



Trofoblastitaudit

Mikko Loukovaara

Hyks Kätilöopiston sairaala

SGY:n syyskoulutuspäivät

Helsinki 15.11.2013

Sidonnaisuudet

- satunnaisia koulutusmatkoja lääkeyhtiöiden ja laitevalmistajien kustantamana

Trofoblastitautien luokittelu

1. Rypäleraskaus (mola hydatidosa)

- täydellinen (mola hydatidosa completa)
- osittainen (mola hydatidosa incompleta)
- invasiivinen (mola destruens)

2. Istukkasyöpä (koriokarsinooma)

3. Välimuotoisen trofoblastin leesiot

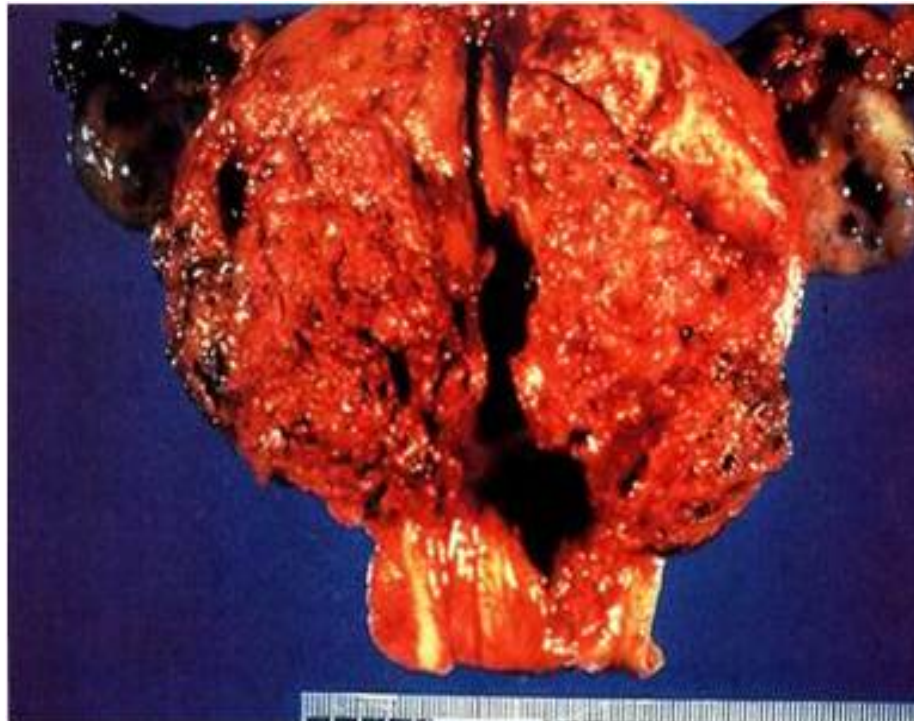
- hyvänlaatuiset exaggerated placental site ja placental site nodule
- pahanlaatuiset placental site trophoblastic tumor ja epithelioid trophoblastic tumor

Täydellisen ja osittaisen molan eroja

	Täydellinen mola	Osittainen mola
karyotyyppi	diploidi	triploidi
<i>p53^{kip2}</i>	negatiivinen	positiivinen
sikiö	ei koskaan	voi olla
S-hCG (mediaani)	192,995 ky/l	48,900 ky/l
metastasointi	4%	hyvin harvinaista
persistoiva tauti	20%	5%
istukkasyöpä	2-4%	hyvin harvoin

Invasiivinen mola

- invasoii myometriumiin suoraan tai laskimoiden kautta
- 10-17% rypäleraskauksista
- noin 15% metastasoi keuhkoihin tai vaginaan



Istukkasyöpä

- invasiivisesti proliferoituva trofoblastikudos, josta villukset puuttuvat
- noin puolet kehittyy täydellisen molan jälkeen



Välimuotoisen trofoblastin leesiot

1. Exaggerated placental site, placental site nodule
 - ei kliinistä merkitystä, sattumalöydöksiä
2. Placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumor
 - harvinaisia
 - voivat ilmaantua vuosia edeltävän raskauden päättymisen jälkeen, hCG matalahko

