

Persisterende trofoblast en choriocarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 1.3

Datum Goedkeuring: 01-12-2010

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

<u>Algemeen</u>	1
<u>Screening</u>	2
<u>Diagnostiek</u>	3
<u>Medisch technisch</u>	3
<u>Voorlichting</u>	3
<u>Communicatie</u>	4
<u>Continuïteit van zorg</u>	4
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u>	4
<u>Behandeling</u>	5
<u>Tumorclassificatie</u>	5
<u>Medisch technisch</u>	6
<u>Ondersteunende zorg</u>	7
<u>Voorlichting</u>	7
<u>Communicatie</u>	7
<u>Continuïteit van zorg</u>	7
<u>Spreiding en concentratie, infrastructuur</u>	8
<u>Follow-up</u>	9
<u>Medisch technisch</u>	9
<u>Ondersteunende zorg</u>	9
<u>Voorlichting</u>	9
<u>Lokaal recidief</u>	10
<u>Metastasen</u>	11
<u>Referenties</u>	12
<u>Bijlagen</u>	13
<u>Disclaimer</u>	16

Algemeen

De diagnose persisterende trofoblastziekte wordt gesteld op basis van een stijging of onvoldoende daling van het hCG-gehalte in het serum (zie hiervoor de richtlijn [molazwangerschap](#)). De Nederlandse werkgroep trofoblasttumoren hanteert een definitie op basis van de Nijmeegse hCG verdwijningscurve waarbij er sprake is van persisterende trofoblastziekte indien het hCG bij drie opeenvolgende wekelijkse metingen stijgt of een plateau vormt én een meting boven de 95ste percentiel ligt.

Er kunnen ook klinische tekenen zijn van ziekte, zoals vaginaal bloedverlies of symptomen van metastasering. Echter noch deze tekenen, noch aanwijzingen voor persisterende afwijkingen zijn obligaat voor de diagnose persisterende trofoblast, die immers gesteld wordt op basis van stijging of onvoldoende daling van het hCG-gehalte alleen. Ongeveer 15% van de complete molazwangerschappen persisteert. Persisterende trofoblast tumoren na een voldragen zwangerschap, ook wel non-mola choriocarcinomen genoemd, komen voor maar zijn uitermate zeldzaam (na 1:40.000 partus).

Risicofactoren voor een persisterende trofoblast zijn:

- relatief hoge leeftijd (> 40 jaar)
- hoge initiële hCG-waarden
- (complete mola hydatidosa)
- traumatische c.q. incomplete evacuatie
- positieve discongruentie
- ovarium cysten met doorsnede > 6 cm

De 5-jaars overleving van persisterende trofoblastziekte in Nederland na een molazwangerschap bedraagt 99%, na een non-mola zwangerschap (zeldzaam) 85%.

Persisterende trofoblast tumoren worden op basis van klinische factoren onderverdeeld in laag risico (goede prognose) en hoog risico (slechtere prognose) tumoren. Met behulp van deze indeling wordt de behandeling bepaald. De laag risico tumoren zijn veelal te genezen met monochemotherapie, terwijl voor de hoog risico tumoren polychemotherapie in het overgrote deel van de patiënten tot curatie leidt, zelfs bij gemetastaseerde tumoren.

Hoewel de persisterende trofoblastziekte vaak beperkt blijft tot het cavum of de wand van de uterus, treedt in ongeveer 50% van de gevallen metastasering op. Metastasen worden het meest frequent gezien in de longen. Andere voorkeursplaatsen voor metastasen zijn de vagina, hersenen en lever. Patiënten met hersenmetastasen hebben een slechtere prognose met een curatiekans van ongeveer 50%. Symptomen worden vooral veroorzaakt door het hersenoedeem. Een aanvullend risico is de grote bloedingneiging van deze metastasen, met name tijdens regressie of necrose van de metastasen tijdens chemotherapie. Ook metastasen in de vagina veroorzaken nogal eens bloedingen. De aanwezigheid van levermetastasen resulteert eveneens in een slechtere prognose (5-jaarsoverleving 50%, in combinatie met hersenmetastasen slechts 10%). Voor informatie over pathologisch- anatomische diagnoses (zie [bijlage 1](#)).

