

TROFOBLASTSYGDOMME

Forfattere

Hanne Havsteen
Kirsten Jochumsen
Lisa Leth Maroun
Gudrun Neumann
Isa Niemann
Lone Sunde

Korrespondance

Isa Niemann, in@dadlnet.dk

Status

Første udkast: juni 2008
Diskuteret på Hindsgavlsmødet: september 2008
Korrigeret udkast: januar 2009
Endelig guideline:
Revision senest:

Inholdsfortegnelse

Baggrund.....	1
Patologisk anatomi	3
Genetik.....	7
Genetik og morfologi	9
Symptomer.....	9
Diagnostik.....	10
Kirurgisk behandling.....	11
PTD (Persisterende trofoblast sygdom)	12
Kontrol efter kirurgisk behandling af mola	13
Re-evacuatio ved PTD.....	14
Tvillingegraviditet med mola og normalt foster.....	14
Gentagen mola	15
Quiescent mole og falsk forhøjet hCG	17
Medicinsk behandling (onkologi)	18
APPENDIX	22

Indledning

Baggrund

Trofoblastsygdommene omfatter mola hydatidosa, choriocarcinom, placental site trophoblastic tumor (PSTT) samt epithelioid trophoblastic tumor (ETT). Mola hydatidosa er en histopatologisk diagnose, der stilles ved tilstedeværelse af ødematøse villi samt trofoblasthyperplasi, og histologisk klassificeres mola hydatidosa som partiel eller komplet. Mola hydatidosa har en speciel genetisk konstitution, idet

en mola, hvad enten den er diploid eller triploid, praktisk talt altid indeholder to sæt kromosomer fra faderen.

Mola hydatidosa forekommer med en hyppighed på ca. 1 pr. 1.000 graviditeter i den vestlige del af verden; i Danmark svarer dette til ca. 80 kvinder årligt.

Både den partielle og den komplette form af mola hydatidosa er primært benigne men kan udvikle sig til kemoterapikrævende persisterende trofoblastsygdom (PTD), invasiv mola, choriocarcinom og PSTT. I Danmark behandles ca. 10 kvinder om året med kemoterapi efter en molagraviditet og overlevelsen er tæt på 100%.

Hyppigheden af choriocarcinom er 1 pr. 20-40.000 graviditeter og PSTT/ETT er endnu sjældnere. Halvdelen af disse tilstande opstår efter en normal graviditet.

Trofoblastsygdommene er karakteriserede ved at secernere hCG, og der er en tæt relation mellem hCG-koncentrationen i serum og mængden af aktivt trofoblastvæv.

Definition

Trofoblastsygdomme er den samlede betegnelse for et spektrum af sygdomme karakteriseret af abnormt prolifererende trofoblast fra benign mola hydatidosa til maligne trofoblastsygdomme (choriocarcinom, PSST og ETT).

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler udredning, diagnosticering, behandling, kontrol, rådgivning og differentialdiagnostiske overvejelser ved trofoblastsygdomme.

Resumé af kliniske rekommandationer

Rekommandation	Grad
Mola behandles med kirurgisk evacuatio med sug og stump curette.	(D)
Medicinsk evacuatio bør ikke anvendes.	(C)
Der måles s-hCG ved mistanke om mola. Ved tidspunktet for evacuatio måles initial hCG.	(A)
Repræsentative dele af evacuatet fra en graviditet med klinisk mistanke om mola sendes fixeret til histopatologisk undersøgelse og ufixeret til genetisk undersøgelse.	(D)
Ploidi bestemmes optimalt ved undersøgelse af ufixerede celler, f.eks. ved karyotypering, flowcytometri (med tilsætning af kontrolceller med kendt DNA-indhold), FISH på hele cellekerner eller analyse af polymorfe DNA-markører.	(C)
Ploidi bestemt ved optimal metode anvendes som prædikator af risiko for PTD.	(B)
Efter en triploid mola måles s-hCG ugentligt indtil 3 på hinanden følgende umålelige værdier. Derpå kan patienten afsluttes.	(C)
Efter en diploid mola eller mola uden sufficient	(B)

ploidibestemmelse måles s-hCG ugentligt indtil 2 umålelige værdier. Derefter måles s-hCG en gang om måneden indtil 6 på hinanden følgende umålelige værdier og patienten afsluttes.	
Sikker antikonception bør anvendes i kontrolperioden.	(A)
Ved stagnerende (mindre end 10% fald over tre målinger), stigende, eller persisterende hCG længere end 6 måneder har patienten definatorisk persisterende trofoblastsygdom (PTD). Der bør foretages rtg. thorax ,ultralydsscanning af abdomen og bækken, GU og objektiv undersøgelse, og patienten henvises til onkologisk behandling.	(A)
Re-evac kan overvejes ved PTD, men kan ikke anbefales som standardbehandling idet remissionsraten herpå er lav og der er risiko for perforation af uterus.	(C)
Ved PTD og invasiv mola er førstevalgsbehandlingen peroral Metotrexat.	(B)
Choricarcinom behandles akut med kemoterapi på onkologisk afdeling.	(A)
Placental site trophoblastic tumor (PSTT) behandles primært med hysterektomi, ved dissemineret sygdom også med kemoterapi.	(A)
Ved tvillingegraviditet med mola og levende foster kan graviditeten fortsættes med kontrol af s-hCG og UL, hvis der ikke tilkommer obstetriske komplikationer.	(C)
Ved gentagen mola og/eller familiært optrædende mola bør der henvises til genetisk udredning og rådgivning.	(C)
Ved quiescent mole bør patienten følges med s-hCG og H-hCG. Hvis H-hCG stiger bør patienten behandles med kemoterapi.	(B)

Litteratur søgningsmetode

Afsluttet maj 2008.

Der er søgt i PubMed på kriterierne hydatidiform+mole+: genetic, recurrence, persistent, twin pregnancy, second curettage, hCG, ultrasound, flow cytometry samt trophoblastic disease+mole+pathology.

Emneopdelt gennemgang

Patologisk anatomi

Problemstilling

Den patoanatomiske diagnose af benigne og maligne trofoblastsygdomme er problematisk og behæftet med væsentlig usikkerhed (Wells 2007). Dette skyldes flere faktorer. Den ekstravilløse trofoblast har i sig selv invasiv karakter, og det er svært morfologisk at afgøre om invasionen er kontrolleret eller neoplastisk. Mola hydatidosa mistænkes klinisk ofte tidligt i graviditeten, hvor de histologiske karakteristika ikke er så veludviklede og det morfologiske overlap stort.

I praksis omfatter differentialdiagnostiske problemer bl.a.:

- 1) Mola vs. abort med hydrop degeneration.
- 2) Tidlig komplet vs. partiel mola.
- 3) Tvillingegraviditet med normal og molar placenta vs. partiel mola.
- 4) Sporadiske genetiske syndromer med forandringer i placenta vs. mola (eks. Beckwith-Wiedemanns syndrom, kromosomabnormiteter).
- 5) Normalt implantationssted og benigne trofoblastlæsioner vs. trofoblasttumor.
- 6) Choriocarcinom vs. intermediær trofoblasttumor (PSTT og ETT).
- 7) PSTT vs. ETT.
- 8) Trofoblasttumor vs. karcinom/sarkom.

Patologisk definition og inddeling (modificeret fra WHO, Shih 2007)

Gestationel trofoblastsygdom kan inddeles i tre grupper:

1. Benigne trofoblastlæsioner (kun differentialdiagnostisk relevans):

- Exaggerated placental site/reaction
- Placental site nodule/plaque

2. Mola hydatidosa: Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af hydrope eller dysmorfe villi chorii og abnorm trofoblastproliferation.

- Komplet mola hydatidosa
- Partiel mola hydatidosa
- Invasiv eller metastatisk mola

3. Trofoblasttumorer: Neoplastiske læsioner udgået fra trofoblast.

- Choriocarcinom
- Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT)
- Epitelioid Trophoblastic Tumor (ETT)

OBS. Persisterende trofoblastsygdom /persistent trophoblastic disease (PTD) er ikke en patoanatomisk, men alene en klinisk diagnose karakteriseret ved stagnerende eller stigende s-hCG værdier efter molagraviditet.

Makroskopisk undersøgelse

I praksis overvejende relevant for tidlige graviditetsprodukter. Vævet undersøges makroskopisk for tilstedeværelsen af svampet placentarvæv (villi chorii), hinder, navlestreng og føtaldele. Angives om der er makroskopisk synlige blærer/cyster (større end 1 mm). Angives, om der er mistanke om tvillingegraviditet. Ved klinisk, makroskopisk eller histologisk mistanke om mola indstøbes repræsentativt væv i mindst 5 kapsler.

Histologisk undersøgelse

Exaggerated placental site: Et floridt og overdrevent implantationssted med hyperplasi og atypi af den intermediære trofoblast. Tidlige umodne villi som regel til stede. (Ingen klinisk relevans, repræsenterer formentligt normal fysiologisk tilstand).

Placental site nodule: Velafgrænset læsion i endometriet bestående af degenerativt udseende ekstravilløs trofoblast i et hyalint eosinofilt matrix. Der er ingen reel celleatypi og ingen mitoser. Immunfarvning: Ki-67 er meget lav (< 1%). (Ingen klinisk relevans, oftest tilfældigt fund i corpus- eller cervixkrab, repræsenterer residualvæv ofte måneder til år efter graviditet).