Trofoblastitautien riskitekijät

- aiemmin sairastettu rypäleraskaus
- asuinseutu
- ikä

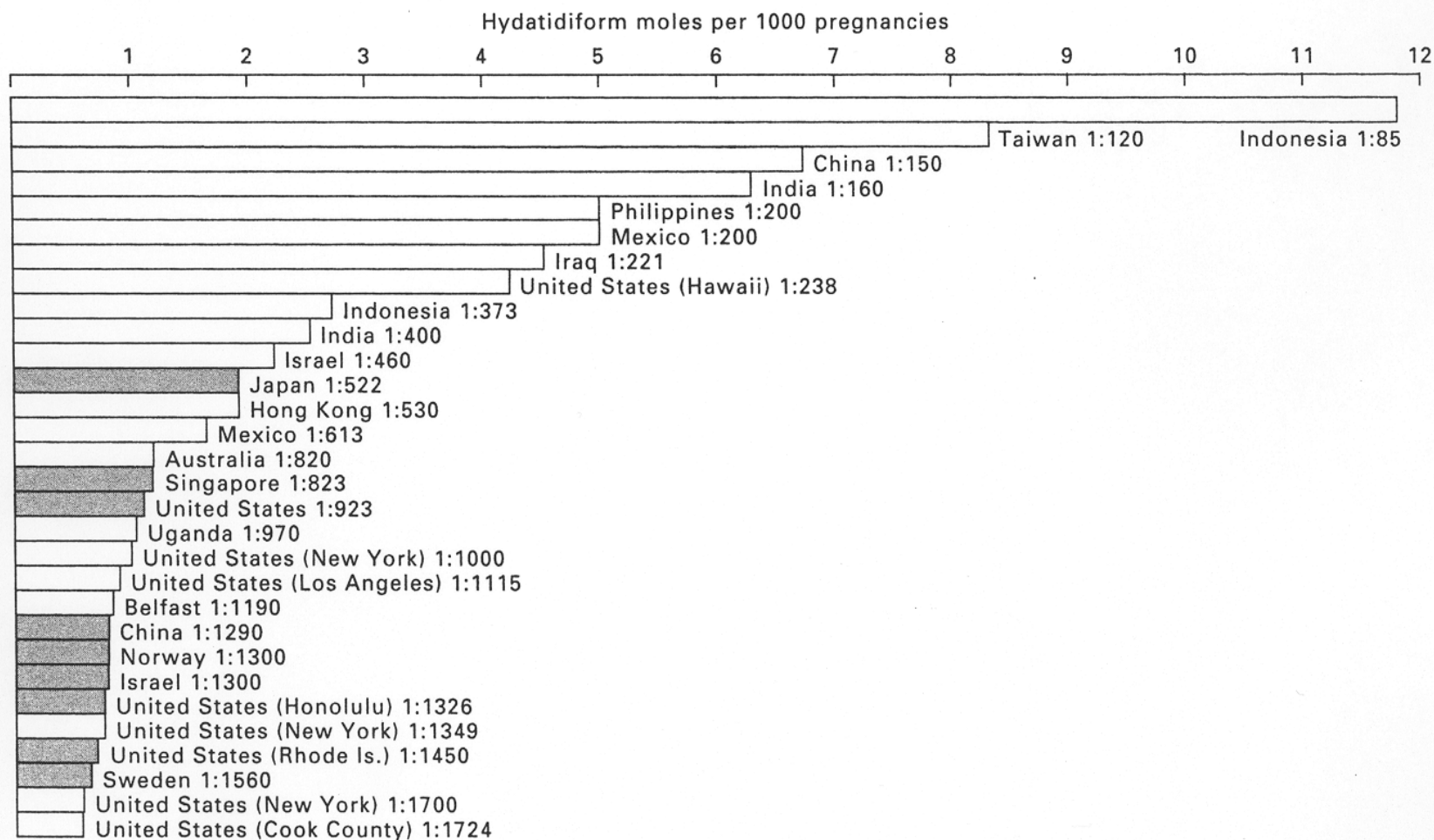
