

# Trofoblastziekten

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Laatst gewijzigd : 02-02-2018

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: WOG

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<u>Indeling trofoblasttumoren</u> .....	3
<u>Epidemiologie</u> .....	4
<u>Gemetastaseerde ziekte</u> .....	5
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>7</b>
<u>Welke diagnostiek</u> .....	7
<u>Histologisch en immunohistochemisch onderzoek</u> .....	10
<u>Welke hCG-bepaling (apparaat/kit)</u> .....	12
<u>Criteria voor GTN</u> .....	13
<u>Risicoclassificatie</u> .....	16
<b>Behandeling</b> .....	<b>18</b>
<u>Priming</u> .....	18
<u>Indicatiecriteria 2de curettage</u> .....	19
<u>Welke monochemotherapie in 1ste lijn</u> .....	21
<u>Actinomycine D na methotrexaat</u> .....	23
<u>Optimale aantal consolidatiekuren</u> .....	24
<u>Longmetastasen en behandeling</u> .....	26
<u>Indicatie hysterectomie</u> .....	27
<u>Chirurgische behandeling PSTT</u> .....	28
<b>Follow up</b> .....	<b>30</b>
<u>Duur hCG follow-up na complete/partiele mola</u> .....	30
<u>Genetisch onderzoek bij herhaalde mola</u> .....	32
<u>Postpartum diagnostiek</u> .....	36
<b>Referenties</b> .....	<b>38</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>53</b>
a. ....	72
b. <u>Zoekverantwoording</u> .....	72
<b>Notities</b> .....	<b>77</b>
.....	<b>80</b>

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

De aandoeningen aangeduid met 'trofoblasttumoren' worden met ingang van deze Richtlijn conform internationale afspraken ingedeeld met een nieuwe en eenduidige nomenclatuur<sup>20</sup>, waarbij voor het consequent gebruik van afkortingen de Engelse benamingen worden gebruikt. Dit bevordert de duidelijkheid, maar de werkgroep is zich ervan bewust dat met het laten vallen van vertrouwde aanduidingen zoals 'persisterende trofoblast' gewenning nog zal moeten plaats vinden.

Gezien de zeldzaamheid worden trofoblasttumoren altijd in samenspraak met of in een oncologisch centrum behandeld, zoals bepaald in de Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG) (Notitie Centralisatie Trofoblasttumoren, aangenomen 8 april 2015). In principe zorgt de verwijzende kliniek ervoor dat de casus, na mondelinge toestemming van patiënte, wordt aangemeld bij de Centrale Mola Registratie (CMR), te Nijmegen (Radboudumc, Afdeling Verloskunde en Gynaecologie).

### Nieuw: digitaal aanmelden

De Centrale Molaregistratie Nederland is overgestapt op een digitaal webbased datamanagementsysteem (Castor EDC). Patiënten kunnen worden aangemeld door een email te sturen met naam, geboortedatum en BSN naar: [molaregistratie@radboudumc.nl](mailto:molaregistratie@radboudumc.nl). U ontvangt vervolgens via de email een link naar het digitale formulier.

N.B. Wij willen u erop wijzen dat het versturen van persoonsgegevens per email alléén is toegestaan indien uw centrum over een beveiligd emailsysteem beschikt. Als alternatief kunt u de gegevens per telefoon (024 361 66 83) doorgeven aan Els Scheerboom, secretaresse Centrale Molaregistratie Nederland. (Radboudumc, Afdeling Verloskunde en Gynaecologie, 791 GYN, Postbus 9101, 6500 HB te Nijmegen)

Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) wordt óók aangemeld en besproken bij de Werkgroep Trofoblasttumoren (WTT, secr. [wtt@nvog.nl](mailto:wtt@nvog.nl)).

Conform de WOG-notitie Centralisatie Trofoblasttumoren zijn afspraken per (nieuw benoemde) categorie gemaakt ten aanzien van de plaats van behandeling:

### Gestational Trophoblastic Disease (GTD; complete en incomplete/partiële mola hydatidosa)

Vanaf het moment van diagnose (echoscopisch beeld in combinatie met verhoogd hCG of histologie) wordt overlegd met oncologisch centrum over aard en plaats van verdere behandeling en follow-up. Indien besloten wordt tot behandeling en/of follow-up buiten het oncologisch centrum wordt de behandeling geëvalueerd in overleg met het centrum. Het is wenselijk dat de hCG- en patiëntgegevens, inclusief de overwegingen en adviezen vanuit het MDO, direct en bij voorkeur online door patiënten kunnen worden ingezien.

### Post-mola Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)

Vanaf het moment van diagnose 'post-mola GTN' (voorheen: persisterende trofoblast) aan de hand van klachten en/of afwijkende hCG-curve wordt het beleid besproken in het multidisciplinair overleg (MDO) met vertegenwoordigers van het oncologisch centrum en wordt de aard en plaats van verdere behandeling en follow-up in overleg met het oncologisch centrum bepaald. Indien besloten wordt tot behandeling en/of follow-up buiten het centrum wordt de behandeling geëvalueerd in overleg met het centrum. Ook hier is het wenselijk dat de hCG- en patiëntgegevens, inclusief de overwegingen en adviezen vanuit het MDO, direct en bij voorkeur online door patiënten kunnen worden ingezien.

### Zeldzame Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)

Andere afwijkingen dan mola en post-mola trophoblastic neoplasia zijn zeer zeldzaam en vereisen een individueel beleid. Hiertoe dienen patiënten met deze afwijkingen te worden verwezen naar een oncologisch centrum. Het betreft hier de trophoblastic neoplasias, anders dan methotrexaat gevoelige post-mola GTN

- (non-mola) choriocarcinoom
- mola invasiva (n.b.: een pathologische, geen klinische diagnose)
- placental site trophoblastic tumour (PSTT)
- epithelioid trophoblastic tumour (ETT)

- exaggerated placental site (EPS) (benigne)
- placental site nodule (PSN) (benigne)
- atypical placental site nodule (APSN) (pre-maligne)

*Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) die methotrexaat resistent is of waarvoor primair **multichemotherapie** noodzakelijk is:*

Deze patiënten worden verwezen naar een oncologisch centrum.

Richtlijnen, onder andere voor trofoblasttumoren, werden in 1996 voor het eerst neergelegd in de zogenaamde WOG-klapper. Na aanpassing was een tweede herziene versie gepubliceerd op [Oncoline](#) in 2 delen ('Molazwangerschap' en 'Persisterende trofoblast en choriocarcinoom'), welke met deze herziening weer worden samengevoegd.

Inmiddels verschenen van meerdere internationale en nationale organisaties richtlijnen, waarvan ook ten behoeve van deze richtlijn notitie is genomen:

- European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD) [20](#)
- European Society of Medical Oncology (ESMO) [141](#)
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ([CNGOV](#))
- Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne (SCGP) [67](#)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ([RCOG](#))
- Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ([DGGG](#))
- Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ([SGGG](#))
- Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ([OEGGG](#)) [153](#)

Deze Richtlijn kwam tot stand na het vaststellen door de beroepsgroep van knelpunten, geformuleerd als 'uitgangsvragen', welke de basis vormden voor de hoofdstukken van deze Richtlijn.

### **Probleemomschrijving**

Deze richtlijn betreft herkenning, diagnostiek, behandeling en follow-up van trofoblasttumoren.

### **Doelstelling**

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgprofessionals en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers. Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor het handelen in de dagelijkse praktijk en geeft daartoe aanbevelingen over diagnose, behandeling, begeleiding en follow-up van patiënten met een trofoblasttumor.

### **Doelpopulatie**

De patiëntgroep waarvoor deze richtlijn voornamelijk is bedoeld betreft patiënten van alle leeftijden met een trofoblastziekte.

### **Doelgroep**

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een trofoblastziekte zoals gynaecologen, medisch oncologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten en (gespecialiseerd) verpleegkundigen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten. Deze richtlijn wordt gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal op [www.kanker.nl](http://www.kanker.nl) en/of een informatiesite van een organisatie die patiënten vertegenwoordigt zoals bijvoorbeeld Stichting Olijf. De richtlijn kan door de doelgroep worden gebruikt voor klinische besluitvorming en afwegen van keuzes voor behandeling.

Deze richtlijn is primair geschreven voor bovengenoemde professionals en daardoor mogelijk minder makkelijk leesbaar voor patiënten. Zoals in de bijlage 15 'Patiëntenperspectief' beschreven is, is het patiëntenperspectief meegenomen bij de revisie van deze richtlijn en werd gepoogd in elk onderdeel het patiëntenperspectief te laten meeklinken, als het al niet expliciet wordt genoemd.

[KWF Kankerbestrijding](#) geeft makkelijk leesbare patiëntbrochures uit, die gebaseerd zijn op door IKNL gepubliceerde richtlijnen. Naar aanleiding van het verschijnen van een geheel of gedeeltelijk gereviseerde richtlijn bepaalt KWF of de bestaande patiëntbrochure wordt herzien.

### **Indicatoren**

Slechts 2 modules van deze richtlijn zijn evidence-based en deze lenen zich volgens de werkgroep niet

voor het opstellen van kwaliteitsindicatoren.

**Voor meer informatie over:**

- Deelnemende wetenschappelijke verenigingen (zie [bijlage 1](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 2](#))
- Lijst met afkortingen (zie [bijlage 3](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Belangenverklaringen (zie [bijlage 5](#))
- Wetenschappelijke bewijsvoering (zie [bijlage 6](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 7](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 8](#))
- Juridische betekenis richtlijn (zie [bijlage 9](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 10](#))
- Zoekstrategieën (zie [bijlage 11](#), [bijlage 12](#) en [bijlage 13](#))
- Implementatie (zie [bijlage 14](#))
- Intellectuele eigendomsrechten (zie [bijlage 15](#))
- Inbreng patiëntenperspectief (zie [bijlage 16](#))
- Schema beleid trofoblasttumoren (zie [bijlage 17](#))

## Indeling trofoblasttumoren

**Literatuurbespreking:**

**Klinisch** wordt onderscheiden:

A) Gestational Trophoblastic Disease (GTD; gestationele trofoblastaire ziekte

B) Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN; gestational trophoblastic neoplasia), die weer wordt onderverdeeld in:

- post-mola gestational trophoblastic neoplasia (voorheen 'persisterende trofoblast')
- zeldzame gestational trophoblastic neoplasia

**Pathologisch** wordt onderscheiden:

A) GTD:

- complete mola
- partiële mola

Een molazwangerschap ontstaat altijd uit placentavlokken en derhalve moet hieraan een zwangerschap vooraf zijn gegaan.

B) GTN:

- post-mola GTN
- choriocarcinoom
- mola-invasiva
- placental site trophoblastic tumour (PSTT)
- epitheloid trophoblastic tumour (ETT)
- exaggerated placental site (EPS)
- placental site nodule (PSN)
- atypical placental site nodule (APSN)

Choriocarcinoom wordt in de meerderheid van de gevallen voorafgegaan door een mola hydatidosa maar kan ook optreden na een normale zwangerschap of zelfs los daarvan als een kiemceltumor. Omdat in het huidige tijdsgewricht alleen het persisteren van het serum hCG-gehalte de diagnose post-mola GTN bepaalt, zal de onderliggende PA-diagnose veelal niet bekend zijn.

Placental site trofoblast tumoren en de nog veel zeldzamere epithelioïde trofoblastaire tumoren treden eigenlijk alleen op na een voldragen zwangerschap. Er wordt ook wel onderscheid gemaakt tussen

Placental Site Trophoblastic Disease (PSTD) en Placental Site Trophoblastic Neoplasia (PSTN), maar in deze richtlijn worden vastgehouden aan de aanduiding PSTT.

## Epidemiologie

### Literatuurbespreking:

#### Risicofactoren voor trofoblastziekte

Over risicofactoren voor het ontwikkelen van GTN bestaan in de literatuur verschillende inzichten. Bekend is dat vrouwen aan het einde van de reproductieve fase (ouder dan 40 jaar) vaker een molazwangerschap of abortus ontwikkelen, mogelijk gerelateerd aan afwijkingen in de oöcyt [8](#) [11](#) [45](#). Over het beloop na de molazwangerschap lopen de meningen echter uiteen. Bandy beschrijft een verhoogd risico op post-mola GTN bij patiënten met een relatief hoge leeftijd [180](#). In recentere studies wordt deze associatie echter niet gevonden [76](#).

Initieel hoge hCG-waarden en positieve discongruentie werden in het verleden tevens als mogelijke risicofactoren voor post-mola GTN beschreven [13](#). In recentere literatuur wordt deze associatie echter ook niet terug gezien [76](#).

Wel is bekend dat het ontwikkelen van GTN na een molazwangerschap wordt gezien na het optreden van een complete molazwangerschap, en minder vaak na partiële molazwangerschappen [8](#) [141](#).

#### Epidemiologie en kliniek

Molazwangerschappen zijn in Nederland vrij zeldzaam en komen 1,36 op de 1000 zwangerschappen (complete mola, partiële mola én niet nader gespecificeerd) [45](#). Er worden circa 120 nieuwe patiënten met trofoblastziekte per jaar gezien, waarvan minder dan 10% een GTN of een zeldzame tumor heeft (dus in totaal niet meer dan circa 20 patiënten per jaar).

GTN ontwikkelt zich in 15-20% van de gevallen na een complete molazwangerschap en in minder dan 5% na een partiële molazwangerschap) [17](#) [91](#).

**Tabel 1 . Kenmerken van complete en partiële molazwangerschappen**

Kenmerken	Complete mola	Partiële mola
	diploïd	triploïd
Karyotype	46 XX (15% 46 XY)	69 XXY/XXX/XY
	uitsluitend paternaal	paternaal en maternaal
Histopathologie		
Macroscopisch	hydropische zwelling van alle vlokken, geen embryonale structuren	hydropische zwelling van een gedeelte van de vlokken; embryonale structuren;
Microscopisch	hyperplasie van syncytio- en cytotrofoblast; vacuolisatie; atypie	irregulaire hyperplasie van voornamelijk syncytiotrofoblast; invaginaties (inclusies); vruchtdelen en/of kernhoudende bloedcellen
Kliniek	wisselende discongruentie; vaak hoge hCG-waarden met langzame verdwijning	negatieve discongruentie; relatief lage hCG-waarden met verdwijning in gemiddeld 10 weken
GTN	ca. 15-20%	ca. 5%
Frequentie	0,52/1000 zwangerschappen	0,67/1000 zwangerschappen

Tegenwoordig wordt meestal reeds voorafgaande aan de eerste behandeling de diagnose 'mola' vermoed: op basis van het (vroeg) echobeeld, en/of op basis van een relatief hoog serum hCG-gehalte. De eerste behandeling bestaat uit een vacuümcuretage onder echogeleide.

De introductie van zeer effectieve chemotherapeutische schema's heeft ertoe geleid dat GTN

tegenwoordig tot een van de best behandelbare tumoren behoort met uitstekende overlevingskansen <sup>139</sup>. Tussen 1971 en 2011 werden in Nederland 26 sterfgevallen als gevolg van GTN genoteerd <sup>97</sup>.

Voor patiënten met laagrisico GTN bedraagt de 5-jaarsoverleving vrijwel 100% <sup>102</sup>. Zelfs bij resistentie voor monochemotherapie, is goede response na actinomycine-D of polychemotherapie volgens het EMA-CO schema doorgaans de norm <sup>42 172</sup>.

Bij hoogrisico GTN wordt na behandeling met multichemotherapie en/of chirurgie een 5-jaarsoverleving van 75-90% beschreven <sup>95 139 141</sup>.

### Trofoblastziekte bij een vitale normale zwangerschap

Bij een partiële mola is er per definitie een foetus in aanleg, maar deze is vaak niet levensvatbaar en termineren van de zwangerschap is altijd aangewezen. Zeer zeldzaam komt een complete mola voor mét een intacte (tweeling)graviditeit. In Nederland is dit een aantal malen beschreven met – conform de casusbeschrijvingen in de wereldliteratuur – wisselende uitkomst voor de normale zwangerschap: bij voort laten bestaan van de zwangerschap is er een kans tot 40% op een levend kind, met een dalend hCG als gunstige prognostische factor <sup>178</sup>. Wel zijn zwangerschapcomplicaties te verwachten, waarschijnlijk samenhangend met het relatief hoge hCG-gehalte (pre-eclampsie, bloedverlies, hyperthyreoïdie) <sup>173</sup>. De kans op GTN lijkt in de grootste (N=77) gepubliceerde serie toch niet verhoogd te zijn ten opzichte van een mola zónder normale zwangerschap <sup>133</sup>.

Deze situatie is te zeldzaam om een algemeen advies te geven, maar de mogelijkheid én de maternale risico's van een doorgaande zwangerschap moeten zeker besproken worden met patiënte en partner. Vanwege het zeldzame karakter, de complexe counseling en de mogelijke complicaties hoort behandeling thuis in een centrum.

## Gemetastaseerde ziekte

### Literatuurbespreking:

Metastasen ontwikkelen zich bij 4% van de GTN-patiënten na evacuatie van een complete molazwangerschap, al ligt dit percentage hoger bij GTN na een non-molazwangerschap <sup>16</sup>. Metastasering van GTN is geassocieerd met het choriocarcinoom en heeft de neiging tot vroege hematogene metastasering met uitgebreide disseminatie <sup>16 17</sup>. Alleen PSTT heeft de neiging tot lymfogene metastasering <sup>95</sup>. De meest voorkomende locaties van metastasering op afstand zijn de longen (80%), vagina (4-30%), hersenen (10-11%) en lever (1,8-10%) <sup>2 14 18 16 19 19 26 120 174</sup>. Metastasen in de vagina worden vaak gezien in combinatie met longmetastasen (44-50%) <sup>19 26</sup>.

#### Longmetastasen

In een overzicht van de Werkgroep Trofoblasttumoren over de jaren 1990-2012 bleek uiteindelijk de overleving voor patiënten met longmetastasen (92%) weinig, maar significant lager dan voor patiënten zonder longmetastasen (100%) <sup>161</sup>.

#### Hersenmetastasen

Hersenmetastasen bij GTN-patiënten na een molazwangerschap zijn zeer zeldzaam. Hersenmetastasen lijken in deze patiëntenpopulatie secundair te ontstaan na longmetastasen door hematogene metastasering. Longmetastasen komen voor in 84-89% van de GTN-patiënten met hersenmetastasen. Solitaire hersenmetastasen komen weinig voor: in 10-11% van de gevallen met metastase <sup>120 127</sup>. De prognose is in de loop van de jaren aanmerkelijk verbeterd. Zo overleden in Charing Cross 'slechts' 4 van 27 patiënten <sup>127</sup>.

#### Levermetastasen

Levermetastasen komen slechts in minder dan 5% van de patiënten voor. De overlevingskansen van patiënten met levermetastasen zijn aanmerkelijk verbeterd met de introductie van multichemotherapie, met een 5-jaars overlevingskans van ongeveer 50%. Indien er echter ook elders uitgebreide ziekte is daalt dit percentage tot zo'n 10% <sup>2 14</sup>.

#### Betekenis van metastasen voor de praktijk

Van de 26 patiënten die in Nederland tussen 1971-2011 overleden aan GTN, overleden er 19 aan metastasen <sup>97</sup>.

Een recente Franse studie heeft laten zien dat bij een zeer hoge FIGO-score, namelijk 13 of hoger, de

5-jaars overleving 62% is, terwijl dit voor de gehele groep patiënten met GTN 98% is, en voor de gehele groep hoogrisico patiënten 88% <sup>21</sup>.

Terwijl uitgebreide metastasering dus niet (altijd) een infauste prognose betekent, is de prognose van gemetastaseerde ziekte na een voldragen zwangerschap slechter <sup>175</sup> en wel in toenemende mate naarmate het interval tussen zwangerschap en GTN langer is <sup>2 175</sup>.

In conclusie: ook bij patiënten met multiple metastasen dient de opzet van behandeling curatief te zijn.



# Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Diagnostiek is enerzijds gericht op het zo zorgvuldig mogelijk vastleggen van tumorparameters, hCG, om aldus de behandeling zo snel en goed mogelijk te kunnen plannen. Hoewel in het beloop van GTD en GTN behandeling kan worden ingesteld enkel en alleen op basis van het beloop van de tumormarker (hCG) blijft een histologische diagnose wenselijk (zie module [histologisch en immunohistochemisch onderzoek](#)). Veelal is speciale expertise vereist voor een correcte histologische diagnose van zeldzame afwijkingen. Anderzijds is diagnostiek erop gericht om zo correct en snel mogelijk metastasen op te sporen, zonder overdiagnostiek.

### Belangrijke wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn

Gezien de centrale rol van de hCG-bepaling worden in deze richtlijn niet alleen adviezen gegeven ten aanzien van de te gebruiken test, maar wordt ook een geheel vernieuwde normale verdwijningscurve gepresenteerd, welke duidelijk afwijkt van de tot nu toe gebruikte curve, welke was gebaseerd op een populatie uit de jaren '80. Het blijft, aangeraden voor de follow-up gebruik te maken van een gevalideerde test met een gevalideerde curve en deze is vooralsnog alleen voorhanden in Nijmegen.

Belangrijk is dat met deze richtlijn voor het eerst wordt afgeweken van de Nederlandse risicoclassificatie en aangeraden wordt voortaan de FIGO-classificatie te gebruiken.

Zoals in de algemene inleiding uitgelegd is de aanduiding van de verschillende typen trofoblastziekte gewijzigd, eveneens om deze aan te passen aan de internationale nomenclatuur. Met name wordt wat voorheen 'persisterende trofoblast' heette voortaan aangeduid met Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN).

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linker kolom op de titel van de submodule.

## Welke diagnostiek

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is noodzakelijk?

#### Aanbevelingen

*Gestational Trophoblastic Disease (GTD; Mola)*

Bij vermoeden op een molazwangerschap dient echoscopisch onderzoek verricht te worden.

Na de diagnose molazwangerschap hoeft een X-thorax niet routinematig gemaakt te worden.

*Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)*

Bij GTN dient routinematig een X-thorax gemaakt te worden; het aantal metastasen gevonden bij dit onderzoek telt mee voor de stadiëring.

Bij aangetoonde longmetastasen of klinische aanwijzingen voor metastasen dient een MRI van de hersenen en een CT-scan van thorax en abdomen gemaakt te worden.

*Zeldzame afwijkingen*

Bij placental site trofoblastic tumour en epithelioïde trofoblastaire tumor dient een CT-scan van thorax en abdomen óf een PET-CT gemaakt te worden.

### Patiëntenperspectief

Een afweging tussen X-thorax en CT voor de diagnostiek van longmetastasen mag medisch-technisch gezien leiden tot het alleen verrichten van een X-thorax, patiënte kan argumenten hebben om ook niet-significante longafwijkingen zónder direct therapeutische consequenties te kennen. Expliciet overleg

over de keuze van longonderzoek is daarom gewenst.

Afwezigheid van direct therapeutische consequenties van vervolgonderzoek bij longmetastasen maakt dat het nuttig is dit expliciet met patiënte te bespreken.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Door steeds vroegere diagnose van complete en partiële mola hydatidosa ontbreken meestal de klassieke klinische kenmerken als vaginaal bloedverlies en (wisselend) incongruente uterus. Tegenwoordig zeldzaam, maar nog wel voorkomend, kunnen abnormaal vaginaal bloedverlies of klachten samenhangend met een verhoogd hCG (misselijkheid, mastopathie) een aanwijzing zijn voor trofoblastziekte.

Bepaling van het serum-hCG-gehalte is de belangrijkste vorm van diagnostiek die separaat wordt besproken (zie modules [hCG-bepaling](#) en [criteria GTN](#)).

Diagnostiek is van belang om tijdig de uitgebreidheid van de trofoblastaire afwijking te kennen en zo een risico inschatting te kunnen doen op basis van staging, die mede stoelt op de resultaten van disseminatieonderzoek.

### Samenvatting literatuur.

#### *Gestational Trophoblastic Disease (GTD; Mola)*

##### Echoscopie

Zelfs bij echoscopie, waarbij het vermoeden op een mola in een vroeg stadium kan ontstaan, ontbreken vaak typische echoscopische kenmerken van een molazwangerschap doordat op steeds vroegere termijn zwangerschappen worden afgebeeld <sup>73</sup>. Toch zal vaak het vermoeden op een molazwangerschap ontstaan op de (routinematig) gemaakte echo <sup>176</sup>. Vroeg in de zwangerschap, wanneer nog geen hartactie gezien hoeft te worden, kan een normaal beeld een molazwangerschap echter niet uitsluiten <sup>71</sup>.

Een abnormaal, 'blazig' echoscopisch beeld, vooral in combinatie met een (relatief) verhoogd hCG-gehalte in het serum moet aan een trofoblastaire afwijking doen denken.

Doppler flowmeting is van nut om de vascularisatie van de uterus en de tumor in beeld te brengen, hetgeen voor het opsporen van kleine laesies mogelijk van nut zou kunnen zijn <sup>41 89</sup>.

##### X-thorax

Er is geen overeenstemming of, gegeven de diagnose 'mola', verdere diagnostiek nodig is naar metastasen <sup>20</sup>. Hoewel zowel de [Engelse RCOG richtlijn](#), de Franse INCa richtlijn <sup>67</sup>, als de vorige versie van Nederlandse Oncoline richtlijn bij een ongecompliceerde mola géén X-thorax adviseren, vermelden publicaties uit diezelfde landen dit soms wel als noodzakelijke aanvullende diagnostiek (bijvoorbeeld Kerkmeijer 2014). Uiteindelijk maakt een review hierover met een daarop gebaseerde Europese aanbeveling duidelijk dat geen diagnostische winst te verwachten is van routine X-thorax bij de diagnose 'molazwangerschap' <sup>141</sup>.

##### CT-scan

Voor mola bestaat er geen literatuur die aangeeft dat CT-scan onderzoek additionele waarde heeft.

##### PET(-CT)-scan

Voor mola heeft disseminatieonderzoek, bijvoorbeeld met PET-scan geen aantoonbare additionele waarde.

##### MRI

Voor mola is er geen indicatie dat MRI een toegevoegde waarde heeft.

#### *Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)*

##### Echoscopie

De diagnose 'gestationale trofoblastaire neoplasia' (voorheen: persisterende trofoblast) wordt primair gesteld op onvoldoende regressie van het hCG-gehalte, maar eventuele (rest)afwijkingen in utero kunnen ook echoscopisch zichtbaar zijn.