Komplet mola hydatidosa/Complete hydatidiform mole (CHM): Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af følgende:

- Tilstedeværelse af hydrope villi ofte med acellulære cisterner (blærer/cyster), evt. synlige makroskopisk.
- Villi chorii er afrundede eller polypøse, ofte "blomkålsagtige". Ingen trofoblastinklusioner.
- Rigelig atypisk trofoblastproliferation, non-polær, fokalt multifokal eller cirkumferentiel (omfatter hele villusperiferien).
- Villusstromaet er myksoidt (blåligt) med karyorrhesis (kernedebris), få kar oftest uden føtale røde blodlegemer.
- Villi er diffust involverede (enten polypøse eller cystiske).
- Ingen føtaldele (undtagen ved tvillingegraviditet med normal tvilling).

Immunfarvning: Ki-67 høj i villusstroma og trofoblast. p57^{KIP2} negativ (eller fokal og svag) i villusstroma og villustrofoblast (Positiv kontrol i intermediære cytotrofoblast).

Partiel mola hydatidosa/Partial hydatidiform mole (PHM): Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af følgende:

- Tilstedeværelse af dysmorfe villi oftest med acellulære cisterner (blærer/cyster), evt. synlige makroskopisk.
- Del af villi chorii er store og uregelmæssige med kløfter, invaginationer og trofoblastinklusioner i stromaet.
- Let fokal eller multifokal trofoblastproliferation evt. med vakuolisering.
- Villi er fokalt involverede, dvs. to villuspopulationer, en hydrop og en fibrøs.
- Kar med føtale røde blodlegemer og evt. føtaldele er tilstede.
- Evt. villi med angiomatoide forandringer.

Immunfarvning: Ki-67 lav i villusstroma og trofoblast. p57^{KIP2} positiv i villusstroma og villustrofoblast som ved hydrop abort.

Invasiv/metastatisk mola:

Invasiv mola: Diagnosticeres oftest efter hysterektomi. Villi med forandringer som mola hydatidosa ses i myometriet og/eller myometriets kar.

Metastatisk mola: Patologisk undersøgelse sjældent. Ekstrauterine molære villi ses i blodkar eller væv oftest vagina eller lunge.

Choriocarcinom (CC): Malign tumor bestående af flager af bifasisk atypisk trofoblast uden villi chorii. Blanding af atypisk syncytiotrofoblast, cytotrofoblast og intermediær trofoblast som enkeltceller eller grupper. Der er oftest blødning (karakteristisk), nekrose og karinvasion. Intet stroma og ingen villi chorii (fraset ved intraplacentært choriocarcinom).

Intraplacentært choriocarcinom: Sjælden. Bifasisk tumorvæv som ovenfor anført findes i placenta udgående fra stemvilli. Tumor er velafgrænset histologisk og der vil være normale omkringliggende villi.

Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT): Monofasisk tumor bestående af intermediær trofoblast og cytotrofoblast, som minder om implantationssted. Medium til store mononukleære eller multinukleære celler med let til moderat celleatypi, tydelige nukleoler, eosinofilt eller lyst cytoplasma, spredte mitoser og intranukleære inklusioner. Tumorcellerne invaderer myometriet og vokser ind i spiralarterier, hvor de inducerer fibrinoid nekrose (som ved normalt implantationssted).

Epithelioid Trophoblastic Tumor (ETT): Monofasisk tumor bestående af intermediære trofoblastceller af chorion lavae type (de frie hinder). Sjælden, nyligt beskrevet. Tumorcellerne er mindre og ikke så atypiske som i PSTT og vokser nodulært med rigelig hyalin matrix.

Immunfarvning

Alle tre trofoblasttumorer CC, PSTT og ETT og andre trofoblastlæsioner er kraftigt positive for Cytokeratin, CD10 og HLA-G. Fokalt positive for hPL og hCG (syncytiotrofoblast).

Ki-67: Høj > 5% i CC, PSTT og ETT.

Differentialdiagnostiske overvejelser

Ad 1) *Hydrop abort versus mola*: Meget vigtig adskillelse. Mola er defineret som abnormt graviditetsprodukt karakteriseret ved hydrope eller dysmorphe villi og abnorm trofoblastproliferation. I praksis er der ofte makroskopisk synlige cystiske villi (mindst 1-2 mm i diameter) tilstede ved mola, men dette er ikke et absolut kriterium.

Ad 2) *CHM versus PHM*: Vigtig, men ikke altafgørende adskillelse, da ploidi og ikke morfologien afgør efterfølgende kontrol af patienten. I tvivlstilfælde bruges p57^{KIP2} immunfarvning (se afsnit om risiko for PTD); i hydrop abort og PHM er villøst stroma og villustrofoblast positiv. I CHM er villøst stroma og villustrofoblast negativ eller kun svagt fokalt positiv. Intermediær trofoblast er positiv kontrol i alle tilfælde. Resultatet bør altid angives. Ved fortsat tvivl bør denne komme til udtryk i det patologiske svar. Der rapporteres mola hydatidosa, uklassificerbar eller formentligt komplet eller partiel.

Hvis der ikke er foretaget ploidi bestemmelse på ufixeret væv kan man overveje FISH-analyse for ploidi, men da resultatet er mere usikkert på fixeret væv, og da der ikke er fuld overensstemmelse mellem den patoanatomiske og den genetiske klassifikation bør resultatet rapporteres særskilt som supplement til den morfologiske diagnose. (Eks.: Morfologisk mola hydatidosa, komplet, diploid ved FISH-analyse, negativ for p57^{KIP2}). "Korrektion af den morfologiske diagnose efter ploidi svar frarådes (se afsnit om genetik og morfologi).

Ad 3) *PHM versus tvillingegraviditet med en normal og en molær placenta*. Ved tvillingegraviditet ses skarp adskillelse makroskopisk eller histologisk mellem områder med normalt væv og områder med molaforandringer i form af enten CMH eller PMH. Ved CMH kan p57^{KIP2} kan tydeliggøre de to forskellige områder.

Ad 4) *Sporadiske genetiske syndromer med forandringer i placenta versus mola.* Ved f.eks. Beckwith-Wiedemann syndrom ses cystiske forandringer (mesenkymal dysplasi), men disse omfatter stemvilli som indeholder muskelholdige føtale stemvilluskar. Ved kromosomforandringer som f.eks. trisomier kan ses villusforandringer mindende om mola, men disse vil ikke være så udtalte og karakteristiske som ved mola.

Ad 5) *Normalt implantationssted og benigne trofoblastlæsioner vs. trofoblasttumor.* Meget vigtig adskillelse, som ved skrab med tilstedeværelse af atypiske trofoblastceller kan være meget vanskelig. Ved benigne læsioner er der ingen mitoser og immunfarvning for Ki-67 er meget lav (<1%). I neoplastiske trofoblasttumorer er Ki-67 høj (> 5-10%). Sammenhold altid med kliniske oplysninger om s-hCG, PTD og tidsinterval fra seneste graviditet. Jo længere tidsinterval, jo større risiko for trofoblasttumor.

Ad 6) *Choriocarcinom (CC) vs. intermediær trofoblasttumor (PSTT og ETT).* Er ekstremt vigtig, da CC responderer godt på kemoterapi, mens PSTT og ETT responderer dårligt. CC er bifasisk, mens PSTT og ETT er monofasiske tumorer. Immunfarvninger er af begrænset hjælp, bedst er grundig undersøgelse af alt væv ved HE for tilstedeværelse af syncytiotrofoblast ved CC.

Ad 7) *PSTT vs. ETT.* Da PSTT og ETT behandles ens, er adskillelsen ikke så afgørende. Rapporteres som intermediær trofoblasttumor.

Ad 8) *Trofoblasttumor vs. karcinom eller sarkom.* Trofoblasttumorer og benigne trofoblastlæsioner er kraftigt positive for Cytokeratin. Lavt differentierede karcinomer udviser typisk langt svagere keratinfarvning end trofoblasttumorer. Trofoblasttumorer er desuden kraftigt positive for CD10 og HLA-G. Muligt positive for inhibin, mel-CAM, hPL og hCG (syncytiotrofoblast). De er negative for eksempelvis p16 (cervixcancer), aktin og vimentin (sarkom) (Wells 2007, Deavers 2008).

Resumé af evidens

Den patoanatomiske diagnose af benigne og maligne trofoblastsygdomme er problematisk og behæftet med væsentlig usikkerhed. (evidens II a)

Ved mola er der ikke fuld overensstemmelse mellem den patoanatomiske og den genetiske klassifikation. (evidens II a)

Kliniske rekommandationer

Ved patologisk rapportering af mola hydatidosa bør den patoanatomiske diagnose, ploidibestemmelse og immunfarvning af p57^{KIP2} angives som indbyrdes uafhængige resultater. (D)

Genetik

Problemstilling

Ca. 60% af molae er diploide, ca. 40% er triploide og få er tetraploide (Niemann 2007). De fleste diploide molae er androgenetiske og homozygote. Den opståelsesmekanisme der oftest foreslås er: En ægcelle uden kerne er befrugtet af én

spermatozo, hvorefter spermatozoens kromosomer er fordoblet (Kajii 1977, Jacobs 1982). Ca. 20% af diploide androgenetiske molae er heterozygote (Sunde 1990, Lawler 1991). Foreslået opståelsesmekanisme: En ægcelle uden kerne befrugtet af to uafhængige spermatozoer (Ohama 1981).

