

 HELSE BERGEN <small>Haukeland universitetssjukehus</small>	Trofoblasttumorer
Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 25.07.2019/25.07.2021
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Gynekologisk seksjon kreft	Versjon: 2.03
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Retningslinje
Dok. ansvarlig: Bjørge, Line	Dok.id: D36369

Innledning/bakgrunn ICD-10

ICD-10

- O01 Blæremola
 - O01.0 Komplette blæremola
 - O01.1 Inkomplette blæremola
 - O01.9 630X Blæremola, uspesifisert om komplett eller inkomplett
- D39.2 Invasiv mola
- D39.2 Mistenkt ondartet tumor i morkaken
 - Neoplasma malignum placentae suspecta
 - Choriocarcinoma suspecta
- C58.9 Ondartet tumor i morkaken
 - Neoplasma malignum placentae
 - Choriocarcinom (CC)
- C58.9 Placenta site trophoblastic tumor (PSTT)

Definisjon

- Trofoblasttumor utgår fra føtalt trofoblastvev
- Kan opptre etter alle former for graviditet

Blæremola

- Blæremola består av hydropt degenererte chorionvilli
- Komplette mola kjennetegnes ved fravær av embryonalt/føtalt vev (karyotype 46XX/46XY paternell)
- Partiell mola kjennetegnes ved tilstedeværelse av embryonalt/føtalt vev (karyotype 69XXY/69XYY, triploid, ekstra haploid kromosomsett fra far)
- Mola oppfattes som en premalign tilstand
 - Ca 2-5 % av partielle og ca 8-15 % av komplette mola utvikler seg til invasiv mola (persisterende trofoblastsykdom) eller choriocarcinom

Choriocarcinom

- Choriocarcinom skiller seg fra invasiv mola ved å mangle choriontotter
- Malign differensiering av cyto- og syncytiotrofoblastcellene
- Vokser raskt og metastaserer tidlig

Placenta-site-trofoblast-tumor

- Er meget sjelden
- Oppstår fra trofoblast ved placentas implantasjonssted
- Malign differensiering særlig av cytotrofoblast og i mindre grad av syncytiotrofoblast, derfor lav hCG

Forekomst

- Insidens i Norge (III):
- Blæremola: 0.9/1 000 fødsler¹ (IIb)
 -

- Ca 50 tilfeller per år
- 7-10 tilfeller til kjemoterapi
- Choriocarcinom: 0.2/1 000 fødsler
- Placenta-site-trofoblast tumor: ca 1/500 000 fødsler
 - 1 tilfelle/10 år
- Høyere forekomst i Kina og Sørøst Asia (3/1000 fødsler)¹ (IIb)

Risikofaktorer

- Tidligere blæremola
 - Risiko for gjentatt mola er 0.6-2 %

Diagnostikk

Symptomer

Referanser ¹⁻³ (IIb)

- Vaginalblødning
- Smerter (torkvert ovariecyste)
- Hyperemesis gravidarum
- Tidlig preeklampsi
- Hyperthyreose, eventuelt thyreotoksisk krise (høy hCG)
- Symptomer fra fjerne metastaser kan være debutsymptom (choriocarcinom)
 - Hemoptyse fra lungemetastase
 - Blødning i hjernemetastase
- Ved multiple lungemetastaser hos kvinner i fertil alder må man alltid tenke på muligheten for malign trofoblastsykdom

Undersøkelser/funn

- Uterus større enn svarende til amenoré
- Bilateralt forstørrede ovarier (thecalutein cyster)
- Eksessiv ovarial hyperstimulering kan medføre:
 - ascites
 - pleuravæske
- Ultralydundersøkelse (blæredannelser i uterus)
- Forhøyet serum hCG
- Makroskopiske blærer i abortmateriale

Differensialdiagnoser

- Normal graviditet
- Ektopisk graviditet
- Germinalcelletumor i ovariet
- Lungecancer
- Hjernetumor

Henvisning

- Pasienter med blæremola som har vedvarende høy eller stigende hCG-verdi henvises til Seksjon for gynekologisk kreft, Radiumhospitalet – Rikshospitalet.

