sjældent kureret med Metotrexat alene. På grund af koriokarcinomers sjældenhed, er det vanskeligt at opnå patientmaterialer, som kan underkastes en kritisk og grundig vurdering, men de danske erfaringer viser samme overlevelse som efter mere intensiv behandling og med færre komplikationer og mindre resourceforbrug. Til dato er kun 2 patienter i Århus døde gennem 25 år, en patient med dissemineret nidationssted tumor og én med forsinket diagnose og svært akut respiratorisk distress syndrom behandlet med ekstracorporal membranøs oxygenation.

Behandlingen består i PE(B). For at undgå blødningskomplikationer hos disse medtagne patienter kan den initiale behandling være Metotrexat eventuelt i kombination med Actinomycin-D. Patienterne udvikler imidlertid næsten altid resistens overfor dette og man fortsætter så med PE(B).

Placental site trophoblastic tumour (nidationssted tumor)

Metastaserer senere end koriokarcinom men tumorudbredningen i uterus kan være ekstensiv. Se-hCG er normalt kun let forhøjet, medens serum Human Placentart Lactogen Hormon (se-hPL) sædvanligvis er forhøjet. Tumor er mindre følsom for kemoterapi end andre trophoblastsygdomme⁶⁵, og hvis det er muligt, bør kirurgi være første behandling.

Profylaktisk behandling efter evacuatio af komplet mola

Anbefales ikke, se side 9, Kirurgisk behandling og efterfølgende kontrol.

Komplikationer

Trofoblasttumorer er meget vaskulariserede hvilket kan give anledning til blødning efter biopsi eller start af kemoterapi⁶¹, ligesom massive lungeembolier af nekrotisk tumorvæv er set efter behandlingsstart. Biopsi af eventuelle metastaser er unødvendig for diagnosen og bør undlades. Der skal være ressourcer i et højt specialiseret center til at behandle cerebrale hemorragier, tarmlblødning og vaginalblødning.

Lungemetastaser kan forårsage dyspnoea, hoste, hæmoptyser og pulmonal hypertension (ca. 2 %) ⁶⁶. I sjældne tilfælde kan intubering eller ekstrakorporal ventilation være nødvendig, prognosen er da særdeles ringe, men kurativ behandling kan ikke udelukkes. hCG-molekylet kan krydsreagere med TSH og forårsage thyreotoksikose (ca. 7 %), som bedres, når patienten behandles for sin maligne sygdom⁶⁶.

Monitorering af behandlingseffekt

Effekten monitoreres med regelmæssig måling af hCG i serum, og ved CNS sygdom, i spinalvæsken. Se-hCG niveauet er proportionalt med sygdomsmængden, og regelmæssig billeddiagnostik er normalt unødvendig.

Human Placentart Lactogent Hormon (hPL) i serum bruges sammen med se-hCG til at monitorere behandlingseffekten på nidationsstedstumorer. Heller ikke her er billeddiagnostik indiceret.

Radioterapi af CNS-sygdom

Ved radioterapi af hele CNS opnås lokal kontrol hos 91 % ved doser på 22-36 GY og hos 24 % ved doser under 22 GY⁶⁷. Ulempen er midlertidigt hårtab og myelosuppression. Intrathekal Metotrexat eller høje i.v. doser⁶⁸ har samme effekt som strålebehandling, og anbefales.

KONTROL EFTER MEDICINSK BEHANDLING

Kvinder med trofoblasttumorer som har fået cytostatisk behandling bør kontrolleres i ét år efter behandlingens afslutning. Patienterne frarådes graviditet det første år og bør anvende sikker antikonception.

Se-hCG (og for patienter med PSTT: se-hPL) måles i serum en gang om måneden de første 3 måneder efter behandlingens afslutning. Herefter måles markørerne hver 3. måned i 9 måneder. Samlet kontroltid: 12 måneder. Gynækologisk undersøgelse og billeddiagnostik er unødvendig.

Ved eventuelle fremtidige graviditeter bør se-hCG måles 8 uger efter graviditeten er afsluttet.

Efter behandling af koriokarcinom kan recidiv i meget sjældne tilfælde ses flere år senere, men dette er så sjældent, at det ikke bør få indflydelse på ovenstående rekommandationer.

