Maligne Trofoblastsygdomme (ikke mola hydatidosa)

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
13. januar 2021 (DGCG)
Administrativ godkendelse
1. februar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2023

INDEKSERING
Trofoblastsygdomme, Choriocarcinom, DMCG

Indholdsfortegnelse

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

1. **Hos kvinder i fertil alder med uforklarlig blødning bør der måles S-hCG (D)**
2. **Patienter med maligne trofoblastsygdomme bør udredes og behandles på et center med ekspertviden heri (A)**

Behandling

3. **Hysterektomi anbefales som primære behandling ved PSTT og ETT i stadie I (B)**
4. **Ved sygdomsdebut > 48 mdr fra udløsende graviditet kan adjuverende kemoterapi overvejes ved PSTT og ETT (C)**
5. **Den primære behandling af choriocarcinom er kemoterapi (A)**

Opfølgning

6. **S-hCG kontrol anbefales i minimum 10 år efter endt behandling (D)**

2. Introduktion

Denne retningslinie omhandler udredning og behandling af de sjældne og maligne trofoblastsygdomme, PSTT (Placental Site Trophoblastic Tumour), ETT (Epithelioid Trophoblastic Tumour) og GCC (Gestationelt Chorio Carcinom). Fælles for disse tilstande er, at de optræder med en meget lav incidens på 1 ud af 100.000 graviditeter svarende til 1-2 tilfælde årligt i Danmark og kræver specialviden og kendskab til sygdommene for at sikre den rette håndtering.
Alle tre sygdomme optræder efter en kendt eller uerkendt graviditet, som kan være fundet sted adskillige år tidligere, og tilstandene kan opstå både efter normale graviditeter og efter mola-graviditeter. PSTT og ETT udvikler sig begge fra den intermediære trofoblast, mens GCC opstår fra villus trofoblaster (syncytiotrofoblastceller). PSTT har et invasivt vækstmønster svarende til nidationsstedet, mens ETT blandt andet udvikler sig fra de føtale hinder. Der er generelt tale om langsomt voksende tumorer, der metastaserer sent. hCG niveauet er lavere end ved mola hydatidosa, og generelt lavere ved PSTT og ETT end ved gestationelt choriocarcinom. De maligne trofoblastsygdomme skal behandles med enten kirurgi eller kemoterapi eller en kombination heraf. Prognosen afhænger blandt andet af tidsrummet fra udløsende graviditet, og den samlede overlevelse er ca 75%.

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 disse sjældne tilstande således, at patienterne bliver henvist til rette udrednings- og behandlingsforløb på en afdeling med højt specialiseret funktion heri (AUH, HH).

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter med sjældne, maligne trofoblastsygdomme.

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 læger og andet sundhedspersonale, fortrinsvist ansat på afdelinger for Kvindesygdomme og fødsler samt på Kræftafdelinger.

3. Grundlag

Udredning

1. **Hos kvinder i fertil alder med uforklarlig blødning bør der måles S-hCG (D)**

2. **Patienter med maligne trofoblastsygdomme bør udredes og behandles på et center med ekspertviden heri (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen er der søgt på oversigtsartikler, databasestudier og case-serier [2-6]. Desuden er "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease (2020)" anvendt [1]. Der foreligger kun sparsom evidens på området, da viden omkring sygdommene stammer fra retrospektive opgørelser eller databasestudier fra forskellige trofoblastcentre, herunder Charing Cross, London og New England Trophoblastic Disease Center, Boston som de vægtigste. Evidensniveauet vil derfor være enten 2C, 4 eller 5 og anbefalingerne B, C eller D.
Fra en oversigtsartikel fra 2019 er der i alt beskrevet omkring 725 tilfælde af PSTT og 110 af ETT i litteraturen [2].

