

Gestationella trofoblastsjukdomar (GTD)

Nationellt vårdprogram

2023-06-27 Version: 2.0



Innehållsförteckning

Kapitel 1	8
Sammanfattning	8
 Kapitel 2	 11
Inledning	11
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	12
2.3 Standardiserat vårdförlopp	12
2.4 Lagstöd	12
2.5 Evidensgradering.....	13
2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar.....	14
 Kapitel 3	 16
Mål med vårdprogrammet.....	16
 Kapitel 4	 17
Bakgrund och orsaker	17
4.1 Bakgrund	17
4.2 Epidemiologi	19
4.2.1 Incidens	19
4.2.2 Incidens av molar	20
4.2.3 Incidens av GTN	20
4.2.4 GTD i Cancerregistret.....	21
4.3 Etiologi och genetik.....	23
4.3.1 Komplet mola.....	23
4.3.2 Partiell mola.....	24
4.3.3 Imprinting.....	24
4.3.4 GTN.....	25
 Kapitel 5	 26
Primär prevention och riskfaktorer för GTD	26
5.1 Levnadsvanor	26
5.2 Riskfaktorer.....	26



Kapitel 6	29
Screening	29
 Kapitel 7	 30
Ärftlighet	30
7.1 Ärftliga molor.....	30
 Kapitel 8	 32
Symtom och tidig utredning.....	32
8.1 Symtom.....	32
8.1.1 Mola hydatidosa	32
8.1.2 Invasiv mola.....	33
8.1.3 Koriokarcinom.....	33
8.1.4 Placental site trophoblastic tumor	34
8.1.5 Epitelioid trofoblasttumör	34
8.2 Klinisk kemi.....	34
8.2.1 Humant koriongonadotropin (hCG).....	34
8.2.2 Analysmetoder för hCG	34
8.2.3 Potentiella felkällor vid hCG-mätningar.....	35
8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	36
 Kapitel 9	 37
Diagnostik	37
9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp.....	37
9.2 Utredning	37
9.2.1 Klinisk undersökning.....	38
9.2.2 Radiologi.....	38
9.2.3 Ultraljud	38
9.2.4 Utredning av GTN.....	42
9.3 Stadiindelning och riskgruppsindelning	44
9.4 Diagnosbesked	46
9.5 Omvårdnad och rehabilitering.....	47
 Kapitel 10	 48
Kategorisering av tumören.....	48
10.1 Patologi.....	48
10.1.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	49
10.1.2 Anamnestic remissinformation	50
10.2 Mola hydatidosa.....	51
10.2.1 Histologi vid mola hydatidosa	55
10.2.2 Komplet mola hydatidosa	55

10.2.3	Partiell mola hydatidosa.....	55
10.2.4	Kompletterande analyser.....	57
10.3	Invasiv mola.....	59
10.4	Koriokarcinom.....	59
10.4.1	Gestationellt koriokarcinom	59
10.4.2	Intraplacentära eller tidiga koriokarcinom	60
10.4.3	Icke-gestationellt koriokarcinom	60
10.5	Placental site trophoblastic tumor (PSTT)	61
10.5.1	Differentialdiagnoser.....	61
10.6	Epitelioid trofoblasttumör (ETT).....	61
10.6.1	Differentialdiagnoser.....	62
10.7	Benigna förändringar	62
10.7.1	Placental site nodule (PSN) och plack.....	62
10.7.2	Atypisk PSN (APSN).....	62
10.7.3	Exaggerated placental site reaction (EPS)	63
Kapitel 11	64
Multidisciplinär konferens	64
Kapitel 12	66
Primär behandling	66
12.1	Behandling av mola hydatidosa.....	66
12.1.1	Postoperativ uppföljning i väntan på histopatologisk diagnos.....	68
12.1.2	Tvillinggraviditet med mola och ett normalt foster.....	68
12.2	Behandling av GTN	69
12.2.1	Lågriskfall	70
12.2.2	Högriskfall.....	72
12.2.3	Ultrahögriskfall.....	73
12.2.4	Placental site trophoblastic tumor/epitelioid trofoblasttumör	74
12.2.5	Kirurgins roll i primärbehandling	75
Kapitel 13	76
Behandling av primär behandlingssvikt och återfall	76
13.1	Lågriskfall.....	77
13.2	Högriskfall	77
13.3	Kirurgins roll vid behandlingssvikt eller återfall	79
Kapitel 14	80
Palliativ vård och insatser	80



Kapitel 15	82
Omvårdnad och rehabilitering	82
15.1 Kontaktsjuksköterska	82
15.2 Min vårdplan	83
15.3 Aktiva överlämningar	84
15.4 Löpande cancerrehabilitering	84
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	84
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	85
15.4.3 Bedömningsinstrument	85
15.5 Omvårdnad	85
15.5.1 Hårfall (alopeci)	86
15.5.2 Illamående vid cytostatikabehandling	87
15.5.3 Slemhinnebiverkningar av cytostatikabehandling med metotrexat, daktinomycin och EMA/CO	88
15.5.4 Neuropatier	88
15.5.5 Trötthet (fatigue)	90
15.5.6 Kognitiv påverkan	90
15.5.7 Nutrition	92
15.5.8 Uppföljning efter kirurgi	92
15.5.9 Sexualitet och fertilitet	93
15.5.10 Psykosocialt omhändertagande, rehabilitering	94
Kapitel 16	96
Egenvård	96
16.1 Nationella riktlinjer	96
16.2 Rökning	96
16.3 Komplementär och integrativ medicin	96
16.4 Alkohol	96
16.5 Fysisk aktivitet	97
16.6 Matvanor	97
Kapitel 17	98
Uppföljning av GTD	98
17.1 Uppföljning av mola	98
17.1.1 Ny graviditet efter mola	99
17.2 Uppföljning av GTN	100
17.2.1 Postmolär GTN och koriokarcinom	100
17.2.2 PSTT och ETT	101
17.2.3 Ny graviditet efter GTN	101

Kapitel 18	103
Fertilitet och graviditetsutfall efter GTD.....	103
18.1 Mola hydatidosa.....	103
18.2 Lågrisk GTN.....	103
18.3 Högrisk GTN	104
18.4 Ultrahögrisk GTN	104
18.5 PSTT och ETT	105
Kapitel 19	106
Underlag för nivåstrukturering.....	106
Kapitel 20	109
Kvalitetsregister	109
Kapitel 21	110
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	110
Kapitel 22	112
Referenser.....	112
Kapitel 23	135
Förslag på fördjupning	135
23.1 Relevanta länkar.....	136
Kapitel 24	137
Vårdprogramgruppen.....	137
24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	137
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar	137
24.2.1 Stockholm-Gotland	137
24.2.2 Syd	138
24.2.3 Sydöst.....	139
24.2.4 Norr.....	139
24.2.5 Mellansverige	139
24.2.6 Väst	140
24.2.7 Patientrepresentant	140
24.3 Adjungerade författare	140
24.4 Stödjande RCC.....	140
24.5 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	141



24.6	Jäv och andra bindningar	141
24.7	Vårdprogrammets förankring	141
Bilaga 1.....		143
Kvalitetsdokument för patologi (KVASt)		143
Bilaga 2.....		173
Bedömning av allmäntillståndet (performance status).....		173
Bilaga 3.....		174
Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....		174

KAPITEL 1

Sammanfattning

- Detta vårdprogram omfattar handläggning och behandling av alla former av gestationell trofoblastsjukdom (GTD). Rekommendationerna grundar sig huvudsakligen på icke-randomiserade retrospektiva kohortstudier från enstaka centrum och/eller nationella erfarenheter där evidensgraderingen är grad IV. På grund av de mätbara stora fördelarna för patienterna är dock styrkan av rekommendationerna generellt högt rankade (A). Evidensgraden och rekommendationens styrka anges inom parentes.
- Handläggningen av GTN optimeras av central koordination av vården, eftergranskning av PAD av referenspatologer och standardisering av hCG-monitorering [IV, A].
- Efter den nationella nivåstruktureringen av gestationell trofoblastsjukdom ska alla fall av GTD eftergranskas av referenspatolog, remitteras till NHV-centrum och registreras i kvalitetsregistret.
- Efter den nationella nivåstruktureringen av gestationell trofoblastsjukdom ska alla hCG-analyser centraliseras till laboratoriet på NHV-centrum och utföras med samma standardiserade metod. Man ska inte analysera prover från en och samma patient vid olika laboratorier med olika testmetoder.
- I allmänhet ska molagraviditeter utan viabel tvillinggraviditet avslutas med vakuumexeres [IV, A]. Ytterligare exeres ska enbart utföras i utvalda fall och efter konsultation med trofoblastgruppen [IV, A]. Handläggningen av molagraviditet med viabel tvillinggraviditet diskuteras med referensgruppen.
- Rh-profylax rekommenderas till Rh-negativa kvinnor efter vakuumexeres [IV, A].
- Om histopatologisk undersökning inte kan göras, och vid alla medicinska aborter där ingen vävnad tas tillvara för histopatologisk analys, ska urin-hCG-analys göras 3–4 veckor efter avslutande av graviditeten för att identifiera kvinnor som måste följas upp med fortsatta hCG-analyser. Vid upprepad exeres ska utbytet skickas för PAD, oavsett om föregående graviditet varit patologisk eller inte.
- Vid fastställd partiell mola behöver patienterna efter normalisering av hCG endast följas upp med ett konfirmerande hCG. Patienter med komplett mola följs upp 6 månader efter normaliserat hCG.

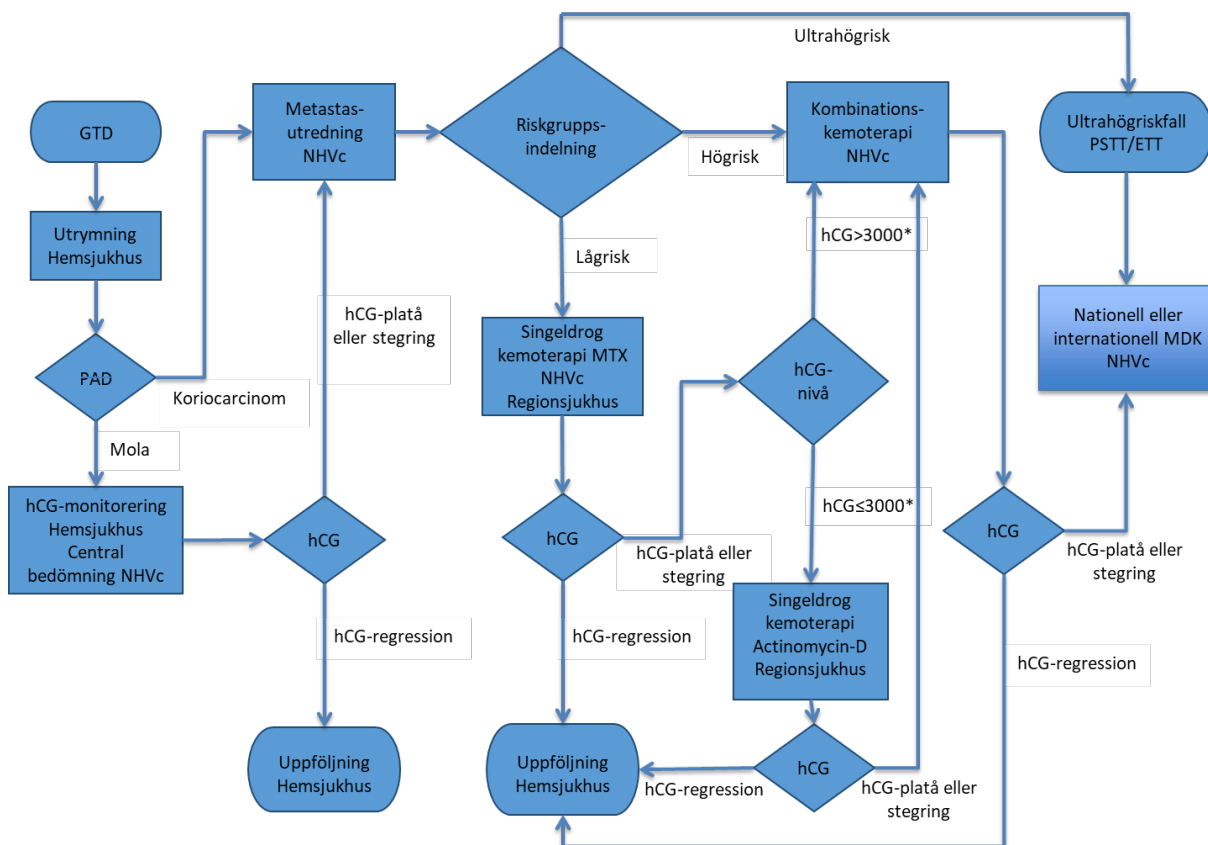


- Kvinnor som tidigare haft en molagraviditet ska vid ny graviditet undersökas med ett tidigt ultraljud för att utesluta en upprepad molagraviditet.
- För patienter med koriokarcinom som diagnostiseras postpartum, ska U-hCG eller S-hCG på barnet kontrolleras i 6 månader för att utesluta transplacentär metastasering.
- FIGO:s riskpoängssystem ska användas för att bedöma risken för att en GTN utvecklar resistens mot singelcytostatika, men saknar betydelse vid PSTT och ETT [IV, A].
- Patienter med FIGO riskpoäng 0–6 behandlas med metotrexat med eller utan folsyra eller, vid kontraindikationer mot metotrexat, actinomycin D. Alla patienter kan förvänta att bli botade, även om de utvecklar resistens mot första linjens cytostatika [II–IV, A].
- Tre cykler med cytostatika ska ges efter att hCG normaliserats hos patienter med FIGO riskpoäng 0–6 [IV, A].
- Patienter med FIGO riskpoäng 7 och högre behandlas med kombinationscytostatika (EMA/CO) [IV, A].
- Tre cykler med cytostatika ska ges efter att hCG normaliserats hos patienter med FIGO riskpoäng 7 eller högre. Vid dåliga prognostiska faktorer som levermetastaser med eller utan hjärnmetastaser ska fyra cykler ges [IV, A].
- Tidiga dödsfall hos patienter med s.k. ultrahögrisk GTN (FIGO riskpoäng 12 eller högre, multipla lungmetastaser, lever- eller hjärnmetastaser) förhindras genom induktionscytostatika med lågdos etoposid och cisplatin [IV, A]. Sannolikt är det en fördel för dessa patienter att sedan ersätta EMA/CO med EP/EMA [IV, A].
- Kvarvarande radiologiska förändringar i lungorna eller uterus efter cytostatika predicerar inte återfall och behöver inte exstirperas förutsatt att hCG normaliserats. Detta gäller oavsett riskpoäng [IV, A].
- Behandlingssvikt eller återfall vid behandling av patienter med högrisksjukdom kan oftast botas med ytterligare cytostatika. Vanligen används antingen EP/EMA eller TE/TP, alternativt immunterapi [IV, A].
- Kirurgi enbart kan vara kurativ för en del patienter med isolerade cytostatikaresistenta tumörmanifestationer [IV, A].
- PSTT och ETT handläggs beroende på stadium och riskfaktorer. Den starkaste prognostiska faktorn är intervallet mellan orsakande graviditet och sjukdomsdebut. Hysterektomi rekommenderas för stadium I (begränsad till uterus) där sjukdomen debuterar inom 4 år efter senast kända graviditet [IV, A]. Kombinationscytostatika med EP/EMA används vid metastatisk sjukdom [IV, A]. Patienter med sjukdom som debuterar efter 4 år har

mycket dålig prognos och kombinationscytostatika efterföljd av högdoscytostatika eller immunterapi kan övervägas efter eventuell kirurgi [IV, B].

- Följande patientkategorier diskuteras på multidisciplinär konferens och i referensgruppen
 - Patienter som sviktar på sedvanliga cytostatikaregimer
 - Patienter med sjukdom spridd mer än till lunga
 - Fall av GTN efter graviditet utan mola
 - Tvillinggraviditet med mola och normalt foster
 - Återfall
 - PSTT och ETT
- Behandling av ultrahögriskpatienter med FIGO-poäng ≥ 12 , hjärn- och levermetastaser eller utbredd lungmetastasering ska inledas omgående för att undvika akuta blödningskomplikationer [IV, A].

Figur 1. Flödesschema från diagnos till uppföljning eller behandling.



*Clark et al, Curr Opin Obstet Gynecol 2021

Flödesschema med pilar som anger om patienten efter diagnos kan följas och avskrivas eller behöver utredas inför behandling. Val och typ av behandling beroende på risk score.



KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

En sammanfattande beteckning för hela sjukdomsgruppen är gestationell trofoblastsjukdom (gestational trophoblastic disease, GTD). Den innefattar premaligna och maligna tumörer med ursprung i graviditetsvävnad och förekommer hos kvinnor, företrädesvis i familjebildande ålder. De premaligna formerna av GTD debuterar som en patologisk graviditet (mola hydatidosa), medan de maligna formerna kan uppstå efter både molagraviditeter och normala graviditeter. Ibland är det enda sjukdomstecknet ett förhöjt värde av humant koriongonadotropin (hCG) i serum eller urin flera år efter senast kända graviditet och sjukdomen kan då vara svårare att diagnostisera. GTD har generellt hög känslighet för cytostatika och de flesta patienter kan botas med bibehållen fertilitet.

Vårdprogrammet riktar sig främst till sjukvårdspersonal som utreder och behandlar dessa tumörer, men kan givetvis som fördjupad läsning användas av patienter eller beslutsfattare inom sjukvården.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-06-27. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2016-09-13	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är den första uppdaterade utgåvan av ett nationellt vårdprogram för gestationell trofoblastsjukdom i Sverige. Förändringar jämfört med tidigare version:

- Omstrukturering med rubriksättning enligt mallen för nationella vårdprogram är gjord.
- Uppdaterade epidemiologiska data och information om den nya nationella nivåstruktureringen av omhändertagandet av alla patienter med gestationell trofoblastsjukdom i Sverige är införda.
- Ett avsnitt om fertilitet efter genomgången behandling, tillägg av immunterapi i behandlingsarsenalen och mindre förändringar som inte avsevärt förändrar handläggningen är införda.
- Patologikapitlet refererar till KVAST-dokumentet via internetlänk.
- Omvårdnads- och rehabiliteringskapitlet är utökat.
- Uppdaterade nya referenser är tillagda.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

Det finns inget framtaget standardiserat vårdförlopp för gestationell trofoblastsjukdom. Riktlinjer för tid från remiss till start av behandling finns som kvalitetsindikator för nationella NHV-centrum och är 7 dagar i låg- och högriskgrupperna och 24 timmar i ultrahögriskgruppen.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).



Enligt **vårdgarantin** (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30 9 kap. 1 §) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#) 3 kap.) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt.

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammets rekommendationer grundar sig på bästa möjliga medicinska kunskap. Vid evidensgradering har vi utgått från United States Public Health Service Grading System [1]. Rekommendationerna klassas enligt evidensgraden och rekommendationens styrka. Rekommendationerna grundar sig huvudsakligen på icke-randomiserade retrospektiva kohortstudier från enstaka centrum och/eller nationella erfarenheter där evidensgraderingen är IV, men på grund av de mätbara stora fördelarna för patienterna är styrkan av rekommendationerna generellt högt rankade (A).

För mer information gällande Nationella vårdprogram se [RCC hemsida](#).

Tabell 1. Levels of evidence (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System).

I.	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of wellconducted randomised trials without heterogeneity
II.	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III.	Prospective cohort studies
IV.	Retrospective cohort studies or case–control studies
V.	Studies without control group, case reports, experts opinions

Tabell 2. Grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System).

A.	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B.	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C.	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D.	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E.	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar

Förkortning	Begreppsförklaring
Charing Cross	Referenscenter i London för behandling av trofoblasttumörer
CHM	Komplett hydatidiform mola
CK	Cytokeratin
DT	Datortomografi
EMA/CO	Cytostatikaregim, etoposid-metotrexat-actinomycin -D/ cyklofosamid-vinkristin
EP/EMA	Cytostatikaregim, etoposid-cisplatin/etoposid-, metotrexat-, actinomycin -D
EPS	Exaggerated placental site



ETT	Epitelioid trofoblasttumör
FRHM	Familial Recurrent Hydatidiform Mole, ärftlig form av upprepad mola
GTD	Gestational Trophoblastic Disease, Gestationell Trofoblastsjukdom
GTN	Gestationell Trofoblastneoplasi, Malign Trofoblastsjukdom
hCG	Humant koriongonadotropin, graviditetshormon
HM	Hydatidiform mola
hPL	Humant placentallaktogen
LH	Luteiniserande hormon
MDK	Multidisciplinär konferens
MRT	Magnetresonanstomografi
MTX	Metotrexat
NHVC	Nationellt högspecialiserat centrum
PET-/DT	Positronemissionstomografi-datorstomografi
PHM	Partiell hydatidiform mola
PI	Pulsatility Index
PSN	Placental site nodule
PSTT	Placental site trophoblastic tumor
PSV	Peak Systolic Velocity
Rh-immunisering	Rhesusimmunisering, förekomst av erytrocytantikroppar mot Rh-faktorn
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, amerikansk databas för cancerstatistik
STR-genotyping	Short tandem repeats, molekylär analys som skiljer mellan paternellt och maternellt DNA
TE/TP	Cytostatikaregim, paklitaxel-etoposid/paklitaxel-cisplatin

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med gestationell trofoblastsjukdom (GTD). En god vård innefattar att vården ska vara evidensbaserad, säker och likvärdig avseende utredning, behandling, uppföljning och information till patienten.

För att nå detta behövs:

- Upprätthållande av en referensgrupp med deltagare representerande alla regionala centrum och nationell högspecialiserad vård (NHV) trofoblastcentrum vid Karolinska Universitetssjukhuset samt representanter för patologi, bild- och funktionsmedicin, laboratoriemedicin, kontaktsjuksköterskor och patientrepresentanter.
- Ökat deltagande på multidisciplinära konferenser (MDK), med representanter från samtliga regionala centra. Kvinnokliniker som har fall anmällda eller är intresserade bör även vara representerade.
- Fortsatt arbete med centralisering med målet att alla patienter med GTD ska remitteras till NHV trofoblastcentrum för registrering, eftergranskning av patologi, hCG-monitöring och ev. behandlingsstart. hCG-analyserna bör standardiseras och endast utföras vid en enhet. Detta är en förutsättning för att kunna jämföra hCG-värden från olika provtillfällen.
- Införande av ett nationellt kvalitetsregister för GTD.
- Arbete för att få in GTD-diagnoserna som en del i standardiserade vårdförlopp.

Genom att samla kunskapen om dessa ovanliga diagnoser till ett centrum ökar möjligheten till systematisk uppföljning, samt deltagande i forskning och kvalitetsuppföljning. Målnivåer för kvalitetsindikatorer beskrivs i [kapitel 21 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#). Ledtiden från remiss till start av behandling är det väsentligaste processmåttet.



KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

- GTD består av ett spektrum av sjukdomar med ursprung i en graviditet.
- GTD kan uppkomma efter både patologiska och normala graviditeter.
- De premaligna formerna består av komplett och partiell mola.
- De maligna formerna består av koriokarcinom, PSTT och ETT.

4.1 Bakgrund

Gestationell trofoblastsjukdom (gestational trophoblastic disease, GTD) är samlingsnamnet för en sjukdomsgrupp med ursprung i en graviditet och drabbar företrädesvis kvinnor i fertil ålder. De olika formerna kan uppträda som en premalign sjukdom (mola hydatidosa, blåsmola), som en metastaserande sjukdom som dock i vissa fall kan spontanregrediera (invasiv mola), och i sällsynta fall som en högmalign tumörsjukdom (koriokarcinom). Ibland är det enda sjukdomstecknet ett förhöjt värde i serum och urin av graviditetshormonet humant koriogonadotropin (hCG). Lyckligtvis tillhör koriokarcinom en av de tumörtyper som har hög känslighet för cytostatika och de flesta patienterna kan botas med bibehållen fertilitet. Ett fåtal fall utgörs av de ovanliga formerna placental site trophoblastic tumor (PSTT) och epitelioid trofoblasttumör (ETT). Dessa skiljer sig från övriga trofoblastmaligniteter eftersom de vanligen är lokaliserade i uterus och mer indolenta till sin karaktär och därmed inte lika cytostatikakänsliga.

Den modifierade WHO-klassifikationen av GTD framgår av följande indelning [\[2\]](#).

Indelning av trofoblastsjukdomar (GTD):

- Molor
 - Komplet hydatiform mola (CHM)
 - Partiell hydatiform mola (PHM)
 - Invasiv mola

- Icke-molära trofoblastsjukdomar
 - Koriokarcinom
 - Placental site trophoblastic tumor (PSTT)
 - Epitelioid trofoblasttumör (ETT)
- Övriga trofoblastförändringar
 - Exaggerated placental site
 - Placental site nodule
 - Atypisk placental site nodule

En graviditet kan i sällsynta fall leda till en druvbörd (hydatiform mola, HM). Denna räknas som ett premalignt tillstånd, och man ska efter utrymning av en molagraviditet kontrollera att S-hCG normaliseras. Om hCG inte faller eller i stället börjar stiga finns kvarvarande moderkaksvävnad som producerar hCG lokalt och/eller i form av metastaser. Detta tillstånd kallar man gestationell trofoblastneoplas (GTN), tidigare ofta benämnt persisterande trofoblastsjukdom. GTN kan också uppkomma efter en tidigare normal graviditet, ett missfall eller graviditetsavbrytande. Studier har visat att ursprungsgraviditeten vid GTN inte alltid är den senaste graviditeten. GTN skiljer sig från andra solida tumörer eftersom både diagnostik, monitorering och behandling av sjukdomen till större del baseras på tumörbiologin snarare än på histopatologin. Ofta avstår man från att ta biopsi för att histologiskt bekräfta diagnosen p.g.a. tumörernas rikliga vaskularisering med risk för blödning. Behandlingen inleds och styrs i stället utifrån biodynamiken av hCG.

Figur 1. Relationen mellan olika typer av graviditeter och GTN.

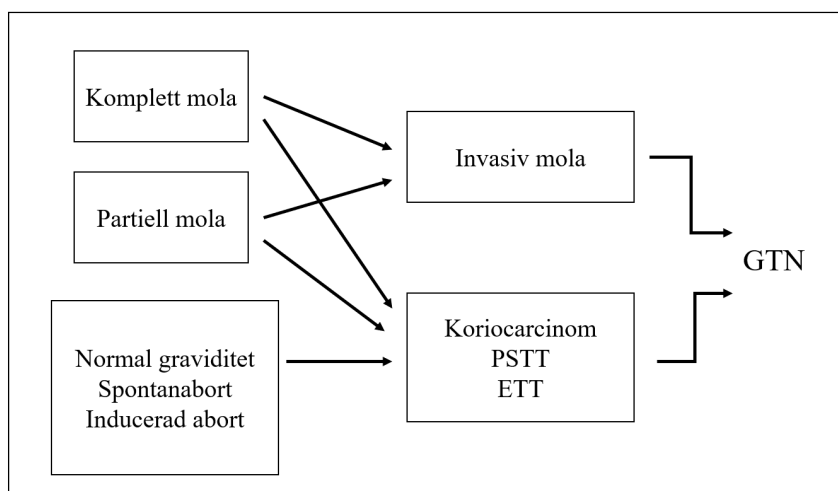


Bild: Ulrika Joneborg.



4.2 Epidemiologi

4.2.1 Incidens

Incidensen av GTD både lokalt och globalt är svåruppskattad och behäftad med ett flertal svårigheter. Eftersom graviditet är en förutsättning för alla former av GTD så borde incidensen av GTD lämpligen relateras till antalet graviditeter i den givna populationen. Det totala antalet graviditeter är dock svårt, för att inte säga omöjligt, att uppskatta, varför de flesta epidemiologiska studier har använt alternativa nämnare såsom antal förlossningar, levande födda barn eller viabla graviditeter inom den population eller institution som de vill undersöka. Antal graviditeter är dock oftast betydligt högre än de alternativa jämförelsemåtten, varför samtliga studier kommer att överskatta incidensen [3]. I en amerikansk studie fann man att 31 % av alla graviditeter manifesterade sig endast som ett positivt urin-hCG och att 22 % av alla missfall inträffade innan man kliniskt kunde detektera graviditeten [4]. Generellt överskattas incidensen också ofta i länder där endast allvarigare sjukdomsfall diagnostiseras och behandlas på sjukhus, och sjukhus- eller institutionsbaserade studier rapporterar vanligen en högre incidens än populationsbaserade studier. Åldersstandardiserad rapportering av cancerincidens har visat sig vara reproducerbart vid jämförelse av incidensen av GTD mellan länder, särskilt när den riskutsatta populationen är fertila kvinnor [5].

Andra svårigheter med att studera epidemiologin kring GTD är att terminologin varierar geografiskt, och att metoder för att diagnostisera GTD och definiera GTN skiljer sig åt mellan olika delar av världen. Innan de diagnostiska metoderna var fullt utvecklade och mer allmänt använda kunde man både över- och underskatta antalet fall av GTD, exempelvis genom att inkludera misstänkta molor som med de nya diagnostiska metoderna kunnat avfärdas som vanliga missfall eller genom att inte inkludera partiella molor [6]. Dessutom underrapporteras GTD vid centrum eller i länder där spontanaborter inte undersöks rutinmässigt med histopatologi. Tidigare ansåg man också att de sällsynta formerna PSTT och ETT var benigna och dessa rapporterades inte [7].

GTD skiljer sig dessutom från de flesta övriga tumörer genom att monitorering och behandling framför allt baseras på sjukdomens biologiska beteende snarare än på histopatologin. Både definition och behandling av GTN sker på basen av biodynamiken av hCG och även kännedom om föregående graviditet och radiologisk tumörutbredning [8]. Det finns dock ett

flertal fallgropar när det gäller att enbart förlita sig på förhöjda hCG-nivåer [9, 10]. Biopsier för histologisk verifikation görs sällan eftersom man riskerar svårkontrollerade blödningar p.g.a. tumörens uttalade vaskularisering. Många epidemiologiska studier är begränsade av inklusion eller exklusion av fall som saknar histologisk verifikation [3, 11]. I en studie om trender i incidens av koriokarcinom där man använde uppgifter från Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), som tillhandahåller cancerstatistik i USA, fann man att histologisk diagnos erhöles i 89 % av alla fall och att resten diagnostiserades med hjälp av klinik, radiologi eller fynd vid kirurgi [3].

Även svenska studier visar att den faktiska incidensen av GTD i Sverige är svår att exakt bestämma. Det beror på svårigheter med tillförlitlig nämnare och en dokumenterad underdiagnostik och underrapportering till Cancerregistret av såväl molor som fall av postmolär GTN, liksom avsaknad av ett kvalitetsregister för GTD.

4.2.2 Incidens av molor

Internationella epidemiologiska studier rapporterar en varierande incidens av molor. I västvärlden uppskattas incidensen av kompletta molor till 1–3 per 1 000 graviditeter och partiella molor till 3 per 1 000 graviditeter [12]. Man har i ett flertal tidiga studier sett en betydligt högre molaincidens i Asien, vilket till viss del sannolikt stämt men till stor del betingats av brister i statistiken [13–15]. Nyare studier har visat att incidensen av molagraviditeter i Asien närmar sig den i västvärlden. Orsaken är troligen multi-faktoriell där faktorer som maternell ålder, miljö, diet och livsstil kan ha samband med ett ökat välbefinnande och andra levnadsvanor, liksom mer enhetlig statistik [14, 16–18].

I länder med populationsbaserade register för GTD, som Storbritannien och Nederländerna, brukar incidensen av molor rapporteras ligga omkring 1,4–2,1 per 1 000 förlossningar. I svenska studier har molaincidensen varierat mellan 1,2 och 2,1 per 1 000 förlossningar [19–21]. Skillnaden torde åtminstone delvis bero på metodologin snarare än en faktisk incidensökning, och förefaller framför allt bero på ett ökat antal diagnostiserade partiella molor. Samma författare har också kunnat påvisa en underrapportering av molagraviditeter till Cancerregistret med 16–25 %, där andelen rapporterade fall har ökat med tiden [19, 21, 22].

4.2.3 Incidens av GTN

Precis som med HM så varierar incidensen av koriokarcinom. I Europa och Nordamerika uppstår koriokarcinom i 1 av 40 000 graviditeter, eller 1 av 40



molaggraviditeter [3]. Incidensen av koriokarcinom i västvärlden brukar anges till 0,2–0,4 per 10 000 förlossningar [3, 21, 23, 24]. I vissa sjukhusbaserade studier från framför allt södra Asien, Afrika och Latinamerika är siffrorna betydligt högre, men skillnaderna förklaras sannolikt till stor del av metodiken i de epidemiologiska studierna [25–28].

Andelen kvinnor som utvecklar GTN efter en tidigare molagraviditet brukar anges till omkring 15 % efter en komplett mola och 0,5–1 % efter en partiell mola [12]. I svenska studier har incidensen av postmolär GTN angivits till 6–8 %, och till 13 % efter en komplett mola och 2 % efter en partiell mola, vilket är jämförbart med siffror från andra europeiska länder [19, 22, 29].

4.2.4 GTD i Cancerregistret

Cancerregistret kodar nu tumörlokaliseringen enligt ICD-O/3 C58.9. Allt sedan Cancerregistrets start 1958 har tumörlokaliseringen också kodats enligt ICD7 173. Under åren 1958 till 1992 kodades morfologin enligt C24, därefter mer detaljerat enligt ICD O/2, ICD-O/3. Använda koder framgår av nedanstående tabeller. I kliniken används ICD-10 som är en blandning av lokaliserings- och morfologikodning.

Eftersom kodningen har varierat över tid presenteras data för perioden 2005–2020, när morfologin kodades enligt ICD-O/3 version 2.

Följande tabell har hämtats från ”Kodning i cancerregistret 2021, Arbetsdokument för personal vid regionala cancercentra (RCC)” (www.socialstyrelsen.se, februari 2021).

Tabell 3. Kodning av kliniskt läge av GTD i Cancerregistret.

Kliniskt läge C58	ICD-O/3.2	ICD-O/2	ICD10	ICD9	ICD7
Moderkaka	C58.9	C58.9	C58 D39.2	181.9	173

Tabell 4. Kodning av morfologisk typ av GTD i Cancerregistret.

Morfologisk typ C58	ICD-O/3.2	ICD-O/2	C24/hist
Choriocarcinom UNS	91003	91003	806
Choriocarcinom gestationellt, blandat med annan groddcellstumör	91013		
Invasiv mola, UNS	91001	91002	806
Invasiv mola, misstänkt	91000/b	91000/b	801/b
Mola/mola hydatidosa UNS	91000/b	91000/b	801/b
Mola/mola hydatidosa komplett	91000/b	91000/b	801/b
Mola/mola hydatidosa partiell/inkomplett	91030/b	91000/b	801/b
Trofoblastisk tumör utgående från moderkaksbädden (PSTT)	91041/b	91043/b	803/b
Trofoblastisk tumör, epitelioid	91053	91043	806

Tabell 5. Fall av GTD (ICD-O/3 C58.9) registrerade i Svenska Cancerregistret 2005–2020.

ICD-O/3.2	Antal	Procent
Neoplasm, benign 80000	1	0,04
Neoplasm, osäkert om benign eller malign 80001	2	0,08
Mola/mola hydatidosa UNS 91000	1 891	77,98
Invasiv mola, UNS 91001	30	1,24
Choriocarcinom UNS 91003	29	1,2
Mola/mola hydatidosa partiell/inkomplett 91030	461	19,01
Trofoblastisk tumör utgående från moderkaksbädden (PSTT) 91041	11	0,45
Trofoblastisk tumör, epitelioid 91053	0	0
Totalt	2 425	100

Under perioden 2005 t.o.m. 2020 registrerades i Svenska Cancerregistret 2 352 fall av mola hydatidosa, vilket motsvarar cirka 147 fall per år. Under samma period registrerades 59 fall av koriokarcinom eller invasiv mola, vilket motsvarar knappt 4 fall per år. Endast 11 fall av PSTT och inget fall av ETT registrerades under den rapporterade 16-årsperioden.

4.3 Etiologi och genetik

En molagraviditet är en genetiskt avvikande graviditet med ett överskott på paternellt genetiskt material. Denna typ av kromosomavvikelse uppkommer sannolikt spontant vid befruktningen, och skiljer sig åt beroende på subtyp av mola [30].

4.3.1 Komplet mola

Kompletta molor är androgenetiskt diploida och utgör ett ”främmande transplantat” i modern. De tros uppkomma genom att en äggcell som förlorat sitt nukleära DNA befruktas antingen med en spermie som sedan dubblar sitt kromosomantal (endoreplikation) till en homozygot androgenetisk konception (46, XX), eller med två spermier till en heterozygot diploid konception (46, XX eller 46, XY). Celler med 46, YY är inte viabla. Allt DNA i cellkärnan kommer således från fadern till graviditeten, medan cytoplasmiskt DNA i mitokondrierna kommer från modern [31, 32].

Vid en komplett molagraviditet bildas aldrig något foster, utan hela graviditeten består av moderkaksvävnad. Dominansen av paternellt kromosommaterial förefaller driva en ökad tillväxt och moderkaksvävnaden får ett typiskt utseende med blåsbildning, vilket har föranlett det svenska uttrycket druvbörd [33, 34]. Se vidare [avsnitt 10.1](#) för beskrivning av patologi.

Figur 2a. Genetisk uppsättning i komplett mola.