GENETIK

Genetik og morfologi

De fleste komplette molae er diploide og androgenetiske, dvs. at begge kromosomsæt stammer fra faderen^{69,70}. Partielle molae er oftest triploide, hvor et kromosomsæt er maternelt og to paternelt derivede⁷¹⁻⁷³. Morfologien ved diploide androgenetiske molae er ret konstant og disse klassificeres i langt de fleste tilfælde som komplette molae. Fejlklassificering er dog set fordi patologen modtog en blanding af væv fra begge konceptioner i en tvillingegraviditet bestående af en komplet mola og en normal graviditet⁷⁴.

Derimod har triploide molae en meget mere varierende morfologi, førende til morfologiske diagnoser spændende fra hydrop degeneration til komplet mola^{14;74;75}. En kilde til egentlig fejlklassifikation er at fremsendelse af en lille, eller ikke repræsentativ, prøve til patologen kan betyde at normale villi eller embryonale dele fra en partiel mola ikke er tilstede i prøven.

Tetraploide molae er sjældne og har oftest 3 paternelle kromosomsæt⁷⁶⁻⁷⁸. Tetraploide molae er ofte komplette men kan også være partielle^{72;74;76-79}.

Diploide biparentale molae (molae med to kromosomsæt, et fra hver forælder) er sjældne, og især observeret hos kvinder med gentagne molae og/eller hos kvinder med familiær forekomst af mola⁷⁹⁻⁸⁵. En væsentlig del af disse kvinder har sandsynligvis en recessiv arvelig sygdom, der disponerer til mola. Diploide biparentale mola kan have forskellig morfologi, selv når samme kvinde eller slægtinge har successive molae^{86;87}.

Genetik og risiko for PTD

Risikoen for PTD efter en diploid androgenetisk mola er 18-25 %^{74;88;89}.

Risikoen for PTD efter en triploid mola er lille, måske ikke større end efter en ikke-molagraviditet. I tre prospektive studier, hvor ploidi blev bestemt med sufficente teknikker (karyotypering (ploidi) eller ved flowcytometri på ufikserede væv og med sufficente kontroller (DNA-ploidi) fandtes ingen tilfælde af PTD efter 134 triploide molae (0 %, 95 % konfidensinterval: 0-2,7 %) ⁹⁰⁻⁹². Derimod er der i studier, hvor ploidi er bestemt ved flowcytometri på kerner fra formalinfixeret, paraffinindstøbt væv, beskrevet PTD efter 0,5-9 % af DNA-triploide molae^{75;93}. Der er grund til at være varsom med at benytte ploidi bestemmelse på kerner fra fixeret væv, idet der ikke findes egnede kontrolceller, der kan tilsættes prøven for at bestemme det faktiske DNA-indhold. Der er dog kasuistiske meddelelser om PTD efter sikre triploide molae^{94;95}.

Risikoen for PTD efter tetraploid mola er ukendt⁹⁶, men i betragtning af at fænotypen for disse molae ofte er komplet mola må man antage at en tetraploid mola kan indebære samme risiko for PTD som en diploid mola.

Der er beskrevet PTD efter diploid biparental mola⁷⁴, men den relative hyppighed er ukendt.

Med den nuværende kliniske praksis stilles diagnosen mola ofte først efter at det evakuerede væv er formalinfixeret. Man vil derfor ofte ikke have adgang til en sikker viden om ploidi. Bl.a. af den grund er det p.t. ikke realistisk at indføre forskellige postoperative kontrolprogrammer for molae med forskellige ploidier.

Genetik og gentagelsesrisiko

Diploide biparentale molae er overvejende beskrevet hos kvinder med flere på hinanden følgende molagraviditeter og/eller i familier hvor søstre har haft mola^{79;81;97-101}. Påvisning af en diploid biparental mola må derfor antages at indebære en væsentlig øget risiko for gentagen mola.