Er zijn enkele studies die aangeven dat echoscopisch vervolgen van zulke afwijkingen in utero tijdens behandeling –naast het hCG-beloop– kan aangeven of deze behandeling aanslaat <sup>28 90</sup>.

#### X-thorax

In eerste instantie is voor laagrisico ziekte (alleen) een X-thorax aangewezen en geen CT-scan. Weliswaar liet een studie in Sheffield zien dat 2 keer zoveel patiënten als high risk zouden zijn aangemerkt als de CT-scan resultaten i.p.v. een X-thorax werden meegenomen <sup>123</sup>, maar de kleine longmetastasen die daarbij ontdekt werden bleken in een andere studie uit Boston niet te leiden tot meer benodigde chemotherapie om te normaliseren <sup>52</sup>.

Verschillende studies laten zien dat indien longmetastasen geconstateerd worden of indien er klinisch aanwijzingen zijn voor uitgebreidere ziekte dit een reden kan zijn voor verder disseminatieonderzoek van het abdomen (zie CT) en hersenen (zie MRI) <sup>7 122</sup>. Ook is aangetoond dat na behandeling en normalisatie van het hCG afwijkingen lang kunnen blijven persisteren, zonder dat deze klinische consequenties hebben <sup>177</sup>.

#### CT-scan

Bij laagrisico GTN is geen meerwaarde voor aanvullende diagnostiek indien op de X-thorax geen aanwijzingen zijn voor longmetastasen zijn en er bovendien geen klinische aanwijzingen zijn voor metastasen <sup>7</sup>. Voorts hebben zij aangetoond dat voor de stadiëring van hoogrisico GTN een CT-scan van zowel thorax als abdomen van toegevoegde waarde is voor het opsporen van metastasen <sup>7</sup>.

#### PET(-CT)-scan

De rol van PET-scan bij trofoblastziekte is dubieus. Enerzijds lijkt dit onderzoek niet meer informatie te geven dan conventioneel disseminatieonderzoek <sup>101</sup>. Anderzijds komt frequent fout-positiviteit, zowel als fout-negativiteit voor <sup>35</sup>.

#### MRI

Bij vermoeden, bijvoorbeeld op het echoscopisch beeld, op doorgroei van de tumor kan MRI van het kleine bekken complementair zijn aan echoscopie <sup>89</sup>. Voor routine gebruik van MRI lijkt echter geen plaats <sup>34</sup>.

Voor het aantonen of uitsluiten van hersenmetastasen lijkt MRI gevoeliger dan CT [Price 2010]. Bij afwezigheid van tekenen van metastase buiten de uterus zijn solitaire hersenmetastasen zeldzaam, maar bij klinische verdenking (klachten) moet wel een MRI van de hersenen verricht worden <sup>127</sup>.

#### *Zeldzame trofoblastaire ziekten*

##### Echoscopie

Sommige experts wijzen op echoscopische kenmerken die een molazwangerschap zouden kunnen doen onderscheiden van andere trofoblastaire afwijkingen, zoals placental site trophoblastic tumours (PSTT) en epithelioïde trofoblastaire tumor (ETT) <sup>125</sup>.

##### X-thorax

Voor afwijkingen die chirurgisch worden behandeld en waarvoor chemotherapie minder effectief kan zijn is uitgebreider disseminatieonderzoek nodig dan een X-thorax, om uit te sluiten dat chirurgie wordt verricht bij patiënten voor wie dit geen genezing zal brengen.

##### CT-scan

Hoewel PSTT en ETT meestal beperkt blijven tot de uterus kan metastasering optreden <sup>179</sup>. Daarom is bij PSTT en ETT een CT-scan aangewezen van zowel thorax als abdomen.

##### PET(-CT)-scan

Hoewel PSTT te langzaam kan groeien om opgespoord te worden door PET [Kelly, 2009], hebben verschillende studies aangetoond dat –anders dan bij post-mola GTN– PET nog actieve tumor kan opsporen, buiten de uterus, hetgeen van belang is voor de chirurgische behandeling <sup>99 111</sup>.

##### MRI

Sumi heeft een verschil beschreven in hypovasculaire PSTT; klinisch gekenmerkt door weinig bloedverlies bij bijv. curettage en de hypervasculaire vorm; die klinisch wel frequent bloedingen kan veroorzaken <sup>181</sup>.

Allen heeft aangetoond dat MRI zeer geschikt kan zijn voor het onderscheidt van deze 2 vormen van PSTT <sup>7</sup>. Doorgroei van deze tumoren is echter alleen van belang indien fertilitessparende chirurgie wordt overwogen of indien chirurgische problemen verwacht worden.

In verband met de grote zeldzaamheid van hersenmetastasen bij PSTT is een MRI (of CT) van de hersenen alleen geïndiceerd indien er daadwerkelijk klinische verdenking is op hersenmetastasering.

### **Conclusies:**

Echografie is van belang is voor de diagnose GTD, maar een normaal beeld bij echoscopie sluit een mola niet uit.

[Bolze 2015 [20](#) ]

Een routinematige vervaardiging van een X-thorax bij de diagnose 'GTD' ('mola') is niet nuttig.

[Seckl 2013 [141](#)]

Voor laagrisico GTN dient de diagnostiek op longmetastasen gebaseerd te zijn op een X-thorax, niet op CT-scan.

[Gamer 2004 [52](#) ]

Bij aanwezigheid van longmetastasen of een klinische verdenking daarop is onderzoek naar hersenmetastasen door middel van MRI en naar levermetastasen door middel van CT aangewezen.

[Allen 2006 [7](#) , Bolze 2015 [20](#) , Price 2010 [122](#) ]

PET-CT-scan heeft voornamelijk geen plaats in de routine diagnostiek van GTD of GTN.

[Dhillon 2003<sup>35</sup>, Mapelli 2013<sup>101</sup>]

PET-CT-scan kan van nut zijn bij opsporing van PSTT-metastasen.

[Mangili 2016<sup>99</sup>, Nieves 2008<sup>111</sup> ]

Bij (vermoeden op) PSTN kan een MRI worden verricht om de uitbreiding in de uterus te bepalen in geval fertiliteitsparende behandeling wordt overwogen of ter bepaling van het operatierisico bij vermoeden op doorgroei door serosa van de uterus.

[Allen 2006<sup>7</sup>]

## **Histologisch en immunohistochemisch onderzoek**

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag**

Welk histologisch en immunohistochemisch onderzoek moet worden gedaan bij trofoblastziekte.

#### **Aanbevelingen**

Bij zwangerschappen verdacht voor mola of trofoblastziekte moet in principe worden nagestreefd histologische bevestiging te verkrijgen.

Voor de differentiaal diagnostiek van complete en partiële mola wordt kleuring op p57<sup>KIP2</sup> geadviseerd en kan ploëdie gebruikt worden.

Voor de diagnostiek van bijzondere trofoblasttumoren is immunohistochemische analyse wenselijk, bij voorkeur in overleg met of door een gynaeco-patholoog met speciale ervaring met deze tumoren.

### **Literatuurbespreking:**

#### **Inleiding**

Hoewel de diagnose trofoblastziekte in eerste instantie een klinische diagnose zal zijn bestaat er consensus dat deze diagnose bij voorkeur histologisch bevestigd dient te worden<sup>21</sup>. Hiervoor is het nodig dat bij enige verdenking op trofoblastziekte weefsel verkregen bij curettage of na spontaan verlies wordt aangeboden voor pathologisch onderzoek. Deze uitgangsvraag beoogt slechts de diagnostische opties te beschrijven die minimaal noodzakelijk beschikbaar moeten zijn bij verdenking op trofoblastziekte; voor de details en criteria voor microscopische en moleculaire diagnostiek wordt verwezen naar de daartoe geëigende literatuur.

#### **Samenvatting Literatuur**

Bij verdenking op trofoblastziekte wordt weefsel opgevangen in water en gezeefd, zodat bloedcellen

lyseren en eventuele blaasjes en mogelijke embryonale delen kunnen worden geïdentificeerd. Het weefsel kan hierna in formaline worden aangeboden aan de patholoog, waarbij klinische kenmerken worden vermeld, inclusief zwangerschapsduur, serum hCG-gehalte, doorsnede van de tumor in vivo en aantal en grootte van eventuele metastasen.

Trofoblasttumoren worden geclassificeerd volgens de WHO-Classificatie (zie ook module [indeling trofoblasttumoren](#)). Strikt genomen worden molazwangerschappen niet gerekend onder de trofoblasttumoren en werden ze dan ook weggelaten uit de classificatie [80](#).

Voor de diagnose complete en partiële mola zijn standaardcriteria beschikbaar [53](#) [132](#). Belangrijke kenmerken waarop gelet moet worden zijn samengevat in tabel 1. Naast de morfologische diagnostiek is moleculaire en immunohistochemische diagnostiek wenselijk bij de differentiaal diagnose [20](#) [112](#).

Tabel 1

#### Checklist voor microscopische beschrijving bij verdenking mola graviditeit:

- Beschrijf aanwezige elementen: chorionvlokken, vliesdelen dooierzak, decidua/endometrium, embryo aanleg, myometrium, tumor
- Vorm en grootte van de vlokken
- Pseudo inclusie cysten van de cytotrofoblast
- Proliferatie van trofoblast: al dan niet circumferentieel/in een deel van de vlokjes/abundant aanwezig
- Kernhoudende erythrocyten aanwezig? (afwezig in zeer jonge zwangerschap!)
- Embryo aanleg?
- Oedeemmeren?

#### *Ploïdie-bepaling*

Bepaling van de ploïdie gebeurt flowcytometrisch met BRISH of m.b.v. FISH of PCR [66](#). Een partiële mola is triploïd, in tegenstelling tot hydropische degeneratie. Hierbij moet wel aangetekend dat, andersom, triploïdie ook voorkomt bij non-mola miskramen en derhalve het aantonen van triploïdie zónder histologische kenmerken van mola nog niet betekent dat er een partiële mola is. Als dit onderzocht kan worden kan het helpen dat bij een partiële mola er altijd een dubbel paternaal genoom is, in tegenstelling non-mola triploïdie, waarbij het dubbel genoom maternaal is [50](#).

#### *Immunohistochemische bepalingen*

Voor de differentiaaldiagnose complete en partiële mola kan het nodig zijn te kijken naar de expressie van p57<sup>KIP2</sup> [66](#). p57<sup>KIP2</sup> is een gen dat normaal alleen op het maternale allel in de placenta tot expressie komt. Derhalve betekent een positieve kleuring dat er óf een non-mola miskraam is of een partiële mola. Bij een complete mola, met alleen paternale allelen, zullen de cytotrofoblast en de stromale cellen van de vlokken niet aankleuren. Men dient echter bedacht te zijn op selectieve aankleuring van extravillieuze trofoblast, óók bij complete mola's [135](#).

Bij de bijzondere tumoren is het immunohistochemische profiel vaak bepalend voor de diagnose. Zo is placental site trophoblastic tumour (PSTT) negatief voor p63, maar sterk positief voor hPL. Daarentegen is epithelioid trophoblastic tumour (ETT) sterk positief voor p63 en soms enigszins positief voor hPL. Naast p63 en hPL kan het nuttig zijn onderzoek te doen naar de expressie van hCG, cycline E, Ki-67 en p57<sup>KIP2</sup>, de interpretatie is echter vaak moeilijk.

#### **Conclusies:**

Histologische bevestiging is wenselijk voor de diagnose van mola.

[Bolze 2015 [20](#)]

Het is wenselijk dat moleculair en immunohistochemisch onderzoek onderdeel zijn van diagnostiek bij verdenking op trofoblastafwijkingen, maar de interpretatie kan moeilijk zijn.

[Fisher 2014 [50](#), Genest 2001 [53](#), Sebire 2003 [132](#)]

#### **Overwegingen:**

Trofoblasttumoren zijn zeldzame afwijkingen en een correcte diagnose is vaak moeilijk te stellen. Derhalve

zou het wenselijk zijn een nationaal referentiepatholoog te hebben <sup>20</sup>. In Nederland is dit nog niet gerealiseerd, maar consultaties van pathologen met speciale belangstelling en/of kennis van deze aandoeningen in of buiten ons land zijn altijd mogelijk via de CMR (zie [module algemeen](#)).

Bij twijfel tussen een partiële mola of hydropische afwijking kan de definitieve diagnose gesteld worden door moleculaire genotypering; deze methode is echter duur en in Engeland is voorgesteld om als pragmatisch alternatief hCG follow-up te doen bij alle patiënten met twijfel over de diagnose partiële mola, in plaats van deze diagnostiek <sup>50</sup>. Deze optie kan met patiënte worden besproken, zeker indien uitgelegd wordt dat (snelle) normalisatie te verwachten is.

## Welke hCG-bepaling (apparaat/kit)

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Welke hCG-bepaling (apparaat/kit) dient gebruikt te worden?

### Aanbevelingen

Er dient een hCG-bepaling gebruikt te worden die in staat is zowel het intacte hCG-molecuul als de vrije  $\beta$ -keten te meten.

Voor de beoordeling van het hCG-belooft dient een gevalideerde hCG-regressiecurve gebruikt te worden (zoals ontwikkeld in Nijmegen en gehanteerd door de WTT).

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

In Nederland wordt in vrijwel alle laboratoria hCG gemeten op een geautomatiseerde random access immunoanalyzer. Deze hCG-assays variëren aanzienlijk in hun vermogen om verschillende hCG-varianten te meten, waarbij geen van de assays equimolaire detectie heeft van alle varianten. De uitkomsten van de verschillende testen zoals in de Nederlandse ziekenhuizen worden gebruikt zijn dus niet zonder meer met elkaar vergelijkbaar. Hiermee is dus risico voor mismanagement aanwezig als verschillende assays gebruikt worden voor dezelfde patiënt tijdens ziektemonitoring. Vanwege verschillend vermogen om diverse hCG-varianten te meten, moeten laboratoria zich dus bewust zijn van de analytische specificiteit van hun meetmethode.

#### Literatuur

hCG is een glycoproteïne geproduceerd door trofoblastair weefsel. hCG bestaat uit 2 niet-covalent gebonden ketens (  $\alpha$ - en  $\beta$ -keten), waarvan de  $\alpha$ -keten identiek is aan de  $\alpha$ -ketens van de hypofysaire hormonen LH, FSH en TSH. De  $\beta$ -keten onderscheidt hCG van de 3 andere genoemde glycoproteïnes. De  $\alpha$ - en de  $\beta$ -ketens worden in aparte celtypen gesynthetiseerd en hun productie is onafhankelijk gereguleerd. Intact hCG komt in 2 vormen voor: nicked en non-nicked hCG. Nicked hCG heeft een ingekorte  $\beta$ -keten en is biologisch nauwelijks actief. Naast deze vormen kunnen we in bloed tevens de vrije hCG  $\alpha$ -keten, de vrije hCG  $\beta$ -keten, in een nicked en non-nicked variant, en het zogeheten hCG  $\beta$ -keten core fragment aantreffen <sup>30</sup>. Aan elk hCG-molecuul is een aantal (N- en O-gekoppeld) suikergroepen gekoppeld. Normaliter zijn dat mono- en biantennaire N-gekoppelde oligosacchariden en tri- en tetrasaccharide-type O-gekoppelde suikergroepen. In de vroege zwangerschap en bij choriocarcinoom zien we tevens triantennaire N-gekoppelde oligosaccharide en O-gekoppelde oligosaccharides voorkomen. hCG met deze grotere suikerketens wordt ook wel hyperglycosyleerd (sweet) hCG genoemd <sup>31</sup>. hCG komt dus in vele moleculaire vormen in bloed voor hetgeen het eenduidig kwantificeren daarvan compliceert. Idealiter is een hCG-meetmethode in staat alle hCG-varianten equimolar aan te tonen, daar de samenstelling van het hCG-spectrum varieert naar gelang de diverse omstandigheden (vroeg of late zwangerschap, trofoblast tumor etc) <sup>163</sup>.

De diverse commercieel verkrijgbare meetmethoden variëren sterk in hun vermogen om de diverse componenten van hCG te kwantificeren. Whittington <sup>163</sup> laat zien dat geen van de door hen geteste assays in staat is om hCG, hCG $\alpha$ , hCG $\beta$ , hCG $\beta$ n en hCG $\beta$ cf equimolair te meten. In tegenstelling tot het gebruik van hCG voor het vaststellen van een zwangerschap, waarbij herhaaldelijke metingen ongebruikelijk zijn, zijn seriële metingen bij patiënten met GTN gemeengoed en is variatie in specificiteit tussen de diverse meetmethodes problematisch. Daar iedere commercieel beschikbare assay zijn eigen hCG herkenningpatroon heeft kunnen resultaten van assays onderling niet uitgewisseld worden en moet voor



longitudinale metingen steeds dezelfde methode gebruikt worden.

Hoewel trofoblastaire tumoren intact hCG produceren kunnen in het bloed andere vormen zoals de vrije  $\beta$ -keten domineren <sup>75</sup>. Een assay die zowel intact hCG als de vrije  $\beta$ -keten meet is aan te bevelen bij oncologische toepassingen <sup>148 147</sup>.

Regressiecurves zijn alleen toepasbaar indien hCG van een individuele patiënt is gemeten met dezelfde meetmethode als waarmee de curve is vastgesteld. De door de WTT gepubliceerde en tot 2017 gebruikte hCG-regressiecurve na een molazwangerschap <sup>170</sup> is gebaseerd op de Nijmeegse hCG radioimmunoassay <sup>170</sup>. Inmiddels is deze curve verder gevalideerd op basis van een grotere en recentere serie. [Eysbouts 2017]. De in Nijmegen gebruikte radioimmunoassay gaat uit van de International Reference Preparation voor hCG. Deze methode meet behalve het intacte hCG ook de vrije  $\beta$ -keten (met 100% kruisreactie) welke bij een trofoblasttumor sterk toegenomen is <sup>159</sup>.

Bij de interpretatie van de resultaten van immunoassays dient men zich bewust te zijn van het optreden van high-dose hook effect en interferenties van heterofiele antilichamen of reumatoid factor <sup>150</sup>.

### Conclusies:

Geen van de beschikbare hCG-assays is in staat om alle hCG-varianten equimolar aan te tonen. [Withington 2010<sup>163</sup>]

Trofoblast tumoren produceren zowel intact hCG als de vrije  $\beta$ -keten.

[Khazaeli 1989<sup>75</sup>]

Voor Nederlandse patiënten is er een aan de huidige populatie aangepaste en gevalideerde hCG-regressie-curve beschikbaar.

Eysbouts 2017<sup>47</sup>]

### Overwegingen:

Indien alle ziekenhuizen in Nederland gebruik zouden maken van dezelfde hCG-assay, waarmee tevens een regressiecurve is vastgesteld is centralisatie van metingen niet nodig. Centralisatie van de bepalingen leidt tot betere en nauwkeurigere interpretatie (jarenlang zelfde assay waarmee een betrouwbare curve is vastgesteld) en betere mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Het ontwikkelen van een curve is uiterst moeizaam in verband met het benodigd aantal patiënten. Vandaar dat het essentieel is dat de gebruikte hCG meetmethode jarenlang ongewijzigd beschikbaar moet zijn.

## Criteria voor GTN

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

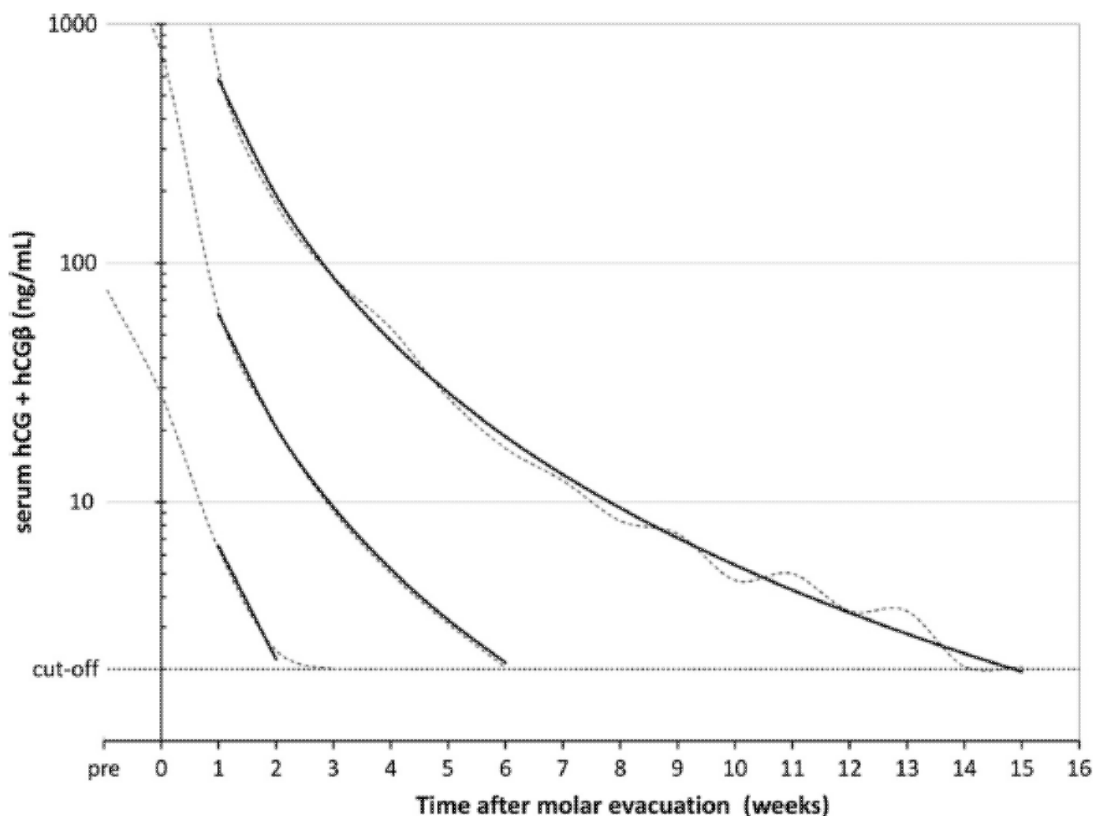
Welke criteria worden gehanteerd voor de diagnose Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN; voorheen 'persisterende trofoblast')?

### Aanbevelingen

Er is een GTN wanneer bij hCG follow-up na evacuatie van een molazwangerschap sprake is van:

- een plateau van het hCG in 4 opeenvolgende wekelijkse metingen gedurende 3 weken,
- óf als er een stijging van het hCG is in 3 metingen gedurende 2 opeenvolgende weken.
- bovendien dient 1 van de waarden buiten de P95 van de regressiecurve te vallen.

hCG-regressiecurve met 5, 50 en 95 percentiellijnen (stippellijn: berekend, doorgetrokken lijn: geëgaliseerd) met normaalwaarde 2 ng/mL (horizontale stippellijn) <sup>47</sup>.



## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Om in een vroege fase van de ziekte een adequate behandeling in te kunnen zetten, is het noodzakelijk om na evacuatie van een molazwangerschap een eventueel optredende GTN tijdig te detecteren. Om hierop bedacht te zijn is het van belang bij de primaire diagnose onderscheid te maken tussen een complete en partiële mola omdat de kans op post-mola GTN bij een complete mola aanzienlijk hoger is dan bij een partiële mola (15-20% vs. 2-5%). Disseminatie onderzoek (zie [module welke diagnostiek](#)) bepaalt uiteindelijk of patiënten kunnen worden geclassificeerd in laag- of hoogrisico (zie [module risicoclassificatie](#)) en welke de juiste behandeling zal zijn (zie modules [welke monotherapie in 1ste lijn](#) en [actinomycine D na methotrexaat](#)).

### Literatuur

De eerste publicaties betreffende het gebruik van hCG voor diagnose GTN (toen nog 'persisterende trofoblast') spreken van een blijvende verhoging van de gonadotrofine concentratie in bloed tot aan 6 maanden na evacuatie [63](#) [64](#) [87](#). Richtlijnen van de International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) definiëren GTN als een plateau in hCG-spiegels gedurende 3 weken, een hCG-stijging tijdens 2 opeenvolgende weken, het aantonen van meetbaar hCG 6 maanden na evacuatie of het histologisch aantonen van choriocarcinoom (FIGO)[58](#).

In Nederland definieerden we GTN als een hCG-plateau of een stijging van 3 opeenvolgende wekelijkse metingen waarvan tenminste een meting hoger is dan de P95 van de gevalideerde normale regressiecurve [170](#), gebaseerd op 130 patiënten die tussen 1977 en 1989 bij de landelijke centrale registratie aangemeld waren met ongecompliceerde hCG-regressie na een complete mola. Recent is door Eysbouts e.a. een geactualiseerd hCG-normogram ontwikkeld gebaseerd op 639 patiënten die tussen 1990-2014, landelijk geregistreerd zijn met ongecompliceerde hCG-regressie na complete óf partiële mola [47](#) (fig.1). De hCG-waarden zijn met zelfde radioimmunoassay bepaald als indertijd gebruikt voor de Yedemacurve. De additionele eis (>P95) was gesteld omdat ongeveer 15% van de patiënten waarbij hCG een plateau bereikt dan wel stijgt gedurende 3 weken, maar zónder de P95 te overschrijden, uiteindelijk een spontane hCG-regressie laten zien.

Normalisatie van het hCG treedt gemiddeld 7 weken (voor complete mola) of 6 weken (voor partiële mola) na evacuatie op, hetgeen aanmerkelijk korter is dan voorheen gemeten [44](#) [170](#). Dit wil zeggen dat de regressiecurve aanmerkelijk naar links is verschoven. De kans dat zich GTN ontwikkelt is ca. 15% [45](#).



**Conclusies:**

De recentste versie van de Nederlandse normale hCG-regressiecurve laat een significante shift naar links zien en dient derhalve de oude regressiecurve te vervangen.

[Eysbouts 2017 <sup>47</sup>]

Internationaal wordt voor de diagnose GTN aangehouden dat er een plateau gedurende 3 weken of een stijging van het hCG gedurende 2 weken moet zijn.

[Hancock 2003 <sup>58</sup>]

De in Nederland gehanteerde aanvullende eis t.o.v. de internationale FIGO-criteria dat tenminste één hCG-meting groter moet zijn dan de P95 van de hCG-regressiecurve voorkomt dat ongeveer 15% van de patiënten onnodig behandeld wordt omdat die patiënten uiteindelijk een spontane normalisatie van het hCG laten zien.