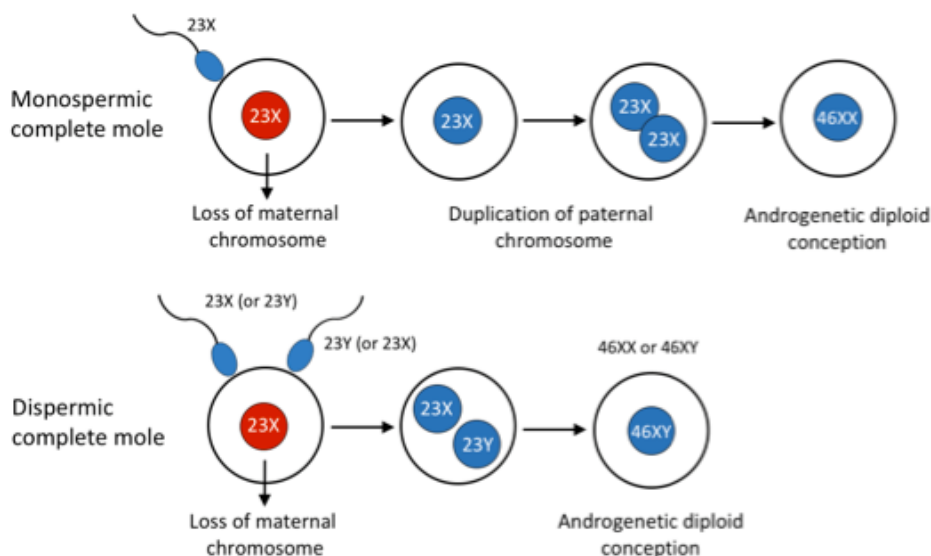


Bild: Ulrika Joneborg

4.3.2 Partiell mola

De flesta partiella molor är triploida och omvänt är de flesta triploida molor partiella. Partiella molor anses uppkomma genom att en äggcell befruktas av två spermier (karyotyp oftast 69,XXX, 69,XXY, sällan 69,XYY) och har således en maternell och två paternella haploida kromosomuppsättningar [31, 32].

Vid en partiell molagraaviditet är moderkaksvävnaden delvis omvandlad med blåsbildningar och typiska mikroskopiska fynd, och delvis normal. Det bildas också ett foster med triploid kromosomuppsättning som vanligen går under i tidig graviditet, även om det finns fallbeskrivningar om levande foster.

Tillståndet är inte förenligt med fosteröverlevnad [33, 34]. Se vidare [avsnitt 10.1](#) för beskrivning av patologi.

Figur 2b. Genetisk uppsättning i partiell mola.

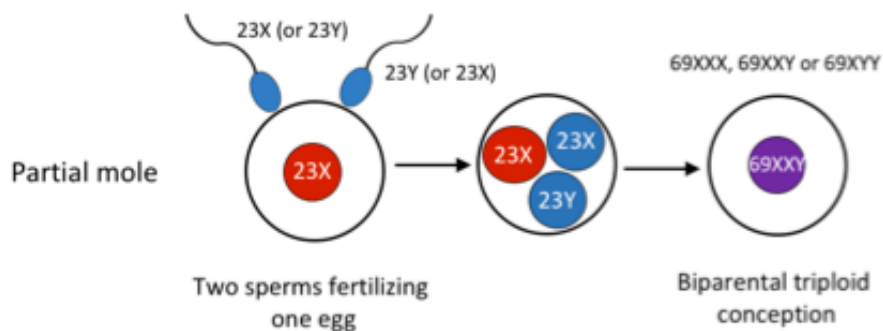


Bild: Ulrika Joneborg.

4.3.3 Imprinting

”Imprinting” eller prägling innebär att olika gener slås på eller av, t.ex. genom reglering från andra gener eller genom metylering [35, 36]. Genom imprinting uttrycks olika gener därför olika beroende på om DNA har maternellt eller paternellt ursprung. Tillväxtstimulerande gener är uppreglerade och apoptosstimulerande gener nedreglerade hos paternellt DNA. Detta kan vara en förklaring till att graviditeter med enbart paternellt DNA eller med övervikt av paternellt DNA har större benägenhet att orsaka GTN. Kännedom om vilka gener som uttrycks kan också användas i diagnostiken av molor och dess subtyper [6].



4.3.4 GTN

En malign trofoblasttumör uppstår i 50 % av fallen efter en tidigare mola, och i resten av fallen efter en annan föregående graviditet (fullgången graviditet, missfall eller inducerad abort) [\[37\]](#). Den genetiska uppsättningen av den maligna trofoblasttumören är alltid den av den förorsakande graviditeten, vilken inte alltid behöver vara den närmast föregående. Den innehåller dock alltid paternellt genom, vilket kan användas i diagnostiskt syfte.

KAPITEL 5

Primär prevention och riskfaktorer för GTD

Sammanfattning

- Maternell ålder (< 15 år och > 45 år) är den starkaste riskfaktorn för GTD.
- En tidigare genomgången molagraviditet ökar risken för en ny mola till 1:100 graviditeter, och efter två molor ökar risken till 1:4 graviditeter.

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

Det finns begränsad information om möjliga etiologiska faktorer för GTD som kan kopplas till levnadsvanor. Faktorer som kost- och rökvanor, alkoholkonsumtion, socioekonomisk status och exponering för växtgifter har undersökts, men de flesta studier har varit icke-konklusiva eller divergerande, varför man inte kunnat fastställa något säkert samband [13]. Vissa tidiga studier har påvisat ett samband mellan GTD och minskat intag av karoten och animaliskt fett, men även detta är omdiskuterat och resultaten har inte kunnat upprepas [38].

5.2 Riskfaktorer

Den mest väldokumenterade riskfaktorn för GTD, och framför allt en molagraviditet, är maternell ålder. Ett flertal studier har kunnat påvisa en direkt koppling mellan kvinnans ålder och en komplett mola, medan ålder inte förefaller ha någon påverkan på utveckling av partiella molor. Kvinnor i både början och slutet av sin fertila period har en högre incidens av kompletta molor. Man ser att mycket unga (< 15 år) men framför allt äldre (> 45 år) kvinnor löper betydligt ökad risk för en molagraviditet, där risken är dubbelt så stor för tonåringar och 5–10 gånger så stor för kvinnor över 45 år som hos

kvinnor 20–35 år [22, 39–42]. Även risken att behöva behandling för en malign trofoblastsjukdom efter en tidigare mola ökar med ökad ålder [41]. Tabell 3 med data från Savage et al. visar brittiska data på åldersrelaterad risk för mola och risk för efterföljande behandling [41].

Tabell 6. Risk* för molagraviditet och risk för behandling efter genomgången mola relaterat till maternell ålder.

Ålder	Mola	CHM	Behandling	PHM	Behandling
< 15	1:293	1:375	-	1:1 647	-
15–19	1:526	1:851	3,7 %	1:1 435	0,3 %
20–24	1:744	1:1 547	8,0 %	1:1 448	0,7 %
25–29	1:662	1:1 624	13,8 %	1:1 122	1,1 %
30–34	1:634	1:1 833	17,0 %	1:969	1,5 %
35–39	1:563	1:1 807	17,9 %	1:825	1,1 %
40–44	1:295	1:700	23,4 %	1:547	1,1 %
45–49	1:51	1:68	21,5 %	1:308	-
> 50	1:8	1:8	30,5 %	1:113	-
Totalt			13,6 %		1,1 %

Data från Savage et al., J Obstet Gynaecol. 2013

*Risk relaterat till antal levande konceptioner definierat som förlossningar och inducerade aborter.

En annan känd riskfaktor för en molagraviditet är en tidigare genomgången mola. Studier brukar ange en risk på 1–2 % för en ny mola efter en tidigare genomgången mola och 10–20 % efter två molor [43–45]. Risken påverkas inte av partnerbyte. Den största studien om upprepad mola av Eagles et al. innefattade 16 000 kvinnor med komplett och partiell mola registrerade under en 20-årsperiod. Man kunde påvisa en risk för en ny mola i 1 av 100 graviditeter och 1 av fyra graviditeter efter en respektive två kompletta molor. Endast en liten riskökning sågs efter partiella molor. Tre eller fler molor sågs endast vid kompletta molor och bör föra tankarna till familjär upprepad mola [46, 47].

Risken för GTD, både mola hydatidosa och GTN, har också kopplats till etnicitet. Tidiga epidemiologiska studier har påvisat en betydligt högre incidens av framför allt molagraviditeter, men även koriokarcinom, i asiatiska länder. Det har dock varit svårt att dra säkra slutsatser avseende sambandet mellan etnicitet och incidens av GTD, eftersom betydande skillnader i statistiska metoder och kontrollgrupper funnits mellan studier från olika länder och

centrum. I senare epidemiologiska studier har man kunnat visa att incidensen av GTD i Asien närmar sig den i västvärlden, och detta har tolkats bero på ökat välstånd med ändrade levnadsvanor och även mer enhetlig statistik [16, 18]. I en studie från England och Wales fann man dock att kvinnor av asiatiskt ursprung hade en nästan dubbelt så hög risk för GTD, även när skillnader i livsstilsfaktorer var eliminerade [48]. Dessa resultat bekräftas av andra studier på molaincidens i olika etniska populationer i samma land [49].

Det förefaller också som om det finns en koppling mellan molagraviditeter och upprepade missfall, även om mekanismen inte är klarlagd [50, 51]. Även p-piller har kunnat kopplas till en liten ökad risk för mola, där risken förefaller öka med långvarigt användande [13, 52, 53].

Också avseende risk för postmolär GTN så har tidiga studier visat en ökad risk vid p-pilleranvändande, något som dock inte har kunnat bekräftas i senare studier, så rekommendationen i dag är att p-piller kan användas som antikonception efter en genomgången molagraviditet [54, 55]. Mer omdiskuterade riskfaktorer för mola hydatidosa är blodgrupp A eller AB och ovulationsstimulering [52, 53, 56].



KAPITEL 6

Screening

Rekommendationer

- Vid missfall eller abort där histologisk undersökning av vävnaden inte görs bör analys av U-hCG göras 3–4 veckor senare.
- Vid upprepad exeres ska vävnaden skickas för PAD oavsett om föregående graviditet varit patologisk eller inte.
- Kvinnor som tidigare haft en molagraviditet ska undersökas med tidigt ultraljud vid en ny graviditet.

Screening förekommer inte men följande åtgärder rekommenderas för förbättrad diagnostik. Majoriteten av molor manifesterar sig som icke-viabra graviditeter. Vaginal ultraljudsundersökning bör göras före avslutande av graviditeten för att identifiera de icke-viabra graviditeter som bör undersökas histopatologiskt. Om histopatologisk undersökning inte kan göras, och vid alla medicinska aborter där ingen vävnad tas tillvara för histopatologisk analys, ska analys av urin- eller serum-hCG göras 3–4 veckor efter avslutande av graviditeten för att identifiera kvinnor som måste följas upp med fortsatta hCG-analyser [\[57\]](#).

Vid upprepad exeres ska utbytet skickas för PAD, oavsett om föregående graviditet varit patologisk eller inte.

Kvinnor som tidigare haft mola ska vid ny graviditet undersökas med ett tidigt ultraljud. Till skillnad från tidigare rekommendationer ska U-hCG kontrolleras 6 veckor postpartum endast på patienter som har haft en cytostatikabehandlad GTN [\[58\]](#).

KAPITEL 7

Ärftlighet

7.1 Ärftliga molor

Sammanfattning

- Mutationer i generna NLRP7 och KHDC3L orsakar majoriteten av ärftliga molor.
- Kvinnor med familjär ärftlig mola får upprepade kompletta molor och har liten chans till normal graviditet.
- Äggdonation möjliggör normal graviditet och friskt barn.

Man har iakttagit att det i vissa familjer finns en överrepresentation av molor. Genetiska analyser av dessa fall har lett till att man har kunnat identifiera en familjär ärftlig variant av molagraviditeter. Dessa är alltid av typen komplett mola och, till skillnad från de sporadiskt förekommande, diploida med både paternellt och maternellt kromosomalt DNA (biparental) [59]. Histopatologiskt går de inte att skilja från vanliga sporadiska molor, men med komplementära analyser med framför allt genotypning går de att identifiera. Drabbade kvinnor får i hög utsträckning upprepade kompletta molor och missfall och har en mycket liten chans till en normal graviditet med ett levande barn [47]. Den här familjära varianten, på engelska kallad Familial Recurrent Hydatidiform Mole (FRHM), beror på ett autosomalt recessivt anlag, där drabbade kvinnor är bärare av mutationer i en av hittills två kända gener, NLRP7 och KHDC3L, vilka bidrar till 80 % respektive 5 % av alla fall. Resultatet tycks bli att huvudsakligen gener från paternellt DNA uttrycks. Den exakta incidensen av ärftlig mola är okänd och drabbade kvinnor diagnostiseras vanligen efter återkommande molagraviditeter där genotypning påvisar en diploid biparental mola [60-62]. Det finns sannolikt fler, ännu inte identifierade, gener som orsakar till ärftlig mola. HM från patienter utan påvisbar mutation är dock mer heterogena och uppvisar endast i mindre än 10 % av fallen en diploid biparental konstitution. Den familjära kopplingen i dessa fall är inte lika framträdande, och de får också färre missfall och fler levande födda barn [62].

Varje molagraviditet utgör en risk för malign trofoblastsjukdom, och eftersom det inte finns någon behandling för ärftliga molor och utfallet av framtida graviditeter mest sannolikt också blir kompletta molor, bör drabbade kvinnor

noga informeras om riskerna med nya graviditeter. Trots skillnader i den underliggande genetiska konstitutionen så förefaller risken för malignifiering lika som vid de sporadiska androgenetiska molorna, vilket styrker att det är molans fenotyp snarare än genetik som utgör den huvudsakliga risken för malign utveckling. Hos dessa kvinnor har man visat att graviditeter efter äggdonation är en möjlighet till att kunna få en normal graviditet och ett friskt barn [46, 63].

Kvinnor med återkommande molagraviditeter bör diskuteras med klinisk genetiker inför ställningstagande till eventuell molekylärgenetisk utredning.

Figur 3. Genetisk uppsättning i ärftlig mola.

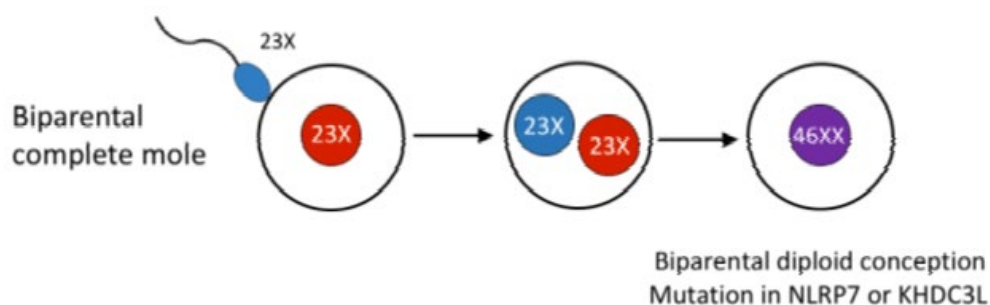


Bild: Ulrika Joneborg.

KAPITEL 8

Symtom och tidig utredning

Sammanfattning och rekommendationer

- Det vanligaste debutsymtomet för en komplett mola är vaginal blödning.
- Partiella molor är ofta asymtomatiska vid diagnos.
- Vid GTN är debutsymtomet vanligen blödning från tumör- eller metastaslokal.
- hCG används som tumörmarkör för GTD och bör analyseras med en metod som detekterar alla relevanta former av molekylen.
- Samma hCG-assay bör användas vid uppföljning av patienter med GTD.

8.1 Symtom

8.1.1 Mola hydatidosa

Mola hydatidosa förknippades tidigare med dramatiska symtom såsom riklig vaginal blödning, uttalat graviditetsillamående, hypertyreos och tidig debut av preeklampsi. Det var även vanligt med anemi, förstörad livmoder för graviditetslängden, ovariella tekaluteincystor och kraftigt förhöjd hCG-nivå [64].

I dag leder den rutinmässiga användningen av ultraljud ofta till diagnostik av molagraviditeter redan i första trimestern [65]. Med den tidigare diagnostiken har också symtomen och de kliniska fynden vid en molagraviditet ändrats och blivit mildare. Det vanligaste debutsymtomet är fortfarande vaginal blödning, men många kvinnor är i dag asymtomatiska vid diagnostillfället. Ett flertal studier från olika håll i världen har beskrivit den aktuella symptomatologin vid mola hydatidosa [20, 66-70]

Tabell 7. Debutsymtom för mola hydatidosa.

Symtom	CHM n (%) N = 162	PHM n (%) N = 164	P
Vaginal blödning	92 (57)	67 (41)	< 0,01
Hyperemesis	10 (6)	2 (1)	n.s.
Buksmärtor	7 (4)	8 (5)	n.s.
Preeklampsi	1 (0,6)	0	n.s.
Asymtomatisk	52 (32)	87 (53)	< 0,01

[71]

Partiella molor växer långsammare och diagnostiseras ofta senare än de kompletta. Hos kvinnor med partiella molor är symtomen ännu mildare, och fler är asymtomatiska vid diagnostillfället [71-73].

8.1.2 Invasiv mola

En invasiv mola uppstår när vävnad från en molagraviditet invaderar myometriet genom direkt överväxt eller via blodbanan, och föregås alltid av en tidigare mola. Diagnosen kan ställas histologiskt efter hysterektomi, men ställs i dag oftast kliniskt mot bakgrund av stigande eller platåvärden av hCG. Det vanligaste kliniska symtomet är intermittent vaginal blödning, men en invasiv mola kan både metastasera och orsaka perforation av uterus, och symtomen uppstår då beroende på metastaslokal. Vid lungmetastasering kan respiratoriska symtom, såsom hosta eller andningsbesvär, uppstå, vid vaginala metastaser är rikliga intermittenta blödningar vanliga, och vid en uterusperforation uppstår akuta symtom på intraabdominell blödning [74].

8.1.3 Koriokarcinom

Koriokarcinom kan uppstå efter alla former av graviditeter. Man räknar med att hälften av fallen föregås av en mola, 25 % av spontanabort och 25 % av en normal graviditet [74, 75]. Tumören är högmalign och uttalat vaskulariserad och metastaserar vanligen till ett flertal andra organsystem. De kliniska symtomen beror på tumör- och metastaslokaler, och kvinnor med koriokarcinom kan söka med såväl vaginala blödningar från en uterustumör eller vaginala metastaser, som blödning eller symtom från andra metastaslokaler. Debutsymtomen kan då i stället vara hosta och hemoptys vid lungmetastasering, neurologiska symtom vid hjärnmetastaser eller buksymtom vid intraabdominella metastaser [74, 76].

8.1.4 Placental site trophoblastic tumor

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) är en mycket ovanlig subgrupp av GTN, som endast förekommer i omkring 0,2 % av alla fall av GTD [77]. PSTT kan uppstå lång tid (åratal) efter senast kända graviditet och är i majoriteten av fallen begränsad till uterus vid diagnos. Lungan är den vanligaste lokaliseringen för metastaser, men sjukdomen har också visats kunna spridas till andra organsystem och även till lymfkörtlar. De vanligaste kliniska debutsymtomen är oregelbunden vaginal blödning eller amenorré. Hos 10–30 % ses symptom beroende på metastasering till lungor, bäcken eller lymfkörtlar. PSTT ska misstänkas om hCG-nivåerna är låga i förhållande till tumörvolymen. Fall som diagnostiseras mer än 4 år efter orsakande graviditet har betydligt sämre prognos än de med kortare tid mellan graviditet och diagnos [78-80].

8.1.5 Epitelioid trofoblasttumör

Epitelioid trofoblasttumör (ETT) är en mycket ovanlig subtyp av GTN som beskrevs först 1998. Den är ofta lokaliserad till nedre uterinsegmentet och endocervix, och kan histologiskt likna ett karcinom, vilket kan göra differentialdiagnostik gentemot skivepitelcancer i cervix svår [7]. Metastaser till andra organsystem förekommer på samma sätt som vid PSTT. Debutsymtom är ofta vaginal blödning och mer sällan amenorré, och vid spridd sjukdom uppkommer symptom beroende av metastaslokal. hCG-nivåerna är vanligen måttligt förhöjda, och någon gång förekommer ETT samtidigt med koriokarcinom eller PSTT. Handläggningen och behandlingen för ETT är lika som för PSTT [79-81].

8.2 Klinisk kemi

8.2.1 Humant koriongonadotropin (hCG)

Humant koriongonadotropin (hCG) är ett hormon som består av två subenheter (alfa och beta), där alfa-subenheten är gemensam för hormonerna LH, FSH och TSH medan beta-subenheten är unik för respektive hormon. I cirkulationen förekommer hCG, förutom som den biologiskt aktiva formen intakt hCG, i många olika molekylära former vilka dessutom har en varierande grad av kolhydratkedjor bundna till sina respektive subenheter [82, 83].

8.2.2 Analysmetoder för hCG

De första analysmetoderna för hCG var biologiska metoder baserade på effekten av hCG på gonadfunktionen hos försöksdjur. Dessa följdes av



immunkemiska metoder med antisera som i hög grad korsreagerade med LH. Med tiden utvecklades mer specifika metoder med antiserum riktade mot den för hCG unika delen av beta-subenheten, därav troligen den något missvisande benämningen beta-hCG-metoder, när man i många fall avser antikroppar som har riktats mot beta-kedjan av hormonet för att markera att dessa inte korsreagerar med LH. Utvecklingen mot förbättrad specificitet, men även känslighet, har lett till metoder som kan detektera flera former av hCG och även hCG med så låg koncentration som förekommer hos icke-gravida [84].

När hCG mäts som tumörmarkör är det önskvärt att metoden kan detektera de olika former av hCG som kan härröra från tumören. Dessa former bör också detekteras i samma utsträckning för att undvika att missa en hCG-ökning bestående av hCG-fragment som underskattas i den aktuella metoden. Detta är dock svårt att åstadkomma i realiteten. I Sverige mäts serum-hCG på sjukhuslaboratorier med kommersiella metoder som alla har en variabel känslighet för olika hCG-former. Detta gör att det är viktigt att vara väl förtrogen med den hCG-metod som används och det är också en fördel att centralisera hCG-mätning till en och samma metod under uppföljningsfasen för att undvika skenbara förändringar i hCG som egentligen utgörs av skillnad i specificitet mellan olika metoder. Dock är det en fördel om man har tillgång till ett flertal olika alternativa metoder vid ett referenslaboratorium för att vid behov kunna utreda ifrågasatta provsvar.

Även om hCG i urin naturligtvis mäts i stor utsträckning med *kvalitativa* metoder (urinstickor) har *kvantitativ* hCG-mätning i urin med kommersiella metoder ännu inte nått en bredare användning, varför hCG-mätning tills vidare rekommenderas i serum under utrednings- och behandlingsfasen av trofoblastsjukdom.

8.2.3 Potentiella felkällor vid hCG-mätningar

Förutom skillnad i specificitet mellan metoder finns mer specifika interferenser som kan drabba individuella patienters prover. En del personer utvecklar antikroppar mot djurantikroppar, antikroppar mot delar av reagenset, eller i vissa fall korsreagerande antikroppar mot humana antikroppar. På olika sätt kan dessa länka samman antikroppsparet i metoden vilket kan leda till ett falskt positivt resultat [10]. Eftersom antikropparna inte kan filtreras ut i glomeruli påverkas inte mätning i urin. Misstanke om heterofila antikroppar stärks således om en hCG-ökning i serum inte kan detekteras i urin. Man måste dock vara säker på att man har tillräckligt låg detektionsgräns i sin urin-assay i förhållande till koncentrationen i serum varför kontakt med laboratoriet

rekommenderas. En annan potentiell felkälla som kan leda till falskt låga värden är den s.k. high dose hook-effekten, vilket innebär att signalen kan släckas ut beroende på att komplexbildningen mellan antikropp och antigen paradoxalt nog försämras vid höga koncentrationer av antigen [85].

Förutom de ovanstående ”falska” hCG-interferenserna kan ett persisterande låggradigt förhöjt hCG också utgöras av en ”sann” ökning av hCG t.ex. från en tumör av annat ursprung som t.ex. en germinalcellstumör, men det kan även utgöras av hCG med ursprung i hypofysen. Det klassiska exemplet är hos postmenopausala kvinnor, men kan förekomma vid sviktande ovarialfunktion av alla orsaker eftersom detta leder till en minskning av den normala negativa feedback som östrogen utövar på GnRH. Den uteblivna hämningen leder till stigande FSH och LH, vilket hos vissa personer även kan påverka uttrycket av hCG som ligger i samma genkluster som LH. För att konfirmera att uppmätt hCG är av hypofysärt ursprung kan man testbehandla med östrogen som återställer hämningen av GnRH, vilket i så fall normaliserar hCG-koncentrationen.

Sammanfattningsvis är det viktigt att man använder sig av en metod som i så hög utsträckning som möjligt detekterar relevanta former av hCG och att man använder sig av samma metod vid uppföljning. Vid misstanke om interferenser eller andra misstänkta avvikelser som drabbar specifika prover är det viktigt att ha en nära kontakt med sitt laboratorium som kan utföra kompletterande utredningar vid behov.

8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Det finns inget standardiserat vårdförlopp för trofoblastsjukdomar.



KAPITEL 9

Diagnostik

Sammanfattning och rekommendationer

- Analys av hCG är en viktig del i utredningen av alla former av GTD.
- Vaginal eller abdominell ultraljudsundersökning används för att bedöma patologiska graviditeter.
- Vid utredning av lågrisk GTN används lungröntgen och ultraljud med dopplerundersökning.
- Vid utredning av högrisk GTN gör man i tillägg DT thorax-buk, MRT hjärna och bäcken och i utvalda fall mätning av spinalvätske-/serumkvot av hCG.

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Standardiserat vårdförlopp finns inte för denna diagnosgrupp.

9.2 Utredning

Kvinnor med ett positivt graviditetstest och avsaknad av foster samt ett avvikande utseende av placenta vid ultraljudsundersökning, alternativt avsaknad av synlig graviditet i uterus, bör i första hand utredas vidare med analys av serum-hCG på misstanke GTD. Beroende på hCG-nivå och ultraljudsfynd kan upprepade hCG behöva kontrolleras och diagnosen verifieras histopatologiskt. Som differentialdiagnoser ska i första hand övervägas en mola hydatidosa, icke-molär patologisk graviditet, normal intrauterin graviditet, missed abortion alternativt ektopisk graviditet.

Kvinnor med mycket höga hCG-nivåer utan detekterbar graviditet måste utredas för GTN. Symtom på trofoblastsjukdom kan i vissa fall uppkomma upp till flera år efter en tidigare graviditet, oftast i form av vaginal blödning, men kan i ovanliga fall visa sig i form av symtom från fjärrmetastaser. Huvudvärk, krampanfall eller hemiplegi kan orsakas av hjärnmetastaser, medan lungmetastaser kan ge andningsbesvär, hosta och bröstsmärta. Den bilddiagnostiska utredningen anpassas då efter eventuella symtom, och vidare

utredning sker nästan alltid enligt riktlinjer för högriskgruppen. I dessa fall är det inte alltid möjligt att få en histologisk diagnos, och diagnosen får då ställas mot bakgrund av radiologiska fynd och hCG-nivå. Tvärtom rekommenderas inte vävnadsbiopsier vid misstänkt GTN eftersom man riskerar svårkontrollerade blödningar p.g.a. tumörens uttalade vaskularitet [12]. Korrekt diagnos kan ibland vara svår om sjukdomen debuterar flera år efter den senast kända graviditeten, och hos kvinnor med metastaserad sjukdom av okänd primäritet ska man vara frikostig med att kontrollera hCG.

9.2.1 Klinisk undersökning

I en klinisk undersökning på misstanke GTD ingår full somatisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning. Vid en molagraviditet, framför allt en komplett mola, kan uterus vara stor för graviditetslängden, och man kan finna bilaterala hCG-drivna ovariella tekaluteincystor. Vid spekulumundersökning kan man se eventuella vaginala metastaser. Övrig somatisk undersökning görs för att utesluta kliniska tecken till metastaser, preeklampsi eller hypertyreos.

9.2.2 Radiologi

Sedan föregående upplaga av vårdprogrammet har flera europeiska och nordamerikanska översiktsartiklar och riktlinjer publicerats som innefattar bilddiagnostisk utredning [34, 68, 86-89]. Dessa ligger till grund för vår sammanfattning och rekommendation.

9.2.3 Ultraljud

9.2.3.1 Transvaginalt och transabdominellt ultraljud, inklusive dopplerundersökning

I basundersökningen av patienter med misstänkt GTN ingår det alltid en ultraljundsundersökning med god utrustning utförd av en van undersökare som är väl förtrogen med pulsad dopplerundersökning. I bedömningen ingår att man:

1. anger om man ser en förändring i uterus, om den är fokal eller global (> 80 % av myometriet)
2. anger var den sitter: bara i kaviteten, i kaviteten och myometriet, bara i myometriet
3. anger tre vinkelräta mått av förändringen
4. bedömer vaskularisering som colour score (1–4), anger om AV-fistlar ses, mäter peak systolic velocity (PSV)



5. mäter PSV och pulsatility index (PI) i ateria uterina bilateralt
6. anger om tekaluteincystor ses eller om andra metastaser i bäckenorganen förekommer.

Det är viktigt att undersöka både vaginalt och abdominellt för att inte missa förändringar. Det pågår en stor internationell multicenterstudie (ITTANUM-studien) där målet är att identifiera ultraljudskaraktistika hos patienter med ökad risk för GTN [20].

Vid en *komplett mola* ser man att uterus-kaviteten fylls ut av innehåll med samma ekogenicitet som placentavävnad, men med multipla små ekotomma blåsor, utan samtidig förekomst av foster. Detta mönster har beskrivits som ett ”snöstormsmönster” och har ansetts vara klassiskt vid en molagraviditet [21]. Vid en *partiell mola* kan man se cystiska hålrum i placenta och ett tillväxthämmat eller dött foster, som vid missed abortion [22].

Stora studier har visat att endast 40–60 % av alla fall av mola tolkas som sådan vid rutinultraljud, där komplett mola misstänks i högre utsträckning (79 %) än partiell (29 %) och att tolkningen är lättare efter 14 graviditetsveckor. 10 % av de fall som ultraljudsmässigt tolkas som molagraviditeter diagnostiseras senare som normala hydropa aborter [65, 93, 94]. För att inte missa en molagraviditet, bör graviditetsvävnad efter evakuering av patologiska graviditeter alltid skickas för histopatologisk undersökning [25, 26].

Ultraljudskaraktistika för olika typer av GTN överlappar [27]. Det finns inga specifika fynd som skiljer de olika typerna av GTN åt. Maligna trofoblasttumörer karaktäriseras av heterogena förändringar i myometriet, med hyperekogena och cystiska områden. Neovaskularisering är ofta ett framträdande fenomen, ibland med AV-fistlar. Tekaluteincystor ses ibland i ovarierna.

Vid *invasiv mola* kan man se områden med ökad ekogenicitet och cystiska hålrum i myometriet. De cystiska hålrummen utgörs till stor del av patologiska blodkärl, med låg resistens och högt blodflöde [28]. Ibland ses AV-fistlar med högt turbulent flöde, vilka kan kvarstå upp till cirka ett år efter avslutad lyckad behandling. Om AV-fistlarna ligger i anslutning till livmoderhålan kan mycket kraftiga blödningar uppkomma [29].

Vaginalt ultraljud kan även användas för att detektera metastaser i ovarierna, vilka ofta är solida, rikligt vaskulariserade ibland med s.k. ’lead vessel’ vilket ofta ses vid metastaser [100].

I en nyligen publicerad studie inkluderande 36 kvinnor med postmolär GTN som följdes med ultraljud [97] fann man ingen förändring i uterus i 22 % av fallen, en fokal förändring i 67 % och en global förändring engagerande hela uterus i 11 % av fallen. Lesionerna var i median 40 mm i diameter och var oftast belägna i myometriet. Majoriteten (93 %) hade colour score 3–4 (rikligt till mycket rikligt), AV-fistlar sågs hos 32 % och tekaluteincystor hos 11 %. En övervägande majoritet (87 %) av alla förändringar försvann helt vid uppföljning, efter en mediantid på 8 månader. Utvecklad resistens mot metrotrexatbehandling var vanligare hos patienter med tumörer > 4 cm än < 4 cm (73 % vs 23 %, $p = 0,008$), samt hos patienter med globala förändringar, än hos dem med fokala förändringar eller ingen förändring (75 % vs 25 %, $p = 0,03$) [97]. Studier har visat att PI i arteria uterina < 1 också är associerat med ökad risk för cytostatikaresistens [101-103].

Koriokarcinom har överlappande fynd med andra former av GTN där man ofta ser en resistens i myometriet med dilaterade patologiska blodkärl med rikligt lågresistent blodflöde [98].

PSTT är mycket ovanlig och kan ha varierande utseende vid ultraljud. Zhou och medarbetare [104] beskriver att man kan kategorisera ultraljudsbilden i 3 typer:

1. heterogen solid tumör i kaviteten med minimalt till rikligt blodflöde
2. heterogen solid tumör i myometriet ofta med minimalt blodflöde men i något fall med rikligt blodflöde
3. tumör i myometriet bestående av cystiskt vidgade, patologiska kärl med rikligt blodflöde.

9.2.3.2 Lungröntgen

Lungröntgen utförs för att påvisa förekomst och antal av lungmetastaser enligt FIGO/modifierade WHO-poängssystemet. Även om det förekommer att patienter har mikrometastaser som inte ses på lungröntgen, så påverkar det inte behandling eller prognos. Om lungröntgen inte visar metastaser behöver man inte gå vidare med DT buk och MRT hjärna. Det måste dock understrykas att alla komplikationer inte ses med lungröntgen. Vid symtom från andningsvägarna bör därför DT thorax utföras.

9.2.3.3 Datortomografi (DT)

DT thorax är känsligare för att påvisa lungmetastaser än lungröntgen, men det har inte visats påverka utfallet. Det finns ett incitament att undvika DT thorax eftersom metoden ger en betydligt högre stråldos än lungröntgen, vilket får



beaktas i denna patientkategori av unga kvinnor med strålkänslig bröstvävnad. Små bulla-bildande lesioner kan vara svåra att se även med DT. Dessa kan kompliceras av pneumothorax. Vid klinisk misstanke om avancerad sjukdom och vid misstänkta komplikationer av t.ex. pneumothorax, lungemboli, lunginfarkt eller blödning får man inte tveka att utföra DT.

DT buk utförs främst för att påvisa levermetastaser. Eftersom dessa oftast är hypervaskulariserade och kan synas dåligt på kontrastförstärkt DT i venfas, bör även en artärfas över levern inkluderas. Med DT kan även mer ovanliga fall av andra intraabdominella metastaser påvisas. Metastaser till lymfkörtlar är ytterst ovanligt.

Vid behandlingssvikt eller misstanke om återfall med t.ex. stigande hCG, bör DT thorax-buk vara en del av utredningen.

9.2.3.4 Magnetresonanstomografi (MRT)

MRT lilla bäckenet används i första hand som komplement om ultraljudsundersökningen inte är konklusiv och om det finns behov av att kartlägga invasionsdjup i myometriet eller överväxt på närliggande organ, d.v.s. skilja mellan stadium I och II. Eftersom GTD-lesioner är hypervaskulära kan underökningen med fördel utföras med intravenös kontrastförstärkning, såvida inte bevarad graviditet är aktuell. MRT är ospecifikt och de olika GTD-typerna kan inte särskiljas med säkerhet. Differentialdiagnostik mot benigna lesioner såsom kvarvarande graviditetsrester kan likaså vara svår.

MRT hjärna med kontrast är förstahandsmetod för att påvisa hjärnmetastaser. Vid högrisksjukdom, behandlingssvikt eller misstanke om återfall, bör alltid MRT hjärna genomföras.

För uppföljning har MRT ringa värde annat än som problemlösande metod vid oklara lesioner.

Rekommendation för MR-protokoll för undersökning av gynekologisk expansivitet i lilla bäckenet finner man på [Svensk Förening för Medicinsk Radiologis hemsida](#).

9.2.3.5 Positronemissionstomografi-datorstomografi (PET-DT)

Betydelsen av 18-fluorodeoxyglukos (FDG)-PET-DT är oklar. Mycket små lesioner kan undgå detektion av FDG-upptag och riskera att bli falskt negativa. Metoden kan användas som komplement om (större) lesioner påvisade med andra metoder är oklart maligna.

PET-DT används framför allt för att hitta metabolt aktiv tumör och för att avgöra om kvarvarande lesioner är metabolt aktiva, särskilt vid misstanke om återfall.

9.2.3.6 Angiografi

Arteriovenös malformation är en del av patogenesen vid GTD och kan kvarstå även efter behandling med komplett resolution av GTD [105]. Ultraljud med färgdoppler är grundstenen i utredning, men vid vissa kliniska situationer kan t.ex. MRT behöva utföras [106, 107]. Liksom vid fall av kvarvarande graviditetsrester kan man i de flesta fall handlägga patienterna konservativt, även om ultraljud visar ökad myometriell vaskularitet med eventuell shuntning [108]. Om patienten har onormala blödningar kan graviditetsresterna behöva evakueras, vilket har visats vara ett säkert behandlingsalternativ och tiden tills patienten blir blödningsfri kan förkortas jämfört med konservativ handläggning [106, 109]. Vid mycket höga blodflödes hastigheter i de arteriovenösa malformationerna rekommenderas ultraljudsledd exeres av erfaren kirurg tillsammans med en väl informerad narkosläkare [110]. I enstaka fall kan kraftig uterin blödning kräva angiografi med beredskap för embolisering [111-114]. Pseudoaneurysm kan uppstå som en komplikation av sjukdomen eller efter exeres, och om ett sådant har identifierats med ultraljud eller tomografisk metod bör fallet diskuteras med interventionsradiolog för att eventuellt gå vidare med angiografi och embolisering.