Ca. 5 % af diploide molae har biparentale bidrag til genomet (Niemann 2007). Nogle af disse molae indeholder tilsyneladende et normalt paternelt kromosomsæt og et normalt maternelt kromosomsæt, andre af disse molae indeholder tilsyneladende 2 forskellige cellelinier, den ene er androgenetisk og den anden har biparentalt genom (mosaicisme/kimærisme) (Surti 2006). Nogle kvinder med biparentale diploide molae har en recessiv arvelig disposition til mola, idet de har arvet en mutation i begge alleler¹ af genet *NLRP7* (Murdoch 2006). *NLRP7* er lokaliseret til kromosom nr. 19 (19q13.4). Andre har tilsyneladende en recessiv arvelig disposition der skyldes mutation i et andet, endnu ikke identificeret, gen (Judson 2002, Slim 2005, Zhao 2006).

Triploide molae indeholder ét kromosomsæt nedarvet fra moderen og 2 paternelle kromosomsæt. Den mest sandsynlige mekanisme er befrugtning af en ægcelle med 2 uafhængige spermatozoer (Lawler 1982). Triploide konceptioner med to maternelle kromosomsæt er ikke molae (Zaragoza 2000).

Tetraploide molae indeholder oftest et maternelt kromosomsæt og 3 kromosomsæt nedarvet fra faderen (Surti 1986, Vejerslev 1987, Sunde 1990).

Ploidibestemmelse

Ploidi (antal kromosomsæt) kan bestemmes på flere måder:

- Karyotypering af levende celler
- Flowcytometri på ufixeret væv med eksterne kontrolceller
- Flowcytometri på fixeret væv
- FISH
- DNA-markøranalyse af ufixeret væv
- DNA-markøranalyse af fixeret væv

Der er forskellige begrænsninger ved anvendelse af metoder til estimering af ploidi på fixeret væv. Ved flowcytometri på fixeret væv har man ikke mulighed for at tilsætte sufficente kontrolceller. 86% (26/30) havde samme ploidi ved frisk kontra formalinfixeret, paraffinindstøbt prøve af samme væv (Frierson 1988). Ved FISH på fixeret væv vil en del cellekerner være overskårne. Ved DNA-oprensning fra fixeret væv kan det være svært at opnå DNA af en tilstrækkelig kvalitet.

Resumé af evidens

Der er ikke fuldstændig overensstemmelse mellem ploidibestemmelse med flowcytometri på friskt og fixeret væv. (evidens III)

¹ Allel = "udgave" af et gen. Kvinder har to alleler af alle gener, idet de har arvet et allel af alle gener fra deres mor og en udgave fra deres far. Mænd har to alleler af generne på kromosomerne 1-22, og ét allel af generne på hhv. X- og Y-kromosomet.

Kliniske rekommandationer

Ploidier bestemmes optimalt ved undersøgelse af ufixerede celler, f.eks. ved karyotypering, flowcytometri (med tilsætning af kontrolceller med kendt DNA-indhold), FISH på hele cellekerner eller analyse af polymorfe DNA-markører. Man skal være varsom med at anvende oplysninger om ploidier estimeret på fixeret væv. (C)

Genetik og morfologi

Problemstilling

Molagraviditeter kan klassificeres morfologisk og genetisk. Hvor stor er overensstemmelsen mellem disse to klassifikationer?

De fleste komplette molae er diploide og androgenetiske; partielle molae er oftest triploide.

Tilsvarende er diploide androgenetiske molae oftest komplette og triploide molae oftest partielle (Vassilakos 1976, Vassilakos 1977, Kajii 1977, Wake 1978, Szulman 1978, Niemann 2007). Tetraploide molae er ofte komplette men kan også være partielle (Vassilakos 1977, Jacobs 1982, Sheppard 1982, Vejerslev 1987, Sunde 1990). Diploide biparentale molae er hyppige blandt kvinder med gentagne molae og/eller familiær forekomst af mola. Diploide biparentale mola kan have forskellig morfologi, selv når samme kvinde eller slægtninge har successive molae (Sunde 1993, Helwani 1999, Van den Veyver 2006).

Der er ikke fuldstændig overensstemmelse mellem den morfologiske klassifikation (komplet/partiel) og den genetiske klassifikation (diploidi/triploidi) af molae. Især synes morfologien ved triploid mola at variere, spændende fra komplet mola til hydrop degeneration (Paradinas 1998, Fukunaga 2000, Zaragoza 2000, Niemann 2007). Ikke-repræsentative prøver til patologen kan medføre fejlklassifikation ligesom en blanding af væv fra begge konceptioner i en tvillingegraviditet bestående af en komplet mola og en normal graviditet (Sunde 1990). Årsagen til de fleste tilfælde af "diskrepans" mellem den morfologiske og den genetiske klassifikation af mola er p.t. ikke kendt.

Resumé af evidens

Der er ikke fuld overensstemmelse mellem den histopatologiske og genetiske klassifikation af molae. (evidens II)

Kliniske rekommandationer

Undlad at korrigere den histopatologiske diagnose efter ploidisvar. (B)

Symptomer

Risikofaktorer for mola

Ved ekstremer i maternel alder er der signifikant øget risiko for molagraviditet og især for komplet eller diploid mola (Sebire 2002, Niemann 2007). Risikoen stiger markant for kvinder over 40 år. Der er ikke fundet øget risiko for mola hos rygere, men brug af p-piller i mere end 4 år medfører en let øget risiko (OR=2) for partiel mola (Berkowitz 1995). Ifølge et engelsk case-control studie er risikoen for trofoblastsygdom ikke øget efter fertilitetsbehandling (Bates 2004). Omvendt ses at 50% af tvillingegraviditeter med mola og normalt foster er forudgået af fertilitetsbehandling, og det vides ikke om

dette skyldes stimulationsbehandlingen eller den tilgrundliggende nedsatte fertilitet hos kvinden (Petignat 2002).

Symptomer

Mola

De fire hyppigste gynækologiske symptomer på molagraviditet er vaginal blødning (69%- 89%) uterus større end svarende til gestationslængde (ved komplet mola) (28%-33%) , hyperemesis (14%- 22%) og præeclampsi (1%-3%) (Hancock 2002, Curry 1975, Felemban 1998, Mungan 1996, Berkowitz 1985). Generelt er symptomerne ved partiel mola mildere end ved komplet mola (Hancock 2002, Szulman 1982). Efter at UL af tidlig graviditet er blevet rutine, er der sket et skifte i diagnosticering af molagraviditet idet op mod 27% af de diploide og 40% af de triploide nu findes ved UL og således er asymptomatiske (Soto-Wright 1995, Niemann 2007). De diploide eller komplette molae debuterer gennemsnitligt ca. tre uger før de triploide eller partielle. Udgangs s-hCG er højere ved mola end ved normal graviditet og ved diploid mola signifikant højere end ved triploid mola; og er ved diploid mola hyppigt over 100.000 IU/L (Hancock 2002, Niemann 2007).

Invasiv mola

Debuterer oftest med blødning men kan sjældent vise sig ved respiratoriske symptomer (lungemetastaser) eller neurologiske symptomer (hjernemetastaser).

Choriocarcinom

50% forudgås af mola, 25% af spontan abort og 25% af en normal graviditet. Er udtalt vaskulariseret og kan debutere med voldsom vaginalblødning, tarmlblødning eller blødning fra andre organer (næse, svælg, lunger, hjerne). Patienterne er ofte akut medtagne med metastasering til andre organer.

PSTT

Præsenterer sig hyppigst med uregelmæssig vaginalblødning (80%) eller amenoré. Hos 10% -30% ses symptomer fra metastasering til lunger, pelvis eller lymfeknuder. Er beskrevet kasuistisk hos postmenopausale kvinder adskillige år efter den tilgrundliggende graviditet, som både kan være en mola og en normal graviditet.

Resumé af evidens

For kvinder over 40 er risikoen for mola markant forhøjet. (evidens II)

Udgang s-hCG ved diploid mola er hyppigst over 100.000 IU/L. (evidens III)

Kliniske rekommandationer

Mål altid s-hCG ved uforklarlig vaginalblødning. (B)

Ved tilfældigt fund af høj s-hCG bør patienten udredes for trofoblastsygdom. (B)

Diagnostik

Ultralyd

Det klassiske billede ved UL-scanning af den komplette mola beskrives som "snestorm", hvorved forstås et komplekst ekkomønster med multiple ekkotomme blærer, der fylder hele uterinkaviteten. Ved partiel mola ses cystiske hulrum i placenta, samt i nogle tilfælde et tilgrundegået foster, sjældent et levende foster. Ved en partiel mola vil fosteret fremstå væksthæmmet og evt. malformeret (Jauniaux 1997). Er der derimod et levende foster med biometrier svarende til gestationslængden, bør man mistænke en tvillingegraviditet bestående af en mola og et normalt foster med sin egen normalt udseende placenta.

Den øgede anvendelse af UL-scanning i tidlig graviditet har bevirket, at diagnosen mola i dag stilles tidligere i graviditeten (Soto-Wright 1995, Coukos 1999). Detektionsraten er bedre for komplet mola (79%) end for partiel mola (29%), og bedst efter 14. gestationsuge (Fowler 2006). For ikke at overse en molagraviditet bør evacuatet fra patologiske graviditeter derfor sendes til histopatologisk undersøgelse (Lindholm 1999, Sebire 2001).

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

Farvedoppler-UL-undersøgelse af aa. uterinae kan være anvendelig i differentieringen mellem mola hydatidosa og malign trofoblast sygdom. Det arterielle resistant index er beskrevet signifikant lavere blandt kvinder, der efter evacuatio måtte behandles med kemoterapi. Ved vurdering af recidiv har UL- og MR-scanning kun en sensitivitet på omkring 70 % og en endnu lavere specificitet.