Woord van aanbeveling

De richtlijnen gynaecologische tumoren zijn gemaakt door de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO) van de WOG (voor de samenstelling van de commissie, zie [bijlage 2](#)). Dit is een multi disciplinair samengestelde commissie, waarvan de leden uit alle IK-regio's afkomstig zijn. Er is gewerkt op basis van consensus. Voor de richtlijnen mola en persisterende trofoblastziekte is dit geschied in nauwe samenwerking met de sectie Trofoblasttumoren van de WOG (zie [bijlage 3](#)). De meest recente literatuur is gehanteerd. De richtlijnen zijn in alle regio's besproken. Tevens zijn zij aan alle NVOG leden ter goedkeuring voorgelegd. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De CRGO zal in samenspraak met de WOG de teksten van de richtlijnen zonodig aanpassen. Bij een beperkte revisie zoals deze revisie van de richtlijn persisterende trofoblastziekte is de gereviseerde richtlijn ter kennisgeving aan de verenigingen voorgelegd.

Screening

Niet van toepassing.

Diagnostiek

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

De diagnose persisterende trofoblastziekte wordt per definitie gesteld op basis van stijging of onvoldoende daling van het serum hCG na de evacuatie van een voorafgaande (meestal mola) graviditeit. Het nemen van een biopsie van de tumor of een metastase kan leiden tot desastreuze bloedingen. Daarom wordt, mede gezien de mogelijkheden die de tumormerkstof hCG biedt om de ziekte te vervolgen en de goede prognose van deze tumoren, de diagnose persisterende trofoblastziekte niet gebaseerd op een histologische diagnose.

Choriocarcinoom is een histologische diagnose.

Anamnese

Veelal zijn er geen specifieke symptomen. Soms zijn er subjectieve zwangerschapsverschijnselen. Aanhoudend of terugkerend vaginaal bloedverlies kan een eerste teken zijn. Klachten als gevolg van metastasering (pulmonaal, neurologisch) treden meestal pas laat op.

Lichamelijk onderzoek

Bij gynaecologisch onderzoek is een eventueel aanwezige vaginametastase op te sporen. Grote terughoudendheid is geboden ten aanzien van het nemen van biopsies van deze makkelijk bloedende metastasen. Bij persisteren in de uterus kan een weke, te grote uterus met zwangerschapskenmerken gevonden worden.

Bij algemeen lichamelijk onderzoek worden meestal weinig specifieke afwijkingen gevonden.

Laboratoriumonderzoek

Bepaling van hCG in het serum is essentieel voor de diagnose persisterende trofoblastziekte. Criteria hiervoor zijn:

plateauvorming of stijging in drie opeenvolgende wekelijkse hCG-bepalingen, waarbij minstens één hCG-waarde valt buiten het 95ste percentiel van de normale Nijmeegse hCG-verdwijningscurve.

Aanvullende diagnostiek met een liquorpunctie ter bepaling van het hCG is alleen nodig wanneer de CT of MRI twijfel laat over de aanwezigheid van hersenmetastasen of wanneer de scan in tegenspraak is met het neurologisch klinisch beeld. Wanneer de liquor/serum-ratio groter is dan 1/60 wijst dit op het bestaan van hersenmetastasen. Leverfunctieproeven zijn zelden afwijkend, maar moeten wel bepaald worden voorafgaand aan de behandeling met chemotherapie.

Beeldvormende technieken (zie [bijlage 4](#))

Onderzoek richt zich op detectie van metastasen op de voorkeurslocalisaties. Het vinden van metastasen is prognostisch van groot belang. Voor de follow-up is beeldvorming van de metastasen echter van beperktere betekenis omdat deze, met name in de longen en hersenen, nog lang na verdwijning van actieve trofoblast, zichtbare afwijkingen kunnen geven.

Echoscopie kan een eventuele persisterende laesie dan wel lokalisatie van choriocarcinoom in de uterus zichtbaar maken die dan te vervolgen is tijdens therapie. Doppler flow metingen zouden goed correleren met response op chemotherapie maar moeten vooralsnog als experimenteel worden beschouwd. CT-scan van thorax, bekken en abdomen inclusief de lever dient om een risico indeling te kunnen maken. MRI van de hersenen is alleen nodig bij hoogrisicopatiënten (zie [tabel 1](#) voor tumorclassificatie).

Voorlichting

Patiënte dient te worden voorgelicht over de vastgestelde stijging of onvoldoende daling van het hCG en de noodzaak van aanvullend stadiëringonderzoek met behulp van CT scanning, om de meest optimale behandeling voor de patiënte te kunnen vaststellen. Men dient patiënte te informeren over de wijze waarop

het stadiëringonderzoek wordt uitgevoerd, inclusief de mogelijke risico's en bijwerkingen, eventueel met behulp van een voorlichtingsfolder.