9.2.3.7 Uppföljning med radiologiska metoder

Radiologisk uppföljning är inte rutinmässigt nödvändigt om det inte tillstöter komplikationer. Vid kliniska tecken och förhöjt hCG talande för utebliven remission eller återfall kan de primära undersökningarna repeteras eller individuellt tillämpas.

Vid bedömning av uppföljande undersökningar får man vara medveten om att många lesioner kan kvarstå en tid efter avslutad behandling. Det kan därför vara av värde att genomföra radiologisk uppföljning några veckor efter avslutad behandling som en jämförande baselineundersökning vid ett eventuellt återfall i sjukdomen.

9.2.4 Utredning av GTN

Så snart kriterier för GTN uppfyllts ska utredning startas och vara genomförd på högst en vecka [12, 34]. Det finns tydliga kriterier utformade av FIGO för diagnos av postmolär GTN. För diagnos av icke-molär GTN gäller oftast höga hCG-nivåer i avsaknad av graviditet och i kombination med typiska



radiologiska fynd. Man får sällan en histopatologisk verifikation av subtyp av GTN.

Kriterier för postmolär GTN enligt FIGO. Charing Cross extra kriterier inom parentes.

Efter utrymning av mola:

- hCG ligger på en platå ($< +/ - 10\%$) under 3 veckor (dag 1, 7, 14, 21)
- Två konsekutiva hCG-stegringar på $\geq 10\%$ under minst 2 veckor (dag 1, 7, 14). Man jämför med tidigare prov, d.v.s. 3:e provet är $> 20\%$ högre än första provet.
- Histologisk diagnos koriokarcinom
- (Lungmetastaser > 2 cm)
- (Fjärrmetastaser till lever, hjärna eller gastrointestinala metastaser)
- (hCG $> 20\,000$ IE/L en månad efter evakuering)
- (Transfusionskrävande blödningar)

[34, 115]

Utredningen påbörjas enligt riktlinjer för lågriskgruppen, men utredningsfynden kan komma att föranleda övergång till högriskutredning.

9.2.4.1 Lågriskpatient

1. Lungröntgen (för metastasräkning enligt poängsystemet) [116, 117].
2. Gynekologisk undersökning.
3. Transvaginalt och transabdominellt ultraljud inklusive pulsat dopplerultraljud av bäckenet.
4. S-hCG.
5. Rutinstatus innefattande blodvärden, leverprover, njurprover och elektrolyter.

DT thorax-buk och MRT hjärna vid metastatisk sjukdom.

Tyreoideaprover om symtom på hypertyreos.

9.2.4.2 Högriskpatient

1. Lungröntgen (för metastasräkning enligt poängsystemet).
2. Transvaginalt och transabdominellt ultraljud inklusive pulsat dopplerultraljud av bäckenet.
3. DT thorax-buk.
4. MRT lilla bäckenet.
5. MRT hjärna.
6. Gynekologisk undersökning.
7. S-hCG.
8. hCG i cerebrospinalvätska hos patienter med stora (> 2 cm) eller multipla (> 3 st.) lungmetastaser och negativ MRT hjärna. En spinalvätske-/serumkvot överstigande 1:60 tyder på mikrometastasering till CNS.
9. Rutinstatus innefattande blodvärden, leverprover, njurprover, elektrolyter och tyreoidaprover.
10. För patienter med koriokarcinom som diagnostiseras postpartum, ska U-hCG eller S-hCG hos barnet kontrolleras för att utesluta transplacentär metastasering [118].

9.3 Stadieindelning och riskgruppsindelning

GTN skiljer sig från övriga gynekologiska solida tumörer på ett flertal sätt, bland annat genom att de är uttalat känsliga för cytostatika och därmed generellt har en betydligt bättre prognos även vid spridd sjukdom. Den klassiska anatomiska stadieindelningen enligt FIGO används vid GTN, men passar sämre än vid övriga tumörer eftersom den uppskattar prognosen sämre. Exempelvis har GTN i stadium III nästan samma prognos som i stadium I. Av den anledningen använder man sig i tillägg till stadieindelning även av ett prognostiskt riskskattningssystem baserat på åtta kliniska, radiologiska och biokemiska variabler som bättre kan förutsäga prognos och som ligger till grund för val av behandling. Det här riskskattningssystemet används inte vid PSTT och ETT. [119]. Risken som avses är risken att svikta på första linjens singelbehandling. Som låg risk räknas 0–6 poäng, hög risk ≥ 7 poäng och ultrahög risk > 12 poäng. Se vidare [avsnitt 12.2](#) för val av behandlingsstrategi.



Tabell 8. Stadiindelning för GTN (FIGO 2000).

Stadium I	Tumören är begränsad till uterus.
Stadium II	Tumören är spridd extrauterint, men är begränsad till genitalorganen (adnexae, vagina, breda ligamenten).
Stadium III	Tumören är spridd till lungorna med eller utan utbredning till genitalorganen.
Stadium IV	Tumören är spridd till andra metastaslokaler.

[120].

Tabell 9. Modifierad WHO/FIGO 2000 prognostisk riskgruppsindelning för GTN.

Poäng	0	1	2	4
Ålder (år)*	≤ 39	≥ 40		
Graviditet	Mola	Abort	Fullgången	
Tidsintervall (månader)**	< 4	4 till < 7	7 till < 13	≥ 13
hCG	< 1 000	1 000 till < 10 000	10 000 till < 100 000	≥ 100 000
Största tumör (cm)		3 till < 5 cm	≥ 5 cm	
Metastaslokaler	Lunga	Mjälte, njurar	Gastro-intestinala	Hjärna, lever
Antal metastaser***	0	1–4	5–8	≥ 9
Tidigare misslyckad cytostatikabehandling			Singelregim	Kombinationsbehandling

*Man är ≤ 39 år fram till den dag man fyller 40.

**Intervall mellan avslutande av föregående graviditet och start av cytostatikabehandling.

***Lungröntgen ska användas för att räkna lungmetastaser.

[120]

9.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienten bör uppmuntras att ta med sig närstående vid diagnosbeskedet.
- Patienten bör få saklig diagnosinformation, besked om behandling, resultat och förväntad behandlingstid, liksom skriftlig information i ”Min vårdplan”.
- Kontaktsjuksköterskan bör delta vid diagnosbeskedet och vid behov ge upprepad och kompletterande information, stöd och vägledning vid ett senare tillfälle.
- Patienten bör erbjudas kuratorskontakt.

Patienten bör få saklig information om sin sjukdom, dess behandling och förväntat resultat, så att hon kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör närstående ges möjlighet att närvara. Det är en fördel om också kontaktsjuksköterskan deltar i samtalet vid diagnosbeskedet. Patienten bör därefter få ett eller flera uppföljande samtal med sin kontaktsjuksköterska, som upprepar och kompletterar informationen. Hon bör även erbjudas kontakt med kurator.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.



- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

9.5 Omvårdnad och rehabilitering

[Se kapitel 15.](#)

KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

Sammanfattning och rekommendationer

- Kompletta molor är diploida androgetiska graviditeter.
- Partiella molor är triploida biparentala graviditeter.
- Komplementära analyser med immunhistokemi för p57, ploidanalys och STR genotypning bör utföras för säker diagnostik, riskskattning och uppföljning.
- Genotypning kan användas för att skilja en gestationell trofoblasttumör från övriga maligniteter.

10.1 Patologi

För utförlig beskrivning av histologisk diagnostik och immunhistokemiska profiler för respektive diagnos, liksom tolkning av tilläggsanalyser, se [KVASt-dokument Gestationella trofoblastsjukdomar](#).

Tabell 10. SNOMED-koder.

Snomed-koder	Lokaler/topografi
T88	Placenta
T82	Uterus
T83	Myometriet
T84	Endometriet
T87	Tuba

**Tabell 11. Morfologiska koder.**

Morfologiska koder	
M91000	Komplett mola
M91030 / M91010	Partiell mola
M91001 / M91002	Invasiv mola
M91003	Koriokarcinom
M91043	Placental site trophoblastic tumor
M91053	Epitelioid trofoblastisk tumör

Saknas uppgift om molan är komplett eller partiell kodas den under M91000 (komplett mola).

Snomed-koderna är identiska med ICD O/3-koderna med tillägg av ett M först i koden (t.ex. M91000).

Samtliga dessa diagnoser ska anmälas till Cancerregistret.

10.1.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier och skrapmaterial kan med fördel skickas färskt alternativt fixeras omedelbart i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).

Det är bra om det finns lokala rutiner för transport av färska operationspreparat från operationssalen till patologi-laboratorium med särskild kompetens inom gynekologisk patologi, för optimal identifiering av provets olika delar enligt beskrivningen i [KVASt-bilagan](#). Om transport kan ske i god tid under operationsdagen så bör provet skickas direkt och ofixerat. Om operationen pågår efter laboratoriets öppettider kan preparatet placeras i kylskåp +4 °C under natten och sedan transporteras till patologi-laboratoriet nästa morgon. Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i kylskåpstemperatur (+4 °C) i mer än 12 timmar.

När det gäller operationspreparat som inte lämnas direkt till patologen bör t.ex. uterus öppnas för att möjliggöra bra fixering med formalin. Om preparatet är tjockt alternativt tumören är stor (> 2 cm) bör man snitta in i vävnaden så att formalinet kan tränga in i preparatet. Detta bör göras utan att radikalitetsbedömningen försämrats.

10.1.2 Anamnestisk remissinformation

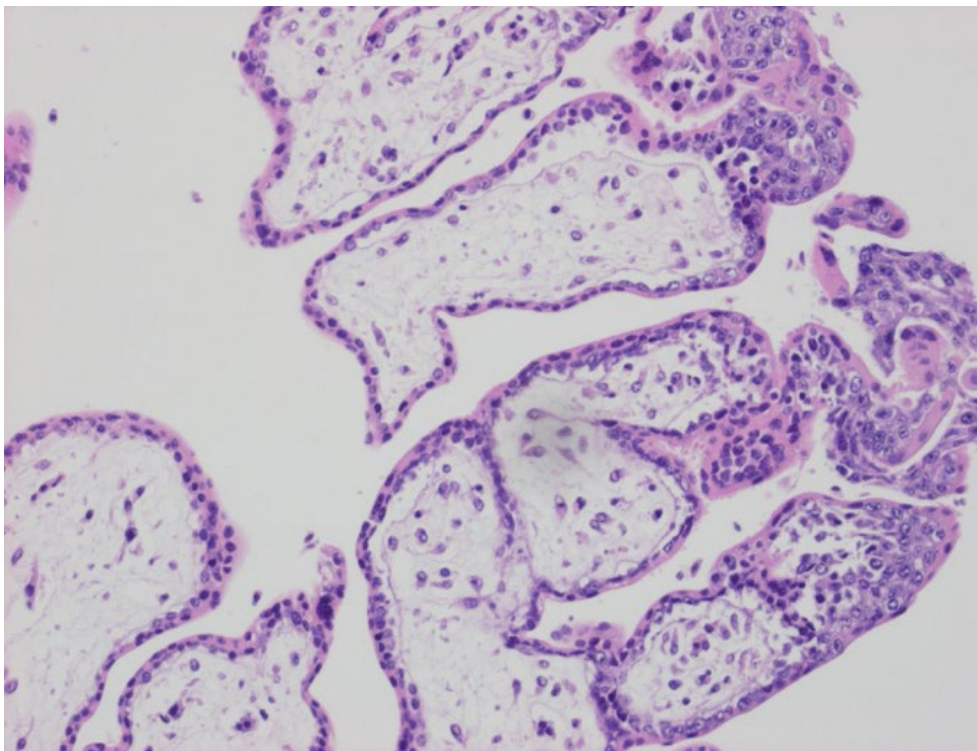
Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad enligt lokala bestämmelser.

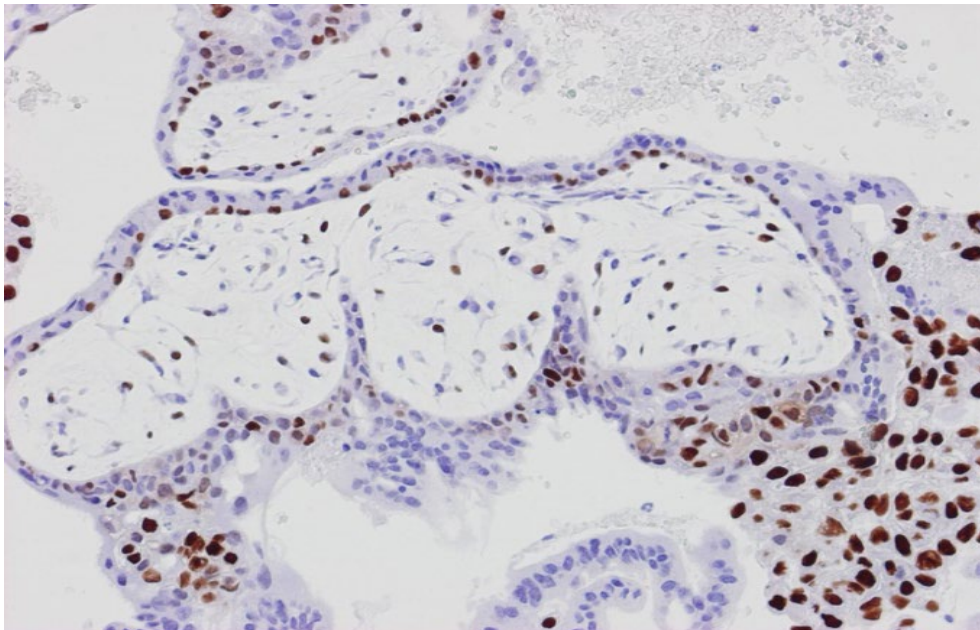
För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Preoperativ diagnos och frågeställning.
- Sjukhistoria.
- Tidigare graviditeter (årtal) inkl. tidigare abort.
- Eventuell nuvarande graviditet med uppskattad gestationsålder.
- Eventuella röntgenfynd.
- Beskrivning av vilken typ av preparat som medföljer inklusive operationsmetod och preparatmärkning.
- Patologiska laboratorieprover, t.ex. beta-hCG-värden.

Vid molamissstanke, ange eventuell förekomst av makroskopisk blåsbildning vid ultraljud eller i färskt skrapmaterial.

Figur 4. Normala villi HE.



Figur 5. Normala villi p57KIP.

10.2 Mola hydatidosa

När ett prov inlämnas till patologen med frågeställningen att ”utesluta mola” är det mycket viktigt att uppskattad gestationsålder anges i anamnesen på PAD-remissen.

Tidigare debuterade majoriteten av kvinnor med komplett mola hydatidosa under andra trimestern med vaginal blödning. Vid den tidpunkten ses en ”klassisk” morfologisk bild vid mola, såväl makro- som mikroskopiskt, med karaktäristiskt svullna (blåsor eller druvklaseliknande) villi.

Graviditeter där hela eller större delen av villipopulationen är uppsvullen benämndes kompletta molor och visade sig i större utsträckning ge efterföljande trofoblastmaligniteter, framför allt koriokarcinom. Molagraviditeter med mindre uttalad molaomvandling visades vara mindre benägna att utveckla maligniteter och har kallats partiella molor. Baserat på enbart histologisk diagnos har kompletta molor gett GTN i 15–20 % och partiella molor i 0–4 % [\[121\]](#).

Vid mola ses proliferation i villösa trofoblaster och i extravillösa trofoblaster, dock inte i implantationsceller. Proliferationsnivån ger ingen skillnad i prognos [\[122\]](#).

Numera, tack vare serum-hCG och ultraljud, misstänks mola allt tidigare, och när abortmaterial kommer från tidiga graviditeter (första trimestern) är de

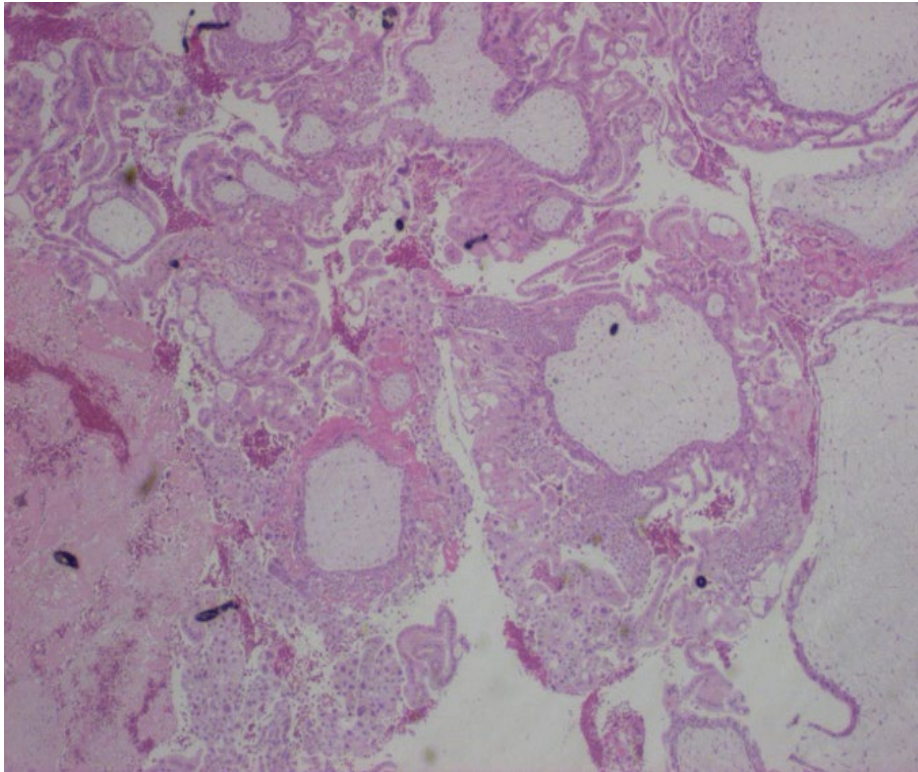
histologiska förändringarna inte lika uttalade. Diagnosen har därmed blivit svårare att reproducera [123, 124]. Även vid missed abortion kan man se svullna villi på grund av hydrop degeneration, liksom i graviditeter med andra genetiska avvikelser. Detta, tillsammans med trofoblastproliferationen i en tidig graviditet, kan imitera molaomvandling [125].

DNA-undersökningar har visat att vävnad med bild av komplett mola vanligen har en **diploid** kromosomuppsättning, medan graviditeter med bild av partiell mola vanligen har varit **triploida**, ibland även innehållande ett triploitt och gravt missbildat foster [126].

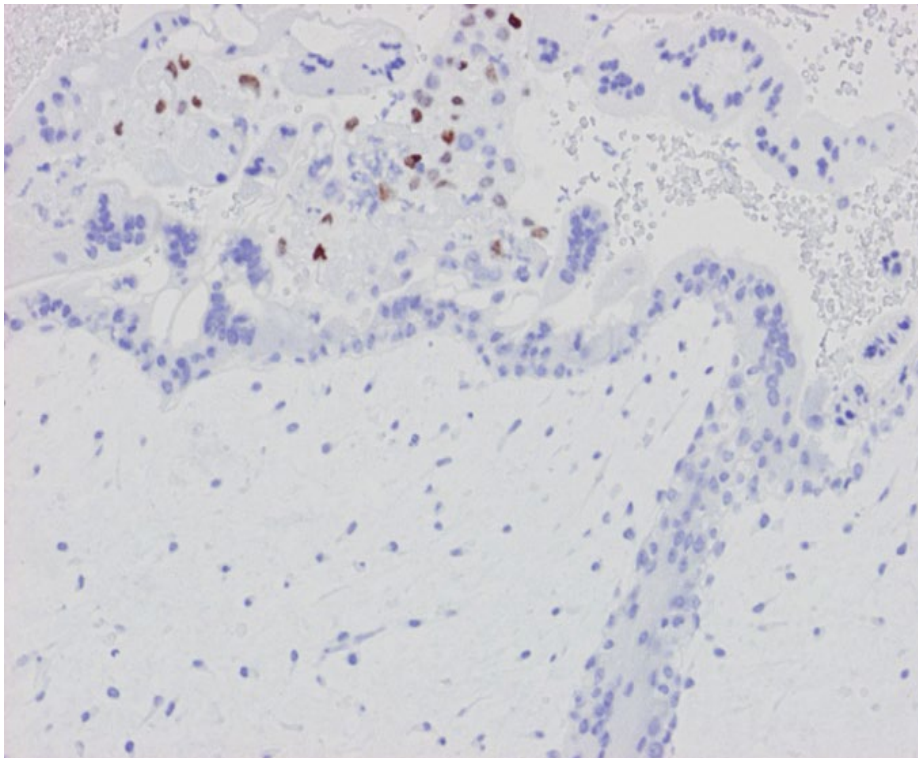
I dag vet man också att den bakomliggande genetiken skiljer sig mellan dessa två grupper, där DNA i kompletta molor har ett enbart **androgenetiskt** (paternellt) ursprung (undantag ärftliga molor, se [avsnitt 7.1](#)) medan partiella molor har ett **biparentalt** ursprung (en maternell och två paternella alleler).

Eftersom **immunhistokemisk färgning** för cellcykelinhibitorn och tumörsuppressorn **P57^{KIP2}** (känd sedan millennieskiftet) är underuttryckt i cytotrofoblaster och stromala celler i villi som endast innehåller paternellt genom (kompletta molor), kan denna färgning hjälpa till att skilja kompletta molor från partiella molor och hydropa aborter vilka båda har biparental kromosomuppsättning. Infärgning i villis yttersta cellager med syncytiotrofoblaster är dock alltid negativt medan implantationstrofoblaster, intervillösa trofoblastproliferationer och decidua alltid är infärgade och fungerar som positiva interna kontroller [124, 127, 128].

Figur 6. Komplet mola HE.



Figur 7. Komplet mola p57KIP



Med dessa resurser kan en tämligen säker diagnos sättas enligt principen:

Tabell 12. Primär diagnostik av mola

Komplett mola	Partiell mola	Missed abortion
Diploid	Triploid	Diploid
p57-negativ	p57-positiv	p57-positiv
Ofostrig	Fostrig	Fostrig

I ett danskt material där samtliga molamisstänkta graviditeter har undersökts såväl histologiskt som genetiskt identifierades inga triploida molor som upphov till GTN [129]. Ett flertal studier har påvisat liknande resultat med mycket liten risk att utveckla en trofoblastmaliginitet efter en partiell mola [130]. Man rekommenderar därför en betydligt kortare uppföljning efter en partiell triploid mola än för en komplett diploid diandrisk mola förutsatt att den patologiska diagnosen utförts korrekt.

Eftersom det även finns andra histologiskt molaliknande graviditeter med avvikande kromosomuppsättning, t.ex. trisomier och andra ploidier än de nämnda (bl.a. mosaiker med varierande kromosomuppsättning inom samma individ, se [avsnitt 4.3 Etiologi och genetik](#)) varav en del också uppvisar triploid DNA-fördelning, bör en genetisk analys inkorporeras i svaret parallellt med den histologiska diagnostiken för säkrare diagnostik [123].

Såväl partiella som kompletta molor kan delas in i monospermatiska eller dispermatiska beroende på om en eller två spermier har befruktat ägget. Senare studier har visat att risken för efterföljande GTN skiljer sig mellan dessa olika subgrupper av komplett mola [131-133]. varför det också av denna anledning är viktigt att driva diagnostiken så långt som möjligt.

Den genetiska profilen identifieras med hjälp av **STR (short tandem repeats)-genotypning** som går ut på att jämföra olika loci i DNA mellan två eller flera individer (i detta fall mellan maternell vävnad och villi). Short tandem repeats är mikrosatelliter, dvs. DNA-sekvenser med repetitiva nukleotidsekvenser, vilka varierar mellan individer, och kan därför användas för genotypning. Denna analys kan göras på paraffinbäddat material [121, 134]. **STR-genotypning bör** utföras på alla molafall för att bekräfta partiella molor och därmed utesluta andra orsaker till triploid bild eller avvikande morfologisk bild såsom ”digynic monoandric” (två maternella och en paternell allel) triploidi, trisomier och paternell UPD (uniparental isodisomi) av



kromosom 11 [125, 135] och därmed undvika onödig uppföljning. Analysen ger även en säkrare subtypning och riskvärdering avseende persisterande trofoblastsjukdom eller postmolär GTN.

10.2.1 Histologi vid mola hydatidosa

- Hydropa förändringar med svullna villi.
- Cisternformationer (acellulära) i en del villi.
- Trofoblastproliferation (circumferentiell).
- Trofoblastinklusioner.

10.2.2 Komplet mola hydatidosa

Kompletta molor är genetiskt diploida med allt kärn-DNA av paternellt ursprung (undantag ärftliga molor enl. ovan).

Mikroskopiskt ses i typiska fall en väl utvecklad hydatiform omvandling av alla villi med ödem och cisternbildning samt circumferent trofoblasthyperplasi med cytologisk atypi [136]. Tidig komplett mola kan ha mindre uttalade förändringar. Foster och amnionhinna förekommer inte, men vaskulära korionvilli kan återfinnas i tidiga fall. Dessa kärlstrukturer är dock vanligen tomma [137]

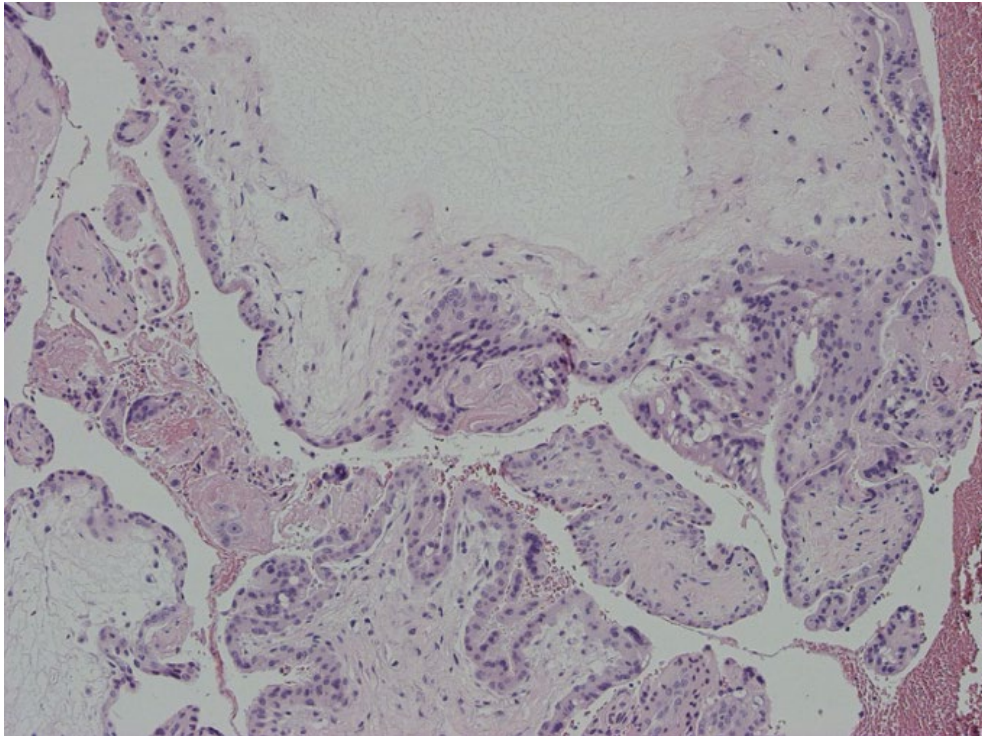
10.2.3 Partiell mola hydatidosa

Partiella molor är genetiskt triploida [138], med fokal hydatiform omvandling av placentavilli. Spår av foster (såsom kärnförande erythrocyter) eller förekomst av fosterdelar kan ses, men fostret går oftast under i tidig graviditet. Vid partiella molor förekommer en fungerande villös cirkulation [139].

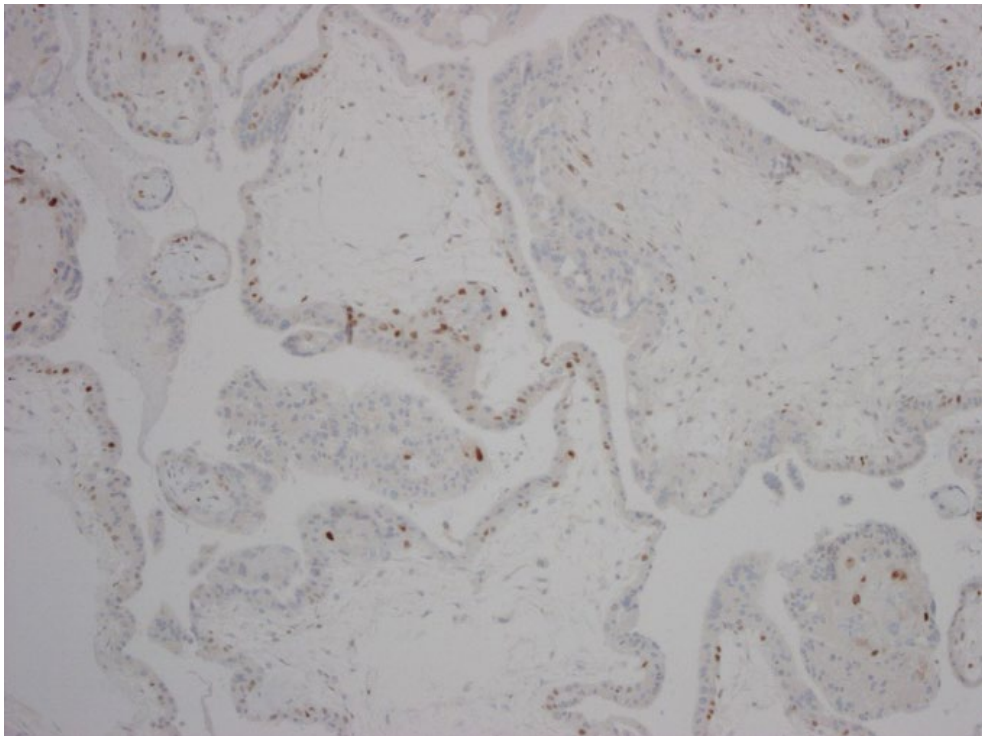
Mikroskopiskt ses i typfallet två populationer av villi, med dels ödematöst förstörade villi med oregelbunden kontur, och dels små, ofta fibröst omvandlade villi. Inklusioner och cisterner kan förekomma.

Trofoblasthyperplasin är generellt mindre uttalad jämfört med komplett mola.

Figur 8. Partiell mola HE.



Figur 9. Partiell mola p57KIP.





10.2.4 Kompletterande analyser

Svårigheterna att skilja en komplett mola från en partiell med enbart mikroskopi illustreras av en tidig studie som gjordes av patologer som var specialintresserade av trofoblastsjukdomar. Diagnoserna överensstämde helt enbart i 35 av 50 fall (70 %) [[140](#)].

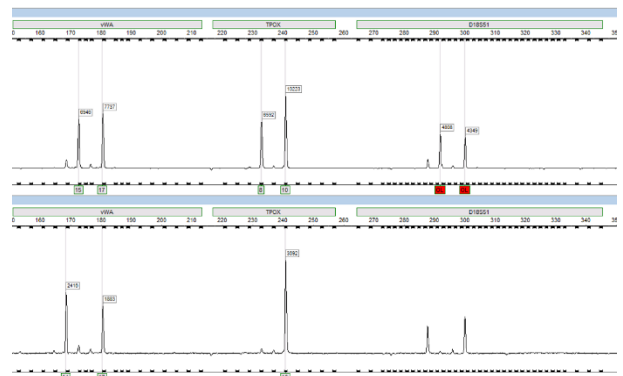
Flera tilläggsanalyser kan, och bör, därför användas för att bekräfta en misstanke på mola hydatidosa:

Tabell 13. Tilläggsanalyser

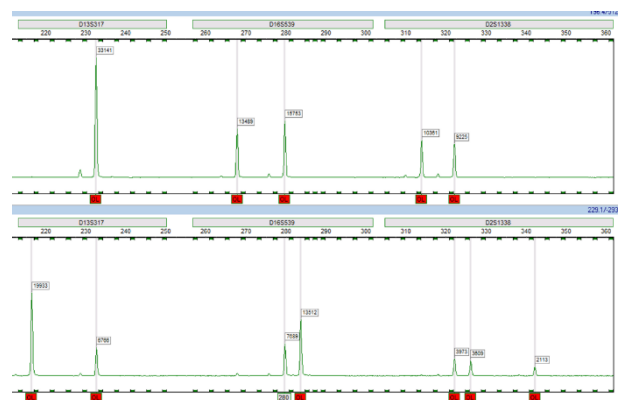
P57 immunhistokemi	En analys som kan konfirmera komplett mola, men inte skilja mellan partiell mola och normal graviditet.
Ploidi	En analys som kan konfirmera en triploid graviditet, dock inte skilja mellan paternell eller maternell triploidi.
STR-genotypning	En molekylär analys som kan skilja mellan paternellt och maternellt DNA, och kan ge ett definitivt svar angående andel av maternell och paternell uppsättning. Kan också skilja mellan gestationellt och icke-gestationellt koriokarcinom (förekomst eller frånvaro av paternellt DNA).

Figur A. STR-genotypning icke-mola.

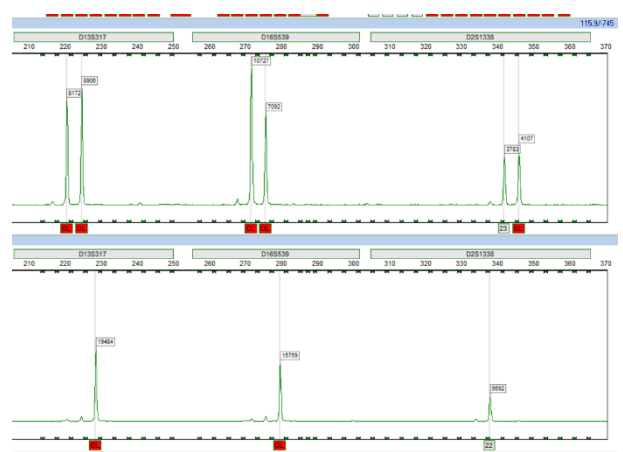
Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I detta exempel ses i samtliga loci en villös allel som matchar den maternella och i två loci (vänster och höger) en allel som inte matchar = paternell. I mitten-locuset ses i villi både den maternella och den paternella allelen slumpmässigt på varandra (en anledning till varför det är viktigt att jämföra flera loci!). Liknande utfall skulle ses i ett gestationellt koriokarcinom som uppkommit efter fullgången icke-molar gestation, medan ett icke-gestationellt koriokarcinom inte skulle uppvisa några paternella alleler.

**Figur B. STR-genotypning partiell mola.**

Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I samtliga loci ses en villös allel som matchar en av de maternella. I två loci (vänster och mitten) ses till synes en paternell allel. Denna är dock dubbelt så hög som den maternella och utgörs av två paternella alleler på varandra. Hade det bara funnits dessa skulle bilden vara förenlig med monospermatisk partiell mola (ovanligt!). I det här fallet finns det dock i det högra locuset två paternella alleler (matchar inte de maternella) och dessa utgör bevis för dispermatisk konception.

**Figur C. STR-genotypning komplett mola.**

Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I samtliga tre villösa loci ses en allel som inte matchar den maternella och som utgör en paternell allel. Således ses enbart paternellt genom och bilden är förenlig med en monospermatisk komplett mola. En dispermatisk komplett mola skulle åtminstone i något locus uppvisa två separata paternella alleler.





10.3 Invasiv mola

Makroskopiskt ter sig detta oftast som ett invasivt hemorragiskt nodulus och perforationsrisk finns. Hydropa villi (blåsor) kan ses. Histologisk diagnos kan inte ställas på endometrieskrap enbart, utan material från hysterektomi eller material från extrauterin spridning, t.ex. lungbiopsi, behövs för att verifiera den invasiva tendensen. Detta är den vanligaste formen av GTN och den ses efter komplett mola i 10–15 % [\[141\]](#).

Majoriteten av fallen inträffar inom 6 månader efter utrymningen av en mola. I 20–40 % ses extrauterin spridning, där bland annat vaginala metastaser och enstaka lungmetastaser på upp till 2 cm kan förekomma. Andra metastaslokaler är sällsynta. Cellerna har således metastatisk kompetens, men tillväxtregleringen fungerar till skillnad från maligniteter. En invasiv mola kan vara självläkande, men 3–4 % har rapporterats utveckla sig till koriokarcinom.

Mikroskopiskt karaktäriseras den invasiva molan av myometrieinvasion och/eller eventuell kärlinvasion alternativt extrauterin lokalisation av villi uppvisande molära förändringar. Den **bibehåller villösa strukturer** i både primärtumör och eventuella metastaser. Vid sparsam förekomst av villi finns risk för en felaktig koriokarcinomdiagnos, varför det kan vara indicerat att bädda allt material. Andra histologiska differentialdiagnoser är placenta increta eller percreta [\[142-144\]](#).

10.4 Koriokarcinom

10.4.1 Gestationellt koriokarcinom

Gestationellt koriokarcinom uppkommer efter eller från [\[2\]](#):

- Komplet mola (50 %).
- Partus (22,5 %), i enstaka fall efter mycket lång tid.
- Fosterdöd eller spontanabort (22,5 %).
- Ektopisk graviditet (2,5 %).
- Diagnosen kan vara svår i skrapmaterial och endast ca 40 % av fallen kan diagnostiseras i sådant material.

