

# Trofoblastsygdomme

Kliniske retningslinjer for diagnostik, behandling, kontrol og rådgivning

---

Medlemmer af arbejdsgruppen

## **Dansk selskab for obstetrik og gynækologi (DSOG)**

Isa Niemann (formand)

Ligita Frøding

Lars O. Vejerslev

Jan Blaakær

## **Dansk patologiselskab (DPAS)**

Lisa Leth Maroun

Estrid Stæhr Hansen

Anni Grove

Helle Lund

## **Dansk selskab for medicinsk genetik (DSMG)**

Lone Sunde

## **Dansk selskab for klinisk onkologi (DSKO)**

Hanne Havsteen

## Indholdsfortegnelse

Introduktion .....	3
<i>Definition</i> .....	3
<i>Afgrænsning af emnet</i> .....	3
<i>Baggrund</i> .....	4
<i>DGCD</i> .....	4
Forkortelser .....	4
Kliniske rekommandationer (resumé) .....	4
<b>Epidemiologi og klinik</b> .....	<b>6</b>
Mola Hydatidosa .....	6
<i>Risikofaktorer</i> .....	6
<i>Symptomer</i> .....	6
<i>Diagnostik</i> .....	6
<i>Kirurgisk behandling</i> .....	7
<i>Kontrol efter kirurgisk behandling af mola</i> .....	7
<i>Kontrol efter fremtidige graviditeter</i> .....	8
PTD (Persisterende trofoblast sygdom) .....	8
<i>Invasiv mola</i> .....	8
<i>Symptomer på PTD</i> .....	8
<i>Risikofaktorer for PTD</i> .....	9
<i>Re-evacuatio ved mistanke om PTD</i> .....	9
Tvillingegraviditet med mola og normalt foster .....	10
Gentagen mola .....	10
Quiescent mole og falsk forhøjet hCG .....	10
Non-mola trofoblastsygdomme .....	11
<i>Choriocarcinom (CC)</i> .....	11
<i>Placental site trophoblastic tumor (PSTT)</i> .....	11
<i>Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)</i> .....	12
<i>Kontrol og staging</i> .....	12
<b>Patologisk anatomi</b> .....	<b>12</b>
Patologisk definition og inddeling .....	12
<i>Makroskopisk undersøgelse</i> .....	13
<i>Histologisk undersøgelse</i> .....	13
<i>Immunhistokemi</i> .....	15
<i>Differentialdiagnostiske overvejelser</i> .....	15
<b>Genetik</b> .....	<b>17</b>
Mola Hydatidosa .....	17
<i>Diploid mola</i> .....	17
<i>Triploid mola</i> .....	17
<i>Tetraploid mola</i> .....	18
<i>Gestationel trofoblast neoplasi (GTN)</i> .....	18
Genetiske analyser .....	18
<i>Undersøgelse af ploidi</i> .....	18
<i>Undersøgelse af den parentale oprindelsen af genomet</i> .....	18
<i>Undersøgelse af hvilken graviditet der har givet ophav til GTN, og undersøgelse for GTN vs. non-gestationel trofoblastsygdom</i> .....	18
Genetik kontra andre analyser .....	19
<i>Genetik og morfologi</i> .....	19
<i>Genetik og immunhistokemiske farvning for p57KIP2</i> .....	19

Genetisk udredning og rådgivning.....	20
<b>Onkologisk behandling .....</b>	<b>20</b>
Behandlingsindikationer.....	21
Udredning før kemoterapi.....	21
Kemoterapi.....	21
<i>Kemoterapiregimer.....</i>	<i>21</i>
<i>Andre kemoterapiregimer .....</i>	<i>22</i>
<i>Akutte bivirkninger af kemoterapi.....</i>	<i>22</i>
<i>Senfølger til kemoterapi .....</i>	<i>22</i>
<i>Medicinsk behandling af sjældne trofoblastsygdomme .....</i>	<i>22</i>
<i>Komplikationer .....</i>	<i>23</i>
<i>Monitorering af behandlingseffekt .....</i>	<i>23</i>
<i>Kontrol efter medicinsk behandling .....</i>	<i>23</i>
<i>Behandling af restsygdom hos patienter med normaliseret hCG .....</i>	<i>23</i>
<i>Radioterapi af CNS-sygdom .....</i>	<i>23</i>
<b>Appendix.....</b>	<b>23</b>
Evidens.....	23
Flowchart til behandling af mola hydatidosa i gynækologisk regi.....	26
FIGO 2002 stadiendeling .....	26
Risikogrupper - FIGO scoringssystem 2002 .....	27
Kodning: Patologi .....	27
Tabel 1. Immunhistokemiske karakteristika af gestationelle trofoblastsygdomme .....	28
<b>Litteratur .....</b>	<b>29</b>

## Introduktion

I 2009 udkom en guideline om trofoblastsygdomme vedtaget på Hindsgavl-mødet efteråret 2008 i DSOG-regi. Samme år (2009) blev der nedsat en arbejdsgruppe under DGCD med henblik på at implementere registreringen af gestationelle trofoblastsygdomme i DGCD-databasen.

Denne 2014-revision af de kliniske retningslinjer erstatter DSOG-guidelinen fra 2009. De kliniske retningslinjer vil løbende blive revideret; næste revision forventes at foreligge i 2017.

## Definition

Gestationelle trofoblastsygdomme er den samlede betegnelse for et spektrum af sygdomme fra abnormt prolifererende trofoblast ved mola hydatidosa til neoplastiske trofoblastsygdomme.

## Afgrænsning af emnet

Disse kliniske retningslinjer omhandler udredning, diagnosticering, differentialdiagnostiske overvejelser, behandling, kontrol og rådgivning ved gestationelle trofoblastsygdomme.

## Baggrund

Trofoblastsygdommene omfatter mola hydatidosa og non-mola trofoblastsygdomme, hvoraf sidstnævnte kan inddeles i neoplastiske og non-neoplastiske tilstande (jf. WHO, Shih 2007).

Mola hydatidosa inddeles morfologisk i komplet og partiel mola hydatidosa. Begge kan udvikles til invasiv mola eller persisterende trofoblastsygdom (PTD). Dette sker dog langt hyppigst for komplet mola.

Non-mola læsioner udgået fra placenta omfatter mesenchymal placental dysplasia (MPD), placental site nodule (PSN) og exaggerated placental site, som er non-neoplastiske. Neoplastiske sygdomme udgået fra placenta omfatter choriocarcinom (CC), placental site trophoblastic tumor (PSTT) og epithelioid trophoblastic tumor (ETT).

Klinisk skelnes mellem hvilke læsioner der kræver behandling i form af kemoterapi eller kirurgi, og hvilke der blot kontrolleres efter primær evacuatio.

Den langt hyppigst forekommende trofoblastsygdom er mola hydatidosa. Mola hydatidosa er en histopatologisk diagnose, der stilles på placentavæv med forekomst af ødematøse, abnorme villi samt trofoblasthyperplasi. Histologisk klassificeres mola hydatidosa som partiel eller komplet. Mola hydatidosa har en unik genetisk konstitution, idet en mola, hvad enten den er diploid eller triploid, oftest 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 (Seckl 2010, Lurain 2010); i Danmark svarer dette til ca. 80 - 100 tilfælde årligt.

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

Hyppigheden af choriocarcinom er 1 pr. 20-40.000 graviditeter, mens PSTT/ETT er endnu sjældnere og udgør ca. 0.2 % af det samlede antal tilfælde af trofoblastsygdomme (Seckl 2010). Halvdelen af disse tilstande opstår efter en normal graviditet.

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

## DGCD

Patienter med gestationelle trofoblastsygdomme, både benigne og maligne, skal indberettes til Dansk Gynækologisk Cancer Database. Der findes en selvstændig indtastningsflade hertil. Indtastning i databasen begyndte 01.04.2012 med tilbagevirkende kraft fra 01.01.2012.

## Forkortelser

PSTT	Placental site trophoblastic tumor
ETT	Epithelioid trophoblastic tumor
CC	Choriocarcinom
PSN	Placental site nodule
PMD	Placental mesenchymal dysplasia
hCG	humant Chorion Gonadotropin
PTD	Persistent trophoblastic disease/persisterende trofoblastsygdom
MTX	Methotrexat
Act-D	Actinomycin D

## Kliniske rekommandationer (resumé)

- Mola behandles med kirurgisk evacuatio med sug og stump curette (D).
- Medicinsk evacuatio bør ikke anvendes (C).

- Ved klinisk mistanke om mola sendes repræsentative dele af evacuatet fikseret til histopatologisk undersøgelse og ufikseret til genetisk undersøgelse (D).
- Der måles s-hCG ved mistanke om mola. Ved tidspunktet for evacuatio måles initial hCG (A).
- Efter en triploid mola måles s-hCG ugentligt indtil 2 på hinanden følgende umålelige værdier. Derpå kan patienten afsluttes (C).
- Efter en diploid mola eller mola uden valid ploidibestemmelse måles s-hCG ugentligt til værdien er umålelig (<1 eller <2). Hvis s-hCG er umålelig inden 56 dage efter evacuatio kan patienten afsluttes efter yderligere 4 månedlige målinger. Er hCG først normaliseret efter 56 dage følges patienten med månedlig s-hCG i 6 måneder.
- Sikker antikonception bør anvendes i kontrolperioden (A).
- Ved stagnerende hCG (mindre end 10 % fald over tre målinger), stigende hCG, eller hCG påviseligt længere end 6 måneder har patienten definatorisk persisterende trofoblastsygdom (PTD). Der bør foretages rgt. af thorax og gynækologisk ultralydsscanning. Patienten henvises til onkologisk behandling (A).
- Re-evacuatio som behandling af PTD kan ikke generelt anbefales idet remissionsraten herpå er lav og der er risiko for perforation af uterus (C).
- I alle følgende graviditeter tilbydes kvinden tidlig UL, f.eks. i graviditetsuge 8 (D).
- 8 uger efter afslutningen på alle fremtidige graviditeter måles s-hCG (D).
- Ved PTD og invasiv mola er den primære behandling Metotrexat, enten peroralt hver 3. uge, eller i.v. hver uge (B).
- Ved MTX-resistent PTD tillægges (eller estattes med) i.v. Actinomycin-D (B).
- 3. linie kemoterapi er BEP eller EP, alternativt EMA-CO (B).
- Choriocarcinom behandles primært med kemoterapi. Hysterektomi/resektion af lungemetastaser er mulige behandlinger (A).
- Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT) og Epithelioid Trophoblastic Tumor (ETT) behandles primært med hysterektomi. Ved dissemineret sygdom behandles også med kemoterapi (A).
- Riskoen for recidiv efter trofoblastsygdom behandlet med kemoterapi er ca. 3 %. De fleste recidiver ses inden for 12 måneder, hvorfor kontrol af hCG anbefales i 1 år, de første 3 måneder 1-2 gange om måneden, derpå hver 2-3 måned.
- Patienter med PSTT og ETT følges livslangt med måling af hCG (C).
- Ved genetisk verificeret tvillingegraviditet med mola og levende foster kan graviditeten fortsættes med kontrol af s-hCG og UL under hensyntagen til eventuelle obstetriske komplikationer (C).
- Ved gentagen mola og/eller familiært optrædende mola bør der henvises til genetisk udredning og rådgivning (C).
- Kvinder med arvelig disposition til mola pga. mutation i *NLRP7* bør orienteres om muligheden for at opnå graviditet vha ægdonation (C).