Communicatie

Patiënten met persisterende trofoblastziekte dienen besproken te worden in de lokale oncologie- of tumorwerkgroep bijeenkomst en bij voorkeur met een van de (bestuurs)leden van de sectie Trofoblasttumoren van de WOG. Casus van persisterende trofoblastziekte worden bij voorkeur voorgelegd aan de WOG sectie Trofoblasttumoren tijdens een van de periodieke vergaderingen.

Bij histologische bevestiging

Indien nog niet eerder aangemeld, dient patiënte aangemeld te worden bij de Centrale Molaregistratie. Aanmelding, met in de patiëntenstatus gedocumenteerde toestemming van de patiënte, geschiedt via het aanmeldingsformulier (zie [bijlage 9](#)), dat ook verkrijgbaar is bij Centrale Molaregistratie Nederland (CMR, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud Nijmegen, Afdeling Verloskunde en Gynaecologie, 791 GYN, Postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen, tel. 024-3616987 registratie@obgyn.umcn.nl). Na aanmelding wordt een hCG-regressiecurve toegestuurd en krijgt u terugkoppeling vanuit de CMR.

De huisarts dient op de hoogte gesteld te worden van de diagnose, de voorgenomen aanvullende behandeling, inclusief de risico's en bijwerkingen en de te verwachte prognose.

Continuïteit van zorg

Afhankelijk van de risicoschatting en lokalisatie van eventuele metastasen zal patiënte verwezen worden naar de medisch oncoloog, de neuroloog/neurochirurg en de radiotherapeut, met name de hoogrisico persisterende trofoblastziekte is een aandoening die in een multidisciplinair team behandeld dient te worden, waarbij een afgesproken lid van het team de regie houdt en met name zorgt voor behandeling én follow-up conform de richtlijn.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Gezien de zeldzaamheid van de tumor verdient het aanbeveling de behandeling van de persisterende trofoblast te centraliseren in instituten met voldoende ervaring op het gebied van deze tumor (zie verder onder [spreiding en concentratie van behandeling](#)).

Behandeling

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Tumorclassificatie

Tumorclassificatie

De Nederlandse Werkgroep Trofoblasttumoren onderscheidt voor de praktijk twee risicogroepen voor welke respectievelijk mono- en polychemotherapie geïndiceerd zijn (Tabel I).

Internationaal worden de persisterende trofoblastziekte en het choriocarcinoom ingedeeld in een iets andere risicoindeling (FIGO 2000 modificatie van WHO-scoringsysteem; tabel II). De WHO-indeling (ook bekend als Bagshawe-score) is op zich geen stadiëring; hij bevat een aantal prognostische factoren die additief werken en van invloed zijn op het ziekteverloop. Er wordt hierbij geen rekening gehouden met een eventuele correlatie tussen de factoren. Soms blijkt bij gebruik van deze score dat een of meer factoren niet altijd goed te meten zijn.

Risico indeling Werkgroep Trofoblasttumoren. Tabel 1.

Risicogroep	Criteria
Laagrisico	1. Voorafgaande zwangerschap was een mola of miskraam* 2. Metastasen beperkt tot vagina of longen 3. Geen voorafgaande chemotherapie 4. Interval evacuatie-chemotherapie is minder dan 12 maanden
Hoogrisico	1. Onvoldoende reactie op reeds gegeven (mono-) chemotherapie 2. Metastasen in meer dan één orgaan buiten de uterus 3. Metastasen in één of meer van de volgende organen: lever, milt, nieren, tractus digestivus, bot en hersenen 4. Voorafgaande voldragen zwangerschap 5. Interval evacuatie-chemotherapie is meer dan 12 maanden
* over non-mola miskraam bestaat geen consensus wat betreft de indeling in laag of hoog risico	

Tabel II FIGO 2000 gemodificeerde WHO Prognostische Score (zgn. "Bagshawe score")

Voorgestelde FIGO 2000 gemodificeerde WHO Prognostische Score (zgn. "Bagshawe score")				
Prognostische factoren	score: 0	score: 1	score: 2	score: 4
leeftijd	≤ 39	> 39		
voorafgaande zwangerschap	mola	miskraam	à terme	
interval (mnd)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG (U/l)	< 10 ³	< 10 ⁴	< 10 ⁵	> 10 ⁵
grootste laesie	3-4	5 cm		
lokalisatie		milt, nier	GI	Lever, CZS
aantal meta's	0	1-4	4-8	> 8
voorafgaande chemotherapie			mono	poly

RISICO:	0-4 laag	5-7 matig	> 7 hoog	
---------	----------	-----------	----------	--

Medisch technisch

Chirurgisch

Bij een vrouw met een voltooid gezin kan als behandeling van een persisterende trofoblast tumor zonder metastasen op afstand een hysterectomie worden overwogen in plaats van chemotherapie.