Makroskopiskt ses ofta relativt välavgränsade noduli i myometriet med en mörkröd hemorragisk snittyta och varierande mängd nekros. Tumören kan även uppstå i cervix eller tuba samt infiltrera djupt och orsaka perforation. Vid koriokarcinom har man att göra med högmaligna celler med snabb tillväxt och

mycket uttalad metastaserings-tendens, varför patienten även kan debutera med blödning från en metastaslokal.

Mikroskopiskt ses ofta extensiv central blödning och nekros med ett bräm av tumörceller runt om. Tumören bildar inget eget stroma eller egna kärl (saknar autoangiogenes), därför ses i stället prominent destruktiv kärlinvasion.

Tumörcellerna uppvisar ett bifasiskt mönster bestående av såväl cyto- som syncytiotrofoblaster, vilket är ett krav för diagnosen, samt varierande, men oftast lågt, antal intermediära trofoblaster (därför ibland beskrivet som trifasiskt mönster). Det är vanligt med signifikant cellatypi, ibland uttalad eller bisarr sådan och rikligt med mitoser. På grund av hypersekretion av hCG ses ofta deciduaomvandling och Arias Stella-fenomen i bakgrunden, och förstörade ovarier med tekaluteincystor.

Koriokarcinom saknar till skillnad från invasiv mola villösa strukturer [134, 142] (se dock undantag nedan i [avsnitt 10.4.2](#)).

10.4.2 Intraplacentära eller tidiga koriokarcinom

Intraplacentära koriokarcinom finns beskrivna i fullgångna placentor [145-147] och kan makroskopiskt se ut som hemorragiska infarkter. Dessa uppvisar annorlunda genetik med biparental profil [148].

Det finns också tidiga koriokarcinom i form av **intramolära koriokarcinom** som kan återfinnas i skrapmaterial med bild som vid komplett mola tillsammans med en atypisk bi- eller trifasisk intervillös trofoblastproliferation som simulerar koriokarcinom [149].

10.4.3 Icke-gestationellt koriokarcinom

I mycket sällsynta fall bildas koriokarcinom ”de novo” i ovariet och möjligen i andra lokaler, s.k. **icke-gestationellt koriokarcinom**. Dessa differentierar från somatiska celler och kan inte morfologiskt skiljas från gestationella koriokarcinom, men eftersom de inte innehåller något paternellt genetiskt material [144, 150] kan de identifieras med STR-genotypning. Ofta ses en komponent av adenokarcinom eller köns-cellstumör i intilliggande vävnad [148]. Det är viktigt att särskilja dessa fall, eftersom de har betydligt sämre prognos och kan kräva annan behandling [143, 151, 152].

Syncytiotrofoblaster ses ibland i andra tumörer, t.ex. blandade icke-gestationella köns-cellstumörer.



10.5 Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

PSTT består huvudsakligen av trofoblaster som stammar från extravillösa intermediära implantationstrofoblaster. Denna tumörform innehåller, till skillnad från koriokarcinom, få multinukleära syncytiotrofoblaster och ses med låg, eller avsaknad av, hCG-produktion. Differentialdiagnostiken kan ibland vara svår gentemot sarkom, särskilt leiomyosarkom. Om man med molekylärbiologiska metoder kan påvisa paternellt DNA kan sarkom uteslutas. De flesta fallen föregås av en fullgången graviditet som kan ligga några månader till många år tillbaka i tiden. 90 % uppträder med benigt förlopp medan 10 % är högmaligna och svårbehandlade. Oftast är diagnosen lätt i hysterektomipreparat, men svår i skrapmaterial.

PSTT uppvisar en monofasisk bild med intermediära trofoblaster som infiltrerar mellan muskeltrådar i stråk liknande en normal implantation. Utbredd deposition av fibrinoitt material är karaktäristisk liksom invasion av blodkärlsväggar i periferin av tumören. Tumören är sällan hemorragisk. Vanligen finns inga villi men deciduaomvandling och Arias Stella-fenomen kan ses.

Hysterektomi bör göras tidigt i förloppet. De högmaligna varianterna förefaller mindre cytostatikakänsliga än koriokarcinomen [[12](#), [153](#)].

10.5.1 Differentialdiagnoser

Exaggerated placental site reaction; se [avsnitt 10.7 Benigna förändringar](#).

ETT, se [avsnitt 10.6](#), med delvis annorlunda morfologi och även annan immunprofil.

Koriokarcinom, där den relativa proportionen av hCG och hPL kan vara till hjälp, men blandningar kan förekomma.

Lågt differentierad cancer med trofoblastdifferentiering; åtskiljs genom identifiering av karcinomkomponent.

Epitelioitt leiomyosarkom; uttryck av hPL, CK samt muskelmarkörer skiljer sig.

10.6 Epitelioid trofoblasttumör (ETT)

ETT är den mest ovanliga formen av alla GTN och beskrevs först 1988 [[7](#)]. Den utgår från intermediära trofoblaster i korionbladet. Omkring två

tredjedelar uppkommer efter en fullgången graviditet och ca 16 % vardera från missfall eller abort respektive mola med en latens varierande mellan 1 och 15 år [154]. Uppskattningsvis hälften av alla fall av ETT uppstår i cervix eller nedre uterina segmentet.

Makroskopiskt ses ETT som en nodulär välvgränsad tumör med fokal infiltration i periferin. Mikroskopiskt ses en uniform eller monomorf population av mononukleära celler. Karaktäristiskt är påvisandet av eosinofilt, hyalinliknande material centralt i tumörnästen som kan simulera keratin och geografisk, ofta utbredd nekros. I kanten av tumören ses ofta spridda decidualiserade stromaceller.

10.6.1 Differentialdiagnoser

Placental site nodule (PSN), se [avsnitt 10.7 Benigna förändringar](#).

I cervix kan tumörcellerna från ETT infiltrera epitelet och ge intryck av höggradig intraepitelial skivepitellesion. STR-genotypning kan hjälpa att särskilja dessa diagnoser.

Epitelioitt leiomyosarkom och andra glattmuskeltumörer åtskiljs med hjälp av immunhistokemi (trofoblastmarkörer och glattmuskelmärkare).

10.7 Benigna förändringar

10.7.1 Placental site nodule (PSN) och plack

PSN är en benign, välvgränsad härd eller plack bestående av hyaliniserad stromavävnad med intermediära trofoblaster av korionbladtyp som oftast ses som bifynd i endometrieskrap eller endocervikalt skrap. Storleken på lesionen är vanligen < 5 mm men förändringarna kan vara multipla. Jämfört med ETT och APSN ses lägre proliferation och mindre storlek (se [avsnitt 10.7.2 Atypisk PSN \(APSN\)](#)).

10.7.2 Atypisk PSN (APSN)

APSN är en nyligen beskriven trofoblastlesion som morfologiskt ligger mellan PSN och ETT och oftast ses som 5–10 mm stora nodulära välvgränsade härdar. Jämfört med PSN ses ökad cellularitet, mer uttalad atypi, ökad mitotisk aktivitet och Ki67-index på 8–10 % [149], men det finns inga etablerade diagnostiska kriterier för APSN ännu. APSN har beskrivits som en prekursorlesion till ETT, och eftersom det finns dokumenterade fall av



transformering till malign tumör [[155](#), [156](#)] bör dessa patienter utredas med radiologi samt följas kliniskt och med hCG.

10.7.3 Exaggerated placental site reaction (EPS)

EPS är en icke-neoplastisk reaktiv och överdriven implantationsprocess som kan ses både vid normal graviditet och vid molagraviditet. Den kan framför allt i skrapmaterial vara svår att skilja från PSTT eftersom de har liknande histologisk bild. EPS syns sällan makroskopiskt. Histologiskt ses invasionstrofoblaster i endometriet och ytliga myometriet, och dessa kan vara uttalat atypiska men normal endo- eller myometriearkitektur bibehålls.

Det som talar för EPS jämfört med PSTT är avsaknad av makroskopisk lesion, närvaro av villi, mononukleära celler med jämnt distribuerade multinukleära celler [[149](#)] samt låg proliferation (MIB1/Ki67 < 1 %) [[157](#)].

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Följande fall bör diskuteras på en nationell multidisciplinär konferens:

- Alla patienter med GTN som sviktar på sedvanliga cytostatikaregimer.
- Alla patienter med avancerad GTN med spridning till mer än lungor.
- Alla patienter med GTN efter icke-molär graviditet.
- Alla patienter med tvillinggraviditet med mola och normalt foster.
- Alla återfall.
- Alla patienter med PSTT och ETT.

Med multidisciplinär konferens (MDK) menas att läkare från olika medicinska specialiteter och kontaktsjuksköterskor gemensamt bedömer patientens tillstånd och planerar handläggning och behandling. Tiden för en MDK ska vara schemalagd och regelbundet återkommande. Det finns skäl att tro att ett samarbete över specialitetsgränserna och en gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut för den enskilda patienten, ger förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskande ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier [158]. Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt och bidrar till mer likvärdig bedömning av patienterna. Även kontaktsjuksköterskor bör med fördel delta vid MDK. Vissa patientkategorier, där tillstånd och behandling är väldefinierade och överenskomna, behöver inte tas upp vid MDK för att få ett optimalt omhändertagande.

Formatet vid en MDK bör bestå av en presentation av patientens sjukdomshistoria, tidigare sjukdomar, allmäntillstånd, status och relevanta laborativa värden. Bild- och funktionsmedicinska bilder demonstreras av en radiolog med kompetens inom gynekologisk onkologisk bilddiagnostik. Histologiska och cytologiska preparat bör demonstreras av en patolog eller cytolog med kompetens inom gynekologisk onkopatologi eller cytologi. Därutöver ska specialister med kompetens inom gynekologisk onkologi och gynekologisk tumörkirurgi medverka för att försäkra kompetens inom kirurgi



och medikamentell cancerbehandling. En kontaktsjuksköterska bör närvara vid konferensen för att säkerställa patientens delaktighet och inflytande och ansvara för skriftlig vårdplan. Vid behov medverkar även genetiker, thoraxkirurg, neurokirurg och specialist inom palliativ medicin. Handläggnings- och behandlingsrekommendationerna ska dokumenteras i patientens medicinska journal och patienten informeras.

Förutom diskussion vid en lokal MDK rekommenderar vårdprogramgruppen att följande patientgrupper dessutom bör diskuteras på en nationell MDK: alla patienter med avancerad GTN med spridning till mer än lungor, GTN utan föregående molagraviditet, GTN som sviktar på sedvanlig cytostatikaregim, de ovanliga subtyperna ET^T och PST^T, liksom patienter med tvillinggraviditet med en mola. Därutöver bör patientgrupper där tillstånd och behandling inte är väldefinierade och överenskomna tas upp på en nationell MDK. De nationella MDK ska också hållas regelbundet på förutbestämda datum.

Eftersom sjukdomstillståndet är så pass ovanligt, ingår numera trofoblastsjukdomar i det europeiska referensnätverk EURACAN som innefattar sällsynta gynekologiska tumörer. I den arbetsgruppen hålls månatliga MDK för klinisk falldiskussion om svårbehandlade fall, och de fall av GTN som är komplicerade bör diskuteras på en europeisk MDK för optimal handläggning.

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Behandling av mola hydatidosa

Rekommendationer

- Behandling av misstänkt mola bör ske skyndsamt.
- Förstahandsbehandling är oftast vakuumexeres, vilken bör ske med beredskap för blödning och medicinska komplikationer.
- hCG ska följas varannan vecka efter exeres och patienten ska utrustas med tillförlitligt preventivmedel.
- Upprepad utrymning kan ske om ofullständig primärutrymning misstänks och i vissa selekterade fall med låga persisterande hCG.
- Kvinnor med tvillinggraviditet med mola och normalt foster bör handläggas på högspecialiserad enhet.

När diagnosen mola misstänks, bör denna behandlas så snart som möjligt efter att patienten utvärderats avseende associerade medicinska komplikationer såsom preeklampsi, hypertyreos, elektrolytstörning och anemi. Molaassocierad hypertyreos är ett ovanligt tillstånd men kan vara potentiellt livshotande [[159-161](#)].

Primär behandling av komplett mola oavsett storlek samt partiella molor med fosterstorlek < 12 veckor är i första hand vakuumexeres. Medicinsk utrymning bör undvikas vid misstanke om komplett mola, eftersom det är förenat med högre risk för behov av efterföljande cytostatikabehandling, sannolikt på grund av högre andel inkompleta utrymningar [[162](#)]. Vid behov induceras cervixmognad preoperativt med prostaglandin [[163](#)].

Vid partiell mola, där fostrets storlek är större än 12 veckor, görs ett tvåstegsavgång enligt lokala rutiner, där man alltid ska fullfölja med vakuumexeres efter att fostret stötts ut. ([Gestational Trophoblastic Disease \(Green-top Guideline No. 38\)](#)). Målet ska vara att tömma uterusinnehållet helt. Resultatet av behandlingen ska utvärderas med en peroperativ ultraljudsundersökning.



Serum-hCG ska vara taget preoperativt och blod ska alltid finnas i beredskap eftersom det föreligger hög risk för riklig blödning i samband med exeresen. En erfaren gynekologisk kirurg, liksom erfaren operations- och anestesipersonal, ska finnas tillgänglig vid ingreppet. Uteruskontraherande medel bör inte ges före avslutad utrymning, undantaget prostaglandin för cervixmognad. Användning av dessa medel medför större risk för utveckling av GTN ([Gestational Trophoblastic Disease \(Green-top Guideline No. 38\)](#)). Oxytocininfusion kan förberedas inför evakueringen och startas direkt vid exeresens avslutande om behov föreligger. Om livshotande blödning uppstår kan uteruskontraherande läkemedel användas redan före och under exeres. Embolisering kan utföras för att undvika hysterektomi hos unga kvinnor ([Gestational Trophoblastic Disease \(Green-top Guideline No. 38\)](#)). Utrymning av en komplett mola i sen graviditetsvecka kan i mycket sällsynta fall kompliceras av akut andningsinsufficiens, hypertyreotisk storm och preeklampsi, och det är viktigt att kommunicera med ansvarig anestesilog som dessa risker [164].

Patienter som är Rh-negativa ska ha Rh-profylax, oavsett typ av mola.

I utvalda fall, om patienten inte önskar bibehållen fertilitet, kan hysterektomi vara ett förstahandsalternativ i stället för exeres [165].

En del patienter med mycket höga hCG-nivåer har tekaluteincystor på grund av LH-liknande effekt av hCG. Om cystorna på grund av sin storlek orsakar symptom kan man via ultraljudsledd punktion aspirera cystvätskan.

Preparat skickas alltid till patologen för analys med frågeställningen komplett eller partiell mola, och med begäran om snabb svar. Materialet kan i samråd med lokal patologiavdelning skickas färskt för möjliggörande av fler analyser och biobankning, men ska i annat fall skickas formalinfixerat (se vidare [avsnitt 10.1.1](#)).

Generellt avråds från upprepade utrymningar men i utvalda fall, t.ex. vid stor eller persisterande blödning, kan det behövas [166] (RCOG section 7.4). Material från uterus ska alltid skickas för PAD även vid re-exeres. Upprepad utrymning kan även övervägas där man misstänker rester vid cytostatikabehandling och serum-hCG stiger eller uppvisar platåvärde när alternativ behandlingsmetod är cytostatika. Vissa kvinnor kan på detta sätt undvika behov av cytostatika, men en upprepad utrymning är ingen garanti för att ytterligare behandling inte behöver ges. Bäst behandlingseffekt av re-exeres har man sett vid låga hCG-nivåer mellan $< 1\,500$ IU/L och $< 5\,000$ IU/L [34, 167-170]. Upprepad utrymning ger dock en ökad risk för perforation och

blödning, och i vissa fall kan det vara lämpligt att i stället överväga hysterektomi [168]. Med re-exeres riskerar man också att fördröja uppstart av cytostatikabehandling i kurativt syfte. Kontakt med nationella centret för trofoblastsjukdomar ska tas innan eventuell upprepad utrymning.

12.1.1 Postoperativ uppföljning i väntan på histopatologisk diagnos

Patienter som genomgått exeres vid misstanke om molagraviditet ska följas med kontroll av s-hCG varannan vecka tills PAD-svar föreligger. Patienten bör avrådas från att försöka bli gravid igen innan PAD-svar finns och fortsatt handläggning kan planeras. Preventivmedel ska erbjudas. Studier har visat att p-piller innan normaliserade hCG-nivåer inte medför någon ökad risk att utveckla GTN [55, 171, 172]. Ett gynekologiskt ultraljud bör planeras 4 veckor efter exeres för att säkerställa att inga rester av eller tecken till invasiv tumör finns.

Vid PAD-bekräftad mola, se [kapitel 17 Uppföljning av GTD](#).

12.1.2 Tvillinggraviditet med mola och ett normalt foster

Tvillinggraviditeter bestående av en mola och ett normalt foster och placenta förekommer men är mycket ovanliga. Den uppskattade incidensen är omkring 1/20 000–100 000 graviditeter, och de rapporterade fallen utgörs nästan alltid av en komplett mola med ett friskt tvillingfoster. På ultraljud ses då en cystiskt omvandlad placenta åtskild från ett foster med normalt utseende och med normal placenta [62]. Ett flertal av dessa graviditeter har föregåtts av fertilitetsbehandling [173]. Handläggningen av dessa fall är komplicerad eftersom de är behäftade med en ökad risk för både maternella och fetala komplikationer. De maternella komplikationerna innefattar vaginala blödningar, tidig utveckling av preeklampsi, hypertyreos och sena missfall. Till de fetala komplikationerna hör prematurbörd och fosterdöd. En nyligen publicerad systematisk översiktsartikel och metaanalys av studier om obstetriskt utfall efter tvillinggraviditeter med en komplett mola och ett normalt foster har påvisat en risk för maternella komplikationer på 80 %, och andel levande födda barn på omkring 50 % [174].

Risken för malign utveckling av molagraviditeten är också en komplicerande faktor, och kan vara svårare att kontrollera för under pågående graviditet. Ett flertal studier världen över har publicerat data om graviditetsutfall efter en tvillinggraviditet med en mola, och bidragit till ökad kunskap om risken för malign trofoblastsjukdom. Den största publicerade studien (n = 77) av Sebire



et al. kunde inte påvisa någon signifikant ökad risk för malignitet jämfört med efter en vanlig komplett molagraviditet (19 % vs 15 %), medan de flesta andra studier har påvisat en viss riskökning. Poolade data från 14 studier har visat en malignifiering i 35 % av alla fall. Man har dock inte kunnat påvisa någon skillnad mellan de graviditeter som avbryts och de som fortskrider, och det förefaller därmed som att risken för malign utveckling inte ökar med graviditetslängden, utan snarare beror på faktorer i den enskilda molagraviditeten [174, 175].

Kvinnor med en tvillinggraviditet med en mola och ett normalt foster bör skötas på en högspecialiserad enhet och informeras om risken för komplikationer liksom om möjligheten till ett levande fött barn. De ska också diskuteras i referensgruppen och på den nationella multidisciplinära konferensen.

12.2 Behandling av GTN

Rekommendationer

- Vid lågrisk GTN (0–6 poäng) är förstahandsvalet singelbehandling med metotrexat.
- Vid högrisk GTN (≥ 7 poäng) ges kombinationsbehandling med EMA/CO.
- Vid ultrahögrisk (> 12 poäng) ges induktionsbehandling med lågdos EP, följt av kombinationsbehandling (EMA/CO). Vid levermetastasering övervägs i stället EP/EMA.
- Vid hög risk för mikrometastasering till hjärnan eller manifesta hjärnmetastaser ges intratekal metotrexatbehandling.
- PSTT och ETT handläggs beroende på stadium och riskfaktorer. Kirurgi är en viktig del av behandlingen eftersom tumörformerna är relativt okänsliga för cytostatika.

Indikation för att starta behandling för GTN är stigande eller kvarstående förhöjda platåvärden av hCG efter en utrymd molagraviditet eller höga hCG-värden och typisk radiologisk tumörspridning i avsaknad av graviditet. Det råder numer konsensus i Europa för diagnos av postmolär GTN. Se [avsnitt 9.2.4 Utredning av GTN](#), för kriterier för att ställa diagnosen postmolär GTN. För start av behandling behövs således ingen histologisk verifiering av tumören.

GTN indelas i låg-, hög- respektive ultrahögriskgrupper enligt det modifierade WHO/FIGO-riskskattningssystemet (se tabell i [avsnitt 9.3](#) [120]). Detta system beskriver, utifrån prognostiska faktorer, risken för svikt på singelbehandling (metotrexat eller daktinomycin) och därmed anpassas valet av cytostatikabehandling beroende på riskpoäng. Valet av behandling styrs således endast av riskpoäng och, med undantag av PSTT och ETT, påverkas inte av histopatologisk undergrupp (dvs. koriokarcinom behandlas enligt riskpoäng trots högmalign form).

Patienter i lågriskgruppen (0–6 poäng), ges oftast enbart singelbehandling med metotrexat och/eller folsyra. 90 % av alla patienter med riskpoäng 0–1 botas med singelbehandling, men vid 5–6 i riskpoäng är motsvarande siffra 30 %, och det pågår ett internationellt utvecklingsarbete för att förbättra prediktion för resistensutveckling och därmed bättre kunna välja primärbehandling [176]. Vid uppkommen resistensutveckling är dock sannolikheten mycket hög för att botas med annan singelbehandling [177]. Vid hCG-värden > 400 000 IE/L oberoende av patientens riskpoäng är det osannolikt att singelbehandling leder till remission, varför kombinationsbehandling bör övervägas primärt [178]. Patienter i högriskgruppen (≥ 7 poäng) behandlas primärt med kombinationsbehandling. För kvinnor utan tumorspridning utanför uterus som inte önskar bibehålla sin fertilitet kan hysterektomi vara ett alternativ för att förkorta behandlingstiden [179].

PSTT och ETT svarar generellt sämre på cytostatikabehandling jämfört med övriga former av GTN, och kirurgi som del av behandlingen är viktig för denna patientgrupp. Riskskattningssystemet används inte för patienter med PSTT och ETT. Vid metastaserande sjukdom eller sjukdom med negativa prognostiska markörer rekommenderas EP/EMA [12].

För aktuella cytostatikaregimer, se [Regimbiblioteket](#).

12.2.1 Lågriskfall

Ungefär 95 % av alla kvinnor som diagnostiseras med GTN efter en tidigare HM hamnar i lågriskgruppen och startar cytostatikabehandling som singelbehandling. De vanligast förekommande singelregimerna är metotrexat och daktinomycin, även om andra regimer har använts [12]. Mellan 50 och 90 % går i komplett remission med någon av dessa regimer. I GOG-0275, som publicerades 2020, randomiserades patienter med lågrisk GTN mellan metotrexat intramuskulärt och daktinomycin intravenöst. År 2012–2016 randomiserades 57 kvinnor till någon av behandlingarna, därefter stängdes studien i förtid p.g.a. svårigheter med rekrytering. Man kunde dock inte påvisa



någon signifikant skillnad mellan grupperna [180]. Överlag så finns det få randomiserade studier inom området, och de som finns har inte tillräcklig med power för att definiera den bästa första linjens behandling [181]. I en uppdaterad Cochrane-översiktsartikel från 2016, där man jämförde metotrexat med daktinomycin, drog man slutsatsen att man i högre utsträckning uppnådde komplett remission med daktinomycin (RR 0,65, 95 % KI 0,57–0,75) jämfört med metotrexat. Man såg ingen signifikant skillnad i biverkningsprofil mellan läkemedlen, även om det fanns en trend mot fler allvarliga biverkningar vid behandling med daktinomycin [182]. Trots detta väljer många centrum metotrexat som förstahandsbehandling på grund av preparatets snälla biverkningsprofil med mindre illamående, kräkningar och benmärgssuppression, liksom att håravfall inte förekommer.

Man har funnit en något lägre resistensutveckling vid behandling med en kombination av metotrexat och daktinomycin vid lågrisk GTN, men p.g.a. toxicitet har denna kombination inte fått acceptans i Europa [183].

Vid behandling av lågriskfall är metotrexat intramuskulärt (im) dag 1, 3, 5, 7 alternerande med folsyra i 14-dagarscykler förstahandsvalet. Peroral (po) behandling med metotrexat används vid vissa skandinaviska centrum, men detta är lite studerat och behandlingsprotokollen varierar [184]. I en retrospektiv studie där im och po administrering av metotrexat jämfördes fann man en signifikant högre frekvens komplett remission på enbart metotrexat vid im administrering, däremot sågs ingen skillnad i totala frekvensen komplett remission eller behov av kombinationsbehandling [185]. Om patienten inte tål metotrexat eller om det är kontraindicerat, exempelvis vid större vätskeansamlingar (tekaluteincystor, ascites, pleuravätska) ges daktinomycin (Cosmegen) intravenöst i 5 dagar, cykellängd 14 dagar. Man bör beakta en viss risk för blödning när cytostatikabehandlingen inleds, speciellt vid stora tumörvolymmer.

Behandlingen fortskrider tills hCG har normaliserats och därefter ges tre konsoliderande cykler. Vid användning av parenteralt givet metotrexat kan man räkna med att 50 % har normaliserade hCG-värden inom 50 dagar [12]. Antal konsoliderande behandlingar skiljer sig mellan centrum, men man har i en studie som jämförde återfallsrisken efter tre jämfört med två konsoliderande behandlingar sett en minskning av andelen återfall från 8,3 % till 4,0 % [186].

12.2.1.1 Monitorering

Under behandlingen mäts S-hCG varje till varannan vecka för att värdera behandlingseffekt och upptäcka uppkommen metotrexatresistens. Under

pågående behandling är det önskvärt med en halvering av hCG mellan varje cykel, men en sänkning med 10 % varje vecka accepteras. Konsensus om definitionen av metotrexatresistens finns sedan 2018 inom Europa och sammanfattas i tabellen nedan [89]. På vissa centrum används regressionskurvor för hCG som ett sätt att monitorera behandlingssvar [187].

Tabell 14. Definition av metotrexatresistens vid lågrisk GTN [89].

Primär resistens	Efter de två första kurena, om hCG ökar, byt behandling. Om platåvärde (< 10 % förändring), ge en tredje kur. Om fortsatt platåvärde, byt behandling.
Förvärvad resistens	Om initial respons: hCG platå (< 10 %) genom 2 kurer (4 veckor) alternativt ökning av hCG under 2 veckor. Uteslut andra orsaker till ökad hCG.

12.2.2 Högriskfall

De flesta patienter i högriskgruppen insjuknar efter en icke-molär föregående graviditet och antas därför ha ett koriokarcinom, även om histologisk diagnos sällan fås. Tidig mikrometastasering utesluter strålbehandling och kirurgi som primära behandlingsmetoder, men tumören är mycket cytostatikakänslig. Kvinnor med riskpoäng ≥ 7 har däremot hög risk att utveckla resistens mot singelbehandling varför kombinationsbehandling rekommenderas från start [188]. Förstahandsalternativet på de flesta europeiska centrum är EMA/CO där EMA ges dag 1–2 och CO dag 8 i 14-dagarscykler [12]. Regimen är toxisk och för att undvika benmärgsdepression och kunna hålla kurtakten ges ofta profylaktiskt G-CSF dag 3–5 och dag 10–12 [189]. Ett annat alternativ till den toxiska EMA/CO är karboplatin AUC 6 var tredje vecka som provats både i både England och Brasilien med motstridiga resultat [190, 191]. Prognosen är fortsatt god med en överlevnad på över 90 % och bibehållen fertilitet [29]. Samma kriterier gäller för hCG-regression och behandlingssvikt som för lågriskgruppen. Tre konsoliderande behandlingscykler ges efter normaliserat hCG-värde. För patienter med lever- eller hjärnmetastaser gäller fyra konsoliderande cykler [192].

Patienter med högrisk GTN utan påvisade cerebrala metastaser men med lungmetastasering anses ha högre risk för mikrometastasering till CNS, vilket försämrar prognosen. Hos dessa patienter rekommenderas analys av spinalvätske-/serumkvot av hCG. En kvot lägre än 1:60 anses normal men man kan ändå överväga profylaktisk behandling med intratekalt metotrexat 12,5 mg i tillägg till EMA/CO under de tre första kurena. Denna behandlingsstrategi tillämpas vid referenscentret för GTD vid Charing Cross Hospital i London, men inte vid alla europeiska centra [193]. En högre kvot



räknas som mikrometastasering och patienten bör behandlas med högre doser metotrexat intravenöst och intratekalt metotrexat till normalisering av hCG på samma sätt som i ultrahögriskgruppen, se [avsnitt 12.2.3](#).

Det finns fallrapporter om transplacentär överföring av ett gestationellt koriokarcinom till nyfödda barn. I rapporterade fall har barnen insjuknat vid i median 1 månads ålder (0–5 månader) [\[147, 194\]](#). För patienter med koriocarcinom som diagnostiseras postpartum, skall därför U-hCG eller S-hCG på barnet kontrolleras i sex månader för att utesluta metastasering till barnet [\[118\]](#).

12.2.3 Ultrahögriskfall

Patienter med mycket avancerad trofoblastsjukdom med risk score >12 poäng, hjärn- och/eller levermetastaser, utbredd metastasering till lunga eller långt tidsintervall från senast kända graviditet (>2.8 år) brukar räknas som ultrahögriskfall [\[195, 196\]](#). Förutom ökad risk att utveckla cytostatikaresistens har dessa patienter större risk att dö av blödningskomplikationer vid behandlingsstart. I dessa fall rekommenderas att behandlingen påbörjas akut (även helger) då dessa patienter snabbt kan försämrans. Behandlingen bör då inledas med så kallad induktionsbehandling med lågdos EP (etoposid 100mg/m² och cisplatin 20mg/m²), för att minska risken för blödningskomplikationer och dödsfall [\[151\]](#). Patienter med utbredd lungmetastasering kan utveckla livshotande respiratorisk insufficiens. Tecken på dålig prognos är dyspné, anemi, pulmonell hypertension, cyanos, mediastinalt engagemang, bilateral pleuravätska och att över 50 % av lungorna är engagerade radiologiskt. I en rapport avled alla kvinnor som krävde respiratorvård [\[197\]](#).

När patienten stabiliserats fortsätter man med kombinationsbehandling. Vid levermetastasering bör man överväga EP/EMA (etoposid och cisplatin alternerande med etoposid, metotrexat och daktinomycin) istället för EMA/CO [\[151\]](#) för att öka chans till komplett remission och långtidsöverlevnad [\[151, 198\]](#).

Vid manifesta hjärnmetastaser är det oftast lämpligt att inleda behandlingen med lågdos EP i kombination med dexametason [\[193\]](#). Efter induktionsbehandling ges modifierad EMA/CO med högre metotrexatdoser (1g/m²) för att få passage genom blod-hjärnbarriären. Oftast ges också intratekalt metotrexat i samband med varje cykel tills hCG har normaliserats [\[193, 199\]](#). Vid vissa framförallt amerikanska centra görs istället helhjärnsbestrålning eller sterotaktisk strålning av metastaserna [\[200\]](#).

Akuta kirurgiska ingrepp kan vara nödvändiga vid blödning eller okontrollerat hjärnödem. Det kan också finnas behov av att extirpera restlesioner efter avslutad cytostatikabehandling [193].

12.2.4 Placental site trophoblastic tumor/epitelioid trofoblasttumör

PSTT och ETT utgör endast 0.2% av alla former av GTD och är de mest sällsynta formerna av GTN. De debuterar vanligen med oregelbundna blödningar eller amenorré, ibland flera år efter senast kända graviditet [201]. Dessa subtyper av GTN skiljer sig från övriga former, eftersom de är mer indolenta till sin karaktär. De progredierar långsamt, producerar hCG i låga nivåer, metastaserar sent och sprider sig mer ofta lymfogen [202]. FIGO:s riskskattningssystem går inte att applicera på dessa sjukdomar, utan de handläggs i stället beroende på tumörstadium och riskfaktorer. Den starkaste prognostiska faktorn för överlevnad är intervallet mellan orsakande graviditet och sjukdomsdebut [203, 204]. De fall som diagnostiseras inom 48 månader från den orsakande graviditeten har en god prognos med skattad 10-årsöverlevnad på 95 %, jämfört med 20 % vid diagnos mer än 48 månader efter ursprungsgraviditeten. Vidare har patienter som diagnostiseras med PSTT eller ETT i stadium IV en 10-årsöverlevnad på 40 %, att jämföra med dem som diagnostiseras i stadium I som har en skattad 10-årsöverlevnad på 85 %. Eftersom dessa tumörer vanligen är relativt okänsliga för cytostatika är kirurgi en viktig del i behandlingen [205, 206].

För patienter i stadium I som diagnostiseras mer än 48 månader efter orsakande graviditet och för patienter i stadium II–IV bör systemisk behandling ges, antingen adjuvant efter hysterektomi eller som primärbehandling. Den rekommenderade regimen är då EP/EMA [12]. Även experimentell behandling som högdos cytostatikabehandling med efterföljande stamcellstransplantation alternativt immunterapi ska övervägas. Immunterapi med pembrolizumab används numera i Storbritannien adjuvant till PSTT och ETT med negativa prognostiska markörer [176].

Idag saknas det formellt godkänd indikation och hälsoekonomisk prövning av PD1/PDL1-hämmare vid denna indikation både i Sverige och globalt. Mot bakgrund av det sämre prognosen för PSTT/ETT vid stadium II-IV som diagnostiseras mer än 48 månader efter indexgraviditet så anser VP det indicerat att använda immunterapi under dessa förhållanden, trots att bekräftande studier än så länge saknas. Den eventuella risken med immunterapi, med en relativt begränsad biverkningsprofil [207, 208], måste



ställas mot den kraftigt försämrade prognosen vilket gör att den eventuella överlevnadsvinsten hos dessa patienter överväger riskerna som behandling med immunterapi utgör. VP anser det därför indicerat med behandling med immunterapi under dessa förutsättningar, men betonar vikten av en förgående diskussion på nationell MDK.

Eventuell resttumör efter genomgången cytostatikabehandling ska exstirperas för att utesluta kvarvarande aktiva cancerhärdar [213]. En del fallrapporter efter genomgången multimodal behandling för PSTT och ETT har publicerats senaste åren, men långtidsdata saknas än [214-216].

12.2.5 Kirurgins roll i primärbehandling

Med effektiv cytostatikabehandling har kirurgi en begränsad roll i primärbehandlingen av GTN och tillämpas oftast för blödningskontroll eller för att undvika cytostatika hos patienter som inte önskar bibehålla sin fertilitet. Diagnostiska kirurgiska ingrepp kan också genomföras i vissa fall när diagnos eller tumörstatus är okänt.

Akuta kirurgiska ingrepp p.g.a. blödningskomplikationer kan innefatta hysterektomi men också akut laparotomi för att stilla blödningar från metastaser i lever, njure, mjälte eller gastrointestinalkanalen. Akuta neurokirurgiska ingrepp kan också behövas vid intrakraniell blödning eller vid ökat intrakraniellt tryck. Många akuta blödningar kan dock stillas med embolisering [29, 217, 218].

För patienter med lågrisk GTN med tumör endast i uterus kan hysterektomi utföras för att undvika eller förkorta cytostatikabehandling [219].

KAPITEL 13

Behandling av primär behandlingssvikt och återfall

Rekommendationer

- Vid svikt på singelbehandling byts regimen till annat singelpreparat vid hCG < 3 000 IU/L, i annat fall till kombinationsbehandling.
- Vid svikt på kombinationsbehandling övergår man till EP/EMA alternativt TE/TP.
- Vid återfall ska kombinationsbehandling övervägas i första hand oberoende av riskgrupp.
- Kirurgi ska alltid övervägas som del i återfallsbehandling.
- Patienter med behandlingsresistent eller återkommande sjukdom trots två tidigare kombinationsregimer ska diskuteras på internationell multidisciplinär konferens. Högdos cytostatikabehandling med stamcellstransplantation eller immunterapi kan vara aktuell.
- Idag saknas det formellt godkänd indikation och hälsoekonomisk prövning av PD1/PDL1-hämmare vid de nu aktuella indikationerna.

Återfall efter avslutad primärbehandling i komplett remission för GTN är generellt låg. Omkring 8 % av högriskpatienter återfaller i sin sjukdom, jämfört med 3,5 % av lågriskpatienter [220]. Riskfaktorer för behandlingssvikt eller återfall är stor initial tumörbörda, otillräcklig primärbehandling, misslyckade potentiella behandlingar eller kompliansproblematik. Övriga kända riskfaktorer för återfall är mer än 12 månaders intervall mellan föregående graviditet och start av cytostatika, mer än 14 veckor från start av cytostatika till hCG-normalisering och närvaro av lunglesioner efter avslutad behandling [176]. Majoriteten (75 %) av de fåtal återfallen diagnostiseras inom första året efter behandlingsavslut. I en stor genomgång av över 4 000 fall av GTN i Storbritannien fann man inga återfall efter 7 år efter avslutad behandling [220]. En ny graviditet inom det första året efter behandlingsavslut har inte visat sig öka risken för återfall [221].