- Choriocarcinom innlegges som øyeblikkelig hjelp etter telefonisk konferanse
- Radiumhospitalet - Rikshospitalet har landsfunksjon i behandlingen av invasiv/persisterende trofoblast sykdom, CC og PSTT

Behandling

Behandling av mola

- Evacuatio uteri
 - Tøm caviteten helt og send alt materiale til histologi
- Serum-hCG følges hver annen uke i 8 uker
 - Plot hCG-verdier på semilogaritmisk papir (lineært fall)
 - Ved normal serum hCG (< 5 IE) etter 8 uker kontrolleres hCG månedlig i 6 måneder
 - Ved forhøyet hCG etter 8 uker følges serum-hCG hver 2. uke, ved fortsatt fall til normalisering, deretter månedlige kontroller i ytterligere 6 måneder
- Prevensjon: P-piller i minst 6 måneder – deretter kan kvinnen bli gravid
- Re-evacuatio bør ikke foretas (vurderes for kjemoterapi) om kaviteten er komplett tømt ved 1. evaluering
- Unngå profylaktisk kjemoterapi
- Aldri biopsi av metastasesuspekterte lesjoner på grunn av blødningsfare!

Radiumhospitalet kontaktes når:

- Stigende serum hCG etter evacuatio (kontrollprøve etter 1 uke)
- Serum hCG-platå i > 4 uker
- Histologisk diagnose: CC eller PSTT
- Påvisning av metastase (vagina, lunge, etc.)

Tiltak og behandling ved Radiumhospitalet

- Avgjørende for kjemoterapi¹⁻⁴ (IIb):
 - Forløpet av serum hCG-verdiene over tid, og ikke den histologiske diagnosen
 - Unntak: Placenta-site tumor som alltid behandles

Valg av terapi avhenger av:

- Sykdomsutbredelse (non-metastatisk/metastatisk sykdom)
- Risiko vurderes etter WHO scorings-system i kombinasjon med FIGO stadium^{5,6} (IIb)
- 80-90% av trofoblastsykdommer som trenger kjemoterapi vil score som lavrisikopasienter og behandles med "single" metotrexate, (evt dactinomycin)
- Pasienter med høy risikoscore behandles med kombinasjonskjemoterapi
- Placenta-site-trofoblast tumor behandles primært med hysterectomi (mindre kjemosensitiv)⁷ (IIb)
- Metastaser fra PSTT behandles med kirurgisk exstirpasjon hvis mulig, eventuelt i kombinasjon med cisplatin-basert kombinasjonskjemoterapi

Behandlingstid

- Lavrisikopasienter
 - behandlingsvarighet ca 3 måneder

- Høyrisikopasienter:
 - behandlingsvarighet månedsvís

WHO Score

Faktorer	0	1	2	4
Alder	≤ 39	> 39		
Svangerskap	Mola	Abort	Fullgått	
Intervall*	< 4	4-6	7-12	> 12
Serum hCG (IU/L)	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Største tumor** (cm)		3-5	> 5	
Metastasens lokalisasjon		Milt/nyre	Tarm	Hjerne/lever
Antall metastaser		1-4	4-8	> 8
Tidligere kjemoterapi			Ett stoff	Multiple stoffer

* Antall måneder fra siste avsluttet svangerskap (evacuatio uteri) til start av kjemoterapi

** Inklusiv tumor i uterus

Sykdommen skal karakteriseres etter FIGO stadium og WHO score

FIGO

Stadium I: Sykdom begrenset til uterus

Stadium II: Spredning til adnexae, parametrier eller vagina

Stadium III: Lungemetastaser

Stadium IV: Metastaser til andre lokalisasjoner

Lav risikogruppe: ≤ 6

Non-metastatisk: Stadium I

Metastatisk: > Stadium I

Høy risikogruppe: > 6

PSTT er en spesiell sykdomsgruppe. FIGO stages men WHO scores ikke.