Ved choriocarcinom og placental site trophoblastic tumor (PSTT) ses inhomogene områder i myometriet. Farvedoppler viser hypervaskulære områder i myometriet/endometriet, eller der ses voluminøse kar i parametrierne.

Resumé af evidens

Komplet mola mistænkes oftere end partiel mola ved UL og bedst efter 14. gestationsuge. (evidens III)

Klinisk rekommandation

Evacuatet fra patologiske graviditeter bør sendes til histopatologisk undersøgelse (C).

Kirurgisk behandling

Mola

Mola behandles med ultralydsvejledt evacuatio uteri med sug efterfulgt af stump curettage. Uanset gestationslængde kan en molagraviditet evakueres med et sugekateter nr. 12. Medicinsk evacuatio er kontraindiceret pga. øget risiko for behov for kemoterapi (RR 1,7)(Tidy 2000). Forbehandling med henblik på cervical modning før kirurgisk evacuatio øger ikke risikoen for efterfølgende kemoterapi (Flam 1991). Ved partiel mola med større fosterdele eller i 2. trimester kan behandlingen initieres medicinsk med efterfølgende evacuatio med sug.

Invasiv mola

Behandlingen er primært kemoterapi. Nogle anbefaler hysterektomi som first choice hos patienter, der ikke ønsker at bevare fertiliteten (Schorge 2000, Ilancheran 1998). Hysterektomi må endvidere foretages ved ukontrollabel vaginal- eller intraabdominal blødning og ved lokaliseret kemoresistent sygdom (Pisal 2002).

Adjuverende hysterektomi er vist at mindske totaldosis af kemoterapi for opnåelse af remission (Soper 2003, Suzuka 2001). Lokal resektion, fx. thoracotomi eller craniotomi kan være nødvendig (Bolis 1983, Soper 2003).

Choriocarcinom

Behandlingen er primært kemoterapi. Adjuverende hysterektomi og resektion af metastaser kan være nødvendig (Lurain 1998).

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Er tumor begrænset til uterus foretages hysterektomi (Newlands 1998, Papadopoulos 2002). Ved dissemineret sygdom behandles med flerstoffkemoterapi, men PSTT er mindre følsom for kemoterapi end de øvrige trofoblasttumorer.

Resumé af evidens

Medicinsk evacuatio øger risikoen for efterfølgende kemoterapi. (evidens II)

Kliniske rekommandationer

Mola behandles med kirurgisk evacuatio med sug og stump curettage. (D)

Medicinsk evacuatio bør ikke anvendes. (B)

Invasiv mola og choriocarcinom behandles med kemoterapi. (B)

PTD (Persisterende trofoblast sygdom)

Problemstilling

De sjældnere trofoblastsygdomme samt mellem 10% og 20% af patienter med molagraviditet behandles med kemoterapi for at opnå remission. (Curry 1975, Lurain 1983, Niemann 2007).

PTD omfatter (idet s-hCG måles 1 gang ugentligt):

- Persisterende s-hCG:
 - stigende over to uger
 - fald under 10% over tre uger (plateau)
 - vedvarende mere end 6 mdr. efter evacuatio
- Invasiv mola
- Choriocarcinom
- PSTT + andre sjældne trofoblasttumorer

Risiko for PTD

Problemstilling

Kan vi udpege molapatienter med en øget/mindsket risiko for PTD?

Maternelle faktorer

Patienter ældre end 35/40 år har en øget risiko for PTD (Felemban 1998, Niemann 2007). Nogle studier finder en øget (OR 2.6 til 4.6) risiko for PTD ved gentagen mola, mens andre ikke finder dette (Parazzini 1988, Mungan 1996).

Graviditetsrelaterede faktorer

Hovedparten af studier finder en øget risiko for kemoterapi når initial s-hCG er større end 100.000 IU/l (Felemban 1998, Ayhan 1996). Nogle studier finder at patienter med øget uterusstørrelse har større risiko for PTD (Curry 1975, Parazzini 1988).

Morfologi

Hyppigheden af PTD efter komplet mola er rapporteret til 18-28% (Berkowitz 1996, Wolfberg 2005). Efter partiel mola er hyppigheden 0-10% (Wielsma 2006, Wolfberg 2006). I Danmark er PTD observeret hos 16% (16/118) med komplet mola og hos 5% (7/140) med partiel mola (Niemann 2007).

Ploidi

Risikoen for PTD efter diploid mola er rapporteret til 18-25 % (Lawler 1987, Wake 1987). I Danmark er den opgjort til 28/161 (17%) (Niemann 2007).

I studier, hvor ploidi er bestemt ved flowcytometri på kerner fra formalinfikseret, paraffinindstøbt væv, har man fundet PTD efter 0,5-9 % af DNA-triploide molae (Bagshawe 1990, Fukunaga 2000). I tre prospektive studier, hvor ploidi blev bestemt med sufficente teknikker (karyotypering eller ved flowcytometri på ufikserede væv og med sufficente kontroller), fandtes ingen tilfælde af PTD efter 196 triploide molae (0 %, 95 % ci: 0-1,5 %) (Niemann 2006). Der er dog kasuistiske

meddelelser om choriocarcinom efter sikre triploide molae (Vejjerslev 1991, Seckl 2000).

Risikoen for PTD efter tetraploid mola er ukendt, men da den morfologiske diagnose for disse molae ofte er komplet mola, er det sandsynligt, at risikoen for PTD efter tetraploid mola er lig risikoen efter en komplet mola (Petignat 2003).

Parental oprindelse af genomet

Risikoen for PTD efter diploid androgenetisk mola er ca. 18%. (Lawler 1987, Niemann 2007). Der er beskrevet PTD efter diploid biparental mola (Fisher 2000, Niemann 2007). Det er ukendt om risikoen for PTD efter diploid biparental mola afviger fra den efter diploid androgenetisk mola.

Genet *CDKN1C* er normalt parentalt imprintet², og kun det maternelle allel udtrykkes. Genproduktet af *CDKN1C* (p57^{KIP2}) kan påvises ved immunfarvning. Celler der farves med antistof mod p57^{KIP2} må derfor antages at indeholde (mindst) en maternelt nedarvet udgave af genet *CDKN1C*. De fleste molae, der farves med antistoffet mod p57^{KIP2} vil være triploide. Tetraploide molae må forventes at farves med antistoffet. Alle diploide androgenetiske molae må forventes at udvise fravær af p57^{KIP2}. I nogle biparentale diploide molae er fundet fravær af p57^{KIP2} (formentlig som følge af abnorm imprinting) (Fisher 2002). Værdien af immunfarvning af p57^{KIP2} som prædikator for PTD er ikke evalueret systematisk, men må forventes at være ringere end ploidi.

Resumé af evidens

Patienter over 40 år med molagraaviditet har øget risiko for PTD. (evidens IIa)

Hvis udgangs s-hCG er større end 100.000 IU/L er risikoen for PTD øget. (evidens III)

Ploidi har større vægt som prognostisk faktor for PTD end den morfologiske klassifikation og den parentale oprindelse af genomet. (evidens III)

Risikoen for PTD efter en diploid mola er ca. 20%, mens den efter en triploid mola nærmer sig 0. (evidens IIa)

Klinisk rekommandation

Ploidi bestemt med optimal metode anvendes som prædikator af risiko for PTD. (B)

Kontrol efter kirurgisk behandling af mola

Problemstilling

Omkring 10% af alle molapatienter får PTD, derfor kontrolleres der med s-hCG efter kirurgisk behandling af mola. Kan patienter med forskellige typer mola kontrolleres forskelligt?

Resumé af evidens

² Parentalt imprintede gener er gener hvis udtryk ("brug") er forskelligt for det allel der er nedarvet fra faderen og det allel der er nedarvet fra moderen. For nogle gener udtrykkes kun det allel der er nedarvet fra moderen, for andre gener kun det allel, der er nedarvet fra faderen. Imprinting kan f.eks. bestå i tilstedeværelse hhv. fravær af metylgrupper på bestemte cytosinbaser i eller i nærheden af det pågældende gen.

Hyppigheden af PTD efter diploid mola er 18%, efter triploid mola 0% (95% sikkerhedsinterval: 0-1,5%). (Evidens IIa)

Inddeling af mola efter morfologi (komplet/partiel) sammenlignet med ploidi (diploid/triploid) giver en ringere diskrimination mellem molae med høj risiko og molae med lav risiko for PTD. (Evidens IIa)

Kliniske rekommandationer

Ved diploid mola samt ved mola (komplet og partiel) uden ploidi bestemmelse:
Ugentlig s-hCG måling indtil 3 på hinanden følgende målinger med s-hCG < 2 IU/l. Herefter s-hCG kontrol en gang om måneden i 6 måneder. (B).

Ved triploid mola:

Ugentlig s-hCG måling indtil 3 på hinanden følgende målinger med s-hCG < 2 IU/l. Pt. kan herefter afsluttes. (C)

Ved "divergerende" observationer (f.eks. hvis den histopatologiske diagnose er komplet mola og genetisk undersøgelse indikerer triploidi, eller der foreligger komplet mola og/eller diploidi, samtidigt med at der er positiv immunfarvning for p57^{KIP2}) bør patolog, gynækolog og genetiker konferere. Mulige forklaringer er bl.a. mosaicisme, kimærisme, flerfold graviditet og abnorm imprinting. (D)

Re-evacuatio ved PTD

Ved ikke-sufficient fald i s-hCG efter en molagraviditet kan re-evacuatio overvejes. Målet er at kurere flest mulige uden kemoterapi. Et hollandsk studie fandt at 10% af patienter med PTD (hCG-kriteriet) blev kurerede med re-evacuatio, og at de resterende 90% havde brug for mindre kemoterapi end kontrolgruppen for at opnå remission (van Trommel 2005). Hos 5% af de re-evacuerede var der maternelle komplikationer, hyppigst perforation og infektion. I et engelsk studie (Pezeshki 2004) opnåede 60% med forhøjet hCG remission efter re-evacuatio, 78% af indgrebene blev foretaget på blandet indikation (f.eks. blødning), og studiet omtaler ikke maternelle komplikationer. Størst succesrate for remission ved hCG < 1500 IU/l. Et andet studie advarer mod re-evacuatio grundet lav remissionschance og risiko for patienten (Schlaerth 1990).