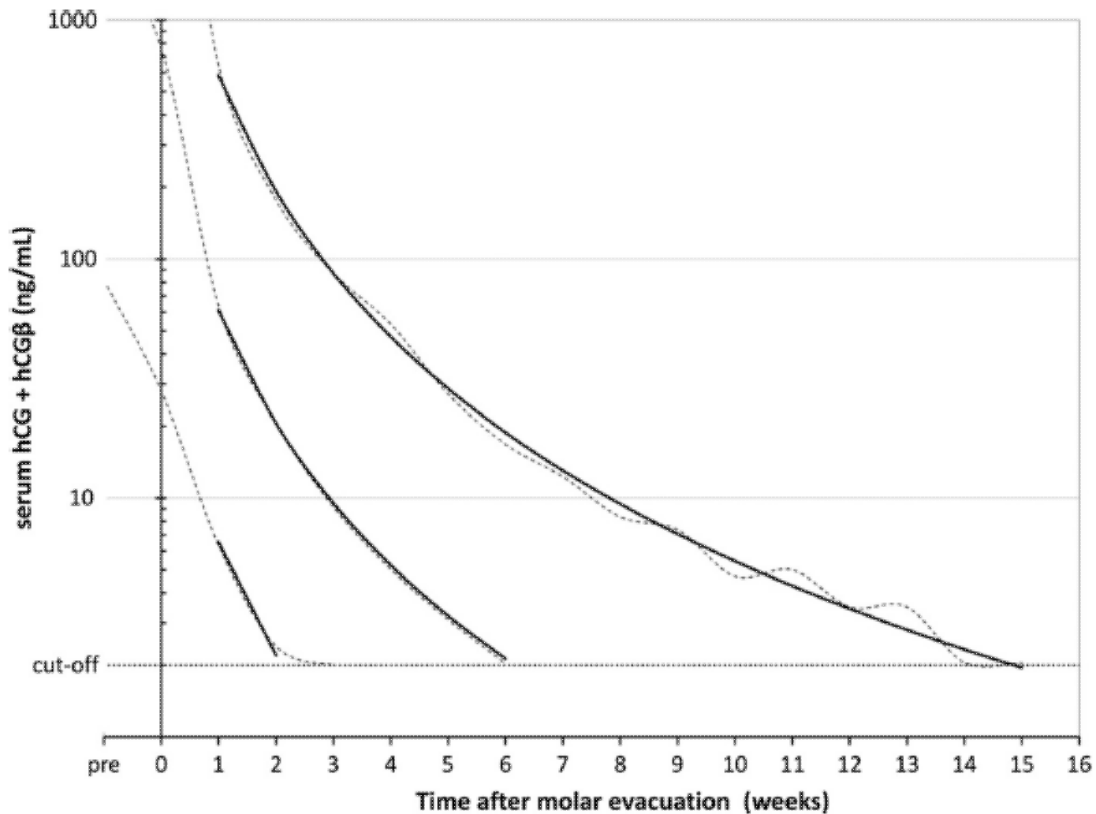
[Eysbouts 2017 <sup>47</sup>]

**Overwegingen:**

Tot en met 2017 werd in Nederland de in 1993 door Yedema gepubliceerde curve gehanteerd <sup>170</sup>, welke nu mede na overleg binnen de WTT vervangen is door een nieuwe bijgestelde curve <sup>47</sup>. Voor het beleid dient dus deze laatste, eveneens gevalideerde, curve te worden gebruikt. Wat blijft is dat alleen hCG-uitslagen verkregen met de Nijmeegse radioimmunoassay kunnen beoordeeld worden aan de hand van de vastgestelde (nieuwe) hCG-regressiecurve. HCG-bepaling in het eigen ziekenhuis geeft in het algemeen een snellere uitslag, maar heeft als nadeel dat het hCG-belooft daarmee niet aan de hand van de gepubliceerde regressiecurve kan worden beoordeeld. Gezien het verschil in mate waarin commerciële assays hCG-varianten herkennen, is omrekenen van data verkregen in eigen ziekenhuis naar met de WTT radioimmunoassay (ng/ml) verkregen landelijke curve niet mogelijk.

Voor patiënten is het van groot belang dat zij zelf ook het beloop van het hCG kunnen volgen. Er bestaat derhalve een behoefte om deze gegevens on-line en inzichtelijk (met curve) beschikbaar te krijgen. Sinds enige tijd worden hCG-uitslagen door het Nijmeegse laboratorium in en met de curve (fig. 1) gerapporteerd aan de aanvrager.

**Fig. 1.** hCG-regressiecurve met 5, 50 en 95 percentiellijnen (stippellijn: berekend, doorgetrokken lijn: geëgaliseerd) met normaalwaarde 2 ng/mL (horizontale stippellijn) <sup>47</sup>.



## Risicoclassificatie

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Welke risicoclassificatie is optimaal voor patiënten met GTN?

### Aanbevelingen

Men dient gebruik te maken van de [FIGO 2000](#) voor risicoclassificatie van patiënten met GTN.

FIGO 2000 Classification system GTN

Score	0	1	2	4
Leeftijd (jaren)	<40	≥40	-	-
Antecedente zwangerschap	Mola	Abortus	À terme	-
Interval sinds antecedente zwangerschap in maanden	<4	4-6	7-12	≥13
Serum hCG (IE/ml) voor behandeling	<10 <sup>3</sup>	< 10 <sup>4</sup>	< 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Grootste tumorgrootte (cm) (inclusie uterus)	<3	3-4	≥5	-
Locatie metastasering	Long	Milt, nier	Gastro-intestinaal	Lever, hersenen
Aantal metastasen	-	1-4	5-8	>8
Eerder gefaalde chemotherapie	-	-	Mono-chemotherapie	Poly-chemotherapie

Een totale score van 0-6 = laag-risico; score ≥ 7 = hoog-risico

**Literatuurbespreking:**

Internationaal zijn er over de jaren verschillende classificatiesystemen in gebruik geweest om te voorspellen welke patiënten resistentie voor monochemotherapie zullen ontwikkelen. De grote variatie in classificatiesystemen stond internationale consensus over adequate behandeling van patiënten in de weg<sup>56</sup><sup>78</sup>. Daarom is er in 2000 consensus bereikt over een nieuw gemodificeerd classificatiesysteem. Deze **FIGO 2000** is opgebouwd uit een aantal prognostische factoren en wordt wereldwijd op grote schaal toegepast als classificatiesysteem voor GTN-patiënten<sup>40</sup><sup>57</sup><sup>108</sup>.

Nederland heeft tot op heden gebruik gemaakt van een klinische risico-indeling, waarbij een kleinere selectie van factoren werd meegenomen en risicofactoren zoals voorafgaand voldragen zwangerschap en levermetastasen reeds classificatie binnen de hoogrisico groep rechtvaardigden<sup>36</sup>.

Een vergelijking tussen de **FIGO 2000** en het Nederlandse classificatiesysteem heeft echter aangetoond dat deze systemen in 93% van de patiënten leiden tot overeenkomstige risico-indeling en dus dezelfde behandeling. Anderzijds zou gebruik van het Nederlandse systeem in sommige gevallen leiden tot overbehandeling van patiënten<sup>45</sup>.

**Conclusies:**

Het is aangetoond dat de **FIGO 2000** risicoclassificatie adequaat resistentie voor monochemotherapie voorspelt.

[Bagshawe 1976<sup>12</sup>, Hancock 2003<sup>58</sup>]

Het is aangetoond dat **FIGO 2000** en het Nederlandse classificatiesysteem grote overeenkomst vertonen in risico-indeling.

[Eysbouts 2016<sup>45</sup>]

Het is aannemelijk dat afstemming van risico-indeling wereldwijd zal leiden tot betere mogelijkheden om GTN patiënten en hun behandelingen te vergelijken.

[Hancock 2000<sup>57</sup>, Ngan 2003<sup>108</sup>, Seckl 2010<sup>139</sup>]

**Overwegingen:**

Hoewel het tot nu toe gebruikte Nederlandse classificatiesysteem eenvoudiger is in gebruik, zijn verschillen in classificatie ten opzichte van het **FIGO 2000** systeem minimaal en biedt toepassing van de **FIGO 2000** internationale vergelijkbaarheid.

Daarnaast biedt gebruik van de **FIGO 2000** de mogelijkheid patiënten met ultra-hoogrisico (FIGO-score >12) eerder te herkennen, zodat lage-dosis therapie als inductie overwogen kan worden.

Table 1: FIGO 2000 Classification system GTN

Score	0	1	2	4
Leeftijd (jaren)	<40	≥40	-	-
Antecedente zwangerschap	Mola	Abortus	À terme	-
Interval sinds antecedente zwangerschap in maanden	<4	4-6	7-12	≥13
Serum hCG (IE/ml) voor behandeling	<10 <sup>3</sup>	< 10 <sup>4</sup>	< 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Grootste tumorgrootte (cm) (inclusie uterus)	<3	3-4	≥5	-
Locatie metastasering	Long	Milt, nier	Gastro-intestinaal	Lever, hersenen
Aantal metastasen	-	1-4	5-8	>8
Eerder gefaalde chemotherapie	-	-	Mono-chemotherapie	Poly-chemotherapie

Een totale score van 0-6 = laag-risico; score ≥ 7 = hoog-risico

# Behandeling

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Zodra een molazwangerschap wordt vermoed is de eerste behandeling een curettage onder echoscopisch zicht <sup>16</sup>. Weefsel moet daarbij opgevangen worden voor histologisch onderzoek. Alternatieve opties en verdere toepassing van curettage vormen onderwerp van de eerste uitgangsvragen in deze module. Indien in het vervolg een GTN blijkt moet zo snel mogelijk verdere behandeling worden ingezet, waarbij wederom het beloop van het hCG bepalend is voor het succes van de behandeling. Wijziging van behandeling zal als regel plaatsvinden op basis van het hCG-beloop. De keuze en duur van chemotherapie wordt in deze module besproken voor zowel laagrisico als hoogrisico GTN.

### Belangrijke wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn

Er zijn inmiddels duidelijke uitspraken mogelijk over de (on)wenselijkheid van respectievelijk priming voor een evacuatie en een tweede curettage. Priming blijft ontraden, hoewel negatieve effecten niet heel waarschijnlijk zijn. Een tweede curettage kan besproken worden.

Hoewel actinomycine D in deze richtlijn uitgebreid overwogen wordt als eerstelijnsbehandeling blijft het Nederlands advies voorsnog om methotrexaat als eerste lijn te geven.

Het aantal consolidatiekuren na chemotherapie voor laagrisico GTN (2 kuren MTX) en na hoogrisico GTN (2-4 kuren multichemotherapie) blijft ook hetzelfde, maar is thans beter onderbouwd.

Voor het overstappen van methotrexaat op actinomycine D wordt geen hCG-grens meer aangehouden: dit kan geschieden bij methotrexaatresistentie voor elke laagrisico (!) patiënte.

Voor het eerst krijgt ook de rol van chirurgische behandeling, vooral bij PSTT, meer aandacht.

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linker kolom op de titel van de submodule.

## Priming

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Is priming een optie bij een molazwangerschap?

#### Aanbevelingen

De eerste keus behandeling voor een molazwangerschap is een echogeleide vacuumcurettage.

Priming wordt ontraden als voorbereiding op een curettage van een molazwangerschap op theoretische gronden.

Het gebruik van prostaglandines en oxytocine als medicamenteuze evacuatie van een molazwangerschap wordt ontraden indien voorafgaande aan de evacuatie de diagnose bekend is in verband met een mogelijke verhoogde kans op GTN.

Indien de diagnose mola gesteld wordt na medicamenteuze evacuatie is er geen reden voor een ander follow-up beleid dan na een mola die met een zuigcurettage geëvacueerd is conform de richtlijn.

## Literatuurbespreking:

Er zijn verschillende methodes voor de evacuatie van een molazwangerschap, waarbij zuigcurettage als meest gangbare methode wordt beschouwd. Naast de spontane evacuatie en scherpe curettage zijn andere minder gebruikte methodes van evacuatie de hysterectomie, hysterotomie of medicamenteuze evacuatie door middel van prostaglandines, oxytocine en anti-progesteron. Prostaglandines en oxytocine worden daarbij gebruikt als priming ter voorbereiding op een curettage of als medicamenteuze evacuatie van de molazwangerschap <sup>154</sup>.

In de literatuur is er één studie bekend die heeft onderzocht of priming met oxytocine of prostaglandines als voorbereiding voor een curettage kan leiden tot een hoger risico op GTN. In deze case-control studie met 291 patiënten was er geen verhoogd risico op aanvullende chemotherapie aangetoond in het geval van priming als voorbereiding voor een curettage. Persistierende ziekte en een verhoogd risico op chemotherapie was in deze studie gerelateerd aan een vergrote uterus [51](#).

Er zijn 3 retrospectieve studies bekend waar het gebruik van prostaglandines of oxytocine als methode voor evacuatie van een molazwangerschap wordt onderzocht. In deze studies is een associatie beschreven tussen medicamenteuze evacuatie en een verhoogd risico op noodzaak tot chemotherapie. Chemotherapie wordt gegeven in het geval van GTN, mogelijk dus veroorzaakt door incomplete medicamenteuze evacuaties [11](#) [149](#) [154](#).

Chemotherapie was geïndiceerd voor 9,1%-19,8% van de patiënten na een medicamenteuze afbreking, 5,9%-8,5% na een zuigcurettage en 2,3%-6,1% na een spontane evacuatie [11](#) [149](#) [154](#).

In de studie van Tidy werden 7 van de 77 vrouwen (9,1%) na gebruik van prostaglandines aanvullend behandeld met chemotherapie [154](#). Deze vrouwen behoorden niet tot een groep met verhoogd risico op chemotherapie aangezien er geen metastasen waren, extreem hoog hCG of vergrote uterus. Deze studie geeft de indruk dat er geen relatie is met een verhoogd risico op metastasen en medicamenteuze evacuatie, al is dit de enige studie waar de aan- of afwezigheid van metastasen is beschreven.

Prostaglandines zorgen voor contracties en een verhoogde intra-uteriene druk gedurende 1-2 minuten [72](#). Contracties zouden hypothetisch kunnen zorgen voor disseminatie en embolisatie van trofoblastweefsel dat kan leiden tot GTN [149](#). De mogelijke of vermeend verhoogde kans dat aanvullende behandeling nodig is na een medicamenteuze afbreking van de molazwangerschap is mogelijk te verklaren door de verhoogde intra-uteriene druk, die mogelijk ook zorgt voor minder adequate evacuatie van trofoblastweefsel [154](#).

Er zijn in de literatuur enkele casus van een molazwangerschap na een medicamenteuze afbreking van een niet-vitale zwangerschap beschreven [70](#) [88](#) [105](#) [118](#) [137](#). Een medicamenteuze afbreking van een niet-vitale zwangerschap is veilig en effectief gebleken, maar de behandelaar moet na de behandeling altijd alert zijn op tekenen van GTN [118](#) [137](#).

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van prostaglandines of oxytocine bij een medicamenteuze evacuatie in verband gebracht kunnen worden met een verhoogd risico op GTN en dus op chemotherapie. [Bagshawe 1986<sup>11</sup>, Stone 1979<sup>149</sup>, Tidy 2000<sup>154</sup>]

Er zijn aanwijzingen dat priming voor een curettage géén verhoogd risico geeft op GTN. [Flam 1991<sup>51</sup>]

### **Overwegingen:**

Het gebruik van prostaglandines of oxytocine voor een evacuatie van een molazwangerschap wordt ontraden vanwege een mogelijke verhoogd risico op GTN en chemotherapie.

Het ontraden van priming als voorbereiding op een curettage van een molazwangerschap geschiedt op basis van theoretische overwegingen en op basis van het ontbreken van voldoende bewijs dat het veilig is.

## **Indicatiecriteria 2de curettage**

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag**

Wat zijn de indicaties voor een tweede curettage?

#### **Aanbeveling**

Een tweede curettage kan geschieden indien medicamenteuze interventie bloedverlies onvoldoende kan behandelen.

Een tweede curettage kan worden besproken in geval van, en als initiële behandeling bij, laagrisico GTN.

Men dient te bespreken dat bij het verrichten van een tweede curettage een reductie in het aantal kuren chemotherapie te verwachten is (1 kuur minder).

Men dient te bespreken dat de kans op een complicatie van een tweede curettage 5-8% is, maar dat geen effecten op lange termijn te verwachten zijn behalve mogelijk een gering verhoogde kans op vroeggeboorte bij een volgende zwangerschap.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Bij GTN kan klinisch een indicatie voor tweede curettage ontstaan indien er sprake is van aanhoudend hevig bloedverlies. Ook is in verschillende studies een curatief effect van een tweede curettage beschreven. In deze uitgangsvraag wordt naar antwoorden gezocht op de vraag wat naast de klinische indicatie als hevig bloedverlies of rest in het cavum uteri, aanbevelingen zijn voor het verrichten van een tweede curettage bij persisterende trofoblast ziekte.

## Samenvatting literatuur

### Therapie-effect

A. Noodzaak verdere behandeling na tweede curettage bij persisterende trofoblast ziekte  
Een tweede curettage lijkt op basis van verschillende studies bij patiënten met GTN in 9% <sup>157</sup>, 16% <sup>129</sup>, 60% <sup>119</sup> tot 83% <sup>169</sup> verdere adjuvante chemotherapie te vermijden. De enige prospectieve studie is recentelijk door Osborne gepubliceerd, waarbij een tweede curettage een curatief effect in 40% laat zien <sup>115</sup>. In de retrospectieve studie van Van Trommel <sup>157</sup> normaliseerde bij Nederlandse patiënten met GTN het hCG in 9% na een tweede curettage en was adjuvante therapie nadien niet nodig. De grote spreiding in het therapie-effect van een tweede curettage lijkt te liggen in het feit dat er verschillende definities gehanteerd worden voor het stellen van de diagnose GTN. Zo werden in de studie van Pezeshki <sup>119</sup> ook patiënten geïnccludeerd waarbij het hCG 4 tot 6 weken na de eerste curettage (nog) niet genormaliseerd was, wat tot een aanmerkelijke overschatting van het percentage patiënten met GTN en daarmee een aanmerkelijke overschatting van het therapie-effect van een tweede curettage geleid kan hebben <sup>157</sup>. De studie met het hoogste succespercentage was zeer klein en betrof 12 patiënten met GTN.

B. Reductie in het aantal kuren chemotherapie na tweede curettage bij GTN

In de retrospectieve studie van Van Trommel <sup>157</sup> werd er een “debulkend effect” gezien van het verrichten van een tweede curettage. Indien na een tweede curettage adjuvante chemotherapie geïndiceerd was, nam het aantal kuren chemotherapie tot normalisatie van het hCG+ met 1 kuur af van 6 naar 5 kuren. In de studie van Hemida <sup>62</sup> in een waarschijnlijk niet vergelijkbare situatie, met 29 patiënten met zowel laag- als hoogrisico GTN, werd ook een significante afname gezien in het aantal kuren chemotherapie na een tweede curettage.

### Complicaties van een tweede curettage

Perforatie van de uterus als complicatie van een tweede curettage wordt gerapporteerd in 5% <sup>157</sup> tot 8% <sup>115</sup> van deze ingrepen. In alle gevallen van de gerapporteerde perforaties kon een expectatief beleid gevoerd worden en was geen aanvullende therapie nodig.

### Lange termijn gevolgen van een tweede curettage

In een systematisch review van 1,8 miljoen zwangerschappen liet Lemmers zien dat het verrichten van een curettage voor een miskraam of zwangerschapsbeëindiging de kans op een preterme partus <37 weken verhoogt (Odds Ratio (OR) 1,17, 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) 1,17—1,42) waarbij het risico op vroeggeboorte steeg tot OR 1,74 (95% CI 1,0- 2,76) <sup>84..</sup>

### Conclusies:

Een tweede curettage lijkt in een (sterk gespreid) percentage van de patiënten met GTN een curatief effect te hebben.

Osborne 2016<sup>115</sup>, Pezeshk 2004<sup>119</sup>, Schlaerth 1990<sup>129</sup>, van Trommel 2005<sup>157</sup>, Yarandi 2014<sup>69</sup>]

Een tweede curettage lijkt een trofoblastreducerend effect te hebben.  
[Hemida 2011<sup>62</sup>, van Trommel 2005<sup>157</sup>]

Complicaties van een tweede curettage, met name perforaties van de uterus, worden in 5-8% van de patiënten gerapporteerd.  
[Osborne 2016<sup>15</sup>, van Trommel 2005<sup>157</sup>]

Afgaande op de risico's van een curettage bij een miskraam zou een tweede curettage de kans kunnen verhogen op een vroeggeboorte bij een eventuele volgende zwangerschap.  
[Lemmers 2016<sup>34</sup>]

### **Overwegingen:**

Er is een grote spreiding in het gerapporteerde curatieve effect van een tweede curettage bij persisterende trofoblast ziekte. Alle beschreven studies zijn retrospectief <sup>62 119 129 157</sup> of betreffen een fase twee studie waarbij alle patiënten met laagrisico GTN een tweede curettage kregen <sup>115</sup> en <sup>169</sup>. In deze studies was er in het merendeel van de patiënten sprake van laagrisico GTN. Op basis van de grote spreiding in het therapeutisch effect wat betreft genezing en de variatie in de definitie van GTN is het niet mogelijk om aan de hand van de literatuur een harde uitspraak te doen over het curatieve effect van een tweede curettage. Maar, gezien het feit dat er in alle besproken studies een therapeutisch effect beschreven wordt van een tweede curettage, lijkt het aannemelijk dat een tweede curettage een deel van de patiënten met persisterende trofoblast ziekte geneest. Daarbij lijkt het op biologische gronden aannemelijk dat indien er metastasen op afstand aangetroffen zijn, een tweede curettage geen volledige curatie zal kunnen bewerkstelligen.

Het aantal beschreven complicaties na een tweede curettage, zoals perforatie, is gering en deze hadden in geen van de gerapporteerde gevallen een lange termijn consequentie voor de patiënt. Het is onzeker of de gegevens hierover na/bij miskraam of zwangerschapsbeëindiging geëxtrapoleerd mogen worden naar effect van een tweede curettage bij persisterende intra-uteriene afwijkingen na een eerdere evacuatie voor mola. Gezien het hier in de meeste gevallen gaat om vrouwen met een actieve kindwens moeten deze mogelijke lange termijn effecten ook besproken worden.

## **Welke monochemotherapie in 1ste lijn**

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag**

Welk schema wordt geadviseerd als eerstelijns chemotherapie bij een laagrisico GTN: actinomycine D of methotrexaat?

#### **Aanbevelingen**

Laagrisico GTN wordt bij voorkeur behandeld met methotrexaat IM 1 mg/kg dag1,3,5,7 alternerend met foline zuur PO 0,1 mg/kg dag 2,4,6, 8 met steeds een interval van 7 dagen tussen 2 kuren.

Actinomycine D is een geschikt alternatief en kan ook worden toegepast bij methotrexaatresistentie.

### **Literatuurbespreking:**

#### **Inleiding**

Traditioneel wordt in Nederland methotrexaat als eerste keuze gehanteerd voor de behandeling van laagrisico GTN. In sommige andere landen is behandeling met actinomycine D voor dezelfde indicatie gebruikelijker.

Ook zijn er diverse schema's in omloop voor beide behandelingsmethoden (IM of IV of oraal) en is er dus ook behoefte aan duidelijkheid hierover.

Voor de uitwerking van deze uitgangsvraag werden verschillende gehanteerde schema's kritisch vergeleken. Met name wordt de behandeling met actinomycine D vergeleken met de Nederlandse standaardbehandeling met methotrexaat.



## Samenvatting van de literatuur

In de recente meta-analyse van Lawrie werden 7 gerandomiseerde studies gevonden met in totaal 667 vrouwen met laagrisico GTN, waarbij een vergelijking plaats vond tussen eerstelijns actinomycine D en methotrexaat <sup>5 83</sup>.

Laagrisico GTN was niet in alle studies op gelijke wijze gedefinieerd en varieerde van FIGO stadium I tot WHO scoring systeem  $\leq 4$  en  $\leq 6$ .

De studies vergeleken de volgende schema's:

- methotrexaat 30 mg/m<sup>2</sup> IM q 1 week versus actinomycine D 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV q 2 weken <sup>54 114 168</sup>
- methotrexaat 0,4 mg/kg IM dag 1-5 q 2 weken versus actinomycine D 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV bolus q 2 weken <sup>104 182</sup>
- methotrexaat 1 mg/kg alternerend met foline zuur 0,1 mg/kg d1-8 q 2 weken versus actinomycine D 10 microgram/kg d1-5 q 2 weken <sup>86</sup>
- methotrexaat 1 mg/kg alternerend met folinezuur 0,1 mg/kg d1-8 q 2 weken versus actinomycine D 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV bolus q 2 weken <sup>142</sup>

Bij beoordeling werden de volgende eindpunten benoemd:

- Primaire uitkomstmaten: primaire curatie (remissie), falen eerstelijns therapie, overall survival, dood ten gevolge van toxiciteit en dood ten gevolge van de ziekte.
- Secundaire uitkomstmaten: gemiddeld aantal kuren of tijd tot curatie, gemiddeld aantal kuren of tijd tot falen therapie, toxiciteit ten gevolge van chemotherapie.
- Primaire curatie en falen van eerstelijns therapie konden beoordeeld worden met 6 studies in totaal 577 patiënten <sup>83</sup>
- Onafhankelijk van het schema, leidt actinomycine D waarschijnlijk vaker tot primaire curatie dan methotrexaat bij vrouwen met een laagrisico GTN, RR 0,65, 95% CI 0,57-0,75. Omgekeerd leidt eerstelijns behandeling met methotrexaat waarschijnlijk vaker tot falen van de behandeling dan actinomycine D, RR 3,55, 95% CI 1,81 to 6,95.

Aangezien echter in ongeveer 55% van de geïnccludeerde studies een waarschijnlijk minder optimaal wekelijks methotrexaatschema gebruikt werd in plaats van een 5 of 8 daags schema, is het daadwerkelijk verschil tussen de effectiviteit van actinomycine D en intensievere methotrexaatschema's mogelijk kleiner. Met het 2-wekelijks actinomycine D bolusschema in vergelijking tot het wekelijks IM methotrexaatschema, zijn minder kuren nodig voor het bereiken van curatie, mean difference (MD) 3,04, 95% CI 0,93 to 5,14. Voor deze analyse waren 2 trials met in totaal 346 vrouwen beschikbaar <sup>83</sup>. Voor de andere schema's waren de gegevens onvoldoende duidelijk om tot een conclusie te komen.