APPENDIX

Risikogrupper - FIGO scoringsystemet 2000

Scores	0	1	2	4
Alder	≤ 39	>39		
Tidligere graviditet	Hydatiform mola	Abort	Normal graviditet	
Mdr. siden index graviditet	4	4-6	7-12	>12
hCG (IU/ml) før behandling	< 10 ³	10 ³ – 10 ⁴	>10 ⁴ – 10 ⁵	>10 ⁵
Største tumor inkl. uterus	3-4 cm	≥4cm		
Sted for metastasering		Milt, nyrer	Mave-tarm kanalen	Hjerne, lever
Antal af metastaser		1-4	4-8	>8
Tidligere kemoterapi			Enkelt stof	≥2 stoffer

Scores for de enkelte variable adderes. Summer under eller lig med 6 angiver lav risiko, summer over 6 høj risiko. Som det ses, er tilstedeværelsen af metastaser til andet end lunger for praktiske formål nødvendigt for at patienten kan "opnå" en risiko score på 6 eller mere. Så at sige alle patienter i høj risiko vil have koriokarcinom.

Tidligere definition af en mellem-risikogruppe, som oftest blev behandlet med kombinationskemoterapi, er nu forladt.

I Danmark anvendes det ovenfor beskrevne scoringsystem *ikke*, idet der behandles som beskrevet under "medicinsk behandling".

Forslag til fremtidige undersøgelser

For at udbygge vores viden om hvilke patienter der udvikler PTD efter mola bør der foretages centraliserede genetiske og histopatologiske undersøgelser af konsekutive molae. Dette bør indtil videre foregå i projektform og resultaterne bør kunne sammenholdes med kliniske oplysninger fra det påtænkte register over molae i Danmark.

Det er vigtigt at en sådan undersøgelse foretages i Danmark, idet vi har tradition for mere konservativ holdning når diagnosen PTD stilles og dermed en lavere frekvens af denne diagnose end i andre lande, f.eks. England og USA, samtidigt med at PTD har en meget lav dødelighed i Danmark.

De genetiske undersøgelser kan f.eks. omfatte:

- 1) Bestemmelse af ploidi vha. karyotyping (eller flowcytometri på ufixeret væv med brug af behørig kontrolkerner). Hvis moladiagnosen ikke er stillet før alt væv er fixeret kan flowcytometri eller undersøgelse af ploidi vha. in situ FISH-teknikker udføres på fixeret væv, med forbeholdende fortolkning.
- 2) Bestemmelse af den parentale oprindelse af genomet i de diploide molae vha. undersøgelse af polymorfe DNA-loci i mola og patienten (+ evt. vir).
- 3) Undersøgelse af ekspresionen af protein fra imprintede gener, f.eks. p57KIP2. Imprintede gener er gener hvis brug er afhængigt af om det aktuelle gen senest er nedarvet fra en mand eller fra en kvinde.

Forslag til fremtidig registrering

Det foreslås at der oprettes en landsdækkende database i DGC regi både for kvinder som er kirurgisk behandlede samt kvinder der har haft behov for medicinsk behandling. Der er givet tilsagn fra DGC om at en sådan database kan oprettes, og arbejdsgruppen vil udarbejde et forslag til hvilke parametre der skal registreres.

Referencer

1. Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin.Obstet.Gynecol.* 2003;46:513-22.
2. Crisp H, Burton JL, Stewart R, Wells M. Refining the diagnosis of hydatidiform mole: image ploidy analysis and p57KIP2 immunohistochemistry. *Histopathology* 2003;43:363-73.
3. Jun SY, Ro JY, Kim KR. p57kip2 is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Histopathology* 2003;43:17-25.
4. Lage JM, Bagg A, Berchem GJ. Gestational trophoblastic diseases. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 1996;8:79-82.
5. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1998;22:1393-403.
6. Tavassoli FA, Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of the breast and female genital organs. 2004.
7. Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. 2002:221-36.
8. Blaustein's pathology of the female genital tract. 2002.
9. Baandrup U, Clausen PP, Fenger C, Græm N, Jacobsen GK. Klinisk patologi. 2002:451-53.
10. Olsen JH, Mellemkjaer L, Gridley G, Brinton L, Johansen C, Kjaer SK. Molar pregnancy and risk for cancer in women and their male partners. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;181:630-34.
11. Kim S. Gestational trophoblastic disease. London: 1997:27-42.
12. Bagshawe KD. Hydatiform mole in England and Wales 1973-83. *Lancet* 1986.
13. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S. Changes in the incidence of molar pregnancies. A population-based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Hum.Reprod.* 2003;18:172-75.
14. Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1998;60 Suppl 1:S57-S64.
15. 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;110:22-26.
16. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J.Reprod.Med.* 2000;45:692-700.