### Mola Hydatidosa

Mola hydatidosa angives at forekomme med en hyppighed på ca. 1 pr. 1.000 graviditeter i den vestlige verden. I Danmark blev der i perioden 1999-2010 diagnosticeret 130-140 tilfælde årligt, hvilket er lidt højere end forventet (Helle Lund, in prep.). Den sande fordeling af komplet og partiel mola er ikke kendt; nogle har angivet at komplette molae var væsentligt hyppigere end partielle (Olsen 1999); andre har angivet det modsatte (Seckl 2010). I nutiden synes de to typer at være nogenlunde lige hyppige i Danmark (Helle Lund, in prep.).

### Risikofaktorer

De to vigtigste risikofaktorer for molagraviditet er patientens alder og tilfælde af tidligere molagraviditet (Lurain 2010). Ved ekstremer i maternel alder er der signifikant øget risiko for molagraviditet og især for komplet/diploid mola (Sebire 2002, Niemann 2007). Risikoen stiger markant for kvinder over 40 år, hvor risikoen for komplet mola er 7,5 gange større, end den er for kvinder mellem 21 og 35 år (Lurain 2010). Tidligere tilfælde af spontan abort ses også hyppigere hos kvinder med molagraviditet (Parazzini 1991). Ifølge et engelsk case-controlstudie 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. Det vides ikke om dette skyldes stimulationsbehandlingen eller en tilgrundliggende nedsat fertilitet hos kvinden (Petignat 2002). Efter én molagraviditet øges risikoen for en ny molagraviditet til 1-2 %, og efter to molagraviditeter er risikoen for en tredje 15-20 % (Sebire 2003). Molagraviditeter er hyppigere forekommende i asiatiske lande, og her menes kosten at have en indflydelse (Seckl 2010).

### Symptomer

De fire hyppigste gynækologiske symptomer på molagraviditet er vaginalblødning (69 %-89 %), uterus større end svarende til gestationsalder (ved komplet mola) (28 %-33 %), hyperemesis (8 %-22 %) og præeclampsi eller hypertension (1 %-3 %) (Hancock 2002, Curry 1975, Felemban 1998, Mungan 1996, Berkowitz 1985, Lurain 2010). Generelt er symptomerne ved partiel mola mindre udtalte end ved komplet mola (Szulman 1982, Berkowitz 1985, Hancock 2002). Komplet mola debuterer symptomatisk ca. tre uger før partiel mola. Kvinder med hyperemesis bør få foretaget UL for at udelukke en molagraviditet. Efter at UL i første trimester er blevet rutine, findes op mod 40 % af molagraviditeterne i dag ved 12-ugers scanning og er således ofte asymptomatiske (Soto-Wright 1995, Niemann 2007).

### Diagnostik

#### Ultralyd

Det klassiske billede ved UL af en komplet 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 tilgrundgået 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.

I dag anvendes UL-scanning rutinemæssigt tidligt i graviditeten, hvilket har bevirket, at diagnosen mola stilles tidligere (Soto-Wright 1995, Coukos 1999). Det er dog kun 40-60 % af alle molagraviditeter, der mistænkes på rutine UL-scanning, og detektionsraten er bedre for komplet mola (79 %) end for partiel mola (29 %), og bedst efter 14. gestationsuge (Fowler 2006). Sensitiviteten af "mola-suspekt UL-fund" er 48 %, svarende til at en mistanke om mola ved UL i ét ud af to tilfælde efterfølgende bekræftes histologisk (Kirk 2007). For ikke at overse en molagraviditet bør evacuatet fra patologiske graviditeter sendes til histopatologisk undersøgelse (Lindholm 1999, Sebire 2001).

## s-hCG

Humant Chorion Gonadotropin er et graviditetshormon, der produceres af trofoblastcellerne, og som anvendes som specifik markør for trofoblastsygdomme. hCG kan måles i urin og i blod, og hCG niveauet korrelerer med volumen af trofoblastvæv. I Danmark anvendes ikke kvantitativ måling af urin-hCG.

På diagnosetidspunktet er s-hCG er oftest højere ved en molagraviditet end ved en normal graviditet og ved komplet mola er s-hCG signifikant højere end ved partiel mola. Ved komplet mola er s-hCG hyppigt > 100.000 iU/L (Hancock 2002, Niemann 2007). Ved partiel mola ses s-hCG > 100.000 iU/L hos mindre end 10 % (Lurain 2010).

## Kirurgisk behandling

### Evacuatio

Før der udføres evacuatio uteri ved en molagraviditet bør der tages hæmoglobin, væsketal, levertal, trombocytter og koagulationsstatus, type samt s-hCG. Vanlig kirurgisk evacuatio uteri med sug efterfulgt af stump curettage anbefales (Berkowitz 2009). Uanset gestationsalder og molatype kan en molagraviditet oftest evakueres med et sugekater nr. 12. Ultralydsvejledt stump curettage bør foretages grundigt, men forsigtigt pga. perforationsrisiko, for at sikre fuldstændig tømning af kaviteten. Det anbefales at give i.v. syntocinon i forbindelse med indgrebet (Lurain 2010). 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).

Det er vigtigt at være opmærksom på den øgede blødningsrisiko ved kirurgisk behandling af mola; UL med farvedoppler kan give et indtryk af hypervaskulære områder i myometriet. Patienter, der er Rh-negative gives immunoglobuliner efter vanlig instruks.

### Hysterektomi

Alternativt til evacuatio kan man hos kvinder, der ikke ønsker at bevare deres fertilitet, overveje hysterektomi. Denne behandling eliminerer dog ikke risikoen for PTD (3-5 %), hvorfor der efter hysterektomi skal kontrolleres med måling af hCG efter samme princip som efter evacuatio (Lurain 2010).

### Kontrol efter kirurgisk behandling af mola

Grundet risikoen for at udvikle persisterende trofoblastsygdom (PTD) efter en molagraviditet skal patienten kontrolleres ugentligt med måling af s-hCG efter evacuatio. Det er vigtigt, at der er målt en udgangs s-hCG-værdi umiddelbart før (eller max op til 24 timer efter) evacuatio. Mere end halvdelen af patienterne vil opnå umålelig s-hCG i løbet af 2 måneder. Det er vigtigt, at patienten anvender sikker prævention i hele kontrolperioden; p-piller kan tilrådes og øger ikke risikoen for PTD (Lurain 2010).

Der er sket en markant nedsættelse af kontrolperioden i løbet af de seneste år, da risikoen for relaps efter opnået umålelig s-hCG har vist sig at være yderst lav. De nyeste opgørelser fra Charing Cross, London, viser at risikoen for relaps efter komplet mola er 1/400, men kun 1/1500, hvis hCG normaliseres inden 56 dage (Coyle 2013). Risikoen for relaps efter partiel mola er 1/3000.

Idet patienten gøres opmærksom på denne risiko anbefales derfor følgende kontrolprogrammer:

#### **Ved diploid mola samt ved mola (komplet og partiel) uden ploidybestemmelse:**

Ugentlig s-hCG måling indtil s-hCG er umålelig i 2 på hinanden følgende målinger. Herefter måles s-hCG en gang hver måned. Hvis s-hCG er normaliseret inden 56 dage fra evacuatio kan patienten afsluttes efter 4 måneder. Hvis ikke, følges patienten med s-hCG-kontrol én gang om måneden i 6 måneder.

#### **Ved triploid mola:**

Ugentlig s-hCG måling indtil 2 på hinanden følgende målinger med umålelig værdi. Patienten kan herefter afsluttes.

Kontrolperiodens længde bør ved "divergerende" observationer besluttet på MDT-konference med deltagelse af patolog, gynækolog, onkolog og genetiker (f.eks. hvis den histopatologiske diagnose er komplet

mola og genetisk undersøgelse viser triploidi, eller der foreligger komplet mola og/eller diploidi, samtidigt med at der er positiv immunfarvning for p57KIP2).

### **Kontrol efter fremtidige graviditeter**

Det anbefales at patienten kontrolleres i efterfølgende graviditeter med s-hCG 8 uger post partum. Hvis hCG her ikke er normaliseret, bør pt drøftes på MDT.

### **PTD (Persisterende trofoblast sygdom)**

Op mod 20 % af patienter med en molagraviditet udvikler efterfølgende PTD og behandles med kemoterapi for at opnå remission (Curry 1975, Lurain 1983, Niemann 2007). I engelsk litteratur anvendes ofte udtrykket gestational trophoblastic neoplasia, GTN.

Patienter med mistanke om PTD skal henvises til diagnosticering, udredning og behandling på Aarhus Universitetshospital eller Herlev Hospital.

PTD diagnosticeres ved følgende kriterier (for hCG-kriterierne forudsættes det at s-hCG måles 1 gang ugentligt):

#### ***Persisterende s-hCG***

- s-hCG er stigende over to uger/tre målinger
- s-hCG-fald under 10 % over tre uger/fire målinger (plateau)
- s-hCG over nedre grænse i mere end 6 mdr. efter evacuatio

Man er dog begyndt at være mindre strikt i forhold til det tredje hCG-kriterium (forhøjet s-hCG > 6 mdr.); man godt kan tillade sig forsat at kontrollere, hvis s-hCG er lav og fortsat faldende, da nogle patienter er langsomme udskillere af hCG. For ikke at overse reel PTD bør patienten vurderes med UL af uterus, samt evt. rtg af thorax eller PET/CT.

### **Invasiv mola**

Invasiv mola er en klinisk diagnose, hvor der billeddiagnostisk eller histologisk er fundet metastaser eller indvækst. Invasiv mola kan diagnosticeres på UL, CT eller MR, ved fund af lunge- og eller levermetastaser eller histologisk fund af molavæv med indvækst i myometriet. Invasiv mola kan give anledning til voldsomme blødninger eller pulmonale symptomer. Ved mistanke om indvækst i myometriet er det kontraindiceret at lave evacuatio eller tage prøver af molavævet. Diagnosen stilles på billeddiagnostik og s-hCG.