Resumé af evidens:

10 % af molapatienter med ikke sufficient fald i s-hCG kan forvente remission på re-evacuatio alene. (evidens III)

Klinisk rekommandation

Re-evacuatio som rutine ved PTD (insufficient fald i hCG) anbefales ikke, men kan overvejes i det enkelte tilfælde. (C)

Tvillingegraviditet med mola og normalt foster

Problemstilling

En tvillingegraviditet bestående af en mola og et normalt foster er yderst sjælden og forekommer i 1:20.000-100.000 graviditeter (Sebire 2002) (evidens IIa). Ved ultralyd

ses en cystisk omdannet placenta adskilt fra et normalt udseende foster med et normalt placentaanlæg (Steller 1994). Omkring 50% af disse graviditeter er forudgået af fertilitetsbehandling (Petignat 2002). Maternelle komplikationer som øget risiko for blødning, præeklampsi og senabort gør at disse graviditeter er en obstetrisk udfordring. (Matsui 2000, Steller 1994). Risikoen for at udvikle PTD er omkring 20% svarende til risikoen efter en singleton diploid mola (Sebire 2002), da molakomponenten i tvillingegraviditeter praktisk talt altid er diploid (Niemann 2008). Risikoen for at udvikle kemoterapikrævende følgesygdom (PTD) stiger ikke med graviditetslængden (Seckl 2004, Sebire 2002). Kasuistiske meddelelser beretter om udvikling af PTD i graviditeter, hvor hCG niveauet var stabilt eller stigende og om spontan regression af mola i graviditeter med faldende hCG niveau i løbet af graviditeten (Matsui 1999, Steigrad 2004).

I det største materiale (n=77, Sebire 2002) fik 40% af de kvinder, der valgte at gennemføre graviditeten, et levedygtigt barn, median gestationslængden var 35 uger. Den gennemsnitlige gestationslængde for 15 tvillingegraviditeter med mola og normalt foster er andet steds opgjort til 34.3 uger (Bruchim 2000).

Resumé af evidens

Incidensen af tvillingegraviditet med mola og normalt foster er 1:20.000 – 100.000 graviditeter. (evidens III)

Risiko for PTD efter tvillingegraviditet med mola og normalt foster er 20%. (evidens III)

Omkring 40% får et levende barn, median gestationslængde 35 uger. (evidens III)

Kliniske rekommandationer

Ved mistanke om tvillingegraviditet med mola og normalt foster bør der foretages genetisk udredning af mola og foster med cvs og amniocentese. Såfremt kvinden/parret er velinformeret om de obstetriske risici samt om risiko for PTD og præterm fødsel og tillige accepterer monitorering med UL og s-hCG, kan graviditeten fortsættes. (C)

Gentagen mola

Problemstilling

Gentagen mola forekommer hos 1-2% af de kvinder som efter én mola graviditet bliver gravide igen, svarende til 20 gange øget risiko i forhold til kvinder uden tidligere mola (Sand 1984, Berkowitz 1994). Den empiriske risiko efter to molae er højere (10-23%). Et studie har vist at kvinder med gentagen molagraviditet hyppigst får molagraviditeter af samme histologiske undertype (komplet/partiel) (Sebire 2003). Efter 2 molagraviditeter kan mellem 42% og 67% forvente en normal graviditet (Berkowitz, 1998, Yapar 1994, Rice 1989, Sand 1984). Chancen for normal graviditet afhænger af molagraviditeternes genetiske konstitution, idet kvinder med biparentale molae menes at have ringe chancer for normal graviditet, da mange af dem menes at have en recessivt arvelig disposition til mola. Diploide biparentale molae er overvejende beskrevet hos kvinder med flere på hinanden følgende molagraviditeter og/eller i familier hvor søstre har haft mola (Vejjerslev 1991, Sunde 1993, Helwani

1999, Fisher 2000, Sensi 2000). Påvisning af en diploid biparental mola må derfor antages at indebære en væsentlig øget risiko for gentagen mola. Hos nogle af disse kvinder skyldes dispositionen at de bærer en mutation i begge alleler³ af genet *NLRP7*. Disse kvinder har høj risiko for mola eller spontan abort i alle deres graviditeter. Kvinder med gentagen mola kan inddeles i to undergrupper (Sebire 2003):

- Patienter med diploid androgen eller triploid mola og "normal" reproduktionsevne
- Patienter med diploid biparental mola og nedsat reproduktionsevne

Resumé af evidens

Hyppigheden af mola blandt kvinder der tidligere har haft én mola og efterfølgende opnår graviditet er 1-2%. (evidens IIa)

Den empiriske risiko for ny molagraviditet efter to molae er 10-23%. (evidens IIa)

Gruppen af kvinder med 2 eller flere molae er heterogen. Nogle har formentlig en lav gentagelsesrisiko, andre har en arvelig disposition der medfører en meget høj gentagelsesrisiko. (evidens III)

Kliniske rekommandationer

Efter én molagraviditet bør kvinden informeres om øget risiko for gentagen mola, men også om 98% chance for en normal graviditet, og Tilbydes tidlig UL i næste graviditet (B).

Kvinder/par der har haft mola bør tilbydes genetisk udredning og rådgivning, hvis (C):

- kvinden har haft mindst 2 molae
- kvinden har haft en mola og mindst 2 spontane aborter
- kvinden har haft en mola og har en søster, der har haft mola eller mindst 2 spontane aborter
- kvinden har haft en mola og hendes forældre er konsanguine
- der forekommer mutation i *NLRP7* hos en af kvindens nære slægtninge

Genetisk udredning og rådgivning

Kvinder/par henvist i henhold til ovenstående tilbydes følgende:

- Anamnese og familieanamnese
- Undersøgelse af ploidi og den parentale oprindelse af genomet i de graviditeter kvinden og evt. afficerede slægtninge har haft.

Følgende kvinder bør tilbydes undersøgelse af *NLRP7*:

- kvinder der har haft mere end én mola
- kvinder der har haft en mola og 2 eller flere spontane aborter
- kvinder der har haft en mola og en familieanamnese der tyder på autosomal recessiv arvelig disposition til mola og/eller spontan abort.
- kvinder der har haft en mola og har konsanguine forældre
- kvinder der har haft en diploid, biparental mola
- kvinder der har en slægtning med mutation i *NLRP7* og som qua deres relation har en øget sandsynlighed for at bære mutation i begge alleler af *NLRP7*

³ Allel = "udgave" af et gen. Kvinder har to alleler af alle gener, idet de har arvet et allel af alle gener i cellekernen fra deres mor og et allel fra deres far. Mænd har to alleler generne på kromosomerne 1-22, og ét allel af generne på hhv. X-kromosomet og Y-kromosomet.

Hvis der påvises mutation i begge alleler af NLRP7 hos kvinden:

Sandsynligheden for at en graviditet hos kvinden vil føre til fødsel af levedygtigt barn er lille. Partnerskift eller donorinsemination ændrer ikke på gentagelsesrisikoen. Prænatal genetisk diagnostik er ikke mulig. Kvindens slægtninge bør tilbydes genetisk rådgivning og prædiktiv gentest i henhold til at dispositionen nedarves autosomal recessivt.

Hvis anamnese og familieanamnese tyder på autosomal recessiv arv, men der påvises ikke mutation i NLRP7 hos kvinden:

Sandsynligheden for at en graviditet hos kvinden vil føre til fødsel af levedygtigt barn bør vurderes ud fra anamnesen. Det er ikke sandsynligt at partnerskift eller donorinsemination vil ændre gentagelsesrisikoen. Prænatal genetisk diagnostik er ikke mulig. Kvindens slægtninge bør tilbydes genetisk rådgivning i henhold til forholdene ved autosomal recessiv arvegang.

Hvis der foreligger biparental diploid mola, uden oplysning om yderligere tilfælde af abort eller mola hos kvinden eller hendes familie, og ingen mutation påvist i NLRP7: De morfologiske observationer på molaen bør revideres. Kan det tænkes at der ikke har foreligget mola?

De genetiske observationer på molaen bør revideres: Kan det tænkes at det drejer sig om mosaicisme/kimærisme, med tilstedeværelse af to forskellige cellelinier?

Hvis diagnosen biparental diploid mola opretholdes, er gentagelsesrisikoen ukendt, men formentlig lavere end for kvinder, hvor der er evidens for autosomal recessiv arv.

Prognose for normal graviditet efter en mola

Frekvensen af levendefødt barn og spontan abort efter/i graviditeter hos kvinder der tidligere har haft mola afviger ikke signifikant fra frekvenserne hos kvinder, der ikke tidligere har haft en mola, uanset om denne var partiel eller komplet og uanset om patienten efterfølgende blev behandlet med kemoterapi (Garner 2002, Sebire 2003, Matsui 2001, Matsui 2002). Der er heller ikke observeret en øget hyppighed af medfødte misdannelser (Garner 2002, Matsui 2001).