17. Gemer O, Segal S, Kopmar A, Sassoon E. The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch.Gynecol.Obstet.* 2000;264:33-34.
18. Coukos G, Makrigiannakis A, Chung J, Randall TC, Rubin SC, Benjamin I. Complete hydatidiform mole. A disease with a changing profile. *J.Reprod.Med.* 1999;44:698-704.
19. Stefos T, Plachouras N, Mari G, Cosmi E, Lolis D. A case of partial mole and atypical type I triploidy associated with severe HELLP syndrome at 18 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2002;20:403-04.
20. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta* 1999;20:379-88.
21. Craig K, Pinette MG, Blackstone J, Chard R, Cartin A. Highly abnormal maternal inhibin and beta-human chorionic gonadotropin levels along with severe HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome at 17 weeks' gestation with triploidy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;182:737-39.
22. Cox SM, Klein VR. Partial molar pregnancy associated with severe pregnancy-induced hypertension. *J.Perinatol.* 1993;13:103-06.
23. Zalel Y, Dgani R. Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatidiform mole: a review of 66 cases. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1997;71:67-71.
24. Felemban AA, Bakri YN, Alkharif HA, Altuwaijri SM, Shalhoub J, Berkowitz RS. Complete molar pregnancy. Clinical trends at King Fahad Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. *J.Reprod.Med.* 1998;43:11-13.
25. Glick MM, Dick EL. Molar pregnancy presenting with hyperemesis gravidarum. *J.Am.Osteopath.Assoc.* 1999;99:162-64.
26. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J.Reprod.Med.* 2002;47:460-64.
27. Wright JD, Powell MA, Horowitz NS, Huettner PC, White F, Herzog TJ. Placental site trophoblastic tumor presenting with a pneumothorax during pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2002;100:1141-44.
28. Feltmate CM, Genest DR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Advances in the understanding of placental site trophoblastic tumor. *J.Reprod.Med.* 2002;47:337-41.
29. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol.Oncol.* 2001;82:415-19.
30. Lazarus E, Hulka C, Siewert B, Levine D. Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *J.Ultrasound Med.* 1999;18:589-94.
31. Benson CB. Sonographic appearance of first trimester complete hydatiform moles. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* 2000;16:188-91.

32. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1999;78:6-9.
33. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2001;18:662-65.
34. Gungor T, Ekin M, Dumanli H, Gokmen O. Color Doppler ultrasonography in the earlier differentiation of benign molehydatidiforms from malignant gestational trophoblastic disease. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1998;77:860-62.
35. Yalcin OT, Ozalp SS, Tanir HM. Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2002;103:83-87.
36. Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJ. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J.Reprod.Med.* 1998;43:14-20.
37. Garner EI, Meyerovitz M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Successful term pregnancy after selective arterial embolization of symptomatic arteriovenous malformation in the setting of gestational trophoblastic tumor. *Gynecol.Oncol.* 2003;88:69-72.
38. Polat P, Suma S, Kantarcy M, Alper F, Levent A. Color Doppler US in the evaluation of uterine vascular abnormalities. *Radiographics* 2002;22:47-53.
39. Lim AK, Agarwal R, Seckl MJ, Newlands ES, Barrett NK, Mitchell AW. Embolization of bleeding residual uterine vascular malformations in patients with treated gestational trophoblastic tumors. *Radiology* 2002;222:640-44.
40. Hoffman MK, Meilstrup JW, Shackelford DP, Kaminski PF. Arteriovenous malformations of the uterus: an uncommon cause of vaginal bleeding. *Obstet.Gynecol.Surv.* 1997;52:736-40.
41. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol.Oncol.* 2000;78:309-12.
42. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Curr.Treat.Options.Oncol.* 2000;1:169-75.
43. Flam F, Lundstrom V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1991;42:57-60.
44. Rosen T, Sutin K, Carreno CA, Hibbett E, Funai EF. Central hemodynamic monitoring in a woman with acute respiratory insufficiency after evacuation of a complete molar pregnancy. A case report. *J.Reprod.Med.* 2001;46:916-22.
45. Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1979;135:189-94.
46. Flam F, Lundstrom V. The value of endometrial curettage in the follow-up of hydatidiform mole. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1988;67:649-51.

