Molagraviditet

– Udredning og behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. april 2025 (DGCG)
Administrativ godkendelse
8. april 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. april 2030

INDEKSERING
DGCG, Molagraviditet, Trofoblastsygdom

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version i gammel skabelon

Retningslinjen er i øvrigt kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og opdateret med nyeste studier. Denne kritiske gennemlæsning samt tilføjelse af studier har ikke givet anledning til ændring eller tilføjelse af anbefalinger ud oven ovenstående.

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefalinger	Anbefaling 4: jf. Patologi guideline anbefales central patologi revision ved histologisk påvist trofoblastsygdom på RH, AUH eller AAUH Anbefaling 9 og 10: efter nøje gennemlæsning af litteratur herunder nyere internationale retningslinjer anbefales hCG måling i kontrolperiode hver anden uge mod tidligere ugentlig måling. Ved stigende eller stagnerende værdier fastholdes ugentlig hCG måling Anbefaling 11 vedr. kontrolforløb for mola graviditet med høj risiko for udvikling af PTD: i guideline fra 2014 anbefales kontrol forløb henholdsvis 4 og 6 mdr. afhængig af hastigheden af hCG fald. Efter nøje gennemlæsning af litteratur ikke evidens for at opretholde denne anbefaling Der anbefales nu i overensstemmelse med internationale guidelines kontrol 6 måneder for alle i høj-risiko-gruppe –

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Diagnostik 3
Kirurgisk behandling 3
Kontrolprogram 3
Tvillingegraviditet med mola og normalt foster 4
Genetisk udredning 4
Flowchart for udredning og behandling 5
2. Introduktion 6
3. Grundlag 10
Diagnostik 10
Kirurgisk behandling 12
Kontrol program 14
Tvillingegraviditet med mola og normalt foster 17
Genetisk udredning 18
4. Referencer 21
5. Metode 27
6. Monitorering 29
7. Bilag 30
Diploid mola, androgenetisk mola (parentaltype PP) 30
Triploid mola (parentaltype PPM) 30
Tetraploid mola 30
8. Om denne kliniske retningslinje 37

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **Ved klinisk mistanke om molagraviditet bør der forud for eller umiddelbart efter evacuatio uteri tages blodprøve til måling af hCG koncentrationen, da denne værdi danner udgangspunkt for efterfølgende kontroller ved diagnosticeret mola (B)**

2. **Evacuatet bør opdeles og sendes dels (B)**

    - **ufikseret til genetisk undersøgelse**
    - **fikseret til histopatologisk undersøgelse**

3. **For at højne den diagnostiske sikkerhed anbefales blodprøve til genetisk undersøgelse på mater samt biologisk far (B)**

4. **Ved histologisk påvist mola skal rekvireres central patologirevision af præparatet (RH, AUH, AAUH) (B)**

Kirurgisk behandling

5. **Ved klinisk mistanke om mola pga. ultralydsfund og eller høj hCG skal der udføres evacuatio uteri (B)**

6. **Medicinsk evacuatio bør ikke anvendes, da diagnostik kræver væv til histologisk og genetisk undersøgelse (B)**

7. **Pga. større blødningsrisiko ved evacuatio uteri ved molagraviditet bør der foreligge hæmoglobin, væsketal og blodtype (D)**

Kontrolprogram

8. **For at allokere til korrekt kontrolprogram opdeles patienter i henholdsvis høj alternativt lav risiko for udvikling af persisterende trofoblastsygdom (PTD). Denne opdeling baseres på histologisk og genetisk undersøgelse af evacuat samt blodprøve på mater og biologisk far (C)**

9. **Pga. risiko for udvikling af PTD skal alle patienter med histologisk påvist mola følges med hCG-målinger hver anden uge (C)**

10. **Ved stigende eller stagnerende hCG bør dette skærpe opmærksomheden på evt. udvikling af PTD og hCG måles ugentligt (C)**

11. **Patienter med høj risiko for udvikling af PTD følges med hCG-målinger hver anden uge, indtil hCG er umålelig i to på hinanden følgende målinger. Herefter måles hCG en gang hver måned i 6 måneder (B)**

    Højrisiko: komplet mola, diploid, tetraploid eller androgen mola, uklassificerbar mola og androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)

12. **Patienter med lav risiko for udvikling af PTD følges med hCG-målinger hver anden uge indtil to på hinanden følgende målinger med umålelige værdier (B)**

    Lavrisiko: mola, som er triploid og partiel samt partiel mola obs. pro, dvs. i gråzonen mellem hydrop abort og partiel mola

13. **Ved stagnerende (<10 % fald) eller stigende over 2-3 på hinanden følgende hCG-målinger og ny graviditet udelukket, har patienten definitorisk PTD og patienten bør henvises til AUH eller Herlev til videre udredning og mulig onkologisk behandling (B)**

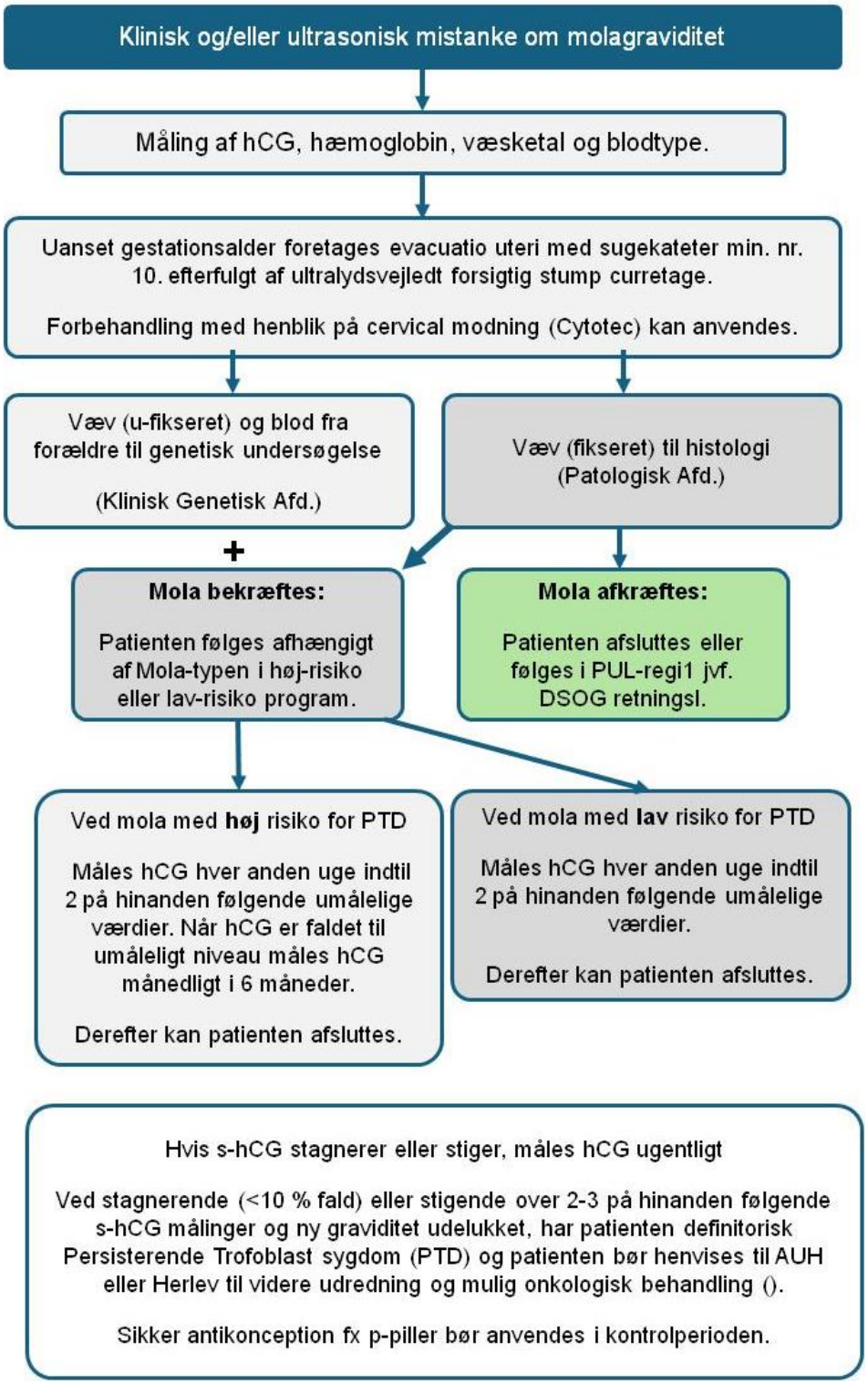
Tvillingegraviditet med mola og normalt foster

14. **Opfølgning af graviditet bestående af mola og normal tvilling er en specialistopgave. Patienten skal rådgives om den øgede obstetriske risiko. Gennemførelse af graviditeten øger ikke risikoen for udvikling af PTD (C)**

Genetisk udredning

15. **Kvinder mistænkt for genetisk disposition ex. to molagraviditeter tilbydes genetisk udredning (C)**

Flowchart for udredning og behandling

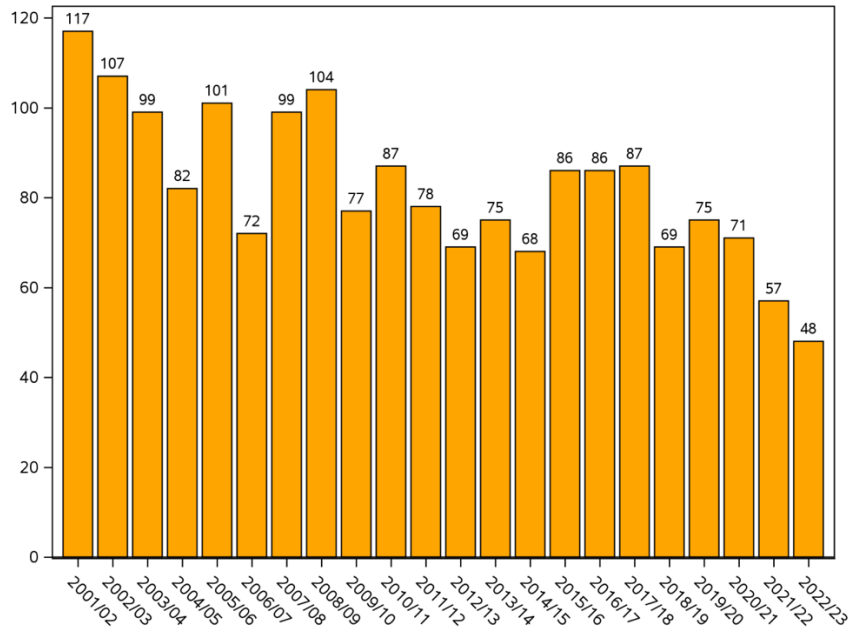


2. Introduktion

Gestationelle trofoblastsygdomme (Gestational Trophoblastic Disease (GTD)) er den samlede betegnelse for et spektrum af sygdomme alle karakteriseret ved abnormt prolifererende trofoblast. Sygdomsgruppen indeholder såvel de meget sjældne neoplastiske trofoblastsygdomme ex. gestationelle choriocarcinomer (se kapitel "Maligne Trofoblastsygdomme") som den noget hyppigere og overvejende benigne tilstand mola hydatidosa (MH).