De toxiciteit van actinomycine D versus methotrexaat was niet duidelijk verschillend in deze meta-analyse, noch voor het totaal noch voor de subgroep analyses. De belangrijkste bijwerking van beide therapieën waren misselijkheid, vermoeidheid en anemie. Mogelijk is het 5-daagse actinomycine D schema geassocieerd met een hogere kans op SAE's (alleen beenmergtoxiciteit) dan het 8-daagse methotrexaat/folinezuur schema, maar de bewijskracht hiervoor is laag, gezien de matige kwaliteit van de data.

De kosteneffectiviteit van beide behandelingen is ongeveer gelijk <sup>85 103</sup>.

## Conclusies:

Op basis van de huidige gegevens lijkt het schema met actinomycine D 1,25 mg/m<sup>2</sup> IV bolus q 2 weken het meest effectieve schema, waarbij er waarschijnlijk geen duidelijk verschil in toxiciteit is met een methotrexaatschema.

[Miller 2017<sup>103</sup>; Lertkhachonsuk 2016<sup>86</sup>]

Gezien de effectiviteit van methotrexaat, de ervaring in Nederland én de beschikbaarheid van een hCG-verdwijningscurve voor methotrexaat verdient deze eerstelijns behandeling voorsnog de voorkeur.

[van Trommel 2006<sup>158</sup>; Kerkmeijer 2009<sup>73</sup>]

## Overwegingen:

In Nederland is meer ervaring met het 8-daagse methotrexaat 1 mg/kg alternerend met folinezuur 15 mg/kg d1-8 q 2 weken schema. Dit schema is waarschijnlijk ook effectiever dan de wekelijkse methotrexaat



toediening, dat in deze meta-analyse in 3 van de 6 gerandomiseerde studies gebruikt werd. Het verschil in curatie tussen het 8-daagse methotrexaat toedieningsschema en actinomycine D is onvoldoende duidelijk onderbouwd.

Bovendien is onlangs een hCG-verdwijningscurve opgesteld, aan de hand waarvan de effectiviteit van juist deze methotrexaatbehandeling kan worden voorspeld [158](#) [73](#). Indien methotrexaat niet effectief is, kan alsnog overgestapt worden op de behandeling met actinomycine D.

De kosteneffectiviteit van beide behandelingen is ongeveer gelijk.

Vanuit patiëntenperspectief lijkt het methotrexaatschema makkelijker te verdragen, maar uiteraard kan patiënte zelf ook een afweging maken na uitleg omtrent het hier gebruikelijke schema en met name actinomycine D behandeling als alternatief.

Ontwikkelingen op het gebied van metabolisme van de middelen (bijvoorbeeld rol van transportgenen) zijn nog te prematuur om meegenomen te worden in de besluitvorming.

## Actinomycine D na methotrexaat

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Wanneer kan bij methotrexaatresistentie actinomycine D monotherapie worden toegepast?

#### Aanbeveling

Actinomycine D kan toegepast worden bij methotrexaatresistentie indien er nog steeds sprake is van een laagrisico GTN.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Na falen van eerstelijns monochemotherapie met methotrexaat was het gebruikelijk (onmiddellijk) te starten met multichemotherapie. Soms is er echter onvoldoende daling van het hCG-gehalte bij lage hCG-waarden en lijkt een intensieve en langdurige behandeling met meerdere chemotherapeutica nog niet nodig.

Deze uitgangsvraag kijkt naar mogelijke indicaties voor overgaan van de ene monochemotherapie (methotrexaat) op een andere (actinomycine D) in plaats van direct overgaan op multichemotherapie (EMA-CO).

#### Literatuur

In de meta-analyse van Allazam wordt beschreven dat resistentie voor dactinomycine na monotherapie met methotrexaat voor laagrisico GTN kan oplopen tot 45% [Allazam 2016]. Resistentie ontwikkelt zich vaker als hCG-waarden voor start van therapie hoog zijn. McGrath vond dat het remissiepercentage slechts 30% was als de hCG-waarde voor start van therapie groter was dan 100.000 IE/L [186](#). Andere risico factoren zijn hogere FIGO scores, eerdere voldragen zwangerschap en een histologisch bevestigd choriocarcinoom [5](#) [40](#) [184](#) [185](#) [186](#) [114](#).

Er zijn een meta-analyse en 2 studies gevonden die behandeling met actinomycine D beschrijven na resistentie voor methotrexaat of bij het ontstaan van een recidief na methotrexaat monotherapie. Er zijn geen gerandomiseerde studies gepubliceerd die monotherapie actinomycine D vergelijken met EMA-CO. Covens beschrijft een fase II studie met actinomycine D monotherapie bij methotrexaatresistentie voor patiënten met laagrisico GTN. Laagrisico GTN was gedefinieerd als: WHO score 2-6, non-choriocarcinoom, zonder lever-, milt-, hersenen- of tractus digestivus metastasen en zonder een voldragen zwangerschap meer dan 1 jaar geleden. Actinomycine D 1,25 mg/m<sup>2</sup> intraveneus elke 2 weken leidde in deze groep bij 28 van de 38 patiënten (74%) tot een complete response. De overige patiënten hadden een complete response na combinatiechemotherapie [183](#).

In de studie van McNeish werden patiënten met laagrisico GTN gedefinieerd (volgens het gemodificeerde Charing Cross scoring system) als kleiner dan of gelijk aan 8, behandeld met methotrexaat d1,3,5,7 q 2 weken en folinezuur 7,5 mg dag 2,4,6,8 q 2 weken [McNeish 2002]. Van de 385 patiënten die behandeld werden met methotrexaat ontwikkelden er 150 methotrexaatresistentie en 11 patiënten dienden de methotrexaat te staken wegens toxiciteit. Van deze laatste 2 groepen hadden er respectievelijk 59 en 8 een hCG-waarde van minder dan 100 mIU/ml. Uiteindelijk leidde behandeling met actinomycine D bij 58 van deze 67 patiënten (86,6%) tot een complete remissie. Negen patiënten kregen uiteindelijk derdelijns combinatiechemotherapie met EMA-CO. Alle patiënten zijn in complete remissie gekomen en er is geen

patiënt overleden [102](#).

### **Conclusies:**

Actinomycine D kan toegepast worden indien er bij methotrexaatresistentie nog steeds sprake is van een laagrisico GTN. Er kan hierbij geen duidelijke hCG-grens worden aangegeven.

[McNeish 2002 [102](#); Covens 2006<sup>183</sup>]

### **Overwegingen:**

De grenswaarde (recent verhoogd naar 300 mU/ml) waaronder het nog verantwoord is over te stappen op een andere monochemotherapie, is van toepassing op de hCG-bepaling van het Charing Cross Hospital. Deze waarde is niet vergelijkbaar met de Nijmeegse hCG-waarde, waardoor het onduidelijk is welke grenswaarde wij in Nederland zouden moeten aanhouden. Er kan derhalve geen duidelijke hCG-grens worden aangegeven.

De voorkeur verdient daarom de behandeling met monotherapie actinomycine D te beperken tot die groep patiënten die bij het vaststellen van methotrexaatresistentie nog steeds een laagrisico GTN hebben en waarbij er geen sprake is van een verhoogd risico op noodzaak voor multichemotherapie, bijvoorbeeld bij een hoge aanvangswaarde van hCG (boven 100.000 IE/L).

## **Optimale aantal consolidatiekuren**

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag (evidence based)**

Wat is het optimale aantal consolidatiekuren (voor methotrexaat en EMA-CO) voor post-mola Gestational Trophoblastic Neoplasia (voorheen: 'persisterende trofoblast ziekte')?

#### **Aanbevelingen**

Na normalisatie van het serum hCG op methotrexaat bij laagrisico GTN dienen 2 consolidatiekuren gegeven te worden. (Er is onvoldoende bewijskracht om standaard 3 kuren te geven).

Na normalisatie van het serum hCG op actinomycine-D bij GTN dienen 2 consolidatiekuren gegeven te worden. (Er is onvoldoende bewijskracht om standaard 3 kuren te geven).

Na normalisatie van het serum hCG op EMA-CO bij hoogrisico GTN dienen 2 tot 4 consolidatiekuren gegeven te worden (i.e. 4 tot 8 weken).

#### **Patiëntenperspectief**

De keuze voor het aantal kuren moet met de patiënte besproken worden, waarbij duidelijk moet zijn dat bij het begin van de behandeling (nog) geen duidelijkheid kan worden gegeven over het totaal aantal kuren. Juist gezien de beschreven onzekerheden bij vooral EMA-CO dient de stem van de patiënte gehoord te worden bij de keuze van het aantal consolidatiekuren, waarbij zeker ook rekening moet worden gehouden met de tot dan toe opgetreden toxiciteit.

#### **Praktische aanwijzingen bij de toediening**

Voor elke kuur wordt bepaald welke toxiciteit is opgetreden, en wordt bloedonderzoek gedaan (bloedbeeld inclusief neutrofielenpercentage, nierfunctie, leverfunctie). Hoewel zeldzaam, dient een kuur te worden uitgesteld bij neutropenie ( $< 1 \times 10^9/L$ ) of trombopenie ( $< 100 \times 10^9/L$ ).

### **Literatuurbespreking:**

#### **Inleiding**

Het aantal consolidatiekuren na normalisatie van het serum hCG is bij laagrisico en hoogrisico GTN vaak een punt van discussie. Van oudsher worden er in Nederland meestal 2 consolidatiekuren methotrexaat bij laagrisico GTN gegeven, maar er zijn ook landen waar slechts één consolidatiekuur wordt gegeven (Denemarken, na orale MTX-behandeling) en landen waar juist meer consolidatiekuren gegeven worden (Verenigd Koninkrijk, 3 consolidatiekuren). Bij hoogrisico GTN worden in de praktijk meestal minstens 2

kuren gegeven, maar dit aantal kan regionaal wisselen en afhangen van het aantal inductiekuren, tot maximaal 4. In de richtlijn uit 2010 werd vermeld dat 'zo mogelijk nog minstens 3 consolidatiekuren' dienen te worden gegeven, overigens zonder dat dit wetenschappelijk onderbouwd werd. De eerste publicaties over het EMA-CO regime vermelden 3 tot 4 consolidatiekuren, zonder dat dit gemotiveerd wordt, ook niet in latere series.

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het optimale aantal consolidatiekuren voor laagrisico GTN (methotrexaat)?
2. Wat is het optimale aantal consolidatiekuren voor hoogrisico GTN (EMA-CO)?

De zoekstrategie voor deze uitgangsvraag is te vinden in de bijlage (zie [bijlage 11](#)).

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

De studie van Lybol <sup>98</sup> vergelijkt retrospectief 2 groepen patiënten. Een Nederlandse groep patiënten waar, op basis van de Nederlandse criteria, de diagnose laagrisico GTN gesteld is. In Nederland wordt laagrisico GTN gedefinieerd en behandeling met MTX gestart, als:

1. Voorafgaande zwangerschap een mola of miskraam is
2. Metastasen zijn beperkt tot vagina of longen
3. Geen voorafgaande chemotherapie gegeven is
4. Interval evacuatie-chemotherapie minder dan 12 maanden is

In deze groep (N=351) is standaard 2 consolidatiekuren na hCG-normalisering gegeven.

De tweede groep in deze studie betrof Engelse patiënten (N=600). Bij deze groep werd de diagnose laagrisico GTN op basis van de [FIGO 2000-criteria](#) gesteld en werd bovendien gestart met methotrexaat als het serum-hCG 4 weken na evacuatie >20.000 IU/L betrof, metastasen in longen of vagina >2 cm waren, hevig vaginaal bloedverlies of nog meetbaar hCG 6 maanden na evacuatie aanwezig waren. In deze groep werden 3 consolidatiekuren gegeven.

De Franse studie van Couder <sup>32</sup>, is een retrospectieve studie naar risicofactoren voor recidief GTN na behandeling voor laagrisico GTN. In deze studie met 486 patiënten werd de diagnose laagrisico GTN gesteld volgens de [FIGO 2000-criteria](#). In deze studie werden geen aanvullende criteria gebruikt om chemotherapie te starten, zoals in de Engelse groep in de studie van Lybol <sup>98</sup> wel het geval was (bv. aanhoudend vaginaal bloedverlies).

in beide studies werd het in Nederland gebruikelijke 8-daagse schema met methotrexaat gebruikt: Methotrexaat 1 mg/kg IM op dag 1, 3, 5, 7 met leucovorin rescue 15 mg oraal op dag 2, 4, 6, 8. (24 uur na de methotrexaat-gift).

### Resultaten

#### Laagrisico GTN

Na 2 consolidatiekuren werd in 8,3% van de patiënten een recidief gevonden in de Nederlandse groep in de studie van Lybol <sup>98</sup>. In de Engelse groep in dezelfde publicatie werd na 3 consolidatiekuren in 4,0% een recidief gezien. In de Franse studie van Couder <sup>32</sup> was het recidiefpercentage na 2 consolidatiekuren 5 %.

Mogelijk ligt het verschil in recidieven (8,3% in Nederland versus 4% en 5% in de UK en Frankrijk respectievelijk) niet in het aantal consolidatiekuren dat gegeven is, maar aan de criteria waarop de diagnose GTN gesteld wordt.

#### Hoogrisico GTN

In geen van de geselecteerde studies werd het aantal consolidatiekuren met EMA-CO na hoogrisico GTN geëvalueerd.

#### Bewijskracht van de literatuur

Er zijn geen RCT's gevonden die het recidiefpercentage vergelijken na een verschillend aantal consolidatiekuren bij laag- of hoogrisico GTN.

De enige studie waarin 2 groepen met elkaar vergeleken zijn, was retrospectief bij laagrisico GTN. Beoordeling van de resultaten wordt ernstig gehinderd doordat de definitie van GTN (en dus de indicatie

voor chemotherapie) in de groepen niet gelijk is. Daarbij was er in de studie van Lybol een verschil in prognostische factoren tussen de groepen waardoor gepostuleerd kan worden dat bij de Nederlandse patiënten los van het aantal consolidatiekuren een slechtere uitkomst kon worden verwacht op grond van de hoogte van de serumconcentratie van het hCG en aanwezigheid van longmetastasen [98](#) [161](#).

#### **Conclusies:**

Op basis van de huidige literatuur zijn er onvoldoende aanwijzingen dat het geven van meer dan 2 consolidatiekuren methotrexaat na laagrisico GTN de kans op het krijgen van een recidief verkleint.

**Bewijskracht niveau:** matig [Couder 2016<sup>32</sup>, Lybol 2012 <sup>98</sup>]

Op basis van de huidige literatuur zijn er onvoldoende aanwijzingen dat meer dan 2 consolidatiekuren Actinomycine D na laagrisico GTN de kans op het krijgen van een recidief verkleint.

**Bewijskracht niveau:** laag [Sita-Lumsden 2012 <sup>143</sup>]

Op basis van de huidige literatuur kan er geen uitspraak gedaan worden over het aantal consolidatiekuren EMA-CO dat patiënten met hoogrisico GTN zouden moeten krijgen.

**Bewijskracht niveau** n.v.t.: Bronnen: geen

#### **Overwegingen:**

Hoewel in de enige studie waarin een (retrospectieve) vergelijking tussen 2 en 3 consolidatiekuren methotrexaat gemaakt wordt [98](#) een verschil ten gunste van 3 kuren wordt gezien, kan aannemelijk worden gemaakt dat dit verschil het gevolg is van een verschil in prognostische kenmerken tussen beide populaties [Lybol 2012]. Dit wordt onderstreept door een recente Nederlandse risico-analyse naar longmetastasen [161](#). Een tweede, ook retrospectieve studie [32](#), met een vergelijkbare populatie als het cohort met 3 consolidatiekuren bij Lybol [98](#), vond eenzelfde recidiefpercentage na 2 kuren als Lybol na 3.

In toenemende mate wordt er bij onvoldoende respons op eerstelijns methotrexaat therapie met een relatief laag hCG, actinomycine D in plaats van multichemotherapie met EMA-CO gegeven (zie ook module actinomycine D na methotrexaat). Bij ontbreken van prospectief gerandomiseerd onderzoek naar het optimale aantal consolidatiekuren voor actinomycine D, kan alleen gesteld worden dat weliswaar toepassing van 3 consolidatiekuren zijn gerapporteerd [143](#), maar dat de bewijsvoering hiervoor net zo ontbreekt als voor elk ander aantal kuren. Naar analogie van methotrexaat, is het verdedigbaar om standaard 2 consolidatiekuren te geven.

Ondanks dat voor hoogrisico GTN in alle gepubliceerde series 3 tot 4 consolidatiekuren EMA-CO worden gesuggereerd [6](#) [23](#), is er geen enkel bewijs voor deze strategie. De keuze voor een hoger aantal kuren wordt meestal gemotiveerd door slechte prognostische kenmerken, zoals aanwezigheid van levermetastasen, of een hoog aantal inductiekuren voor hCG-normalisering wordt bereikt [6](#). In Nederland worden bij gepercipieerde gunstige prognose (bijv. bij snelle normalisatie van het hCG na 1 of 2 kuren) ook wel 2 consolidatiekuren gegeven. Bij afwezigheid van wetenschappelijk gefundeerde argumenten, lijkt het, gezien de goede resultaten, verdedigbaar om vast te houden aan 3 consolidatiekuren. Het mag duidelijk zijn dat daar in individuele gevallen laagdrempelig van moet kunnen worden afgeweken met de hierboven geschetste motivatie.

## **Longmetastasen en behandeling**

#### **Aanbevelingen:**

##### **Uitgangsvraag**

Wat is het belang van radiologische restafwijkingen na longmetastasen voor de keuze van behandeling?

##### **Aanbevelingen**

Radiologische restafwijkingen in de long na behandeling van GTN, zónder aanwijzing voor tumoractiviteit (hCG), worden niet gereseceerd (met mogelijk als uitzondering bij PSTT).

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Uitgebreide ziekte kan een reden zijn om juist wel of niet aanvullende behandeling te geven. Onder de metastasen nemen longmetastasen een bijzondere plaats in omdat ze zowel bij laag- als hoogrisico GTN kunnen voorkomen. Daardoor is het ook van belang de betekenis van longmetastasen of persisterende afwijkingen als gevolg daarvan te bespreken.

### Samenvatting literatuur

#### *Gestational trophoblastic neoplasia (GTN)*

Metastasering alleen naar longen heeft nog steeds een goede prognose met 90% genezingskans <sup>161</sup>. Ten aanzien van restafwijkingen in de long na behandeling kan gesteld worden dat deze geen invloed hebben op de recidiefkans. In een studie waarbij patiënten werden vergeleken mét en zónder restafwijkingen in de long werd geen verschil in voorkomen van recidief gevonden <sup>121</sup>. Geadviseerd wordt om beoordeling van metastasen en hun aantal, van belang voor de stadiëring, te baseren op beeldvorming door middel van X-thorax (zie ook [module Diagnostiek](#)) <sup>109 113</sup>.

#### *Zeldzame trofoblastziekten*

Naar de longen gemetastaseerde placentale site trophoblastic tumour (PSTT) heeft een zeer slechte prognose. Omdat response op bijvoorbeeld EMA-EP is beschreven, wordt dat daarom bij zowel metastasen als bij ongunstige prognostische factoren wel aanbevolen <sup>55 65</sup>. Bij restlaesies moet chirurgie overwogen worden.

### Conclusies:

Restafwijkingen na behandeling van longmetastasen verhogen de recidiefkans niet. [Powles 2006 <sup>121</sup>]

## Indicatie hysterectomie

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Wat zijn criteria voor het verrichten van een hysterectomie bij patiënten met GTN?

#### Aanbevelingen

Hysterectomie als behandeling van patiënten met GTN is te overwegen bij:

- Falen van chemotherapeutische behandeling bij een aanwezige massa in de uterus
- Behandeling van levensbedreigend bloedverlies
- Vrouwen zonder kindwens bij voorkeur ouder dan 40 jaar.

Na hysterectomie is het nog steeds essentieel om het serum-hCG te blijven vervolgen.

### Literatuurbespreking:

Hoewel GTN meestal uitstekend te behandelen is met chemotherapie, spelen in individuele gevallen chirurgische procedures zoals een hysterectomie nog steeds een belangrijke rol. Chirurgische interventie is soms onvermijdelijk bij levensbedreigend bloedverlies <sup>96 146</sup>. Hysterectomie kan verder overwogen worden in geval van falen van chemotherapeutische behandeling bij een aanwezige massa in de uterus <sup>38 39 59 141</sup>. Response na eerstelijns chemotherapie is naar schatting incompleet in 25% van de patiënten met hoogrisico GTN <sup>92</sup>. Tot slot kan hysterectomie tevens overwogen worden bij perimenopauzale patiënten, waar het sparen van fertiliteit niet nodig is en toxiciteit door chemotherapie mogelijk beperkt kan worden <sup>38 59</sup>. Wanneer de ziekte uitsluitend gelokaliseerd is in de uterus, wordt bij patiënten na primaire hysterectomie een significant kortere behandelduur gezien dan bij patiënten uitsluitend behandeld met chemotherapie (3,2 weken versus 8,0 weken) <sup>47</sup>. Voor patiënten met uitgebreide metastatische ziekte is de procedure doorgaans minder effectief. Het mogelijke voordeel van een hysterectomie ligt voor hen primair in de verwijdering van chemo-resistente tumorbulk ten behoeve van een betere overleving. In alle gevallen is het essentieel postoperatief serum-hCG te blijven controleren.

Een bijzondere groep waarbij reeds van tevoren voorspeld kan worden dat chemotherapie een grote kans van falen heeft, zijn de placental site trophoblastic tumours (PSTT), zodat bij deze diagnose primair een hysterectomie is aangewezen (zie ook module chirurgische behandeling PSTT) [117](#) [130](#).

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat patiënten met PSTT matig reageren op chemotherapie, waarbij hysterectomie een veilig en effectief alternatief biedt.

[Papadopoulos 2002 [117](#), Schmid 2009 [130](#)]

Het is aannemelijk dat hysterectomie de duur van chemotherapeutische behandeling bij patiënten met GTN kan verkorten of chemotherapeutische behandeling soms onnodig maakt.

[Clarkson 2010 [29](#), Lurain 2006 [94](#)]

#### **Overwegingen:**

Een voltooide kinderwens kan aanleiding zijn om een hysterectomie te bespreken met patiënten met GTN als alternatief voor start met mono-chemotherapie, zonder dat daarmee gezegd is dat dit laatste niet meer nodig zal zijn.

Uiteraard dient bevestigd te worden dat er alleen lokale ziekte is, d.m.v. onderzoek zoals ook geadviseerd bij GTN (zie ook [module diagnostiek](#)).

## **Chirurgische behandeling PSTT**

#### **Aanbevelingen:**

##### **Uitgangsvraag**

Wat is de chirurgische behandeling van placental site trophoblastic tumour (PSTT)?

##### **Aanbevelingen**

De primaire behandeling van PSTT bestaat uit een hysterectomie.

Een lymfklierdissectie bij PSTT wordt alleen aanbevolen als er bij beeldvorming aanwijzingen zijn voor lymfadenopathie.

Aan patiënten met kinderwens moet voorlichting gegeven worden over de mogelijkheid van uterusparende behandeling. Hierin dient de onzekerheid over de effectiviteit van deze behandeling te worden besproken met patiënte.

#### **Literatuurbespreking:**

##### **Inleiding**

PSTT is een zeldzame trofoblasttumor. Het wordt (zij het minder vaak dan epithelioïde trofoblastaire tumor, ETT) gevonden in de fertiele levensfase. In de Angelsaksische literatuur wordt een radicale hysterectomie met lymfklierdissectie als standaard behandeling genoemd [126](#). In de praktijk wordt echter vaker gekozen voor een hysterectomie (al dan niet in combinatie met bilaterale salpingo-oophorectomie) zonder lymfklierdissectie en in sommige gevallen zelfs voor uterusparende therapie [130](#).

##### **Samenvatting literatuur**

De meeste artikelen over PSTT betreffen case reports. In slechts 6 artikelen worden series beschreven en wordt geëvalueerd of lymfklierdissectie heeft plaatsgevonden, of (initieel) uterusparende therapie is toegepast en wat het recidief percentage is na uterusparende chirurgie.

##### **Lymfklierdissectie**

Lymfkliermetastasen zijn zeldzaam bij PSTT. Een overzicht van de literatuur laat een incidentie zien van 6% [81](#). Waarschijnlijk mede daardoor is weinig onderzoek gedaan naar de waarde van lymfklierdissectie bij PSTT, zowel voor wat betreft de consequenties voor de behandeling als voor de prognostische waarde. In



de studie van Schmid wordt beschreven dat bij 7 van de 62 patiënten met PSTT een lymfklierdissectie werd verricht. [Schmid 2009]. Bij 2 van deze patiënten werden lymfkliermetastasen gevonden, ontstaan bij lang bestaande tumoren. Nadere gegevens over de behandeling/prognose van deze patiënten ontbreken. In de andere studies wordt niet beschreven of lymfklierdissectie is verricht. In een commentaar bij het artikel van Saso, pleit Tidy ervoor geen radicale hysterectomie en zeker geen lymfadenectomie te doen zonder dat er aanwijzingen zijn voor parametriumdoorgroei of lymfkliervergroting [126](#).

### Uterussparende therapie bij PSTT

In totaal werden in de geselecteerde studies 58 patiënten gevonden bij wie een uterusparende behandeling werd toegepast [10](#) [117](#) [130](#) [156](#) [171](#). In de studies wordt niet beschreven hoe deze patiënten zijn geselecteerd. Het is niet duidelijk bij welk deel van de totale patiëntengroep er na het stellen van de diagnose initieel een afwachtend beleid werd afgesproken.

Eén studie beschrijft patiënten met een uterusparende behandeling na neo-adjuvante chemotherapie: van de 28 patiënten hadden er 13 (46%) geen of een incomplete response. Van deze 13 patiënten zijn er 12 (92%) in de follow-up ziektevrij, 8 na hysterectomie, 4 na hysterectomie en chemotherapie [130](#).