Het nut van een tweede curettage is op dit moment onvoldoende aangetoond. Een 2^e curettage kan echter in individuele gevallen een plaats hebben en het aantal chemotherapiekuren verminderen.

Medicamenteuze therapie

De keuze van medicamenteuze therapie is afhankelijk van de risico-indeling ten tijde van het vaststellen van de persisterende trofoblast.

Laag risico:

Hoewel er meerdere effectieve monochemotherapie schema's bekend zijn, is in Nederland methotrexaat met leucovorin rescue het meest gangbaar:

Methotrexaat (MTX)	1 mg/kg	i.m.	dag 1, 3, 5 & 7
Folinezuur (Leucovorin)	15 mg	p.o.	24 uur na methotrexaat op dag 2,4,6,8

Kuur herstart op dag 15, op welke dag de eerstvolgende nieuwe hCG-bepaling gedaan wordt. Bepalingen eerder kunnen leiden tot onrust ivm stijging van het hCG door afbraak van de trofoblast cellen tgv de Methotrexaat.

Methotrexaat kuren continueren zolang hCG duidelijk logaritmisch daalt.

Er dienen na normalisatie van het hCG nog 2 consolidatiekuren gegeven te worden.

Voor informatie over chemotherapeutica (zie [bijlage 5](#)).

Methotrexaat resistente persisterende laag risico trofoblast

Indien de laag risico trofoblast onvoldoende reageert op methotrexaat, waarbij er een stijging of niet logaritmische daling van het hCG optreedt, verandert de risico-indeling in een hoog risico persisterende trofoblast.

Bij falen en (nog) geen tekenen van metastasen of progressie kan overwogen worden (z.g. 'gepulst') dactinomycine te geven:

Dactinomycine (ActD)	0.5 mg	i.v.	Dag1-5
----------------------	--------	------	--------

Kuur herstart op dag 15. Op de dag 1 van de kuur dient voorafgaand aan de toediening het hCG en bloedbeeld bepaald te worden. Kuren continueren zolang hCG duidelijk logaritmisch daalt.

Er dienen na normalisatie van het hCG nog 2 consolidatiekuren gegeven te worden.

Hoog risico persisterende trofoblast

Voor patiënten met een hoog risico persisterende trofoblast is polychemotherapie aangewezen.

Internationaal is de meeste ervaring opgedaan met het EMA/CO-schema:

Dactinomycine	0.5mg	I.V. bolus	dag 1,2
Etoposide	100mg/m2	I.V. in 30 min	dag 1,2
Methotrexaat	300mg/m2	I.V. in 12 uur	dag 1
Folinezuur	15 mg	P.O elke 12 uur	te beginnen 24 uur na start van methotrexaat infusie, dag 2 en 3
Vincristine	0.8mg/m2 (max. 2 mg)	I.V. bolus	dag 8
Cyclofosfamide	600mg/m2	I.V. in 30 min	dag 8

Herstart op dag 15.

Na normalisatie van het hCG dienen zo mogelijk nog minstens 3 consolidatiekuren gegeven te worden.

Voor informatie over de behandeling met dactinomycine of EMA/CO (zie [bijlage 6](#)).

Voor start van iedere kuur dient controle plaats te vinden van hCG, hemoglobine, leukocyten, trombocyten, lever- en nierfunctieproeven.

Ter voorkoming van slijmvlietoxiciteit door chemotherapie dient patiënte voorgelicht te worden over goede mondhygiëne en wordt geadviseerd te spoelen met NaCl 0.9% of eventueel gebruik te maken van desinfecterende mondspoeling (bv chloorhexidine mondspoeling) na elke maaltijd. Het belang van leucovorin ter preventie van bijwerkingen door methotrexaat dient benadrukt te worden.

Ondersteunende zorg

De oncologieverpleegkundige kan een ondersteunende rol hebben bij de voorlichting en begeleiding tijdens chemotherapie. Indien patiënte wordt behandeld met polychemotherapie kan het noodzakelijk zijn aanvullende thuiszorg te regelen.