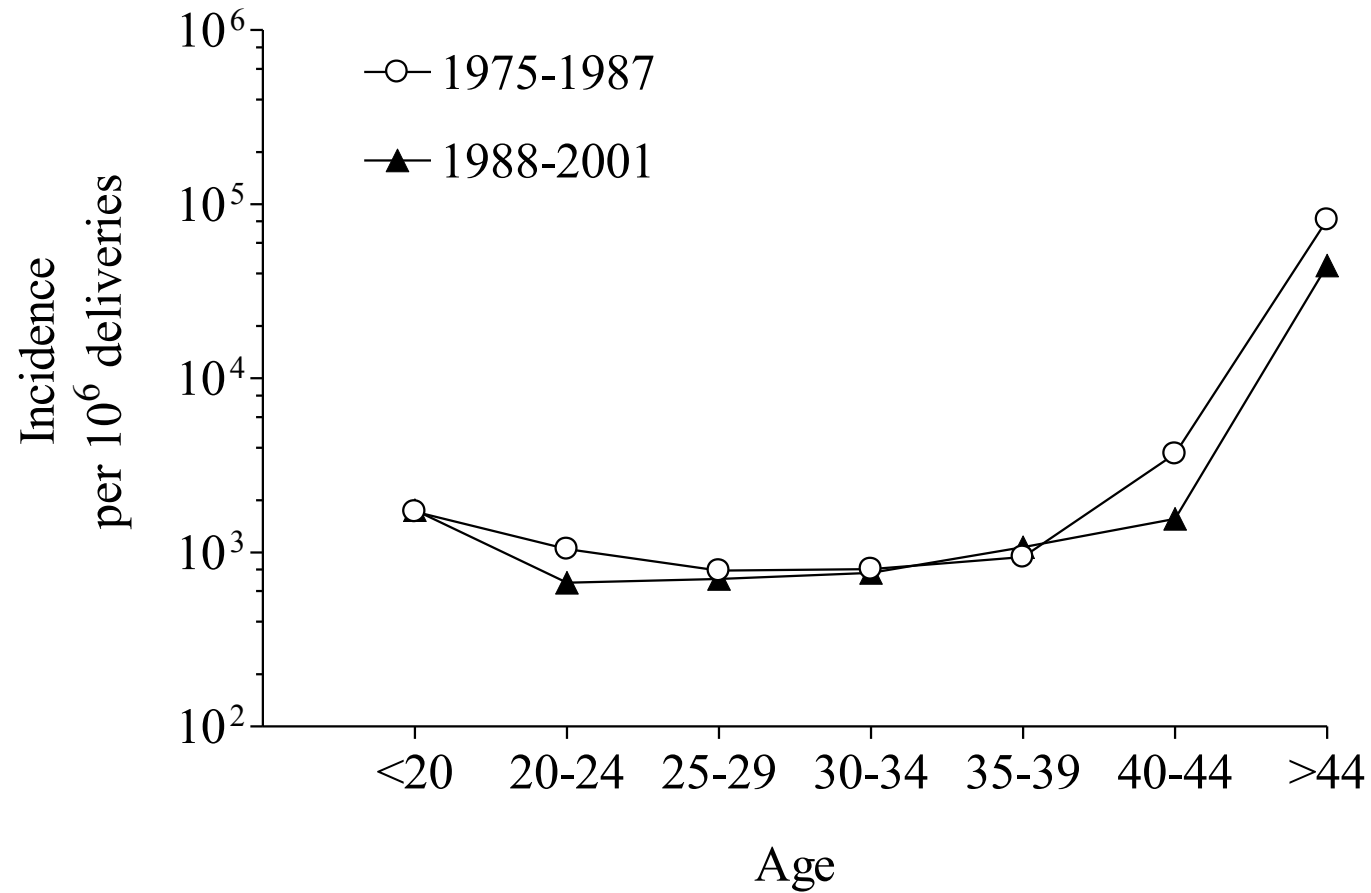
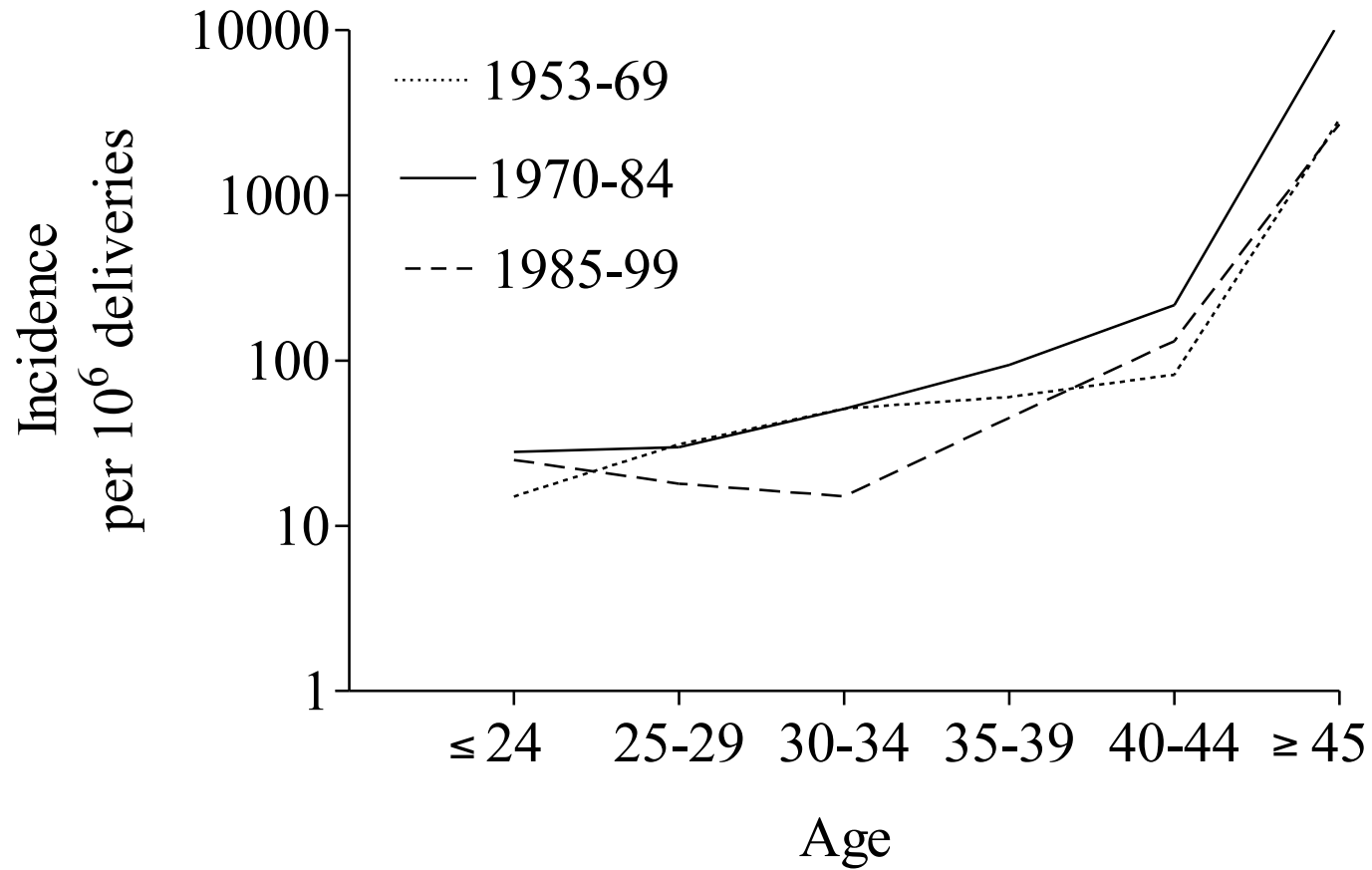