Quiescent mole og falsk forhøjet hCG

Problemstilling

Hos få patienter falder s-hCG ikke til umålelige værdier, men persisterer med lave værdier (10-100 IU/l) i måneds- eller årevis efter en afsluttet molagraviditet. Her kan der enten være tale om falsk positive værdier, PTD eller "quiescent mole" (tavs mola) (Khanlian 2003). For at udelukke falsk positive hCG-værdier bør man kontrollere urin-hCG, sende en blodprøve til et laboratorium med et andet hCG-assay, eller lave en fortyndingsrække, der kan udelukke falsk positive hCG-værdier, som skyldes binding af heterofile antistoffer eller LH. I sjældne tilfælde ses også kvinder, der fysiologisk secernerer en lille mængde hCG fra hypofysen, dette vil ophøre på behandling med p-piller (Cole 2004).

Hvis ovenfor anførte fejlkilder kan udelukkes, er den lave s-hCG en realitet, og der er tale om quiescent mole. Her bør man måle hyperglycosoleret hCG (H-hCG), som kun secernerer fra invasivt trofoblastvæv og dermed er en markør for malignitet. Er koncentrationen af H-hCG lav, er trofoblastvævet refraktært for kemoterapi og

patienten bør ikke behandles. Da 10%-15% af kvinder med quiescent mole på et tidspunkt udvikler behandlingskrævende sygdom, bør disse kvinder følges længe (evt. altid), men først behandles når H-hCG stiger som tegn på indvækst (Cole 2006).

Resumé af evidens

H-hCG er en sensitiv markør til at diskriminere quiescent mole fra aktiv malign trofoblastsygdom. (evidens IIa)

Kliniske rekommandationer

Udeluk falsk positiv hCG ved lave, men persisterende s-hCG værdier. (B)

Behandl først "quiescent mole" med kemoterapi ved høj eller stigende H-hCG. (C)

Medicinsk behandling (onkologi)

Problemstilling

Omkring 10 patienter udvikler årligt kemoterapikrævende trofoblastsygdom i Danmark. Cytostatisk behandling bør kurere patienten og bevare fertiliteten uden risiko for sekundær malignitet eller tidlig menopause.

Behandlingsindikationer

- PTD (hCG kriteriet: stigende, plateau, vedvarende pos > 6 mdr.)
- Invasiv mola/metastatisk mola
- Choriocarcinom
- Intermediær trofoblasttumor (PSTT/ETT) (som ikke er tilgængelig for kirurgisk behandling)
- Persisterende kraftig vaginalblødning hos en patient med trofoblastsygdom

Udredning før kemoterapi

I henhold til FIGO kræves rtg. af thorax, UL af abdomen og bækken, s-hCG, GU og objektiv undersøgelse i udredningen af patienterne. CT er ikke et krav, men anbefales, da Lungemetastaser afsløres hos op til 40 % af de røntgen-negative patienter (Mutch 1986). Ultralydsskanning kan anvendes til at diagnosticere sygdom i eller udenfor uterus (Newlands 1997). CNS-metastaser kan detekteres med CT eller MR, men ratio for koncentrationen af hCG i spinalvæske:serum over 1:60 er diagnostisk for CNS-metastasering (Berkowitz 1996). Billeddiagnostik eller måling af spinal-hCG bør udføres, hvis lungemetastaser konstateres (McNeisch 2002) .

Kemoterapi

Mange udenlandske centre anvender på basis af de prognostiske parametre i FIGO's scoringssystem (Kohorn 2007) en inddeling i lav-, og højrisikogrupper (se appendix), hvor kvinder i højrisikogruppen bliver behandlet med intensive kombinationsregimer, men hvor også behandlingen i lavrisikogruppen er mere intensiv end i Danmark. I Danmark behandles faktisk altid primært med Metotrexat (MTX). Sygdommen er her så sjælden, at det er vanskeligt at anvende regimer med EMA-CO eller EMA-EP. Ved at anvende MTX som første behandling opnås godt respons hos patienterne (også ved højrisiko sygdom), og pludselig blødning efter start af intensiv behandling minimeres. Patienten kan bringes igennem den akutte fase og herefter, når/hvis MTX-resistens indtræder behandles mere intensivt.

Trofoblasttumorer er særdeles kemoterapisensitive. Respons hos lavrisikopatienter opnås hos ca. 75%, heraf opnår 75% blivende remission med Actinomycin-D. Højrisikopatienter kan ikke alle forventes helbredt med MTX eller Actinomycin-D alene, men initial behandling med disse præparater kan forsvares, forudsat patienten monitoreres tæt og intensiv behandling startes ved resistens. Med denne politik har der i Danmark ikke været dødsfald pga. mola i de sidste 20 år, og højrisikopatienterne har fra upublicerede data haft en overlevelse, der klart matcher de udenlandske resultater (McNeish 2002).

Metotrexat (MTX)

MTX som enkeltstof anvendes i de fleste tilfælde af lavrisiko PTD, hvor normalisering af hCG ses hos 68-80 % af patienterne.

Actinomycin-D

Actinomycin-D anvendes som behandling af MTX-resistente patienter med lavrisikosygdom. Hos 75 % af patienterne normaliseres hCG med 1.25 mg hver 2. uge (Covens 2006). Ved resistens overfor denne behandling kan dosis øges til 12 µg/kg dagligt i 5 dage, med opnåelse af remission hos 80% (Kohorn).

Andre kemoterapiregimer

EMA-CO

EMA-CO (actinomycin-D, MTX, etoposid alternerende hver uge med oncovin og cyclophosphamid) anvendes til patienter i højrisikogruppen eller til patienter med relaps på MTX og/eller Actinomycin-D. Normalisering af hCG ses hos 98 % af patienterne, men behandlingen er intensiv og toksisk (Bower 1997, McNeish 2000)

EMA-EP

EMA-EP (actinomycin-D, MTX, etoposid alternerende hver uge med etoposid og cisplatin) er en toksisk og ressourcekrævende behandling. Hos patienter med høj risiko sygdom (PSTT, choriocarcinomer refraktære overfor EMA-CO) har EMA-EP vist respons hos 100 % og blivende remission hos 75 % (Newlands 2000).

Akutte bivirkninger af kemoterapi

MTX med folinsyre rescue har sædvanligvis ikke svære bivirkninger, men nyrefunktionen skal kontrolleres, da MTX udskilles renalt og kan forårsage ukontrollabel toksicitet ved nyreinsufficiens. Hepatocellulær toksicitet ses ved behandlingsregimer uden folinsyre.

Actinomycin-D giver oftere end MTX anledning til hårtab, kvalme og opkastning, myelosuppression samt stomatitis (Covens 2006).

Kombinationsregimer som EMA-CO og især EMA-EP er væsentligt mere toksiske med grad 3 og 4 toksicitet hos op til 50 % (Newlands 2000).

Senfølger til kemoterapi

MTX som enkeltstof giver ikke øget risiko for sekundær malignitet mens kombinationsbehandling øger risikoen for sekundær malignitet med en faktor 1,5 og for akut myeloid leukæmi og cancer mammae med hhv. en faktor 16 og 6 (Rustin 1996).

Menopause induceres 2 år tidligere efter brug af kombinationskemoterapi end efter MTX alene (Bower 1998).

Medicinsk behandling af sjældnere trofoblastsygdomme

Choriocarcinom

Patienter med choriocarcinom bliver kun sjældent kureret med MTX alene, og den primære behandling består i PE(B). For at undgå blødningskomplikationer hos disse patienter kan der initialt behandles med MTX eventuelt i kombination med Actinomycin-D. Patienterne udvikler imidlertid næsten altid resistens overfor dette og man fortsætter så med PE(B).

Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

PSTT metastaserer senere end choriocarcinom men tumorudbredningen i uterus kan være ekstensiv. S-hCG er normalt kun let forhøjet, mens serum humant Placentart Lactogen Hormon (s-hPL) sædvanligvis er forhøjet. Tumor er mindre følsom for kemoterapi end andre trofoblastsygdomme, og hvis det er muligt, bør kirurgi være første behandling (Finkler 1991).

Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

Denne tumortype er først for nyligt beskrevet i litteraturen. Forløbet er ofte benigt, men 25 % af patienterne kan få metastaser og 10 % kan dø af sygdommen. Resultaterne af cytostatisk behandling er yderst sparsomt beskrevet, men som for PSTT, synes følsomheden for kemoterapi at være ringe, hvorfor lokal behandling (hysterektomi, resektion af lungemetastaser) bør foretrækkes (Shih 1998).

Komplikationer

Trofoblasttumorer er meget vaskulariserede, hvilket kan give anledning til blødning efter biopsi eller start af kemoterapi (Berkowitz 1996), ligesom massive lungeembolier af nekrotisk tumorvæv er set efter behandlingsstart. Biopsi af eventuelle metastaser er unødvendig for diagnosen og bør undlades. Lungemetastaser kan forårsage dyspnø, hoste, hæmoptyser og pulmonal hypertension (ca. 2 %) (Berkowitz 1981). I sjældne tilfælde kan intubering eller ekstrakorporal ventilation være nødvendig. Prognosen er da særdeles ringe, men kurativ behandling bør ikke undlades. hCG-molekylet kan krydsreagere med TSH og forårsage thyreotoksikose (ca. 7 %), som bedres, når patienten behandles for sin maligne sygdom (Berkowitz 1981).

Monitorering af behandlingseffekt

Effekten monitoreres med regelmæssig måling af hCG i serum og, ved CNS sygdom, i spinalvæsken. S-hCG niveauet er proportionalt med mængden af aktiv trofoblast, og regelmæssig billeddiagnostik er normalt unødvendig.