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

### **Symptomer på PTD**

PTD diagnosticeres oftest på et ikke-sufficient fald i s-hCG efter en molagraviditet, men i sjældne tilfælde er der ikke primært diagnosticeret en molagraviditet. Uregelmæssig vedvarende blødning efter abort eller fødsel bør derfor give mistanke om trofoblastsygdom og man bør altid måle s-hCG hos disse patienter. Primære symptomer på choriocarcinom og PSTT/ETT kan være symptomer fra metastaser, og ses som kraftig vaginalblødning, tarmlblødning, øget intracranielt tryk pga. blødning, eller blødning fra andre steder. Man kan også se respiratoriske symptomer såsom dyspnø eller brystmerter pga. lungemetastaser.



## **Risikofaktorer for PTD**

### **Maternelle faktorer**

Patienter ældre end 35-40 år har en øget risiko for PTD (Felemban 1998, Niemann 2007, Lurain 2010). Nogle studier har vist en øget (OR 2.6 til 4.6) risiko for PTD ved gentagen mola, mens andre ikke kan bekræfte dette (Parazzini 1988, Mungan 1996).

### **Graviditetsrelaterede faktorer**

Hovedparten af studier har fundet en øget risiko for PTD når initial s-hCG > 100.000 IU/l (Felemban 1998, Ayhan 1996).

### **Morfologi**

Hyppigheden af PTD efter komplet mola er rapporteret til 18-28 % (Berkowitz 1996, Wolfberg 2005, Seckl 2010). Efter partiel mola er hyppigheden 0-5 % (Wielsma 2006, Wolfberg 2006, Seckl 2010). 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 18 % (Niemann 2007).

I fire prospektive studier, hvor ploiden blev bestemt med sufficente teknikker, fandtes ingen tilfælde af PTD efter 196 triploide molae (0 %, 95 % CI: 0-1,5 %) (Niemann 2006, Kaneki 2010, Lawler 1987, Wake 1987). Der er dog kasuistiske meddelelser om choriocarcinom efter sikre triploide molae (Vejerslev 1991, Seckl 2000).

Risikoen for PTD efter tetraploid mola er ukendt, men da den morfologiske diagnose for disse molae ofte er komplet mola, bør risikoen for PTD efter tetraploid mola antages at være lig risikoen efter en diploid/komplet mola (Sundvall 2013).

### **Parental oprindelse af genomet**

Risikoen for PTD efter diploid androgenetisk mola er ca. 18 %. (Lawler 1987, Niemann 2007). I nogle studier er der rejst mistanke om en øget PTD risiko efter androgenetisk mola med to forskellige paternelle genom bidrag (P1P2) (Baasanjav 2010). Der er beskrevet tilfælde af PTD efter diploid biparental mola (Fisher 2004) og efter mola med mosaicisme mellem en diploid biparental og en diploid androgenetisk cellelinie (PM/PP), se afsnittet om genetik (Surti 2006, Niemann 2007).

### **Re-evacuatio ved mistanke om PTD**

Re-evacuatio ved PTD i håb om at reducere efterfølgende brug af kemoterapi er forsat kontroversielt (Seckl 2010). I et hollandsk studie blev 10 % af patienter med PTD (diagnosticeret på ikke sufficent fald i hCG) kureret med re-evacuatio, og 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. Disse resultater støttes af et nyere hollandsk retrospektivt studie af 29 patienter med PTD, hvoraf de re-evacuerede patienter havde et signifikant mindre behov for efterfølgende kemoterapi. I et engelsk studie (Pezeshki 2004) opnåede 60 % af patienter, der var diagnosticeret med PTD grundet s-hCG-kriteriet, remission efter re-evacuatio; 78 % af indgrebene blev foretaget på blandet indikation (f.eks. blødning), og studiet omtaler ikke maternelle komplikationer. Der var størst succesrate for remission ved hCG < 1500 IU/l. I et andet studie advares mod re-evacuatio grundet lav remissionschance og risiko for patienten (Schlaerth 1990). Erfaringer fra Charing Cross, England indikerer at re-evacuatio ved patienter med s-hCG > 5000 IU/l bør undgås, da det efterfølgende behov for kemoterapi ikke mindskes væsentlig og risikoen for bivirkninger bør tages i betragtning (Seckl 2010).

Der pågår aktuelt en fase II undersøgelse i GOG-regi (den amerikanske gynækologiske onkologi gruppe) for at evaluere værdien af re-evacuatio ved PTD. Aktuelt anbefales re-evacuatio ikke.

## Tvillingegraviditet med mola og normalt foster

En tvillingegraviditet bestående af en mola og et normalt foster er yderst sjælden og forekommer i 1:20.000-120.000 graviditeter (Sebire 2002, Niemann 2013). Ved UL ses en cystisk omdannet placenta og et normalt udseende foster med et normalt placentaanlæg (Steller 1994). Oftest, men ikke altid, fremstår de to placentae som to separate enheder.

Omkring 50 % af disse graviditeter er forudgået af fertilitetsbehandling (Petignat 2002). Tvillingegraviditeter kan være vanskelige at skelne fra partiel mola og man bør undersøge ploidi og parental oprindelse af genomet i placentabiopsier, hvis graviditeten forsøges gennemført.

En fremtrædende problemstilling i disse graviditeter er vurderingen af chancen for at få et normalt barn versus risikoen for PTD. To store engelske studier har opgjort chancen for at få et normalt barn til henholdsvis 38 % og 57 % - det seneste opgjort på det hidtil største materiale på 90 cases (Sebire 2002, Niemann 2013 in prep). Median gestationsalder ved forløsning er 34+1 uger, og lidt over halvdelen blev forløst ved sectio. Da der er øget risiko for blødning, præeclampsi og senabort er disse graviditeter en obstetrisk udfordring (Steller 1994, Matsui 2000, Niemann 2013 in prep). Kvinden bør informeres grundigt herom og følges nøje i graviditeten med månedlige s-hCG målinger og UL.

I tvillingegraviditeter med diploid mola og normalt foster er risikoen for at udvikle PTD 26 % (Niemann 2008, Niemann 2013 in prep). Der er ikke holdepunkter for at risikoen for PTD stiger med graviditetslængden (Sebire 2002, Seckl 2004, Niemann 2013 in prep), risikoen er tilsyneladende højest i de graviditeter, der afbrydes eller går til grunde i første trimester.

## Gentagen mola

Gentagen mola forekommer hos 1-2 % af de kvinder, som efter én molagraviditet bliver gravide igen, svarende til 10 - 20 gange øget risiko i forhold til kvinder uden tidligere molagraviditet (Sand 1984, Berkowitz 1994). Den empiriske risiko efter to molae er højere (10-23 %). Et studie har vist at kvinder med gentagen mola hyppigst får molagraviditeter af samme histologiske undertype (komplet/partiel) (Sebire 2003).

Efter to molagraviditeter er det rapporteret at mellem 42 % og 67 % fik en normal graviditet (Berkowitz, 1998, Yapar 1994, Rice 1989, Sand 1984).

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

Diploide biparentale molae er overvejende beskrevet hos kvinder med flere på hinanden følgende molagraviditeter og/eller i familier hvor søstre har haft mola (Vejerslev 1991, Sunde 1993, Helwani 1999, Sensi 2000, Fisher 2004). Diploid biparental mola er derfor en prædiktor for en væsentligt øget risiko for gentagen mola. Der er identificeret to gener som i muteret form giver kvinder en autosomal recessiv arvelig disposition til gentagen mola; *NLRP7* (Murdoch 2007) og *KHDC3L* (Parry 2011).

Efter én molagraviditet bør kvinden informeres om øget risiko for gentagen mola, men også om 98 % chance for en normal graviditet. Hun bør tilbydes tidlig UL i alle følgende graviditeter.

Kvinder med gentagen mola bør tilbydes genetisk udredning og rådgivning.

## Quiescent mole og falsk forhøjet hCG

Hos få patienter falder s-hCG ikke til umålelige værdier men persisterer med lave værdier (10-200 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 forhøjede 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, og den lave s-hCG-værdi er en realitet, kan der være tale om quiescent mole. Et amerikansk center foreslår, at der måles hyperglycosyleret hCG (H-hCG), som kun secernerer fra invasivt trofoblastvæv og dermed kan være en markør for malignitet. Er koncentrationen af H-hCG lav, er trofoblastvævet refraktært for kemoterapi og patienten bør ikke behandles. Da 10 %-25 % af kvinder med quiescent mole på et tidspunkt udvikler behandlingskrævende sygdom, bør disse kvinder følges længe (evt. altid), men først behandles, når hCG eller H-hCG stiger som tegn på indvækst (Cole 2006). Måling af H-hCG til brug for diagnosticering og som behandlingsindikation er dog kontroversiel og anvendes ikke i Europa.

## Non-mola trofoblastsygdomme

### Choriocarcinom (CC)

Choriocarcinom er en malign trofoblastsygdom med en hyppighed på 1:40.000 graviditeter svarende til 1-2 patienter årligt i Danmark. 50 % af tilfældene forudgås af en molagraviditet, mens 25 % ses efter spontan abort og 25 % efter en normal graviditet og fødsel. Risikofaktorer for CC er høj alder og tidligere molagraviditeter (Lurain 2010).

Tumoren er udtalt vaskulariseret og kan debutere med voldsom vaginalblødning eller blødning fra andre organer (tarm, næse, svælg, lunger, lever, hjerne). Derfor bør man altid måle s-hCG ved uforklaret blødning. Patienterne er ofte akut medtagne pga. metastasering til andre organer.

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

### Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Placental site trophoblastic tumor er en yderst sjældent forekommende variant af neoplastisk trofoblastsygdom, der opstår fra den intermediære trofoblast. Der er ikke opgjort en egentlig incidens, men PSTT udgør ca. 0.2 % af alle tilfælde af trofoblastsygdomme, svarende til ét tilfælde hvert 5. år i Danmark (Seckl 2010). Sygdommen er karakteriseret ved at kunne debutere adskillige år efter udløsende graviditet. PSTT kan udvikles efter normale graviditeter og efter molagraviditeter. Det er en langsomt voksende tumor, der metastaserer sent og ofte til lymfeknuder. S-hCG niveauet er lavt i forhold til niveauet ved de øvrige trofoblastsygdomme. I modsætning til andre trofoblastsygdomme korrelerer s-hCG niveauet ved PSTT ikke til tumor load eller aggressivitet.