47. Lao TT, Lee FT, Yeung SS. Repeat curettage after evacuation of hydatiform mole. An appraisal. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1986;66:305-07.
48. Ilancheran A. Optimal treatment in gestational trophoblastic disease. *Ann.Acad.Med.Singapore* 1998;27:698-704.
49. Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol.Oncol.* 2002;87:190-92.
50. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2003;17:943-57.
51. Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet.Gynecol.* 2001;97:431-34.
52. Bolis G, Belloni C, Vergadoro F, Colombo N, Buratti E, Mangioni C. The role of surgery in gestational trophoblastic disease. *Tumori* 1983;69:553-57.
53. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J.Reprod.Med.* 1998;43:53-59.
54. ACOG technical Bulletin. Management of gestational trophoblastic disease. 178, 308-315. 2004. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42(3).
Ref Type: Report
55. Eddy GL, Schlaerth JB, Nalick RH, Gaddis O, Jr., Nakamura RM, Morrow CP. Postmolar trophoblastic disease in women using hormonal contraception with and without estrogen. *Obstet.Gynecol.* 1983;62:736-40.
56. Engelske molaguidelines. 2004.
Ref Type: Internet Communication
57. Canadiske molaguidelines. 2004.
Ref Type: Internet Communication
58. Havsteen H. Diagnosis of malignant trophoblastic disease in women. *Ugeskrift for Læger* 164, 1235-1236. 2002.
Ref Type: Generic
59. Muthc DG. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with non-metastatic gestational trophoblastic disease. Soper JT, Baker ME Brandy LC Cox EB Clarke-Pearson DL et al. *Obstet.Gynecol.* 68, 348-352. 1986.
Ref Type: Generic
60. Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours. *Gestational trophoblastic disease* , 143-156. 1997. London: Chapman and Hall 1997.
Ref Type: Generic
61. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N.Engl.J.Med.* 1996;335:1740-48.

62. McNeish IA. **Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000.** Strickland S, Holden L Rustin GJ Foskett M Seckl MJ Newlands ES. *J Clin Oncol* 20(7):-, 1838-1844. 2002.

Ref Type: Generic

63. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Gynecol Cancer* 11, 73-77. 2001.

Ref Type: Generic

64. Jakobsen, A. K. Behandling af trofoblasttumor. NSGO symposium . 1991.

Ref Type: Abstract

65. Finkler NJ. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. Berkowitz, R. S., DuBeshter, B., Goldstein, D. P., and Bernstein, M. R. *Obstet.Gynecol.* 71, 854-857.

Ref Type: Generic

66. Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol.Annu.* 1981;11:391-411.

67. Schechter NR, Mychalczak B Jones W Spriggs D. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 68(2), 183-192. 1998.

Ref Type: Generic

68. Rustin GJ. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. Newlands ES, Begent RH, Dent J, and Bagshawe KD. *J Clin Oncol* 7(7), 900-903. 1989.

Ref Type: Generic

69. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268:633-34.

70. Wake N, Takagi N, Sasaki M. Androgenesis as a cause of hydatidiform mole. *J.Natl.Cancer Inst.* 1978;60:51-57.

71. Vassilakos P, Kajii T. Letter: Hydatidiform mole: two entities. *Lancet* 1976;1:259.

72. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1977;127:167-70.

73. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1978;131:665-71.