S-hPL bruges sammen med s-hCG til at monitorere behandlingseffekten på PSTT.

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 GY (Schechter 1998). Ulempen er midlertidigt hårtab og myelosuppression. Intrathekal Metotrexat eller høje i.v. doser har samme effekt som strålebehandling og anbefales (Rustin 1989).

Behandling af restsygdom hos patienter med normaliseret hCG

Patienter med restinfiltrater i lungerne efter normalisering af hCG kan observeres uden yderligere behandling med samme overlevelse som for patienter uden restinfiltrater. Det drejer sig således formentligt om avitalt tumorvæv (Powles 2006, Yang 2006).

Kontrol efter medicinsk behandling

Efter afslutning af cytostatisk behandling for trofoblasttumor, bør patienten kontrolleres i ét år med s-hCG (en gang om måneden de første 3 måneder, derpå hver 3. måned). Patienterne frarådes graviditet i kontrolperioden. Gynækologisk undersøgelse og billeddiagnostik er unødvendig. Ved eventuelle fremtidige graviditeter bør s-hCG måles 8 uger efter graviditeten er afsluttet.

Resumé af evidens

50 % af patienter med PTD kureres med MTX alene. (evidens II)

Hos 75 % af patienter med MTX-resistens normaliseres hCG med Actinomycin-D behandling. (evidens II)

Actinomycin-D giver oftere end MTX anledning til hårtab, kvalme og opkastning, myelosuppression samt stomatitis. (evidens II)

Menopause induceres 2 år tidligere efter brug af kombinationskemoterapi end efter MTX alene. (evidensgrad II)

Kombinationsregimer (EMA-CO og især EMA-EP) medfører grad 3 og 4 toksicitet hos op til 50 %. (evidensgrad II)

Kliniske rekommandationer

Første valgs behandling er MTX, eventuelt suppleret med Actinomycin-D ved stor tumorbyrde, høj s-hCG samt ved MTX-resistens. (B)

REGIMER:

MTX 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.

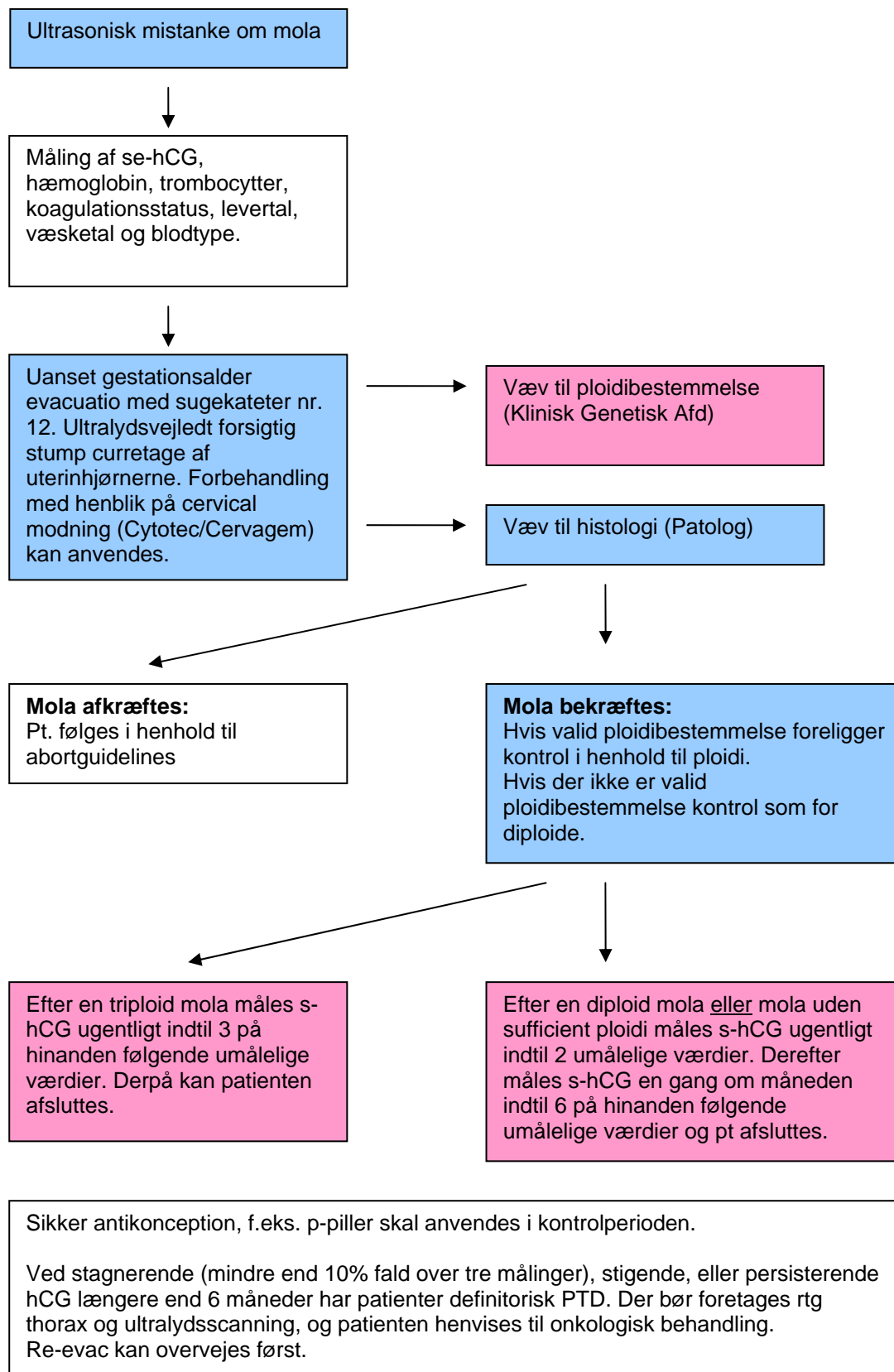
Et mere intensivt regime er i.v. MTX 250 mg/m² ugentligt. Hver infusion af MTX følges af tabl. Natriumbicarbonat 0.5 g x 4, dag 1-4 og tabl. Leukovorin 15 mg med start 24 timer efter MTX, derefter hver 6. time i alt x 8.

Ved kinetisk resistens overfor MTX, hvor s-hCG falder efter hver serie, men stiger eller stagnerer før næste serie, tillægges Actinomycin-D. (B)

Ved MTX-resistens behandles med Actinomycin-D alene 0.5 mg dagligt i 5 dage hver 4. uge og ved resistens overfor dette anvendes en kombination af Cisplatin, Etoposid og eventuelt Bleomycin (PE(B)). (B)

APPENDIX

Flowchart til behandling af mola hydatidosa i gynækologisk regi



FIGO 2002 stadier

Stadie 1: Trofoblastttumor begrænset til uterus

Stadie 2: Trofoblastttumor involverende adnexae eller vagina

Stadie 3: Trofoblastttumor metastaserende til lunger med/uden genital involvering

Stadie 4: Alle andre metastasesteder (hyppigst lever og hjerne)

Risikogrupper - FIGO scoringssystem 2002

	FIGO risiko score			
	0	1	2	4
Alder (år)	<40	>40		
Graviditetstype	Mola	Abort	Normal grav	
Mdr siden index graviditet	<4	4-6	7-12	>12
hCG før behandling	$<10^3$	10^3-10^4	10^4-10^5	$>10^5$
Største tumor (cm)		3-4	> 5	
Sted for metastaser	Lunge	Milt, nyrer	GI-kanal	Liver, hjerne
Antal af metastaser		1-4	5-8	>8
Tidligere kemoterapi			Enkelt stof	Flerstof

Score for de forskellige variable adderes. Højrisiko neoplasi defineres som en score på 7 og større, i hvilke tilfælde patienten skal behandles med flerstofskemoterapi.

I Danmark anvendes FIGO's stadieinddeling og scoringssystem ikke. Det anbefales at dog at stadieinddele og beregne score for patienterne alligevel for at kunne sammenligne behandlingsresultater med udlandet.

Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD)

I maj 2008 blev det vedtaget i forretningsudvalget i DGC at trofoblastsygdomme skal registreres i DGCD. En arbejdsgruppe under DGC arbejder med at få dette implementeret.

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.

Litteratur

Abrão RA, de Andrade JM, Tiezzi DG, Marana HR, Candido dos Reis FJ, Clagnan WS. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 2008 Jan; 108(1): 149-53.

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: 1074-6.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Jones MA, Marean AR, Bernstein MR. Methotrexate with citrovorum factor rescue: reduced chemotherapy toxicity in the management of gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1980;45(3):423-6.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue as Primary Therapy for Gestational Trophoblastic Disease. *Cancer* 1982;50:2024-7.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:677-81.

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Methotrexate infusion and folinic acid in the primary therapy of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 1990;36(1):56-9.

Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992. *J Reprod Med* 1994;39:228-32.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740-8.

Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43(1):81-6.

Bifulco C, Johnson C, Hao L, Kermalli H, Bell S, Hui P: Genotypic analysis of hydatidiform mole: An accurate and Practical method of Diagnosis. *Am J Surg pathol* 2008;32:445-451.

Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636-43.

Bower M, Rustin GJ, Newlands ES, Holden L, Short D, Foskett M, Bagshawe KD. Chemotherapy for gestational trophoblastic tumours hastens menopause by 3 years. *Eur J Cancer* 1998;34:1204-7.