Ondersteunende zorg door huisarts, oncologieverpleegkundige en zonodig andere disciplines is onontbeerlijk (zie richtlijn [detecteren behoefte psychosociale zorg](#)).

Voorlichting

Men dient patiënte voor te lichten over de verschillende behandelingsopties die voor haar mogelijk zijn, inclusief de bijwerkingen en risico's en eventuele maatregelen ter preventie of ondersteuning van deze behandelingen.

In geval van metastasen is chemotherapie noodzakelijk om genezing te kunnen bewerkstelligen.

De [KWF-folder chemotherapie](#) kan bijdragen aan de informatievoorziening omtrent deze behandeling.

Tenslotte dient men patiënte voor te lichten over de prognose van de ziekte.

Patiënten met een **laag risico** persisterende trofoblast dienen gewezen te worden op de noodzaak van adequate anticonceptie tijdens de gehele behandeling totdat er na beëindiging van de behandeling gedurende **1 jaar** een normaal hCG is gevonden.

Patiënten met **hoog risico** trofoblastziekte dienen gewezen te worden op de noodzaak van adequate anticonceptie tijdens de gehele behandeling totdat er na beëindiging van de behandeling gedurende **2 jaar** een normaal hCG is gevonden. Deze patiënten moeten er ook op gewezen worden dat, behalve deze 2 jaar wachttijd, doorgaans geen zwangerschapsbelemmerend effect wordt gevonden van de chemotherapie.

Communicatie

Patiënte dient besproken te worden in de lokale oncologie- of tumorwerkgroep bijeenkomst.

Patiënte kan eveneens besproken worden met een van de (bestuurs)leden van sectie Trofoblasttumoren van de WOG, indien er twijfel bestaat over de indeling hoog of laag risico persisterende trofoblast of indien met monotherapie voor laag risico trofoblastziekte stijging of onvoldoende daling van het hCG optreedt.

Het verdient aanbeveling de huisarts in te lichten over de aard van de behandeling, de te verwachten bijwerkingen en de eventuele ondersteunende maatregelen die getroffen kunnen worden.

Continuïteit van zorg

Afhankelijk van de risicoschatting en lokalisatie van eventuele metastasen zal patiënte verwezen kunnen worden naar de medisch oncoloog, de neuroloog/neurochirurg en de radiotherapeut.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Gezien de zeldzaamheid van de tumor verdient het aanbeveling de behandeling te centraliseren in oncologische instituten met voldoende ervaring op dit gebied. De patiënte met een persisterende trofoblastziekte na molazwangerschap met een laag risico (zie indelingscriteria) kan in het locale ziekenhuis behandeld worden indien voldoende ervaring aanwezig is op het gebied van behandeling van deze patiënten en er een betrouwbare bepaling voor hCG beschikbaar is. De waarden dienen in een logaritmische schaal uitgezet en vervolgd te worden.

Bij een hoog risico patiënte of bij onvoldoende reactie op monotherapie van een laag risico patiënte dient altijd verwijzing naar een oncologisch centrum met expertise voor deze tumor plaats te vinden.

Follow-up

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch technisch

De hCG-waarden worden uitgezet op een semi-logaritmische curve. Uiteraard kan de normale regressie corridor zoals die wordt gebruikt voor een spontaan in regressie gaande trofoblast niet worden gebruikt. Na normalisering worden nog zogenaamde zekerheid- of consolidatiekuren gegeven: 2 methotrexaat kuren bij de laagrisico persisterende trofoblastziekte, en - na behandeling voor hoog-risico persisterende trofoblast - 2 dactinomycine kuren bij monotherapie met dactinomycine of 3 EMA/CO kuren na EMA/CO.

Het hCG wordt bij voorkeur binnen 24 uur vóór de start van elke volgende kuur bepaald. Tijdens de kuren moet het hCG niet worden bepaald omdat tijdelijke verhoging van hCG door tumornecrose interpretatie bemoeilijkt. Na normalisering wordt het hCG maandelijks gecontroleerd gedurende een jaar bij laag risico persisterende trofoblastziekte en gedurende 2 jaar bij een hoogrisico persisterende trofoblastziekte.

Minimaal 1 jaar na normalisering van het hCG is zwangerschap weer toegestaan voor de laag risico persisterende trofoblastziekte. Tot die tijd is sluitende anticonceptie gewenst, bij voorkeur door middel van orale anticonceptie. Geadviseerd wordt om na persisterende trofoblastziekte in de volgende zwangerschap vroegtijdig een echo te laten verrichten en ca. 6 weken na beëindiging van de zwangerschap één maal een hCG-bepaling te verrichten. Over histologisch onderzoek van de placenta bestaat geen consensus en dit wordt daarom niet aangeraden.