MH er et abnormt graviditetsprodukt der i ca. 90% af tilfældene ikke kræver anden behandling end evacuatio uteri og kan i så fald betragtes som en benign tilstand. Imidlertid udvikler ca. 10% af patienter diagnosticeret med MH såkaldt persisterende trofoblastsygdom (PTD) (1) der ubehandlet er en dødelig tilstand. Korrekt behandlet er overlevelsen derimod tæt på 100% (se kapitel Persisterende trofoblastsygdom). (2, 3)

På verdensplan varierer den rapporterede incidens betragteligt fra region til region (4-6). I Danmark har antallet af registrerede MH-graviditeter været støt faldende gennem de sidste mange år jf. Figur 1. I 2022-23 blev i Danmark registreret 48 nye tilfælde af mola (7, 8).



Figur 1: Udvikling i antal kvinder med mola hydatidosa fra 2001-2022; TiGrAb 2022-23

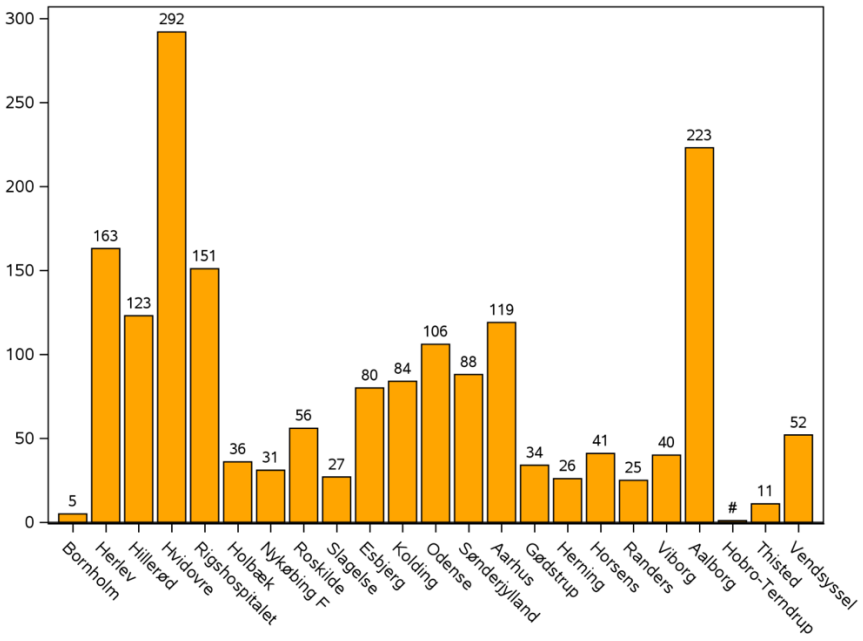
Sygdommene er således sjældne og som konsekvens heraf forefindes der kun sparsom evidens for udredning, behandling og followup baseret på klinisk randomiserede forsøg. Anbefalinger baseres derfor oftest på mindre studier eller konsensusbeslutninger. I 2020 publicerede det Europæiske Selskab for Behandling af Trofoblast Sygdomme (EOTTD: European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases) kliniske guidelines for håndtering af patienter med trofoblastsygdom. Disse guidelines udspringer af

konsensusbeslutninger og foreliggende evidens og er tilvejebragt gennem talrige workshops afholdt i forbindelse med EOTTD-møder. Aktuelle retningslinjer tager bla. afsæt i disse europæiske retningslinjer (9).

Mola hydatidosa

Mola hydatidosa (MH) er en histopatologisk diagnose, der stilles på placentavæv med forekomst af abnorme villi med trofoblasthyperplasi. Histologisk klassificeres MH som komplet eller partiel afhængigt af bl.a. omfanget af villøs abnormitet og omfanget af trofoblasthyperplasi. Ved den komplette mola er alle villi abnorme med udtalt trofoblasthyperplasi og intet fosteranlæg. Ved den partielle mola vil trofoblasthyperplasien være mindre udtalt, og der kan findes et fosteranlæg, som vil være karakteriseret ved den samme afvigende kromosombesætning som selve molavævet. De to undertyper, komplet og partiel mola forekommer nogenlunde lige hyppigt – se i øvrigt "Patologiguideline for gestationelle trofoblastsygdomme". Hvis der ved ultralyd konstateres en molalignende komponent og et "normalt udseende" fosteranlæg, bør dette skærpe opmærksomheden og den meget sjældne tilstand "tvillingemolagraviditet" bør overvejes (se særskilt afsnit "Tvillinggraviditet med mola og normalt foster"). MH har en unik genetisk konstitution, idet de fleste molae indeholder to paternelle kromosomsæt og et eller intet maternelt kromosomsæt, hvilket giver ophav til et graviditetsprodukt, der genetisk karakteriseres som enten triploidt eller diploidt afhængigt af, om der forefindes et maternelt kromosomsæt eller ej. De komplette molae er oftest diploide, og de partielle molae er oftest triploide, men overensstemmelsen er ikke 100%. Kombinationen af histologi og den genetiske konstitution anvendes til at estimere risikoen for PTD, da komplette diploide molae har væsentligt højere risiko for PTD end partielle triploide molae (1, 9, 10). Pga. sjældenheden og kompleksiteten kan den histopatologiske diagnose være udfordrende for den enkelte patolog. Et observationelt retrospektivt studie fra det franske trofoblastreferencecenter i Lyon fandt at central ekspertrevision af histologipræparatet gav anledning til ændring af den initiale diagnose i 26% af tilfældene (11). Ved diagnosticering af mola anbefales central revision af den histopatologiske diagnose (reference 9) (se i øvrigt "Patologiguideline for gestationelle trofoblastsygdomme" samt bilag 1 og 2.

Den rapporterede forekomst af MH varierer ganske betragteligt på verdensplan. I perioden 1997-2013 varierede den rapporterede incidens af MH i Europa således fra 0,98 til 2,17 per 1000 fødsler landene imellem. På verdensplan ses endnu højere incidens i visse geografiske områder (4-6, 12-14). Antallet af registrerede molagraviditeter i Danmark har været støt faldende gennem de seneste mange år. Således viser tal fra Det Danske Patologiregister publiceret af Lund et al. i 2020 vedr. registreringer fra 1999-2014 et fald i incidens fra 2,55/1000 fødsler i 1999 til en incidens på 1,61/1000 fødsler i 2014 ($p<0.0005$) (reference 7). Tal fra den danske kvalitetsdatabase for tidlig graviditet og abort (TiGrAb) finder tilsvarende at antallet af kvinder med MH er faldet med 59% gennem de seneste 20 år med en nu årlig registreret forekomst på 48 tilfælde (reference 8). Dette fald i rapporterede molagraviditeter i Danmark står i modsætning til en stigende incidens i Europa, og det kan ikke udelukkes, at en del af dette fald i de danske tal kan tilskrives bias f.eks. pga. den øgede brug af medicinsk induceret abort og dermed manglende væv til histologisk undersøgelse (8). Seneste tal fra TiGrAb finder ex. stor geografisk variation med et meget varierende antal diagnosticerede molagraviditeter fra afdeling til afdeling i Danmark; figur 2.



Figur 2: Antal kvinder med mola hydatidosa per afdeling fra 2001/2 til 2022/2023

Tal fra TiGrAb viser ligeledes, at det absolutte antal komplette mola findes nogenlunde konstant på ca. 25 tilfælde per år. Faldet i diagnosticerede mola over de seneste 20 år kan således primært tilskrives et fald i antallet af diagnosticerede partielle mola og kan meget vel, om ikke andet delvist, forklares ved øget brug af medicinsk induceret abort (8).

Alle trofoblasttumorer er karakteriserede ved at secernere humant choriogonadotropin (hCG). hCG produceres af trofoblastcellerne, og der er i de fleste tilfælde en tæt relation mellem hCG-koncentrationen i serum og mængden af levende trofoblastvæv. hCG-niveauet korrelerer således med volumen af trofoblastvæv. Serum-hCG er oftest signifikant højere ved en komplet mola end ved partiel mola. Ved komplet mola er s-hCG hyppigt > 100.000 iU/L (1, 15) . Ved partiel mola derimod ses s-hCG > 100.000 iU/L hos mindre end 10 % (16). På diagnosetidspunktet er s-hCG oftest højere ved en molagraviditet end ved en normal graviditet. Serum-hCG er dermed en unik markør som anvendes i diagnosticering og opfølgning af trofoblastsygdomme (15, 16). hCG kan måles i urin og i blod. I Danmark anvendes ikke kvantitativ måling af urin-hCG. Se i øvrigt selvstændigt afsnit vedr. hCG under Diagnostik.

Ætiologi herunder arvelige risikofaktorer

De to vigtigste risikofaktorer for molagraviditet er patientens alder og tilfælde af tidligere molagraviditet (7, 16). Ved ekstremer i maternel alder er der signifikant øget risiko for molagraviditet og især for komplet/diploid mola (1, 17) . Risikoen stiger markant for kvinder over 40 år, hvor risikoen for komplet mola er 7,5 gange større end for kvinder mellem 21 og 35 år (1, 16).

Efter én molagraviditet øges risikoen for en ny molagraviditet til 1-2 %, og efter to molagraviditeter er den gennemsnitlige risiko 15-20% (1, 18). Denne gruppe er dog heterogen, idet nogle kvinder med genetisk disposition har en risiko på 100%, mens andre formentlig ikke har en væsentligt øget risiko (2), se i øvrigt afsnit ”Genetik og arvelig disposition til mola hydatidosa” samt bilag.

Tidligere tilfælde af spontan abort ses også hyppigere hos kvinder med molagraviditet (19). Ifølge et engelsk case-kontrolstudie er risikoen for trofoblastsygdom ikke øget efter fertilitetsbehandling (20, 21).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det konkrete formål er at sikre kendskab til denne sjældne tilstand således, at patienten får den rette behandling, opfølgning og evt. henvisning til rette onkologiske center (AUH eller Herlev)

Behandling af patienter med sjældne sygdomme er generelt udfordret af ofte begrænset evidens for korrekt diagnosticering og behandling samt begrænset klinisk erfaring. Udarbejdelse af nationale og internationale retningslinjer samt formaliseret samarbejde på tværs af landet og over landegrænser er således overordentlig vigtigt i særdeleshed for sjældne sygdomme som GTD herunder MH. The European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD) blev etableret i 2010 bla. med det formål at optimere det internationale kliniske samarbejde og forskning samt ensrette kliniske retningslinjer for GTD. Aktuelle retningslinje tager som anført udgangspunkt i seneste kliniske retningslinje fra EOTTD (9) og systematisk litteraturgennemgang.

Patientgruppe

Kvinder med mola hydatidosa

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Den primære målgruppe er derfor læger og andet sundhedspersonale, fortrinsvist ansat på afdelinger for kvindesygdomme og fødsler.

3. Grundlag

Diagnostik

1. **Ved klinisk mistanke om molagraviditet bør der forud for eller umiddelbart efter evacuatio uteri tages blodprøve til måling af hCG koncentrationen, da denne værdi danner udgangspunkt for efterfølgende kontroller ved diagnosticeret mola (B)**

2. **Evacuatet bør opdeles og sendes dels (B)**

    - **ufikseret til genetisk undersøgelse**
    - **fikseret til histopatologisk undersøgelse**

3. **For at højne den diagnostiske sikkerhed anbefales blodprøve til genetisk undersøgelse på mater samt biologisk far (B)**

4. **Ved histologisk påvist mola skal rekvireres central patologirevision af præparatet (RH, AUH, AAUH) (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af sygdommenes sjældenhed forefindes der spasom evidens. Der er ved litteratursøgning ikke identificeret klinisk randomiserede forsøg. Anbefalingerne tager udgangspunkt i oversigtsartikler, databasestudier og case-serier. Desuden er "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease; 2020 (9) anvendt. Litteraturen svarer overvejende til evidens niveau 2b-3b

Diagnostik

Billeddiagnostik

Den primære billeddiagnostiske modalitet i forbindelse med graviditet inkl. tidlig graviditetsscanning er ultralyd. Dette gælder også ved abnorme fund herunder mistanke om MH. Det klassiske billede ved ultralyd af en komplet mola beskrives som "snestorm", hvorved forstås et komplekst ekkomønster med multiple ekkotomme blærer, der fylder hele uterinkaviteten. Med doppler ses ofte kraftig vaskularitet. Ved komplet mola vil der som hovedregel ikke være et foster. Ved partiel mola ses cystiske hulrum i placenta, samt i nogle tilfælde et foster eller et område med fostervand. Ved en partiel mola vil fosteret evt. fremstå vækstthæmmet og evt. malformeret eller tilgrundegået (22, 23).