Bruchim I, Kidron D, Amiel A, Altaras M, Fejgin MD. Complete hydatidiform mole and a coexistent viable fetus: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2000;77:197-202.

Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004;49:423-32.

Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosolated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;102:151-9.

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.

Covens A, Filiaci VL, Burger RA, Osborne R, Chen MD. Phase II Trial of Pulse Dactinomycin as Salvage Therapy for Failed Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2006;107:1280-6.

Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45:1-8.

Deavers MG, Kalhor N, Silva E: Diagnostic problems with trophoblastic lesions. Arch pathol Lab Med 2008;132:168-174.

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;43:11-3.

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;15:594-8.

Fisher RA, Hodges MD, Rees HC, Sebire NJ, Seckl MJ, Newlands ES, et al. The maternally transcribed gene p57(KIP2) (CDNK1C) is abnormally expressed in both androgenetic and biparental complete hydatidiform moles. Hum Mol Genet 2002;11:3267-72.

Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:56-60.

Frierson HF. Flow Cytometric analysis of ploidy in solid neoplasms: Comparison of fresh tissues with formalin-fixed paraffin-embedded specimens. Hum Pathol 1988;19:290-4.

Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. Virchows Arch. 2000;437(2):180-4.

Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med 2002;47:380-6.

Gerson R, Serrano A, Del Carmen Bello M, Lazaro M, et al. Response of choriocarcinoma to paclitaxel. Case report and review of resistance. Eur J Gynaecol Oncol 1997;18(2):108-10.

Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. J Reprod Med 2002;47:347-54.

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;105:112-5.

Homesley HD, Blessing J, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990;39(3):305-8.

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(4):258-66.

Jauniaux E, Nicolaidis KH. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:17-21.

Jones WB, Schneider J, Shapiro F, Lewis J. Treatment of Resistant Gestational Choriocarcinoma with Taxol: A Report of Two Cases. Gynecol Oncol 1996;61:126-30.

Joshua AM, Carter JR, Beale P. The use of taxanes in choriocarcinoma; a case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2004;94:581-3.

Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron DT. A global disorder of imprinting in the human female germ line. Nature 2002;416(6880):539-42.

Khanlian SA, Smidth HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1254-9.

Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977;268(5621):633-4.

Kohorn EI, Chir M. Is Lack of Response to Single-Agent Chemotherapy in Gestational Trophoblastic Disease Associated with Dose Scheduling or Chemotherapy Resistance? *Gynecol Oncol* 2002;85:36-9.

Kohorn EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1124-30.

Lawler SD, Fisher RA, Pickthall VJ, Povey S, Evans MW. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982;5:309-20.

Lawler SD, Fisher RA. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. *Placenta* 1987;8:77-88.

Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1270-7.

Lurain JR. Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Disease. *J Reprod Med* 1998;43:44-52.

Matsui H, Iitsuka Y, Ishii J, Osada H, Seki K, Sekiya S. Androgenetic complete mole coexistent with a twin live fetus. *Gynecol Oncol* 1999;74:217-21.

Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Seki K, Sekiya S. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. *Hum Reprod* 2001;16:1274-7.

Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Hum Reprod* 2002;17:469-72.

McNally OM, Tran M, Fortune D, Quinn MA. Successful treatment of mother and baby with metastatic choriocarcinoma. *Int J Gynaecol Cancer* 2002;12(4):394-8.

McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, Newlands ES. Low-Risk Persistent Gestational Trophoblastic Disease: Outcome After Initial Treatment With Low-Dose Methotrexate and Folinic Acid From 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20:1838-44.

Mungan T, Kuscu E, Dabakoglu T, Senoz S, Ugur M, Cobanoglu O. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:233-36.

Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 2006;38(3):300-2.

Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and Cisplatin/Etoposide, Methotrexate, and Actinomycin D (EMA) chemotherapy for Patients With High-Risk Gestational Trophoblastic Tumors Refractory to EMA/Cyclophosphamide and Vincristine Chemotherapy and Patients Presenting With Metastatic Placental Site Trophoblastic Tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854-9.

- Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, Sunde L. Predictors of low risk of persistent trophoblastic disease in molar pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;107:1006-11.
- Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol* 2007 Feb;104:411-5.
- Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, Sunde L. Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG* 2007;114:1273-7.
- Niemann I, Sunde L, Petersen LK. Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;199:45.
- Niemann I, Bolund L, Sunde L. Twin pregnancies with hydatidiform mole and normal co-fetus may originate from one oocyte. *Human Reproduction*. Accepted for publication April 2008.
- Ohama K, Okamoto E, Nomura K, Fujiwara A, Fukuda Y. Genetic studies of hydatidiform mole with 46,XY karyotype (author's transl). *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1981;33:1664-8.
- 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:S57-64.
- Petignat P, Vassilakos P, Campana A. Are fertility drugs a risk factor for persistent trophoblastic tumour? *Hum Reprod* 2002;17:1610-15.
- Petignat P, Billieux MH, Blouin JL, Dahoun S, Vassilakos P. Is genetic analysis useful in the routine management of hydatidiform mole? *Hum Reprod* 2003;18:243-9.
- Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J, Coleman RE. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:423-9.
- Powles T, Savage P, Short D, Young A, Pappin C, Seckl MJ. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *British Journal of Cancer* 2006;94:51-4.
- Qian J, Deveault C, Bagga R, Xie X, Slim R. Women heterozygous for NALP7/NLRP7 mutations are at risk for reproductive wastage: report of two novel mutations. *Hum Mutat* 2007;28:741.
- Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;74:217-9.
- Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:2769-73.
- Sand PK, Lurain JR, Brewer J. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1984;63:140-4.
- Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1465-70.
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG* 2002;109:99-102.

- Sebire NJ, Foscett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002; 359: 2165-6.
- Sebire NJ, Fisher RA, Rees H,. Histopathological diagnosis of partial and complete mole in the first trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 6: 66-77.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foscett 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: 22-6.
- Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foscett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000; 356: 36-9.
- Seckl MJ, Dhillon T, Dancey G, Foscett M, Paradinas FJ, Rees HC et al. Increased gestational age at evacuation of a complete hydatidiform mole: does it correlate with increased risk of requiring chemotherapy? *J Reprod Med* 2004; 49: 527-30.
- 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: 641-4.
- Sheppard DM, Fisher RA, Lawler SD, Povey S. Tetraploid conceptus with three paternal contributions *Hum Genet* 1982; 62: 371.
- Shih I-M, 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.
- Shih LM: Gestational trophoblastic neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007; 8: 642-50.
- Slim R, Fallahian M, Riviere JB, Zali MR. Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles. *Placenta* 2005; 26: 5-9.
- Steigrad SJ, Robertson G, Kaye AL. Serial hCG and ultrasound measurements for predicting malignant potential in multiple pregnancies associated with complete hydatidiform mole: a report of 2 cases. *J Reprod Med* 2004; 49: 554-58.
- Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, Lage JM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Clinical features of multiple conception with partial or complete molar pregnancy and coexisting fetuses. *J Reprod Med* 1994; 39: 147-54.
- Sunde L. Genetic analyses in hydatidiform mole with conceptual and practical implications. 1990.
- 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.
- 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,XXXXY karyotype. *Hum Genet* 1986; 72: 15-21.
- Surti U, Hoffner L, Kolthoff M, Dunn J, Hunt J, Sniezek L, et al. Persistent gestational trophoblastic disease after an androgenetic/biparental fetal chimera: a case report and review. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(4): 366-72.

Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(6):665-71.

Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1982;59:597-602.

Szulman A Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9.

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.

van den Veyver IB, Al-Hussaini TK. Biparental hydatidiform moles: a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring. *Hum Reprod Update* 2006;12:233-242.

van der Smagt JJ, Scheenjes E, Kremer JA, Hennekam FA, Fisher RA. Heterogeneity in the origin of recurrent complete hydatidiform moles: not all women with multiple molar pregnancies have biparental moles. *BJOG* 2006;113(6):725-8.

van Trommel NE, Massurger LF, Verheijen RH, Sweep FC, Thomas CM. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99:6-13.

Vassilakos P, Kajii T. Letter: Hydatidiform mole: two entities. *Lancet* 1976;1(7953):259.

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(2):167-70.

Vejerslev LO, Dissing J, Hansen HE, Poulsen H. Hydatidiform mole: genetic origin in polyploid conceptuses. *Hum Genet* 1987;76:11-9.

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;157:180-4.

Vejerslev LO, Larsen G, Jacobsen M. Partial hydatidiform mole with subsequent trophoblastic tumor; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40(1):73-7.

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.

Wake N, Takagi N, Sasaki M. Androgenesis as a cause of hydatidiform mole. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(1):51-7.

Wake N, Fujino T, Hoshi S, Shinkai N, Sakai K, Kato H, et al. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987;8:319-326.

Wells M: The pathology of gestational trophoblastic: recent advances. *Pathology* 2007;39:88-96.

Wielsma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy. *Aust N.Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:119-123.

Winquist E, Carey M. Activity of docetaxel in chemoresistant gestational choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79:523-4.

Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548-52.

Wolfberg AJ, Growdon WB, Feltmate CM, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME et al. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:393-6.

Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* 2006;103:479-82.

Yapar EG, Ayhan A, Ergeneli MH. Pregnancy outcome after hydatidiform mole, initial and recurrent. *J Reprod Med* 1994;39:297-9.

Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 2000;66:1807-20.

Zhao J, Moss J, Sebire NJ, Cui QC, Seckl MJ, Xiang Y, et al. Analysis of the chromosomal region 19q13.4 in two Chinese families with recurrent hydatidiform mole. *Hum Reprod* 2006;21:536-41.