Voor meer informatie over follow-up (zie [bijlage 7](#)).

Ondersteunende zorg

Bij verwerkingsproblematiek kan naast begeleiding door de oncologieverpleegkundige ook doorverwijzing naar een professionele instantie zinvol zijn (zie richtlijn [detecteren behoefte psychosociale zorg](#)).

Voorlichting

Eén jaar na normalisering van het hCG (2 jaar na een hoogrisico persisterende trofoblastziekte) is zwangerschap weer toegestaan. Tot die tijd is sluitende anticonceptie gewenst, bij voorkeur door middel van orale anticonceptie. Men dient zich te realiseren dat follow-up van het hCG om een recidief vast te stellen niet mogelijk is indien er een zwangerschap aanwezig is.

Lokaal recidief

MEDISCH TECHNISCH

Diagnostiek

Bij stijging van het hCG is aanvullende diagnostiek noodzakelijk.

Met algemeen gynaecologisch onderzoek kan een eventueel lokaal recidief opgespoord worden.

Echoscopie kan een eventuele persisterende laesie dan wel lokalisatie van choriocarcinoom in de uterus zichtbaar maken die dan te vervolgen is tijdens therapie. Doppler flow metingen zouden goed correleren met response op chemotherapie maar moeten vooralsnog als experimenteel worden beschouwd.

CT-scan van thorax, bekken en abdomen inclusief de lever dient om een risico indeling te kunnen maken. Voor evaluatie van de hersenen heeft een MRI de voorkeur boven CT bij "high risk" patiënten of patiënten met aangetoonde metastasen elders).

Behandeling

Chirurgie

Bij een lokaal recidief kan resectie van de uterus een optie zijn.

Medicamenteus

Bij recidiverende ziekte of resistentie na EMA/CO-therapie wordt een platinumbevattend schema aanbevolen, bijv. EMA /EP, waarbij vincristine en cyclofosfamide vervangen zijn door etoposide 150 mg/m² i.v.dag 8 en cisplatin 75mg/m² i.v.dag 8. Voor informatie over lokaal recidief (zie [bijlage 8](#)).

Metastasen

MEDISCH TECHNISCH

Diagnostiek

Onderzoek naar metastasen is noodzakelijk voor de risicobepaling van persisterende trofoblastziekte en dient derhalve altijd plaats te vinden als persisterende trofoblastziekte wordt vastgesteld (zie diagnostiek). Bij stijging van het hCG na eerdere daling of normalisatie dient opnieuw onderzoek naar metastasen verricht te worden, omdat locale verwijdering van solitaire afwijkingen een optie kan zijn.

Behandeling

Chirurgie

Het verdient overweging om hersenmetastasen, die veelal circumsript zijn, voorafgaande aan chemotherapie chirurgisch te verwijderen. Bij complicaties van metastasen (vooral bloedingen) kan resectie overwogen worden. Bij onvoldoende daling van het hCG op chemotherapie wordt chirurgische resectie van nog aanwijsbare laesies aangeraden. Men lette hierbij wel op het feit dat met name long-, maar ook levermetastasen nog lang na curatie röntgenologische afwijkingen kunnen geven.

Radiotherapie

Bij uitzondering is er een indicatie voor bestraling: bij hersenmetastasen indien er geen reactie op chemotherapie optreedt en de laesie neurochirurgisch niet te verwijderen is.

Embolisatie

Bij ernstige bloedingen van metastasen kan embolisatie overwogen worden. Juist op moeilijk te bereiken plaatsen kan embolisatie een oplossing bieden, zoals bij vaginale en levermetastasen.

Medicamenteus

Bij recidiverende ziekte of resistentie na EMA/CO-therapie wordt een platinumbevattend schema aanbevolen, bijv. EMA /EP, waarbij vincristine en cyclofosfamide vervangen zijn door etoposide 150 mg/m² i.v.dag 8 en cisplatin 75mg/m² i.v.dag 8.

Referenties

1 - Kohorn EI

Kohorn EI. The New FIGO 2000 staging and risk scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment. [Int J Gynecol Cancer 2001;11:73](#)

2 - Greene FL

Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed. Springer Verlag, New York.

3 - Berkowitz RS

Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten years experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblast disease. [Gynecol. Oncol 1986;23:111](#).

4 - Lurain JR

Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of non-metastatic gestational trophoblast tumors. [Am J Obstet Gynecol 1995;172:574](#).

5 - Feldman S

Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS. Low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. [Sem Oncol 1995;22:166](#)

6 - Berkowitz RS

Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. [New Engl J Med 1996;335:1741](#).

7 - Mc Neish IA

McNeish IA, Strickland S, Holden et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992-2000. [J Clin Oncol 2002;20:1838](#).

8 - Bower M

Bower M, Newlands ES, Holder L et al. EMA/CO for high- risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. [J Clin Oncol 1997;15:2636](#).

9 - Newlands ES

Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/Cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. [J Clin Oncol 2000;18:854](#).

10 - Mutch DG

Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Mammond CB. Recurrent Gestational trophoblastic disease. Experience of the southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. [Cancer 1990;66:979](#).

11 - Lok CAR

Lok CAR, van der Houwen C, ten Kate-Booij MJ, vanEijkeren MA, Ansink A. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease. A report from the Netherlands. [BJOG 2003;110\(6\):560-6](#).

12 - Trommel, van N. E.

Van Trommel N.E., Massuger LFAG, Verheijen RHM, Sweep FCGJ, Thomas CMG The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. [Gynecol Oncol 2005; 99:250](#)

13 - Covens A

Covens A, Filiaci VL, Burger RA, Osborne R, Chen MD. Phase II trial of pulsed dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cancer* 2006; 107:1280

14 - Ten Kate-Booij MJ

Ten Kate-Booij MJ, Lok CAR, Verheijen RHM, Massuger LFAG, Van Trommel. NE. Trofoblastziekten. *Ned Tijdschr Geneesknd* 2008, 152(41); 2219-2224

Bijlagen

1. Pathologisch-anatomische diagnoses

Pathologisch-anatomische diagnoses

In de literatuur worden de volgende pathologisch-anatomische diagnoses gebruikt in het kader van trofoblast tumoren: aan de ene zijde van het spectrum staat de mola hydatidosa, een goedaardige woekering van trofoblastweefsel, en aan de andere zijde de maligne varianten choriocarcinoom en de placental site trofoblastic tumor. Een molazwangerschap ontstaat altijd uit placentavlokken en derhalve moet hieraan een conceptie en zwangerschap vooraf zijn gegaan.

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 (zie de richtlijn Niet-epitheliale maligniteiten van de ovarium en tuba). Placental site trofoblastic tumoren treden eigenlijk alleen op na een voldragen zwangerschap; zij zijn zeer zeldzaam en worden hier verder niet besproken.

Overigens is een persisterende trofoblast tumor niet altijd een choriocarcinoom of een placental site trofoblastic tumor, maar kan een persisterende trofoblast tumor na een molazwangerschap ook bestaan uit mola hydatidosa. Omdat in het huidige tijdsgewricht alleen het persisteren van het serum hCG gehalte de diagnose persisterende trofoblast tumor bepaalt, zal de onderliggende PA-diagnose veelal niet bekend zijn.

2. Commissie

Commissieleden WOG Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie

Voorzitter:

W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

Leden:

M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog

C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog

H. Hollema, patholoog

I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog

G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog

R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog

L.C.H.W. Lutgens, radiotherapeut-oncoloog

L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog

M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog

P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

E. Pras, radiotherapeut-oncoloog

B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog

E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog

B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog

J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog

P.O. Witteveen, internist-oncoloog

3. WOG werkgroep Trofoblasttumoren

WOG werkgroep Trofoblasttumoren

R.H.M. Verheijen, gynaecologisch oncoloog, voorzitter

C.A.R. Lok, gynaecoloog, secretaris

M.J. ten Kate - Booi, gynaecoloog, bestuurslid sectie Trofoblasttumoren

L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog, bestuurslid

P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

4. Beeldvormende techniek

Beeldvormende techniek

Bij afwezigheid van longmetastasen is de kans op hersenmetastasen zeer klein. Levermetastasen zijn bij echografie of CT scanning in het algemeen discreet zichtbaar en niet diffuus.

5. Chemotherapeutica

Chemotherapeutica

De volgende chemotherapeutica zijn effectief gebleken als monotherapie bij laag risico trofoblastziekte: methotrexaat (remissiepercentage variërend tussen 60-90%), dactinomycine (remissiepercentage 80-94%), etoposide (remissiepercentage 90%) en 5-Fluorouracil (remissiepercentage 86-93%). Vergelijkend onderzoek van de verschillende behandelingen ontbreekt.