Ses et levende foster med biometrier svarende til gestationsalderen, bør man mistænke en tvillingegraviditet bestående af en mola og et normalt foster med egen, normalt udseende, placenta/placentadel (for uddybning se særskilt afsnit ”Tvillingegraviditet med mola og normalt foster”).

Ved UL findes molagraviditetter med en samlet sensitivitet på 52%, 83 % for komplet mola og 32% for partiel mola og en samlet specificitet på 93% (24).

Ved ultralydsskanning er det vigtigt at vurdere dybdeinvasionen af molavævet i myometriet. Hvis der er mistanke om gennemvækst, er der risiko for perforation ved evacuatio. Ultralyd kan evt. suppleres med MR-scanning ved usikkerhed om evt. gennemvækst (9). Hvis billeddiagnostiske undersøgelser rejser mistanke om uterin gennemvækst eller meget dyb myometrieinvasion, skal patienten henvises til behandling på en afdeling med høj specialiseret funktion heri (AUH eller Herlev Hospital).

”hCG”

Hormonet humant choriogonadotropin (hCG) produceres af trofoblastceller tidligt i graviditeten. Hormonet findes derfor altid i plasma hos gravide og hos patienter med trofoblasttumorer, og kan desuden påvises ved visse andre tumorer (25). ”hCG” består af en α-kæde og en β-kæde, kombineret til en heterodimer; α-kæden er identisk med α-kæden i bl.a. LH og FSH, mens β-kæden er unik for hCG. "hCG” findes i plasma overvejende i sin intakte form (α-kæde og β-kæde kombineret), og en mindre del som frie β-kæder.

Der findes dog flere molekylære underformer af hCG, dannet ved nedbrydning og spaltning af β-kæder samt bl.a. glykosylering (26). Disse former kan være både biologisk aktive og inaktive og medbestemmes i varierende grad af kommercielle assays (27). Forskel i følsomhed for de forskellige hCG-underformer kan give divergerende resultater, hvis samme patient undersøges på forskellige laboratorier.(28) Det anbefales derfor at patienter, der følges med hCG-målinger over tid, får målt hCG på samme platform/laboratorium.

"hCG” måles i dag på automatiserede immunkemiske platforme, hvor koncentrationen af enten intakt hCG (α-β-heterodimer) eller intakt hCG + frie β-kæder bestemmes. Analyseprincippet er ofte baseret på et sandwich-princip, hvor ét antistof binder hCG fra patienten til testbrønden og et andet antistof mærker hCG med et signalstof; efter vask af brønden vil tilbageværende signal være proportionalt med koncentrationen af hCG i patienten. Da hver producent anvender unikke og patenterede antistoffer, er automatiserede immunkemiske platforme i varierende grad følsomme for interferens fra patientspecifikke plasma-bestanddele såsom medicin, kosttilskud (fx biotin i assays, der anvender streptavidin-biotin binding), antistoffer mod dyr (fx mod antigener fra mus, kanin eller geder, hvis antistoffer hyppigt anvendes i immunkemi), samt autoantistoffer og mere uspecifikke heterofile antistoffer (29, 30). Interferens i en immunkemisk analyse kan medføre både falsk for lave og falsk for høje værdier.

Ved klinisk mistanke om interferens i hCG-målingen, bør analysen søgt foretaget på andet laboratorium, der anvender anden platform. Tag evt. kontakt til lokal klinisk biokemisk afdeling (KBA) for rådgivning omkring valg af alternativt laboratorium (31). Herudover kan der, efter aftale med KBA, suppleres med fortyndingsrække, hvor en ikke-lineær fortynding vil tale for interferens i prøven.(32) Endelig, ved mistanke om falsk forhøjet serum-hCG, vil en negativ urin-hCG (ved plasma hCG >50 IU/L) tale for falsk forhøjet værdi (33, 34). Her udnyttes at heterofile antistoffer, pga. deres størrelse, ikke vil være til stede i urinen. Ved negativt urin-hCG

bør nedre målegrænse for den anvendte urin-hCG metode, interferens fra kosttilskud som biotin eller medicin, der udskilles i urinen, samt mulighed for hook-effekt i urinanalysen, dog også overvejes (35, 36).

Hook-effekt i hCG-analysen ses når koncentrationen af hCG i prøven er så høj, at den overskrider analysens kapacitet for at danne sandwich-komplekser og hCG derfor vaskes ud af brønden. Her vil en meget høj hCG koncentration derfor måles som lav koncentration. Risikoen for hook-effekt afhænger af den enkelte platform og dets øvre måle-område. Mistanken om hook-effekt kan bekræftes ved at fortynde prøven, hvorved hCG koncentrationen kommer indenfor måleområdet og prøvesvaret ændres fra lavt til meget højt, eller ved at sende prøven til andet laboratorium, der anvender en metode, der kan måle højere hCG niveauer uden hook-effekt (37).

Der findes, udover graviditet, enkelte benigne årsager til forhøjet hCG. Fysiologisk sekretion af hCG fra hypofysen kan ses i sjældne tilfælde ved perimenopausale og menopausale kvinder. Den præcise mekanisme bag hCG-produktion i de gonadotrope celler er ukendt. At forhøjet hCG skyldes fysiologiske sekretion, understøttes af tilstedeværelse af forhøjet FSH samt hCG normalisering ved behandling med p-piller.(38) I meget sjældne tilfælde kan persisterende forhøjet hCG skyldes familiært hCG-syndrom, et genetisk betinget syndrom med hCG-produktion fra ukendt væv, og som ses hos både mænd og kvinder. Denne molekylære form af hCG er ikke biologisk aktiv og patienterne er asymptomatiske uden påvirket fertilitet. Familiært hCG-syndrom er en udelukkelsesdiagnose, og ved mistanke kan diagnosen understøttes ved undersøgelse af hCG hos slægtninge(39, 40) Endelig er der i enkelte kasuistikker beskrevet patienter, der har udvist langsom udskillelse af hCG enten af ukendt årsag, som følge af svært nedsat nyrefunktion, eller på grund af tilstedeværelse af store IgM-hCG-komplekser med nedsat renal udskillelse (41-43).

Patientværdier og – præferencer

Det forventes ikke at ovenstående er præferencefølsomt, da ultralydsscanning og hcg monitorering i det væsentligste i Danmark er relativt tilgængelige og ikke forbundne med den store gene for involverede patienter. Ultralydsscanning efterspørges oftest selv af patienter med tidlig mulig abnorm graviditet.

Rationale

Såvel ultrallydsscanning som hCG monitorering har i en årrække spillet en central rolle ved håndtering af tidlige graviditetskomplikationer, og anbefalingerne kan således ses i sammenhæng hermed.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Kirurgisk behandling

5. **Ved klinisk mistanke om mola pga. ultralydsfund og eller høj hCG) skal der udføres evacuatio uteri (B)**

6. **Medicinsk evacuatio bør ikke anvendes, da diagnostik kræver væv til histologisk og genetisk undersøgelse (B)**

7. Pga. større blødningsrisiko ved evacuatio uteri ved molagraviditet bør der foreligge hæmoglobin, væsketal og blodtype (D)

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af sygdommenes sjældenhed forefindes der spasom evidens. Der er ved litteratursøgning ikke identificeret klinisk randomiserede forsøg. Anbefalingerne tager udgangspunkt i oversigtsartikler, databasestudier og case-serier. Desuden er "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease; 2020 (9) anvendt. Litteraturen svarer overvejende til evidens niveau 2b-3b

Kirurgisk behandling

Evacuatio uteri

Ved klinisk mistanke om mola hydatidosa pga. ultralydsfund og/eller hCG-forhøjelse skal der udføres evacuatio uteri. Sensitiviteten af ultralyd er lav, og i tvivlstilfælde bør vævet sendes til histologisk og genetisk undersøgelse i forbindelse med evacuatio.

Medicinsk evacuatio er kontraindiceret ved mistanke om molagraviditet, da sikring af væv til histologisk og genetisk undersøgelse er nødvendig for at stille den korrekte diagnose. Et retrospektivt studie fra 2000 inkluderende 4257 cases fandt desuden medicinsk evacuatio associeret med en øget risiko for efterfølgende behov for kemoterapi (RR 1,7), dette muligvis pga. højere risiko for restvæv i uterus ved medicinsk evacuatio sammenlignet med kirurgisk evacuatio (44).

Ved mistanke om molagraviditet, bør der, før der udføres evacuatio uteri, tages følgende blodprøver: HCG, hæmoglobin, væsketal og blodtype samt "forældreblodprøve" til genetisk undersøgelse fra patienten og om muligt også fra den biologiske far til graviditeten.

Vanlig kirurgisk evacuatio uteri med sug efterfulgt af stump curettage anbefales (45). Uanset gestationsalder og molatype kan en molagraviditet oftest evakueres med et sugekateter nr. 10. For at sikre fuldstændig tømning af kaviteten bør ultralydsvejledt stump curettage foretages grundigt men også forsigtigt pga. perforationsrisiko. Der er en øget blødningsrisiko ved kirurgisk behandling af mola; ved kraftig blødning kan gives i.v. Tranexamsyre eller i.v. Syntocinon (16) Samlet set betragtes evacuatio uteri ved mistanke om mola hydatidosa dog som en sikker kirurgisk procedure (44).

En mindre, men repræsentativ, del af vævet fra evacuatio uteri sendes ufikseret til genetisk analyse ledsaget af ovennævnte forældreblodprøve(r). Resten af vævet sendes fikseret (i formalin) til histopatologisk undersøgelse.

Forbehandling med prostaglandin (Cytotec) med henblik på cervical modning før kirurgisk evacuatio øger ikke risikoen for efterfølgende persisterende trofoblastsygdom (46).

Patienter, der er RhD-negative, gives anti-D immunoglobulin efter vanlig instruks.

Hysterektomi

Man kan hos kvinder, der ikke ønsker at bevare fertiliteten, evt. overveje hysterektomi (47, 48). Hysterektomi eliminerer risikoen for lokal myometrieinvasion som udgangspunkt for efterfølgende PTD og kan dermed bidrage til nedsættelse af behovet for kemoterapi (3, 16, 44, 48-51). Tidligere studier har beskrevet en 80% risikoreduktion ved hysterektomi kontra evacuatio uteri for senere udvikling af PTD (48, 50). Denne behandling eliminerer dog ikke risikoen for persisterende trofoblastsygdom, hvorfor der efter hysterektomi skal kontrolleres med måling af hCG efter samme princip som efter evacuatio (3, 16). Hysterektomi er derudover et væsentligt større kirurgisk indgreb med generelt flere komplikationer end det betydeligt mindre og mere skånsomme indgreb evacuatio uteri. Evacuatio uteri anbefales som førstevalg.