74. Sunde, L. Genetic analyses in hydatidiform mole with conceptual and practical implications. 1990.

Ref Type: Thesis/Dissertation

75. Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Arch.* 2000;437:180-84.
76. Sheppard DM, Fisher RA, Lawler SD, Povey S. Tetraploid conceptus with three paternal contributions. *Hum.Genet.* 1982;62:371-74.
77. Surti U, Szulman AE, Wagner K, Leppert M, O'Brien SJ. Tetraploid partial hydatidiform moles: two cases with a triple paternal contribution and a 92,XXXYY karyotype. *Hum.Genet.* 1986;72:15-21.
78. Vejerslev LO, Fisher RA, Surti U, Walke N. Hydatidiform mole: cytogenetically unusual cases and their implications for the present classification. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1987;157:180-84.
79. Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii: cytogenetics, morphology and epidemiology. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1982;89:258-66.
80. Vejerslev LO, Sunde L, Hansen BF, Larsen JK, Christensen IJ, Larsen G. Hydatidiform mole and fetus with normal karyotype: support of a separate entity. *Obstet.Gynecol.* 1991;77:868-74.
81. Kovacs BW, Shahbahrami B, Tast DE, Curtin JP. Molecular genetic analysis of complete hydatidiform moles. *Cancer Genet.Cytogenet.* 1991;54:143-52.
82. Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP, Pedersen S, Hertz JM, Bolund L. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatidiform moles. *Cancer Genet.Cytogenet.* 1993;66:16-22.
83. Helwani MN, Seoud M, Zahed L, Zaatari G, Khalil A, Slim R. A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Hum.Genet.* 1999;105:112-15.
84. Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Hum.Reprod.* 2000;15:594-98.
85. Sensi A, Gualandi F, Pittalis MC, Calabrese O, Falciano F, Maestri I et al. Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region. *Eur.J.Hum.Genet.* 2000;8:641-44.
86. Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP, Pedersen S, Hertz JM, Bolund L. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatidiform moles. *Cancer Genet.Cytogenet.* 1993;66:16-22.
87. Helwani MN, Seoud M, Zahed L, Zaatari G, Khalil A, Slim R. A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Hum.Genet.* 1999;105:112-15.
88. Wake N, Fujino T, Hoshi S, Shinkai N, Sakai K, Kato H et al. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987;8:319-26.

89. Lawler SD, Fisher RA. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. *Placenta* 1987;8:77-88.
90. Ohama K, Ueda K, Okamoto E, Takenaka M, Fujiwara A. Cytogenetic and clinicopathologic studies of partial moles. *Obstet.Gynecol.* 1986;68:259-62.
91. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1991;164:1270-77.
92. Sunde L, Mogensen B, Olsen S, Nielsen V, Christensen IJ, Bolund L. Flow cytometric DNA analyses of 105 fresh hydatidiform moles, with correlations to prognosis. *Anal.Cell Pathol.* 1996;12:99-114.
93. Bagshawe KD, Lawler SD, Paradinas FJ, Dent J, Brown P, Boxer GM. Gestational trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mole. *Lancet* 1990;335:1074-76.
94. Vejerslev LO, Larsen G, Jacobsen M. Partial hydatidiform mole with subsequent trophoblastic tumor; a case report. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1991;40:73-77.
95. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356:36-39.
96. Petignat P, Billieux MH, Blouin JL, Dahoun S, Vassilakos P. Is genetic analysis useful in the routine management of hydatidiform mole? *Hum.Reprod.* 2003;18:243-49.
97. Vejerslev LO, Sunde L, Hansen BF, Larsen JK, Christensen IJ, Larsen G. Hydatidiform mole and fetus with normal karyotype: support of a separate entity. *Obstet.Gynecol.* 1991;77:868-74.
98. Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP, Pedersen S, Hertz JM, Bolund L. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatidiform moles. *Cancer Genet.Cytogenet.* 1993;66:16-22.
99. Helwani MN, Seoud M, Zahed L, Zaatari G, Khalil A, Slim R. A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Hum.Genet.* 1999;105:112-15.
100. Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Hum.Reprod.* 2000;15:594-98.
101. Sensi A, Gualandi F, Pittalis MC, Calabrese O, Falciano F, Maestri I et al. Mole maker phenotype: possible narrowing of the candidate region. *Eur.J.Hum.Genet.* 2000;8:641-44.