Fig. 35.1 Incidence of hydatidiform mole. Shaded bars, results of studies in defined populations; open bars, results from studies in hospital populations. From Buckley (1984) with permission.

Rypäleraskaus Suomessa 1975-2001



Istukkasyöpä Suomessa 1953-1999



Trofoblastitautien diagnostiikka

- oireet ja löydökset
- kuvantaminen
- hCG-määrittäminen
- kohdun imutyhjennys

Oireet ja löydökset

- verinen emätinvuoto (80-90%)
- teekaluteiinikystat
- raskauspahoinvointi
- hypertyreoosi
- varhainen pre-eklampsia
- metastaasien aiheuttamat oireet



Emättimen kaikuvaus

- täydellisessä molassa lumisademaisema
- osittaisessa molassa keskenmenon, abortus inhibituksen tai ovum abortivumin löydös

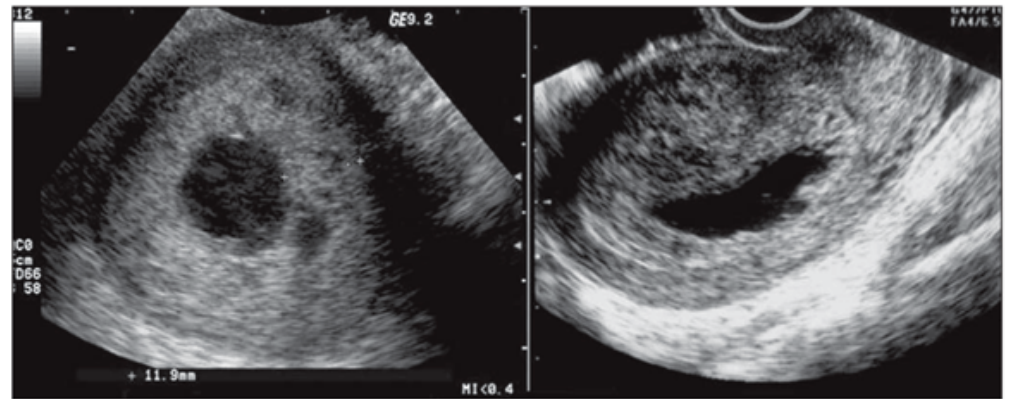
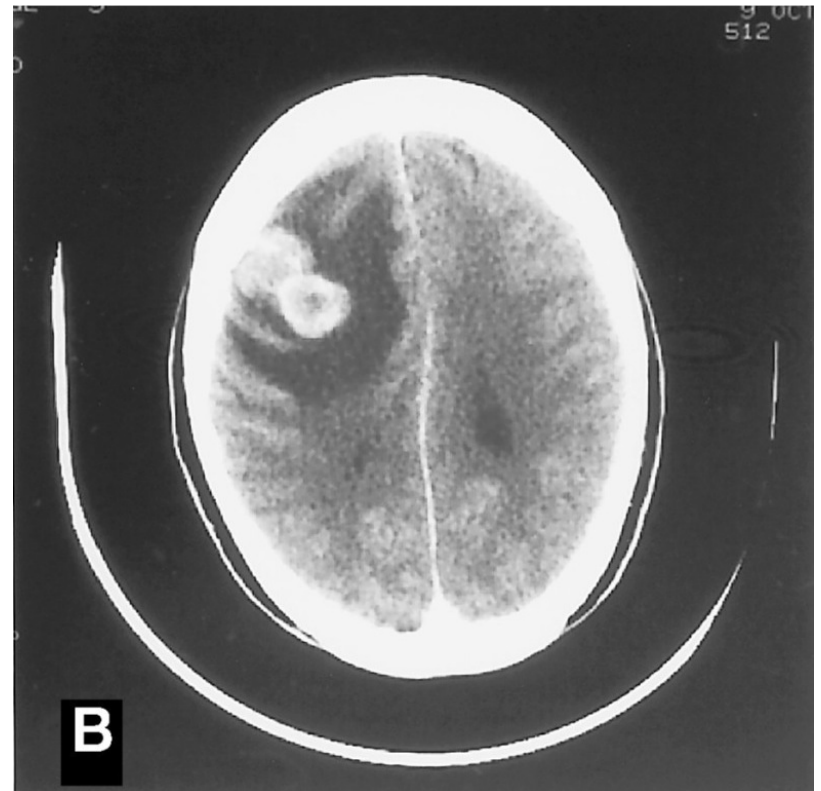
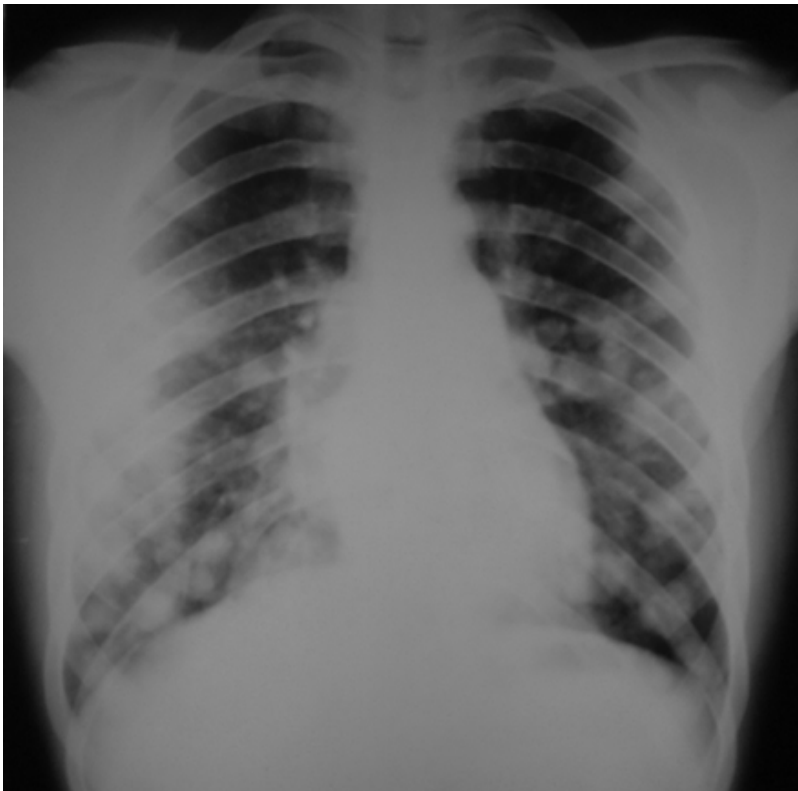