Patientværdier og – præferencer

Det forventes ikke, at anbefalingerne er præferencefølsomme, da evacuatio uteri samt blodprøve måling er kendte og hyppigt anvendte procedurer forbundet med trods alt få komplikationer og generelt veltoleret.

Rationale

Se ovenstående.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Kontrol program

8. For at allokere til korrekt kontrolprogram opdeles patienter i henholdsvis høj alternativt lav risiko for udvikling af persisterende trofoblast sygdom (PTD). Denne opdeling baseres på histologisk og genetisk undersøgelse af evacuat samt blodprøve på mater og biologisk far (C)

9. Pga. risiko for udvikling af PTD skal alle patienter med histologisk påvist mola følges med hCG-målinger hver anden uge (C)

10. Ved stigende eller stagnerende hCG bør dette skærpe opmærksomheden på evt. udvikling af PTD og hCG måles ugentligt (C)

11. Patienter med høj risiko for udvikling af PTD følges med hCG-målinger hver anden uge indtil hCG er umålelig i to på hinanden følgende målinger. Herefter måles hCG en gang hver måned i 6 måneder (B)

Højrisiko: komplet mola, diploid, tetraploid eller androgen mola, uklassificerbar mola og androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)

12. Patienter med lav risiko for udvikling af PTD følges med hCG-målinger hver anden uge indtil to på hinanden følgende målinger med umålelige værdier (B)

Lavrisiko: mola, som er triploid og partiel samt partiel mola obs. pro, dvs. i gråzonen mellem hydrop abort og partiel mola

13. Ved stagnerende (<10 % fald) eller stigende over 2-3 på hinanden følgende s-hCG-målinger og ny graviditet udelukket, har patienten definitorisk PTD og patienten bør henvises til AUH eller Herlev til videre udredning og mulig onkologisk behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af sygdommenes sjældenhed forefindes der spasom evidens. Der er ved litteratursøgning ikke identificeret klinisk randomiserede forsøg. Anbefalingerne tager udgangspunkt i oversigtsartikler, databasestudier og case-serier. Desuden er "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease; 2020 (9) anvendt.

Kontrolprogram efter kirurgisk behandling af molagraviditet

Når den histologiske undersøgelse viser mola eller mola obs.pro., bør der rekvireres central patologirevision af præparatet for at sikre korrekt diagnose. Dette er særlig vigtigt, når genetikresultatet giver mistanke om mola, eller der er uoverensstemmelse mellem den histologiske diagnose og genetikresultatet. Revisionen bestilles af den ansvarlige kliniske læge efter lokal instruks i den reviderende region. De centralt reviderende patologiafdelinger er Rigshospitalet (RH), Aarhus Universitetshospital (AUH) og Aalborg Universitetshospital (AAUH). Hvis der efter revision fortsat er uoverensstemmelse eller usikkerhed om den kliniske konsekvens, bør sagen diskuteres i et MDT med gynækolog, onkolog, patolog og genetiker.

Grundet risikoen for at udvikle PTD efter en molagraviditet skal patienten kontrolleres med måling af hCG efter evacuatio. Under halvdelen af patienterne vil opnå umålelig hCG i løbet af 2 måneder (52), og patienten bør derfor forberedes på ofte længerevarende kontrolforløb.

Det er vigtigt, at patienten anvender sikker prævention i hele kontrolperioden for at undgå ny graviditet der vil forstyrre tolkning af hCG. P-piller kan tilrådes og øger ikke risikoen for PTD (16). Alle patienter mistænkt for PTD skal henvises til udredning på AUH eller Herlev Hospital. Se retningslinjen om "Persisterende trofoblastsygdom"

Der bør måles en udgangs-hCG-værdi umiddelbart før eller max 24 timer efter evacuatio. Patienten kontrolleres med måling af hCG efter evacuatio hver anden uge indtil nedre grænseværdi (hyppigst <1 IU/L). Hvis hCG stagnerer eller stiger, måles hCG ugentligt. PTD kan opstå efter opnåelse af hCG-niveau svarende til nedre grænseværdi, hvorfor kontrolforløbet bør fortsættes. Til fastsættelse af kontrolperiodens længde efter opnåelse af hCG-niveau svarende til nedre grænseværdi opdeles i henholdsvis høj og lav risiko for udvikling af PTD jf. nedenstående definitioner.

Opgørelser fra Charing Cross, London viser, at risikoen for PTD efter komplet mola samlet er 1/400, men kun 1/1500, hvis hCG normaliseres inden 56 dage (52). I dette studie, hvor man følger kvinder med komplet mola

efter normalisering af hCG, findes PTD hos 10 ud af 8400 efter 4 måneder og hos 11 ud af 8400 efter 7 måneder. EOTTD anbefaler 6 måneders opfølgende kontrol for patienter med høj risiko for udvikling af PTD (9).

Efter normalisering af hCG er risikoen for PTD efter partiel mola derimod ekstremt lav jvf. studie 1/3195 (9, 52). Tilsvarende er risikoen for udvikling af PTD efter triploid mola lav: 0/2580, 95% CI: 0-1.4% (53).

Idet patienten gøres opmærksom på denne risiko, anbefales opfølgning i to forskellige kontrolprogrammer afhængigt af risikoen for efterfølgende udvikling af PTD (se nærmere forklaring nedenfor):

Kontrolprogram efter normalisering af hCG:

Ved mola med høj risiko for PTD: Anbefales opfølgning i 6 måneder m. hCG måling x 1 månedligt
I kategorien mola med *høj risiko* for PTD findes: komplet mola, diploid, tetraploid eller androgen mola, uklassificerbar mola samt androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)

Ved mola med lav risiko for PTD: Anbefales én konfirmatorisk måling efter normalisering af hCG, hvis denne tillige normal da afslutning
I kategorien mola med *lav risiko* for PTD findes: triploid partiel mola samt partiel mola obs pro, dvs. i gråzonen mellem hydrop abort og partiel mola

Kontrolperiodens længde bør besluttes på MDT-konference med deltagelse af patolog, gynækolog, onkolog og genetiker i tilfælde, hvor der er uoverensstemmelse mellem den histopatologiske diagnose og genetikresultatet, tvivl om diagnosen eller usikkerhed om den kliniske betydning (fx hvis den histologiske diagnose er komplet mola og genetisk undersøgelse viser triploidi, eller hvis den histologiske diagnose er partiel mola og genetisk analyse viser diploidi).

Da diagnosen mola afhænger af både morfologi og genetik, er der forskellige scenarier for, hvornår en mola skal følges i hhv. højrisiko- og lavrisikoforløbet, idet der er forskellige krav til, hvilke kriterier, der skal være opfyldt for de forskellige undertyper af mola.

Langt de fleste mola-tilfælde er klassiske, hvor morfologi og genetik er overensstemmende, det gælder for:

1) Komplet mola, som er diploid og androgen. Denne skal følges som **højrisiko**.
   Dette gælder også, hvis den histologiske diagnose er komplet mola eller mistanke herom, og hvis der ikke er foretaget genetisk undersøgelse af det fikserede eller ufikserede væv.

2) Partiel mola, som er triploid og diandrogen. Denne skal følges som **lavrisiko**.
   Ved manglende genetisk undersøgelse, vil den histologiske diagnose ofte være partiel mola, obs. pro. Det skyldes, at den morfologiske diagnose partiel mola er behæftet med væsentlig usikkerhed. I disse tilfælde kan patienten opstartes i lavrisiko-program, da differentialdiagnosen primært er mola-lignende (non-molære) forandringer, som ikke indebærer en øget risiko for PTD. Påvisning af diandrogen triploidi på ufikseret eller fixeret væv vil i disse tilfælde bekræfte diagnosen partiel mola, som kun kan afkræftes ved central patologirevision og/eller MDT-konference.

Nogle tilfælde er dog atypiske og vanskelige at kategorisere.

Det gælder f.eks. hvis morfologi og genetik ikke stemmer overens, hvis genetisk undersøgelse ikke er mulig eller resultaterne er vanskelige at tolke. Der kan også være tale om androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM), som er en meget sjælden og ofte vanskeligt diagnosticerbar tilstand, som kan indeholde en komponent af mola. I ovennævnte tilfælde er det særligt vigtigt, at kliniker begærer central patologirevision, og at kontrolforløb og/eller behandling besluttes ved tværfaglig konference. Se i øvrigt særskilte patologivejledning for trofoblastsygdomme.

Kontrol efter fremtidige graviditeter
Patienter med tidligere molaforløb kan evt. kontrolskannes ved gestationsalder 7+ i kommende graviditet, pga. den forhøjede risiko for gentaget mola graviditet; se afsnit ætiologi og epidemiologi. Der anbefales **ikke** kontrol i efterfølgende graviditeter med hCG efter afsluttet graviditet (7, 16).

Patientværdier og – præferencer
Anbefalingerne forventes kun i begrænset omfang at være præferencefølsomme, da der trods alt kun er tale om blodprøve monitorering med beskeden indgriben i den enkelte patients liv, om end enkelte formentlig vil fravige specielt anbefaling om hCG monitorering i 6 måender.

Rationale
hCG monitorering til identifikation af evt. udvikling af PTD, der ubehandlet er en progredierende og særdeles alvorlig tilstand, beretiger ovenstående anbefalinger.

Bemærkninger og overvejelser
hCG anbefales primært monitoret ved blodprøvetagning på samme laboratorium og vil således for hovedparten af involverede patienter kunne foretages i relativ nærhed af bopæl og bør således for fåtallet være forbundet med logistiske udfordringer.

Tvillingegraviditet med mola og normalt foster

14. Opfølgning af graviditet bestående af mola og normal tvilling er en specialistopgave. Patienten skal rådgives om den øgede obstetriske risiko. Gennemførelse af graviditeten øger ikke risikoen for udvikling af PTD (C)

Litteratur og evidensgennemgang
På baggrund af sygdommenes sjældenhed forefindes der spasom evidens. Der er ved litteratursøgning ikke identificeret klinisk randomiserede forsøg. Anbefalingerne tager udgangspunkt i oversigtsartikler, databasestudier og case-serier. Desuden er ”Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease; 2020 (9) anvendt.

Flerfoldsgraviditet med mola og normalt foster
En tvillingegraviditet bestående af en mola og et normalt foster er sjælden og forekommer i 1:20.000-120.000 graviditeter (54-56). Oftest er der tale om en dichoriotisk graviditet. Ved ultralyd ses en mola samt et normalt udseende foster (57). Tvillingegraviditeter kan være vanskelige at skelne fra partiel mola,

mosaicisme/kimærisme PP/PM, Beckwith-Wiedemanns syndrom eller et normalt foster med andre placentaanomalier (f.eks. kromosomabnormitet eller placental mesenchymal dysplasi). Problemstillingen må betragtes som en specialist opgave og patienten henvises til afdeling med specialist viden indenfor området (AUH el. RH).

Den altoverskyggende problemstilling i disse graviditeter er at vurdere chancen for et normalt barn versus risikoen for PTD. To engelske studier har estimeret chancen for et normalt barn til ca. 50 %. Median gestationsalder ved forløsning er 34+1 uger og lidt over halvdelen forløses ved sectio. Graviditeten kan være en obstetrisk udfordring såvel antenatalt som perinatalt pga. øget blødningsrisiko, præeklampsi og intrauterin fosterdød (54, 55, 57-60). Kvinden skal informeres grundigt herom og følges i graviditeten med månedlige målinger af hCG og må betragtes som en føtalmedicinsk og obstetrisk specialistopgave.