13.1 Lågriskfall

Man räknar med att i princip 100 % av alla patienter i lågriskgruppen botas med behandling. Mellan 30 och 90 % av alla patienter går i komplett remission på metotrexat enbart. Vid svikt på metotrexat finns publicerade data som rekommenderar byte till den andra singelregimen daktinomycin vid hCG-nivåer $< 1\,000$ IE/L. Om svikten inträffar vid högre S-hCG-värden ($> 1\,000$ IE/L) byter man till kombinationsbehandling, företrädesvis EMA/CO med etoposid, metotrexat och daktinomycin alternerande med cyklofosfamid och vinkristin [222]. Eftersom så hög andel som drygt 90 % av alla lågriskpatienter går i komplett remission på någon av singelregimerna metotrexat eller daktinomycin, så finns det numer en acceptans på många centrum att öka gränsvärdet på hCG till $3\,000$ IU/L innan byte till den mer toxiska regimen med EMA/CO. Om svikt uppstår även efter övergång till daktinomycin rekommenderas byte till EMA/CO [176]. Ett alternativ till EMA/CO kan vara karboplatin AUC 6 var tredje vecka som alternativ behandling i högriskgruppen [190, 191]. I TrophImmun, en fas 2-studie från Frankrike, behandlades 15 patienter med lågrisk GTN som sviktat på första linjens singelbehandling med avelumab, en humaniserad antikropp mot proteinet PD-L1. Toxicitetsprofilen var gynnsam, men endast 50 % gick i komplett remission [223].

Vid återfall efter behandling med sedvanliga lågriskprotokoll kan singelbehandling övervägas i utvalda fall, men resultat från studier saknas och den generella rekommendationen är kombinationsbehandling med i första hand EMA/CO. Behandling för återfall av lågrisk GTN är fortsatt kurativ.

13.2 Högriskfall

Uppskattningsvis 20 % av högriskpatienterna sviktat på primärbehandling med EMA/CO eller får återfall, men 75–80 % svarar på ytterligare behandling och prognosen är ändå mycket god [34, 151]. Vid svikt på EMA/CO används oftast EP/EMA som första salvagebehandling. Regimen är betydligt mer benmärgstoxisk än EMA/CO, varför profylaktisk benmärgsstimulerande behandling rekommenderas från behandlingsstart. Med tillägg av cisplatin i kuren rekommenderas även full hydrering och magnesiumtillskott. I en av de ursprungliga rapporterna om EP/EMA behandlades 42 patienter med svikt på EMA/CO (inklusive 8 patienter med PSTT), och komplett remission uppnåddes hos 34 patienter (81 %) [224]. I en annan studie rapporterades 23 av 28 patienter (82 %) uppnå komplett remission efter regimbyte från EMA/CO till EP/EMA, i vissa fall i kombination med kirurgi eller

helhjärnstrålning [225]. En annan cytostatikaregim som visats vara likvärdig med EP/EMA är TE-TP, där paklitaxel och etoposid alterneras varannan vecka med paklitaxel och cisplatin. TE/TP har en betydligt gynnsammare biverkningsprofil än EMA-EP och tolereras därför bättre, och har också visat relativt bra resultat hos tidigare tungt behandlade patienter [226].

Patienter med behandlingsresistent eller återkommande sjukdom trots två tidigare kombinationsregimer bör diskuteras på multidisciplinär konferens. Eftersom sjukdomen är ovanlig, är prospektiva kliniska studier svåra att bedriva, särskilt för återkommande sjukdom. Alternativa cytostatikaregimer finns tillgängliga för patienter som utvecklar resistens eller återkommande sjukdom, men ingen av dessa har använts i en tillräckligt stor patientkohort för att identifiera en specifik regim som det optimala valet [227].

För patienter som sviktar på åtminstone två kombinationsregimer har högdos cytostatikabehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation beskrivits. Rapporterna innefattar ett fåtal patienter och resultaten är divergerande, och man har inte kunnat fastställa några prognostiska variabler för vilka patienter som svarar på behandlingen [228, 229]. En av de största sammanställningarna har inkluderat 32 patienter med någon form av behandlingsrefraktär GTN, varav 13 patienter (41 %) överlevde sin sjukdom och 9 (28 %) botades utan ytterligare behandling. Bättre effekt sågs vid två efterföljande behandlingar. Behandlingen är dock mycket toxisk och förenlig med en hög behandlingsrelaterad sjuklighet och en dödlighet på upp mot 10 % [230].

Pembrolizumab är en humaniserad antikropp som binder till programmerat celldödprotein 1 (PD-1) och därigenom blockerar liganderna 1 och 2 (PD-L1/PD-L2) från receptorinteraktion. I en rapport, där 4 patienter med behandlingsresistent eller återkommande GTN fick pembrolizumab, gick 3 av patienterna (75 %) i komplett remission på given behandling. Uppföljningstiden var 24, 15 och 5 månader. Alla patienter hade tumörer med > 90 % PD-1-uttryck. Dessutom uttryckte tumörerna hos de 3 patienterna med behandlingssvar tumörinfiltrerande lymfocyter (*TILs*), vilket saknades hos den patient som inte svarade på behandlingen [231]. Idag saknas det formellt godkänd indikation och hälsoekonomisk prövning av PD1/PDL1-hämmare vid de nu aktuella indikationerna.

En amerikansk rapport finns om en 36-årig patient med metastaserade koriokarcinom med svikt på flera linjers kombinationscytostatika inklusive stamcellstransplantation, som uppnådde remission i minst 4 år på en



kombination av monoklonal anti-endoglin-antikropp och bevacizumab [232]. Detta resultat har dock inte kunnat upprepas.

13.3 Kirurgins roll vid behandlingssvikt eller återfall

Innan man går över till ytterligare cytostatikabehandling vid svikt eller återfall bör aktuellt tumörstatus kartläggas ordentligt. Kirurgisk åtgärd bör övervägas beroende på tumörlokalisering och omfattning, och kan i vissa fall bli botande. Indikationer för kirurgi vid metastaserad GTN är framför allt hemostaskontroll och exstirpation av cytostatikaresistenta tumörfoci. Ett flertal centrum har försökt etablera preoperativa prognostiska faktorer för optimalt utfall av kirurgi. I en översiktsartikel om kirurgisk behandling av cytostatikaresistent GTN sammanfattar Feng et al. indikationerna för kirurgi. Dessa innefattar tillräckligt gott performance status för att klara planerat ingrepp, avsaknad av aktiv tumör utanför planerat operationsområde, ej spridd cytostatikaresistent sjukdom och så lågt preoperativt hCG som möjligt [232]. Ytterligare data talar för att negativa prognostiska faktorer för lyckad återfallskirurgi är ålder över 35 år, föregående icke-molär graviditet, metastaser till andra organ än uterus och lunga och preoperativt hCG > 10 IU/L [233]. Dessa faktorer kan bidra till val av patienter för salvagekirurgi, men en individuell bedömning av varje patient är förstås nödvändig.

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- När behandlingen inte längre är kurativt inriktad, bör patienten få ett läkarsamtal där det tydligt framgår att syftet inte längre är att bota utan att i möjligaste mån livsförlänga samt bromsa sjukdomsförloppet, med bibehållen livskvalitet. På liknande sätt bör ett brytpunktssamtal hållas när den palliativa cancerspecifika behandlingen avslutas och fokus förflyttas från livsförlängning till livskvalitet.
- Vårdgivare med kompetens i allmän eller specialiserad palliativ vård kan stödja svårt sjuka patienter och deras närstående genom att förbättra symtomkontroll, minska ångest och skapa förutsättningar för vård där patienten och de närstående önskar. Palliativa insatser kan med fördel integreras med den cancerspecifika behandlingen redan tidigt i förloppet om patienten har cancersymtom.
- Strålbehandling bör övervägas vid skelettsmärta som kan vara orsakad av metastaser (++++).
- Vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression bör utredning och behandling genomföras akut (+++).

Alla patienter som inte svarar på sedvanlig behandling bör diskuteras på en second opinion-konferens med internationell expertis, EURACAN.

Enbart ett fåtal patienter med malign trofoblastsjukdom befinner sig i ett obotligt sjukdomsförlopp och därmed i behov av särskild vård med speciell hänsyn till familj och barn. Teambaserad specialiserad palliativ vård kan ges i hemmet eller på specialiserade palliativa slutenvårdsenheter, beroende på patientens behov och önskemål. Se [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

Patienter med GTN kan ha en pågående behandling som anses kurativ men ändå vara i behov av högspecialiserad vård i hemmet, vilket man behöver ta hänsyn till. Det kan ibland finnas behov att frångå lokala rutiner. Patienterna kan genomgå flera linjers behandling med kurativ intention sent i sjukdomsskedet.



Kärnan i palliativ vård är symtomlindring, kommunikation med patienten, multiprofessionellt teamarbete och närståendestöd.

Allmän palliativ vård kan ges av all vårdpersonal och inkludera allmän hemsjukvård via primärvården.

Den specialiserade palliativa vården är organiserad på olika sätt över landet men ges oftast via specialiserade eller avancerade hemsjukvårdsteam, specialiserad slutenvård och/eller konsultverksamhet.

För mer detaljerad genomgång av palliativ vård, se [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

[Vägledning till bäckenrehabilitering](#)

[Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)

15.1 Kontaktsjuksköterska

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget.

Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationell uppdragsbeskrivningen på [sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på [sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

Kontakt bör etableras redan vid diagnosbeskedet.

Vården av kvinnor med malign trofoblasterjukdom är avancerad och det krävs specialistkompetens för att kunna minska risken för biverkningar, utöva kvalificerad onkologisk omvårdnad och ge ett psykosocialt stöd.

Kontaktsjuksköterskan samt övriga sjuksköterskor som vårdar patienter med malign trofoblasterjukdom bör ha specialistutbildning i onkologi. Även barnmorskor, med sin specialistkompetens, kan vara av stort värde.



Kontaktsjuksköterskan

- är tydligt namngiven för patienten
- har speciell tillgänglighet och kan hänvisa till annan kontakt när han/hon inte är tillgänglig
- informerar om kommande steg
- förmedlar kontakt med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov
- ger stöd till patienten och närstående vid normal krisreaktion
- vägleder till psykosocialt stöd vid behov
- säkerställer patientens delaktighet och inflytande i sin vård
- bevakar aktivt ledtider.

Kontaktsjuksköterskan har dessutom

- ett tydligt skriftligt uppdrag
- kunskaper som regleras av innehåll och avgränsningar i varje patientprocess
- ansvar för att en individuell skriftlig vårdplan upprättas (även om den kan upprättas av andra)
- ansvar för aktiva överlämningar till en ny kontaktsjuksköterska
- uppgiften att delta i multidisciplinära konferenser.

15.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på [sidan Min vårdplan cancer på cancercentrum.se](http://sidan%20Min%20v%C3%A5rdplan%20cancer%20p%C3%A5%20cancercentrum.se).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](http://det%20nationella%20v%C3%A5rdprogrammet%20f%C3%B6r%20cancerrehabilitering%20p%C3%A5%20cancercentrum.se). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

15.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska aktiva överlämningar tillämpas.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör ges möjlighet att vara delaktig i vilken information som överförs och bör därför informeras om att överlämning sker.

För denna patientgrupp är det extra viktigt att ha bra rutiner för aktiva överlämningar då patienten får minst en behandling i Stockholm och därefter flyttas över till hemregionen.

15.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Se det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, [Min vårdplan](#), ska cancerrehabilitering ingå. Vissa



rehabiliteringsbehov, exempelvis gällande tarmbesvär, urinvägsbesvär, påverkan på sexualitet, smärta och lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning eftersom hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, kurator, lymfterapeut, psykolog och sexolog. Även andra professioner som specialistsjuksköterska, stomiterapeut, uroterapeut och läkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

För råd vid cancerrehabilitering kan behandlande sjukhus vända sig till [Centrum för cancerrehabilitering](#) för rådgivning, om inte den möjligheten finns att tillgå i egen region.

15.4.3 Bedömningsinstrument

Instrument som rekommenderas är *Hälsoskattning* eller *Hantering av ångest* (tidigare *Distresstermometern*) som kan användas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov och planerade rehabiliteringsåtgärder.

[Bedömning av rehabiliteringsbehov – RCC:s webbplats.](#)

15.5 Omvårdnad

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör närstående närvara. Så tidigt som möjligt under utredningen bör även kontaktsköterskan närvara vid besked och information.

Avseende allmänna besvär vid eller av behandling hänvisar vi till [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

Specifika besvär och rekommendationer vid trofoblastsjukdomar tas upp nedan i detta kapitel.

15.5.1 Håravfall (alopeci)

En vanlig biverkan vid cytostatikabehandling är hårförlust (alopeci). Vid behandling med daktinomycin kan håret bli tunnare och delvis tappas. Kombinationsbehandling med EMA/CO ger totalt håravfall [234]. Vanligen inträffar detta efter den andra behandlingen men det kan också ske gradvis 2–3 veckor efter den första behandlingen. Håravfallet är temporärt och efter avslutad cytostatikabehandling växer håret ut igen. Kontaktsjuksköterskan bör förbereda patienten på hårförlusten och ge stöd eftersom hårförlusten kan upplevas som mycket traumatisk [235].

För mer information:

- [Nationella Regimbiblioteket](#)



15.5.2 Illamående vid cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Utför en individuell riskbedömning innan cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Illamående är en av de vanligaste biverkningarna vid cytostatikabehandling. Inför start av behandling ska patienten därför informeras om antiemetikabehandling. Kontaktsjuksköterskan eller den ansvariga sjuksköterskan bör göra en bedömning av risken för illamående i samband med behandlingen [236]. Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Informera patienten om att

- följa schemat med ordinerad antiemetika
- äta mindre måltider, men äta oftare
- dricka rikligt men mellan måltiderna
- kall och salt mat tolereras bättre än varm mat
- undvika starka dofter och starkt kryddad mat
- undvika favoritmat vid illamående för att den senare inte ska förknippas med illamåendet.

För mer information:

- [Cytostatikabehandling hos Cancerfonden](#)
- [Nationella Regimbiblioteket](#)
- [Stöddokument om antiemetika på cancercentrum.se](#)

15.5.3 Slemhinnebiverkningar av cytostatikabehandling med metotrexat, daktinomycin och EMA/CO

Rekommendationer

- Informera patienten och närstående om slemhinnebiverkningar som kan förekomma i mun, ögon och vaginalslemhinna.
- Bedöm och utvärdera slemhinnebiverkningarna.

Slemhinnor, såsom i näsa, mun, ögon och vaginalslemhinna, är särskilt känsliga för cytostatikabehandling. Sår och irritationer uppstår lätt där inte slemhinnorna hinner nybildas tillräckligt snabbt.

Svamp kan blossa upp och handläggs utifrån symtom, företrädesvis via peroral administrering när läkemedel är indicerade (antimykotika resp. antivirala medel).

15.5.3.1 Omvårdnadsåtgärder och egenvård

Munvård är det viktigaste för att förebygga, behandla och lindra besvär i munnen [238, 239].

Behandling av biverkningar i ögonslemhinnan kan behövas, exempelvis fuktgivande ögondroppar eller antibiotika. Vid behov remiss till ögonläkare.

I vaginalslemhinnan bör östrogenkräm, mjukgörande kräm eller olja användas mot torra slemhinnor.

För mer information:

- [Nationella Regimbiblioteket](#) samt sammanfattande översiktsartikel om handläggning av mukosit sekundärt till cancerbehandling [238].

15.5.4 Neuropatier

Rekommendationer

Vid behandling med cancerläkemedel som kan ge upphov till neuropati bör patienten informeras om risken för såväl neuropati som neuropatirelaterad smärta. Fysisk aktivitet under behandlingen bör rekommenderas (+). Utvecklas smärta bör lindrande läkemedelsbehandling prövas (+).



Neuropatier kan uppträda i form av stickningar, domningar och känselbortfall i fingrar, tår och fötter. Vanligtvis är symtomen övergående, men hos en del patienter kan symtomen bli kvarstående även efter avslutad behandling.

I dagsläget finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan medicinsk behandling med exempelvis duloxetin övervägas [240].

Råd till patienten:

- Undersök regelbundet dina händer och fötter om du har känselnedsättning.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar om du har balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Vid besvär, tala med din läkare eller kontaktsjuksköterska.
- Ta gärna hjälp av fysioterapeut eller arbetsterapeut.

[Smärtskattningsinstrument - Vårdhandboken](#)

Vid behandling med vissa typer av cytostatika såsom vinkristin finns risk för neuropatier akut och övergående, men även risk för kumulativ bestående neurotoxicitet. För mer information se [Nationella Regimbiblioteket](#).

15.5.5 Trötthet (fatigue)

Rekommendationer

- Patienter med cancer bör i varje kontakt med sjukvården bedömas på ett systematiskt sätt med avseende på fatigue.
- Fysisk aktivitet är den intervention som har visat effekt vid cancerrelaterad fatigue (++). Den ska ske regelbundet och om möjligt utökas successivt samt ske utifrån individens förmåga.
- Det saknas för närvarande tillräcklig evidens för att rekommendera centralstimulerande läkemedel som symtomlindring (-).

Fatigue är den trötthet som patienten kan drabbas av i samband med cancersjukdom och behandling. Det är en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning som inte står i proportion till nyligen utförd aktivitet. Fatigue kan inverka negativt på patientens livskvalitet [241].

15.5.5.1 Egenvård

- Försök planera aktiviteter till den tid på dagen när du har som mest energi.
- Prioritera lustfyllda saker som ger energi. Spara energi till det du vill göra.
- Var fysiskt aktiv efter förmåga, hellre kortare pass men dagligen.
- Om du behöver vila, försök vila flera korta stunder i stället för en lång.
- Ta hjälp av andra (eventuellt råd från fysioterapeut och arbetsterapeut).

15.5.6 Kognitiv påverkan

Rekommendationer

- Informera patienten och närstående om att kognitiv påverkan kan vara en biverkning av sjukdom och behandling.

Studier har visat att 75 % av de patienter som behandlats med kombinationscytostatika upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen [242]. För 35 % kvarstod denna biverkning i månader eller år efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna i samband med cytostatikabehandling är ofta subtila och förekommer inom olika områden av kognitionen såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta ny information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera



- mindre uthållighet
- svårare att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Den ökade frisättningen av cytokiner har en neurotoxisk effekt och förmodas vara en av de faktorer som leder till kognitiv påverkan [243]. Även sänkta nivåer av östrogen påverkar kognitionen. Riskfaktorer för att utveckla kognitiva problem tros vara en genetiskt sämre förmåga att skydda cellerna mot giftiga ämnen och sämre förmåga att reparera DNA-skador.

Det har tidigare antagits att de flesta cytostatika inte passerar blod-hjärnbarriären. Senare studier med PET har dock visat att detekterbara halter av exempelvis cisplatin och paklitaxel fanns i hjärnan efter intravenös administrering.

Det finns ingen evidens för åtgärder som kan minska den kognitiva påverkan av cytostatika. Men rekommendationen är att patienten och de närstående informeras om att kognitiv påverkan kan vara en biverkning av cytostatika men att den oftast är reversibel.

15.5.6.1 Egenvård

Råd till patienten:

- Anteckna, skriv lappar, bocka av utförda uppgifter.
- Återberätta det som sägs för att kontrollera att du uppfattat rätt.
- Be att andra upprepar informationen flera gånger.
- Stimulera tankeverksamheten genom till exempel korsord och sudoku.
- Var fysiskt aktiv.

15.5.7 Nutrition

Rekommendationer

- Screena alla patienter i samband med in- och utskrivning på vårdavdelning, vid telefonuppföljning och i samband med mottagningsbesök för att bedöma risken för undernäring.
- Kontrollera om patienten har
 - ofrivillig viktförlust
 - undervikt, dvs. BMI < 20 för vuxna patienter upp till 70 år, < 22 för patienter äldre än 70 år
 - ätsvårigheter som aptitlöshet, sväljnings- och tuggproblem, illamående.
- Om patienten har något av ovanstående finns risk för undernäring och en åtgärdsplan ska upprättas.
- Patienter med nutritionsproblem bör träffa en dietist.

Patienter med malign trofoblastsjukdom kan drabbas av nutritionsproblem som nedsatt aptit, smakförändringar, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom och behandling. Detta leder till minskat matintag och viktförlust. Bakomliggande orsaker till näringsproblem kan även vara nedsatt allmäntillstånd, psykiska faktorer och behandlingsupplägg. Även status på munhälsan kan påverka ätandet. Vissa cytostatika kan påverka slemhinnorna i munnen och vissa läkemedel kan orsaka muntorrhet. Orsaken måste utredas och behandlas. För att förebygga och förhindra undernäring är det viktigt att identifiera riskpatienter och sätta in åtgärder. Viktförlust över 10 % för vuxna eller över 5 % för äldre (över 65 år) under de senaste 6 månaderna ska alltid påkalla uppmärksamhet vad beträffar näringstillståndet.

[Nutrition – Utredning i Vårdhandboken](#)

["Dietister inom onkologi" \(DIO\) har en webbplats](#) med bra råd och information till personal, patienter och närstående.

15.5.8 Uppföljning efter kirurgi

I de fall hysterektomi rekommenderas bör kontaktsjuksköterskan följa upp patienten ett par dagar efter att patienten har kommit hem. Uppföljningen bör innefatta tarmfunktion, blåsfunktion, flytningar, blödningar, illamående, smärta, sårets utseende och läkning samt psykosocial hälsa och fysisk aktivitet.



15.5.9 Sexualitet och fertilitet

Sammanfattning och rekommendationer

- Riskfaktorer för sexuell dysfunktion efter behandling är inducerad prematur menopaus och sexuell dysfunktion sedan tidigare.
- Alla kontaktsjuksköterskor och behandlande läkare ska kunna samtala och undervisa enligt PLISSIT-modellens två första nivåer. Vid behov erbjuds kontakt med klinisk sexolog för samtal kring hur sexualiteten påverkas av sjukdomen såväl under som efter behandlingarna [244] [245].
- Östrogen för lokal och systemisk behandling kan förskrivas vid trofoblastsjukdom.
- Glidmedel och lokal östrogenbehandling kan lindra vid torrhet och smärta i vagina.

[Vägledning till bäckenrehabilitering](#)

[Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)

Behandlingarna vid trofoblasttumörer är ofta förenliga med bibehållen fertilitet, men vid hysterektomi samt vid högdosbehandling som ges i några få fall förloras fertiliteten [212].

Det är vanligt att patienter med trofoblastsjukdom drabbas av stor oro för framtida graviditeter. Det är även en stor påfrestning för de patienter som rekommenderas att vänta med ny graviditet upp till ett år efter avslutad behandling. En systematisk översiktsartikel påvisar att det fanns graviditetsrelaterad oro och stress. De patienter som hade barn sedan tidigare kunde hantera situationen lättare än de som inte hade barn [246, 247].

Bevarad sexuell funktion är en viktig del av livskvaliteten efter cancerbehandlingen [248, 249]. Försämrade sexuell funktion är associerad med sämre livskvalitet hos canceröverlevare [250]. Det finns få studier som utvärderat sexuell funktion efter behandling för GTD. En tvärsnittsstudie omfattande 176 australiensiska kvinnor med diagnostiserad GTD visade att kvinnornas sexuella hälsa påverkades oavsett om de fått cytostatika eller inte, och att det är viktigt att sjukvården uppmärksammar detta och vid behov kopplar in andra stödfunktioner [247].

I en kvalitativ semistrukturerad intervjustudie av kvinnor med trofoblasttumörer som både genomgått högdos cytostatikabehandling, stamcellstransplantation och kirurgiska ingrepp fann man att en del kvinnor

hade minskad självkänsla relaterat till en förändrad kroppsuppfattning. Kvinnorna beskrev att de skämdes för sina ärr och att de hade ökat i vikt. En del av kvinnorna hade också en minskad sexuell lust [251].

Ytterligare orsak till nedsatt sexuell funktion efter behandling kan vara prematur menopaus.

15.5.9.1 Samtal om sexualitet

Det är viktigt att se kvinnan i sitt sociala sammanhang för att förstå vilka råd och vilken information hon kan bli hjälpt av. Samtalet kring sexualitet behöver inte vara svårt om man är van att ställa dessa frågor. Att tidigt i behandlingen visa en öppenhet kring frågor om sexuell funktion gör det lättare för patienten att vid senare dysfunktioner våga ta upp frågan [252]. En speciell modell för olika nivåer av intervention som kan hjälpa vid sexuella problem har utarbetats av läkaren och sexologen Annon [244]. Denna modell kallad PLISSIT ska kunna användas av olika professioner utifrån kompetens och ge utrymme för en rad olika behandlingsalternativ.

PLISSIT-modellen omfattar följande:

- Permission – tillåtande attityd.
- Limited Information – begränsad information.
- Specific Suggestions – inriktade råd.
- Intensive Therapy – inriktad medicinsk, kirurgisk eller annan behandling (sexologisk, parrelation etc.). Utförs av personer med adekvat kompetens.

15.5.10 Psykosocialt omhändertagande, rehabilitering

Vid GTD är fertiliteten ofta primärt fokus, därför behöver vårdgivare hitta ett sätt att fånga patienters rädslor och oro för framtida fertilitet [251]. Det finns få studier som adresserar psykosociala symtom hos patienter med GTD, liksom hur dessa ska omhändertas. Ängslan och oron över sjukdomen och risken för återfall är stor, men kvinnorna oroar sig också över risken att inte kunna få barn. Dessa känslor blandas med sorg, hopplöshet och nedstämdhet eller depression. Många känner sig ensamma och isolerade eftersom sjukdomen är ovanlig och kunskapen ofta bristfällig, både i allmänhet och bland vårdpersonal. Man beskriver tillståndet som en chock, när en tid av glädjefylld förväntan går över i en sorg över ett förlorat barn och en behandlingskrävande sjukdom. Hela processen upplevs traumatisk. Man beskriver också oro och rädsla för att bli gravid igen, samtidigt som man är stressad över att behöva vänta flera månader upp till ett år på ett nytt



graviditetsförsök [253-255]. Flam et al. har visat att psykiska symtom är mycket vanligt förekommande [256]. Wentzel et al. har även studerat de psykosociala effekterna på partnern. Partnern hade även skuldkänslor över att vara en del av orsaken till kvinnans sjukdom [255]. Det är alltså viktigt att beakta hela familjesituationen. Viktigt att erbjuda kontakt med kurator.

Utöver ovan beskrivna faktorer, kan ovissheten om behandlingens längden öka kvinnans stress. Tillfällena för provtagning samt resultatet av hCG-analyserna får ofta stort fokus för kvinnan, eftersom dessa är en markör för behandlingsresultat och ibland behandlingsbyte [257].

Många vill gärna få hjälp av stödgrupper i samhället för att få tillgång till information och få en större förståelse för molaggraviditet. Andra föredrar individuella samtal eftersom man tycker att förtroligheten är viktigast. För några innebär stödgrupper enbart ytterligare negativa känslor, särskilt när man talar med kvinnor som det gått bra för. Kvinnor som tidigare har barn eller blir gravida efter en molaggraviditet, återhämtar sig snabbare [247]. Eftersom målgruppen är liten, jämfört med andra diagnoser, har vårdpersonal på vissa kliniker hjälpt kvinnor att komma i kontakt med varandra och ge tips om nätverk via sociala medier och webbsidor. Exempel på en webbsida är [Charing Cross Gestational Trophoblast Disease Service](#).

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

[Vägledning till bäckenrehabilitering](#)

[Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)

16.1 Nationella riktlinjer

[Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder](#)

(Svenska Läkaresällskapets webbplats) är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

16.2 Rökning

Om patienten är rökare bör vårdpersonal informera om rökningens negativa konsekvenser och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [258-265].

Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 eller besöka webbplatsen slutarokalinjen.org.

16.3 Komplementär och integrativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [266, 267].

16.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [258, 268].



Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 eller besöka webbplatsen alkohollinjen.se.

16.5 Fysisk aktivitet

För att lindra symtom och biverkningar bör personer rekommenderas fysisk aktivitet, se vidare i ”Fysisk aktivitet vid cancer” i [FYSS 2017](#).

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag (++++) för att fysisk aktivitet och träning minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet. Detta gäller såväl aerob som muskelstärkande träning [[269-271](#)].

Personer med cancersjukdom bör även rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet för att bibehålla eller öka muskelstyrka, både under och efter behandling (+++).

Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet bör tillämpas för patienter under eller efter kurativt syftande behandling mot cancer, se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid cancer” i [FYSS 2017](#).

Se vidare avsnitt Fysisk aktivitet och träning i [Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering](#).

16.6 Matvanor

De kostråd som gäller hela befolkningen, se [Kostråd \(livsmedelsverket.se\)](#), är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem eller risk för undernäring. Se [avsnitt 15.5.7 Nutrition](#).

KAPITEL 17

Uppföljning av GTD

17.1 Uppföljning av mola

Rekommendationer

- Partiell mola följs med S-hCG varannan vecka t.o.m. två normala värden.
- Komplet mola följs med S-hCG varannan vecka t.o.m. två normala värden och därefter en gång per månad i ytterligare 6 månader.
- Vid platå eller stigande S-hCG tas prov en gång per vecka och patienten utreds för GTN.

Kvinnor som behandlats för mola löper risk att utveckla GTN och ska därför följas med S-hCG. Risken för GTN efter komplett mola är ca 15 % och efter partiell mola ca 1 % [12].

När diagnosen komplett eller partiell mola ställts av hemsjukhusets patolog, remitterar hemortsgynekologen patienten till NHV-centrum (NHVc) där preparatet eftergranskas. Det finns en för ändamålet speciellt framtagen remiss på [webbsidan för NHV trofoblastsjukdomar](#).

Vid eftergranskning av referenspatolog kan diagnosen preciseras med tilläggsanalyser. Det är önskvärt att hemortspatologen själv initierar denna kontakt.

Då diagnosen bekräftats ska S-hCG fortsatt kontrolleras varannan vecka. Förnyad gynekologisk undersökning och vaginalt ultraljud bör utföras 4 veckor efter utförd exeres. Detta görs vid hemortssjukhuset.

Patienten följs avseende hCG med prover som analyseras vid ordinarie hemortssjukhus. Blodprov skickas även parallellt till NHVc (på särskild remiss som patienten får efter registrering på NHVc). Patientansvarig läkare på hemorten ansvarar för och är den som handlägger och har direkt kontakt med patienten. NHVc finns som stödfunktion i monitoreringen av hCG-nivåerna. På detta sätt säkerställs bättre att man i rätt tid agerar vid misstänkt malign utveckling, vilket för patienten innebär en prognostisk fördel.



Vid platå eller stigande värden följs hCG tätare innebärande provtagning varje vecka.

Optimal duration av hCG-monitorering efter normalisering syftar till att minimera risken att missa återfall, men bör heller inte i onödan fördröja möjligheten för patienten att på nytt bli gravid om hon vill. Monitoreringen i sig kan också för en del skapa oro.

Studier har visat att man efter två normaliserade hCG-värden kan avsluta kontrollen av en tillförlitligt diagnostiserad partiell mola. Gällande komplett mola fortsätter man att följa hCG en gång per månad i ytterligare 6 månader [[130](#), [272](#)]. Uppföljningen sker på hemortssjukhuset parallellt med NHVc.

Patienterna rekommenderas att undvika ny graviditet innan uppföljningen har avslutats, eftersom det försvårar fortsatt monitorering av sjukdomen med hCG. En ny graviditet under kontrollperioden är dock inte skäl för avbrytande, men ett tidigt ultraljud bör göras för att verifiera normal graviditet.

Effektiv antikonception bör initieras så snart som möjligt efter utrymning eftersom ovulatoriska cykler kan återkomma snabbt. Kompletterande barriärmetod kan behövas om behandling initieras senare än 5 dagar efter utrymning. Akutpreventivmedel PCA (postkoital antikonception) med levonorgestrel eller ulipristalacetat kan användas. Efter utrymning av en molagraviditet kan man använda såväl kombinerad hormonell metod som gestagen metod direkt. Spiral bör man i regel avvakta med tills hCG-nivåerna normaliserats ([FSRH Guideline Contraception After Pregnancy](#)). Hormonell antikonception är inte associerat med postmolär GTN och inte heller med fördröjd normalisering av hCG, varför denna metod kan användas oavsett hCG-nivå. [[171](#), [172](#), [273](#)]

17.1.1 Ny graviditet efter mola

Kvinnor med genomgången mola bör vid varje graviditet göra ett tidigt ultraljud för att utesluta upprepad mola. De kan därefter följas enligt sedvanligt mödrahälsovårdsprogram. Inga fler hCG-kontroller behöver göras vare sig under eller efter avslutad graviditet [[58](#)].

17.2 Uppföljning av GTN

Rekommendationer

- Efter postmolär GTN mäts S-hCG varannan vecka upp till 6 månader, därefter varje månad upp till 1 år. År 2–3 tas hCG var tredje månad och år 4–5 halvårsvis.
- Vid känd metastasering bör en utvärderande radiologisk undersökning utföras efter avslutad behandling.
- Vid PSTT och ETT har radiologisk uppföljning en större roll, men intervall och kontrollperiod diskuteras på MDK.

Uppföljningen efter genomgången GTN har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall och att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

17.2.1 Postmolär GTN och koriokarcinom

Den sjukdomsspecifika överlevnaden efter GTN är generellt mycket god. Man räknar med att 100 % i lågriskgruppen och över 90 % av patienter i högriskgruppen blir friska efter behandling.

Risken för återfall efter avslutad behandling av GTN är 3,5 % i lågriskgruppen och ca 8 % i högriskgruppen. 73 % av återfallen i lågriskgruppen och 86 % av återfallen i högriskgruppen inträffar inom de 12 första månaderna. 98 % av återfallen sker inom de första 5 åren [220]. Uppföljningsprogrammet är utformat utifrån dessa data.

S-hCG mäts varannan vecka upp till 6 månader efter avslutad behandling och därefter varje månad upp till 1 år. Därefter tas prov var tredje månad upp till 3 år och därefter var sjätte månad upp till 5 år. Uppföljningen sker på hemortssjukhus eller regional klinik parallellt med NHVc.

Tid från behandlingsavslut	hCG
0–6 månader	Varannan vecka
6–12 månader	Månadsvis
År 2–3	Var 3:e månad
År 4–5	Var 6:e månad



Det kan ta upp till 2 år innan radiologiska fynd normaliseras, varför det vid känd metastasering kan vara värdefullt att göra en radiologisk kontroll efter avslutad behandling för att få aktuell status. Kvarvarande radiologiska fynd i lungorna har inte visat sig vara en negativ prognostisk faktor vid normalt S-hCG-värde och behöver därför inte följas upp [274, 275]. Kvarvarande radiologiska fynd och metastaser i övriga organ föranleder individuell handläggning och multidisciplinär diskussion.

17.2.2 PSTT och ETT

PSTT och ETT beter sig biologiskt annorlunda än de mer vanliga maligna formerna invasiv mola och koriokarcinom. S-hCG är inte en lika tillförlitlig markör för sjukdomsaktivitet, varför uppföljning efter dessa tillstånd särskiljer sig. Radiologisk uppföljning har en större plats [77, 176].

Individuell handläggning beroende på stadium tillämpas. I regel görs en MR var sjätte månad vid spridd sjukdom och dåliga prognostiska faktorer. Dessa fall ska alltid diskuteras på MDK.

17.2.3 Ny graviditet efter GTN

En ny graviditet efter GTN kan rekommenderas tidigast 12 månader efter avslutad behandling om man under denna tid haft stabilt negativa hCG-värden. Graviditet inom 6 månader innebär ökad risk för missfall, men därefter finns inga ökade risker för negativt graviditetsutfall eller återfall. En ny graviditet under kontrollperioden är inget skäl för avbrytande, men omöjliggör fortsatt monitorering av sjukdomen med hCG.

Varje följande graviditet efter GTN ska kontrolleras med ultraljud i tidig graviditet, och S-hCG eller U-hCG med känslig metod (25 IU/L) ska analyseras 6 veckor efter partus eller 3–4 veckor efter missfall. Vecka 3 efter partus har 99 % av patienterna normaliserat S-hCG [276].

Kartläggning av patientens rehabiliteringsbehov efter avslutad cancerbehandling är av betydelse. Många patienter hamnar i ett vakuum efter att behandlingarna är avslutade. Oro för återfall, fertilitet, psykosociala effekter som uppkommer vid provtagning, återbesök eller symtom som kan tyda på återfall. Dessutom är det en mycket ovanlig cancerform som gör att patienten ofta får bristfällig information initialt och ingen i omgivningen har någon erfarenhet av det man varit med om [251]. En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras [enligt det nationella vårdprogrammet för](#)

[cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.



KAPITEL 18

Fertilitet och graviditetsutfall efter GTD

Kvinnor som drabbas av GTD är oftast unga och i familjebildande ålder, varför frågan om framtida möjligheter att skaffa barn är central. Ett flertal studier har visat att sjukdomen har en stor påverkan på kvinnors psykosociala välbefinnande. För de allra flesta är framtida fertilitet central, men vanligt förekommande är även oro över återfall, oro och ångest kopplat till uppföljningsperioden med upprepad provtagning, relationsproblem och sexuella problem. De kvinnor som har barn sedan tidigare mår generellt bättre [[253](#), [257](#), [277](#)]. Förutom psykosocialt omhändertagande är således tillförlitliga data på framtida fertilitet och graviditetsutfall efter olika former av GTD viktiga för att kunna bemöta kvinnors oro på ett adekvat sätt.

18.1 Mola hydatidosa

Ett flertal studier som undersökt graviditetsutfall efter en genomgången mola har samstämmigt funnit att tillståndet, förutom en viss riskökning för en ny molagraviditet (se [avsnitt 5.2 Riskfaktorer](#)), inte medför några ökade risker varken för påverkan på fertiliteten eller komplikationer vid efterföljande graviditeter [[20](#), [44-46](#)].

18.2 Lågrisk GTN

Kvinnor med lågrisk GTN får oftast endast singelbehandling med metotrexat och ibland med daktinomycin. Studier som har undersökt påverkan på ovarialfunktionen efter dessa läkemedel har inte kunnat påvisa någon ökad risk för ovariell svikt eller tidig menopaus, utan i princip alla undersökta patienter har återfått regelbunden menstruation efter behandling [[278-280](#)]. Framtida graviditetsutfall gällande både maternella och fetala komplikationer har också studerats, och skiljer sig inte heller från normalbefolkningen [[212](#), [281-283](#)]. Singelbehandling för lågrisk GTN har således inte visat sig ha någon påverkan varken på efterföljande fertilitet eller graviditetsutfall.