Zhao [171](#) beschrijft 23 patiënten met fertiliteitsparende therapie. Hiervan ondergingen er 11 een curettage, 10 een excisie van de laesie uit de uterus en 2 een lobectomie (i.v.m. longmetastase). Het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten aanvullend chemotherapie kregen. Eén van de patiënten overleed na chemotherapie. De rest (n=22, 96%) is bij follow-up ziektevrij. De prognose van deze vrouwen is hiermee gelijk aan vrouwen bij wie de uterus wordt verwijderd. Er werden in deze groep 7 patiënten zwanger, van 6 is de follow-up bekend en zij bevielen van een gezonde neonat.

In een recente studie uit Engeland, waarbij een voor andere indicaties inmiddels obsoleete Strassmann procedure (wigresectie uit de uterus, een operatie die vroeger werd verricht bij uterus septus) werd toegepast bleek deze in geen van de 4 patiënten succesvol.

Er zijn geen studies bekend waarbij endoscopische methoden, zoals hysteroscopische resectie, zijn gebruikt. In Nederland is één patiënte voor een vermeende placentale site trophoblastic nodule hysteroscopisch behandeld (waarna alsnog de diagnose PSTT werd gesteld), snel daarna zwanger geworden en verder met een hysterectomie behandeld enkele weken post partum. Hierbij werd nog een kleine rest PSTT gevonden, waarmee in ieder geval anekdotisch het belang van een hysterectomie werd aangegeven [160](#).

### Conclusies:

Bij de behandeling van PSTT wordt meestal geen lymfklierdissectie uitgevoerd.  
[Schmid 2009 [130](#)]

Bij PSTT worden lymfkliermetastasen gevonden in 6% van de gevallen.  
[Lan 2010 [81](#)]

Alleen bij aanwijzingen voor lymfadenopathie kan overwogen worden de lymfklieren te verwijderen.  
[Lan 2010 [81](#)]

Uterussparende behandeling moet voornamelijk als experimenteel worden beschouwd en moet gecompleteerd worden met een hysterectomie na de zwangerschap.  
[Saso 2012 [126](#)]

Het is onduidelijk wat het maximale interval is tussen een uterusparende behandeling en een zwangerschap.  
Bronnen: geen

### Overwegingen:

Bij de keuze van uterusparende behandeling moet overwogen worden dat chirurgie de voornaamste en meest succesvolle therapiemodaliteit is. De tumor is relatief chemo-ongevoelig.

# Follow up

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

In de follow-up is regelmatige hCG-bepaling van groot belang. De diagnose GTN is voornamelijk hierop gebaseerd. Het enige wat een patiënt met trofoblastziekte bedreigt is het niet tijdig onderkennen van een hCG-stijging en dus indicatie tot onverwijld behandeling.

Het aandeel van genetische diagnostiek in de bepaling van de prognose is inmiddels ook duidelijk geworden.

### Belangrijke wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn

Het meest opvallende is de versimpeling van de hCG follow-up, welke ten eerste voor complete en partiële mola nu gelijk is en ten tweede stopt na normalisatie van het hCG.

Voor herhaalde molazwangerschappen, hoewel zeldzaam, is nu de rol van genetische afwijkingen duidelijk geworden.

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linker kolom op de titel van de submodule.

## Duur hCG follow-up na complete/partiele mola

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag (evidence based)

Wat is optimale duur van hCG-follow-up voor complete mola?

Wat is optimale duur van hCG-follow-up voor partiële mola?

### Aanbevelingen

Na bevestiging (d.w.z. een hCG-bepaling ná eerste vaststelling van een normale waarde) van normalisatie van het hCG is geen verdere follow-up geïndiceerd .

### Patiëntenperspectief

Patiënten kunnen argumenten hebben om, ondanks de aangevoerde argumenten, deze overweging niet te volgen en wél hCG follow-up te wensen. Het verdient dan aanbeveling om in te gaan op de achtergrond van deze wens en deze zo nodig te honoreren.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Er zijn grote verschillen in follow-upprotocollen tussen de verschillende landen in Europa en wereldwijd. Na spontane normalisatie van het hCG na een molazwangerschap is de kans op het ontwikkelen van een recidief heel laag. Na partiële mola worden zelfs bijna geen recidieven beschreven. Daarom wordt bij partiële mola geen follow-up meer geadviseerd in Nederland. De vraag of dit terecht is en of het wél zinvol is om follow-up te doen bij complete molazwangerschappen wordt in dit evidence-based deel van de richtlijn onderzocht. De zoekstrategie voor deze uitgangsvraag is terug te vinden in [bijlage 12](#).

### Samenvatting literatuur

#### Beschrijving studies

Er zijn geen studies gevonden die verschillende follow-upperiodes met elkaar vergeleken hebben, zoals in de PICO beschreven (zie [bijlage 12](#)). Er zijn 13 studies geselecteerd die patiënten met partiële of complete molazwangerschappen hebben geïnccludeerd, na hCG-normalisatie. In de studies is het aantal patiënten met GTN (voorheen: persisterende trofoblast) beschreven en de tijd tot het ontwikkelen hiervan. De studiepopulaties hebben een spreiding van 35 tot 6701 vrouwen.



**Resultaten: tijd tot GTN en percentage GTN.****Complete mola**

Er zijn 3 studies gevonden die het ontstaan van GTN hebben gerapporteerd na hCG-normalisatie [4](#) [25](#) [131](#). Voor deze studies was alleen een indicatie gegeven van de follow-up Alazzam vond dat slechts 8 van de 2190 patiënten binnen 8 weken een recidief ontwikkelden (0,37%) na complete mola [4](#). Bij Braga [25](#) was de follow-up ten minste 24 maanden en werden er 9 patiënten met GTN gerapporteerd bij 1424 vrouwen (0,6% (95% CI 0,3-1,2%) na complete mola. In de studie van Schmitt [131](#) was de gemiddelde tijd van hCG-normalisatie tot GTN 24 maanden en het aantal patiënten was 4 van de 1122 patiënten met complete mola (0,36% (95%CI 0,01-0,7%)).

Eén studie heeft een follow-up van ten minste 6 maanden en rapporteert geen GTN na hCG-normalisatie bij 1029 vrouwen met complete mola [165](#) [166](#) [187](#). Ook Wielsma rapporteerde nul patiënten met GTN bij 432 vrouwen met complete mola, maar hier is de follow-up-periode niet vermeld [164](#).

Eén studie includeerde alleen vrouwen met een verhoogde hCG-concentratie na 6 maanden (n=46 complete mola's) en rapporteerde verder geen gegevens over vrouwen met een genormaliseerd hCG [1](#). Twee studies rapporteerden dat géén GTN ontstond bij respectievelijk 72 vrouwen met complete mola [15](#) en bij 293 vrouwen met complete mola [48](#) met een overigens onduidelijke follow-up-tijd.

**Partiële mola**

Bij Braga [25](#) was de follow-up ten minste 24 maanden en werd 1 patiënte met GTN gerapporteerd van de 849 vrouwen met een partiële mola (0,1% (95% CI 0,0-0,7%). In de studie van Schmitt [131](#) was de gemiddelde tijd van hCG-normalisatie tot GTN 24 maanden, maar er was geen recidief bij de partiële mola's. In de studie van Alazzam [4](#) met een follow-up-tijd van 8 weken, werd geen recidief gevonden bij vrouwen met partiële mola (n=2333). Ook Wielsma [164](#) rapporteerde nul patiënten met GTN bij 344 vrouwen met partiële mola, maar hier is de follow-up-periode niet vermeld.

Twee studies rapporteerden nul patiënten met GTN bij 54 vrouwen met partiële mola [15](#) en bij 107 vrouwen met partiële mola [48](#) met een onduidelijke follow-up-tijd. Eén studie includeerde alleen vrouwen met een verhoogde hCG-concentratie na 6 maanden [1](#) (n=25 partiële mola's) en verder geen gegevens over vrouwen met een genormaliseerd hCG.

**Niet nader omschreven mola**

Er is één studie gevonden die het ontstaan van GTN heeft gerapporteerd na hCG-normalisatie waarin de tijd tot het ontstaan van een GTN precies beschreven was (voor 3 vrouwen na 402, 677 en 1267 dagen [134](#) geen specificatie van type mola). Het percentage GTN in deze studie was 3/6279 (0,05%). Kerkmeijer [74](#) rapporteerde 1 recidief bij 265 vrouwen (0,38%) en deze had een follow-up van meer dan 12 maanden. Eén studie includeerde alleen vrouwen met een verhoogde hCG-concentratie na 6 maanden [152](#) en verder geen gegevens over vrouwen met een genormaliseerd hCG.

**Bewijskracht van de literatuur**

De bewijskracht voor de uitkomstmaat tijd tot GTN na hCG-normalisatie na complete mola is zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet, nl. geen vergelijkende studies en het lage aantal events.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal GTN na hCG normalisatie na partiële mola is zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet, nl. geen vergelijkende studies en het lage aantal events.

**Conclusies:**

De tijd van hCG-normalisatie tot het ontstaan van GTN bij complete mola varieert van 8 weken tot 24 maanden.

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Alazzam 2011 [4](#), Braga 2015 [25](#), Schmitt 2013 [131](#)]

De tijd van hCG normalisatie tot het ontstaan van GTN bij partiële mola varieert van 8 weken tot 24 maanden.

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Alazzam 2011 [4](#), Braga 2015 [25](#), Schmitt 2013 [131](#)]

De tijd van hCG-normalisatie tot het ontstaan van GTN bij mola (zonder specificatie compleet of partieel) varieert van 12 maanden tot 1267 dagen (~ 3,5 jaar).

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Kerkmeijer 2007 [74](#), Sebire 2007 [134](#)]

Het percentage GTN na hCG-normalisatie bij complete mola varieert van 0,4% tot 0,6%.

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Alazzam 2011 [4](#), Braga 2015 [25](#), Schmitt 2013 [131](#)]

Het percentage GTN na hCG-normalisatie bij partiële mola is 0,0-0,1%.

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Braga 2015 [25](#)]

Het percentage GTN na hCG-normalisatie bij mola (zonder specificatie compleet of partieel) is 0,1% tot 0,4%.

**Bewijskracht niveau:** zeer laag [Kerkmeijer 2007 [74](#), Sebire 2007 [134](#)]

### **Overwegingen:**

Het percentage GTN na complete mola, na partiële mola en na mola niet nader gespecificeerd, is erg laag. Bovendien is de spreiding van de tijd vanaf normalisatie tot aan het ontwikkelen van GTN erg groot. Het is daarom volgens de werkgroep niet zinvol om langdurige follow-up te doen. Ook met een beperkte en willekeurig gekozen follow-up van 6 maanden, zoals nu gebruikelijk is na een complete mola, worden niet alle gevallen van GTN gediagnosticeerd. Om alle GTN te diagnosticeren zou 3,5 jaar follow-up gedaan moeten worden.

Er is geen literatuur over het aantal keer dat hCG bepaald moet worden na de eerste normale waarde voordat de follow-up gestart kan worden. De werkgroep is van mening dat na normalisatie, dit nog eenmaal bevestigd dient te worden (een week na de eerste normaal waarde) om zeer snel recidief, fout-negatieve uitslagen of wisselingen van samples volledig uit te sluiten.

## **Genetisch onderzoek bij herhaalde mola**

### **Aanbevelingen:**

#### **Uitgangsvraag (evidence based)**

Is bij een herhaalde molazwangerschap aanvullend genetisch onderzoek geïndiceerd?

### **Aanbevelingen**

Na 3 of meer complete molazwangerschappen óf 2 complete molazwangerschappen zónder normale zwangerschap in de voorgeschiedenis, wordt genetisch onderzoek naar genmutaties op NLRP7 en KHDC3L aangeraden.

Counseling van vrouwen met een herhaalde complete molazwangerschap dient te geschieden door een gynaecoloog of klinisch geneticus met voldoende ervaring in deze materie.

Eiceldonatie kan worden overwogen voor vrouwen met homozygote NLRP7 of KHDC3L genmutaties, of vrouwen waarbij deze mutatie niet is aangetoond, maar waarbij er wel sprake is van herhaalde diploïde biparentale molazwangerschappen.

### **Literatuurbespreking:**

#### **Inleiding**

In de literatuur worden sporadische molazwangerschappen onderscheiden van herhaalde molazwangerschappen (Recurrent Hydatiform Moles, RHM). Men spreekt van RHM wanneer er sprake is van tenminste 2 molazwangerschappen bij dezelfde patiënt. Het gaat hierbij nagenoeg altijd om complete molazwangerschappen.

Behoudens het aantal (complete) molazwangerschappen in 1 patiënt, is er klinisch geen onderscheid mogelijk tussen sporadische en herhaalde molazwangerschappen. Bij DNA analyse ziet men echter wel verschillen: enerzijds in de incidentie van genmutaties en anderzijds in de mate van paternale contributie aan de molazwangerschap: terwijl sporadische molazwangerschappen doorgaans uit diploïde androgene cellen bestaan (*diploïd*: 2 exemplaren van ieder chromosoom bezittend; *androgenetisch*: enkel bestaand uit vaderlijk DNA), blijken herhaalde molazwangerschappen vaker te bestaan uit diploïde, biparentale cellen (*Biparentaal*: bestaand uit zowel moederlijk als vaderlijk DNA).

De zoekstrategie voor deze uitgangsvraag is te vinden in [bijlage 13](#).

### **Samenvatting literatuur**

Het percentage herhaalde molazwangerschappen varieert fors naar etniciteit: in Westerse landen lijkt slechts 1-2% van vrouwen met één molazwangerschap hierna een tweede molazwangerschap te ontwikkelen [24](#) [91](#) [132](#). In het Midden-Oosten en in Azië worden hogere percentages beschreven tot 2,5-9,4% [22](#) [77](#) [167](#).

Er zijn meerdere studies gepubliceerd waarin een relatie beschreven wordt tussen herhaalde molazwangerschappen en gendefecten. Het meest beschreven zijn mutaties/defecten in (beide allelen van) het NLRP7 (NOD-like receptor protein-7) gen. Ook andere genmutaties lijken een relatie te hebben met het optreden van herhaalde molazwangerschappen. Met deze uitgangsvraag willen we evalueren of er genoeg bewijs bestaat om (systematisch) genetisch onderzoek te verrichten bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen.

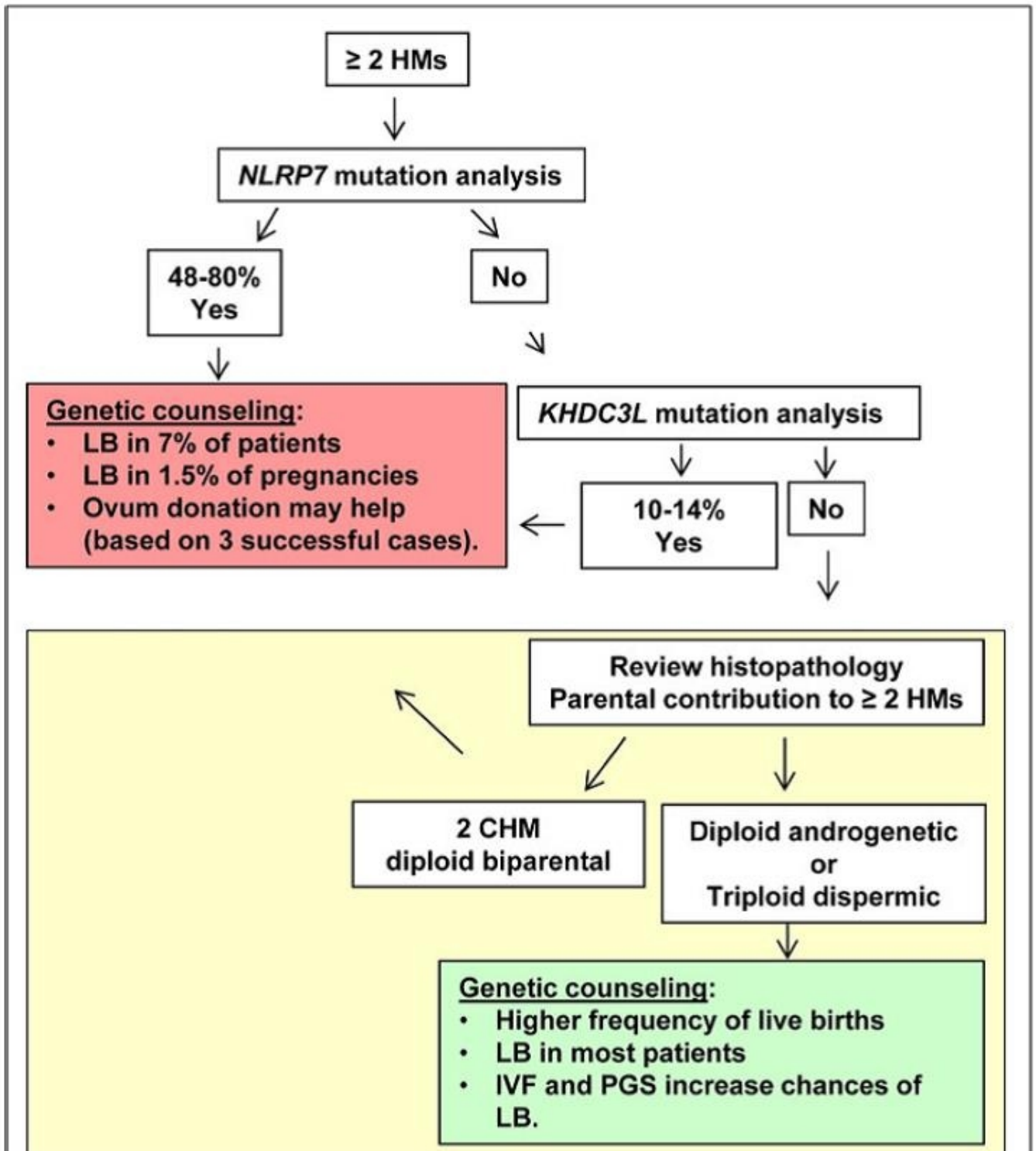
In tegenstelling tot de sporadische complete molazwangerschappen die doorgaans paternaal (*androgetisch*) zijn, blijken de herhaalde complete molazwangerschappen doorgaans *diploïd en biparentaal*.

### **Herhaalde (biparentale) molazwangerschappen en genmutaties**

De meeste studies betreffen case reports over individuen met herhaalde biparentale molazwangerschappen waarin bekende of nieuwe mutaties, veelal op het NLRP7 gen worden beschreven (RHM) [33](#) [49](#) [60](#) [61](#) [68](#) [79](#) [82](#) [106](#) [107](#) [116](#) [124](#) [144](#) [155](#) [162](#).

Sebire<sup>136</sup> heeft de histopathologische verschillen tussen de sporadische (androgetische) complete molazwangerschappen en de herhaalde (biparentale) complete molazwangerschappen onderzocht. Er wordt geconcludeerd dat het onderscheid niet kan worden gemaakt op basis van histopathologische kenmerken.

Het overzichtsartikel van Slim<sup>145</sup> en van Nguyen<sup>110</sup> beschrijven o.a. het wetenschappelijke proces dat heeft geleid tot de huidige kennis rond RHM en defecten op het NLRP7 en het KHDC3L gen. Ook wordt in meer detail ingegaan op de kenmerken van deze genen. Slim geeft aan dat patiënten met een homozygote mutatie in het NLRP7 gen waarschijnlijk niet in staat zijn tot een doorgaande zwangerschap bij natuurlijke conceptie. Nguyen geeft een suggestie voor DNA screening die gebruikt zou kunnen worden bij herhaalde molazwangerschappen (zie figuur 1).



Figuur 1: gesuggereerde screening uit Nguyen<sup>110</sup>

Estrada<sup>43</sup> onderzocht daarnaast het voorkomen van NLRP7 mutaties bij vrouwen met RHM's in vergelijking tot een controle groep zonder RHM's. In deze populatie van 20 vrouwen met RHM's vonden zij 60% homozygote NLRP7 mutaties en 40% heterozygote NLRP7 mutaties. In de controle groep (n=100) vonden zij geen homozygote mutaties en 5% aanwezigheid van heterozygote mutaties.

Akoury<sup>3</sup> beschrijft 5 casus van levend geboren neonaten bij patiënten met homozygote NLRP7 mutaties. 3 casus betreft eiceldonatie en 2 casus na natuurlijke conceptie.

Dixon<sup>37</sup> heeft gekeken naar NLRP7 mutaties bij 4 vrouwen met herhaalde biparentale molazwangerschappen en 9 vrouwen met herhaalde androgenetische molazwangerschappen. In de groep vrouwen met herhaalde biparentale molazwangerschappen werden eveneens geen significante mutaties

gevonden in het NLRP7 gen.

### **Sporadische (androgenetische) molazwangerschappen en genmutaties**

Andreassen<sup>9</sup> heeft gekeken naar het voorkomen van genmutaties bij verschillende patiëntengroepen. Er werden 3 groepen geïdentificeerd: groep 1 bestond uit 19 vrouwen met tenminste 1 molazwangerschap en 2 niet-mola miskramen. Groep 2 bestond uit 4 vrouwen met herhaalde androgenetische molazwangerschappen. Groep 3 bestond uit 7 vrouwen met tenminste 1 diploïde androgenetische molazwangerschap en een positieve familie-anamnese van tenminste 1 molazwangerschap. Hoewel er zowel op NLRP7 als op KHDC3L mutaties werden gevonden, leek er in deze studie geen causaal verband te bestaan tussen deze mutaties en de molazwangerschappen of miskramen.

Manokhina<sup>100</sup> heeft gekeken naar de relatie tussen NLRP7 en C6orf221 mutaties en sporadische (androgenetische) molazwangerschappen, partiële molazwangerschappen, polyplöïdie, en herhaalde miskramen. In deze studie kwam geen associatie naar voren tussen deze afwijkende zwangerschappen en mutaties in deze genen.

### **Conclusies:**

Er lijkt een causaal verband te bestaan tussen homozygote NLRP7 (en in mindere mate met KHDC3L mutaties) en het optreden van herhaalde *diploïde biparentale* molazwangerschappen.

[Dixon 2012 <sup>37</sup>; Estrada 2013 <sup>43</sup>]

Er lijkt geen duidelijke relatie te zijn tussen NLRP7 of KHDC3L genmutaties en *androgenetische* molazwangerschappen of (herhaalde) miskraam.

[Manokhina 2013 <sup>100</sup>]

Vrouwen met homozygote NLRP7 of KHDC3L genmutaties, of vrouwen waarbij deze mutatie niet is aangetoond, maar waarbij er wel herhaalde *diploïde biparentale* molazwangerschappen zijn, lijken slechts geringe kans te hebben op een doorgaande zwangerschap bij natuurlijke conceptie.

[Slim 2013 <sup>145</sup>]

### **Overwegingen:**

Bij het besluitvorming over wel of niet screenen op genmutaties bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen dienen de kosten hiervan mede in overweging te worden genomen.

De gepubliceerde zwangerschapskansen bij vrouwen met homozygote genmutaties of bij vrouwen zonder deze genmutaties mét herhaalde diploïde biparentale molazwangerschappen zijn gebaseerd op zeer beperkte aantallen en dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Vanwege de complexiteit van deze materie en de schaarste van gepubliceerde studies heeft de werkgroep contact gezocht met dr. Rosemary Fisher, werkzaam in het Charing Cross Trophoblastic Disease Centre in London. In Charing Cross wordt geadviseerd om onderzoek naar genmutaties in te zetten bij 3 of meer herhaalde diploïde, biparentale (complete) molazwangerschappen, waarbij in eerste instantie sequencing gedaan wordt van het NLRP7-gen en bij ontbreken van mutaties ook van KHDC3L. Ter nuancering wordt vermeld (persoonlijke communicatie) dat genetisch onderzoek mogelijk ook geïndiceerd zou moeten zijn bij vrouwen met 2 complete molazwangerschappen zonder normale zwangerschap in de voorgeschiedenis. Vanwege de uitgebreide expertise van deze groep heeft de werkgroep besloten om de aanbevelingen van dit lokale protocol over te nemen in deze richtlijn.

De rol van genetische afwijkingen bij vrouwen met herhaalde complete mola is zeer complex en aan nieuwe ontwikkelingen onderhevig. Counselling van deze vrouwen dient daarom te geschieden door gynaecologen of klinisch genetici met deze specifieke expertise.

## Postpartum diagnostiek

### Aanbevelingen:

#### Uitgangsvraag

Welke diagnostiek moet post-partum worden verricht bij vrouwen die in het verleden een molazwangerschap doorgemaakt hebben om reactivatie van trofoblast weefsel en/of een choriocarcinoom op te sporen?

#### Aanbeveling

Na een partus bij vrouwen met een in het verleden doorgemaakte trofoblastziekte, is er geen reden voor verdere doelgerichte en specifieke diagnostiek:

1. er is géén indicatie om 6 weken post-partum het serum-hCG te bepalen
2. er is géén indicatie om standaard histologisch onderzoek van de placenta te verrichten.

#### Patiëntenperspectief

Hoewel een standaard hCG-bepaling 6 weken post partum medisch gezien weinig nut heeft, is het voorstelbaar dat patiënten bevestiging van normalisatie van het hCG 6 weken post partum als geruststelling ervaren en dat deze bepaling in het kader hiervan verricht kan worden.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Na een molazwangerschap, zijn er anekdotisch casus bekend waarbij er na een volgende normale zwangerschap, stijging van het hCG optrad op basis van "reactivatie" (ook wel 'ducking' genoemd) van de molazwangerschap.

Ook ontstaat een deel van de choriocarcinomen na een à terme zwangerschap bij patiënten die eerder een molazwangerschap doorgemaakt hebben. Over het nut en de prognostische waarde van histologisch onderzoek van de placenta van een zwangerschap na een mola bestaat geen consensus.

#### Samenvatting literatuur

##### *Serum-hCG-waarden na eerdere trofoblastziekte*

Incidenteel zijn er post-partum bij vrouwen die eerder een molazwangerschap hebben gehad, verhoogde serum-hCG-waarden beschreven. Een systematische review of een retrospectieve analyse uit een grote landelijke registratie naar dit fenomeen is nog niet beschreven. Op korte termijn wordt wel een grote studie vanuit de UK verwacht waarbij gevonden is dat de incidentie van detecteerbaarheid van het hCG na een niet afwijkende zwangerschap bij vrouwen met trofoblastziekte in de voorgeschiedenis, mogelijk tussen de 1:5000-1:8000 ligt (persoonlijke mededeling, M. Seckl, Charing Cross, UK).