PSTT præsenterer sig oftest med uregelmæssig vaginal blødning (80 %), alternativt amenoré. UL kan ikke med sikkerhed stille diagnosen, men vil i givet fald kunne vise inhomogene områder i myometriet. Ved mistanke om PSTT kan MR- eller PET/CT-scanning anvendes, men sensitiviteten kendes ikke. Cirka 1 % har lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet (Betash 2008). PSTT metastaserer også hyppigt til lungerne.

PSTT behandles primært kirurgisk med hysterektomi med bevarelse af normale ovarier og evt. med resektion af lymfeknuder (Newlands 1998, Papadopoulos 2002, Seckl 2010). Hvis kvinden er ung, kan kileresektion af uterus overvejes for at bevare fertiliteten, men man bør være opmærksom på risiko for mikroskopisk multifokal sygdom. Der gives ikke adjuverende kemoterapi ved sygdom i stadie 1.

Ved dissemineret sygdom behandles med flerstofkemoterapi (fx EMA-EP eller EP), men PSTT er mindre følsom for kemoterapi end de øvrige trofoblasttumorer.

Den bedste prognostiske faktor er tidsintervallet fra den "ansvarlige" graviditet (som ikke nødvendigvis er den seneste). I et studie af 62 cases vist, at alle med et tidsinterval længere end 48 måneder døde af sygdommen, mens 98 % med et tidsinterval kortere end 48 mdr. overlevede (Schmid 2009).

Patienter skal efter behandling for PSTT følges livslangt med s-hCG, se nedenfor.

## Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

Som en endnu sjældnere variant af neoplastisk trofoblastsygdom ses epithelioid trophoblastic tumor (ETT) beskrevet for første gang i 1998 (Shih 1998). Klinisk og histopatologisk minder denne om PSTT, og begge er deriverede fra den intermediære trofoblast. ETT præsenterer sig med amenoré eller uregelmæssige blødninger efter en graviditet, og hCG er let forhøjet. ETT sidder ofte i cervix og kan mistolkes som planocellulært carcinom. Sygdommen debuterer hyppigst før 50 års alderen med uregelmæssige blødninger og forhøjet hCG som det kliniske billede. I den største og eneste opgørelse af 78 cases var median s-hCG på diagnosetidspunktet 665 IU/l (Zhang 2013). Den tilgrundliggende graviditet var hos 50 % abort, 35 % mola, 10 % fødsel til termin og 5 % en ektopisk graviditet. Eneste prognostiske faktor var FIGO-stadiet, således at det gik signifikant bedre for patienter i stadie I sammenlignet med patienter i stadie II-IV. I modsætning til PSTT, hvor tid siden udløsende graviditet er en prognostisk faktor, kunne dette ikke påvises for ETT. Der var ingen øget overlevelse ved behandling med adjuverende kemoterapi. Langtidsoverlevelsen er for alle stadier samlet angivet til ca. 40 %.

Behandlingen for ETT er som for PSTT.

## Kontrol og staging

Patienter skal efter behandling for PSTT og ETT følges livslangt med s-hCG, det første år månedligt faldende til 1 gang årligt efter 5 år.

Når PSTT eller ETT findes som tilfældigt fund postoperativt, anbefales staging med MR af cerebrum og bækken samt CT af thorax og øvre abdomen.

## Patologisk anatomi

Formålet med den patoanatomiske undersøgelse er at fastlægge diagnosen af trofoblastsygdom jf. WHO klassifikationen. Ved neoplastiske læsioner skal tumortype angives og ved hysterektomi skal omfang af eventuel lokal spredning til myometrium, serosa, parametrier og cervix beskrives.

Den patoanatomiske diagnose af trofoblastsygdomme er udfordrende og behæftet med væsentlig usikkerhed (Wells 2007, Sebire 2010). Dette skyldes flere faktorer. Den ekstravilløse trofoblast har i sig selv invasiv karakter, og det er svært morfologisk at afgøre om invasionen er kontrolleret, fysiologisk eller neoplastisk. Mola hydatidosa mistænkes klinisk ofte tidligt i graviditeten, hvor de histologiske karakteristika ikke er så veludviklede og det morfologiske overlap stor.

I praksis omfatter differentialdiagnostiske problemer bl.a.:

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

## Patologisk definition og inddeling

(modificeret fra WHO, Shih 2007)

Gestational trofoblastsygdom kan inddeles i tre grupper:

### **1. Non-molære, non-neoplastiske trofoblastlæsioner (kun differentialdiagnostisk relevans)**

Exaggerated placental site  
Placental site nodule  
Mesenchymal placental dysplasia

### **2. Mola hydatidosa: Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af dysmorphe hydrope 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)  
Epithelioid 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, se afsnit om PTD ovenfor.

### **Makroskopisk undersøgelse**

Evacuat: I praksis overvejende relevant for tidlige graviditetsprodukter. Den samlede mængde evacuat angives i ml. Der undersøges makroskopisk for tilstedeværelsen af svampet placentarvæv (villi chorii), hinder, navlestreng og føtaldele. Det anføres, om der er synlige blærer/cyster. Ved forekomst af blærer angives disses størrelse som mindste og største diameter, og antallet eller deres procentvise andel af det samlede placentarvæv anføres. Det noteres om det blæreholdige væv er lokaliseret eller diffust repræsenteret. Evt. mistanke om tvillingegraviditet anføres. Ved klinisk, makroskopisk eller histologisk mistanke om mola indstøbes repræsentativt væv i mindst 5 kapsler.

Hysterektomi: Uterus fjernet på mistanke om invasiv mola eller trofoblasttumor håndteres jf. DGCD's kliniske retningslinjer for cancer corporis uteri.

### **Histologisk undersøgelse**

(Shih 2010, Sebire 2010, Shih 2007)

#### **Exaggerated placental site (EPS)**

Et floridt og overdrevent implantationssted karakteriseret ved ekstensiv infiltration i endo- og myometrium af ekstravilløse intermediære trofoblastceller, hvoraf en del er multinukleære. Cellerne har rigeligt eosinofilt cytoplasma og irregulære hyperkromatiske cellekerner. Der ses ingen nekrose. Ki-67-index er meget lavt (<1 %). Ses ofte ved komplet mola hydatidosa. Repræsenterer sædvanligvis en normal fysiologisk tilstand og har ingen klinisk relevans ved fravær af mola

#### **Placental site nodule (PSN)**

Lille (1-14mm) velafgrænset nodulær læsion i endometriet eller i cervix bestående af ekstravilløse intermediære trofoblastceller i en velafgrænset eosinofil matrix (evt. multifokal). Cellerne ligger i et tilfældigt mønster, enkeltvis, i små grupper eller strenge, og lejlighedsvis diffust. De fleste celler har små ensartede kerner med glykogenholdigt klart cytoplasma. Få celler har store irregulære hyperkromatiske kerner med rigeligt eosinofilt cytoplasma. Der er ingen reel celleaippi og ingen mitoser. Ki67-index er lavt (<8 %). Ofte et tilfældigt fund i corpus- eller cervixkrab, som kan ses op til flere år efter seneste graviditet. Kræver ikke yderligere behandling eller kontrol. Betegnelsen atypisk PSN kan anvendes ved læsioner der er

større, mere cellulære, med mere celleatypi og/eller har øget proliferationsindex, men disse fund er ikke diagnostiske for ETT (Shih 2010)

### **Komplet mola hydatidosa/Complete hydatidiform mole (CHM)**

Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af følgende:

Tilstedeværelse af acellulære cisterner (blærer/cyster), ofte synlige makroskopisk.

Villi chorii er afrundede eller polypøse, ofte "blomkålsagtige". Ingen eller få trofoblastinklusioner.

Rigelig atypisk villøs trofoblastproliferation, non-polær, fokal, multifokal eller cirkumferentiel (omfatter hele villusperiferien).

Villusstromaet er myksoidt (blåligt) med karyorrhæxis (kernedebris), få kar uden føtale røde blodlegemer og plumpe stromaceller.

Villi er diffust involverede.

Ingen føtaldele eller amnion (undtagen ved tvillingegraviditet med normal tvilling og i nogle tilfælde ved mosaicisme PM/PP, se genetikafsnittet).

Immunfarvning: Ki67-index højt i villusstroma og trofoblast. p57KIP2 oftest negativ (eller fokal og svag) i villusstroma og villuscytotrofoblast (positiv kontrol i intermediær cytotrofoblast).

### **Partiel mola hydatidosa/Partial hydatidiform mole (PHM)**

Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af følgende:

Tilstedeværelse af acellulære cisterner (blærer/cyster), ofte synlige makroskopisk.

Nogle af villi chorii er store og uregelmæssige med kløfter, dybe invaginationer og trofoblastinklusioner i stromaet.

Let fokal trofoblastproliferation uden atypi evt. med fibrinoid degeneration.

Villi er fokalt involverede, dvs. der er to villuspopulationer; en hydrop og en "normal".

Kar med føtale røde blodlegemer og evt. føtaldele og/eller amnion er tilstede.

Immunfarvning: Ki67-index lavt i villusstroma og trofoblast. p57KIP2 oftest positiv i villusstroma og villuscytotrofoblast som ved hydrop abort.

### **Invasiv/metastatisk mola**

Invasiv mola: Denne diagnose kan sædvanligvis kun stilles efter hysterektomi. Villi med forandringer som ved mola hydatidosa ses i myometriet og/eller i myometriets kar.

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

### **Choriocarcinom (CC)**

Malign tumor bestående af flager af bifasisk atypisk trofoblast overvejende af villøs type uden villi chorii.

Blanding af atypisk syncytiotrofoblast og cytotrofoblast som enkeltceller, grupper eller øer. Der ses et varierende antal intermediære trofoblastceller. Der er oftest blødning (karakteristisk), nekrose og karinvasion. Intet stroma og ingen villi chorii (fraset ved intraplacentært CC). Immunfarvning viser mere hCG ekspression end hPL ekspression.

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

### **Placental site trophoblastic tumor (PSTT)**

Monofasisk tumor bestående af ekstravilløs intermediær trofoblast af implantation-site type. Medium til store mononukleære og 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). Cykokeratin og hPL er positive, kun fokal hCG-positivitet. Ki67 er positiv i > 10 % af cellerne.

### Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

Monofasisk tumor bestående af ekstravilløs intermediær trofoblast af chorion lavae type (de frie hinder). Tumor er sjælden og betragtes af nogle som en underenhed af PSTT og opfattes af nogle som den maligne pendant til PSN. Tumorcellerne er monomorfe, mindre og ikke så atypiske som i PSTT. De vokser nodulært med rigelig hyalin matrix og der ses af og til nærliggende placental site nodules, evt. med celleatypi. Ofte ses forkalkninger. Ki67 er positiv i > 12 % af cellerne.