Rationale

Der er tale om sjældne tilstande, som ofte diagnosticeres tilfældigt. Hyppigste symptom er abnorm vaginal blødning, som ses i op til 80% af tilfældene. Amenoré kan også forekomme. Median alder ved PSTT er 29-35 år og 33-40 år for kvinder med ETT [2]. Serum hCG er positiv, men relativt lav ved PSTT og ETT og noget højere ved CC. Ved ultralydsundersøgelse af uterus ses PSTT og ETT oftest som heterogene solide tumorer i endometrie og/eller myometrie med mild til moderat vaskularisationsmønster (på doppler). Makroskopisk fremtræder PSTT- og ETT-tumorerne blege eller gullige med nekrotiske områder. ETT sidder ofte i cervix og kan mistolkes som planocellulært carcinom [5]. Choriocarcinom er en udtalt vaskulariseret tumor, der kan debutere med blødning fra metastaser (lunge, lever, milt og hjerne) [4]. For alle tre sygdomme gælder at ca. 30% er metastaseret på diagnosetidspunktet [2].

Hos kvinder i alle aldre med uforklarlig blødning bør hCG måles. Hvis hCG er positiv men relativt lav, og der ses en intrauterin proces eller en metastase (fx lever eller lunge), bør der tages biopsi eller gøres resektion af området til histologisk diagnose. Ved fund af PSTT, ETT eller choriocarcinom skal patienten henvises til afdelingen for kvindesygdomme, AUH eller onkologisk afdeling, Herlev Hospital. Den videre udredning og stadieinddeling består billeddiagnostisk af MR af bækken/abdomen og CT af thorax samt evt MR af cerebrum. Alternativt til CT kan PET/CT anvendes.

Anvendelse af genetiske analyser til identificering af den udløsende graviditet og dermed bestemmelse af tidsintervallet (under eller over 48 måneder) fra denne til sygdomsdebut kan være brugbart med hensyn til prognose ved PSTT og ETT [1].

Bemærkninger og overvejelser

Udredning og behandling er centraliseret og dette kan give logistiske udfordringer. Der er aftale om fælles MDT mellem AUH og Herlev Hospital. Desuden kan der konfereres med udenlandske centre i vanskelige cases.

Behandling

3. **Hysterektomi anbefales som primære behandling ved PSTT og ETT i stadie I (B)**

4. **Ved sygdomsdebut > 48 mdr fra udløsende graviditet kan adjuverende kemoterapi overvejes ved PSTT og ETT (C)**

5. **Den primære behandling af choriocarcinom er kemoterapi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen er der søgt på oversigtsartikler, serier og casuistikker samt "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease" (2020) [1]. Der foreligger kun sparsom evidens på området (se ovenfor).

Patientværdier og – præferencer

Hos patienter med PSTT eller ETT i stadie I diagnosticeret under 48 måneder fra udløsende graviditet, som har et stærkt graviditetsønske, kan det overvejes at forsøge at bevare fertiliteten, selv om dette dog er eksperimentelt og ikke "standard of care" [1]. Fertilitetsbevarende behandling kan være kileresektion af uterus eller kemoterapi, men patienten skal grundigt informeres om, at det kan medføre yderligere risiko for ikke at blive rask [1].

Rationale

Mortaliteten hos kvinder med PSTT og ETT er for alle stadier samlet ca. 10-25% [2,3].
Prognosen afhænger af stadiet og af tiden fra udløsende graviditet. Hos patienter i stadie I er prognosen relativt god i det 10 års overall survival (OS) er ca 10 %, mens OS falder til 49% for stadie III-IV. Tiden fra udløsende graviditet til sygdomsdebut har vist sig i flere studier at være den stærkeste uafhængige prognostiske faktor, idet overlevelsen falder markant ved en cut-off værdi på 48 måneder [1].
PSTT og ETT er relativt kemoresistente tilstande, så total hysterektomi er den anbefalede behandling hos patienter i lav sygdomsstadie [1]. Metastasering til ovarier forekommer sjældent, så ovarierne kan bevares efter vanlige retningslinjer. Systematisk lymfeknudefjernelse er ikke anbefalet, men kan overvejes ved dyb myometrienedvækst; dog bør suspekte lymfeknuder fjernes selektivt [1]. Adjuverende kemoterapi er ikke vist at øge overlevelsen ved radikal kirurgi. Ved patienter med et tidsinterval over 48 måneder fra udløsende graviditet, gennemvækst af uterus eller stadie II kan adjuverende kemoterapi overvejes, men er ikke evidensbaseret.
Behandlingen hos patienter med avanceret sygdom (stadie III-IV) beror sig på flerstofs-kemoterapi eller biologisk medicin (Pembrolizumab) i kombination med resektion af metastaser [1].