##### *Histologisch onderzoek placenta na eerdere molazwangerschap*

Jiao <sup>69</sup> beschrijft in een groep van 27.101 vrouwen met trofoblast ziekte geregistreerd in het Charing Cross Hospital in Londen tussen 1986 en 2014, 345 casus van choriocarcinoom. In deze groep van 345 patiënten met choriocarcinoom, waren 8 patiënten met een intra-placentair choriocarcinoom, gedefinieerd als een choriocarcinoom omringd door een niet afwijkende placenta (0,03% van de geregistreerde casus met trofoblast ziekten). Een aanvullende literatuur search vond nog 54 patiënten met een intra-placentair choriocarcinoom. In 9% van deze patiënten met een intra-placentair choriocarcinoom was de voorgaande zwangerschap een molazwangerschap. In de helft van deze patiënten waren er symptomen als vaginaal bloedverlies, hoesten bij pulmonale metastasen of hoofdpijn bij cerebrale metastasen. In de overige 50% van de casus waren er geen symptomen maar werd bij onderzoek van de placenta voor bijvoorbeeld intra-uteriene groeirestrictie of foeto-maternale transfusie, een intra-placentair choriocarcinoom aangetroffen.

### Conclusies:

Histologisch onderzoek van de placenta bij vrouwen met trofoblastziekte in de voorgeschiedenis, heeft een

bijzonder kleine vooraf kans (ca 0,03%) om een intra-placentaire reactivatie van trofoblastziekte (choriocarcinoom) te detecteren.

[Jiao 2016 <sup>69</sup>]

Epidemiologisch is de kans op reactivatie van trofoblastziekte na een daaropvolgende normale zwangerschap uiterst klein.

Seckl, persoonlijke mededeling]

**Overwegingen:**

De kans op een reactivatie van trofoblastziekte na een volgende zwangerschap is waarschijnlijk zeer klein.



## Referenties

### 1 - [Agarwal R](#)

Agarwal R, Teoh S, Short D et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9811):130-5 [\[link\]](#)

### 2 - [Ahamed E](#)

Ahamed E, Short D, North B et al. Survival of women with gestational trophoblastic neoplasia and liver metastases: is it improving? *The Journal of reproductive medicine*. 2012;57(5-6):262-9 [\[link\]](#)

### 3 - [Akoury E](#)

Akoury E, Gupta N, Bagga R et al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two NLRP7 mutations. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(1):120-4 [\[link\]](#)

### 4 - [Alazzam M](#)

Alazzam M, Young T, Coleman R et al. Predicting gestational trophoblastic neoplasia (GTN): is urine hCG the answer? *Gynecologic oncology*. 2011;122(3):595-9 [\[link\]](#)

### 5 - [Alazzam Mi](#)

Alazzam Mi, Tidy J, Osborne R et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016; (1). [\[link\]](#)

### 6 - [Alifrangis C](#)

Alifrangis C, Agarwal R, Short D 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 [\[link\]](#)

### 7 - [Allen SD](#)

Allen SD, Lim AK, Seckl MJ et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical radiology*. 2006;61(4):301-13 [\[link\]](#)

### 8 - [Altieri A](#)

Altieri A, Franceschi S, Ferlay J et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet Oncology*. 2003;4(11):670-8 [\[link\]](#)

### 9 - [Andreasen L](#)

Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I et al. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(11):773-81 [\[link\]](#)

### 10 - [Baergen RN](#)

Baergen RN, Rutgers JL, Young RH et al. 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 [\[link\]](#)

### 11 - [Bagshawe KD](#)

Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. *Lancet (London, England)*. 1986;2(8508):673-7 [\[link\]](#)

### 12 - [Bagshawe KD](#)

Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*. 1976;38(3):1373-85 [\[link\]](#)

### 13 - [Balaram P](#)

Balaram P, John M, Rajalekshmy TN et al. A multivariate analysis of prognostic indicators in complete hydatidiform moles (CHM). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1999;87(1):69-75 [\[link\]](#)

### 14 - [Barber EL](#)

Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient



characteristics, prognostic factors, and outcomes. The Journal of reproductive medicine. 2014;59(5-6):199-203 [\[link\]](#)

#### 15 - [Batorfi J](#)

Batorfi J, Vegh G, Szepesi J et al. How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2004;112(1):95-7 [\[link\]](#)

#### 16 - [Berkowitz RS](#)

Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. The New England journal of medicine. 1996;335(23):1740-8 [\[link\]](#)

#### 17 - [Berkowitz RS](#)

Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. Gynecologic oncology. 2009;112(3):654-62 [\[link\]](#)

#### 18 - [Berkowitz RS](#)

Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiology annual. 1981;11:391-411 [\[link\]](#)

#### 19 - [Berry E](#)

Berry E, Hagopian GS, Lurain JR. Vaginal metastases in gestational trophoblastic neoplasia. The Journal of reproductive medicine. 2008;53(7):487-92 [\[link\]](#)

#### 20 - [Bolze PA](#)

Bolze PA, Attia J, Massardier J et al. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. European journal of cancer. 2015;51(13):1725-31 [\[link\]](#)

#### 21 - [Bolze PA](#)

Bolze PA, Riedl C, Massardier J 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-.e8 [\[link\]](#)

#### 22 - [Boufettal H](#)

Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S et al. [Complete hydatiforme mole in Morocco: epidemiological and clinical study]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 2011;40(5):419-29 [\[link\]](#)

#### 23 - [Bower M](#)

Bower M, Newlands ES, Holden L 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 [\[link\]](#)

#### 24 - [Bracken MB](#)

Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. British journal of obstetrics and gynaecology. 1987;94(12):1123-35 [\[link\]](#)

#### 25 - [Braga A](#)

Braga A, Maesta I, Matos M et al. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. Gynecologic oncology. 2015;139(2):283-7 [\[link\]](#)

#### 26 - [Cagayan MS](#)

Cagayan MS. Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. The Journal of reproductive medicine. 2010;55(5-6):229-35 [\[link\]](#)

#### 27 - [Cagayan MS](#)

Cagayan MS. Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. The Journal of reproductive medicine. 2010;55(5-6):229-35 [\[link\]](#)

#### 28 - [Cavoretto P](#)

Cavoretto P, Gentile C, Mangili G et al. Transvaginal ultrasound predicts delayed response to chemotherapy and drug resistance in stage I low-risk trophoblastic neoplasia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;40(1):99-105 [\[link\]](#)

29 - [Clarkson JE](#)

Clarkson JE, Worthington HV, Furness S et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(8) [\[link\]](#)

30 - [Cole LA](#)

Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clinical chemistry*. 1997;43(12):2233-43 [\[link\]](#)

31 - [Cole LA](#)

Cole LA. The hCG assay or pregnancy test. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(4):617-30 [\[link\]](#)

32 - [Couder F](#)

Couder F, Massardier J, You B et al. Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016 [\[link\]](#)

33 - [Deveault C](#)

Deveault C, Qian JH, Chebaro W et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation. *Human molecular genetics*. 2009;18(5):888-97 [\[link\]](#)

34 - [Dhanda S](#)

Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiology research and practice*. 2014;2014:842751 [\[link\]](#)

35 - [Dhillon T](#)

Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine*. 2006;51(11):879-87 [\[link\]](#)

36 - [Dijkema HE](#)

Dijkema HE, Aalders JG, de Bruijn HW et al. Risk factors in gestational trophoblastic disease, and consequences for primary treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1986;22(3):145-52 [\[link\]](#)

37 - [Dixon PH](#)

Dixon PH, Trongwongsa P, Abu-Hayyah S et al. Mutations in NLRP7 are associated with diploid biparental hydatidiform moles, but not androgenetic complete moles. *Journal of medical genetics*. 2012;49(3):206-11 [\[link\]](#)

38 - [Doll KM](#)

Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(7):533-42 [\[link\]](#)

39 - [Doupplis D](#)

Doupplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(9):1168-71 [\[link\]](#)

40 - [El-Helw LM](#)

El-Helw LM, Coleman RE, Everard JE et al. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2009;113(3):306-11 [\[link\]](#)

41 - [Emoto M](#)

Emoto M, Sadamori R, Hachisuga T et al. Clinical usefulness of contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in invasive and noninvasive gestational trophoblastic diseases: a preliminary study. *The*

Journal of reproductive medicine. 2011;56(5-6):224-34 [\[link\]](#)

#### 42 - [Escobar PF](#)

Escobar PF, Lurain JR, Singh DK et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. Gynecologic oncology. 2003;91(3):552-7 [\[link\]](#)

#### 43 - [Estrada H](#)

Estrada H, Buentello B, Zenteno JC et al. The p.L750V mutation in the NLRP7 gene is frequent in Mexican patients with recurrent molar pregnancies and is not associated with recurrent pregnancy loss. Prenatal diagnosis. 2013;33(3):205-8 [\[link\]](#)

#### 44 - [Eysbouts Y](#)

Eysbouts Y, Brouwer R, Ottevanger P, Massuger L, Sweep F, Thomas C, van Herwaarden A. Serum Human Chorionic Gonadotropin Normogram for the Detection of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Int J Gynecol Cancer. 2017 Jun;27(5):1035-1041 [\[link\]](#)

#### 45 - [Eysbouts YK](#)

Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB 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 [\[link\]](#)

#### 46 - [Eysbouts YK](#)

Eysbouts YK, Massuger L, Thomas C et al. Dutch Risk Classification and FIGO 2000 for Gestational Trophoblastic Neoplasia Compared. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2016 [\[link\]](#)

#### 47 - [Eysbouts YK, Massuger](#)

Eysbouts YK, Massuger LF, IntHout J et al. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. Gynecologic oncology. 2017 [\[link\]](#)

#### 48 - [Feltmate CM](#)

Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V et al. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. Obstetrics and gynecology. 2003;101(4):732-6 [\[link\]](#)

#### 49 - [Fisher RA](#)

Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. The Journal of reproductive medicine. 2004;49(8):595-601 [\[link\]](#)

#### 50 - [Fisher RA](#)

Fisher RA, Tommasi A, Short D et al. Clinical utility of selective molecular genotyping for diagnosis of partial hydatidiform mole; a retrospective study from a regional trophoblastic disease unit. Journal of clinical pathology. 2014;67(11):980-4 [\[link\]](#)

#### 51 - [Flam F](#)

Flam F, Lundstrom 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 [\[link\]](#)

#### 52 - [Gamer EI](#)

Gamer EI, Garrett A, Goldstein DP et al. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. The Journal of reproductive medicine. 2004;49(6):411-4 [\[link\]](#)

#### 53 - [Genest DR](#)

Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2001;20(4):315-22 [\[link\]](#)

#### 54 - [Gilani MM](#)

Gilani MM, Yarandi F, Eftekhari Z et al. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005;45(2):161-4 [\[link\]](#)

**55 - Gillespie AM**

Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR et al. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. British journal of cancer. 2000;82(6):1186-90 [\[link\]](#)

**56 - Goldstein DP**

Goldstein DP, Zanten-Przybysz IV, Bernstein MR et al. Revised FIGO staging system for gestational trophoblastic tumors. Recommendations regarding therapy. The Journal of reproductive medicine. 1998;43(1):37-43 [\[link\]](#)

**57 - Hancock BW**

Hancock BW, Welch EM, Gillespie AM et al. A retrospective comparison of current and proposed staging and scoring systems for persistent gestational trophoblastic disease. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2000;10(4):318-22 [\[link\]](#)

**58 - Hancock BW**

Hancock BW. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2003;17(6):869-83 [\[link\]](#)

**59 - Hanna RK**

Hanna RK, Soper JT. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. The oncologist. 2010;15(6):593-600 [\[link\]](#)

**60 - Hayward BE**

Hayward BE, De Vos M, Talati N et al. Genetic and epigenetic analysis of recurrent hydatidiform mole. Human mutation. 2009;30(5):E629-39 [\[link\]](#)

**61 - Hemida R**

Hemida R, van Doorn H, Fisher R. A Novel Genetic Mutation in a Patient With Recurrent Biparental Complete Hydatidiform Mole: A Brief Report. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2016;26(7):1351-3 [\[link\]](#)

**62 - Hemida RA**

Hemida RA. The impact of uterine re-curettage on the number of chemotherapy courses in treatment of post molar GTN. International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21(12):S1311 [\[link\]](#)

**63 - Hertz R**

Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine. 1956;93(2):361-6 [\[link\]](#)

**64 - Hertz R**

Hertz R, Ross GT, Lipsett MB. Primary chemotherapy of nonmetastatic trophoblastic disease in women. American journal of obstetrics and gynecology. 1963;86:808-14 [\[link\]](#)

**65 - Hoekstra AV**

Hoekstra AV, Keh P, Lurain JR. Placental site trophoblastic tumor: A review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment. Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist. 2004;49(6):447-52 [\[link\]](#)

**66 - Hui P**

Hui P, Buza N, Murphy KM et al. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. Annual review of pathology. 2017;12:449-85 [\[link\]](#)

**67 - INCa-HAS**

INCa-HAS. Maladies trophoblastiques gestationnelles: diagnostic et prise en charge. 2010 [\[link\]](#)

**68 - Ito Y**

Ito Y, Maehara K, Kaneki E et al. Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. Gynecologic and obstetric investigation. 2016;81(4):353-8 [\[link\]](#)

**69 - Jiao L**

Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ et al. Intraplental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. Gynecologic oncology. 2016;141(3):624-31 [\[link\]](#)

**70 - Jin L**

Jin L, Fan G, Yang X. [Clinical study of four cases with malignant gestation trophoblastic tumor after mifepristone abortion]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2000;35(12):733-5 [\[link\]](#)

**71 - Kani KK**

Kani KK, Lee JH, Dighe M et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. Current problems in diagnostic radiology. 2012;41(1):1-10 [\[link\]](#)

**72 - Karim SM**

Karim SM, Sharma SD. Termination of second trimester pregnancy with 15 methyl analogues of prostaglandins E 2 and F 2. The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth. 1972;79(8):737-43 [\[link\]](#)

**73 - Kerkmeijer LG**

Kerkmeijer LG, Massuger LF, Ten Kate-Booij MJ et al. Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. Obstetrics and gynecology. 2009;113(2 Pt 1):326-31 [\[link\]](#)

**74 - Kerkmeijer LG**

Kerkmeijer LG, Wielsma S, Massuger LF et al. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. Gynecologic oncology. 2007;106(1):142-6 [\[link\]](#)

**75 - Khazaeli MB**

Khazaeli MB, Buchina ES, Pattillo RA et al. Radioimmunoassay of free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in diagnosis of high-risk and low-risk gestational trophoblastic disease. American journal of obstetrics and gynecology. 1989;160(2):444-9 [\[link\]](#)

**76 - Khoo SK**

Khoo SK, Baartz D, Sidhu M et al. Analysis of risk factors for persistent gestational trophoblastic disease. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2009;49(6):657-9 [\[link\]](#)

**77 - Kim JH**

Kim JH, Park DC, Bae SN et al. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. Gynecologic oncology. 1998;71(1):108-12 [\[link\]](#)

**78 - Kohorn EI**

Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW et al. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecological Cancer Society. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2000;10(1):84-8 [\[link\]](#)

**79 - Kou YC**

Kou YC, Shao L, Peng HH et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. Mol Hum Reprod. 2008;14(1):33-40 [\[link\]](#)

**80 - Kurman RJ CM**

Kurman RJ CM, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs.

2014 [\[link\]](#)**81 - [Lan C](#)**

Lan C, Li Y, He J et al. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):430-7 [\[link\]](#)

**82 - [Landolsi H](#)**

Landolsi H, Rittore C, Philibert L et al. Screening for NLRP7 mutations in familial and sporadic recurrent hydatidiform moles: report of 2 Tunisian families. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(4):348-53 [\[link\]](#)

**83 - [Lawrie TA](#)**

Lawrie TA, Alazzam Mi, Tidy J et al. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(6) [\[link\]](#)

**84 - [Lemmers M](#)**

Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(1):34-45 [\[link\]](#)

**85 - [Lertkhachonsuk AA](#)**

Lertkhachonsuk AA, Hanvoravongchai P. Comparison of Cost-Effectiveness Between Actinomycin D Versus Methotrexate-Folinic Acid in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):230-4 [\[link\]](#)

**86 - [Lertkhachonsuk AA](#)**

Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S et al. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):985-8 [\[link\]](#)

**87 - [Li MC](#)**

Li MC, Hertz R, Bergenstal DM. Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. *The New England journal of medicine*. 1958;259(2):66-74 [\[link\]](#)

**88 - [Lichtenberg ES](#)**

Lichtenberg ES. Gestational trophoblastic tumor after medical abortion. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(5 Pt 2):1137-9 [\[link\]](#)

**89 - [Lim AK](#)**

Lim AK, Patel D, Patel N et al. Pelvic imaging in gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine*. 2008;53(8):575-8 [\[link\]](#)

**90 - [Long MG](#)**

Long MG, Boulton JE, Langley R et al. Doppler assessment of the uterine circulation and the clinical behaviour of gestational trophoblastic tumours requiring chemotherapy. *British journal of cancer*. 1992;66(5):883-7 [\[link\]](#)

**91 - [Lurain JR](#)**

Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. *Semin Oncol*. 1982;9(2):174-80 [\[link\]](#)

**92 - [Lurain JR](#)**

Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):618-23 [\[link\]](#)

**93 - [Lurain JR](#)**

Lurain JR, Sand PK, Carson SA et al. Pregnancy outcome subsequent to consecutive hydatidiform moles. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;142(8):1060-1 [\[link\]](#)

**94 - [Lurain JR](#)**

Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic



neoplasia. The Journal of reproductive medicine. 2006;51(10):773-6 [\[link\]](#)

95 - [Lurain JR](#)

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 [\[link\]](#)

96 - [Lurain JR](#)

Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(1):11-8 [\[link\]](#)

97 - [Lybol C, Centen DW](#)

Lybol C, Centen DW, Thomas CM et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(12):1465-72 [\[link\]](#)

98 - [Lybol C](#)

Lybol C, Sweep FC, Harvey R 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 [\[link\]](#)

99 - [Mangili G](#)

Mangili G, Bergamini A, Giorgione V et al. [(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and trophoblastic disease: the gynecologist perspective. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine. 2016;60(2):103-16 [\[link\]](#)

100 - [Manokhina I](#)

Manokhina I, Hanna CW, Stephenson MD et al. Maternal NLRP7 and C6orf221 variants are not a common risk factor for androgenetic moles, triploidy and recurrent miscarriage. Mol Hum Reprod. 2013;19(8):539-44 [\[link\]](#)

101 - [Mapelli P](#)

Mapelli P, Mangili G, Picchio M et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2013;40(4):505-13 [\[link\]](#)

102 - [McNeish IA](#)

McNeish IA, Strickland S, Holden L et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(7):1838-44 [\[link\]](#)

103 - [Miller CR](#)

Miller CR, Chappell NP, Sledge C et al. Are different methotrexate regimens as first line therapy for low risk gestational trophoblastic neoplasia more cost effective than the dactinomycin regimen used in GOG 0174? Gynecologic Oncology. 2017;144(1):125-9 [\[link\]](#)

104 - [Mousavi AS](#)

Mousavi AS, Cheraghi F, Yarandi F. Comparison of pulse actinomycin D and 5 days methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. International Journal of Gynecological Cancer. 2011;21(12):S1320 [\[link\]](#)

105 - [Mousavi SA](#)

Mousavi SA, Behnamfar F. Gestational trophoblastic tumor with liver metastasis after misoprostol abortion. Archives of gynecology and obstetrics. 2009;279(4):587-90 [\[link\]](#)

106 - [Muhlstein J](#)

Muhlstein J, Golfier F, Rittore C et al. The spectrum of NLRP7 mutations in French patients with recurrent hydatidiform mole. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.



2011;157(2):197-9 [\[link\]](#)

**107 - [Murdoch S](#)**

Murdoch S, Djuric U, Mazhar B et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nature genetics*. 2006;38(3):300-2 [\[link\]](#)

**108 - [Ngan HY](#)**

Ngan HY, Bender H, Benedet JL et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83 Suppl 1:175-7 [\[link\]](#)

**109 - [Ngan HY](#)**

Ngan HY. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(2):202-5 [\[link\]](#)

**110 - [Nguyen NMP](#)**

Nguyen NMP, Slim R. Genetics and Epigenetics of Recurrent Hydatidiform Moles: Basic Science and Genetic Counselling. *Current obstetrics and gynecology reports*. 2014;3(1):55-64 [\[link\]](#)

**111 - [Nieves L](#)**

Nieves L, Hoffman J, Allen G et al. Placental-site trophoblastic tumor with PET scan-detected surgically treated lung metastasis. *International journal of clinical oncology*. 2008;13(3):263-5 [\[link\]](#)

**112 - [Olvera M](#)**

Olvera M, Harris S, Amezcua CA et al. Immunohistochemical expression of cell cycle proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27(kip1), and Ki-67 in normal placenta and gestational trophoblastic disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2001;14(10):1036-42 [\[link\]](#)

**113 - [Oncology FCoG](#)**

Oncology FCoG. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(1):3-4 [\[link\]](#)

**114 - [Osborne RJ](#)**

Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC et al. Phase III Trial of Weekly Methotrexate or Pulsed Dactinomycin for Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(7):825-31 [\[link\]](#)

**115 - [Osborne RJ](#)**

Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC et al. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(3):535-42 [\[link\]](#)

**116 - [Panichkul PC](#)**

Panichkul PC, Al-Hussaini TK, Sierra R et al. Recurrent biparental hydatidiform mole: additional evidence for a 1.1-Mb locus in 19q13.4 and candidate gene analysis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12(5):376-83 [\[link\]](#)

**117 - [Papadopoulos AJ](#)**

Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(6):460-4 [\[link\]](#)

**118 - [Petersen SG](#)**

Petersen SG, Perkins AR, Gibbons KS et al. The medical management of missed miscarriage: outcomes from a prospective, single-centre, Australian cohort. *The Medical journal of Australia*. 2013;199(5):341-6 [\[link\]](#)

**119 - [Pezeshki M](#)**

Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of

persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology*. 2004;95(3):423-9 [\[link\]](#)

**120 - Piura E**

Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *European journal of gynaecological oncology*. 2014;35(4):359-67 [\[link\]](#)

**121 - Powles T**

Powles T, Savage P, Short D et al. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *British journal of cancer*. 2006;94(1):51-4 [\[link\]](#)

**122 - Price JM**

Price JM, Hancock BW, Tidy J et al. Screening for central nervous system disease in metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine*. 2010;55(7-8):301-4 [\[link\]](#)

**123 - Price JM**

Price JM, Lo C, Abdi S et al. The Role of Computed Tomography Scanning of the Thorax in the Initial Assessment of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015;25(9):1731-6 [\[link\]](#)

**124 - Qian J**

Qian J, Cheng Q, Murdoch S et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles in China: correlations between NLRP7 mutations, molar genotypes and reproductive outcomes. *Mol Hum Reprod*. 2011;17(10):612-9 [\[link\]](#)

**125 - Qin J**

Qin J, Ying W, Cheng X et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PLoS One*. 2014;9(11):e112618 [\[link\]](#)

**126 - Saso S**

Saso S, Haddad J, Ellis P 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 [\[link\]](#)

**127 - Savage P**

Savage P, Kelpandides I, Tuthill M et al. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: An update on incidence, management and outcome. *Gynecologic oncology*. 2015;137(1):73-6 [\[link\]](#)

**129 - Schlaerth JB**

Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(6):1465-70; discussion 70-1 [\[link\]](#)

**130 - Schmid P**

Schmid P, Nagai Y, Agarwal R et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9683):48-55 [\[link\]](#)

**131 - Schmitt C**

Schmitt C, Doret M, Massardier J et al. Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecologic oncology*. 2013;130(1):86-9 [\[link\]](#)

**132 - Sebire NJ**

Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M et al. 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 [\[link\]](#)

**133 - Sebire NJ**

Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl MJ. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165-6 [\[link\]](#)

**134 - [Sebire NJ](#)**

Sebire NJ, Foskett M, Short D et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2007;114(6):760-2 [[link](#)]

**135 - [Sebire NJ](#)**

Sebire NJ, Lindsay I. p57KIP2 immunostaining in the diagnosis of complete versus partial hydatidiform moles. Histopathology. 2006;48(7):873-4 [[link](#)]

**136 - [Sebire NJ](#)**

Sebire NJ, Savage PM, Seckl MJ et al. Histopathological features of biparental complete hydatidiform moles in women with NLRP7 mutations. Placenta. 2013;34(1):50-6 [[link](#)]

**137 - [Sebire NJ](#)**

Sebire NJ. Hydatidiform mole and medical management of miscarriage. Bmj. 2006;332(7555):1454 [[link](#)]

**139 - [Seckl MJ](#)**

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet (London, England). 2010;376(9742):717-29 [[link](#)]

**141 - [Seckl MJ](#)**

Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA 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 [[link](#)]

**142 - [Shobeiri MJ VR](#)**

Shobeiri MJ VR, Melli MS, Madarek EOS, Garebaghi PM, Khoei SA, et al. Comparison of methotrexate-folinic acid versus pulsed actinomycin-d in treatment of stage i, low risk gestational trophoblastic neoplasia: A randomized clinical trial. [Persian]. Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2014;17:1-11 [[link](#)]

**143 - [Sita-Lumsden A](#)**

Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. British journal of cancer. 2012;107(11):1810-4 [[link](#)]

**144 - [Slim R](#)**

Slim R, Bagga R, Chebaro W et al. A strong founder effect for two NLRP7 mutations in the Indian population: an intriguing observation. Clinical genetics. 2009;76(3):292-5 [[link](#)]

**145 - [Slim R](#)**

Slim R, Wallace EP. NLRP7 and the genetics of hydatidiform moles: Recent advances and new challenges. Frontiers in Immunology. 2013;4(AUG) [[link](#)]

**146 - [Soper JT](#)**

Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. The Journal of reproductive medicine. 1994;39(3):168-74 [[link](#)]

**147 - [Stenman UH](#)**

Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. Clinical biochemistry. 2004;37(7):549-61 [[link](#)]

**148 - [Stenman UH](#)**

Stenman UH, Alfthan H. Determination of human chorionic gonadotropin. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2013;27(6):783-93 [[link](#)]

**149 - [Stone M](#)**

Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. British journal of obstetrics and gynaecology. 1979;86(10):782-92 [[link](#)]

**150 - Sturgeon CM**

Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. Annals of clinical biochemistry. 1998;35 ( Pt 4):460-91 [\[link\]](#)