### Immunhistokemi

Alle trofoblasttumorer (CC, PSTT og ETT) og de øvrige trofoblastlæsioner er positive for lavmolekylært cytokeratin (f.eks. CK18) og HLA-G. De er fokalt positive for hPL og hCG (syncytiotrofoblast). hCG, hPL, CD146, P63, Ki67 og Cyclin E kan anvendes differentialdiagnostisk (se tabel 1). (Shih 2010, Sebire 2010, Shih 2009, Shih 2007)

### Differentialdiagnostiske overvejelser

#### 1) Hydrop abort versus mola

I abortvæv med hydrope degenerative forandringer ses ofte ensartede afrundede villi med et ødematøst hypocellulært stroma. I stromaet ses tillige ofte kollaberede kar. Der ses ingen "ægte" trofoblast hyperplasi, men der kan ses små trofoblastære "buds" og pseudoinklusioner. Der ses oftest bevaret reaktion for p57KIP2 i villusstroma og villuscytotrofoblast.

#### 2) CHM versus PHM

Morfologiske karakteristika for komplet og partiel mola hydatidosa

Karakteristika	Komplet	Partiel
Karyotype	46,XX, 46,XY	69,XXX, 69,XXY, 69,XYY
Fosterdele/amnion	Fraværende	Ofte tilstede
Villis form	Afrundede	Indkærvninger og fjorddannelse
Stromal apoptose i villi	Fremtrædende	Begrænset
Hydropi og cisterner	Udtalt, tydelige cisterner	Fokalt, mindre udtalte cisterner
Trofoblastproliferation	Cirkumferentiel, ofte markant	Fokal og minimal
Trofoblastatypi	Ofte	Manglende
Implantationssted	Exaggerated	Oftest normalt
p57KIP2 -immunfarvning	Oftest negativ	Oftest diffust positiv

p57KIP2 immunfarvning: p57KIP2 er en kernefarvning, som kan hjælpe med at identificere celler med udelukkende paternelt genom (PP) (se afsnit om genetik). I hydrop abort og triploide molae er villusstroma og villuscytotrofoblast næsten altid positiv. I diploide androgene molae er villusstroma og cytotrofoblast oftest negativ eller kun svagt fokalt positiv. En negativ p57KIP2 tyder således stærkt i retning af komplet mola. Ekstravilløs intermediær trofoblast i trofoblastsøjler er positiv kontrol i alle tilfælde.

Hvis der ikke er foretaget ploidibestemmelse på ufixeret væv kan man overveje FISH-analyse eller flowcytometri for ploidi på formalinfixeret parafinindstøbt væv, men resultatet er mere usikkert end ved undersøgelse af ufixeret væv.

### **3) PHM versus tvillingegraviditet med et normalt og et molært graviditetsprodukt versus mosaicisme PP/PM**

Ved tvillingegraviditet ses skarp adskillelse makroskopisk eller histologisk mellem områder med normalt væv og områder med molaforandringer i form af enten CMH eller PMH. Hvis molaen udelukkende har overvægt af paternelt imprintet genom (som oftest er tilfældet ved CMH) kan immunfarvning med p57KIP2 tydeliggøre de to forskellige områder. Ved mosaicisme mellem en diploid androgenetisk cellelinie og en diploid biparental (normal) cellelinie (PP/PM) kan områder med molaforandringer og normalt væv forekomme i lokaliserede områder, eller de to vævstyper kan forekomme diffust mellem hinanden. Immunfarvning af p57KIP2 kan give varierende resultater afhængigt af fordelingen og arten af celler med genotypen PP og PM.

### **4) Andre genetiske abnormiteter med forandringer i graviditetsprodukt versus mola**

Ved Beckwith-Wiedemann syndrom (BWS) ses cystiske forandringer (mesenkymal dysplasi) i placenta, men forandringerne omfatter stamvilli, som indeholder muskelholdige føtale stamvilluskar, og ikke distale villi. Ved kromosomforandringer som f.eks. trisomi, kan der ses molalignende villusforandringer, men disse vil oftest ikke være så udtalte og karakteristiske som ved mola. Påvisning af aneuploidi udelukker dog ikke diagnosen mola, da der kendes flere eksempler på mola med yderligere abnormiteter, f.eks. diploid androgenetisk genom (PP) og trisomi (se afsnit om genetik).

### **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 eller nekrose og immunfarvning for Ki-67 viser lavt proliferationsindex (<1 % i EPS, <8 % i PSN). I neoplastiske trofoblasttumorer er Ki-67 index højt (>10 % i PSTT, >12 % i ETT)(Shih 2010). Sammenhold altid med kliniske oplysninger om s-hCG, PTD og tidsinterval fra seneste graviditet. Jo længere tidsinterval, jo større risiko for trofoblasttumor.

### **6) Choriocarcinom (CC) vs. intermediær trofoblasttumor (PSTT og ETT)**

CC responderer godt på kemoterapi, mens PSTT og ETT responderer dårligt, og differentiering har således afgørende terapeutisk betydning. CC består makroskopisk af hæmorrhagisk væv og er mikroskopisk bifasisk af villøs trofoblasttype (med et varierende antal ekstravilløse intermediære trofoblastceller) med rigelig blødning og nekrose og højt hCG-niveau, mens PSTT og ETT er monofasiske tumorer af ekstravilløs intermediær type med mindre blødning og nekrose og lavere hCG-niveau. PSTT minder om implantationssted og ETT om chorion laeve. Immunfarvninger er af begrænset hjælp (se tabel 1). Bedst er grundig undersøgelse af alt væv i HE-farvning for tilstedeværelse af syncytiotrofoblast ved CC. Ved overvejende mononukleær CC, som specielt ses efter kemoterapi kan differentialdiagnosen være yderst vanskelig. Blandede tumorer med både CC og ekstravilløs intermediær trofoblasttumor forekommer.

### **7) PSTT vs. ETT**

PSTT og ETT behandles ens, men har forskellig prognose afhængig af tidsinterval fra udløsende graviditet. Kan rapporteres som ekstravilløs/intermediær trofoblasttumor. Immunfarvning for hPL og p63 kan anvendes, se Tabel 1.

### **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 HLA-G og 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).

Ved patoanatomisk rapportering af mola hydatidosa gives en samlet diagnose på baggrund af det morfologiske billede, immunfarvning med p57KIP2 og eventuel ploidybestemmelse. Resultatet af de enkelte undersøgelser skal fremgå af patologisvaret. Svaret skal efterfølgende indtastes i DGCD-databasen.



Ved manglende overensstemmelse mellem patoanatomiske og genetiske resultater ( f.eks. p57KIP2 og FISH) bør uoverensstemmelsen beskrives i teksten og komme til udtryk i konklusionen. Der rapporteres i disse tilfælde: mola hydatidosa, uvist om komplet eller partiel.

## Mola Hydatidosa

Omkring halvdelen af molae er diploide, halvdelen er triploide og <1 % er tetraploide (Niemann 2007a, Sundvall 2013).

### Diploid mola

Diploide molae er oftest androgenetiske og homozygote. En mulig opståelsesmekanisme er at en ægcelle befrugtes af én spermatozo, hvorefter spermatozoens kromosomer er fordoblet og de maternelle kromosomer er gået tabt (Kajii 1977, Jacobs 1982, Sunde 2011). Ca. 10 % af diploide androgenetiske molae er heterozygote (Sunde 1990, Lawler 1991); en mulig opståelsesmekanisme er at en ægcelle befrugtes af to uafhængige spermatozoer og de maternelle kromosomer går tabt (Ohama 1981, Lawler 1991, Niemann 2007a).

I 7 % af molae er der (nær)diploidi, men den genetiske konstitution er mere "kompliceret" (Niemann 2007a, Sunde 2011, Andreasen 2012): I ca. 1 % af tilfældene foreligger der aneuploidi, f.eks. diplod androgenese (PP) og trisomi for et eller flere overtallige kromosomer. I ca. 2 % af tilfældene foreligger der tvillingegraviditet, hvor de ene konception har diploidt biparentalt genom (normal graviditet) og den anden har diploidt androgenetisk genom (mola) (PM+PP). I ca. 3 % af tilfældene foreligger der mosaicisme mellem en androgenetisk og en diploid biparental cellelinie (PP/PM). I <1 % af tilfældene har alle celler diploidt biparentalt genom.

Nogle kvinder med biparentale diploide molae har en recessiv arvelig disposition til mola, idet de har arvet en mutation i begge alleler<sup>1</sup> af genet NLRP7 (Murdoch 2006) eller af genet KHDC3L (Parry 2011). Med få undtagelser har alle hidtil publicerede graviditeter hos sådanne kvinder været molae. Der er holdepunkt for at oocytter modnet hos kvinder med mutation i begge alleler af NLRP7 er abnormt imprinted og at dette er årsagen til molafænotypen i deres konceptioner (Dias 2013). Der er beskrevet normale graviditeter efter ægdonation hos sådanne kvinder (Fisher 2011).

Mutation i NLRP7 og KHDL3C generne har ingen fænotypisk betydning for kvinderne selv. Mænd med mutation i begge alleler har hverken påvirket fænotype eller fertilitet.

Det har været foreslået at kvinder der er heterozygote for mutation disse gener kunne have nedsat fertilitet (Slim 2013), men der er indtil videre ikke overbevisende evidens herfor (Andreasen 2012, Andreasen 2013).

### Triploid mola

Triploide molae indeholder ét kromosomsæt nedarvet fra moderen og 2 kromosomsæt fra faderen. Den mest sandsynlige mekanisme er befrugtning af en ægcelle med 2 uafhængige spermatozoer (Lawler 1982, Jørgensen 2014, Scholz 2014). Triploide konceptioner med to maternelle kromosomsæt er ikke molae (Zaragoza 2000, Jørgesen 2014).

---

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

## **Tetraploid mola**

Tetraploide molaer indeholder oftest et maternelt kromosomsæt og 3 kromosomsæt nedarvet fra faderen (Surti 1986, Vejerslev 1987, Sunde 1990, Sundvall 2013).

## **Gestationel trofoblast neoplasi (GTN)**

Gestationelt choriocarcinom, placentalt site trophoblastic tumor og epitelioid trophoblastic tumor kan alle forekomme på baggrund af en molagraviditet og en non-molagraviditet. Selvom der ofte (altid?) forekommer somatiske genomiske aberrationer i neoplastiske celler, er den overordnede genetiske konstitution i en GTN identisk med konstitutionen i den oprindelige graviditet. Dette betyder at den genetiske konstitution i GTN opstået ud fra en diploid androgenetisk mola, vil være en diploid androgenetisk og at den genetiske konstitution i en GTN opstået ud fra en ikke-molagraviditet, vil være diploid biparental. På samme måde vil den overordnede genetiske konstitution i en non-gestationel trofoblasttumor hos en kvinde være identisk med kvindens egen genetiske konstitution.