18.3 Högrisk GTN

Kvinnor med högrisk GTN behandlas med ett flertal olika sorter cytostatika i kombinationer, varav den vanligaste är EMA/CO. Studier på de läkemedel som ingår i EMA/CO har kunnat påvisa en ökad risk för ovariell svikt med efterföljande amenorré hos kvinnor > 40 år vid långvarig behandling med cyklofosfamid, medan de övriga ingående läkemedlen har låg risk för påverkan på gonadfunktionen [284]. Studier på fertilitet efter de vanligaste kombinationsbehandlingarna för högrisk GTN har påvisat en risk för sekundär amenorré på 4–5 % företrädesvis hos kvinnor > 40 år och tidigarelagd menopaus med 3 år [43]. Man har också kunnat påvisa en ökad risk för spontanaborter hos de kvinnor som blir gravida inom de första 6 månaderna efter avslutad behandling, men för övrigt har man inte sett några säkra skillnader i graviditetsutfall jämfört med normalbefolkningen. Vissa studier har rapporterat en liten ökad risk för fosterdöd, men denna är inkonsekvent och har inte kunnat vare sig genomgående verifieras av andra studier eller kopplas till någon ökad risk för missbildningar, som tecken på påverkan på oocytnivå. Eftersom de flesta graviditeter uppkommer hos kvinnor yngre än 40 år så uppskattar man sammanfattningsvis att det inte föreligger någon signifikant skillnad i fertilitet och graviditetsutfall mellan kvinnor som fått kombinationsbehandling för högrisk GTN och normalbefolkningen, om efterföljande graviditet sker senare än 6 månader efter avslutad behandling [212, 285-287].

18.4 Ultrahögrisk GTN

Vissa kvinnor med ultrahögrisk GTN utvecklar svikt på sedvanliga kombinationsregimer eller får återfall efter avslutad behandling och är därför i behov av andra behandlingsstrategier. Högdosbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation används i sällsynta fall [230]. Efter högdosbehandling är sekundär ovariell svikt mycket vanlig, och det har inte beskrivits någon graviditet efter högdosbehandling för GTN [212].

Immunterapi, som idag inte har en formellt godkänd indikation och hälsoekonomisk prövning, har på senare år alltmer använts som ett alternativ till högdosbehandling vid behandlingsrefraktär eller återkommande GTN, med lovande resultat [231]. Man har dock haft vissa farhågor gällande möjligheter till ny graviditet, men 2020 publicerade Bolze et al. en rapport om en fullgången graviditet och okomplicerad förlossning av ett friskt barn i gestationsålder 39 veckor och 22 månader efter avslut av PD-L1-hämmaren avelumab för GTN [288].



18.5 PSTT och ETT

Den rekommenderade behandlingen vid PSTT och ETT är kirurgi vid sjukdom begränsad till uterus och en kombination av kirurgi och cytostatika vid spridd sjukdom. Hysterektomi är inte förenligt med bibehållen fertilitet. I litteraturen finns ett antal mycket små fallstudier eller fallbeskrivningar om fertilitetsbevarande behandling vid PSTT och ETT, innefattande endast cytostatika och fertilitetsbevarande uterusparande ingrepp. Det förefaller dock som om man i vissa fall behövt komplettera partiella uterusresektioner med totala hysterektomier eftersom tumören har en tendens att sprida sig mikroskopiskt längs muskelfibrer, och man därför haft svårt att få fria resektionsmarginaler. Materialet totalt är för litet för att kunna dra några generella slutsatser om möjligheter till fertilitetsbevarande behandling. Fertilitetsbevarande behandling vid PSTT och ETT bör därför erbjudas utvalda patienter efter noggrann information och övervägande [[209](#), [212](#)].

KAPITEL 19

Underlag för nivåstrukturering

Eftersom de gestationella trofoblastsjukdomarna är sällsynta, kommer varje gynekolog, gynonkolog och patolog endast att se ett fåtal fall under sin aktiva tid. Detta gör att det är svårt att få någon erfarenhet av handläggningen av dessa sjukdomar. Internationellt finns god erfarenhet av centralisering av denna tumörsjukdom till ett fåtal centrum, där exempelvis Storbritannien efter centralisering av registrering och monitorering till tre centrum och behandling till två centrum sedan 1970-talet, gjort att man fått en mycket stor erfarenhet och är världsledande vad gäller handläggningen av patienter med GTD. I Nederländerna bildades en arbetsgrupp för GTD 1971, som upprätthåller ett register och har en rådgivande funktion. Deltagande i registret och utnyttjande av rådgivningen är frivillig, och handläggningen och behandlingen av patienterna sker vid respektive sjukhus. Man strävar efter att centralisera behandlingen till några universitetssjukhus. Grundat på de mycket goda erfarenheterna av centralisering av vården av trofoblastsjukdomar i Storbritannien och Nederländerna föreslog vårdprogramsgruppen i det tidigare nationella vårdprogrammet för gestationell trofoblastsjukdom 2016 en modell för nivåstrukturering av vården av GTD i Sverige. Förslaget innefattade bildandet av en nationell referensgrupp med deltagare representerande de gynonkologiska enheterna vid universitetssjukhusen och representanter för patologi, bild- och funktionsmedicin och laboratoriemedicin. Förslaget innefattade också upprättande av ett kvalitetsregister, standardisering av hCG-analyser samt centralisering av ultrahögriskpatienter till en enhet i landet.

Den 1 juli 2018 inträdde den nya lagen för nationell högspecialiserad vård. I sin egenskap av mycket ovanlig sjukdom valdes gestationell trofoblastsjukdom ut som ett pilotområde för nationell nivåstrukturering redan 2018.

Sakkunniggruppen för nivåstrukturering av GTD rekommenderade följande organisation för nivåstrukturering:

- Alla fall av GTD ska anmälas till ett nationellt centrum (NHVc) som ska hålla ett nationellt kvalitetsregister. I samband med registreringen anmäls vävnadspreparaten för eftergranskning av referenspatolog vid NHVc, och



kvinnan får ett informationspaket, inklusive sjukdomsspecifik information, information om register och biobank och remisser för vidare hCG-analyser. Uppföljande laboratorieanalyser ska tas på hemorten, men analyseras vid ett centralt laboratorium, som är kopplat till NHVc för GTD. NHVc ska sköta all monitorering och tolkning av hCG-värdena, och återkoppla till patientens hemortssjukhus. Kvinnor med GTD sköts lokalt på hemorten tills det finns säkra tecken på malign utveckling då hon remitteras till NHVc.

- Alla kvinnor som utvecklat GTN ska registreras, utredas, riskbedömas och inleda behandling på NHVc. Lågriskfallen kan, efter överenskommelse, fortsätta behandling på hemorten eller regional onkologklinik vid okomplicerat förlopp. Högriskfallen kan vid okomplicerat förlopp få delar av behandlingen på hemorten eller regionsjukhus. Ultrahögriskfallen ska vara helt centraliserade till NHVc.
- Ansvarsfördelningen mellan NHVc och hemortskliniken är uppdelad så att NHVc är ansvarigt för monitorering och kontakt med inremitterande kliniker på hemorten vid behov, och klinikern på hemorten är ansvarig för patienten när hon inte befinner sig på NHVc för behandling.

Efter sakkunniggruppsutlåtande och remissrundor fattade Socialstyrelsen våren 2020 beslut om att nivåstrukturera vården av kvinnor med gestationell trofoblastsjukdom till ett centrum i Sverige, och den första juli 2020 fick Region Stockholm och Karolinska Universitetssjukhuset uppdraget att bedriva nationell högspecialiserad vård av kvinnor med gestationell trofoblastsjukdom. Uppdraget innebär diagnostik och monitorering av alla kvinnor med någon form av trofoblastsjukdom, och behandling, helt eller delvis, av kvinnor med malign trofoblastsjukdom. I uppdraget ingår också forskning och utbildning inom området, liksom årlig rapportering av kvalitetsindikatorer till Socialstyrelsen.

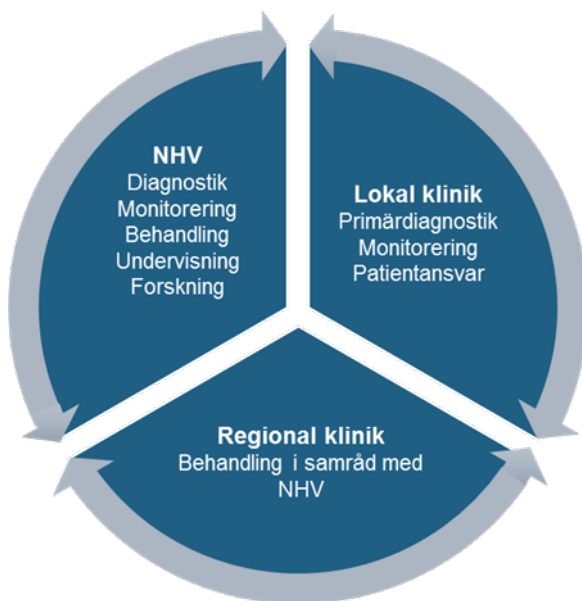
Mer specifikt innebär beslutet om nationell högspecialiserad vård av trofoblastsjukdom följande:

- All vävnadsdiagnostik ska ske på Karolinska Universitetssjukhuset. Vid misstanke om en molagraviditet eller annan trofoblasttumör ska vävnadspreparat skickas för eftergranskning till patologavdelningen på Karolinska.
- Alla kvinnor med GTD registreras i kommande kvalitetsregister.
- All monitorering av kvinnor med trofoblastsjukdom ska ske på Karolinska Universitetssjukhuset. Vid säkerställd molagraviditet eller annan trofoblasttumör ska alltid ett extra blodprov tas vid hCG-kontroller och

skickas till Karolinska Universitetslaboratoriet för analys. NHV-koordinator och/eller ansvarig läkare inom NHV bevakar provsvaren parallellt med ansvarig läkare på hemorten och signalerar vid avvikelser som medför tätare provtagning eller utredning för misstänkt malign omvandling.

- Alla kvinnor med malign trofoblastsjukdom omhändertas och inleder behandling på Karolinska Universitetssjukhuset. Beroende på tumörens omfattning sker fortsatt behandling därefter antingen helt eller delvis på universitetssjukhuset i hemregionen eller fortsatt på Karolinska Universitetssjukhuset.
- NHV-centrum på Karolinska Universitetssjukhuset har ett ansvar för utbildning inom området gestationell trofoblastsjukdom.
- Karolinska Universitetssjukhuset har ett ansvar att bedriva forskning inom området gestationell trofoblastsjukdom.

Figur 10. Illustration över samarbete mellan lokal och regional klink samt NHVc.B.





KAPITEL 20

Kvalitetsregister

Alla fall av GTD, både premaligna och maligna, registreras i Cancerregistret, av både kliniker och patolog. Svenska studier har dock kunnat visa att det föreligger en underrapportering av både molagraviditeter och postmolära fall av GTN till Cancerregistret [[19](#), [21](#), [22](#)]. En anledning kan vara att man inte uppfattar molagraviditeter som premaligna tillstånd och att man inte återrappporterar de fall av mola hydatidosa som verkligen malignifierar.

Det har länge funnits ett behov av ett nationellt kvalitetsregister för GTD på samma sätt som för övriga gynekologiska cancerformer, och frågan har drivits av den nationella referensgruppen för GTD. Tyvärr har det saknats ekonomiska resurser för att lägga till ett nytt delregister inom det existerande svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer. I samband med den nya nationella nivåstruktureringen av GTD till Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, har ansvariga sökt och fått anslag från RCC Stockholm Gotland för att kunna starta upp ett kvalitetsregister. Ett kommande nationellt kvalitetsregister för GTD beräknas kunna starta inom det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer under 2023.

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De kvalitetsindikatorer och målnivåer för NHVc som framtagits av Socialstyrelsen och som ska återrapporteras årligen innefattar:

- Bakgrundsmått
 - Antal patienter inom viss vård vid trofoblastsjukdomar
 - Vårdtid vid viss vård vid trofoblastsjukdomar
- Tillgänglighet
 - Svarstid patologi
Rekommendation 14 dagar från remiss till svar
 - Tid till behandling av trofoblastsjukdom
Rekommendation 7 dagar i låg- och högriskgrupperna, 24 timmar i ultrahögriskgruppen
- Medicinska resultat
 - 2-årsöverlevnad efter behandling av trofoblastsjukdom
 - Fatal komplikation efter behandling av trofoblastsjukdom
- Utvecklingsindikator
 - Hälsorelaterad livskvalitet – patientrapporterat
- Överrapportering
 - Överrapportering med individuell vårdplan

**Tabell 15. Indikatorer för viss vård vid trofoblastsjukdomar**

Indikator ID	Namn	Typ/område
B1	Patienter inom viss vård vid trofoblastsjukdomar	Bakgrundsmått
B2	Vårdtid vid viss vård vid trofoblastsjukdomar	Bakgrundsmått
T1	Svarstid patologi	Tillgänglighet
T2	Tid till behandling av trofoblastsjukdom	Tillgänglighet
R1	2-årsöverlevnad efter behandling av trofoblastsjukdom	Medicinska resultat

Vårdprogramsgruppen rekommenderar ytterligare kvalitetsmått i form av:

- Täckningsgrad i nationellt kvalitetsregister
- Andel patienter med GTN bedömda vid multidisciplinära konferenser
- Andel patienter med GTN inkluderade i studie eller klinisk prövning
- Tillgång till namngiven kontaktsjuksköterska
- Andel patienter som fått hälsokattning med rehabiliteringsplan efter avslutad behandling
- Andel vävnadspreparat som inte eftergranskas vid NHVc
- Andel diagnoser som ändras vid eftergranskning vid NHVc
- Andel hCG-prover jämfört med kliniska remisser som inte kommer in till NHVc

KAPITEL 22

Referenser

1. Dykewicz CA, Centers for Disease C, Prevention, Infectious Diseases Society of A, American Society of B, Marrow T. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-44.
2. WHO. Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th ed. IARC; 2020).2020.
3. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(5 Pt 1):978-87.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-94.
5. Tarney CM, Tian C, Craig ER, Crothers BA, Chan JK, Gist GD, et al. Relative Effects of Age, Race, and Stage on Mortality in Gestational Choriocarcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(2):338-45.
6. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(12):1485-502.
7. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(11):1393-403.
8. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2001;11(1):73-7.
9. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med*. 2004;49(6):423-32.
10. 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.
11. Flam F, Rutqvist LE. Under-registration of gestational trophoblastic disease in the Swedish Cancer Registry. *European journal of epidemiology*. 1992;8(5):683-6.
12. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.

13. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670-8.
14. Aziz MF, Kampono N, Moegni EM, Sjamsuddin S, Barnas B, Samil RS. Epidemiology of gestational trophoblastic neoplasm at the Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Adv Exp Med Biol.* 1984;176:165-75.
15. Cagayan MS. Hydatidiform mole and its complications: review of patient profiles and management at the university of the Philippines-Philippine General Hospital. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):235-40.
16. Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(1):7-10.
17. Short MK, Clouthier DE, Schaefer IM, Hammer RE, Magnuson MA, Beale EG. Tissue-specific, developmental, hormonal, and dietary regulation of rat phosphoenolpyruvate carboxykinase-human growth hormone fusion genes in transgenic mice. *Mol Cell Biol.* 1992;12(3):1007-20.
18. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. *PeerJ.* 2019;7:e6490.
19. Flam F, Lundstrom-Lindstedt V, Rutqvist LE. Incidence of gestational trophoblastic disease in Stockholm County, 1975-1988. *European journal of epidemiology.* 1992;8(2):173-7.
20. Joneborg U, Eloranta S, Johansson AL, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014;211(6):681 e1-7.
21. Salehi S, Eloranta S, Johansson AL, Bergstrom M, Lambe M. Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973-2004. *Acta oncologica.* 2011;50(3):367-72.
22. Joneborg U, Folkvaljon Y, Papadogiannakis N, Lambe M, Marions L. Temporal trends in incidence and outcome of hydatidiform mole: a retrospective cohort study. *Acta oncologica.* 2018;57(8):1094-9.
23. 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. *Gynecologic oncology.* 2016;140(1):70-5.
24. Savage P, Winter M, Parker V, Harding V, Sita-Lumsden A, Fisher RA, et al. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(9):1102-7.
25. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Han KT, Chung JK, et al. Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 1998;60 Suppl 1:S33-s8.

26. Kanazawa K. Trophoblastic disease: 'Twenty years' experience at Niigata University. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1998;60 Suppl 1:S97-s103.
27. Cortés-Charry R, Figueira LM, García-Barriola V, de Gómez M, Vivas Z, Salazar A. Gestational trophoblastic neoplasia: clinical trends in 8 years at Hospital Universitario de Caracas. *J Reprod Med*. 2006;51(11):888-91.
28. Mayun AA, Rafindadi AH, Shehu MS. Choriocarcinoma in northwestern Nigeria: a histopathological review. *Niger Postgrad Med J*. 2012;19(4):215-8.
29. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;143 Suppl 2:79-85.
30. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2021;74:29-41.
31. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;131(6):665-71.
32. Szulman AE, Surti U. Complete and partial hydatidiform moles: cytogenetic and morphological aspects. *Adv Exp Med Biol*. 1984;176:135-46.
33. Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, Sunde L. Differences in current clinical features of diploid and triploid hydatidiform mole. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(10):1273-7.
34. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
35. Anvar Z, Chakchouk I, Demond H, Sharif M, Kelsey G, Van den Veyver IB. DNA Methylation Dynamics in the Female Germline and Maternal-Effect Mutations That Disrupt Genomic Imprinting. *Genes (Basel)*. 2021;12(8).
36. Fisher RA, Hodges MD. Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S111-8.
37. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93.
38. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2003;17(6):837-47.

39. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(2 Pt 1):244-50.
40. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecologic oncology*. 2016;140(3):470-3.
41. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(4):406-11.
42. Sebire NJ, Fosskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(1):99-102.
43. Gadducci A, Lanfredini N, Cosio S. Reproductive outcomes after hydatidiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):673-8.
44. Sebire NJ, Fisher RA, Fosskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(1):22-6.
45. Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):188-94.
46. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Human reproduction*. 2015;30(9):2055-63.
47. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med*. 2004;49(8):595-601.
48. Tham B. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110(6):555-9.
49. Parazzini F, Ricci E, Cipriani S, Bulfoni G, Mangili G, Chiaffarino F. Temporal trends in the frequency of hydatidiform mole in lombardy, northern Italy, 1996-2008. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(2):318-22.
50. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S, Franceschi S. Reproductive patterns and the risk of gestational trophoblastic disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;152(7 Pt 1):866-70.
51. 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. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(6):1039-45.
52. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(7):635-40.
 53. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E, et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception*. 2002;65(6):425-7.
 54. Braga A, Short, D., Maesta, I., Savage, P., Harvey, R., Seckl, M. Modern hormonal contraception use before hCG remission does not increase the risk of persistent trophoblastic disease following complete hydatiform mole. 2013.
 55. Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia--a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;100(3):579-85.
 56. Nickkho-Amiry M, Horne G, Akhtar M, Mathur R, Brison DR. Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):667-71.
 57. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M, Sebire NJ, Rees H, Newlands ES. Routine terminations of pregnancy--should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet*. 2004;364(9435):705-7.
 58. Earp KE, Hancock BW, Short D, Harvey RA, Fisher RA, Drew D, et al. Do we need post-pregnancy screening with human chorionic gonadotrophin after previous hydatidiform mole to identify patients with recurrent gestational trophoblastic disease? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019;234:117-9.
 59. 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.
 60. 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. *Nature genetics*. 2006;38(3):300-2.
 61. Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, et al. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate c6orf221 as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *American journal of human genetics*. 2011;89(3):451-8.
 62. Sebire NJ. Recurrent GTD and GTD coexisting with normal twin pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2021;74:122-30.
 63. 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.
 64. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstetrics and gynecology*. 1975;45(1):1-8.
 65. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound in obstetrics &*

- gynecology : the official journal of the International Society of
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2006;27(1):56-60.
66. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho J, Elias K, et al. Changing Trends in the Clinical Presentation and Management of Complete Hydatidiform Mole Among Brazilian Women. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(5):984-90.
 67. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med*. 2008;53(8):629-33.
 68. Lok C, Frijstein M, van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2021;74:42-52.
 69. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(3):302 e1-4.
 70. Van Schil P, Vaneerdeweg W, Schoofs E, Abs R. Retrotracheal mediastinal goiter with contralateral extension. *Ann Thorac Surg*. 1989;48(6):889-90.
 71. Joneborg U, Marions, L. Current clinical features of complete and partial hydatiform mole in Sweden. *J Reprod Med*. 2013;58:in press.
 72. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(5):677-81.
 73. Czernobilsky B, Barash A, Lancet M. Partial moles: a clinicopathologic study of 25 cases. *Obstetrics and gynecology*. 1982;59(1):75-7.
 74. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):531-9.
 75. Soper JT, Mutch DG, Schink JC, American College of O, Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecologic oncology*. 2004;93(3):575-85.
 76. Ryu N, Ogawa M, Matsui H, Usui H, Shozu M. The clinical characteristics and early detection of postpartum choriocarcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(5):926-30.
 77. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009;374(9683):48-55.
 78. Feng X, Wei Z, Zhang S, Du Y, Zhao H. A Review on the Pathogenesis and Clinical Management of Placental Site Trophoblastic Tumors. *Front Oncol*. 2019;9:937.
 79. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and

- pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecologic oncology*. 2019;153(3):684-93.
80. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):208-14.
 81. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med*. 2008;53(7):465-75.
 82. Cole LA. hCG, five independent molecules. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):48-65.
 83. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: Biological Functions and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
 84. Stenman UH, Alftan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(6):783-93.
 85. Al-Mahdili HA, Jones GR. High-dose hook effect in six automated human chorionic gonadotrophin assays. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47(Pt 4):383-5.
 86. Dudiak KM, Maturen KE, Akin EA, Bell M, Bhosale PR, Kang SK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Gestational Trophoblastic Disease. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(11s):S348-s63.
 87. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017;37(2):681-700.
 88. Lin LH, Polizio R, Fushida K, Francisco RPV. Imaging in Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019;40(4):332-49.
 89. 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.
 90. Verri D, Pasciuto T, Epstein E, Fruscio R, Mascilini F, Moro F, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia Ultrasound assessment: TITANIUM study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(7):1216-20.
 91. Baird AM, Beckly DE, Ross FG. The ultrasound diagnosis of hydatidiform mole. *Clinical radiology*. 1977;28(6):637-45.
 92. Jauniaux E, Nicolaides KH. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(1):17-21.
 93. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;25(5):493-7.

94. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(1):70-5.
95. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(1):6-9.
96. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):662-5.
97. Epstein E, Joneborg U. Sonographic characteristics of post-molar gestational trophoblastic neoplasia at diagnosis and during follow-up, and relationship with methotrexate resistance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(5):759-65.
98. Zhou Q, Lei XY, Xie Q, Cardoza JD. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005;24(1):15-24.
99. Timmerman D, Wauters J, Van Calenbergh S, Van Schoubroeck D, Maleux G, Van Den Bosch T, et al. Color Doppler imaging is a valuable tool for the diagnosis and management of uterine vascular malformations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(6):570-7.
100. Araujo Junior E, Sun SY, Campanharo FF, Nacaratto DC, Nardozza LM, Mattar R, et al. Diagnosis of ovarian metastasis from gestational trophoblastic neoplasia by 3D power Doppler ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: case report. *Case Rep Oncol*. 2015;5(2):359-66.
101. Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*. 2012;106(6):1089-94.
102. Qin J, Zhang S, Poon L, Pan Z, Luo J, Yu N, et al. Doppler-based predictive model for methotrexate resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia with myometrial invasion: prospective study of 147 patients. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(5):829-39.
103. Sita-Lumsden A, Medani H, Fisher R, Harvey R, Short D, Sebire N, et al. Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with

- FIGO score 5-6. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2013;120(8):1012-5.
104. Zhou Y, Lu H, Yu C, Tian Q, Lu W. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.
 105. Touhami O, Gregoire J, Noel P, Trinh XB, Plante M. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;181:54-9.
 106. Giurazza F, Corvino F, Silvestre M, Cavaglià E, Amodio F, Cangiano G, et al. Uterine Arteriovenous Malformations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021;42(1):37-45.
 107. Szpera-Goździewicz A, Gruca-Stryjak K, Bręborowicz GH, Ropacka-Lesiak M. Uterine arteriovenous malformation - diagnosis and management. *Ginekol Pol*. 2018;89(5):276-9.
 108. Grewal K, Al-Memar M, Fourie H, Stalder C, Timmerman D, Bourne T. Natural history of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity following miscarriage. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):676-82.
 109. Groszmann YS, Healy Murphy AL, Benacerraf BR. Diagnosis and management of patients with enhanced myometrial vascularity associated with retained products of conception. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(3):396-9.
 110. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Timmerman D. Maximum Peak Systolic Velocity and Management of Highly Vascularized Retained Products of Conception. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(9):1577-82.
 111. Rand T, Patel R, Magerle W, Uberoi R. CIRSE standards of practice on gynaecological and obstetric haemorrhage. *CVIR Endovasc*. 2020;3(1):85.
 112. Moodley M, Moodley J. Transcatheter angiographic embolization for the control of massive pelvic hemorrhage due to gestational trophoblastic disease: a case series and review of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(1):94-7.
 113. Ferber GA, Khoncarly S, Buchino JJ, McDaniel JD. Embolization of Acquired Pulmonary Arteriovenous Malformations Resulting from Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(11):1890-2.
 114. Wang Z, Li X, Pan J, Chen J, Shi H, Zhang X, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clinical radiology*. 2017;72(11):992.e7-.e11.
 115. Taylor F, Short D, Harvey R, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. *BJOG : an*

- international journal of obstetrics and gynaecology. 2016;123(7):1175-81.
116. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. When less is more: regarding the use of chest X-ray instead of computed tomography in screening for pulmonary metastasis in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*. 2021;124(6):1033-4.
 117. Parker VL, Winter MC, Whitby E, Parker WAE, Palmer JE, Tidy JA, et al. Computed tomography chest imaging offers no advantage over chest X-ray in the initial assessment of gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*. 2021;124(6):1066-71.
 118. Flam F, Lundstrom V, Silfversward C. Choriocarcinoma in mother and child. Case report. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1989;96(2):241-4.
 119. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;83 Suppl 1:175-7.
 120. FIGO. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(1):3-4.
 121. Ronnett BM, DeScipio C, Murphy KM. Hydatidiform moles: ancillary techniques to refine diagnosis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(2):101-16.
 122. Jeffers MD, Richmond JA, Smith R. Trophoblast proliferation rate does not predict progression to persistent gestational trophoblastic disease in complete hydatidiform mole. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1996;15(1):34-8.
 123. Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(7):942-7.
 124. Vang R, Gupta M, Wu LS, Yemelyanova AV, Kurman RJ, Murphy KM, et al. Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(3):443-53.
 125. Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(3):307-15.
 126. Lawler SD, Pickthall VJ, Fisher RA, Povey S, Evans MW, Szulman AE. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 1979;2(8142):580.

127. Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(10):1225-30.
128. Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57(KIP2) expression in early hydatidiform moles. *Human pathology*. 2002;33(12):1188-92.
129. Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecologic oncology*. 2007;104(2):411-5.
130. 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. *Gynecologic oncology*. 2018;148(2):254-7.
131. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Human reproduction*. 2010;25(5):1183-91.
132. 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. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(5):880-92.
133. Zheng XZ, Qin XY, Chen SW, Wang P, Zhan Y, Zhong PP, et al. Heterozygous/dispermic complete mole confers a significantly higher risk for post-molar gestational trophoblastic disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2020;33(10):1979-88.
134. Murphy KM, McConnell TG, Hafez MJ, Vang R, Ronnett BM. Molecular genotyping of hydatidiform moles: analytic validation of a multiplex short tandem repeat assay. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2009;11(6):598-605.
135. Buza N, McGregor SM, Barroilhet L, Zheng X, Hui P. Paternal uniparental isodisomy of tyrosine hydroxylase locus at chromosome 11p15.4: spectrum of phenotypical presentations simulating hydatidiform moles. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2019;32(8):1180-8.
136. WHO. WHO classification of tumour of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
137. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23(2c):1723-8.
138. Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, Berkowitz RS, Goldstein DP, Dorfman DM. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A

- histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens. *J Reprod Med*. 2002;47(5):363-8.
139. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;132(1):20-7.
 140. Howat AJ, Beck S, Fox H, Harris SC, Hill AS, Nicholson CM, et al. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy? *Journal of clinical pathology*. 1993;46(7):599-602.
 141. Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. *Seminars in oncology*. 1982;9(2):174-80.
 142. Baine I, Hui P. Practical applications of DNA genotyping in diagnostic pathology. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(2):175-88.
 143. Kurman RJe. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*: Springer Verlag; 2011.
 144. Oladipo A, Mathew J, Oriolowo A, Lindsay I, Fisher R, Seckl M, et al. Nongestational choriocarcinoma arising from a primary ovarian tumour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(10):1298-300.
 145. Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ, Munkarah A. Intraplacentar choriocarcinoma associated with viable pregnancy: pathologic features and implications for the mother and infant. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(5):380-7.
 146. Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ, Seckl MJ. Intraplacentar choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. *Gynecologic oncology*. 2016;141(3):624-31.
 147. Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, Seckl MJ. Intraplacentar choriocarcinoma: experience from a tertiary referral center and relationship with infantile choriocarcinoma. *Fetal and pediatric pathology*. 2005;24(1):21-9.
 148. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in Women: Analysis of a Case Series With Genotyping. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(12):1593-606.
 149. Hui P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(1):65-74.
 150. Park SH, Park A, Kim JY, Kwon JH, Koh SB. A case of non-gestational choriocarcinoma arising in the ovary of a postmenopausal woman. *Journal of gynecologic oncology*. 2009;20(3):192-4.
 151. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(2):280-6.
 152. Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. *Cancer*. 1988;62(6):1113-23.

153. Sebire NJ, Lindsay I. Current issues in the histopathology of gestational trophoblastic tumors. *Fetal and pediatric pathology*. 2010;29(1):30-44.
154. Narita F, Takeuchi K, Hamana S, Ohbayashi C, Ayata M, Maruo T. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(4):551-4.
155. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2015;34(2):152-8.
156. Tsai HW, Lin CP, Chou CY, Li CF, Chow NH, Shih IM, et al. Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology*. 2008;53(5):601-4.
157. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2001;20(1):31-47.
158. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. *J Oncol Pract*. 2010;6(6):e21-6.
159. Blick C, Schreyer KE. Gestational Trophoblastic Disease-induced Thyroid Storm. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3(4):409-12.
160. Pereira JV, Lim T. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease - a literature review. *Thyroid Res*. 2021;14(1):1.
161. Swaminathan S, James RA, Chandran R, Joshi R. Anaesthetic Implications of Severe Hyperthyroidism Secondary to Molar Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Anesth Essays Res*. 2017;11(4):1115-7.
162. 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. *Gynecologic oncology*. 2000;78(3 Pt 1):309-12.
163. Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1991;42(1):57-60.
164. Flam F, Hambraeus-Jonzon K, Hansson LO, Kjaeldgaard A. Hydatidiform mole with non-metastatic pulmonary complications and a false low level of hCG. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1998;77(2):235-7.
165. 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.

166. Gidron Y, McGrath PJ, Goodday R. The physical and psychosocial predictors of adolescents' recovery from oral surgery. *J Behav Med.* 1995;18(4):385-99.
167. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology.* 2004;95(3):423-9.
168. 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. *Gynecologic oncology.* 2005;99(1):6-13.
169. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstetrics and gynecology.* 2016;128(3):535-42.
170. Vandewal A, Delbecq K, Van Rompuy AS, Noel JC, Marbaix E, Delvenne P, et al. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2021;257:95-9.
171. Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2016;123(8):1330-5.
172. Dantas PRS, Maestá I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, et al. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecologic oncology.* 2017;147(2):364-70.
173. Petignat P, Vassilakos P, Campana A. Are fertility drugs a risk factor for persistent trophoblastic tumour? *Human reproduction.* 2002;17(6):1610-5.
174. Zilberman Sharon N, Maymon R, Melcer Y, Jauniaux E. Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(12):1450-7.
175. 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.
176. Clark JJ, Slater S, Seckl MJ. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2021;33(1):7-12.
177. Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer.* 2007;96(5):732-7.

178. McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *British journal of cancer*. 2010;102(5):810-4.
179. Bolze PA, Mathe M, Hajri T, You B, Dabi Y, Schott AM, et al. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. *Gynecologic oncology*. 2018;150(2):282-7.
180. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, Tidy J, Winter M, Carter J, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecologic oncology*. 2020;158(2):354-60.
181. Winter MC. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2021;74:67-80.
182. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):Cd007102.
183. Kang HL, Zhao Q, Yang SL, Duan W. Efficacy of Combination Therapy with Actinomycin D and Methotrexate in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Chemotherapy*. 2019;64(1):42-7.
184. Faaborg L, Niemann I, Ostensfeld EB, Hansen ES, Sunde L, Lindegaard JC. A 30-year experience in using oral methotrexate as initial treatment for gestational trophoblastic neoplasia regardless of risk group. *Acta oncologica*. 2016;55(2):234-9.
185. Wallin E, Niemann I, Faaborg L, Fokdal L, Joneborg U. Differences in Administration of Methotrexate and Impact on Outcome in Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).
186. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):576-9.
187. van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, ten Kate-Booij MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):52-8.
188. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(2):355-70.
189. Hartenbach EM, Saltzman AK, Carter JR, Twiggs LB. A novel strategy using G-CSF to support EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology*. 1995;56(1):105-8.
190. Mora PAR, Sun SY, Velarde GC, Filho JR, Uberti EH, Dos Santos Esteves APV, et al. Can carboplatin or etoposide replace actinomycin-d for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecologic oncology*. 2019;153(2):277-85.

191. Winter MC, Tidy JA, Hills A, Ireson J, Gillett S, Singh K, et al. Risk adapted single-agent dactinomycin or carboplatin for second-line treatment of methotrexate resistant low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2016;143(3):565-70.
192. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(5):486-91.
193. Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002;47(6):465-71.
194. Blohm ME, Gobel U. Unexplained anaemia and failure to thrive as initial symptoms of infantile choriocarcinoma: a review. *European journal of pediatrics*. 2004;163(1):1-6.
195. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(7):2636-43.
196. Powles T, Young A, Sanitt A, Stebbing J, Short D, Bower M, et al. The significance of the time interval between antecedent pregnancy and diagnosis of high-risk gestational trophoblastic tumours. *British journal of cancer*. 2006;95(9):1145-7.
197. Bakri YN, Berkowitz RS, Khan J, Goldstein DP, von Sinner W, Jabbar FA. Pulmonary metastases of gestational trophoblastic tumor. Risk factors for early respiratory failure. *J Reprod Med*. 1994;39(3):175-8.
198. Bolze PA, Riedl C, Massardier J, Lotz JP, You B, Schott AM, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(3):390.e1-8.
199. Gavanier D, Leport H, Massardier J, Abbas F, Schott AM, Hajri T, et al. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. *International journal of clinical oncology*. 2019;24(2):153-60.
200. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W, Jr., Schink JC, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med*. 2012;57(7-8):288-92.
201. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Everard RGNJ, Wells M, Coleman R, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecologic oncology*. 2005;99(3):603-7.
202. Kritchevsky D. Dietary fat and experimental atherosclerosis. *Int J Tissue React*. 1991;13(2):59-65.
203. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 1998;43(1):53-9.
204. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2002;47(6):460-4.
205. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(11):1374-91.

206. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger L, van Werkhoven E, et al. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecologic oncology*. 2019;152(2):361-7.
207. Helgadóttir H, Falkenius J, Eriksson H, Girnita A, Sahlberg L, Bensing S, et al. [Overview of immune-related side effects from immune checkpoint inhibitors. Part 2: Endocrine, rheumatologic and skin toxicity]. *Lakartidningen*. 2021;118.
208. Villabona Lisa Villabona L, Costa Svedman F, Jovanovic B, Kaneteg B, Eberhardson M, Magin H, et al. [Overview of immune-related side effects from immune checkpoint inhibitors. Part 1: Gastrointestinal, lung and kidney toxicity]. *Lakartidningen*. 2021;118.
209. Chiofalo B, Palmara V, Laganà AS, Triolo O, Vitale SG, Conway F, et al. Fertility Sparing Strategies in Patients Affected by Placental Site Trophoblastic Tumor. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(10):58.
210. Machtinger R, Gotlieb WH, Korach J, Fridman E, Apter S, Goldenberg M, et al. Placental site trophoblastic tumor: outcome of five cases including fertility preserving management. *Gynecologic oncology*. 2005;96(1):56-61.
211. Saso S, Haddad J, Ellis P, Lindsay I, Sebire NJ, McIndoe A, et al. Placental site trophoblastic tumours and the concept of fertility preservation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(3):369-74; discussion 74.
212. Joneborg U, Coopmans L, van Trommel N, Seckl M, Lok CAR. Fertility and pregnancy outcome in gestational trophoblastic disease. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(3):399-411.
213. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *British journal of cancer*. 2019;120(6):587-94.
214. Bell SG, Uppal S, Sakala MD, Sciallis AP, Rolston A. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;37:100819.
215. Polnaszek B, Mullen M, Bligard K, Raghuraman N, Massad LS. Term Pregnancy After Complete Response of Placental Site Trophoblastic Tumor to Immunotherapy. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(1):115-8.
216. Porter A, Barcelon JM, Budker RL, Marsh L, Moriarty JM, Aguiar X, et al. Treatment of metastatic placental site trophoblastic tumor with surgery, chemotherapy, immunotherapy and coil embolization of multiple pulmonary arteriovenous fistulate. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;36:100782.
217. Eoh KJ, Chung YS, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim SW, et al. Role of surgical therapy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(4):277-83.

218. Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, Levenback C, Silva EG, Morris M. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2737-42.
219. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(7):533-42.
220. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): A national analysis on over 4,000 patients. *Gynecologic oncology*. 2019;155(1):8-12.
221. Williams J, Short D, Dayal L, Strickland S, Harvey R, Tin T, et al. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):248-54.
222. Cortés-Charry R, Hennah L, Froeling FEM, Short D, Aguiar X, Tin T, et al. Increasing the human chorionic gonadotrophin cut-off to ≤ 1000 IU/l for starting actinomycin D in post-molar gestational trophoblastic neoplasia developing resistance to methotrexate spares more women multi-agent chemotherapy. *ESMO Open*. 2021;6(3):100110.
223. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3129-37.
224. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):854-9.
225. Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2012;57(5-6):219-24.
226. Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(9):1578-83.
227. Braga A, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia and chemoresistance/relapsed disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2021;74:81-96.

228. El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, Evans LS, Lorigan PC, Long J, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*. 2005;93(6):620-1.
229. Giacalone PL, Benos P, Donnadio D, Laffargue F. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for refractory metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology*. 1995;58(3):383-5.
230. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. 2019;109:162-71.
231. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet*. 2017;390(10110):2343-5.
232. Worley MJ, Jr., Elias KM, Horowitz NS, Quade BJ, Berkowitz RS. Durable remission for a woman with refractory choriocarcinoma treated with anti-endoglin monoclonal antibody and bevacizumab: A case from the New England Trophoblastic Disease Center, Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Gynecologic oncology*. 2018;148(1):5-11.
233. Feng F, Xiang Y, Li L, Wan X, Yang X. Clinical parameters predicting therapeutic response to surgical management in patients with chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2009;113(3):312-5.
234. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2003;91(3):552-7.
235. Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. *Patient Educ Couns*. 2004;52(3):333-9.
236. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:192-6.
237. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
238. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-31.
239. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36.
240. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among

- patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(13):1359-67.
241. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2015;24(3-4):546-55.
 242. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in oncology*. 2011;38(3):431-8.
 243. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(11):887-99.
 244. Annon JS. The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. *Journal of Sex Education and Therapy*. 1976;2(1):1-15.
 245. PLISSIT – PLISSIT. PLISSIT – PLISSIT som samtalsmetodik i samtal om sexualitet. 2008 [Available from: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/handle/2077/19677/gupea_2077_19677_1.pdf;jsessionid=19CDE212C5AB98AFFED929BC57AC86B8?sequence=1].
 246. Ireson J, Jones G, Winter MC, Radley SC, Hancock BW, Tidy JA. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):e56-e64.
 247. Stafford L, McNally OM, Gibson P, Judd F. Long-term psychological morbidity, sexual functioning, and relationship outcomes in women with gestational trophoblastic disease. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(7):1256-63.
 248. Basson R. Sexual function of women with chronic illness and cancer. *Womens Health (Lond)*. 2010;6(3):407-29.
 249. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas*. 2010;66(1):23-6.
 250. Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psychooncology*. 2007;16(8):691-706.
 251. Singh K, Warnock C, Ireson J, Strickland S, Short D, Seckl MJ, et al. Experiences of Women With Gestational Trophoblastic Neoplasia Treated With High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation: A Qualitative Study. *Oncol Nurs Forum*. 2017;44(3):375-83.
 252. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):79-93.
 253. Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. *Best*

- practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2003;17(6):959-68.
254. Wenzel L, Berkowitz R, Robinson S, Bernstein M, Goldstein D. The psychological, social, and sexual consequences of gestational trophoblastic disease. Gynecologic oncology. 1992;46(1):74-81.
 255. Wenzel LB, Berkowitz RS, Robinson S, Goldstein DP, Bernstein MR. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. J Reprod Med. 1994;39(3):163-7.
 256. Flam F, Magnusson C, Lundstrom-Lindstedt V, von Schoultz B. Psychosocial impact of persistent trophoblastic disease. Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology. 1993;14(4):241-8.
 257. Lok CA, Donker M, Calff MM, Massuger LF, Ansink AC. Psychologic impact of follow-up after low-risk gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 2011;56(1-2):47-52.
 258. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009;102(3):297-306.
 259. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast Cancer. 2006;13(3):300.
 260. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
 261. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(3):392-8.
 262. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiother Oncol. 2004;73(3):367-71.
 263. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. Eur J Cancer. 2002;38(11):1520-5.
 264. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast. 2013;22(5):634-8.
 265. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiother Oncol. 2004;73(2):153-62.
 266. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernström H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. Lakartidningen. 2005;102(44):3226-8, 30-1.

267. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
268. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.
269. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):Cd006145.
270. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):Cd007566.
271. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):Cd008465.
272. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(1):12-23.
273. NN. Proceedings of the scientific meetings of The Physiological Society. December 1991 thru April 1992. Abstracts. *J Physiol*. 1992;452:1p-366p.
274. Bouchard-Fortier G, Ghorani E, Short D, Aguiar X, Harvey R, Unsworth N, et al. Following chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia, do residual lung lesions increase the risk of relapse? *Gynecologic oncology*. 2020;158(3):698-701.
275. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):479-82.
276. Cortés-Charry R, Corredor N, Fernández J, Salazar A, Rodriguez L, Fargione M. Determining the time required to achieve negative human chorionic gonadotropin value after a nonmolar pregnancy: preliminary results. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):209-12.
277. Di Mattei VE, Carnelli L, Mazzetti M, Bernardi M, Di Pierro R, Bergamini A, et al. Mental Representations of Illness in Patients with Gestational Trophoblastic Disease: How Do Patients Perceive Their Condition? *PLoS One*. 2016;11(4):e0153869.
278. Cioffi R, Bergamini A, Gadducci A, Cormio G, Giorgione V, Petrone M, et al. Reproductive Outcomes After Gestational Trophoblastic Neoplasia. A Comparison Between Single-Agent and Multiagent Chemotherapy: Retrospective Analysis From the MITO-9 Group. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(2):332-7.
279. Savage P, Cooke R, O'Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational

- trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(5):472-8.
280. Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, Kanani S, Sharifi A, Hanjani P. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;103(1):33-7.
 281. Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh A, Tidy J. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(6):1021-31.
 282. Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl M, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(9):1032-5.
 283. Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *British journal of cancer*. 2003;89(12):2197-201.
 284. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2500-10.
 285. Garcia MT, Lin LH, Fushida K, Francisco RP, Zugaib M. Pregnancy outcomes after chemotherapy for trophoblastic neoplasia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(9):837-42.
 286. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(5):633-45.e8.
 287. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsunashi A, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*. 2004;49(7):531-4.
 288. Bolze PA, You B, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Successful pregnancy in a cancer patient previously cured of a gestational trophoblastic tumor by immunotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2020;31(6):823-5.



KAPITEL 23

Förslag på fördjupning

Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease.

Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M; Clinical Working Party of the EOTTD.

Eur J Cancer. 2020 May;130:228-240. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.011. Epub 2020 Apr 1.

PMID: 32247260

Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases.

Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, van Trommel N, Niemann I, Hajri T, Schott AM, Golfier F; EOTTD group.

Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1725-31. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.026. Epub 2015 Jun 16.

PMID: 26092638

Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

M J Seckl 1, N J Sebire, R A Fisher, F Golfier, L Massuger, C Sessa, ESMO Guidelines Working Group

Practice Guideline Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345. Epub 2013 Sep 1.

PMID: 23999759

Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update.

Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L.

Int J Gynaecol Obstet. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):86-93. doi: 10.1002/ijgo.13877.

PMID: 34669197

Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology.

Hui P.

Arch Pathol Lab Med. 2019 Jan;143(1):65-74. doi: 10.5858/arpa.2018-0234-RA. Epub 2018 Nov 8.

PMID: 30407075

Genotyping diagnosis of gestational trophoblastic disease: frontiers in precision medicine.

Buza N, Hui P.

Mod Pathol. 2021 Sep;34(9):1658-1672. doi: 10.1038/s41379-021-00831-9. Epub 2021 Jun 4.

PMID: 34088998

23.1 Relevanta länkar

[Hydatidiform Mole and Choriocarcinoma UK Information and Support Service](#)

[International Society for the Study of Trophoblastic Diseases](#)

[European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease](#)

[NHV trofoblastsjukdom Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm](#)



KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

24.2.1 Stockholm-Gotland

Ulrika Joneborg, ordförande

Överläkare,

Sektion Gynekologisk Cancerkirurgi, ME Bäckencancer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Agneta Rönnqvist

Kontaktsjuksköterska,

Sektion Gynekologisk Cancerkirurgi, ME Bäckencancer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Annika Rodin

Kontaktsjuksköterska,

Sektion Gynekologisk Cancerkirurgi, ME Bäckencancer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Elisabeth Epstein

MD, PhD

Gynekologiskt och obstetriskt ultraljud, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Emelie Wallin

Överläkare,

Sektion Gynekologisk Cancerkirurgi, ME Bäckencancer, Tema Cancer,
Karolinska Universitetssjukhuset

Henrik von Horn

Specialistläkare,

Klinisk kemi Medicinsk diagnostik,
Karolinska Universitetslaboratoriet

Inga Bartuseviciene

Biträdande överläkare,

FE Biokemi, Klinisk kemi
Karolinska Universitetslaboratoriet

Sandra Wessman

Bitr. överläkare,

Klinisk patologi och cancerdiagnostik
Karolinska Universitetssjukhuset

Susanne Fridsten

Överläkare,

Medicinsk strålningsfysik och Nuklearmedicin, Medicinsk diagnostik
Karolinska Universitetssjukhuset

24.2.2 Syd

Anjila Koul

Överläkare, MD, PhD

VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Anna Måsbäck

Överläkare, MD

VO Klinisk genetik, patologi och molekylär diagnostik
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Mihaela Asp

Överläkare

Obstetrik och Gynekologi, Kvinnokliniken
Skånes Universitetssjukhus, Lund



24.2.3 Sydöst

Oscar Derke

Överläkare,
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset i Linköping

24.2.4 Norr

Anna de Flon

Överläkare
Område Kvinna
Östersunds sjukhus

Conny Ström

Överläkare
Radiologi Buk/kärl/msk bild och funktionsmedicin
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Kristina Aglund

Överläkare i gynonkologi
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Linda Nilsson

Onkologisjuksköterska
Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Malin Båtsman

Överläkare
Laboratoriemedicin, Klinisk Patologi,
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

24.2.5 Mellansverige

Ann-Marie Lejon

Överläkare
Obstetrik o Gynekologi, Kvinnokliniken
Akademiska sjukhuset, Uppsala

24.2.6 Väst

Henrik Leonhardt

Överläkare, med dr.

Radiologi Buk/Kärl-sektionen

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Karin Kjölhede

Specialistläkare

Obstetrik och Gynekologi, Kvinnosjukvården

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Åsa Lång

Överläkare

Gynekologisk onkologi/Onkologiska kliniken

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

24.2.7 Patientrepresentant

Jessica Einarsson

Nätverket mot gynekologisk cancer

24.3 Adjungerade författare

Thomas Gustafsson

Fil Mag (Kemi), Lic Med Vet,

Klinisk kemi

Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm

Tommy Leijon

Verksamhetschef

Onkologiska kliniken

Universitetssjukhuset i Linköping Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

24.4 Stödjande RCC

RCC Väst är stödjande.

Malin Samuelsson, utvecklingsledare och nationell vårdprogramhandläggare

Christian Staf, statistiker

Tim Säll, statistiker



Charlotta Briggman, administrativ koordinator

Lena Nilsson, administrativ koordinator

24.5 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

[Se bilaga 3.](#)

24.6 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Väst.

24.7 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Ulrika Joneborg till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- PNR (Patient- och Närståenderådet), RCC Väst
- Nationella Vårdprogramgruppen för Cancerrehabilitering
- Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Norra sjukvårdsregionen
- Nationella primärvårdsrådet
- Region Västmanland
- Region Värmland
- Region Sörmland
- Region Halland
- Region Örebro län
- Region Kronoberg

- Region Skåne
- Region Stockholm
- Västra Götalandsregionen
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- E-hälsomyndigheten
- Svensk Kuratorsförening
- SFOG (Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi)
- SWEDPOS (Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering)
- Sveriges Arbetsterapeuter
- NAC (Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel)
- SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)
- TLV (Tandvårds- och läkemedelsverket)
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- Svensk sjuksköterskeförening (SSF) och Sjuksköterskor i Cancervård

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi (KVASt)

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Gynekologisk patologi – Gestationella trofoblastsjukdomar			Dok.nr:
Framtaget av: GYN-KVASt	Utgåva: Version 1	Fastställt: Maj 2021	Sidor: 1()

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av gestationella trofoblastsjukdomar utformade av KVASt (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi).

I. Innehållsförteckning

- I. Innehållsförteckning
- II. Klinisk bakgrundsinformation
- III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover
- IV. Anamnestic remissinformation
- V. Hantering av prover på patologilaboratoriet/Utskriftningsanvisningar
- VI. Analyser
- VII. Rekommenderade klassifikationssystem
- VIII. Information i remissens svarsdel
- IX. Administrativt
 - a. SNOMED-koder
 - b. Förslag på kvalitetsindikatorer
 - c. Nationell högspecialiserad vård inkl. eftergranskning av patologi
- X. Övrigt
 - a. KVASt-gruppens medlemmar
 - b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet
 - c. Länk till nationellt vårdprogram
 - d. Multidisciplinär konferens (MDK)
- XI. Referenser
- Appendix

II. Klinisk bakgrundsinformation

Förkortningar:

GTD	Gestationella trofoblastsjukdomar
GTN	Gestationella trofoblastneoplasier (tumörer)
CHM	Komplett hydatiform mola
PHM	Partiell hydatiform mola
PSTT	Placental site trophoblastic tumor
ETT	Epiteloid trofoblasttumör
PSN	Placental site nodule
APSN	Atypisk placental site nodule
EPS	Exaggerated placental site
STR	Short tandem repeat

Gestationella trofoblastsjukdomar (GTD) består av ett spektrum av sjukdomar som beror på abnorm proliferation av trofoblastvävnad i placenta. De kan uppstå relativt snart, men även upp till många år, efter patologiska eller normala graviditeter, eller abort.

Kliniskt kan GTD indelas i benigna förändringar (exaggerated placental site (EPS) och placental site nodule (PSN)), molor (komplett hydatiform mola och partiell hydatiform mola) samt gestationella trofoblastneoplasier (GTN) (invasiv mola, koriocarcinom, placental site trophoblastic tumor (PSTT) och epiteloid trofoblasttumör (ETT)). Det har också nyligen beskrivits ett par intermediära (atypisk placental site nodule (APSN)) och tidiga (intramolara/intraplacental koriocarcinom) former.

De maligna formerna metastaserar framför allt till lungor följt av vagina (3,3% i Holländska registret; Vree 2013), hjärna (ca 2% i brittiska register; Savage, 2013) och lever [1]. I Holländska databasen hade 61% av patienterna med metastatisk sjukdom enbart lungmetastaser. De övriga 39% hade metastaser i andra organ eller multipla metastaser (Vree 2013, Vree 2016).



III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

När det gäller biopsier och skrapmaterial är det bra om det finns lokala rutiner för färskt omhändertagande av dessa vilket inkluderar omedelbar transport till patologavdelning. Detta kan möjliggöra biobankning av vävnad såväl som lättare separering av olika komponenter vid mola-frågeställning, vg se beskrivning nedan i kapitel V. Om detta inte är möjligt fixeras biopsier och skrapmaterial omedelbart i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd).

Det är bra om det på samma sätt finns rutiner för transport av färska operationspreparat från operationssalen till patologlab med särskild kompetens inom gynekologisk patologi. Om transport kan ske i god tid under samma dag då bör prov skickas direkt och ofixerat. Om operationen pågår efter labbets öppettider kan preparatet placeras i kylskåp +4 C under natten och sedan transporteras till patologlab nästa dag. Viktig är att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i kylskåpstemperatur (+4 C) i mer än 12 timmar.

När det gäller operationspreparat som inte lämnas direkt till patologen bör uterus öppnas för att möjliggöra bra fixering med formalin. Om preparatet är tjockt alternativt tumören är stor (>2 cm) bör man göra snitta in i vävnaden så att formalinet kan tränga in i preparatet. Detta bör göras utan att radikalitetsbedömningen försämras.

IV. Anamnestisk remissinformation

Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad enligt lokala bestämmelser.

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Preoperativ diagnos och frågeställning.
- Sjukhistoria
- Tidigare graviditeter (årtal) inkl. tidigare abort
- Eventuell nuvarande graviditet med uppskattad gestationsålder
- Eventuella rtg-fynd.
- Beskrivning av vilken typ av preparat som medföljer inklusive operationsmetod och preparatmärkning.
- Patologiska laboratorieprover, som t ex beta-hcg-värden
- För mola ev förekomst av blåsiga villi vid ultraljud eller i färskt skrapmaterial.

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

Omhändertagande av små preparat (biopsier, skrap o dyl.)

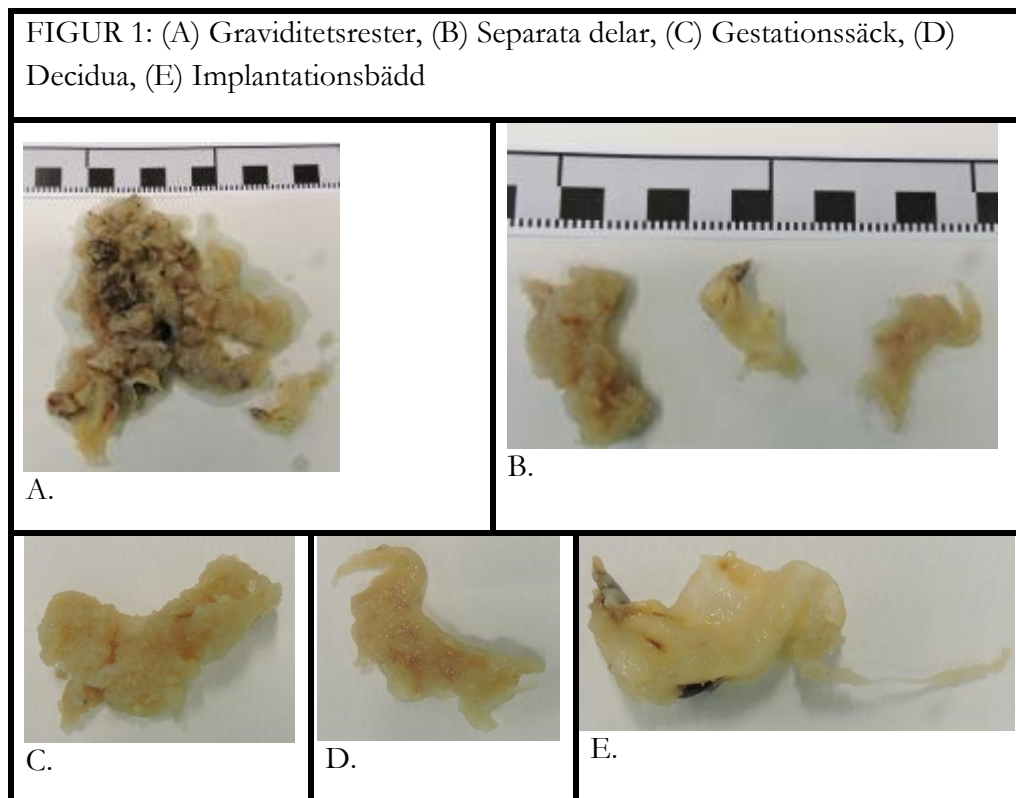
Om material inkommer färskt kan man överväga biobankning av vävnad om mängden material är tillräcklig.

Inbäddning sker enligt gängse rutiner. Materialet som bäddas bör vara fixerat i minst 24 timmar. Mycket sparsamt eller svåridentifierbart material kan centrifugeras för analys enligt cytologiska metoder (pellet, cellblock o dyl.).

Biopsi: allt fixerat material bäddas. Vid sparsamt material kan man snitta i två nivåer, därutöver är skillnader i histopatologisk bedömning viktigare än ytterligare snittning.

Skrapmaterial och hysteroskopimaterial (kodar T84): ger vanligen mer material än biopsier. Materialet kan vägas som en indikation på mängden vävnad, men då det ofta är blodigt ger det inte så mycket information.

Exeresmaterial inkommer oftast med frågeställning att utesluta/bekräfta mola. Vanligen inkommer detta i formalin. Ofta är materialet tillblandat med blod/koagler. Tre olika delar av graviditetsmaterial kan försöka särskiljas: decidua, placentadelar med villi samt delar av eller fullständig gestationssäck (hinnor samt ev foster) (Fig 3 A-E). För mikroskopisk bedömning och eventuellt följande undersökningar rekommenderas att dessa i möjligaste mån bäddas separat, en kloss från varje. Om vävnaden är tillblandad med mycket blod kan materialet spolas i vatten och därefter dissekeras i vattnet i separata delar. Vanligtvis sjunker decidua ner i vattnet medan villi och gestationssäck flyter upp.



Om materialet inkommer färskt kan det läggas i koksalt för att på så sätt skilja ut villi från decidua mha ett dissektionsmikroskop. Villi är vanligen vita (kan vara rosa) med skarpt vinklade förgreningar. Om de trycks ihop försiktigt med en pincett expanderar de igen när trycket släpper. Decidua är vanligen rosa och mindre genomskinlig än villi. Endometrievävnad/decidua kan ha glandulära och vaskulära strukturer som kan likna villi, men dessa går parallellt (inte förgrenade) och är inte lika fjädrande som villi [2].

Notera eventuell förekomst av fetal vävnad.

Vid rikligt material bäddas initialt 3 kassetter. Om frågeställning om malignitet finns och detta inte kan besvaras på enbart tre kassetter, bäddas resten av materialet. Likaså om det uppstår frågetecken kring förekomst av korionvilli eller inte bör man överväga att bädda allt material.

Omhändertagande av hysterektomipreparat (kodar T82)

Omhändertagande av hysterektomipreparat sker enligt samma principer som beskrivs i KVASt-dokumentet ”Endometriecancer”;

<https://www.svfp.se/kvastdokument%5E2>

Vid färskt omhändertagande överväg möjligheten till biobankning om lokala rutiner för detta finns.

Ta gärna makrofoto.

Tag bitar som representerar:

- Portio /endocervix (1-2 bitar)
- 1 bit från den mest kaudala tumörväxten mot endocervix, alternativt från isthmus
- Övergång mellan tumör och omgivande endometrium samt transmuralt bit (dvs vävnadsbit omfattande serosa/parametrier) för bedömning av tumörens djupaste växt. Detsamma gäller för ex. invasiv mola och placenta creta.
- Tumör – minst tre bitar. Om misstanke om koriokarcinom bädda rikligt med bitar från tumörens periferi då centrala delar ofta består av blödning och nekros.
- Vid behov en bit med riklig tumörväxt samt intilliggande benign slemhinna, för specialanalyser (t.ex. IHC, STR-genotypning).
- Om tumör inte identifieras i uterus trots tidigare tumör i skrap – bädda hela slemhinna alt. ta bitar åt olika riktningar.
- Övriga förändringar (polyp, myom, endometrios m.m.).
- Tuba tvärsnitt nära uterus och hela fimbrialdelen.
- Parametrieveävnad, 1 bit per sida i avskand av avvikande fynd eller annan extrauterin tumörspridning.
- Ovarium 1-2 bitar om makroskopiskt icke tumöregagerat.
- Vid helt omentresektat 1-2 bitar vid makroskopisk tumör, annars 4 bitar vilket räcker för att identifiera icke makroskopisk tumörspridning (Usubütün A - 2007). Från omentbiopsi tages 2 bitar.

Lymfkörtlar (separat insända); om mindre än 5 mm bäddas lymfkörteln hel, 5-10 mm bäddas minst halva lymfkörteln och från större lymfkörtlar skivas i 3 mm tjocka skivor och den mest metastassuspekta skivan bäddas. Materialet uppdelas så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per insänd station kan redovisas. Om inga lymfkörtlar hittas bäddas 1-4 bitar ffa grundat på palpatoriska förändringar.



VI. Analyser

1.1 Rekommenderade rutin- och specialfärgningar

Bedömningen börjar med HE-färgning. Vid misstanke om mola rekommenderas tilläggsanalyser i form av p57 och STR genotypning samt eventuellt ploidanalys [3].

P57 immunohistokemi	En analys som kan bekräfta komplett mola, men inte skilja mellan partiell mola och normal graviditet.
Ploidi	En analys som kan bekräfta en triploid graviditet, dock inte skilja mellan paternell och maternell triploidi, dvs mellan partiell mola och liknande kromosomavvikelser.
STR genotypning	En molekylär analys som kan skilja mellan paternellt och maternellt DNA, och kan ge ett definitivt svar angående andel av maternell och paternell uppsättning. Kan också skilja mellan gestationellt och icke-gestationellt koriocarcinom.

Tidigare debuterade majoriteten av kvinnorna med mola med vaginal blödning under andra trimestern varvid en mer klassisk morfologisk bild av mola ses. Numera, tack vara serum hCG och mer utbredd användning av tidiga ultraljud, misstänks mola allt tidigare och när exeresmaterial kommer från första trimestern är de histologiska förändringarna inte lika uttalade. Diagnosen har därmed blivit svårare att reproducera [4, 5]. Såväl ”missed abortion” som olika genetiska avvikelser (bl.a. trisomier) kan ha svullna villi till följd av hydrop degeneration. Detta tillsammans med trofoblastproliferationen i en tidig graviditet kan imitera molaomvandling [6].

Baserat på histologisk diagnos har kompletta molor givit upphov till GTN i 15-20% och partiella molor i 0-4%. I ett danskt material där samtliga molamisstänkta graviditeter undersöktes såväl histologiskt som genetiskt identifierades inga triploida molor som upphov till GTN [7]. Därför rekommenderas kortare uppföljning för triploida molor än för kompletta molor, förutsatt att den patologiska diagnosen utförts *lege artis*.

Såväl partiella som kompletta molor kan ytterligare delas in i monospermatiska eller dispermatiska beroende på om en eller två spermier har befruktat ägget. Senare studier har visat att risken för efterföljande GTN skiljer sig mellan de olika subgrupperna av komplett mola [8-10].

Med hänsyn till ovanstående bör därför tilläggsanalyser inklusive genetisk analys inkorporeras i rutindiagnostiken.

Sedan juli 2020 har Karolinska Universitetssjukhuset i Solna uppdrag att bedriva nationell högspecialiserad vård inom området trofoblastsjukdomar (<https://www.karolinska.se/for-vardgivare/tema-cancer/backencancer/trofoblastsjukdomar/>). Som en del av det uppdraget kommer diagnoserna eftergranskas där och vid behov kompletteras med tilläggsanalyser såsom STR-genotypning som inte finns uppsatt på så många ställen i landet.

Således ska den primära diagnostiken ske lokalt och vid morfologisk misstanke om mola görs p57 och ploidianalys om detta finns tillgängligt, annars skickas materialet direkt till KS för utredning. Fynd som talar för mola är förlust av p57 (komplett mola) och triploid DNA-fördelning (partiell mola).

Rekommenderad immunhistokemi

P57: Celcykel-inhibitorn och tumörsuppressorn **P57^{KIP2}** är en “paternally imprinted, maternally expressed” gen som sitter på kromosom 11. Dess protein är därmed underuttryckt i cytotrofoblaster och stromala celler i villi som endast innehåller paternellt genom (kompleta molor). Färgningen kan därmed hjälpa till att skilja kompletta molor från partiella molor och hydropa aborter som har normal biparental genuppsättning. Infärgning i villis yttersta cellager med syncytiotrofoblaster är dock alltid negativ medan implantationstrofoblaster, intervillösa trofoblastproliferationer och decidua fungerar som positiva interna kontroller.

Sällsynta undantagsfall med svårtolkat p57-utfall finns:

- Enstaka villi med p57-positiva cytotrofoblaster (<10% i ett snitt) i ett i övrigt negativt utfall accepteras och ska bedömas som negativ.
- Morfologisk komplett mola men bibehållen (**aberrant**) p57-färgning. Ex på dessa är fall med trisomi av kromosom 11 med en bevarad maternell kromosom.
- Det finns även beskrivet **diskordant** p57-utfall med positivitet i stromala celler men inte cytotrofoblaster eller tvärtom, dessa kan vara utslag av mosaicism och bör också utredas vidare med STR-genotypning.
- **Divergent** p57-mönster innebär en p57+ och en p57-negativ komponent vilket ex kan utgöra en tvillinggraviditet med en komplett mola och en icke-molar konception, men kan också ses tillsammans med diskordant mönster vid mosaicism.



Tveksam morfologi, svårbedömbart immunhistokemi och även avvikande infärgningsmönster med p57 bör undersökas vidare med STR-genotypning.

Trofoblastmarkörer: Inhibin, calretinin, CD146 (Mel-Cam) är generella trofoblastmarkörer. Inhibin är en av de känsligaste. Utöver ovanstående är trofoblaster positiva för keratiner, GATA3 och EMA. Trofoblaster kan ytterligare indelas i specifika typer enligt följande tabell:

	hCG	hPL	P63	CK18	CD14 6	Cyclin E	MUC- 4
Cytotrofoblast	-	-	++++	+++	-	++	-
Syncytiotrofoblast	++++	++++	-	+++	-	-	+
Villös intermediär trofoblast	-	+	-	?	++	+++	++++
Implantation intermediär trofoblast	+/-	+++	-	+++	++++	++++	++++
Chorionic laeve intermediate trophoblast	+/-	+	++++	+++	+	+	-

Table 2.1 (Hui 2012)

1.2 Specialanalyser

Ploidianalys

Kan göras genom bildanalys, flödescytometri eller FISH-analys. Bland dessa rekommenderas i första hand bild- eller flödescytometri där man får översikt över den totala mängden DNA.

Kompletta molor har vanligen en diploid DNA-uppsättning, medan partiell mola har en triploid uppsättning. Det finns dock även histologiskt mola-liknande graviditeter med avvikande kromosomuppsättning t ex trisomier och andra ploidier än de nämnda, bl a mosaiker med varierande kromosomuppsättning inom samma individ vilket kan komplicera tolkning av ploid. Sällsynta fall av tetraploida partiella molor förekommer också.

Vävnadsgenotypning (STR-genotypning)

Som nämnts ovan kan, och bör, den genetiska profilen identifieras mha STR (short tandem repeats)-genotypning som går ut på att jämföra olika loci i DNA mellan två eller flera individer (i detta fall mellan maternell normalvävnad såsom decidua och villi/tumörvävnad). Short tandem repeats är mikrosatelliter,

dvs DNA-sekvenser med repetitiva nukleotidsekvenser, vilka varierar mellan individer och kan därför användas för genotypning. Detta kan göras på paraffininbäddat material [[11](#), [12](#)] (McFadden 2002).

STR-genotypning rekommenderas för alla mola-fall, dels för att bekräfta partiella molor och därmed utesluta andra orsaker till triploid bild såsom "digynic monoandric" (två maternella och en paternell allel) triploidi, trisomier och paternell UPD (uniparental isodisomi) av kromosom 11 och därmed undvika onödig uppföljning, men även för subtypning och bättre riskvärdering avseende persisterande trofoblastsjukdom/post-molar GTN.

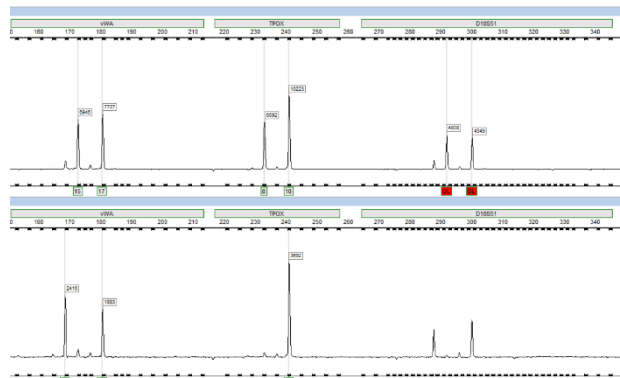
STR används i följande fall:

- För att bekräfta triploid partiell mola.
- Subtypning av såväl partiell som komplett mola i homozygota (monospermatiska) respektive heterozygota (dispermatiska).
- Svårvärderad ploidianalys ex bred/spretig kurva, "mittemellannvärde" ex 2,5 där mola inte kan uteslutas.
- Skilja gestationell trofoblasttumör från icke-gestationell tumör.
- Identifiera misstänkt ärftlig komplett mola (p57- och biparental).
- Skilja återfall av CHM från en ny CHM.
- Utvärdera avvikande p57-infärgningsmönster

Felkällor: Svårigheter med dissektion av ren villös vävnad [[13](#)].

Figur 2: *STR-genotypning icke-mola.*

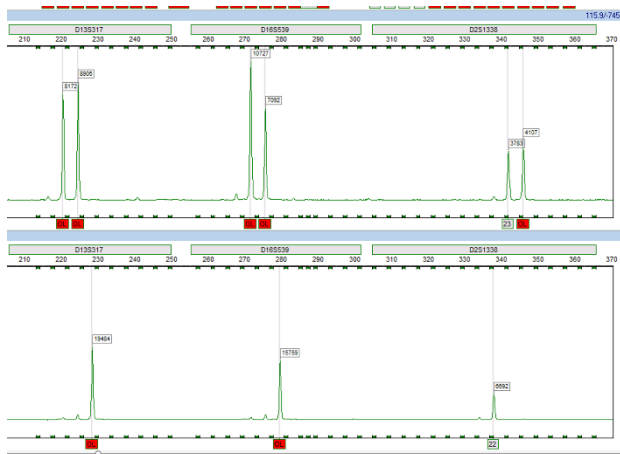
Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I detta exempel ses i samtliga loci en villös allel som matchar den maternella och i två loci (vänster och höger) en allel som inte matchar = paternell. I mitten-locit ses i villi både den maternella och den paternella allelen slumpmässigt på varandra (en anledning till varför det är viktigt att jämföra flera loci!). Liknande utfall skulle ses i ett gestationellt koriokarcinom som uppkommit efter fullgången icke-molar gestation, medan ett icke-gestationellt koriokarcinom inte skulle uppvisa några paternella alleler.

Figur 3: *STR-genotypning partiell mola.*

Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I samtliga loci ses en villös allel som matchar en av de maternella. I två loci (vänster och mitten) ses till synes en paternell allel. Denna är dock dubbelt så hög som den maternella och utgörs av två paternella alleler på varandra. Hade det bara funnits dessa skulle bilden vara förenlig med monospermatisk partiell mola (ovanligt!). I det här fallet finns det dock i det högra locit två paternella alleler (matchar inte de maternella) och dessa utgör bevis för dispermatisk konception.

Figur 4: *STR-genotypning komplett mola.*

Överst ses maternella alleler och underst villösa alleler. I samtliga tre villösa loci ses en allel som inte matchar den maternella och som utgör en paternell allel. Således ses enbart paternellt genom och bilden är förenlig med en monospermatisk komplett mola. En dispermatisk komplett mola skulle åtminstone i något loci uppvisa två separata paternella alleler.



VII. Rekommenderade klassifikationssystem

1.1 Benigna förändringar

Placental site nodule and plaque

Benign, väl-avgränsad härd eller plaque bestående av hyaliniserad stromavävnad med intermediära trofoblaster av korionbladttyp. Oftast bifynd i endometrie- eller endocervikalt skrap. Storlek <5 mm. Histologiskt kan man se central nekros. Fokal atypi kan påvisas, dock är kromatinet ofta oskarpt. Kan vara multipla.

Immunhistokemi:

- **Ki67:** Låg proliferativ aktivitet <8%.
- Positiv reaktion med antikroppar mot **p63**.
- Till skillnad från epitelioid trofoblasttumör ser man negativ **cyklin E** reaktion samt negativ **CD146 (Mel-CAM)** [13].
- Positivitet för GATA3, Inhibin, hPL, CK, CD10 och EMA.

Atypisk PSN (APSN)

Nyligen beskriven trofoblastlesion som morfologiskt ligger mellan PSN och ETT.

Mikroskopiskt 5-10 mm stora nodulära välavgränsade härdar. Jämfört med PSN ses ökad cellularitet, mer uttalad atypi, ökad mitotisk aktivitet och Ki67 index mellan 8-10%. Ännu finns dock inga fastställda diagnostiska kriterier för APSN.

Då denna lesion har beskrivits som en prekursorlesion till ETT och då det finns dokumenterade fall av transformering till malign tumör bör dessa patienter utredas med radiologi samt följas kliniskt med s-hCG.

Immunhistokemisk profil som för PSN. Dock har ett fåtal fall rapporterats positiva för Cyklin E.

Exaggerated placental (implantation) site (EPS)

Icke-neoplastisk reaktiv och överdriven implantationsprocess som kan ses såväl vid normal graviditet som vid mola. Den kan ffa i skrap vara svår att skilja från PSTT då de uppvisar likartad histologisk bild inklusive infiltrativt mönster, atypi och kärlinvasion. EPS syns sällan makroskopiskt.



Mikroskopiskt ses intermediära implantationstrofoblaster i endometriet och ytliga myometriet. Dessa kan vara uttalat atypiska med riklig eosinofil cytoplasma. De växer runt endometriekörtlar och muskelfibrer, men destruerar ej vävnaden och normal endo-/myometrisk arkitektur bibehålls. Vanligen ses jämnt distribuerade multinukleära celler. Det ses även inflammatoriska celler, glatt muskelceller, decidua, fibrinoitt material samt villi.

Immunhistokemi:

- Implantationstrofoblasterna ses positiva för GATA3, hPL och CD146 (Mel-CAM)
- Låg/ingen proliferation med Ki67 <1% (viktigt att inte räkna prolifererande lymfocyter!).

VII.I Komplet mola hydatidosa

Komplett mola är genetiskt diploid med allt kärn-DNA av paternellt ursprung (undantag ärftliga molor som är biparentala).

Mikroskopiskt ses i typiska fall en väl utvecklad hydatiform omvandlig av samtliga villi med ödem och cisternbildning samt cirkumferent trofoblasthyperplasi med cytologisk atypi. (Jeffers 1996)

Tidig komplett mola (första trimestern) kan ha mindre uttalade förändringar:

- Klubbformade/klumpiga villi av normal storlek
- Cellulärt myxoitt stroma med karyorrhexis
- Apptoser av stromala celler
- Lätt-måttlig trofoblasthyperplasi, vanligen åtminstone ställvis cirkumferent

Foster, navelsträng och amnionhinna förekommer ej. Vaskulära korionvilli kan återfinnas i tidiga fall eftersom kapillära kärl i korionvilli utvecklas oberoende av fetal blodcirkulation, men fostret går under före etablering av fungerande cirkulation.

Vid CHM ses proliferation i villösa trofoblaster och (framför allt) i extravillösa trofoblaster, men ej i implantationsceller eller syncytiotrofoblaster.

Proliferationsnivån resp. grad av pleomorfism ger ingen skillnad i prognos [14].

Kompletta molor uppkommer vanligen (80% av fallen) genom att en äggcell som förlorat sitt nukleära DNA befruktas med en spermie vilken sedan dubblar sitt kromosomtal (endoreplikation), varför dessa molor är homozygota (karyotyp 46,XX). Cirka 20% av diploida androgenetiska molor är i stället heterozygota och anses ha uppkommit genom att en äggcell utan kärn

DNA befruktas av två spermier (karyotyp 46,XX eller 46,XY (celler med 46,YY är inte viabla)). Allt DNA i kärnan kommer från fadern, medan DNA beläget cytoplasmiskt och i mitokondrierna kommer från modern [15].

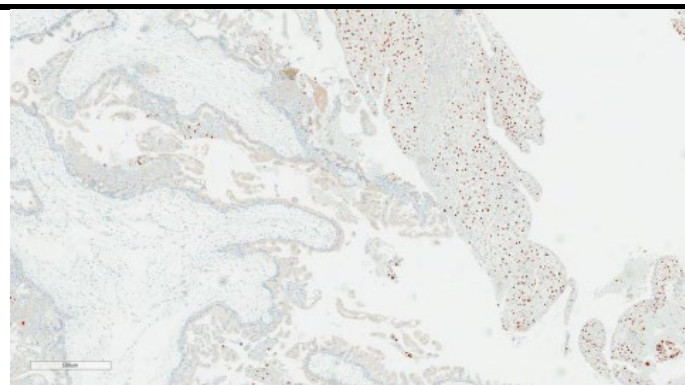
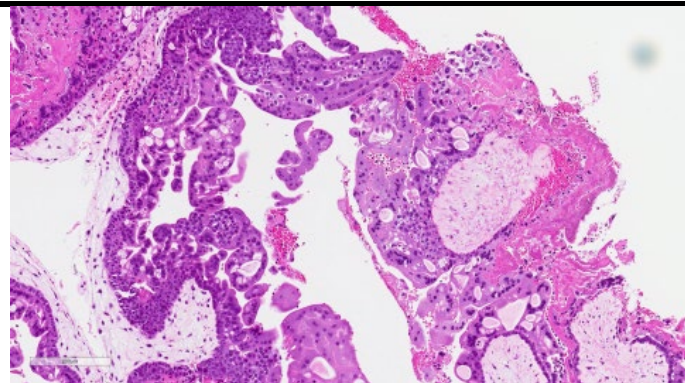
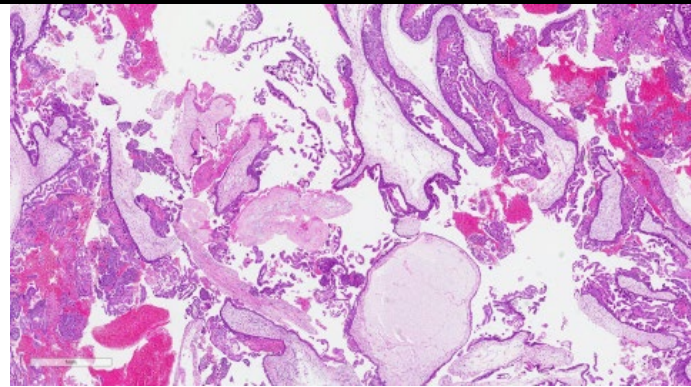
Bristen på maternellt kärn-DNA gör att p57 är underuttryckt (negativ) i kompletta molor [4].

Representativa bilder av morfologi och p57 utfall visas i Figur 1A-C.

Morfologiskt och immunhistokemiskt kan homozygota och heterozygota kompletta molor inte särskiljas. Som tidigare nämnts skiljer sig dock risken för persisterande trofoblastsjukdom för de olika subgrupperna åt varför dessa bör kartläggas med STR-genotypning.

Hereditär mola: Man har iakttagit att det i vissa familjer finns en överrepresentation av molor. Detta har lett till att man har kunnat identifiera en ny typ av mola. Den är komplett, diploid, med både paternellt och maternellt kromosomalt DNA (biparental). Hos en del kvinnor kan ansamlingen bero på en autosomalt recessiv predisposition, där kvinnan är bärare av mutationer i genen *NLRP7* [16]. Några fall med mutationer i *KHDC3L* har även identifierats [17]. Resultatet tycks bli att huvudsakligen gener från paternellt DNA uttrycks (Williams 2010). Dock är den exakta mekanismen ofullständigt känd, och det finns sannolikt fler, ännu ej identifierade, gener som orsakar hereditär mola, varför dessa patienter bör diskuteras med klinisk genetiker inför ställningstagande till eventuell molekylärgenetisk utredning.

FIGUR 5. (A) Komplet mola, (B) Trofoblastproliferation kring korionvilli, (C) Ingen infärgning av p57 i korionvillis stroma och trofoblaster.



VII.II Partiell mola hydatidosa

Partiella molor är i stort sett alltid genetiskt triploida (Niemann 2007) med fokal hydatiform omvandling av placentavilli och spår av eller förekomst av foster, som dock oftast går under i tidig graviditet. Vid partiell mola förekommer en fungerande villös cirkulation med förekomst av kärnförande erythrocyter [4, 18, 19].

Mikroskopiskt ses

- Två storlekspopulationer av villi. Omväxlande förstorade ödematösa (inte så rundade som vid komplett mola) resp. små, ofta fibröst omvandlade villi som vid "missed abortion".
- En del av villi har cisterner, dock mindre prominenta än vid komplett mola.
- Vågiga, oregelbundna villiformer, ibland med trofoblastiska invaginationer som bildar körtelrörslikande formationer/pseudoinklusioner i tvärsnitt.
- Trofoblasthyperplasien är mindre uttalad och ibland multifokalt distribuerad snarare än äkta cirkumferentiell med lite eller ingen atypi jämfört med komplett mola.
- Ofta påvisas flertalet villösa kärlstrukturer vilka ibland ses dilaterade "angiomatoida".
- Ev. foster/fosterdelar kvar, kärnförande erythrocyter kan ses under v. 8-12.

Liksom vid komplett mola kan de histologiska förändringarna vara mindre uttalade vid tidig graviditet (första trimestern). Vid tidiga fall kan följande fynd ses [20, 21]:

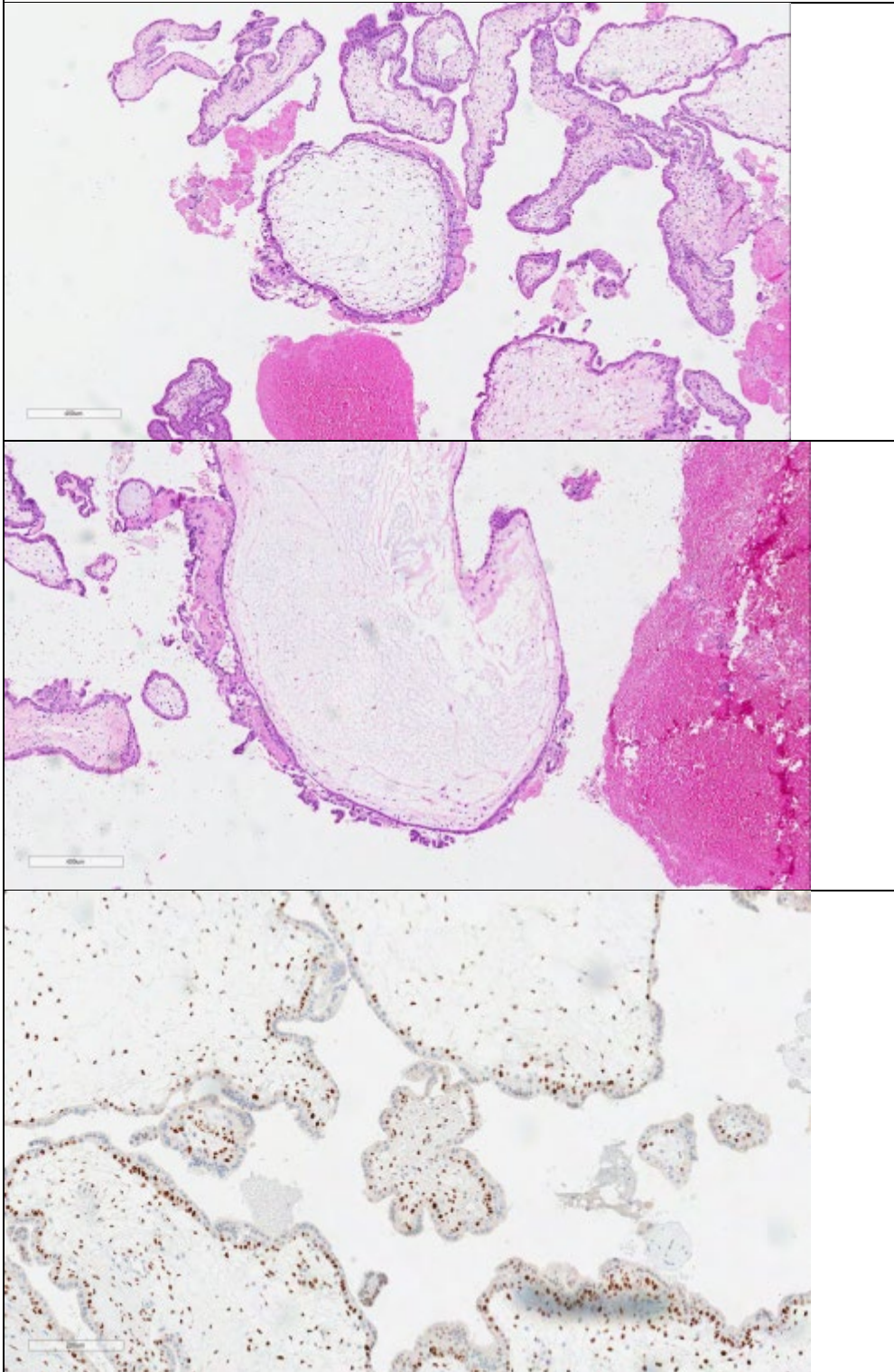
- oregelbundna korionvilli
- ibland diffus fibros av villi-stroma snarare än cisternbildning
- pseudoinklusioner

>95% av alla partiella molor uppkommer genom att en äggcell befruktas av två spermier (dispermatisk/heterozygot). Resterande fall uppkommer genom reduplikering av den paternella kromosomuppsättningen pga misslyckad meios I eller II efter fertilisering av ett ägg med en spermie (monospermatisk/homozygot). I båda fallen finns således en maternell och två paternella haploida kromosomuppsättningar. Sällsynta fall med tetraploida partiella molor med tre paternella haploida kromosomuppsättningar har beskrivits.

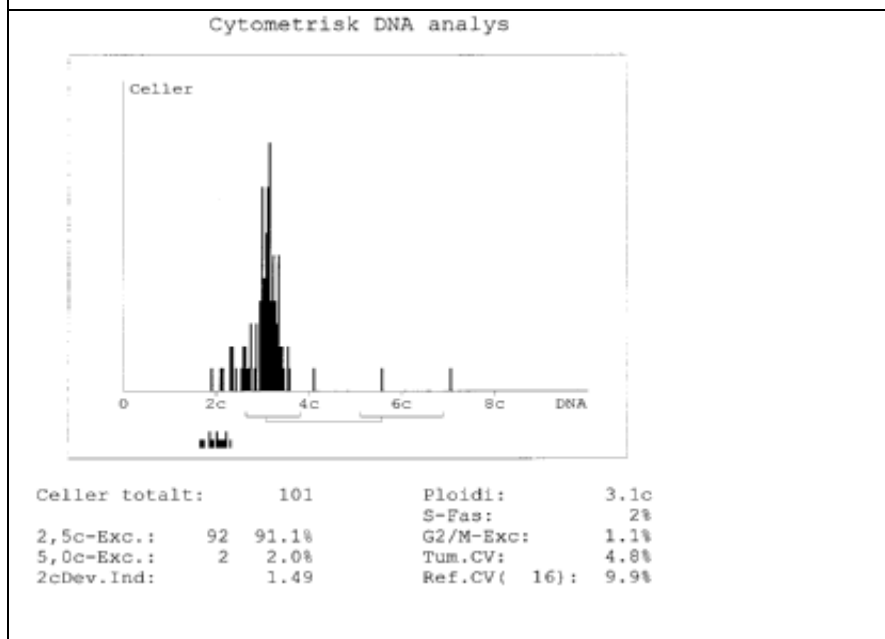
Då partiella molor innehåller såväl maternellt som paternellt genom utfaller p57 positiv i villösa stromala celler och villösa cytotrofoblaster.

Som tidigare beskrivits under kapitlet Specialanalyser bör diagnosen partiell mola bekräftas med STR-genotypning för att utesluta andra orsaker till mola-liknande histologi och/eller triploid DNA-fördelning.

FIGUR 6. (A) PM med varierande korionvilli, (B) Trofoblastproliferation kring korionvilli och cisternbildning, (C) Positiv p57 i stromat och trofoblaster i korionvilli.



FIGUR 7: Bildcytometrisk flödescytometri vid partiell mola med triploid kromosomuppsättning.



Differentialdiagnostik: Tvillinggraviditeter med en komplett mola och en normal konception kan likna partiell mola morfologiskt med två populationer av villi. Även aneuploid placenta eller placenta med strukturell kromosomavvikelse inkluderande trisomier kan mikroskopiskt likna partiell mola, men saknar trofoblastproliferation. Placentär mesenkymal dysplasi är ett ovanligt tillstånd av mesenkymal vaskulär missbildning som drabbar stamvilli men saknar den partiella molans oregelbundna villi med trofoblastinklusioner [13].

VII.III Invasiv mola

Makroskopiskt ter sig detta oftast som ett invasivt hemorragiskt nodulus och perforationsrisk finns. Hydropa villi (blåsor) kan ses. Histologisk diagnos kan inte ställas på endometrieskrap enbart, utan material från hysterektomi alt. material från extrauterin spridning, t.ex. lungbiopsi, behövs för att verifiera den invasiva tendensen. Detta är den näst vanligaste formen av GTN och ses efter komplett mola i 10-15% [22].

Majoriteten av fallen inträffar inom 6 månader efter utrymning av en mola. I 20-40% ses extrauterin spridning, ex vaginala metastaser. Enstaka lungmetastaser på upp till 2 cm kan förekomma, men andra metastaslokaler är sällsynta. Cellerna har således metastatisk kompetens, men tillväxtregleringen fungerar fortfarande. En invasiv mola är ofta självläkande, men 3-4% har rapporterats utvecklas till koriocarcinom.



Mikroskopiskt karaktäriseras den invasiva molan av myometrieinvasion och/eller kärlinvasion alt. extrauterin lokalisation av villi uppvisande molara förändringar beskrivna ovan. Den bibehåller villösa strukturer både i primärtumör och eventuella metastaser till skillnad från andra gestationella maligniteter. Den hydropa svullnaden är mindre uttalad. Vid sparsam förekomst av villi finns risk för felaktig koriocarcinomdiagnos, varför det kan vara indicerat att bädda allt material. Andra histologiska differentialdiagnoser är placenta increta eller percreta.

VII:IV Koriocarcinom

Gestationellt koriocarcinom ses ofta makroskopiskt som relativt välavgränsade hemorragiska noduli i myometriet, ev ut i kaviteten. Dessa uppvisar en mörkröd snittyta med varierande mängd nekros. Tumören kan även uppstå i cervix eller tuba samt infiltrera djupt och orsaka perforation. Cellerna är högmaligna med snabb tillväxt och mycket uttalad metastaserings-tendens varför patienten kan debutera med blödning i metastaslokal.

Mikroskopiskt ses ofta extensiv central blödning och nekros med ett bräm av tumörceller runt om. Tumören bildar inget eget stroma eller egna kärl (saknar autoangiogenes), därför ses i stället prominent destruktiv kärlinvasion, ofta med tumörtromber och blodfyllda lakuner som följd. Många bitar kan behövas från den perifera kanten p.g.a. den dominerande blödningen.

Tumörcellerna uppvisar ett bifasiskt mönster bestående av såväl cyto- som syncytiotrofoblaster (måste finnas) samt varierande, men oftast lågt, antal intermediära trofoblaster (närvaro av dessa medför ibland beskrivning av trifasiskt mönster). Den ena komponenten kan dominera och vid mer monomorf bild med dominerande mononukleära celler kan dessa simulera lågt differentierad cancer. Vanligen signifikant cellatypi, ibland uttalad/bisarr sådan med klumpigt, ojämnt kromatin och tydliga nukleoler samt många mitoser, ofta atypiska sådana.

P.g.a. hypersekretion av hCG ses ofta i bakgrunden decidaomvandling och Aria Stella-fenomen samt förstörade ovarier med theca-luteincystor.

Koriocarcinom saknar till skillnad från invasiv mola villösa strukturer, se dock undantag nedan.

Diagnosen kan vara svår i skrapmaterial och endast ca 40% av fallen kan diagnosticeras i den typen av material.

Koriocarcinom uppkommer vanligast från en komplett mola (50%), men kan också uppkomma efter normal graviditet (22,5%) (i enstaka fall efter mycket lång tid), spontan eller indicerad abort (25%) eller ektopisk graviditet (2,5%).

Immunhistokemi: Alla celler är strikt cytokeratin+. Diffus hCG+ (ses sällan eller aldrig i andra tumörer än koriocarcinom). Ca 50% av cellerna är PLAP+. Ibland EMA+ till skillnad från embryonal cancer, seminom och gulesäckstumör. Proliferationen är vanligen hög (>90%).

Intraplacentala koriocarcinom finns beskrivna i fullgångna placentor och kan makroskopiskt se ut som hemorragiska infarkter. Dessa uppvisar annorlunda genetik med biparental profil.

Det finns också tidiga koriocarcinom i form av **intramolara koriocarcinom** som kan återfinnas i skrapmaterial i vilket det ses bild som vid komplett mola tillsammans med en atypisk bi-/trifasisk intervillös trofoblastproliferation som simulerar koriocarcinom.

I mycket sällsynta fall bildas koriocarcinom ”de novo” i ovariet och möjligen i andra lokaler; sk **icke-gestationellt koriocarcinom** [23, 24]. Dessa differentierar från somatiska celler och kan inte morfologiskt skiljas från gestationella koriocarcinom, men det innehåller inget paternellt genetiskt material vilket kan undersökas med STR-genotypning. Ofta ses också ett adenocarcinom eller en könscellstumörkomponent i samma tumörområde. Dessa är viktiga att särskilja, då de har betydligt sämre prognos och kan kräva annan behandling [25-27].

Övrigt: Syncytiotrofoblaster ses ibland i andra tumörer, ex. blandade icke-gestationella könscellstumörer.

VII:V Placental site trofoblastic tumör (PSTT)

PSTT består huvudsakligen av trofoblaster som stammar från extravillösa intermediära implantationstrofoblaster. Denna tumörform innehåller, till skillnad från koriocarcinom, få multinukleära syncytiotrofoblaster vilket kan förklara den vanligen låga till obefintliga hCG-produktionen.

Differentialdiagnosen kan ibland vara svår gentemot sarkom, särskilt leiomyosarkom. Om man med molekylärbiologiska metoder kan påvisa paternellt DNA kan sarkom uteslutas. De flesta fallen föregås av en fullgång graviditet som kan ligga några månader till många år tillbaka i tiden. 90% uppträder med benignt förlopp medan 10% är högmaligna och svårbehandlade. Hysterektomi bör göras tidigt i förloppet. De högmaligna



varianterna förefaller mindre cytostatikakänsliga än koriocarcinomen. Oftast är diagnosen lätt i hysterektomipreparat, men svår i skrapmaterial.

Makroskopiskt involverar PSTT vanligen endomyometriet och ses som välavgränsad nodulär lesion med vitgul snittyta. Djup myometriceinvasion ses i ca 50%. Ca 50% uppvisar fokal blödning och nekros [28].

Mikroskopiskt uppvisar PSTT en monofasisk bild med aggregat av intermediära trofoblaster som infiltrerar mellan muskeltrådar (inte bara mellan buntar) i stråk liknande en normal implantation. Tumörcellerna uppvisar pleomorfism, ofta uttalad atypi. Vanligen ses mellan 2-4 mitoser/10 hpf. Spridda mångkärniga celler som kan likna syncytiotrofoblaster förekommer. Utbredd deposition av fibrinoitt material är karaktäristiskt liksom invasion av blodkärlsväggar i periferin av tumören där tumörceller kan ersätta hela blodkärlsväggen. Tumören är sällan hemorragisk. Vanligen finns inga villi, men deciduaomvandling och Aria-Stella fenomen kan ses.

Immunhistokemi: GATA3+, hPL+, MUC4+, MelCam (CD146)+, CK18+, pancytokeratin+. hCG och Inhibin fokalt + huvudsakligen i multinukleära celler. Proliferationen med Ki67 är <5%, ofta 10-30%[29].

Differentialdiagnoser:

- Exaggerated placental site reaction: se avsnitt benigna förändringar.
- ETT: se nedan. Delvis annorlunda morfologi och även olika immunprofiler.
- Koriocarcinom: den relativa proportionen av hCG och hPL kan hjälpa om morfologin inte är tillräcklig.
- Lågt differentierad cancer med trofoblastdifferentiering: åtskiljs genom identifiering av carcinomkomponent och påvisande av paternellt DNA.
- Epiteloitt leiomyosarkom: uttryck av hPL, CK och muskelmarkörer skiljer sig.

VII:VI Epitelioid trofoblasttumör (ETT)

Mest ovanliga formen av alla GTN. Utgår från intermediära trofoblaster i korionbladet (Shih 1998). Ca 2/3 uppkommer efter fullgången graviditet och ca 16% vardera från abort respektive mola. Latensen varierar mellan 1-15 år. Ca 50% uppstår i cervix eller nedre uterina segmentet. 25% metastaserar postoperativt. Ca 80% uppvisar låg-måttlig hCG-stegring.

Makroskopiskt nodulär tumör med fokal infiltration i periferin. Vitgul-brun snittyta med varierande grad av blödning och nekros.

Mikroskopiskt ses välavgränsad proliferation av uniforma/monomorfa mononukleära trofoblaster. Cellerna uppvisar fingranulerad eosinofil till klar cytoplasma, distinkta cellmembran och små nukleoler. 0-9 mitoser/10 hp, medel 2. Apoptotiska celler diffust förekommande. Karaktäristiskt är påvisandet av eosinofilt, hyalinliknande material centralt i tumörnästen som kan simulera keratin samt geografisk, ofta utbredd nekros. I kanten av tumören ses ofta spridda decidualiserade stromaceller. I cervix kan tumörcellerna infiltrera epitelet och ge intryck av höggradig intraepitelial skivepitellesion. (Shih 1998)

Immunhistokemi: p63+, cyklinE+, GATA3+, EMA+, E-cadherin+, inhibin+ (20-80%). Trofoblastmarkörer som hPL, hCG och MelCam (CD146) är endast fokalt positiva. Ki67-index >10 [30].

Differentialdiagnoser:

- PSN; se avsnitt benigna förändringar.
- PSTT; ET'T dock mindre celler, mindre atypi och mer nodulärt växtmönster. PSTT är diffust hPL och MelCAM+.
- Keratiniserande SCC; STR genotypning med påvisande av paternellt DNA hjälper.

VIII. Information i remissens svarsdelen

Förslag till svarsmall, hysterektomi

MAKRO, uterus

Preparat – *Ex. Hysterektomi med bilateral tubor och ovarier + mått*

Tumör, utbredning - (*storlek, polypös/infiltrerande/serosaengagemang*)

Övriga makroskopiska fynd –

MIKRO, uterus

Tumörtyp

Omgivande endometrium -



Invasionsdjup -

Kärlinväxt -

Växt i cervixstromat – (*vid uppenbar växt i rutinhistologi*)

Växt i parametrier –

Övrigt – *ev. ytterligare beskrivning, hyperplasi m.m.*

Adnexae – *ev. separat, makro + mikro*

Lymfkörtlar - *makro + mikro, antal metastasbärande lymfkörtlar resp. totalt antal lymfkörtlar per station.*

Oment - *makro + mikro*

Px - *makro + mikro*

Övrigt – *Fri text*

Tabell: Stadielinledning för trofoblasttumörer (FIGO 2000) (Oncology FCoG2009)	
Stadium I	Sjukdom begränsad till uterus.
Stadium II	Trofoblasttumören växer utanför uterus men är begränsad till genitalorganen (adnexa, vagina, breda ligamenten).
Stadium III	Trofoblasttumören utbredd till lungorna med eller utan utbredning till genitalorganen.
Stadium IV	Andra metastaslokaler.

IX. Administrativt

a. SNOMED-koder

SNOMED

Kodningen följer World Health Organization Classification of Tumours of Female Genital Tract, 5:e utgåvan.

T-koder

T88000	Placenta
T82000	Uterus (hysterektomi)
T83000	Cervix

M-koder

M91000	Komplett mola (O01.0)
M91030	Partiell mola (O01.1)
M91001	Invasiv mola (D39.2A)
M91003	Koriokarcinom(C58.9)
M91041	Placental site trophoblastic tumor (D39.2C)
	OBS! Trots att koden slutar med "1" bör den canceranmälas.
M91053	Trofoblastisk tumör, epiteloid (D39.2)



Molor där uppgift om subtyp saknas (komplett eller partiell) kodas under 91000 (O01.9).

b. Kvalitetsindikatorer:

- T SNOMED koder från ovanstående diagnoser.
- Antal fall som har bekräftats med tilläggsanalyser (p57-färgning, ploidi, genotypning).

c. Nationell högspecialiserad vård inkl. eftergranskning av patologi

- Sedan 2020 har Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, ett uppdrag att bedriva nationell högspecialiserad vård för trofoblastsjukdomar, ett sk NHV-uppdrag. Mer information om vad det innebär finns här:
- https://medlem.foreningssupport.se/foreningar/svfpse-20201201_nhv_trofoblastsjukdomar
- Eller
- <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/tema-cancer/backencancer/trofoblastsjukdomar/information---patologi/>
- [Trofoblastsjukdom - Karolinska Universitetssjukhuset](#)

I det uppdraget ingår att alla vävnadspreparat som har diagnosticerats med en trofoblastsjukdom (molor, tumörer), eller fall där trofoblastsjukdom inte kan uteslutas av patolog på hemsjukhuset, ska eftergranskas vid Klinisk patologi och cancerdiagnostik, Karolinska Solna. Vid denna eftergranskning kommer diagnosen vid behov preciseras med tilläggsanalyser såsom STR som i dagsläget bara finns på ett fåtal ställen i landet. För att spara tid kan ansvarig patolog redan vid diagnos skicka fallet (alla glas + klossar) till KS Solna på följande adress:

Karolinska Universitetssjukhuset
Radiumhemmet P1:02
Klinisk patologi och cytologi
ATT: NHV-centrum för trofoblastsjukdom: patologienhet
171 76 Stockholm

X. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar

De som har framtagit och skrivit dokument markeras med (*).

Uppdaterat adressuppgifter finns på Svensk Förening för Patologis webbplats, under KVASt och Gynekologisk patologi.

https://www.svfp.se/gynekologisk_patologi

Sammanställande:

Sofia Westbom Fremer, Lund (sofia.westbom-fremer@skane.se)

Övriga Gyn KVASt medlemmar (2021):

(*)Sandra Wessman, Solna, sandra.wessman@regionstockholm.se

Malin Båtsman, Norrlands universitetssjukhus, Umeå,
malin.batsman@regionvasterbotten.se

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset, Karlstad, henrik.edvardsson@liv.se

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
eva.lundin@medbio.umu.se

Constantina Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg,
constantina.mateoiu@vgregion.se

(*) Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund, Anna.Masback@skane.se

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
Angeliki.Papagiannopoulou@regionostergotland.se

Annika Patthey, Norrlands universitetssjukhus, Umeå,
annika.patthey@medbio.umu.se

Diana Taslica, Uppsala, diana.lizuca.taslica@akademiska.

Josefin Severin Karlsson, Solna, josefin.severin-karlsson@regionstockholm.se

**b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet**

Svensk förening för patologi. Dokumentet är även förankrat i den nationella vårdprogramsgruppen och ingår som bilaga till vårdprogrammet **Gestationella Trofoblastsjukdomar**. Delar av texten utgör också själva vårdprogrammet.

c. Länk till nationellt vårdprogram

[Nationellt vårdprogram trofoblastsjukdomar - RCC \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/vardprogram/nationellt-vardprogram-trofoblastsjukdomar-rcc)

d. Multidisciplinär konferens (MDK)

Karolinska Universitetssjukhuset som ansvarar för den nationella högspecialiserade vården arrangerar multidisciplinära konferenser. Mer information samt möteslänkar finns på följande länk:

<https://www.karolinska.se/for-vardgivare/tema-cancer/backencancer/trofoblastsjukdomar/> under fliken “Aktuellt”.

XI.**Artiklar:****Handböcker:****Appendix****VIKTIGA PUNKTER:**

1. Histopatologisk diagnos med komplett resp. partiell mola ska bekräftas med tilläggsanalyser (immunohistokemi mot p57 respektive ploidi/genetik) i samtliga fall, med undantag för fall där materialet inte räcker till. Diagnostik baserad enbart på morfologisk bedömning är ofta opålitlig.
2. Histopatologisk diagnos av maligna trofoblastsjukdomar (choriocarcinom, PSTT, etc) bör göras i samarbete med lab inom klinisk patologi, med särskilt intresse för GTN.

Referenser

1. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Seminars in oncology*. 2009;36(2):181-9.
2. Lester S. *Manual of surgical pathology: expert consult* 2010.
3. Xing D, Adams E, Huang J, Ronnett BM. Refined diagnosis of hydatidiform moles with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: updated analysis of a prospective series of 2217 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2021;34(5):961-82.
4. Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57(KIP2) expression in early hydatidiform moles. *Human pathology*. 2002;33(12):1188-92.
5. Vang R, Gupta M, Wu LS, Yemelyanova AV, Kurman RJ, Murphy KM, et al. Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(3):443-53.
6. Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(3):307-15.
7. Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecologic oncology*. 2007;104(2):411-5.
8. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Human reproduction*. 2010;25(5):1183-91.
9. 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. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2020;33(5):880-92.
10. Zheng XZ, Qin XY, Chen SW, Wang P, Zhan Y, Zhong PP, et al. Heterozygous/dispermic complete mole confers a significantly higher risk for post-molar gestational trophoblastic disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2020;33(10):1979-88.
11. Furtado LV, Paxton CN, Jama MA, Tripp SR, Wilson AR, Lyon E, et al. Diagnostic utility of microsatellite genotyping for molar pregnancy testing. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(1):55-63.
12. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;132(1):20-7.

13. Mutter GL, Prat J. Pathology of the female reproductive tract (Expert consult). Third edition, Kindle Edition. Mutter GL, Prat J, editors 2014.
14. Jeffers MD, Richmond JA, Smith R. Trophoblast proliferation rate does not predict progression to persistent gestational trophoblastic disease in complete hydatidiform mole. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1996;15(1):34-8.
15. Lawler SD, Pickthall VJ, Fisher RA, Povey S, Evans MW, Szulman AE. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 1979;2(8142):580.
16. 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. *Nature genetics*. 2006;38(3):300-2.
17. Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, et al. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate c6orf221 as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *American journal of human genetics*. 2011;89(3):451-8.
18. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD, Newlands E. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology*. 1996;28(2):101-10.
19. WHO. WHO classification of tumour of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
20. McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnett BM. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(6):805-17.
21. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23(2c):1723-8.
22. Howat AJ, Beck S, Fox H, Harris SC, Hill AS, Nicholson CM, et al. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy? *Journal of clinical pathology*. 1993;46(7):599-602.
23. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Springer Verlag; 2011.
24. Oladipo A, Mathew J, Oriolowo A, Lindsay I, Fisher R, Seckl M, et al. Nongestational choriocarcinoma arising from a primary ovarian tumour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(10):1298-300.
25. Hui P. Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. Giordano A, editor: Humana press, New York; 2012.
26. Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin MC, Shih Ie M. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(11):1726-32.

27. Soper JT, Mutch DG, Schink JC, American College of O, Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. Gynecologic oncology. 2004;93(3):575-85.
28. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecologic oncology. 2006;100(3):511-20.
29. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2001;20(1):31-47.
30. Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. Cancer. 1988;62(6):1113-23.



BILAGA 2

Bedömning av allmäntillståndet (performance status)

WHO		Karnofsky	
Asymtomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner	0	100	Asymtomatisk
Klarar inte fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående.	1	90	Klarar normal aktivitet. Milda sjukdomssymtom.
Klarar egenvård, men inte arbete. Uppegående mer än halva dagen.	2	80	Klarar med svårighet normal aktivitet. Måttliga symtom..
Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen.	3	70	Klarar egenvård, men inte normal aktivitet.
Klarar inte egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden.	4	60	Klarar det mesta av egenvård med viss hjälp.
Död	5	50	Behöver betydande hjälp och omvårdnad.
		40	Kräver särskild omvårdnad, uttalad funktionsinskränkning.
		30	Kräver sjukhusvård, men är inte kritiskt sjuk.
		20	Sjukhusvårdad, kräver aktiv vård/ behandling.
		10	Döende
		0	Död

BILAGA 3

Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Sammanställande: Thomas Högberg, docent, Avdelningen för
cancerepidemiologi, Lunds universitet, Lund, thomas.hogberg@med.lu.se

Kristina Aglund, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands
Universitetssjukhus, Umeå, kristina.aglund@vll.se

Ulrika Joneborg, biträdande överläkare, med dr, Kvinnokliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm, ulrika.joneborg@karolinska.se

Anjila Koul, överläkare, med dr, Onkologiska kliniken, Skånes
Universitetssjukhus, Lund, anjila.koul@skane.se, anjila.koul@med.lu.se

Tommy Leijon, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset,
Linköping, tommy.leijon@lio.se

Åsa Lindström, specialistläkare, Kvinnokliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg, asa.lindstrom@vgregion.se

Bengt Tholander, överläkare, med dr, Onkologiska kliniken, Akademiska
sjukhuset, Uppsala, bengt.tholander@akademiska.se

Anna de Flon, överläkare, Kvinnosjukvården, Östersunds sjukhus, Östersund,
anna.deflon@regionjh.se

Åsa Åkesson specialistläkare, Kvinnokliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg, asa.e.akesson@vgregion.se

Ditte Tengvall, kurator, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro,
ditte.tengvall@orebroll.se

Agneta Rönnqvist, kontaktsjuksköterska, Kvinnokliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm, agneta.ronnqvist@karolinska.se

Adjungerade författare

Labmedicin

Brita Larsson, överläkare, Avdelningen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset,
Linköping, brita.larsson@lio.se



Ahmed Omran, specialistläkare, Avdelningen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset, Lin-köping, ahmed.omran@lio.se

Patologi

Anna Måsbäck, överläkare, Avdelningen för Patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund, anna.masback@skane.se

Joseph Carlsson, docent, Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för Patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, joseph.carlson@ki.se

Nikos Papadogiannakis, docent, Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för Patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, nikos.papadogiannakis@ki.se

Bilddiagnostik

Elisabeth Epstein, docent, överläkare, specialist inom gynekologisk ultraljudsdiagnostik, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, elisa-beth.epstein@karolinska.se

Gunnar Lindblom, Bild- och funktionsmedicin, Universitetssjukhuset, Linköping, gunnar.lindblom@lio.se

Henrik Leonardt, Bild- och funktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, henrik.leonhardt@vgregion.se

Genetik

Catarina Lundin, docent, överläkare, Klinisk genetik, Labmedicin, Region Skåne/Lunds Universitet, catarina.lundin@med.lu.se

Omvårdnad, psykosocialt

Karin Bergmark, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, karin.bergmark@vgregion.se

Anna Hallberg, kontaktsjuksköterska, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, anna.e.hallberg@karolinska.se



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se