**151 - Tayib S**

Tayib S, Van Wijk L, Denny L. Gestational trophoblastic neoplasia and HIV infection: A 10-year review. International Journal of Gynecological Cancer. 2012;22:E949 [\[link\]](#)

**152 - Taylor F**

Taylor F, Short D, Harvey R et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2016 [\[link\]](#)

**153 - Tempfer C**

Tempfer C, Horn LC, Ackermann S et al. Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, December 2015). Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2016;76(2):134-44 [\[link\]](#)

**154 - Tidy JA**

Tidy JA, Gillespie AM, Bright N et al. 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 [\[link\]](#)

**155 - Ulker V**

Ulker V, Gurkan H, Tozkir H et al. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013;170(1):188-92 [\[link\]](#)

**156 - van Trommel NE**

van Trommel NE, Lok CAR, Bulten H et al. Long-term outcome of placental site trophoblastic tumor in the Netherlands. Journal of Reproductive Medicine. 2013;58(5-6):224-8 [\[link\]](#)

**157 - van Trommel NE**

van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH et al. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. Gynecologic oncology. 2005;99(1):6-13 [\[link\]](#)

**158 - Van Trommel NE**

Van Trommel NE, Sweep FC, Ross HA et al. Comparison of human chorionic gonadotropin +beta and invasive trophoblast antigen disappearance rates in serum after evacuation of molar pregnancy. International journal of molecular medicine. 2006;18(4):705-11 [\[link\]](#)

**159 - van Trommel NE**

van Trommel NE, Sweep FC, Schijf CP et al. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG {alpha}- and {beta}-subunits, and their ratios. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2005;153(4):565-75 [\[link\]](#)

**160 - Veersema S**

Veersema S, Schreuder H, Verheijen R. Hysteroscopic resection of a placental site trophoblastic nodule with a hysteroscopic tissue removal system. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2015;22(6):S142 [\[link\]](#)

**161 - Vree M**

Vree M, van Trommel N, Kenter G et al. The influence of lung metastases on the clinical course of gestational trophoblastic neoplasia: a historical cohort study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2015;123(11):1839-45 [\[link\]](#)

**162 - Wang CM**

Wang CM, Dixon PH, Decordova S et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. Journal of medical genetics. 2009;46(8):569-75 [\[link\]](#)

**163 - [Whittington J](#)**

Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM et al. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2010;411(1-2):81-5 [\[link\]](#)

**164 - [Wielsma S](#)**

Wielsma S, Kerkmeijer L, Bekkers R et al. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2006;46(2):119-23 [\[link\]](#)

**165 - [Wolfberg AJ](#)**

Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2005;106(3):548-52 [\[link\]](#)

**166 - [Wolfberg AJ](#)**

Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2006;107(3):743 [\[link\]](#)

**167 - [Yapar EG](#)**

Yapar EG, Ayhan A, Ergeneli MH. Pregnancy outcome after hydatidiform mole, initial and recurrent. The Journal of reproductive medicine. 1994;39(4):297-9 [\[link\]](#)

**168 - [Yarandi F](#)**

Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H et al. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2008;103(1):33-7 [\[link\]](#)

**169 - [Yarandi F](#)**

Yarandi F, Jafari F, Shojaei H et al. Clinical response to a second uterine curettage in patients with low-risk gestational trophoblastic disease: a pilot study. The Journal of reproductive medicine. 2014;59(11-12):566-70 [\[link\]](#)

**170 - [Yedema KA](#)**

Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. American journal of obstetrics and gynecology. 1993;168(3 Pt 1):787-92 [\[link\]](#)

**171 - [Zhao J](#)**

Zhao J, Lv WG, Feng FZ et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. Gynecologic oncology. 2016;142(1):102-8 [\[link\]](#)

**172 - [Turan T](#)**

Turan T, Karacay O, Tulunay G et al. Results with EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16(3):1432-8 [\[link\]](#)

**173 - [True DK](#)**

True DK, Thomsett M, Liley H, Chitturi S, Cincotta R, Morton A, Cotterill A. Twin pregnancy with a coexisting hydatiform mole and liveborn infant: complicated by maternal hyperthyroidism and neonatal hypothyroidism. J Paediatr Child Health. 2007;43:646-8. [\[link\]](#)

**174 - [Yingna S](#)**

Yingna S, Yang X, Xiuyu Y et al. Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. Gynecologic oncology. 2002;84(3):416-9 [\[link\]](#)

175 - ten Kate-Booij M.

Choriocarcinoom na non molazwangerschap. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 1990.

176 - Wagner BJ

Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1996;16(1):131-48 [\[link\]](#)

177 - Wong LC

Wong LC, Ma HK. Persistent chest opacity in trophoblastic disease: is thoracotomy justified? The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 1983;23(4):237-40 [\[link\]](#)

178 - Renard N

Renard N, Nij Bijvank SWA, de Groot JWB, Verheijen RHM, de Haan HH, Kruse AJ, van Eyck J. Aggressive complete hydatidiform mole coexistent with a normal fetus during pregnancy: is there a correlation between outcome, and serum HCG levels? A report on 2 cases and review of the literature. Obstet Gynecol Cases Rev 2016; 3:089 [\[link\]](#)

179 - Shih IM

Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22:1393-403 [\[link\]](#)

180 - Bandy

Bandy LC, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life. Obstet Gynecol. 1984 Sep;64(3):395-9. [\[link\]](#)

181 - Sumi Y

Sumi Y, Ozaki Y, Shindoh N et al. Placental site trophoblastic tumor: imaging findings. Radiation medicine. 1999;17(6):427-30 [\[link\]](#)

182 - Yarandi F

Yarandi F AK, Haghi S, Haghi Z. Five days intravascular (IV) methotrexate versus biweekly actinomycin-D(ACT-D) in treatment of low-risk gestational trophoblastic Neoplasia: A randomized clinical trial. . International Journal of Gynecological Cancer 2015;Conference: 19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 2015 Nice France Conference Start: 20151024 Conference End: 20151027 [\[link\]](#)

183 - Covens A

Covens A, Filiaci VL, Burger RA et al. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cancer. 2006;107(6):1280-6 [\[link\]](#)

184 - Hammond CB

Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L et al. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1973;115(4):451-7 [\[link\]](#)

185 - Lurain JR

Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995;172(2):574-9 [\[link\]](#)

186 - McGrath S

McGrath S, Short D, Harvey R et al. 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 [\[link\]](#)

187 - Wolfberg AJ

Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, et al. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2004;104(3):551-4 [\[link\]](#)



# Bijlagen

## 1. Deelnemende Wetenschappelijke verenigingen

Deze revisie kwam tot stand dankzij het initiatief van de gynaecologische beroepsgroep.

Autoriserende verenigingen:

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)

## 2. Uitgangsvragen

### MODULE Diagnostiek

1. Welke diagnostiek is noodzakelijk.
2. Welk histologisch en immunohistochemisch onderzoek moet worden gedaan bij trofoblastziekte.
3. Welke hCG-bepaling (apparaat/kit) dient gebruikt te worden.
4. Welke criteria worden gehanteerd voor de diagnose gestational trophoblastic neoplasia (GTN; voorheen 'persisterende trofoblast').
5. Welke risicoclassificatie is optimaal voor patiënten met GTN.

### MODULE Behandeling

6. Is priming een optie bij een molazwangerschap.
7. Wat zijn de indicatiecriteria voor een tweede curettage.
8. A. Welk schema wordt geadviseerd als eerstelijns chemotherapie bij een laagrisico
8. B. Wanneer kan bij methotrexaatresistentie actinomycine D monotherapie worden toegepast.  
GTD: actinomycine D vs Methotrexaat.
9. Wat is het optimale aantal consolidatiekuren (voor MTX en EMA-CO) voor post-mola gestational trophoblastic neoplasia (voorheen: 'persisterende trofoblastziekte').
10. Wat is het belang van restafwijkingen na longmetastasen.
11. Wat zijn criteria voor het verrichten van een hysterectomie bij patiënten met GTN.
12. Wat is de chirurgische behandeling van placental site trophoblastic tumour (PSTT).

### MODULE Follow-up

13. A. Wat is de optimale duur van hCG-follow up voor complete mola.
13. B. Wat is de optimale duur van hCG-follow up voor partiële mola.
14. Is bij een herhaalde molazwangerschap aanvullend genetisch onderzoek geïndiceerd.
15. Welke diagnostiek moet verricht worden post-partum bij vrouwen die in het verleden een molazwangerschap doorgemaakt hebben om reactivatie van trofoblast weefsel en/of een choriocarcinoom op te sporen.

## 3. Afkortingen

<b>CMR</b>	Centrale Mola Registratie
<b>ETN</b>	epithelioid trophoblastic nodule
<b>ETT</b>	epithelioid trophoblastic tumour
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>FU</b>	follow-up
<b>GTD</b>	gestational Trophoblastic disease
<b>GTN</b>	gestational Trophoblastic neoplasia
<b>hCG</b>	humana choriongonadotrofine
<b>MDO</b>	multidisciplinair overleg
<b>PSTD</b>	placental site trophoblastic disease
<b>PSTT</b>	placental site trophoblastic tumour
<b>SAE</b>	serious adverse event
<b>WOG</b>	Werkgroep Oncologische Gynaecologie
<b>WTT</b>	Werkgroep Trofoblasttumoren

#### 4. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen of een patiëntenvereniging en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd en in het geval er literatuuronderzoek is gedaan volgens de regels van Evidence Based Medicine (EBM), is er een methodoloog of literatuuronderzoeker betrokken.

#### Werkgroepleden

Prof. dr. R.H.M. Verheijen, gynaecologisch oncoloog, voorzitter  
Dr. J.H. Becker, gynaecoloog met aandachtsgebied oncologie  
Mw. drs. Y. Eysbouts, promovendus gynaecologische oncologie  
Mw. drs. M.M. Frijstein, promovendus gynaecologische oncologie  
Prof. dr. H. Hollema, gynaeco-patholoog  
Mw. dr. M.J. ten Kate-Booij, gynaecoloog  
Mw. dr. C.A.R. Lok, gynaecologisch oncoloog  
Prof. dr. L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog  
Dr. W.J. Meijer, gynaecoloog met aandachtsgebied oncologie  
Mw. dr. P.B. Ottevanger, internist-oncoloog  
Mw. mr. J.G. Posthumus, ervaringsdeskundige  
Prof. dr. C.G.J. Sweep, klinisch chemicus-endocrinoloog  
Mw. dr. N.E. van Trommel, gynaecologisch oncoloog  
Mw. dr. A.M. Westermann, internist-oncoloog

Ondersteuning vanuit IKNL

Mw. N.J. Munneke

#### 5. Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben bij de afronding van het richtlijn traject een belangenverklaring ingevuld. Hiermee geven de werkgroepleden aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Potentiële conflicterende belangen zijn besproken. Er bleken geen belangenverstrengelingen die het nodig maakten werkgroepleden te vervangen door een ander gemandateerd werkgroeplid. De bevindingen zijn schriftelijke vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl)

#### 6. Wetenschappelijke bewijsvoering

Als gevolg van beperkt beschikbare middelen en mogelijkheden was het slechts mogelijk 2 van de 15 modules evidence based uit te werken. De overige modules zijn alle consensus based. Door de zeldzaamheid van trofoblast tumoren is het moeilijk, zo niet onmogelijk alle vragen ten aanzien van diagnostiek en behandeling te beantwoorden aan de hand van goede en voldoende onderbouwde studies.

#### 7. Actualisatie

Deze modules zijn goedgekeurd op (datum). IKNL bewaakt samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van de richtlijn en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Conform afspraken binnen de beroepsvereniging zal worden gestreefd naar een herziening na 5 jaar.

#### 8. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

#### 9. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

#### 10. Verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg, dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg.

IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen. Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

IKNL rekent het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor oncologische en palliatieve richtlijnen tot een van de primaire taken. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen. In beide gevallen werkt IKNL conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria.

### 11. Zoekverantwoording optimale aantal consolidatiekuren

Uitgangsvraag: Wat is het optimale aantal consolidatiekuren (voor MTX of EMA-CO) voor laagrisico persisterend trofoblast?

Database(s): Medline, Embase, Cochrane (CDSR, Central)

Datum: 2 juni 2016

Periode: geen beperking

Talen: Engels, Nederlands

PICO 1: Wat is het optimale aantal consolidatiekuren voor laagrisico GTN (MTX)?

P: Patiënten met laagrisico GTN

I: 1. meer consolidatiekuren MTX dan de Nederlandse standaard behandeling (2)

2. minder consolidatiekuren MTX dan de Nederlandse standaard behandeling (2)

C: Standaard Nederlandse behandeling consolidatiekuren MTX (2)

O: Recidiefpercentage

PICO 2: Wat is het optimale aantal consolidatiekuren voor hoogrisico GTN (EMA-CO)?

P: Patiënten met hoogrisico GTN

I: 1. meer consolidatiekuren EMA-CO dan de Nederlandse standaard behandeling (i.e. 2-4)

2. minder consolidatiekuren EMA-CO dan de Nederlandse standaard behandeling (i.e. 2-4)

C: Standaard Nederlandse behandeling consolidatiekuren EMA-CO (i.e. 2-4)

O: Recidiefpercentage

#### Relevante uitkomstmaten:

De werkgroep achtte het percentage recidieven een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definitie van te weten: stijging van het hCG-gehalte na normalisatie na chemotherapie.

#### Per uitkomstmaat:

De werkgroep definieerde een (1) consolidatiekuurverschil, als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

#### Zoeken en selecteren:

In de databases Medline (Pubmed), Embase (via Embase.com) en Cochrane Library (CDSR en Central) is met relevante zoektermen gezocht naar GTN/persisterende trofoblast ziekte en consolidatiekuren. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 516 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studie, consolidatiekuren MTX of consolidatiekuren EMA-CO vergeleken bij patiënten met GTN. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 10 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 8 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel)

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed)	1. Gestational*[tiab] AND trophoblastic*[tiab] AND (disease*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR neoplasia*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab]) (2381) 2. "Gestational Trophoblastic Disease"[Mesh] (5266) 3. #1 OR #2 (6399)	206

4. "Antineoplastic Agents"[Mesh] (327262)
5. Chemotherap\*[tiab] (316034)
6. "Methotrexate"[Mesh] OR "Etoposide"[Mesh] OR "Dactinomycin"[Mesh] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Vinblastine"[Mesh] OR "Vincristine"[Mesh] (118344)
7. Methotrexate\*[tiab] OR etoposide\*[tiab] OR dactinomycin\*[tiab] OR actinomycine\*[tiab] OR cyclophosphamide\*[tiab] OR vinblastine\*[tiab] OR vincristine\* (109924)
8. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (652582)
9. Relaps\*[tiab] OR recurren\*[tiab] (544879)
10. "Recurrence"[Mesh] (157688)
11. #9 OR #10 (605800)
12. #3 AND #8 AND #11 (243)
13. #11 Filters:male (10)
14. #11 not #12 (233)
15. Limit Eng Dutch (206)

1. Gestational\*:ab,ti AND trophoblastic\*:ab,ti AND (disease\*:ab,ti OR neoplasm\*:ab,ti OR neoplasia\*:ab,ti OR tumour\*:ab,ti OR tumor\*:ab,ti) (3005)
2. 'trophoblastic tumor'/exp (16,035)
3. #1 OR #2 (16,035)

4. 'chemotherapy'/exp (483,102)
5. Chemotherap\*:ab,ti (459,932)
6. 'methotrexate'/exp OR 'etoposide'/exp OR 'dactinomycin'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'vinblastine'/exp OR 'vincristine'/exp (367,602)
7. Methotrexate\*:ab,ti OR etoposide\*:ab,ti OR dactinomycin\*:ab,ti OR actinomycine\*:ab,ti OR cyclophosphamide\*:ab,ti OR vinblastine\*:ab,ti OR vincristine\*:ab,ti (136,932)
8. #4 OR #5 OR 6 OR #7 (905,002)

EMBASE

493

9. Relaps\*:ab,ti OR recurren\*:ab,ti (769,715)
10. 'cancer recurrence'/exp OR 'tumor recurrence'/exp (161,186)
11. #9 OR #10 (811,356)
12. #3 AND #8 AND #11 (680)

13. #12 AND [male]/lim (109)
14. #12 NOT #13 (571)
15. #14 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) (493)

Cochrane

1. Gestational:ab,ti AND trophoblastic:ab,ti AND (disease\*:ab,ti OR neoplasm\*:ab,ti OR neoplasia\*:ab,ti OR tumour\*:ab,ti OR tumor\*:ab,ti) (33)
2. MeSH descriptor: [Gestational Trophoblastic Disease] explode all trees (25)
3. #1 OR #2 (46)
4. MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees (11397)
5. Chemotherap\*:ab,ti (30448)
6. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (3048)
7. MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees (1244)
8. MeSH descriptor: [Dactinomycin] explode all trees (160)
9. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees (4056)
10. MeSH descriptor: [Vinblastine] explode all trees (908)
11. MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees (1871)
12. Methotrexate\*:ab,ti OR etoposide\*:ab,ti OR dactinomycin:ab,ti OR actinomycine\*:ab,ti OR cyclophosphamide\*:ab,ti OR vinblastine\*:ab,ti OR vincristine\*:ab,ti (11921)
13. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR#12 (14076)
14. Relaps\*:ab,ti OR recurren\*:ab,ti (43164)

- 15. MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees (11070)
- 16. #14 OR #15 (47121)
- 17. #3 AND #13 AND #16 (3, CDSR: 1, CENTRAL:2)

Total zonder duplicaten: 516

Exclusie/inclusie-tabel

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results
1 <sup>ste</sup> auteur en jaartal publicatie	Design N total =	Inclusion and exclusion criteria	Aim of the study Intervention Controls		Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: Secondary outcomes:
Alazzam 2009, update in Lawrie 2016	Cochrane review van RCT en non-RCT case control studies N=769		Chemotherapy	Chemotherapy	Efficacy Toxicity Aantal kuren	Pulsed actinomycin b than MTX weer but the latter is not the standa schema.
Alazzam 2012, update in Alazzam 2016	Meta-analyse? Niet mogelijk want geen RCT		Chemo	Other chemo		Geen RCT gevonden dus geen analyse
Couder 2016	Retrospectief cohort N=465	Vrouwen met low risk GTT die in CR kwamen met alleen MTX	Chemo met MTX	Nvt		Meer kuren betekent hoge risico; geen verschil in aan consolidatieku tussen snelle e trage respons.

Deng 2009, update Deng 2013	Cochrane, echter slechts 1 RCT n=42		EMA-CO	Ander regime	Meer consolidatie niet beter of slechter (max 2)
Faaborg 2016	Retrospectief cohort n=64 (71).		MTX, dactinomycine, BEP	nvt	
Hakeem 2015					
Kang 2010	Retrospectief cohort N=107	Low risk GTN	MTX-FA	MTX	Beide schema's effectief; minder toxiciteit met MTX.
Kim 2010 Lybol 2011					
Lybol 2012	Retrospectieve cohorten in 2 landen n=351 en 600	Low risk GTN behandeld met MTX	2 consolidatiekuren n=351	3 consolidatiekuren n=600	8 vs 4% recidiefrekwenties

## 12. Zoekverantwoording optimale duur follow-up complete of partiële mola

### Zoekverantwoording:

#### Optimale duur follow up voor complete of partiële mola.

##### PICO 1

Patiënten: patiënten met complete mola  
 Interventie: hCG-controles gedurende andere tijdsperiode dan 6-12 maanden  
 Controle: hCG-controles gedurende 6-12 maanden na normalisatie van het hCG  
 Outcome: 1. tijd tot een persisterende trofoblastziekte (GTN) dan wel choriocarcinoom,  
 2. percentage GTN

##### PICO 2

Patiënten: patiënten met partiële mola  
 Interventie: hCG-controles gedurende andere tijdsperiode dan 6-12 maanden  
 Controle: hCG-controles gedurende 6-12 maanden na normalisatie van het hCG  
 Outcome: 1. tijd tot een persisterende trofoblast (GTN) dan wel choriocarcinoom,  
 2. percentage GTN

**Relevante uitkomstmaten**

De werkgroep achtte de tijd van normalisatie tot het optreden van een GTN een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en percentage GTN na normalisatie een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

1. De tijd vanaf normalisatie van het hCG na een complete of partiële molazwangerschap tot aan het oplopen van hCG tijdens de FU of tot aan het met biopsie vaststellen van een choriocarcinoom. Of het percentage patiënten met een recidief op een vastgesteld moment (bijvoorbeeld 6 of 12 maanden)
2. Het percentage patiënten dat een GTN ontwikkeld heeft na normalisatie van het hCG na complete of partiële mola ten opzichte van de totale groep die normalisatie van het hCG bereikt heeft.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definitie.

**Per uitkomstmaat:**

De werkgroep definieerde 5% als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

**Zoeken en selecteren (Methode)**

In de databases Medline (via Pubmed), Embase (via Embase.com) en Cochrane Library (CDSR en Central; via Wiley) met relevante zoektermen gezocht naar molazwangerschappen en GTN. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 772 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: inclusie van patiënten met een complete of partiële molazwangerschap en data over follow-up ontwikkelen van GTN. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 49 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 11 studies (13 referenties) definitief geselecteerd.

Elf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen.

**Evidencetabellen****Complete mola**

<b>Study reference</b>	<b>Study characteristics</b>	<b>Patient characteristics</b> <sup>2</sup>	<b>Intervention (I)</b>	<b>Comparison / control (C)</b> <sup>3</sup>	<b>Follow-up</b>	<b>Outcome measures and effect size</b> <sup>4</sup>	<b>Co</b>
Agarwal, 2012	Type of study: Observational study  Setting: Charing Cross Hospital, London, UK Registry  Country: UK  Source of funding: Non-profit grants.	Inclusion criteria: Persistently raised concentrations of serum HCG at 6 months after evacuation of molar pregnancy  Exclusion criteria: Not reported.  N total at baseline: N= 76  Important prognostic	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Longer than 1 year, no specification	Time to persistent trophoblast or choriocarcinoma: Longer than 1 year (no specification) and no recurrence  Number of recurrences: no recurrence.	



Alazzam 2011	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: Sheffield Trophoblastic Disease Centre</p> <p>Country: UK</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>factors<sup>2</sup>: Median age:30 (range 15-51) 46(61%) complete moles</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p> <p>Inclusion criteria: diagnosis of molar pregnancy</p> <p>Exclusion criteria: Women with an initial diagnosis of choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumour (PSTT) or epitheloid trophoblastic tumour (ETT), and those who required treatment coincident with the time of registration were not included</p> <p>N total at baseline: complete mole = 1593)</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Mean age: 28.8 years (SD:7.0)</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: 8 weeks	<p>Time to persistent trophoblast or choriocarcinoma: up to 8 weeks</p> <p>Number of recurrences before hCG normalisation: Complete mole: n=127/1593</p> <p>Number of recurrences after hCG normalisation (&lt;50 IU/L): Complete mole: 8/2190 (0.37%)</p>
Batorfi 2004	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: Hungarian National Health Center</p> <p>Country:</p>	<p>Inclusion criteria: Patients with complete or partial hydatidiform mole</p> <p>Exclusion criteria: Not reported.</p> <p>N total at</p>	Not applicable	Not applicable	<p>Length of follow-up: Complete mola: check serum hCGs levels weekly until undetectable three consecutive weeks then monthly until</p>	<p>Time to persistent trophoblast: no recurrence, not applicable</p> <p>Number of persistent trophoblasts before undetectable</p>

Hungary	Source of funding: Not reported	<p>baseline: Complete mole: 94 N after hCG normalisation: Complete mole: 72</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Mean age (baseline population): 28.8 years (SD:7.7) range 15-51 years</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p>	undetectable six consecutive months	hCG Complete mole: 22/94	<p>Partial mola: monthly hCG check until undetectable three consecutive months if serum hCG became negative within 7 weeks after curettage. Otherwise the same protocol was used as for patients with complete mola.</p>	<p>Number of persistent trophoblasts after undetectable hCG: none</p>	<p>Loss-to-follow-up: 6 (5%) before achieving undetectable weekly hCG 48(35%) after achieving undetectable weekly hCG</p>
Braga 2015	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: Brazilian Gestational Trophoblastic Disease Reference centers</p> <p>Country: Brazil</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>Inclusion criteria: Diagnosed with gestational trophoblastic disease and treated, follow up at least 24 months and whose medical records were complete and available.</p> <p>Exclusion criteria: Pt who did not continue hCG surveillance before achieving a normal hCG value or who did not have extended follow-up after achieving a normal hCG value were excluded.</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: at least 24 months	<p>Time to persistent trophoblasts: Complete mole: 10-96 months</p>	<p>Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: Complete mole: 9/1424 (0.6% (95% CI 0.3-1.2%))</p>

		<p>N total at baseline: Complete mole: 1424 Important prognostic factors<sup>2</sup>: Median age (SD): 23 (4).</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p> <p>Inclusion criteria: Patients with molar pregnancy.</p> <p>Exclusion criteria: Not reported.</p>				
Feltmate, 2003	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: New England Trophoblastic Disease Center database</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>N total at baseline: ; Complete mola: 293</p> <p>N=320 who achieved at least one detectable hCG level, used for analysis</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Mean age: 26.5 (SD:6.2)</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Not mentioned	<p>Time to persistent trophoblasts: no recurrence, not applicable</p> <p>Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: none</p>
Growdon, 2006	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: New England Trophoblastic Disease Center database</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>Inclusion criteria: Postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia who had disease refractory to primary single-agent methotrexate Resistance.</p> <p>Exclusion criteria: No MTX resistance</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Not reported	<p>Time to persistent trophoblasts: not reported</p> <p>Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: not reported</p>

Kizaki, 2012	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: 1 to 4 Japanese hospitals (Chiba University, Nagoya University, Narita Cross Hospital and Tokyo Women Medical University).</p> <p>Country: Japan.</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>N total at baseline: N= 45</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Median age 30 range (15-49)</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p> <p>Inclusion criteria: Patients with complete mole and partial mole.</p> <p>Exclusion criteria: -Administration of chemotherapy to achieve remission -Insufficient hCG data</p> <p>N total at baseline: Complete mola: n=195</p> <p>Important prognostic factors<sup>2</sup>: Not reported.</p> <p>Groups comparable at baseline: Not applicable</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: 24 weeks	<p>Time to persistent trophoblasts: not reported</p> <p>Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: not reported</p>
Wiesma, 2006	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting: Hydatidiform Mole Registry at the Royal Women's Hospital, Melbourne</p> <p>Country:</p>	<p>Inclusion criteria: All patients diagnosed with hydatidiform mole</p> <p>Exclusion criteria: Not reported.</p> <p>N total at baseline: Complete mole: n=432</p>	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: not mentioned	<p>Time to persistent trophoblasts: not applicable since no recurrence</p> <p>Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: 0</p>

Wolfberg, 2004,2005 2006	Australia.	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.					
	Source of funding: Not reported	Groups comparable at baseline: Not applicable					
	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: patients with complete mola and hCG level to normal.					Time to persistent trophoblasts: not applicable since no recurrence
	Setting: Donald P. Goldstein M.D. Trophoblastic Tumor Registry of the New England Trophoblastic Disease Center	Exclusion criteria: Patients with partial molar pregnancies or other gestational trophoblastic neoplasms were not included	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: at least 6 months		Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: 0
	Country: USA.	N total at baseline: N= 1029					
	Source of funding: Not reported	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.					
		Groups comparable at baseline: Not applicable					

**Partiele mola**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Co
Agarwal, 2012	Type of study: Observational study  Setting: Charing Cross Hospital, London, UK Registry  Country: UK  Source of funding:	Inclusion criteria: Persistently raised concentrations of serum HCG at 6 months after evacuation of molar pregnancy  Exclusion criteria: Not reported.  N total at baseline:	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Longer than 1 year, no specification	Time to persistent trophoblast or choriocarcinoma: Longer than 1 year (no specification) and no recurrence  Number of recurrences: no recurrence.	