## **Genetiske analyser**

### **Undersøgelse af ploidi**

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 valide kontrolceller. Ved undersøgelse af frisk kontra formalinfixeret, paraffinindstøbt prøve af samme væv, kom man til forskellige resultater i 4/30 tilfælde (14 %) (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 og der vil ofte være kontaminering med maternelt DNA

Ploidi bestemmes optimalt ved undersøgelse af ufixerede celler, f.eks. ved karyotypering, flowcytometri (med tilsættelse af 2 forskellige slags kontrolceller med kendt DNA-indhold), FISH på hele cellekerner eller ved analyse af polymorfe DNA-markører. Man skal være varsom med at anvende oplysninger om ploidi estimeret på fixeret væv.

### **Undersøgelse af den parentale oprindelse af genomet**

Den parentale oprindelse af genomet i en mola eller anden gestationel trofoblastsygdom undersøges ved at oprense DNA fra molaen/trofoblastlæsionen og fra moderen/kvinden og sammenligne polymorfe DNA-markører i disse. Undertiden kan det være nyttigt at medinddrage DNA fra faderen/manden.

Det kan ofte lade sig gøre at oprense DNA fra formalinfixeret, paraffinindstøbt væv. Men succesraten er større og risikoen for maternel kontamination af vævet fra mola/trofoblastlæsionen er mindre hvis der anvendes en ufixeret prøve, der kan dissekere fri for maternelt væv. Fra moderen/kvinden (og faderen/manden) er en blodprøve optimal.

### **Undersøgelse af hvilken graviditet der har givet ophav til GTN, og undersøgelse for GTN vs. non-gestationel trofoblastsygdom**

Der sammenlignes polymorfe DNA-markører i den aktuelle GTN med markører i tidligere graviditeter/børn hos kvinden og hos manden. Metoden er som ved undersøgelse for parental oprindelse af genomet.

## Genetik kontra andre analyser

### Genetik og morfologi

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

De fleste komplette molae er diploide androgenetiske; partielle molae er oftest triploide. Tilsvarende er diploide androgenetiske molae oftest komplette, triploide molae er oftest partielle (Vassilakos 1976, Vassilakos 1977, Kajii 1977, Wake 1978, Szulman 1978, Niemann 2007, Jørgensen 2014) mens de fleste tetraploide molae er beskrevet som komplette og enkelte som partielle (Sundvall 2013). Blandt disse "klassiske molae" synes der at være størst variabilitet i morfologien blandt de triploide molae, spændende fra komplet mola til hydrop degeneration/ikke-mola (Paradinas 1998, Fukunaga 2000, Zaragoza 2000, Niemann 2007a, Jørgensen 2014).

Der er beskrevet forskellige morfologier i diploide biparentale mola hos kvinder med mutationer i NLRP7, selv blandt molae hos samme kvinde (Murdoch 2006, Ulker 2013, Sebire 2013). Blandt de få tilfælde af diploid biparental mola hos kvinder med mutationer i KHDC3L der er beskrevet, synes fænotypen overvejende at have været komplet mola (Parry 2011, Reddy 2012).

Ved mosaicisme PP/PM må det forventes at graviditetens morfologi varierer bl.a. afhængigt af hyppigheden af celler med hhv. androgenetisk og biparentalt genom og afhængigt af hvilke celletyper (f.eks. trofoblaster vs. mesenchymale celler) der har hhv. biparentalt og androgenetisk genom (Sunde 2011, Lewis 2013) og afhængigt af om de androgenetiske celler er tilstede i et eventuelt fosteranlæg. Der er beskrevet levedygtige børn født efter graviditeter med mosaicisme PP/PM (Kalish 2013).

Ved en tvillingegraviditet bestående af en mola og en normal graviditet kan blanding af væv fra begge konceptioner vildlede. Og både ved flerfold graviditet og ved mosaicisme er korrekt diagnostik afhængig af at der fremsendes tilstrækkelig stor og repræsentative prøve til genetisk og/eller patologisk undersøgelse.

### Genetik og immunhistokemiske farvning for p57KIP2

Genet *CDKN1C*, lokaliseret til kromosom 11, er parentalt imprinted<sup>2</sup> i cytotrofoblaster og villusstromaceller; kun det maternelle allel udtrykkes. Genproduktet af *CDKN1C* (p57KIP2) kan påvises ved immunfarvning. Cytotrofoblaster og villusstromaceller der farves med antistof mod p57KIP2 må derfor antages at indeholde (mindst) en maternelt nedarvet udgave af genet *CDKN1C*. I de fleste diploide androgenetiske molae vil cytotrofoblaster og villusstromaceller ikke farves med antistoffet mod p57KIP2, mens disse celler vil farves i de fleste triploide og tetraploide molae. I nogle tilfælde hvor denne forudsigelse ikke har holdt stik har dette kunnet forklares ved tilstedeværelse af et maternelt kromosom 11 i en ellers diploid androgenetisk mola eller tab af det maternelle kromosom 11 i triploide eller tetraploide molae (Banet 2013). I nogle biparentale diploide molae er fundet fravær af p57KIP2, formentlig som følge af abnorm imprinting (Fisher 2002). Fortolkningen af immunfarvning af p57KIP2 molagraviditet med mosaicisme er en ekspertopgave (Surti 2006, Lewis 2013). Værdien af immunfarvning af p57KIP2 som prædikator for PTD er ikke evalueret systematisk.

---

<sup>2</sup> Parentalt imprinted gener er gener hvis udtryk ("brug") er forskellig 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 udtrykkes 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.

## Genetisk udredning og rådgivning

Kvinder/par med følgende anamnese/familieanamnese bør tilbydes henvisning til udredning på en klinisk genetisk afdeling:

- kvinden/parret har haft 2 molaer
- kvinden/parret har haft mola og 3 spontane aborter
- kvinden har haft en mola og en familieanamnese der tyder på autosomal recessiv arvelig disposition til mola
- kvinden har haft en mola og har konsanguine forældre
- kvinden/parret har haft en diploid, biparental mola
- kvinden har en slægtning med mutation i *NLRP7* eller *KHDC3L*.

*Udredningen består i:*

Anamnese og familieanamnese (stamtræ)

Undersøgelse af ploidi og den parentale oprindelse af genomet i de abnorme graviditeter kvinden/parret og evt. afficerede slægtninge har haft.

Evt. mutationsundersøgelse af *NLRP7* og *KHDC3L*

Evt. kromosomundersøgelse af kvinden og partneren

*Hvis der påvises mutation i begge alleler af NLRP7 eller KHDC3L hos kvinden:*

Sandsynligheden for at en graviditet hos kvinden vil føre til fødsel af et levedygtigt barn afhænger af mutationernes art, men er oftest meget lille. Der er indikation for at foreslå ægdonation.

Der er indikation for kvalificeret UL-kontrol i graviditeten, både efter ægdonation og hvis spontan graviditet påbegyndes. 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 ikke påvises mutation i NLRP7 eller KHDC3L hos kvinden:*

Sandsynligheden for at en graviditet hos kvinden vil føre til fødsel af levedygtigt barn bør vurderes ud fra anamnesen. Man kan diskutere ægdonation, med forbehold for, at der kun er indirekte evidens for rationalet. Der er indikation for kvalificeret UL-kontrol i graviditeten, både efter ægdonation og hvis spontan graviditet påbegyndes. Det er udsandsynligt at partnerskift eller donorinsemination vil ændre på 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, men ingen oplysning om yderligere tilfælde af abort eller mola hos kvinden eller hendes familie, og ingen mutation blev påvist i NLRP7 eller KHDC3L:*

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 med tilstedeværelse af to forskellige cellelinier? Kan der have foreligget en strukturel abnormitet eller anden potentielt arvelig abnormitet i molaens genom?

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

Onkologisk behandling

Omkring 10 patienter udvikler årligt kemoterapikrævende trofoblastsygdom i Danmark. Målet med cytostatisk behandling er at kurere patienten og samtidig om muligt 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.

CT kan afsløre lungemetastaser hos op til 40 % af de røntgen-negative patienter (Mutch 1986) og anbefales derfor. Ultralydsskanning kan anvendes til at diagnosticere sygdom i eller udenfor uterus (Newlands 1997). CNS-metastaser kan detekteres med CT eller MR, og ved spinalpunktur kan man måle hCG i cerebrospinalvæsken. Er ratio for koncentrationen af hCG i spinalvæske:serum over 1:60 er de diagnostisk for CNS-metastaser (Berkowitz 1996). Hvis patienten har lungemetastaser bør man overveje også at udrede for hjernemetastaser (McNeisch 2002).

## Kemoterapi

Praktisk taget alle udenlandske centre inddeler på basis af de prognostiske parametre i FIGO's scoringssystem (appendix, Kohorn 2007) patienterne i lav- og højrisikogrupper, hvor patienter i højrisikogruppen bliver behandlet med særdeles intensive kombinationsregimer, men hvor også behandlingen i lavrisikogruppen er mere intensiv end i Danmark. I Danmark anvendes derimod et respons-adaptet regime, hvor alle patienter, uanset risikofaktorer, initialt behandles med Metotrexat (MTX). Ved at anvende MTX som første behandling opnås godt respons hos patienterne (også ved "højrisiko"-sygdom), og risikoen for pludselig livstruende blødning, som kan optræde efter start af den mere intensive behandling, minimeres. Patienten kan bringes igennem den akutte fase og herefter, hvis MTX-resistens indtræder, behandles mere intensivt.

Dette regime har været anvendt i Danmark i mere end 30 år og en nylig opgørelse af 71 patienter behandlet for postmolar PTD viste 100 % respons, ingen recidiver og en lav grad af bivirkninger (Louise F Larsen, Forskningsårsopgave 2013, Aarhus Universitet). Til sammenligning er recidivraten i England 2-3 %, og der ses flere tilfælde af akutte livstruende blødninger (Seckl 2010).

Gestationelle trofoblasttumorer er særdeles kemoterapisensitive og den respons-adaptede kemoterapibehandling består af tre linjer. Primær behandling er peroral MTX (Vestdanmark) eller i.v. MTX (Østdanmark). Ved resistens tillægges i.v. Actinomycin-D som 2.linjebehandling, eller MTX erstattes af Actinomycin-D. Hvis patienten ikke responderer skiftes til et mere intensivt regime, oftest BEP eller EP. Responsraten på initial peroral MTX-behandling er 50 %, mens 37 % kureres på 2.linjebehandlingen. Kun 13 % af patienterne skal behandles med højdosis-kombinationsbehandling for at blive helbredt (Larsen 2013). Der gives 1 konsolideringskur efter behandlingen har ført til umålelige s-hCG-værdier.