Diagnose	Væsentlige fund				
	Klinik	Makroskopi	Mikroskopi	Immunhistokemi	Genetisk konstitution
Partiel mola hydatidosa	Vaginalblødning eller krakteristiske fund ved ultralydsscanning	<ul style="list-style-type: none"> • evakueret oftest <100-200 ml • fokalt 1-5mm blærer • evt. føtalt væv 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 slags villi, ”normale” og ødematøst forstørrede • fokalt trofoblasthyperplasi • invaginationer af overflade • trofoblastiske pseudoinklusioner • ofte føtalt væv 	<ul style="list-style-type: none"> • positiv p57^{kip2} i villøst stroma og villøse cytotrofoblastceller • 65,3±17,6 % Ki-67 	<ul style="list-style-type: none"> • oftest triploid, 2 kromosomsæt fra faderen
Komplet mola hydatidosa		<ul style="list-style-type: none"> • oftest stort evakuat • diffus blæredannelse op til 15mm • føtalt væv ses ikke 	<ul style="list-style-type: none"> • diffus ødematøs villusforstørrelse • trofoblasthyperplasi i hovedparten af villi • stromalt kernetebri • føtalt væv ses ikke 	<ul style="list-style-type: none"> • oftest (>90 %) negativ eller stærkt nedsat p57^{kip2} i villøst stroma og villøse cytotrofoblastceller • 84,6±10,3 % Ki-67 	<ul style="list-style-type: none"> • oftest diploid androgenetisk
Persisterende trofoblastsygdom	Stagnerende eller stigende se-hCG efter mola hydatidosa				
Invasiv mola	Som ved PTD. Evt. symptomer fra metastaser	<ul style="list-style-type: none"> • uterus: hæmoragisk tumor fra uterinkavitet ud i myometriet. • blæredannelse ses ofte. 	<ul style="list-style-type: none"> • som ved komplet mola, men invasion i myometriet eller dets blodkar 		oftest diploid androgenetisk
Koriokarcinom	Evt. vaginalblødning. Kan være symptomløs eller kan give symptomer relateret til metastaser	<ul style="list-style-type: none"> • uterus: oftest stor hæmoragisk tumor, der involverer endometrium og myometrium • der ses ikke villi eller blærer 	<ul style="list-style-type: none"> • trofoblastceller i dimorft vækstmønster • ingen villi • ekspansiv vækst præget af blødning og nekrose med bevaret tumørvæv i overgangsområder • karinvasion kan være udtalt 	<ul style="list-style-type: none"> • positiv pancytokeratin • syncytiotrofoblast kraftig positiv hCG, svag positiv hPL • intermediær trofoblast kraftig positiv hPL, svag positiv hCG 	
Placental site trophoblastic tumor (PSTT)	Amenorrhea eller abnorm blødning, ofte ledsaget af uterusforstørrelse	<ul style="list-style-type: none"> • uterus: oftest velafgrænset tumor, evt. polypøs i kavitet eller overvejende i myometrium 	<ul style="list-style-type: none"> • mononukleære trofoblastceller • villi ses ikke • involverer endo- og myometrie med opsplnitning af muskelfibre • vaskulær invasion • fibrinoid nekrose i karvæg 	<ul style="list-style-type: none"> • positiv pancytokeratin, hPL, alfa-inhibin, Mel-CAM • fokalt positiv hCG • Ki-67 positiv i 14±6,9 % • negativ vimentin og aktin 	
Epitelioid trofoblasttumor (ETT)	Vaginalblødning	<ul style="list-style-type: none"> • uterus: solid invasiv 0,5-4 cm tumor i corpus, nedre uterindel eller endocervikalt 	<ul style="list-style-type: none"> • mononukleære trofoblastceller • hyalint stroma og nekroser • nodulær vækst med omgivende lymfocytært infiltrat 	<ul style="list-style-type: none"> • diffus positiv pancytokeratin, cytokeratin 18, alfa-inhibin, EMA, E-Cadherin • kun fokalt positiv hCG, hPL, PLAP, Mel-CAM • Ki-67 positiv i 10-25 % 	

Information om trofoblastsygdom

Hvad fejler jeg?

Trofoblastsygdomme opstår fra det befrugtede æg og er en slags unormal graviditet. Det er en sjælden gruppe af sygdomme, som optræder med en hyppighed på ca. 1 for hver 1000 graviditeter. Trofoblastsygdomme er flere forskellige tilstande, og det kan derfor ofte være svært at finde rundt i dem. Denne folder er tænkt som en hjælp til at få klarhed over, hvad der er galt, og hvad der skal gøres ved det.

Hvad er der sket?