Oppfølging

Etter evacuatio for mola

- Serum hCG annen hver uke, inntil < 5 IE/L
- Deretter serum hCG månedlig i 6 måneder
- Prevensjon:
 - P-piller i hele oppfølgingsperioden etter at hCG er normalisert (< 5IE/L)
 - Spiral kan anvendes (obs. perforasjonsrisiko)
 - Barrieremetode kan anvendes
 - Sterilisering
- Barneønske:
 - Pasient med normal hCG innen 8 uker etter evacuatio:
 - Graviditet frarådes i 6 måneder
 - Pasient med forhøyet hCG i 8 uker etter evacuatio:
 - Graviditet frarådes i 12 måneder

- Graviditet i kontrollperioden forløper oftest normalt
 - Viktig med gjentatte hCG målinger (annen hver uke) og tidlig UL for å utelukke ny mola
 - Husk nøye inspeksjon av placenta etter fødselen (persisterende trofoblast sykdom – placenta til histologisk undersøkelse)

Etter kjemoterapi av trofoblastsykdom

- Serum hCG kontroller
 - hCG før start av hver kur
 - hCG ukentlig de 3 første måneder etter behandling
 - hCG månedlig fra 4-12 måneder
- Lavrisikopasienter: avslutter kontroller etter 1 år
- Høyrisikopasienter + PSTT pasienter: hCG hver 3. måned i 2 år
- PSTT fortsetter deretter med hCG hver 6. måned til minimum 5 år etter avsluttet behandling, obs: sent residiv
- Lavrisikopasienter: sikker prevensjon i 12 måneder etter første normale hCG (< 5 IE/L)
- Høyrisikopasienter + PSTT (om ikke hysterektomert): sikker prevensjon i 24 måneder etter første normale hCG

Komplikasjoner

- Til sykdom
 - Tumorblødning
 - Uterinblødning
 - Hjerneblødning
 - Hemoptyse
- Til behandling:
 - Perforasjon av uterus ved evacuatio/biopsi
 - Respirasjonsinsuffisiens ved behandlingsstart hos pasient med uttalte lungemetastaser
 - Hjerneblødning ved behandlingsstart hos pasienter med hjernemetastaser
 - Metotrexate
 - Nyre-, lever-, neurotoksisitet
 - Annen kjemotoksisitet

Prognose

- Lavrisikopasienter:
 - Uten metastaser: 100 % helbredelse med bevart fertilitet
 - Med metastaser: 100 % helbredelse, fertilitet avhenger av behandling
- Høyrisikopasienter: 60-80 % helbredelse¹⁻⁵ (IIb)
 - Ved gjentatt mola: økt risiko for at pasienter trenger kjemoterapi

Pasientinformasjon

Skriftlig pasientinformasjon

- Om trofoblastsykdom

Referanser

- 1 Soper JT, Lewis Jr JL, Hammond C. Gestational trophoblastic disease. I: Hoskins WJ, Perez CA, Young R (eds.) Principles and Practice of Gynecologic Oncology (2. edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, Chapter 36, 1039-77.
- 2 Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Neoplasia. I: Berek JS, Hacker NF, (eds.) Practical Gynecologic Oncology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 457-78.
- 3 Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS (eds.) Gestational trophoblastic disease. London: Chapman & Hall; Medical, 1997: 1-258.
- 4 Gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22: 95-171
- 5 Kohorn EI. Evaluation of the Criteria Used to Make the Diagnoses of Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Gynecol Oncol 1993; 48: 139-47.
- 6 Kohorn EI. Clinical Opinion. The Trophoblastic Tower of Babel: Classification Systems of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Gynecol Oncol 1995; 56: 280-8.

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