## Kemoterapiregimer

### 1.linjebehandling

MTX kan enten administreres peroralt (Aarhus) eller intravenøst (Herlev). Ved peroral behandling gives 2,5 mg x 4 dgl. i 5 dage/hver 3. uge med leucovorin-rescue, bestående af 1 ml calcium folinat givet peroralt. Ved behandling med i.v. MTX er dosis 250 mg/m<sup>2</sup> ugentligt. Det kan overvejes at give første kur under indlæggelse ved særlig høj blødningsrisiko. Ved manglende compliance af peroral MTX kan i.v. eller i.m. behandling anvendes.

## **2.linjebehandling**

Ved kinetisk resistens overfor MTX, hvor s-hCG falder efter hver serie, men stiger eller stagnerer før næste serie, tillægges i.v. Actinomycin-D, 0.5 mg dagligt i 5 dage hver 3. uge. Ved MTX-intolerans eller resistens behandles med Actinomycin-D alene.

## **3.linjebehandling**

Kombinationsbehandling med Bleomycin (30,000 IU i.v. dag 2,9,16), Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-5) og Cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-5) hver 3. uge (BEP), eventuelt kun Etoposid og Cisplatin (EP).

## **Andre kemoterapiregimer**

### **EMA-CO**

EMA-CO (Etoposid, MTX, Actinomycin-D alternerende hver uge med Oncovirin og Cyclophosphamid) anvendes til patienter i højrisikogruppen og 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)

### **EMA-EP**

EMA-EP (Etoposid, MTX, Actinomycin-D, alternerende hver uge med Etoposid og Cisplatin) er en toksisk og ressourcekrævende behandling. Hos patienter med høj risiko-GTN (PSTT, ETT og choriocarcinomer er hyppigt refraktære overfor EMA-CO) har EMA-EP vist respons hos 100 % og vedvarende remission hos 75 % (Newlands 2000).

### **Taxaner**

Taxaner har vist effekt hos tidligere intensivt behandlede patienter med vedvarende komplette remissioner hos flertallet. Meddelelserne er dog kasuistiske.

## **Akutte bivirkninger af kemoterapi**

MTX har sædvanligvis ikke svære bivirkninger, men nyrefunktionen skal kontrolleres, da MTX udskilles renalt og kan forårsage ukontrollabel toksicitet ved nyreinsufficiens. Desuden er nogle patienter dårlige udskillere af MTX. 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).

BEP kan give forbigående myelosuppression, tinnitus, høretab, paræstesier i fingre og tæer samt hud- og lungetoksicitet. EP, hvor Bleomycin er udeladt giver ikke anledning til hud- og lungetoksicitet.

## **Senfølger til kemoterapi**

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

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

## **Medicinsk behandling af sjældne trofoblasygdomme**

### **Choriocarcinom**

Patienter med choriocarcinom bliver kun sjældent kureret med MTX alene, og den primære behandling består i Etoposid og Cisplatin eventuelt også Bleomycin. 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 Etoposid, Cisplatin og evt Bleomycin.

### **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 Placenta 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).

#### **Epitheloid trophoblastic tumor (ETT)**

Forløbet er ofte benignt, men 25 % af patienterne kan få metastaser og 10 % dør af sygdommen.

Resultaterne af cytostatisk behandling er yderst sparsomt beskrevet, men som for PSTT, synes følsomheden for kemoterapi at være ringe, hvorfor lokal behandling (som hysterektomi og 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 (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 kryds reagere med TSH-receptoren og forårsage thyreotoksikose, 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 sygdomsmængden, og regelmæssig billeddiagnostik er normalt unødvendig. Koncentrationen af human Placentart Lactogent Hormon (hPL) i serum kan supplere s-hCG til at monitorere behandlingseffekten på PSTT og ETT. Heller ikke her er billeddiagnostik indiceret.

#### **Kontrol efter medicinsk behandling**

Efter afslutning af cytostatisk behandling for trofoblasttumor, bør patienten kontrolleres i ét år med s-hCG (1-2 gange om måneden de første 3 måneder, derpå hver 2-3. måned). Patienterne frarådes graviditet i kontrolperioden. Gynækologisk undersøgelse og billeddiagnostik er unødvendig.

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

#### **Behandling af restsygdom hos patienter med normaliseret hCG**

To arbejder viser, at patienter behandlet for metastatisk GTN (gestational trophoblastic neoplasia) 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).

#### **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. MTX givet intrathekalt eller høje i.v. doser har samme effekt som strålebehandling, og anbefales (Rustin 1989).

## Appendix

### Evidens

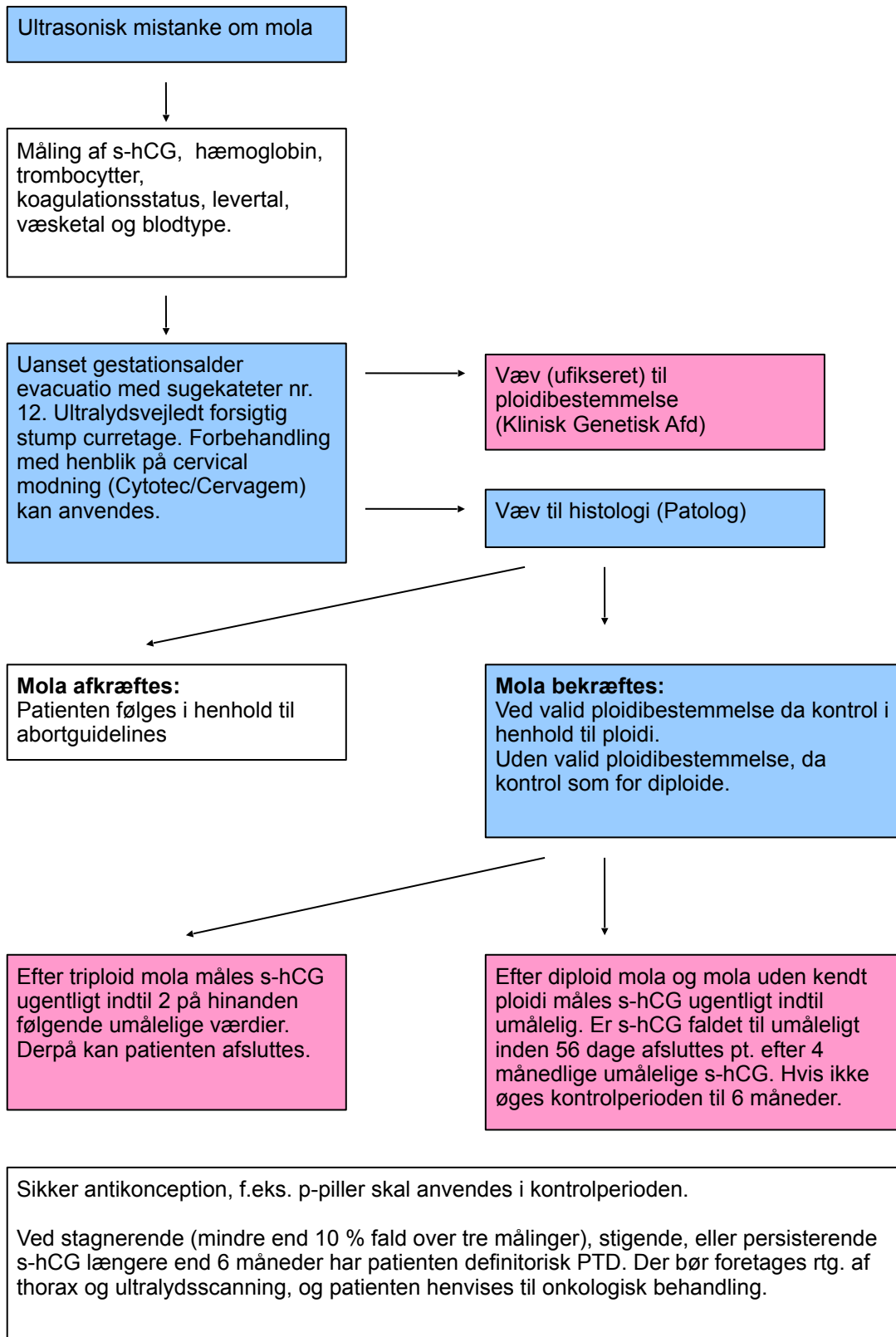
- Hyppigheden af PTD efter diploid mola er 18 %, efter triploid mola 0 % (95 % sikkerhedsinterval: 0-1,4 %).(Evidens IIa)

- 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)
- Patienter over 40 år med molagraviditet har øget risiko for PTD (Evidensgrad IIa)
- Hvis udgangs-s-hCG er større end 100.000 IU/L er risikoen for PTD øget (Evidensgrad III)
- 10 % af molapatienter med ikke sufficient fald i s-hCG kan forvente remission på re-evacuatio alene (Evidens III)
- Incidensen af tvillingegraviditet med mola og normalt foster er 1:20.000 – 120.000 graviditeter, svarende til 0.5-3 % af registrerede trofoblastsygdomme (Evidens IIa)
- Risiko for PTD efter tvillingegraviditet med mola og normalt foster er ca. 25 % og afviger ikke signifikant for risikoen for singelton mola (Evidens III)
- Omkring 60 % af kvinder med tvillingegraviditet med mola får et levende barn; median gestationslængde er 34 uger (Evidens III)
- 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 to eller flere molae er heterogen. Nogle har formentlig en lav gentagelsesrisiko, andre har en arvelig disposition der medfører en meget høj gentagelsesrisiko. (Evidens III)
- Kvinder med mutation i begge alleler af *NLRP7* eller begge alleler af *KHDC3L* har en autosomal recessiv arvelig disposition til mola, med meget høj penetrans (Evidens III)
- Kvinder med mutation i begge alleler af *NLRP7* kan opnå normal graviditet ved ægdonation (Evidens III)
- 50 % af patienter med PTD kureres med MTX alene (Evidens IIa)
- Hos 75 % af patienter med MTX-resistens normaliseres hCG med Actinomycin-D-behandling (Evidens IIa)
- Actinomycin-D giver oftere end MTX anledning til hårtab, kvalme og opkastning, myelosuppression samt stomatitis (Evidens IIa)
- Menopause optræder 2 år tidligere efter brug af kombinationskemoterapi end efter MTX alene (Evidensgrad IIa)
- Kombinationsregimer (EMA-CO og især EMA-EP) medfører grad 3 og 4 toksicitet hos op til 50 % (Newlands 2000, Evidens IIa)



- Der er ikke fuldstændig overensstemmelse mellem resultatet af ploidibestemmelse med flowcytometri på friskt og fixeret væv (Evidens III)
- Der er ikke fuld overensstemmelse mellem den histopatologiske og genetiske klassifikation af mola (Evidensgrad IIa)

## Flowchart til behandling af mola hydatidosa i gynækologisk regi



### FIGO 2002 stadielindeling

Stadie I: Trofoblasttumor begrænset til uterus

Stadie II: Trofoblasttumor involverende adnexae eller vagina

Stadie III: Trofoblasttumor metastaserende til lunger med/uden genital involvering

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

## Risikogrupper - FIGO scoringsystem 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	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	>10
Største tumor (cm)		3-4	> 5	
Sted for metastaser	Lunge	Milt, nyrer	GI-kanal	Lever, hjerne
Antal af metastaser		1-4	5-8	>8
Tidligere kemoterapi			Enkelt stof	Flerstof

Patienten scores, når hun definatorisk har PTD eller anden behandlingskrævende trofoblastsygdom og skal i kemoterapi. Scores for de forskellige variable adderes. Højrisiko defineres som en score på 7 og større, i hvilke tilfælde patienten skal behandles med flerstoffkemoterapi.