Man kender ikke alle detaljer i udviklingen af en trofoblastsygdom. Ved en normal graviditet befrugtes en ægcelle af en sædcelle, hvorefter der udvikles et foster og en moderkage. I denne fase kan flere ting gå galt. F.eks. kan én eller to sædceller ”befrugte” et æg, men ægcellens arveanlæg dør, og der udvikles intet foster. Andre varianter kan ses, hvor der sker udvikling af et misdannet foster, som ikke er levedygtigt. Af en eller anden grund fortsætter moderkagen med at udvikle sig, og ved mola vokser moderkagecellerne anderledes end normalt. Nedenfor er en liste over de forskellige tilstande navnet trofoblastsygdomme dækker over:

Trofoblastsygdomme: Tilstande med øget og unormal cellevækst i moderkagen

Hydatidiform mola: Den hyppigste trofoblastsygdom. Den øgede cellevækst resulterer i, at der dannes væskefyldte blærer i moderkagen. Cellerne er godartede (ikke kræft), men kan alligevel spredes til andre dele af kroppen, især lunger. Dette ses i øvrigt også ved en

normal graviditet, hvor der kan findes celler fra moderkagen i moderens lunger. Hydatidiform mola deles i:

1. **Komplet mola.** Hele moderkagen indeholder blærer, der er intet foster. Spredning udenfor livmoderen kan ses. De fleste helbredes ved en udskrabning, men 8-15 % skal have medicinsk behandling.
2. **Partiel (delvis) mola.** Blæredannelsen i moderkagen er mindre udtalt. Der kan være et fosteranlæg, men det er aldrig levedygtigt. Partiel mola helbredes næsten altid ved en udskrabning.

Persisterende (vedvarende) trofoblastsygdom: Fortsat tilstedeværelse, i eller udenfor livmoderen, af moderkagevæv efter en udskrabning. Nødvendiggør en ny udskrabning eller medicinsk behandling.

Koriokarcinom: Yderst sjælden trofoblastsygdom. I modsætning til mola er der tale om kræft. Kræver altid medicinsk behandling og nogle gange operation.

Nidationsstedstumor ses med års mellemrum i Danmark. Kræver operation eller medicinsk behandling.

Har jeg kræft?

Kun de meget sjældne koriokarcinomer og nidationsstedstumorer er kræftsygdomme. Mola og vedvarende trofoblastsygdom har ganske vist celler, der deler sig hurtigt, og som kan sprede sig, men det er ikke kræft.

Bliver jeg rask?

Ja, alle bliver raske efter behandling af en mola. De sjældne koriocarcinom og nidationsstedstumor helbredes næsten altid.

Hvordan skal jeg behandles?

Mola behandles i første omgang med en udskrabning. I sjældne tilfælde er det nødvendigt med endnu en udskrabning, og for at fjerne alle molacellerne må man nogle gange give en mild form for kemoterapi. Ved koriocarcinom og nidationsstedstumor er det nødvendigt at give medicinsk behandling (kemoterapi). Den medicinske behandling kan i disse tilfælde eventuelt suppleres med en operation.

Skal jeg opereres, hvis udskrabning ikke er nok?

Den medicinske behandling med kemoterapi er meget effektiv, og det er i dag yderst sjældent nødvendigt med en operation, hvor livmoderen fjernes.

Kan jeg få børn efter behandlingen?

Ja, behandling for trofoblastsygdom giver normalt ikke problemer med at blive gravid. Hvis der er givet intensiv kemoterapi, kan nogle kvinder have svært ved at få ægløsning, men de fleste får børn uden problemer.

Hvad er risikoen for, at jeg får en trofoblastsygdom i mine næste graviditeter?

Risikoen er ca. 2 %.

Hvordan ved jeg, at jeg er rask efter behandlingen?

Sygdommene udskiller svangerskabshormonet hCG i blodet. Ved at måle hormonet under og efter

behandlingen, kan man sikre sig, at alle syge moderkageceller er forsvundet.

Skal jeg til kontrol efter behandlingen?

Ja, du skal have målt hCG i en blodprøve med jævne mellemrum i 6-12 måneder. Risikoen for tilbagefald er derefter praktisk taget nul.

Hvornår må jeg blive gravid igen?

6-12 måneder efter behandlingen er afsluttet. Vi anbefaler at du får taget en ny hCG efter en ny graviditet (fødsel eller abort) for at sikre, at hCG er normal.

Hvis du har yderligere spørgsmål, må du sige til!

Venlig hilsen

Personalet på