In een retrospectieve analyse van de verschillende schema's bij 247 patiënten lijkt het primaire remissiepercentage met etoposide en dactinomycine het hoogst. Gezien de verhoogde kans op secundaire tumoren met etoposide en de hoge kans op curatie met de overige middelen is etoposide niet het middel van eerste keus.

6. Dactinomycine

Behandeling met dactinomycine

1. Behandeling met dactinomycine kan worden overwogen indien het hCG niet hoger is dan 100 IU/L. of als door bijwerkingen van de MTX (interstitiële pneumonitis, huidafwijkingen) verdere behandeling met MTX niet mogelijk is.

Er dienen na normalisatie van het hCG nog 2 consolidatiekuren gegeven te worden.

Indien er een stijging of onvoldoende daling van het hCG optreedt tijdens dactinomycine therapie is polychemotherapie aangewezen.

Indien er onvoldoende reactie op methotrexaat behandeling is en het hCG is hoger dan 100IU/L dient direct gestart te worden met polychemotherapie.

In de studie waarop dit advies gebaseerd is, behandelde men een serie van 59 patiënten met een laag risico persisterende trofoblastziekte die resistent waren voor methotrexaat therapie met dactinomycine. Bij alle patiënten was het hCG <100 IU/L bij de beslissing te starten met dactinomycine. Vijfenvijftig patiënten (93%) kwamen alsnog in complete remissie met dactinomycine monotherapie. De overige 4 bereikten alsnog een complete remissie na EMA/CO therapie. Voordeel is dat de behandeling poliklinisch kan plaatsvinden en dat de kans op haaruitval aanzienlijk kleiner is dan bij polychemotherapie. Als patiënte het risico van een derdelijns behandeling wil vermijden kan zij ook direct kiezen voor polychemotherapie.

2. De resultaten van het EMA/CO-schema in een serie van 272 patiënten geclassificeerd als hoog risico persisterende trofoblast, waarvan 121 patiënten waren voorbehandeld met chemotherapie zijn eerder gepubliceerd.

Het complete remissiepercentage was 78%, de 5-jaarsoverleving was 86%.

Zeventien procent van de patiënten ontwikkelde therapieresistentie tegen dit schema.

Bij 5 patiënten (1.8%) ontstond een secundaire maligniteit: 2 acute myeloïde leukemie, 2 cervixcarcinoom en 1 adenocarcinoom van de maag.

Indien uterus en adnexeën niet verwijderd waren, werd na 2 jaar complete remissie 56% van de vrouwen zwanger.

Er is een kleinere serie van 39 hoog risico patiënten beschreven waarbij de vincristine en cyclofosfamide verwijderd zijn uit het EMA/CO schema. Met dit schema werd een remissie percentage van 74% behaald. Ook een Nederlandse retrospectieve studie na behandeling met EMA/CO liet zien dat 12 van de 14 vrouwen die zwanger wilden worden na complete remissie van een hoog risico persisterende trofoblasttumor zwanger werden. In totaal werden 21 zwangerschappen geregistreerd. Van deze zwangerschappen eindigden er 2 in een miskraam, 1 in een abortus provocatus, 2 in een congenitaal afwijkend kind en 16 in een `a terme geboren gezond kind.

7. Follow-up

Follow-up

De kans op een recidief van persisterende trofoblastziekte is het grootst in het eerste jaar na normalisatie

van het hCG. De kans op een recidief bij hoogrisico persisterende trofoblastziekte is eveneens het grootst in het eerste jaar , terwijl 85% van de patiënten die een recidief krijgen dit in de eerste 18 maanden na normalisatie van het hCG krijgen.

Meerdere series laten zien dat de kans op een volgende zwangerschap vergelijkbaar is met die in de normale populatie.

8. Lokaal recidief

Behandeling van lokaal recidief

Newlands et al bereikte met dit schema bij 88% van de patiënten (38 van de 42 behandelde patiënten) alsnog een remissie met een overall survival van 81%.⁹

Andere alternatieven zijn cisplatin, vinblastine en bleomycine (PVB) en Ifosfamide, etoposide en cisplatin (VIP).

Bij een lokaal recidief in de uterus kan een uterusextirpatie overwogen worden, met name als er verder geen metastasen aangetoond worden en er geen zwangerschapswens meer is.

9. Aanmeldingsformulier CMR

Aanmeldingsformulier CMR

Het aanmeldingsformulier CMR kunt u [hier](#) downloaden.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten 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 een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap 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 IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en 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 het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website 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.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.