I Danmark anvendes FIGO's stadielinddeling og scoringsystem ikke som bestemmende for behandling. Det anbefales at dog at stadielinde og beregne score for patienterne for at kunne sammenligne behandlingsresultater med udlandet.

### Kodning: Patologi

T84000 Endometrium

T82000 Uterus

M91000 Mola hydatidosa, komplet

M91030 Mola hydatidosa, partiel

M910A0 Mola hydatidosa, uvist om komplet eller partiel

M91001 Invasiv mola

M79420 Exaggerated placental site

M79421 Placental site nodule

M91003 Koriokarcinom

M91041 Placental site trophoblastic tumor

M91053 Epiteloid trofoblasttumor

M62140 Triploidi

P33765 Fluorescens in situ hybridisering (FISH)

P33600 Flowcytometri

P3B000 Immunhistokemisk undersøgelse

**Tabel 1. Immunhistokemiske karakteristika af gestationelle trofoblastsygdomme**  
(Modificeret fra Trophogram, Shih IM, chap. 20, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Sixth edition)

Tumor	Celletype	CK18	HLA-G	Ki-67 index	hCG	P63	hPL	CD146	Cyclin E
Exaggerated placental site (EPS)	Implantationstype: Intermediær trofoblast	++	++	<1 %	- *	-	++	++	++
Placental site trophoblastic tumor (PSTT)	Implantationstype: Intermediær trofoblast	++	++	>10 %	- *	-	++	++	++
Placental site nodule (PSN)	Choriontype: intermediær trofoblast	++	++	<8 %	-/-	++	-/+	-/+	-/+
Epitelioid trofoblasttumor (ETT)	Choryontype: Intermediær trofoblast	++	++	>12 %	-/+ *	++	-/+	-/+	++
Choriocarcinom (CC)	Syncytiotrofoblast og cytotrofoblast (varierende antal intermediære trofoblastceller)	++	++	>40 %	++	-/+	-/+	-/+	

Tabellen kan anvendes som algoritme. Først bekræftes mistanke om trofoblastære celler ved farvning for CK18 og HLA-G. hCG positive syncytiotrofoblastceller peger i retning af choriocarcinom. Når choriocarcinom er udelukket anvendes P63 og hPL til at skelne mellem tumorer bestående af hhv. intermediær trofoblast af choriontype eller implantationstype. Ki-67 kan yderligere skelne mellem EPS/PSTT og PSN/ETT. Da Ki-67 index i PSN/ETT ligger meget tæt, kan CyclinE anvendes til yderligere diskrimination. \*Positiv i multinukleære intermediære trofoblastceller.

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.

Andreasen L, Bolund L, Niemann I, Hansen ES, Sunde L. Mosaic moles and non-familial biparental moles are not caused by mutations in NLRP7, NLRP2 or C6orf221. *Mol Hum Reprod*. 2012 Dec;18(12):593-8.

Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, Bolund L, Sunde L. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013 Sep 1. [Epub ahead of print]

Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, Mitsunashi A, Matsui H, Shozu M. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2010;25:1183–1191.

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.

Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, Ronnett BM. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Modern Pathology* advance online publication, 26 July 2013; doi:10.1038/modpathol.2013.143

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.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice: Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1639-45.

Betash N, Zarchi MK. Placental site trophoblastic tumor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1-6.

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. Hyperglycosylated 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.

Coyle C, Short D, Dayal L, Horsley L, Sebire N, Kaur B, Harvey R, Savage P, Seckl M. Time to hCG normalisation in patients with hydatidiform molar pregnancy (HM) and risk of persistent gestational trophoblastic disease (PTD). Oral presentation at the ISSTD 2013 conference.

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;132:168-74.

Dias RP, Maher ER. Genes, assisted reproductive technology and transillumination. *Epigenomics* (2013) 5(3), 331-40.

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.

Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med*. 2004 Aug;49(8):595-601.

Fisher RA, Lavery SA, Carby A, Abu-Hayyeh S, Swingler R, Sebire NJ, Seckl MJ. What a difference an egg makes. *Lancet* 2011; 378: 1974

Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis fo 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.

Hemida RA, Toson E, Van Doorn HC. The impact of uterine re-curettage, pre-evacuation and week-one level of hCG on the number of chemotherapy courses in treatment of post molar GTN. *J Exp Ther Oncol* 2011;9:217-20.

Homesley HD, Blessing JA, 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.

Joergensen MW, Niemann I, Rasmussen AA, Hindkjaer J, Agerholm I, Bolund L, Kolvraa S, Sunde L. Triploid pregnancies, genetic and clinical features of 158 cases, a retrospective analysis . Under review

Kalish JM, Conlin LK, Bhatti TR, Dubbs HA, Harris MC, Izumi K, Mostoufi-Moab S, Mulchandani S, Saitta S, States LJ, Swarr DT, Wilkens AB, Zackai EH, Zelle K, Bartolomei MS, Nichols KE, Palladino AA, Spinner NB, Deardorff MA. 2013. Clinical features of three girls with mosaic genomewide paternal uniparental isodisomy. *Am J Med Genet Part A* 161A:1929–39.

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.

Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:70-75.

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.

Larsen LF. Response adapted chemotherapy in the treatment of persistent trophoblastic disease – a 30-year experience at Aarhus University Hospital. Health, Aarhus University, Denmark, April 2013.

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.

Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, Haley L, Beierl K, Mosier S, Tandy S, Cohen DS, Lytwyn A, Elit L, Vang R, Ronnett BM. Characterization of Androgenetic/Biparental Mosaic/Chimeric Conceptions, Including Those With a Molar Component: Morphology, p57 Immunohistochemistry, Molecular Genotyping, and Risk of Persistent Gestational Trophoblastic Disease. *Int J Gyn Pat* 2013 32:199–214

Lund H, Grove A, Vyberg M, Sunde L. Incidence of hydatidiform mole in Denmark 1999 – 2010 . Oral presentation at ISSTD 2013.

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

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *AJOG* 2010:531-9.

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;197:45.

Niemann I, Bolund L, Sunde L. Twin pregnancies with hydatidiform mole and normal co-fetus may originate from one oocyte. *Hum Reprod* 2008; 23:2031-5.

Niemann I, Fisher R, Sebire N, Wells M, Short D, Tidy J, Hancock B, Coleman R, Savage P, Seckl M. Update on UK outcomes for women with twin pregnancies comprising a complete hydatidiform mole and normal co-twin. Oral presentation at ISSTD 2013

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.

Osborne R F V S D et al. The role of second curettage in the primary management of persistent gestational trophoblastic neoplasia; a Gynecologic Oncology Group study.

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.

Parazzini F, Mangili G, LaVecchia C et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol* 1991;78:1039-45.

Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, Carr I, Rittore C, Touitou I, Philibert L, Fisher RA, Fallahian M, Huntriss JD, Picton HM, Malik S, Taylor GR, Johnson CA, Bonthron DT, Sheridan EG.

Mutations Causing Familial Biparental Hydatidiform Mole Implicate C6orf221 as a Possible Regulator of Genomic Imprinting in the Human Oocyte. *Am J Hum Gen* 2011 89, 451–8.

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.

Schmid P, Nagai Y, Agarwal R et al. Prognostic markers and longterm outcome of placental site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374:48-55.

Scholz NB et al. Triploid hydatidiform moles. In prep 2014

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, Foskett 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, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110(1):22-6.

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;110:22-6.

Sebire NJ, Lindsay I: Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal Pediatr Pathol.* 2010;29(1):30-44.

Sebire NJ. Histopathological diagnosis of hydatidiform mole: contemporary features and clinical implications. *Fetal Pediatr Pathol* 2010; 29:1-16.

Sebire NJ, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Histopathological features of biparental complete hydatidiform moles in women with NLRP7 mutations. *Placenta* 2013 Jan;34(1):50-6.

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.

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010 ;376:717-29.

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 IM, Kurman RJ. Epitheloid trophoblastic tumor-A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393-403.

Shih IM. Gestational trophoblastic neoplasia – pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8:642-50.

Shih IM. Trophogram, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Ann Diag Pathol* June;11(3); 2007:228-234.

Shih IM. Gestational trophoblastic lesions. In: Nucci MR, Oliva E, eds. *Gynecologic pathology*. Churchill Livingstone Elsevier; 2009:645-665.

Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, eds. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer; 2010:1075-1135.

Slim R, Fallahian M, Riviere JB, Zali MR. Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles. *Placenta* 2005;26:5-9.

Slim R, Wallace EP. NLRP7 and the genetics of hydatidiform moles: recent advances and new challenges. *Frontiers in Immunology* 20 August 2013 doi: 10.3389/fimmu.2013.00242

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. PhD-thesis 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.
- Sunde L, Niemann I, Hansen ES, Hindkjaer J, Degn B, Jensen UB, Bolund L. Mosaics and moles. *Eur J Hum Genet*. 2011 Oct;19(10):1026-31
- Sundvall L, Lund H, Niemann I, Jensen UB, Bolund L, Sunde L. Tetraploidy in hydatidiform moles. *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):2010-20.
- 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.
- Ulker V, Gurkan H, Tozkir H, Karaman V, Ozgur H, Numanoglu C, Gedikbasi A, Akbayir O, Uyguner ZO. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:188–92.
- van den Veyver IB, Al-Hussaini TK. Biparental hydatidiform moles: a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring. *Hum Reprod Update* 2006;12:233-42.
- 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, Massurjer 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.
- Winqvist 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.
- Zhang X, Lu W, Lu B. Epithelioid Trophoblastic Tumor – An outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1334-8.
- 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.