Tvillingegraviditeter med komplet/diploid mola og normalt foster er i kraft af mola-komponenten forbundet med risiko for at udvikle PTD, denne risiko er formentlig højere end ved singleton komplet molagraviditet (61). I et ældre studie fra 1994 anføres at 63% af patienter med dichoriotisk graviditet i form af komplet mola og normalt foster vil udvikle PTD, og at halvdelen af disse vil udvikle metastatisk sygdom (reference 4). Der er tale om en ekstremt sjælden tilstand, og disse tal må tages med forbehold herfor. Nyere studier finder risikoen for at udvikle PTD til ca. 23-26% (54, 55, 61, 62). Der er ikke holdepunkter for, at risikoen for PTD stiger med graviditetslængden, og udvikling af PTD synes ikke at kunne forhindres ved en evt. afbrydelse af graviditeten (54, 61, 63-65). Risikoen for udvikling af PTD synes ej heller relateret til evt. obstetriske udfordringer eller hCG-niveau (61). Patienter med tvillingegraviditet med mola kan under graviditeten konsulteres med centre med ekspertviden heri, f.eks. AUH.

Genetisk udredning

15. Kvinder mistænkt for genetisk disposition ex. to molagraviditeter tilbydes genetisk udredning (C)

Litteratur og evidensgennemgang

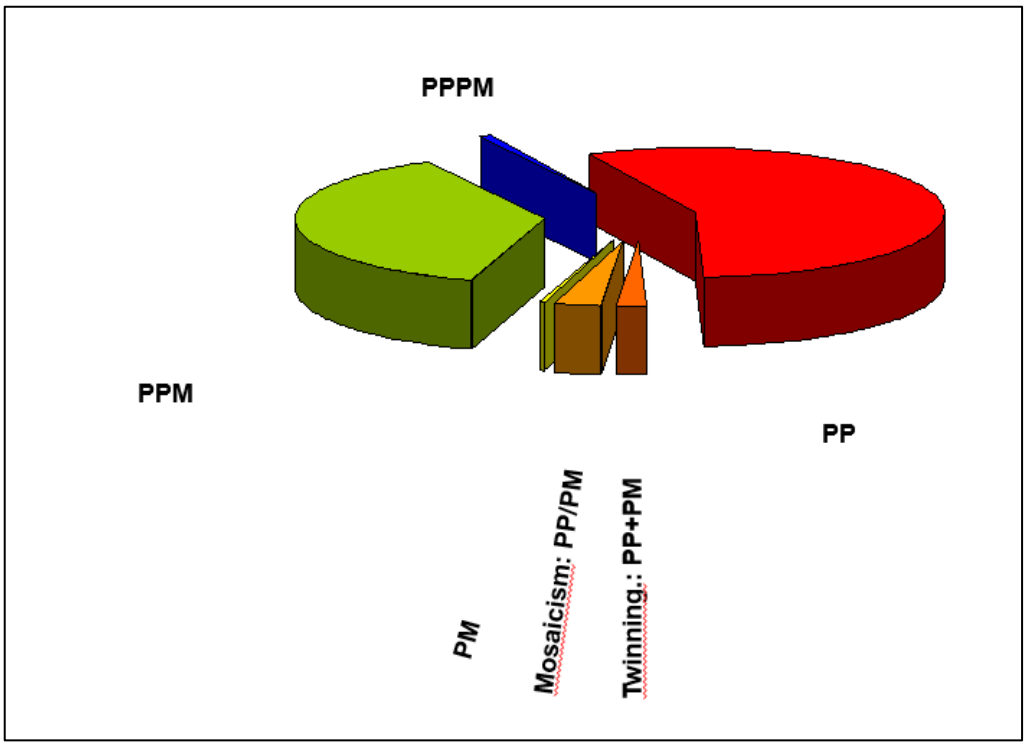
På baggrund af sygdommenes sjældenhed forefindes der spasom evidens. Der er ved litteratursøgning ikke identificeret klinisk randomiserede forsøg. Anbefalingerne tager udgangspunkt i oversigtsartikler, databasestudier og case-serier. Desuden er "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease; 2020 (9) anvendt.

Genetik og arvelig disposition til mola hydatidosa

Den genetiske konstitution af mola hydatidosa

Langt de fleste molae hydatidosae har overvægt af paternelt nedarvet genom og er enten triploide, med et ekstra genomsæt fra faren (parentaltype PPM) eller diploide hvor begge genomsæt stammer fra faren (parentaltype PP). Der findes derudover også en række sjældnere typer, se figur 1. De i figuren antydede hyppigheder afspejler fordelingen observeret i Det Danske Molaprojekt, hvor der er indsamlet prøver siden

1986. Inklusionskriteriet er vesikulære villi chorii med diameter ≥ 1 mm. Der findes andre sjældne genotyper og parentaltyper (1, 53, 62, 66-69) se i øvrigt bilag 1 for uddybende.



Figur 1: De hyppigste genetiske konstitutioner og parentaltyper påvist i molae hos danske kvinder.

PP: Diploidi, begge genomsæt stammende fra faderen.

PPM: Triploidi, to genomsæt fra faderen, et fra moderen.

PPPM: Tetraploidi, tre genomsæt fra faderen, et fra moderen.

PM: Diploidi, et genomsæt fra faderen og et fra moderen.

PP+PM: Tvillingegraviditet, det ene konceptus har parentaltypen PP og det andet konceptus parentaltypen PM.

PP/PM: Mosaicisme, konceptus indeholder to diploide cellelinier, en med parentaltypen PP og en med parentaltypen PM.

Arvelig disposition til mola hydatidosa

De fleste molae forekommer sporadisk. Den mest velbeskrevne form for arvelig disposition knytter sig til diploide biparentale molae (PM), men der er også eksempler på forekomst af diploide androgenetiske (PP) og triploide molae (PPM), der tyder på en arvelig disposition (70). Se i øvrigt bilag 2 for uddybende

Genetisk udredning og rådgivning

Kvinder med to molagraviditer bør tilbydes henvisning til udredning på en klinisk genetisk afdeling.

Man kan også mistænke arvelig disposition hvis

- kvinden har haft mola og 3 spontane aborter, eller en familieanamnese med imprintingsygdom
- kvinden har haft en mola og en familieanamnese der tyder på autosomal recessiv arvelig disposition til mola, f.eks. konsanguine forældre
- kvinden har haft en diploid, biparental mola
- kvinden har en slægtning med disponerende variant i *NLRP7* eller *KHDC3L* og har qua dette slægtskab en øget sandsynlighed for at bære mutation i begge alleler af dette gen.
-

Symptomer

De fire hyppigste symptomer på molagraviditet er vaginalblødning (69-89%), uterus større end svarende til gestationsalder (ved komplet mola 28-33%), hypertension/præeklampsi (1-3%) og hyperemesis (8-22%). Ultralydsundersøgelse (UL) bør således overvejes i tilfælde med sværere hyperemesis for at udelukke molagraviditet (1, 15, 16, 71-75). Generelt er symptomerne ved partiel mola mindre udtalte end ved komplet mola (15, 74).

Efter at UL i første trimester er blevet rutine, findes op mod 40% af molagraviditeterne i dag ved 1.trimester-scanning, hvor kvinderne oftest er asymptomatiske (1).

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen forventes ikke at være præferencefølsom.

Rationale

Anbefalingen er baseret på gentagelsesrisiko for fornyet molagraviditet.

4. Referencer

1. Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. Gynecol Oncol. 2007;104(2):411-5.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010;376(9742):717-29.
3. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. Obstet Gynecol. 2021;137(2):355-70.
4. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CM, Ten Kate-Booij MJ, van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. Gynecol Oncol. 2016;140(1):70-5.
5. Joneborg U, Folkvaljon Y, Papadogiannakis N, Lambe M, Marions L. Temporal trends in incidence and outcome of hydatidiform mole: a retrospective cohort study. Acta Oncol. 2018;57(8):1094-9.
6. Savage P, Williams J, Wong SL, Short D, Casalboni S, Catalano K, et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. J Reprod Med. 2010;55(7-8):341-5.
7. Lund H, Vyberg M, Eriksen HH, Grove A, Jensen A, Sunde L. Decreasing incidence of registered hydatidiform moles in Denmark 1999-2014. Sci Rep. 2020;10(1):17041.
8. Dansk Kvalitetsdatabase for tidlig graviditet og abort (TiGrAb); aarsrapport [Internet]. 2022-2023.
9. Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. Eur J Cancer. 2020;130:228-40.
10. Khawajkie Y, Mechtouf N, Nguyen NMP, Rahimi K, Breguet M, Arseneau J, et al. Comprehensive analysis of 204 sporadic hydatidiform moles: revisiting risk factors and their correlations with the molar genotypes. Mod Pathol. 2020;33(5):880-92.
11. Golfier F, Clerc J, Hajri T, Massardier J, Frappart L, Duvillard P, et al. Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. Hum Reprod. 2011;26(10):2651-7.
12. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, Leminen A. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26(2):207-8.
13. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Han KT, Chung JK, et al. Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60 Suppl 1:S33-8.
14. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):244-50.
15. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. J Reprod Med. 2002;47(5):347-54.
16. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531-9.
17. 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(1):99-102.
18. 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.
19. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, Negri E, Bocciolone L, Fasoli M. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. Obstet Gynecol. 1991;78(6):1039-45.
20. Bates M, Everard J, Wall L, Horsman JM, Hancock BW. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? Hum Reprod. 2004;19(2):365-7.
21. Petignat P, Vassilakos P, Campana A. Are fertility drugs a risk factor for persistent trophoblastic tumour? Hum Reprod. 2002;17(6):1610-5.

22. 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(1):70-5.
23. Cavoretto P, Cioffi R, Mangili G, Petrone M, Bergamini A, Rabaiotti E, et al. A Pictorial Ultrasound Essay of Gestational Trophoblastic Disease. J Ultrasound Med. 2020;39(3):597-613.
24. Newhouse I, Spacey A, Scragg B, Szczepura K. The diagnostic value and accuracy of ultrasound in diagnosing hydatidiform mole: A systematic review and meta-analysis of the literature. Radiography (Lond). 2022;28(4):897-905.
25. Franks CE, Li J, Martinez M, Farnsworth CW, Jones PM, Grenache DG, et al. Utility of Commercially Available Quantitative hCG Immunoassays as Tumor Markers in Trophoblastic and Non-Trophoblastic Disease. Clin Chem. 2023.
26. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:24.
27. Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM, McCudden C, Mullins R, Sokoll L, et al. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. Clin Chim Acta. 2010;411(1-2):81-5.
28. Harvey RA, Mitchell HD, Stenman UH, Blankenstein MA, Nustad K, Stieber P, et al. Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. J Reprod Med. 2010;55(7-8):285-95.
29. Gulbahar O, Konca Degertekin C, Akturk M, Yalcin MM, Kalan I, Atikeler GF, et al. A Case With Immunoassay Interferences in the Measurement of Multiple Hormones. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2147-53.
30. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. JAMA. 2017;318(12):1150-60.
31. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. Lancet. 2000;355(9205):712-5.
32. Jara-Aguirre JC, Baumann NA, Block DR, Algeciras-Schimnich A. Human chorionic gonadotropin suspected heterophile interference investigations in immunoassays: a recommended approach. Clin Chem Lab Med. 2019;57(8):1192-6.
33. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol. 1998;71(2):325-9.
34. Practice ACoG. Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. Int J Gynaecol Obstet. 2003;80(2):231-3.
35. Priyadarshini S, Manas F, Prabhu S. False Negative Urine Pregnancy Test: Hook Effect Revealed. Cureus. 2022;14(3):e22779.
36. Goodrum JM, Nair VS, Moore C, Crouch AK, Eichner D, Miller GD. Impact of Biotin Supplementation on Human Chorionic Gonadotropin Immunoassays Utilizing Biotin-Streptavidin Binding Methods in Urine. Clin Chem. 2023;69(7):754-62.
37. Nizet A, Jeanmart P, Dewalque L, Bodson Q. Falsely low beta-hCG results in pregnant woman on Siemens Atellica: don't forget the "hook effect". Clin Chem Lab Med. 2023;61(7):e118-e20.
38. Cole LA, Sasaki Y, Muller CY. Normal production of human chorionic gonadotropin in menopause. N Engl J Med. 2007;356(11):1184-6.
39. Cole LA. Familial HCG syndrome. J Reprod Immunol. 2012;93(1):52-7.
40. Tan A, Van der Merwe AM, Low X, Chrystal K. Familial HCG syndrome: A diagnostic challenge. Gynecol Oncol Rep. 2014;10:47-8.
41. Maier DB, Metzger DA. Slow excretion of exogenous human chorionic gonadotropin simulating repeated pregnancies and pregnancy losses. Fertil Steril. 1991;56(4):783-5.

42. Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG. Ann Clin Lab Sci. 2007;37(2):186-91.
43. Heijboer AC, Martens F, Mulder SD, Schats R, Blankenstein MA. Interference in human chorionic gonadotropin (hCG) analysis by macro-hCG. Clin Chim Acta. 2011;412(23-24):2349-50.
44. 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(3 Pt 1):309-12.
45. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. N Engl J Med. 2009;360(16):1639-45.
46. Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42(1):57-60.
47. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93.
48. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):13.
49. Ngu SF, Ngan HYS. Surgery including fertility-sparing treatment of GTD. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;74:97-108.
50. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. Gynecol Oncol. 2021;163(3):605-13.
51. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. J Reprod Med. 2010;55(5-6):208-12.
52. Coyle C, Short D, Jackson L, Sebire NJ, Kaur B, Harvey R, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. Gynecol Oncol. 2018;148(2):254-7.
53. Scholz NB, Bolund L, Nyegaard M, Faaborg L, Jørgensen MW, Lund H, et al. Triploidy--Observations in 154 Diandric Cases. PLoS One. 2015;10(11):e0142545.
54. 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(9324):2165-6.
55. Niemann I, Fisher R, Sebire N, Wells M, Short D, Tidy J, et al. Update on UK outcomes for women with twin pregnancies comprising a complete hydatidiform mole and normal co-twin. 2013.
56. Vaisbuch E, Ben-Arie A, Dgani R, Perlman S, Sokolovsky N, Hagay Z. Twin pregnancy consisting of a complete hydatidiform mole and co-existent fetus: report of two cases and review of literature. Gynecol Oncol. 2005;98(1):19-23.
57. Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, Lage JM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus. Obstet Gynecol. 1994;83(1):35-42.
58. 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(2):217-21.
59. Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM, et al. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus: obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;143(2):84-7.
60. Suksai M, Suwanrath C, Kor-Anantakul O, Geater A, Hanprasertpong T, Atjimakul T, et al. Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: Predictors of live birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;212:1-8.

61. Hajri T, Massoud M, Vergne M, Descargues P, Allias F, You B, et al. Multiple pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting normal fetus in a retrospective cohort of 141 patients. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(3):362.e1-.e8.
62. Niemann I, Bolund L, Sunde L. Twin pregnancies with diploid hydatidiform mole and co-existing normal fetus may originate from one oocyte. Hum Reprod. 2008;23(9):2031-5.
63. Seckl MJ, Dhillon T, Dancey G, Foskett 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(7):527-30.
64. Liang H, Pan NP, Wang YF, Ye CS, Yan ZQ, Wu RJ. Obstetrical and oncological outcomes of twin pregnancies with hydatidiform mole and coexisting fetus. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022;61(3):453-8.
65. Alpay V, Kaymak D, Erenel H, Cepni I, Madazli R. Complete Hydatidiform Mole and Co-Existing Live Fetus after Intracytoplasmic Sperm Injection: A Case Report and Literature Review. Fetal Pediatr Pathol. 2021;40(5):493-500.
66. Lund H, Nyegaard M, Svarrer T, Grove A, Sunde L. A major imprinted gene involved in hydatidiform mole is not located in 2q31.2-qter or 5q34-qter. Gene. 2012;497(2):280-4.
67. Sunde L, Niemann I, Hansen ES, Hindkjaer J, Degn B, Jensen UB, et al. Mosaics and moles. Eur J Hum Genet. 2011;19(10):1026-31.
68. Sundvall L, Lund H, Niemann I, Jensen UB, Bolund L, Sunde L. Tetraploidy in hydatidiform moles. Hum Reprod. 2013;28(7):2010-20.
69. Walbum P, Andreasen L, Geilswijk M, Niemann I, Sunde L. Aneuploidy is frequent in heterozygous diploid and triploid hydatidiform moles. Sci Rep. 2024;14(1):6876.
70. Nguyen NMP, Khawajkie Y, Mechtouf N, Rezaei M, Breguet M, Kurvinen E, et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles: new insights and lessons from a comprehensive analysis of 113 patients. Mod Pathol. 2018;31(7):1116-30.
71. 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):1-8.
72. 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(1):11-3.
73. Mungan T, Kuşçu E, Dabakoğlu T, Senöz S, Uğur M, Cobanoglu O. Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. Int J Gynaecol Obstet. 1996;52(3):233-6.
74. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. Obstet Gynecol. 1985;66(5):677-81.
75. Elias KM, Berkowitz RS, Horowitz NS. State-of-the-Art Workup and Initial Management of Newly Diagnosed Molar Pregnancy and Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2019;17(11):1396-401.
76. Usui H, Nakabayashi K, Maehara K, Hata K, Shozu M. Genome-wide single nucleotide polymorphism array analysis unveils the origin of heterozygous androgenetic complete moles. Sci Rep. 2019;9(1):12542.
77. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. Am J Obstet Gynecol. 1978;131(6):665-71.
78. Joergensen MW, Niemann I, Rasmussen AA, Hindkjaer J, Agerholm I, Bolund L, et al. Triploid pregnancies: genetic and clinical features of 158 cases. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(4):370.e1-19.
79. 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(4):309-20.
80. 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(6):1807-20.

81. Vassilakos P, Kajii T. Letter: Hydatidiform mole: two entities. Lancet. 1976;1(7953):259.
82. Bynum J, Batista D, Xian R, Xing D, Eshleman JR, Ronnett BM, et al. Tetraploid Partial Hydatidiform Moles: Molecular Genotyping and Determination of Parental Contributions. J Mol Diagn. 2020;22(1):90-100.
83. Usui H, Sato A, Shozu M. Parental contribution to trisomy in heterozygous androgenetic complete moles. Sci Rep. 2020;10(1):17137.
84. Fisher RA, Nucci MR, Thaker HM, Weremowicz S, Genest DR, Castrillon DH. Complete hydatidiform mole retaining a chromosome 11 of maternal origin: molecular genetic analysis of a case. Mod Pathol. 2004;17(9):1155-60.
85. McConnell TG, Norris-Kirby A, Hagenkord JM, Ronnett BM, Murphy KM. Complete hydatidiform mole with retained maternal chromosomes 6 and 11. Am J Surg Pathol. 2009;33(9):1409-15.
86. DeScipio C, Haley L, Beierl K, Pandit AP, Murphy KM, Ronnett BM. Diandric triploid hydatidiform mole with loss of maternal chromosome 11. Am J Surg Pathol. 2011;35(10):1586-91.
87. Sebire NJ, May PC, Kaur B, Seckl MJ, Fisher RA. Abnormal villous morphology mimicking a hydatidiform mole associated with paternal trisomy of chromosomes 3,7,8 and unipaternal disomy of chromosome 11. Diagn Pathol. 2016;11:20.
88. Sunde L, Lund H, N JS, Grove A, Fisher RA, Niemann I, et al. Paternal Hemizygosity in 11p15 in Mole-like Conceptuses: Two Case Reports. Medicine (Baltimore). 2015;94(44):e1776.
89. Lipata F, Parkash V, Talmor M, Bell S, Chen S, Maric V, et al. Precise DNA genotyping diagnosis of hydatidiform mole. Obstet Gynecol. 2010;115(4):784-94.
90. Norris-Kirby A, Hagenkord JM, Kshirsagar MP, Ronnett BM, Murphy KM. Abnormal villous morphology associated with triple trisomy of paternal origin. J Mol Diagn. 2010;12(4):525-9.
91. Kalish JM, Conlin LK, Bhatti TR, Dubbs HA, Harris MC, Izumi K, et al. Clinical features of three girls with mosaic genome-wide paternal uniparental isodisomy. Am J Med Genet A. 2013;161a(8):1929-39.
92. Spier I, Engels H, Stutte S, Reutter H, Bartels E, Matos Meder S, et al. Male infant with paternal uniparental diploidy mosaicism and a 46,XX/46,XY karyotype. Am J Med Genet A. 2019;179(11):2252-6.
93. Kan ASY, Lau ETK, So CH, Chan WP, Wong WC, Lee KC, et al. A fetus coexisting with a complete hydatidiform mole with trisomy 9 of maternal origin. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(5):955-9.
94. Booth S, Eskandar O. A case of partial hydatidiform molar pregnancy with a placental diploid-triploid mosaicism associated with a euploid viable foetus complicated with severe pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol. 2018;38(4):580-2.
95. Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, Haley L, Beierl K, Mosier S, et al. Characterization of androgenetic/biparental mosaic/chimeric conceptions, including those with a molar component: morphology, p57 immnohistochemistry, molecular genotyping, and risk of persistent gestational trophoblastic disease. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(2):199-214.
96. Khawajkie Y, Mechtouf N, Nguyen NMP, Rahimi K, Breguet M, Arseneau J, et al. Comprehensive analysis of 204 sporadic hydatidiform moles: revisiting risk factors and their correlations with the molar genotypes. Mod Pathol. 2020;33(5):880-92.
97. Landolsi H, Rittore C, Philibert L, Missaoui N, Hmissa S, Touitou I, et al. Screening for NLRP7 mutations in familial and sporadic recurrent hydatidiform moles: report of 2 Tunisian families. Int J Gynecol Pathol. 2011;30(4):348-53.
98. 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.
99. Sebire NJ, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Histopathological features of biparental complete hydatidiform moles in women with NLRP7 mutations. Placenta. 2013;34(1):50-6.
100. Akoury E, Gupta N, Bagga R, Brown S, Déry C, Kabra M, et al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two NLRP7 mutations. Reprod Biomed Online. 2015;31(1):120-4.

101. Fisher RA, Lavery SA, Carby A, Abu-Hayyeh S, Swingler R, Sebire NJ, et al. What a difference an egg makes. Lancet. 2011;378(9807):1974.
102. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. Hum Reprod. 2015;30(9):2055-63.
103. 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(1-2):112-5.
104. 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(1):16-22.
105. Mackay DJG, Gazdagh G, Monk D, Brioude F, Giabicani E, Krzyzewska IM, et al. Multi-locus imprinting disturbance (MLID): interim joint statement for clinical and molecular diagnosis. Clin Epigenetics. 2024;16(1):99.
106. Zhang Y, Li N, Ji Z, Bai H, Ou N, Tian R, et al. Bi-allelic MEI1 variants cause meiosis arrest and non-obstructive azoospermia. J Hum Genet. 2023;68(6):383-92.
107. Ogilvie CM, Renwick PJ, Khalaf Y, Braude PR. First use of preimplantation genotyping in prevention of recurrent diandric complete hydatidiform mole. Reprod Biomed Online. 2009;19(2):224-7.

5. Metode

Litteratursøgning

Udarbejdelsen/opdateringen af denne retningslinje har taget udgangspunkt i Guideline for Trofoblastsygdomme fra 2014 lavet i DGCG-regi. Der er gennemført en systematisk søgning i Pub Med til opdatering og inklusion af relevante studier i aktuelle guideline. MESH-søgeord udvalgt med relevans for de enkelte underpunkter i guidelinen og kombineret med termerne Mola, Mola Hydatidosa, Komplet mola, partiel mola, PTD/GTN er anvendt. Internationale guidelines herunder Practical clinical guideline 2020 fra det europæiske selskab for behandling af trofoblast sygdomme (EOTTD) samt state-of-the art og publicerede updates danner endvidere udgangspunkt for denne guideline.

Litteraturgennemgang

Udvalgte medlemmer af trofoblastgruppen med særligt kendskab til de enkelte emner i guidelinen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, og formuleret teksten i denne guideline, der efterfølgende er gennemgået og diskuteret grundigt af hele trofoblastgruppen, der ligeledes har vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er gennemgået af hele Trofoblast gruppen under DGCG og evidens niveauer samt anbefalinger diskuteret i gruppen og fastsat herefter.

Interessentinvolvering

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet af Trofoblast-gruppen under DGCG (Dansk Gynækologisk Cancergruppe). Der har ikke været patienter involveret i udarbejdelsen.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Denne kliniske retningslinje om molagraviditeter er godkendt af Trofoblastsygdoms-gruppen under DGCG (Dansk Gynækologisk Cancergruppe).
Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt

Administrativ godkendelse:
8. april 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefaling om central revision vil medføre en merudgift, men samtidig højne kvaliteten af diagnosticeringen. Det vurderes, at der er tale om en relativ beskeden merudgift.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG

- Katja Dahl, gynækolog, overlæge, ph.d. Gynækologisk afdeling Aarhus Universitets Hospital; ingen interessekonflikter
- Lisa Leth Maroun, patolog, overlæge. Patologisk afdeling Rigshospitalet; ingen interessekonflikter
- Estrid Stæhr Hansen, patolog, overlæge. Patologisk afdeling Aarhus Universitets Hospital; ingen interessekonflikter
- Nicoline Raachou-Jensen, onkolog, afdelingslæge. Onkologisk afdeling Herlev; ingen interessekonflikter
- Helle Lund, patolog, afdelingslæge. Patologisk afdeling Aalborg Universitetshospital; ingen interessekonflikter
- Mette Marie Mandrup Kjær, gynækolog, ledende overlæge. Gynækologisk afdeling SUH Roskilde; ingen interessekonflikter
- Zohreh Ketabi, gynækolog, overlæge, ph.d. Afdeling for gynækologi, Fertilitet og fødsler, Rigshospitalet; ingen interessekonflikter
- Lone Sunde, genetiker, professor, overlæge ph.d. Klinisk genetisk afdeling Aalborg Universitetshospital; ingen interessekonflikter
- Julie Brask (ad hoc medlem), patolog, overlæge. Patologi afdeling Rigshospitalet; ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Trofoblastgruppen under DGCG er ansvarlig for opdatering af denne guideline herunder opdateret lilleratursøgning.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje

7. Bilag

Bilag 1: Uddybende om geno- og parentaltyper

Diploid mola, androgenetisk mola (parentaltype PP)

I diploide molae stammer begge genomsæt oftest fra faderen (androgenese, parentaltype PP). Ca 85% af PP-molae er universelt homozygote (P1P1), som om molaens kernegenom stammer fra én spermatozo. Ca. 15% af diploide androgenetiske molae er heterozygote i mange loci (P1P2), som om kernegenomet stammer fra 2 forskellige spermatozoer (76)

Fænotypen ved PP-mola er oftest komplet mola (Complete hydatidiform mole, CHM) (1, 77)

Triploid mola (parentaltype PPM)

Triploide molae har parentaltypen PPM (53, 78, 79). Den mest sandsynlige ætiologi er befrugtning af en ægcelle med 2 uafhængige spermatozoer (80).

Fænotypen ved PPM-mola er oftest PHM (Partial hydatidiform mole), men der synes at være større variabilitet i morfologien blandt PPM-molae end blandt PP-molae: Nogle PPM-molae er beskrevet som CHM og nogle som hydrop degeneration/ikke-mola (1, 78, 81).

Triploide konceptioner med to maternelle kromosomsæt er ikke molae (78, 80).

Tetraploid mola

Tetraploide molae indeholder oftest et maternelt kromosomsæt og 3 kromosomsæt nedarvet fra faderen (PPPM). Mekanismen er formentlig ofte befrugtning af en oocyt med 3 spermatozoer. Aneuploidi kan forekomme.

Den morfologiske fænotype for tetraploide molae (PPPM) kan være CHM eller PHM. Immunfarvning af p57 i cytotrofoblaster og stroma er oftest positiv (68, 82).

Endoreduplikation af genomet af celler i placenta er en hyppig forekommende somatisk begivenhed. Dette gælder både normale placentae og molae. I celler fra en placenta med normalt biparentalt genom (PM) er cellerne med endoreduplikeret genom tetraploide og har parentaltypen PPMM og i en mola med et diploidt androgenetisk genom (PP) er cellerne med endoreduplikeret genom tetraploide og har parentaltypen PPPP. Celler fra en triploid mola med parentaltypen PPM er hexaploide med parentaltypen PPPPM). Ofte vil man

både kunne påvise celler uden og med endoreduplikeret genom. Resultaterne af genotypning af placentae/molae der indeholder celler med endoreduplikeret genom vil være identisk med resultatet af analyse af placentae/molae uden endoreduplikerede celler. Morfologien og klinikken for placentae/molae med celler med endoreduplikeret genom afviger ligeledes ikke fra morfologien og klinikken ved placentae/molae uden celler med endoreduplikeret genom. Det betyder fx at p57-farvningen skal forventes at være negativ i cytotrofoblaster og villøse stromaceller med parentaltypen PPPP og risikoen for PTD den samme som efter en mola med parentaltypen PP (68)

Andre genotyper

Der er rapporteret en række andre mere "komplicerede" genetiske forhold, der hver for sig er sjældne, men tilsammen hyppige. (I Det Danske Molaprojekt blev der påvist mere "komplicerede" genetiske forhold i ca. 10 % af molae).

Aneuploidi eller strukturel kromosomanomali

Aneuploidi, dvs. et eller flere overtallige eller undertallige kromosomer (fx trisomi eller monosomi), er hyppigere i diploide androgenetiske heterozygote og triploide molae end i diploide androgenetiske homozygote molae (69, 83).

Genet der koder for p57 (*CDKN1C*), er beliggende på kromosom 11 (11p15.5). Derfor kan et overtalligt maternelt kromosom 11 medføre, at der findes en maternelt nedarvet udgave af genet *CDKN1C* i en konception med den overordnede genotype PP, og dermed at p57-immunfarvningen er positiv i en mola med fænotypen CHM (84, 85). Tilsvarende kan fravær af et maternelt kromosom 11 (86, 87) eller en deletion på det maternelt nedarvede kromosom 11 medføre manglende immunfarvning af p57 i en konception med et biparentalt genom (88).

Aneuploidi ses hyppigt i aborter med et ellers normalt biparentalt genom (PM). Der ses desuden jævnligt hydrop degeneration i graviditetsproduktet, og der kan rejses mistanke om mola (89, 90). Derfor er det indiceret at undersøge den parentale oprindelse af genomet i konceptionsprodukter med aneuploidi, som har en fænotype forenelig med mola.

Mosaicisme og kimærisme

Mosaicisme er betegnelsen for et "individ" indeholdende 2 eller flere genetisk forskellige cellelinier, der er opstået ud fra samme zygote. Kimærisme er tilsvarende betegnelsen for et "individ" indeholdende 2 eller flere genetisk forskellige celleliner, der er opstået ud fra 2 eller flere zygoter. Ofte kan man ikke afgøre, om et individ med to eller flere genetisk forskellige celleliner er en mosaik eller en kimære og ofte anvendes da betegnelsen mosaicisme. Ved aneuploidi ses ofte mosaicisme for en euploid og en aneuploid cellelinie, f.eks. karyotypen "mos 47XX,+7/46,XX". Ud over de forhold der er anført ved aneuploidi (se ovenfor), har denne form for mosaicisme ikke stor klinisk betydning ift. trofoblastsygdom.

Klinisk betydende er derimod mosaicisme/kimærisme mellem en cellelinie der medfører molafænotype og en cellelinie med normal genetisk konstitution (også kaldet androgen biparental mosaicisme/kimærisme, ABM). Hyppigst er beskrevet PP/PM (67, 91-93), men PPM/PM er også beskrevet (94).

Fænotypen ved disse former for mosaicisme er varierende, formentlig korreleret til hyppigheden og fordelingen af celler med de forskellige parentaltyper (67, 95) og afhængigt af, om de abnorme celler er til stede i et eventuelt fosteranlæg. Der er beskrevet fænotyper, der opfylder kriterierne for CHM, PHM og placental mesenkymal dysplasi (PMD), og nogle er formentlig udiagnosticerede, fordi der ikke har været en tydeligt abnorm fænotype. Der er beskrevet levedygtige børn født efter graviditeter med mosaicisme PP/PM, som har haft upåfaldende fænotype, medfødte anomalier ofte svarende til træk fra Beckwith-Wiedemann-fænotypen og/eller en øget risiko for neoplasmer (91-93).

Klinisk relevans:

- Hvis en PP- (eller PPM-) cellelinie overses, kan risikoen for PTD undervurderes og prognosen for fostret overvurderes
- Hvis konceptionen forveksles med en triploid mola, kan prognosen for fostret og mater undervurderes
- Hvis forældrene vælger at fortsætte graviditeten, bør fødsel og klinisk follow-up tilrettelægges mhp. at barnet kan have Beckwith-Wiedeman-syndrom/medfødte misdannelser og øget risiko for cancer.

Flerfoldgraviditet

De fleste publicerede flerfoldsgraviditeter inkluderende en mola, har haft parentaltypen: PP + PM. Men der er også beskrevet tvillingegraviditet inkluderende en triploid mola (PPM+PM), og trillingegraviditet (PP+PM+PM) (62).

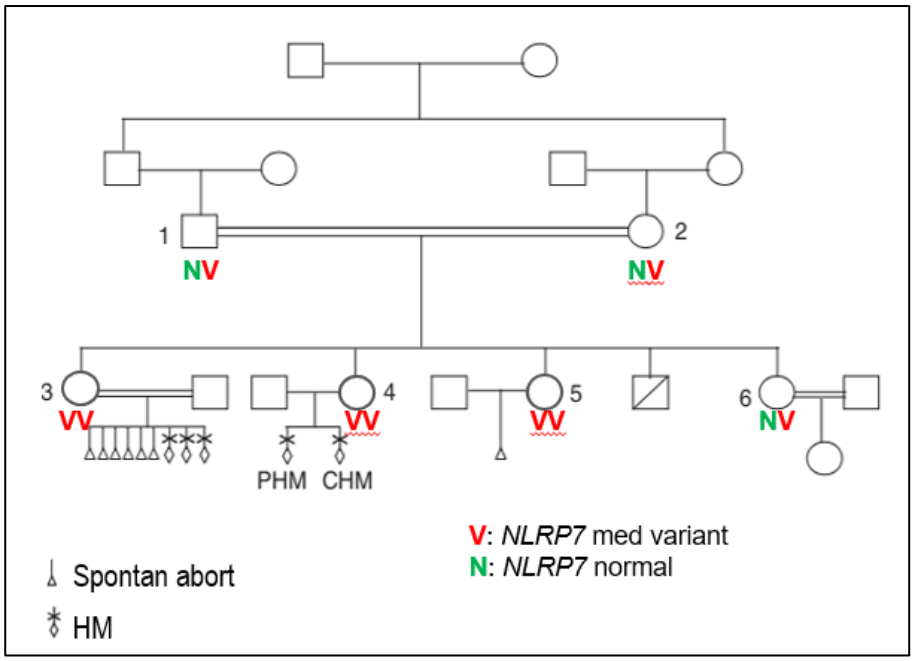
Klinisk relevans:

- Differentialdiagnose til partiel mola
- Differentialdiagnose til mosaicisme PP/PM

Bilag 2: Uddybende om arvelig disposition til mola

Arvelig risiko for biparentale diploide molae (PM)

De fleste kvinder med en biparental diploid mola har arvet en variant i begge alleler af genet *NLRP7 (70, 96)*. Se figur 2.