Ved choriocarcinom behandles patienten primært med kemoterapi samt for symptomer, herunder hyppigst blødning [5]. Efter primær kemoterapi kan adjuverende hysterektomi udføres, hvis fertiliteten ikke ønskes bevaret, og persisterende metastaser kan fjernes operativt om muligt. I tilfælde hvor tumoren primært er fjernet radikalt (hysterektomi eller tumor i placenta ved fødsel) er der ikke behov for adjuverende kemoterapi, men patienterne skal følges op med månedlig hCG i minimum 1 år [1]. Der henvises i øvrigt til retningslinjen om kemoterapi ved trofoblastsygdomme.

Hos alle tre tilstande er der risiko for recidiv. Recidiver udredes billeddiagnostisk og behandles med operation og/eller kemoterapi/immunterapi.

Opfølgning

6. S-hCG kontrol anbefales i minimum 10 år efter endt behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er fra: "Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease" (2020)[1]. Der foreligger ingen evidens på området.

Rationale

PSTT og ETT er langsomt voksende tumorer, der kan optræde mange år efter udløsende graviditet. Den lange kontrol periode er fastsat på baggrund heraf og tager udgangspunkt i EOTTD's anbefalinger. Serum hCG kontrol anbefales i minimum 10 år efter endt behandling; det første år månedligt og herefter med længere intervaller frem til 1 gang årligt efter 5 år. Billeddiagnostisk opfølgning anvendes i nogle tilfælde.

Patienter behandlet for choriocarcinom følges med hCG månedligt i 1 år efter endt behandling.

4. Referencer

1. Lok, C. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. Eur J Cancer. 2020;(130):228-240.
2. Gadducci, A. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. Gynecol Oncol. 2019,(153): 684-693.
3. Horowitz, N. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. Gynecol Oncol. 2017;(144):208-214.
4. Ngan, H. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gyn Obs. 2015;(131):123-126.
5. Frijstein, M. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. Gynecol Oncol. 2019;152(2):361-367.
6. Jiao, L. Intraplacental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. Gynecol Oncol. 2016;([1]41):624-631.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er søgt i Pub Med med søgeordene: placental site trophoblastic tumour, epithelioid trophoblastic tumour, choriocarcinoma, gestational trophoblastic disease og desuden er der anvendt anbefalinger fra den nyeste EOTTD guideline (2020)(1). Al litteratur beror på cases og gennemgang af eksisterende litteratur.

Litteraturgennemgang

IN har gennemgået eksisterende litteratur på området med fokus på de nyeste artikler og på artikler med gennemgang af litteratur samt internationale guidelines.

Formulering af anbefalinger

IN har formuleret anbefalingerne, der efterfølgende er accepteret i retningslinjegruppen. Da der ikke er tale om et evidenstungt område, er anbefalingerne givet ud fra bedste internationale ekspertviden.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udelukkende udarbejdet af medlemmer i retningslinjegruppen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af arbejdsgruppen (se forfatterlisten) samt i DGCG

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen anbefalinger som udløser betydelige merudgifter.

Forfattere

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

6. Monitorering

Da de maligne trofoblastsygdomme er uhyre sjældne, kan de ikke kvalitetsmonitoreres. Der bør dog fortsat ske national dataindsamling, således at vi kan opnå større viden om blandet andet incidens og behandlingseffekt samt indgå i internationale projekter.

7. Bilag

Denne kliniske 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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKK