Persisterende trofoblastsygdom

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
17. juni 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
20. september 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. august 2024

INDEKSERING
Mola Hydatidosa, Persisterende Trofoblastsygdom

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Diagnosticering og risikofaktorer 2
Udredning og stadieinddeling 2
Behandling og opfølgning 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
Diagnosticering og risikofaktorer 4
Udredning og stadieinddeling 5
Behandling og opfølgning 7
4. Referencer 8
5. Metode 9
6. Monitorering 10
7. Bilag 10
8. Om denne kliniske retningslinje 11

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnosticering og risikofaktorer

1. **Efter en mola graviditet bør der måles s-HcG efter kontrolskema (A)**

Udredning og stadieinddeling

2. **Udredning af persisterende trofoblastsygdom bør foregå på et center med højt specialiseret funktion heri (B)**

3. **Udredningen bør væsentligst bero på billeddiagnostik (D)**

Behandling og opfølgning

4. **Kemoterapi er førstevalg til behandling af PTD (B)**

5. **Re-evacuatio til behandling af PTD anbefales ikke (B)**

6. **Hysterectomi til mulig undgåelse af kemoterapi kan anbefales til kvinder der ikke ønsker at bevare fertiliteten (B)**

2. Introduktion

Mola hydatidosa (MH) er den hyppigst forekommende trofoblastsygdom med en incidens på ca 1/1000 graviditeter i den vestlige verden (1-3). Patologisk inddeles MH i komplet og partiel mola. En molagraviditet karakteriseres desuden efter ploidi og har en unik genetisk konstitution i det den, hvad enten der er tale om en diploid eller triploid mola, indeholder to sæt (langt oftest identiske) kromosomer fra faderen (se retningslinje om Mola Hydatidosa).
Både den komplette (oftest diploide) og den partielle (oftest triploide) form af MH er som udgangspunkt benigne, men kan udvikle sig til persisterende trofoblastsygdom (PTD – persistent trophoblastic disease) som ubehandlet er dødelig. Siden 1950'erne, efter indførelse af kemoterapi, er overlevelsen for PTD dog tæt på 100% (2, 3). Omkring 10% af patienter med en molagraviditet udvikler efterfølgende PTD, og i Danmark svarer dette til 8-10 patienter årligt (4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Det konkrete formål er at sikre kendskab til PTD og dermed sikre henvisning til rette udrednings- og behandlingsforløb på en afdeling med højt specialiseret funktion heri. Anbefalinger for kemoterapi foreligger i en særskilt retningslinje.

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet behandling af patienter, der i efterforløbet til en molagraviditet udvikler behandlingskrævende persisterende trofoblastsygdom.

Målgruppe for brug af denne retningslinje

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 læger og sygeplejersker ansat på afdelinger for Kvindesygdomme og Fødsler samt på Kræftafdelinger

3. Grundlag

Diagnosticering og risikofaktorer

1. Efter en molagraviditet bør der måles s-hCG efter kontrolskema (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger adskillige beskrivende artikler om emnet i mindre databasestudier og opgørelser. Der er i denne retningslinje taget afsæt i de nyeste oversigtsartikler fra de største og mest erfarne trofoblastcentre, der opsummerer good clinical practice samt i seneste internationale guideline (EOTTD 2020, (1)) med evidensniveau [2c – 4].

Rationale

Op mod 10% af patienter med en molagraviditet udvikler i efterforløbet PTD og skal behandles (som oftest) med kemoterapi for at opnå remission (1-4).

Alle trofoblasttumorer secernerer hCG (humant ChorionGonadotropin), hvilket gør hCG til en unik markør for aktivt trofoblastvæv.

PTD diagnosticeres ved nedenstående hCG-kriterier, idet det forudsættes at s-hCG måles 1 gang ugentligt. S-hCG skal måles som total hCG og gerne på samme laboratorie, da værdierne kan svinge med op til 10% mellem forskellige assays (5).

hCG-kriterier for at diagnosticere persisterende trofoblastsygdom (PTD)

- s-hCG er stigende mere end 10% over to uger/tre målinger
- s-hCG-faldet er mindre end 10% over tre uger/fire målinger (plateau)
- s-hCG er fortsat målbar 6 måneder efter evacuatio

Det sidste kriterie (positiv hCG efter 6 mdr) skal betragtes som relativt; her bør man gennemgå patienten og evaluere, om hun blot er en langsom udskiller af hCG, eller om der er tale om reel PTD; der bør således konfereres med eksperter i trofoblastsygdomme om hvorvidt hCG-kontrollen kan fortsætte, eller om hun bør henvises (1).

PTD diagnosticeres desuden hvis der er ***histologisk invasion i myometriet*** eller billeddiagnostisk fund af ***metastaser*** – oftest til lungerne.

<u>Symptomer på PTD</u>

PTD diagnosticeres som ovenfor anført oftest på et ikke-sufficient fald i s-hCG i kontrolforløbet efter en molagraviditet, men i sjældne tilfælde er der ikke primært fundet en molagraviditet. Uregelmæssig vedvarende blødning efter abort eller fødsel bør derfor give mistanke om trofoblastsygdom og man bør måle s-hCG. Primære symptomer på PTD og maligne trofoblastsygdomme kan være vaginalblødning, øget intrakranielt tryk p.g.a blødning eller tryk fra metastaser eller blødning fra andre organer, da trofoblastsygdomme kan

metastasere til stort set alle organer og er yderst vaskulariserede (3). Respiratoriske symptomer grundet lungemetastaser kan også forekomme. Se i øvrigt retningslinjen om maligne trofoblastsygdomme.

Risikofaktorer for PTD

Maternelle faktorer
Patienter ældre end 35-40 år har en øget risiko for PTD (2-4, 6). Nogle af studierne har vist en øget risiko (OR 2.6 til 4.6) for PTD ved gentagen mola, mens andre studier ikke kan bekræfte dette.

Graviditetsrelaterede faktorer
Hovedparten af studier har påvist en øget risiko for PTD jo højere hCG; risikoen er højere når initial hCG er >100.000 IU/L (2-4, 6).

Morfologi
PTD forekommer langt hyppigst efter en komplet mola. Hyppigheden af PTD efter komplet mola er i internationale studier opgjort til 18-28%, mens den efter en partiel mola er 0-5% (2, 3). I Danmark er PTD observeret hos 16% (16/118) med komplet mola og hos 5% (7/140) med partiel mola (4).

Ploidi
Risikoen for PTD efter diploid mola ligger på 18-25% i den internationale litteratur – i Danmark forekommer PTD efter en diploid molagraviditet med en hyppighed på 18% (4). I fire prospektive studier, hvor ploidien blev bestemt med sufficiente teknikker, fandtes ingen tilfælde af PTD efter i alt 196 triploide molae (0%, 95%CI:0-1.5%) (7). Dermed anskues en triploid molagraviditet til at have en risiko for PTD, der nærmer sig 0. Der er dog kasuistiske meddelelser om udvikling af choriocarcinom efter sikre triploide molae (2). Risikoen for PTD efter en tetraploid mola er ukendt, men da den morfologiske diagnose for disse molae oftest er komplet mola, bør risikoen for PTD efter tetraploid mola antages at være lig risikoen efter diploid/komplet mola.

Kontrolforløb efter molagraviditet

På baggrund af den statistisk signifikante forskel i PTD-risiko vurderet ud fra molagraviditetens ploidi (vurderet ved genetiske eller immunhistokemiske metoder), er der to hCG-kontrolforløb efter mola (1, 3, 8).

Ved **diploid mola**: Ugentlig hCG-måling indtil s-hCG er umålelig. Herefter måles hCG en gang hver måned i 4 måneder og pt kan afsluttes.

Ved **triploid mola**: Ugentlig s-hCG måling indtil to på hinanden følgende målinger med umålelig værdi.

Det anbefales at anvende sikker prævention under kontrolperioden, og p-piller øger ikke risikoen for at udvikle PTD (2, 3).

Udredning og stadieinddeling

2. Udredning af persisterende trofoblastsygdom bør foregå på et center med højt specialiseret funktion heri (B)

3. Udredningen bør væsentligst bero på billeddiagnostik (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger adskillige beskrivende artikler om emnet i mindre databasestudier eller opgørelser. Der er i denne retningslinje taget afsæt i de nyeste oversigtsartikler fra de største og mest erfarne trofoblastcentre, der opsummerer "good clinical practice" samt seneste internationale guidelines (EOTTD 2020 (1)) med evidensniveau [2c – 4].

Rationale

Patienter med mistanke om PTD – dvs med insufficient fald i hCG, myometrieinvasion eller lungemetastaser – bør henvises til diagnosticering, staging og behandling på en afdeling med højt specialiseret funktion heri (Herlev Hospital eller AUH) (1). Patienten bør drøftes på national MDT med deltagelse fra alle relevante specialer.

Udredningen for PTD består i (1-3):

- Patologirevision af histologi af en ekspertpatolog
- Genetiske analyser
- Gynækologisk ultralydsundersøgelse og GU (obs vaginale metastaser)
- Blodprøver: væske- og levertal
- hCG-målinger
- CT af thorax
- MR af bækken og abdomen, samt MR af cerebrum ved lungemetastaser >9mm
- Evt biopsitagning af retineret væv/suspekt væv, dog med risikovurdering for blødning

Stadieindeling

FIGOs Anatomiske Stadieinddeling (9)

Stadie I	Sygdom begrænset til uterus
Stadie II	Sygdom uden for uterus, men begrænset til genitale strukturer (adnekser, vagina, parametrium)
Stadie III	Sygdom spredt til lunger, med eller uden erkendt sygdom i genitalia
Stadie IV	Alle øvrige metastaser (CNS, tarm,lever etc)

FIGO: International Federation of Obstetricians and Gynecologists

Ud fra billeddiagnostikken vurderes det om der er synlig restsygdom i uterus og om der er spredning. Hvis der ikke er synlig restsygdom i uterus, men patienten kun har vedvarende forhøjet hCG er hun i stadie I.

I udlandet anvendes desuden en FIGO-tabel, der giver en risikoscore, som danner baggrund for hvilket kemoterapi-regime der vælges. I Danmark har vi af historiske årsager altid påbegyndt kemoterapi med lavdosis Methotrexat, og denne metode er valideret og effektiv (10).
Lungemetastaser under 1 cm på CT kræver ikke yderligere udredning af cerebrum, da risikoen for hjernemetastaser da er ringe (1).
Ved stagnerende hCG efter en triploid mola, hvor risikoen for PTD er yderst minimal, bør patienten primært udredes med relevant billeddiagnostik og biopsitagning af mistænkt persisterende væv, da triploide molae kan udvikle sig til andre trofoblastneoplasier (11). Desuden bør anden årsag til hCG produktionen undersøges.

Behandling og opfølgning

4. **Kemoterapi er førstevalg til behandling af PTD (B)**

5. **Re-evacuatio til behandling af PTD anbefales ikke (B)**

6. **Hysterektomi til mulig undgåelse af kemoterapi kan anbefales til kvinder der ikke ønsker at bevare fertiliteten (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Da persisterende trofoblastsygdom er sjælden, foreligger der yderst få randomiserede studier om behandling, og størstedelen af litteraturen på området udgøres af retrospektive analyser af de enkelte institutioners data og dermed erfaringsbaserede opgørelser. Der er i denne retningslinje derfor taget afsæt i state-of-the-art artikler og nyeste internationale guidelines. Evidensniveau [2c-4].

Rationale

Persisterende trofoblastsygdom behandles langt overvejende med kemoterapi (se retningslinje herom). I Danmark anvendes et responsadapteret regime, hvor man begynder behandlingen med Metrotrexat og øger til mere toksiske stoffer, hvis hCG-værdierne ikke falder tilfredsstillende (10). I denne retningslinje omtales mulige kirurgiske behandlinger.

Effekt af re-evacuatio ved PTD i håb om at reducere behov for kemoterapi er ikke entydigt og anbefales derfor ikke. I et hollandsk studie (12) blev 10% af patienter med PTD kureret med re-evacuatio og de resterende 90% havde brug for mindre kemoterapi end kontrolgruppen for at opnå remission. Hos 5% at de re-evacuerede opstod der komplikationer, hyppigst perforation og infektion. Erfaringer fra Charing Cross London (2), indikerer at re-evacuation ved patienter med s-hCG > 5000 U/L bør undgås, da det efterfølgende behov for kemoterapi ikke mindskes og risikoen for komplikation bør tages i betragtning. Et japansk studie (13) fandt at risiko for udvikling af PTD ikke mindskedes ved rutine re-evacuatio en uge efter primære evacuatio for mola. I 2016 blev et prospektivt multicenter fase 2 studie publiceret, hvor man hos 60 kvinder med lav-risiko PTD havde foretaget re-evacuatio eller hysteroskopi. 40% af patienterne opnåede respons ved re-evacuatio og 8% fik perforation af uterus. I tre tilfælde var molagraviditeten konverteret til en malign trofoblastsygdom (PSTT; se retninglinje herom) (11) Generelt er der meget divergerende resultater og opfattelse af om re-evacuatio har en plads i behandling for PTD og for nuværende anbefales det ikke. Ved manglende effekt af kemoterapi efter PTD eller ved persisterende synligt væv ved triploide mola bør hysteroskopi eller re-evacuatio dog overvejes for at udrede diagnosen yderligere (11).
Som alternativ til kemoterapi er hysterektomi et oplagt valg hos kvinder, der ikke ønsker at bevare fertiliteten og som har stadium I sygdom. Hysterektomi kan have en kurativ effekt hos op mod 80%, (vurderet ved postoperativt hCG-fald til blivende umålelige værdier), hvor kemoterapi derfor kan undgås (3, 14). Effekten af lymfeknudesampling eller SN-procedure er ukendt og anbefales derfor ikke som rutine. Man bør som altid fjerne palpatoriske eller synligt suspekte regionale lymfeknuder. Normale ovarier kan bevares (1).

I yderst sjældne tilfælde kan man vælge kirurgisk at fjerne kemoresistente metastaser (2).

I Danmark følges patienter efter endt behandling for PTD (kemoterapi, hysterektomi eller begge) med månedlige (eller hver 2./3. måned) hCG-kontroller i 12 mdr, hvor graviditet skal undgås (ved bevaret uterus), se endvidere retningslinje om kemoterapi ved PTD.

4. Referencer

1. Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M, Clinical Working Party of the E. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. Eur J Cancer. 2020;130:228-40.
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. 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.
5. Whittington JD FC, Gronowski AM et al. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. Clin Chem Acta 2010.
6. 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.
7. Lawler SD, Fisher RA. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. Placenta. 1987;8(1):77-88.
8. Coyle C SD, Jackson L et al. . What is the optimal duration of human chorionic gonadotropin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20.000 consecutive patients. Gynecol Oncol 2018.
9. Ngan HY BH, Benedet JL et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynaecol Obstet 2003.
10. Faaborg L NI, Ostenfeld E et al. . A 30-year experience in using oral methotrexate as initial treatment for gestational trophoblastic neoplasia regardless of risk group. Acta Onc 2015.
11. Osborne RJ FV, Schink JC et al. Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Obstet and gyncol 2016.
12. van Trommel NE, Massuger 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(1):6-13.
13. Kan M, Yamamoto E, Niimi K, Tamakoshi K, Sekiya Y, Nishino K, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia and Pregnancy Outcome After Routine Second Curettage for Hydatidiform Mole A Retrospective Observational Study. J Reprod Med. 2016;61(7-8):373-9.
14. Bolze PA MM, Hajiri T et al. . Firstline hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. Gynecol Oncol 2018.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er søgt i PubMed med søgetermerne: gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, gestational trophoblastic neoplasia. Derudover er anbefalinger fra seneste EOTTD guideline (2020) inddraget.

Litteraturgennemgang

IN har gennemgået eksisterende litteratur på området med fokus på nyeste artikler og på statusartikler med opsummering af viden på området samt anvendt EOTTDs nyeste guideline. Evidensen er vurderet ud fra Oxford 2009 skemaet.

Formulering af anbefalinger

IN har formuleret anbefalingerne og forfattet retningslinjen med efterfølgende accept i DGCG's arbejdsgruppe for trofoblastsygdomme. Anbefalingerne er givet ud fra bedste internationale ekspertviden om best clinical practice indenfor området af diagnosticering og centralisering af PTD

Interessentinvolvering

Retningslinjen udgår alene fra retningslinjegruppen

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af arbejdsguppen (se forfatterliste) samt i DGCD.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne udløser ikke betydelige merudgifter fraset det som ligger under centralisering.

Forfattere og habilitet

- Isa Charlotte Secher Niemann, gynækolog, overlæge, Regionshospitalet Randers, Ingen interesse konflikter
- Lisa Leth Maroun, patolog, overlæge, RH, Ingen interesse konflikter
- Estrid Stæhr Hansen, patolog, overlæge, AUH, Ingen interesse konflikter
- Lone Sunde, genetiker, overlæge, Aalborg Universitetshospital, Ingen interesse konflikter
- Mette Marie Mandrup Kjær, gynækolog, afdelingslæge, Hvidovre Hospital, Ingen interesse konflikter
- Nicoline Raaschou-Jensen, onkolog, afdelingslæge, Herlev Hospital, Ingen interesse konflikter
- Mette Hæe, onkolog, afdelingslæge, AUH, Ingen interesse konflikter
- Katja Dahl, gynækolog, overlæge, AUH, Ingen interesse konflikter
- Helle Lund, patolog, afdelingslæge, Aalborg Universitetshospital, Ingen interesse konflikter

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Da persisterende trofoblastsygdom er sjælden, er det vanskeligt at finde valide indikatorer, der giver mening som kvalitetsmonitorering. Derfor er det påkrævet med fortsat national dataindsamling, således at vi kan opnå større viden om blandt andet incidens, kvalitet af udredning og behandlingseffekt samt indgå i internationale projekter.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
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.

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 RKKP.