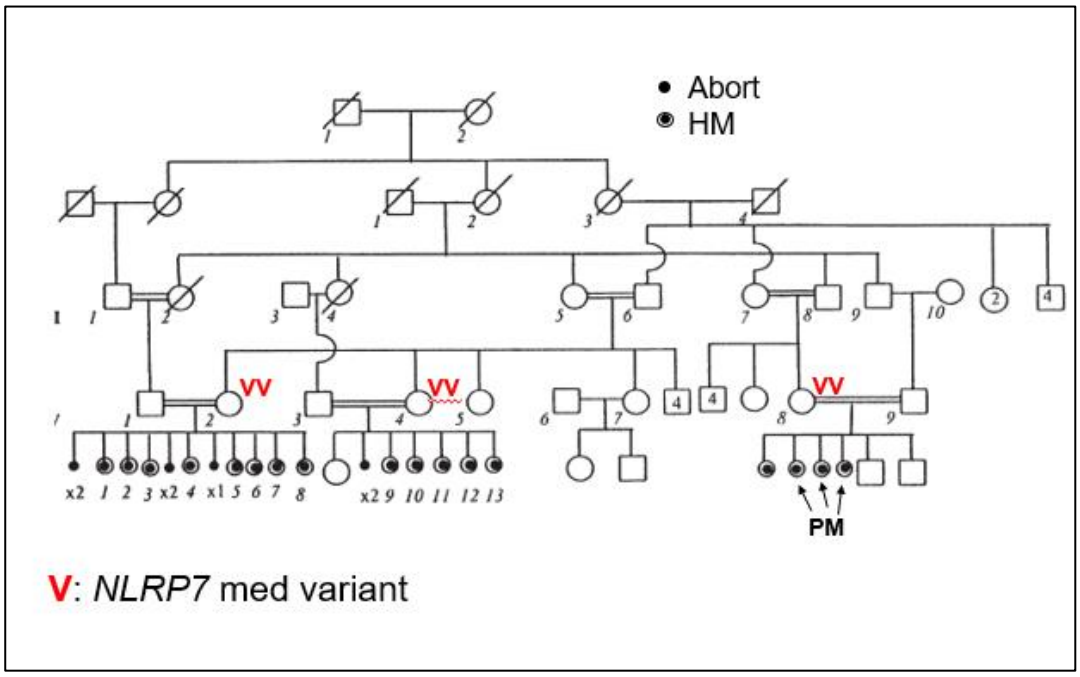
Figur 2 Stamtræ for familie hvor der nedarves en disponerende variant i *NLRP7 (97)*.

Diploide biparentale molae hos kvinder med patogen variant i begge alleler af *NLRP7* eller lign. har ofte morfologien CHM og ofte er immunfarvning af p57 negativ, men der er beskrevet varierende morfologi selv blandt molae hos samme kvinde (98, 99).

De fleste kvinder med en disposition til diploide biparentale mola vil ikke være i stand til at fuldføre en spontan graviditet, men i enkelte tilfælde er det lykkedes (100), formentlig fordi en af de genvarianter de bærer, ikke forstyrrer genets funktion totalt, se figur 3.

Der er beskrevet normale graviditeter efter ægdonation hos kvinder med biallelisk inaktivering af *NLRP7(101)*.

Risikoen for PTD efter en diploid biparental mola er formentlig den samme som efter andre diploide molae (102).



Figur 3. Stamtræ over familie med variant i *NLRP7*, der delvis inaktiverer genet (103, 104). PM: Parentaltypen diploid biparental.

Også varianter i andre gener, fx *KHDC3L NLRP2, NLPR5, PADI6 og OOEP,* kan tilsyneladende disponere for mola på autosomal recessiv vis (reference Nguyen, Khawajkie, et al., 2018) og i nogle tilfælde er kvinden også disponeret for at få graviditeter/børn med andre imprintingsygdomme, ud over molagraviditeter og andre spontane aborter (*multilocus imprinting disease,* MLID) (105).

Der er ikke beskrevet en øget risiko for sygdom hos kvinder med genvarianter som disponerer for diploide biparentale molae. Og der heller ikke beskrevet nedsat fertilitet eller sygdomme hos mænd.

Arvelig risiko for diploide androgenetiske (PP) mola

Der er beskrevet flere familier hvor en kvinde har haft multiple diploide androgenetiske molae, se figur 4. Der er holdepunkt for at varianter i begge udgaver af *MEI1, hos kvinden,* kan medføre fejl i meiosen, så hele (eller størstedelen af) genomet findes i pollegemerne og ingen (eller få) kromosomer findes i oocyten. Det er muligt at varianter i andre gener, fx *TOP6BL/C11orf80* og *REC114* kan medføre en tilsvarende disposition til diploide androgenetiske molae (70).

Box 1: Genomisk imprinting

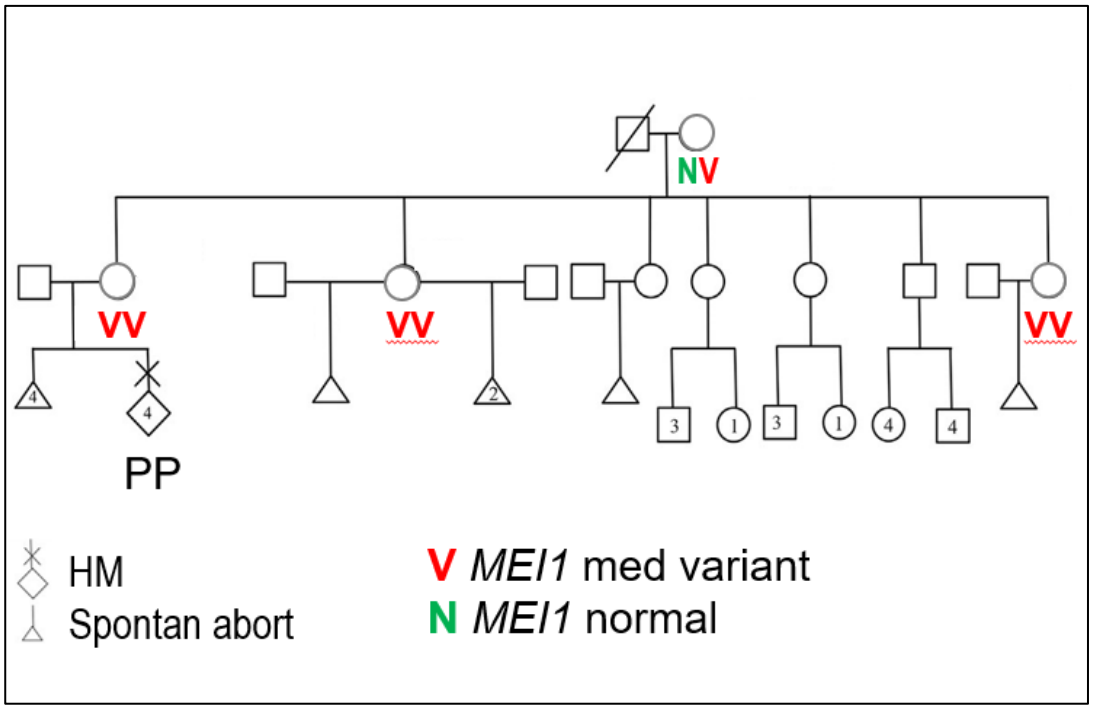
For de fleste gener, anvendes den udgave man har arvet fra sin far og den udgave man har arvet fra sin mor, ligeværdigt. Men for en mindre gruppe gener og i visse celler, anvendes overvejende/udelukkende den udgave man har arvet fra sin mor, mens den udgave man har arvet fra sin far, er "slukket" ("imprintet"). For andre gener er det omvendt.

Sygdomme der skyldes forstyrret funktion af gener der er imprintede, kaldes imprintingsygdomme. Eksempler er Beckwith-Wiedemann syndrom, der kan skyldes en inaktiverende variant i det maternelt nedarvede allel af genet *CDKN1C*, lokaliseret på de korte arme af kromosom 11, mens forstyrrelse i samme region, men på det paternelle kromosom medfører Silver-Russell syndrom.

CDKN1C koder for p57. Genet er paternelt imprintet (maternelt udtrykt) i mange celler bl.a. cytotrofoblaster og stromaceller i placentas villi. mens begge alleler udtrykkes i ekstravilløse trofoblaster. Ved immunfarvning af p57 i en placenta hos et foster med Beckwith-Wiedemann syndrom pga. en variant det maternelle allel af *CDKN1C* er cytotrofoblaster og stromaceller negative, mens ekstravilløse trofoblaster er positive. Det samme gælder en diploid mola med parentaltypen PP. I en triploid mola med parentaltypen PPM og i en normal graviditet (parentaltype PM) er cytotrofoblaster og stromaceller positive.

Imprinting foregår under gametogenesen og er afhængig af at normal funktion af en række gener hos forælderen. Fx er den normale imprinting i oocytter afhængig af at genet *NLRP7* (og en række andre gener) fungerer normalt hos kvinden.

Hvis begge udgaver af fx *NLRP7* er inaktiverede, etableres det normale maternelle imprintingmønster i oocytten, ikke. Det kan forklare at udviklingen af graviditen er forstyrret på samme måde som når de maternelt nedarvede gener mangler.



Figur 4. Stamtræ over familie med variant i *MEI1.* Kvinder med varianter i begge kopier af genet er disponeret for mola og andre former for spontane aborter (70, 106). PP: Diploid androgenetisk parentaltype.

Der er ikke beskrevet sygdomme eller lign. hos kvinder med gentagne diploide androgenetiske molae. Der er beskrevet azoospermi hos mænd med variant i begge udgaver af *MEI1 (106).*

Box 2. Meiose ifm. oogenesen

Forud for dannelsen af en human ægcelle, replikeres DNA, de 46 kromosomerne alignes parvist og der sker overkrydsning.

I første meiotiske deling segregerer hver at de to kromosomer i et kromosompar til hhv. den primære oocyt og og til et pollegeme. Den primære oocyt indeholder herefter 23 kromosomer. I anden meiotiske deling segregerer de to kromatider i hvert kromosom hhv. til den sekundære oocyt og et pollegeme. Den sekundære oocyt indeholder herefter 23 kromatider.

Det har været foreslået at man kan hjælpe par med gentagne diploide androgenetiske molae, ved at udføre præimplantationsgenetisk testning (107). Det er dog mere sandsynligt at ægdonation vil øge chancen for at opnå en normal graviditet.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.