	Non-profit grants.	N= 25 partial moles				
		Important prognostic factors <sup>2</sup> : Median age:30 (range 15-51)				
		25 partial moles				
		Groups comparable at baseline: Not applicable				
		Inclusion criteria: diagnosis of molar pregnancy				
		Exclusion criteria: Women with an initial diagnosis of choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumour (PSTT) or epitheloid trophoblastic tumour (ETT), and those who required treatment coincident with the time of registration were not included				Time to persistent trophoblast or choriocarcinoma: up to 8 weeks
	Type of study: Observational study					Number of recurrences before hCG normalisation: Partial mole: n=35/2333
Alazzam 2011	Setting: Sheffield Trophoblastic Disease Centre		Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: 8 weeks	Number of recurrences after hCG normalisation (<50 IU/L): Partial mole: none
	Country: UK					
	Source of funding: Not reported	N total at baseline: partial mole =2333				
		Important prognostic factors <sup>2</sup> : Mean age: 28.8 years (SD:7.0)				
		Groups comparable at baseline: Not applicable				
Batorfi 2004	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: Patients with complete or partial hydatidiform mole	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Complete mola: check serum hCGs levels weekly until	Time to persistent trophoblast: no recurrence, not applicable
	Setting: Hungarian					Number of

National Health Center	Exclusion criteria: Not reported.	undetected three persistent trophoblasts before undetectable hCG: Partial mole: 2/56	Number of persistent trophoblasts after undetectable hCG: none			
Country: Hungary	N total at baseline: Partial mole: 56	Partial mola: monthly hCG check until undetectable three consecutive months if serum hCG became negative within 7 weeks after curettage. Otherwise the same protocol was used as for patients with complete mola.	Loss-to-follow-up: 6 (5%) before achieving undetectable weekly hCG 48(35%) after achieving undetectable weekly hCG			
Source of funding: Not reported	N after hCG normalisation: Partial mole: 54  Important prognostic factors <sup>2</sup> : Mean age (baseline population): 28.8 years (SD:7.7) range 15-51 years  Groups comparable at baseline: Not applicable					
Braga 2015	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: Diagnosed with gestational trophoblastic disease and treated, follow up at least 24 months and whose medical records were complete and available.	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: at least 24 months	Time to persistent trophoblasts: Partial mole: 6 months
	Setting: Brazilian Gestational Trophoblastic Disease Reference centers	Exclusion criteria: Pt who did not continue hCG surveillance before achieving a normal hCG value or who did not have extended follow-up after				Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: Partial mole: 1/849 (0.1% (95% CI 0-0.7%))
	Country: Brazil  Source of funding: Not reported					



		achieving a normal hCG value were excluded.				
		N total at baseline: Partial mole: 849 Important prognostic factors <sup>2</sup> : Median age (SD): 23 (4).				
		Groups comparable at baseline: Not applicable Inclusion criteria: Patients with molar pregnancy. Exclusion criteria: Not reported.				
Feltmate, 2003	Type of study: Observational study Setting: New England Trophoblastic Disease Center database Country: USA Source of funding: Not reported	N total at baseline: N= 400 patients; Complete mola: 293 Partial mola: 107 N=320 who achieved at least one detectable hCG level, used for analysis Important prognostic factors <sup>2</sup> : Mean age: 26.5 (SD:6.2)	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Not mentioned	Time to persistent trophoblasts: no recurrence, not applicable Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: none
Growdon, 2006	Type of study: Observational study Setting: New England Trophoblastic Disease Center database Country: USA	Inclusion criteria: Postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia who had disease refractory to primary single-agent methotrexate Resistance.	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Not reported	Time to persistent trophoblasts: not reported Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: not reported

	Source of funding: Not reported	Exclusion criteria: No MTX resistance  N total at baseline: N= 45  Important prognostic factors <sup>2</sup> : Median age 30 range (15-49)  Groups comparable at baseline: Not applicable				
	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: Patients with complete mole and partial mole.				
	Setting: 1 to 4 Japanese hospitals (Chiba University, Nagoya University, Narita Cross Hospital and Tokyo Women Medical University).	Exclusion criteria: -Administration of chemotherapy to achieve remission -Insufficient hCG data			Length of follow-up: 24 weeks	Time to persistent trophoblasts: not reported
Kizaki, 2012		N total at baseline: Complete mola: n=195 Partial mola:n=205	Not applicable	Not applicable		Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: not reported
	Country: Japan.	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.				
	Source of funding: Not reported	Groups comparable at baseline: Not applicable				
Schmitt, 2013	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: Patients with hydatidiform moles	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: 24 months	Time to persistent trophoblasts: The mean interval to diagnosis of GTN was 24 months with reference to the date of normalisation of hCG
	Setting: FTDC database.	Exclusion criteria: Not reported.				
	Country: France.	N total at baseline:				

Wiesma, 2006	Source of funding: Non-profit grants.	N= 2008  Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.  Groups comparable at baseline: Not applicable					Number of persistent trophoblast before hCG normalisation: 239/1980  Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: Partial HM:0
	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: All patients diagnosed with hydatidiform mole					
	Setting: Hydatidiform Mole Registry at the Royal Women's Hospital, Melbourne	Exclusion criteria: Not reported.  N total at baseline: Partial mole: n=344	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: not mentioned		Time to persistent trophoblasts: not applicable since no recurrence  Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: 0
	Country: Australia.  Source of funding: Not reported	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.  Groups comparable at baseline: Not applicable					

**Not specified mola**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Com
Kerkmeijer, 2007	Type of study: Observational study  Setting: Dutch Central Registry of Hydatidiform Mole  Country: The Netherlands.	Inclusion criteria: Patients with hydatidiform mole were monitored by sequential hCG assays in serum at the RUN MC after evacuation of the molar tissue.  Exclusion	Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: < 6 months n=145 6-12 months n=100 > 12 months n=20	Time to persistent trophoblasts: > 12 months  Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: 1/265	

	Source of funding: Not reported	criteria: Not reported.				
		N total at baseline: N= 265				
		Important prognostic factors <sup>2</sup> : Mean age (range): 29.7 (range: 15-50) years.				
		Groups comparable at baseline: Not applicable				Time to persistent trophoblasts: 2 women had hCG normalisation before 56 days: recurrence at day 402 and 1267 1 women had hCG normalisation after 56 days: recurrence at day 677
Sebire, 2007	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: women registered for hCG surveillance after diagnosis of GTN		Not applicable	Not applicable	Length of follow-up: Women in whom serum hCG concentration reached normal level before 56 days after evacuation: 6 months follow up Women in whom serum hCG concentration reached normal level after 56 days after evacuation: 2 year follow up
	Setting: Charing Cross Trophoblastic Disease Unit database	Exclusion criteria: Not reported.				
	Country: UK.	N total at baseline: N= 6701, no specification for complete or partial				Number of persistent trophoblasts after hCG normalisation: 2/3551 of women return to normal HcG level before 56 days. 1/2728 of women return to normal HCG level after 56 days.
	Source of funding: Not reported	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.				
		Groups comparable at baseline: Not applicable				
Taylor, 2016	Type of study: Observational study	Inclusion criteria: hCG levels remained above the upper limit of normal 6 months after the first	Not applicable		Not applicable	Length of follow-up: 6 months
	Setting: The United					Time to persistent trophoblasts: not reported

Kingdom supra-regional trophoblastic disease treatment centres at Weston Park Hospital (Sheffield) and Charing Cross Hospital (London).	surgical evacuation of a histologically confirmed molar pregnancy, providing the levels were declining	Number of persistent trophoblast after hCG normalisation: 0
Country: UK.	Exclusion criteria: non-molar pregnancy, pregnancy event within 6 months of evacuation, choriocarcinoma or placental site trophoblastic tumour, previous chemotherapy or surgery for postmolar GTN and false-positive hCG values.	
Source of funding: Not reported		
	N total at baseline: N= 35	
	Important prognostic factors <sup>2</sup> : Not reported.	
	Groups comparable at baseline: Not applicable	

## Exclusietabel

*Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel*

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abdullah, 2012	abstract
Aghajanian, 2011	Review
Allen, 2003	Geen onderscheid CHM en PHM
Aminimoghaddam, 2014	Onvoldoende kwaliteit van de studie.
Baasanjav, 2010	Klein groep (N=28) en doel was te kijken naar zygotie.
Bakhtiyari, 2015	Ontwikkelen regressie curve
Berkowitz, 2009	Review
Bolze, 2015	consensus
Farzaneh, 2013	Not enough info
Feltmate, 2003	211 completed FU, geen data over recidief tijdens FU
Garner, 2007	Verwijst naar Wolfberg

Goldstein, 2015	Review
Gueye, 2014	Relatief zeer weinig CHM (HM 531, 197 CHM)
Hall, 2012	demographic details of patients affected by molar pregnancies
Hoppenot, 2015	29,5% completion of surveillance, aantal dagen tot normalisatie, aantal afnames
Lok, 2011	Psychologisch FU
Lurain, 2010	Geen originele data
Mostafa, 2012	poster
Niemann, 2006	Triploide vs diploid HM, geen exacte tijd van recurrence en FU
Niemann, 2015	Geen originele data
Nirmala, 2012	Weinig info, geen onderscheid CHM/PHM, 27,5% geen FU
Nirmala, 2013	Geen onderscheid CHM/PHM bij FU
Nizam, 2009	CHM /PHM niet apart beschreven, kleine aantallen,
Petignat, 2004	Letter to editor
Pisal, 2004	Time to registration, hCG value
Seckl, 2010	review
Seckl, 2013	Geen getallen over kans GTN na CHM
Su, 2005	Geen onderscheid CHM en PHM, Kleine groep
Taylor, 2015	MTX effectiviteit
Van Cromvoirt, 2014	Gebruikten alleen hCG in urine.
Van Trommel, 2006	Kleine groepen
You, 2010	MTX resistance
You, 2013	MTX resistance
Yu, 2014	Abstract

**a.**

## **b. Zoekverantwoording**

Zoekdatum: 18-05-2016

<b>Database</b>	<b>Zoektermen</b>	<b>Totaal</b>
Medline (PubMed)	2. (mole[tiab] OR molar[tiab]) AND hydatid*[tiab] (3062)	342
	3. "Hydatidiform Mole"[Mesh] (4753)	
	4. (molar[tiab] OR Mole[tiab]) AND pregnanc*[tiab] (2606)	
	5. Gestational[tiab] AND trophoblastic[tiab] AND disease*[tiab] (1784)	
	6. "Gestational Trophoblastic Disease"[Mesh] (5263)	
	7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (7071)	
	8. (human[tiab] AND chorionic[tiab] AND gonadotropin*[tiab]) OR hCG[tiab] (27286)	
	9. "Chorionic Gonadotropin"[Mesh] (30000)	
	10. #7 OR #8 (39970)	
	11. Recurrenc*[tiab] OR relapse*[tiab] OR risk*[tiab] OR recurrent*[tiab] (2006745)	
	12. Surveillance[tiab] OR follow up[tiab] OR follow-up[tiab] (831208)	
	13. "Recurrence"[Mesh] (157394)	
	14. #10 OR #11 OR #12 (2582539)	
	15. #6 AND #9 AND #13 (669)	
	16. #14 Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2016/12/31; English (342)	
	EMBASE	
	2. 'hydatidiform mole'/exp (6564)	

	3. (molar:ab,ti OR Mole:ab,ti) AND pregnanc*:ab,ti (3071)	
	4. Gestational:ab,ti AND trophoblastic:ab,ti AND disease*:ab,ti (2286)	
	5. 'trophoblastic tumor'/exp (16021)	
	6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (10017)	
	7. (human:ab,ti AND chorionic:ab,ti AND gonadotropin*:ab,ti) OR hCG:ab,ti (34190)	
	8. 'chorionic gonadotropin'/exp (45126)	
	9. #7 OR #8 (56231)	
	10. Recurrenc*:ab,ti OR relapse*:ab,ti OR risk*:ab,ti OR recurrent*:ab,ti (2735634)	
	11. Surveillance:ab,ti OR follow up:ab,ti OR follow-up:ab,ti (1087832)	
	12. 'recurrent disease'/exp (141545)	
	13. #10 OR #11 OR #12 (3434401)	
	14. #6 AND #9 AND #13 (1230)	
	15. #14 AND [2000-2016]/py AND [English]/lim (726)	
	1. (mole:ab,ti OR molar:ab,ti) AND hydatid*:ab,ti (8)	
	2. MeSH descriptor: [Hydatidiform Mole] explode all trees (17)	
	3. (molar:ab,ti or mole:ab,ti) and pregnanc*:ab,ti (24)	
	4. MeSH descriptor: [Gestational Trophoblastic Disease] explode all trees (25)	
	5. gestational:ab,ti and trophoblastic:ab,ti and disease*:ab,ti (15)	
	6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (49)	
Cochrane (Wiley)	7. (human:ab,ti and chorionic:ab,ti and gonadotropin*:ab,ti) or hCG:ab,ti (1634)	5
	8. MeSH descriptor: [Chorionic Gonadotropin] explode all trees (721)	
	9. #7 OR #8 (1820)	
	10. Recurrenc*:ab,ti OR relapse*:ab,ti OR risk*:ab,ti OR recurrent*:ab,ti (135294)	
	11. MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees (11060)	
	12. Surveillance:ab,ti OR follow up:ab,ti OR follow-up:ab,ti (97866)	
	13. #10 OR #11 OR #12 (202640)	
	14. #6 AND #9 AND #13 (8)	
	15. #14 Publication year 2000-2016 (5)	
Totaal zonder duplicaten: 772		

## Algemene gegevens

### • Algemene gegevens

Korte titel (max 40 tekens)	Follow-up-duur voor mola
Volledige titel (max 100 tekens)	Optimale duur van hCG-follow-up voor complete of partiële mola

### • Algemene gegevens

Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	
Referentie stijl	
Taal (nederlands/engelse vertaling/engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	Evidence based
Autorisatiedatum	x-x-2017
Aanbevolen termijn voor herbeoordeling (jaartal)	2020

### Tags:

Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)

Symptomen (volgens ICPC)

Aandoening (volgens ICD10)



Specialisme (relevant voor welke specialismen)	Gynaecologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 2)	
<b>Koppelingen andere aanbevelingen</b>	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
<b>Bijlagen</b>	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan indicatoren, kennishiaten</i>
Hyperlinks (welke hyperlinks wilt u relateren, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan <a href="http://www.kennisinstituut.nl">www.kennisinstituut.nl</a>, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. word of excel)	<i>Denk aan stroomschema</i>

### 13. Zoekverantwoording aanvullend genetisch onderzoek geïndiceerd

#### Zoekverantwoording:

#### Is er bij een herhaalde molazwangerschap aanvullend genetisch onderzoek geïndiceerd?

Er werd gezocht op PubMed MEDLINE met onderstaande zoekcriteria.

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (PubMed)	1. (mole[tiab] OR molar[tiab]) AND hydatid*[tiab] (3097)	
	2. "Hydatidiform Mole"[Mesh] (4782)	
	3. (molar[tiab] OR Mole[tiab]) AND pregnanc*[tiab] (2648)	
	4. Gestational[tiab] AND trophoblastic[tiab] AND disease*[tiab] (1816)	
	5. "Gestational Trophoblastic Disease"[Mesh] (5312)	
	6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (7155)	
	7. ("genetic testing"[MeSH Terms] OR genetic testing[Text Word])(37887)	
	8. (("genes"[MeSH Terms] OR gene[Text Word]) OR ("mutation"[MeSH Terms] OR mutation[Text Word])) (2352043)	
	9. #7 OR #8 (2367912)	
	10. Recurrenc*[tiab] OR relapse*[tiab] OR risk*[tiab] OR recurrent*[tiab] (2062674)	
	11. "Recurrence"[Mesh] (159322)	
	12. #10 OR #11 (2118277)	
	13. #6 AND #9 AND #12 (125)	
	14. #6 Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2016/9/14; (95)	

Op basis van titel en abstract lijken 17 studies relevant voor de uitgangsvraag. Deze studies zijn full-tekst bekeken. Uit referentielijst van deze studies kwamen nog 5 aanvullende relevante studies. Uiteindelijk zijn er 22 Studies meegenomen het beantwoorden van deze uitgangsvraag.

### 14. Implementatie

#### Implementatie

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en verspreiding van de richtlijn.

Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en knopen opnemen in hun routines van de oncologische en palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan.

Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL een implementatieplan op.

Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Dit kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme. Informatie hierover is te vinden op [www.iknl.nl/opleidingen](http://www.iknl.nl/opleidingen).

Het implementatieplan bij deze richtlijn is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines en bestaat uit de volgende onderdelen:

#### Implementatieplan

- de nieuwe richtlijn moet onder de aandacht gebracht worden bij alle stakeholders, c.q. disciplines en partijen die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van trofoblastziekten;
- de richtlijn zal online gepubliceerd worden en beschikbaar zijn op Oncoline;

- via de nieuwsbrief van de NVOG zal de nieuwe Richtlijn worden aangekondigd;
- de Werkgroep Trofoblasttumoren (WTT) zal in haar vergaderingen aandacht besteden aan deze richtlijn en hiervan gebruik maken, c.q. hiernaar verwijzen bij de casusbesprekingen;
- de richtlijncommissie is zich ervan bewust dat het digitaal beschikbaar maken van data ( hCG-waarden) in de follow-up van trofoblastziekten op logistieke problemen kan stuiten; desalniettemin zal worden aangedrongen bij de Centrale Moleculaire Registratie (CMR) en het verantwoordelijke laboratorium op snelle en effectieve implementatie van ook dit onderdeel van de Richtlijn.

#### Evaluatie

De modules in deze richtlijn lenen zich niet voor het opstellen van kwaliteitsindicatoren.

#### 15. Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site <http://www.oncoline.nl/> en afgeleide producten van deze website berusten bij IKNL of houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de VIKC of houder van de richtlijn. Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website <http://www.oncoline.nl/> of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

#### 16. Inbreng patiëntenperspectief

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is tijdens alle fasen gebruik gemaakt van de input van patiënten. Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Bij aanvang van het richtlijntraject heeft de patiëntenvertegenwoordiger, na raadpleging van de achterban, knelpunten aangeleverd.
- De inventarisatie was beschikbaar toen de werkgroep begon met schrijven van overwegingen en aanbevelingen en is daarin meegenomen.  
De patiëntvertegenwoordiger was betrokken bij een deel van de vergaderingen van de richtlijnwerkgroep. De patiëntvertegenwoordiger heeft de conceptteksten beoordeeld teneinde het patiëntenperspectief in de formuleringen van de definitieve tekst te optimaliseren.
- De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie (NFK) is geconsulteerd in de externe commentaarronde. Het commentaar van de NFK (Olijf) en de wijze waarop hiermee is omgegaan is teruggekoppeld.

#### **Knelpunten aangeleverd door patiëntenorganisaties:**

- Communicatie en informatie over termijn waarop zwangerschap na een trofoblasttumor weer verantwoord is. is van cruciaal belang.
- Wat zijn de scenario's voor diagnostiek en behandeling ?
- Welke keuzemogelijkheden zijn er in het proces en waar is de informatie te vinden om een dergelijke keuze op goede manier te maken?
- Duidelijkheid is gewenst ten aanzien van de hCG-follow-up. Het digitaal kunnen volgen van het hCG-belooft zou hierbij kunnen helpen om uitslagen tijdig en inzichtelijk te krijgen.
- Eenduidige landelijke informatie voor patiënten op internet en via foldermateriaal.
- Een duidelijk signaal naar behandelend artsen dat inschakeling van werkgroep en de CMR Nijmegen noodzakelijk is.
- De patiënten (kunnen) waarde hechten aan hCG-follow-up, ook waar die medisch niet is geïndiceerd.
- Ondanks de in het algemeen goede prognose van trofoblastziekte, kan door de behandeling de kwaliteit van leven (zeer) negatief beïnvloed worden; dit moet meegewogen worden bij de keuzes die gemaakt (kunnen) worden.
- Patiënten zouden graag nieuwe kennis en ontwikkelingen besproken zien, zoals bijvoorbeeld met betrekking tot de rol van transportgenen op de toxiciteit van chemotherapie met methotrexaat en mogelijk actinomycine D, ook al deze nog onvoldoende is onderbouwd.
- Landelijke (anonieme vastlegging) van alle patiënten ten behoeve van toekomstige onderzoeksdoeleinden.

## 17. Beleid schema trofoblasttumoren

	<b>GTD (mola)</b>	<b>GTN</b>		<b>PSTT/ETT</b>
<b>Diagnose</b>	histologisch	Laagrisico onvoldoende hCG-regressie ( <i>N.B. gebruik 2017 regressiecurve</i> )	Hoog risico	histologisch
<b>Diagnostische test</b>	curettagage	hCG	hCG	curettagage / hysteroscopie/ hysterectomie
<b>Registratie</b>	CMR	CMR	CMR	CMR
<b>Overleg</b>	i.o.m. centrum	i.o.m. centrum	MDO centrum	MDO centrum
<b>Plaats behandeling</b>	lokaal	Lokaal/centrum	centrum	centrum
<b>Disseminatie onderzoek</b>	geen	X-thorax	MRI hersenen CT th/abd	CT th/abd (MRI pelvis)
<b>Stadiëring</b>	niet	FIGO		niet
<b>Behandeling</b>	echogelegeide curettagage	- (2 <sup>e</sup> curettagage) - MTX	EMA-CO	Hysterectomie
	<i>Rhesus-D neg.:</i> Anti-D			
<b>Follow-up</b>	<i>Complete en Partiële Mola</i> - wkl hCG tot 1 wk na normalisatie - OAC tot normalisatie - géén hCG FU na 1x bevestiging normalisatie	- hCG aan begin elke kuur - na normali-satie mndl hCG - FU 12 mnd - OAC 12 mnd	hCG aan begin elke kuur - na normali- satie mndl hCG - FU 18 mnd - OAC 18 mnd	- mndl hCG - FU 1 jr
<b>Vervolgbehandeling</b>	geen	<i>Onvoldoende regressie:</i> Laagrisico: - ActD Hoogrisico: EMA-CO	<i>Onvoldoende regressie:</i> EMA-EP	<i>Bij meta's of onvoldoende regressie:</i> EMA-EP of BEP

# Notities

## Indeling van bewijs

Uniforme indeling van de literatuur naar mate van bewijs en bepaling van het niveau van het advies:

**Tabel 1a Mate van bewijs bij studies betreffende interventies en behandeling**

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, cohortstudies, case-controlstudies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

**Tabel 1b: Mate van bewijs bij diagnostische tests**

A1	Onderzoek naar effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goedgedefinieerde patientengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis wordt gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij vooraf criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie: het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patienten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipole diagnostische tests een rol spelen is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

**Tabel 1c: Niveau en formulering van conclusies**

Niveau	Niveau van onderzoek moet minstens zijn	Voorbeeld conclusie (C) en advies (A)
1	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.	C: het is aangetoond dat≥ A: men dient≥
2	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	C: het is aannemelijk≥ A: men zou ≥moeten≥
3	Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B	C: er zijn aanwijzingen dat≥ A: men kan≥
4	Advies op grond van de mening van de werkgroepleden, niveau D	C, A: de werkgroep is van mening dat≥

Tabel 2: Literatuurclassificatie

## Zoekvolgorde van artikelen:

- 1 meta-analyse van prospectieve RCT s
- 2 prospectief onderzoek in RCT
- 3 prospectief opgezette cohort
  - a: multicenter-dataverzameling
  - b: monocenter-dataverzameling
- case control studies
- 4 retrospectieve case pooling
  - a: multicenter
  - b: monocenter
- case reports (en kleine aantallen patienten)
- expert opinion

**Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs**

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
<b>High (4)</b>	<b>Randomized trial</b>		<b>Large effect</b>
<b>Moderate (3)</b>		-1 Serious	+ 1 Large
<b>Low (2)</b>	<b>Observational study</b>	-2 Very serious	+ 2 Very large
<b>Very low (1)</b>		<b>Inconsistency</b>	<b>Dose response</b>
		-1 Serious	+ 1 Evidence of a gradient
		-2 Very serious	<b>All plausible confounding</b>
		<b>Indirectness</b>	+ 1 Would reduce a demonstrated effect, or
		-1 Serious	+ 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
		-2 Very serious	
		<b>Imprecision</b>	
		-1 Serious	
		-2 Very serious	
		<b>Publication bias</b>	
		-1 Likely	
		-2 Very likely	

**Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat**

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
<b>Hoog</b>	Er is <b>veel vertrouwen</b> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat...

		<i>(Referenties)</i>
<b>Matig</b>	Er is <b>matig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat...  <i>(Referenties)</i>
<b>Laag</b>	Er is <b>beperkt vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat....  <i>(Referenties)</i>
<b>Zeer laag</b>	Er is <b>weinig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat....  <i>(Referenties)</i>
<b>Formulering algehele kwaliteit van bewijs:</b> hoog/matig/laag/zeer laag		