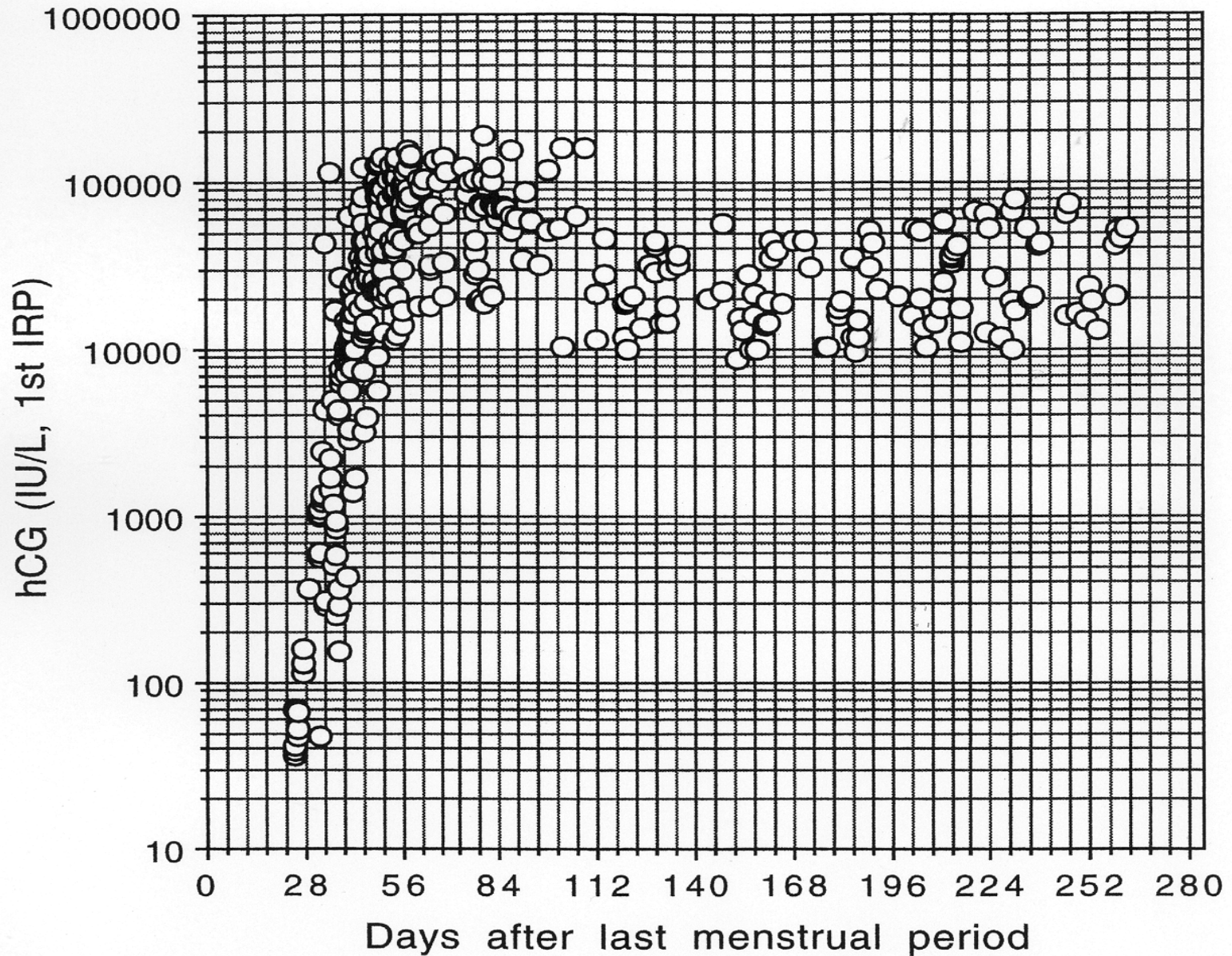
Figure 9. Partial hydatidiform mole. Thick, irregular trophoblast, with sonographic signs suggesting anembryonic gestation. Histopathological study demonstrated the presence of molar tissue in the evacuation material.

Muu kuvantaminen

- thorax-röntgen tai TT
- tilanteen mukaan aivojen MRI, vartalon TT



hCG-määritys



hCG trofoblastitautien erotusdiagnostiikassa

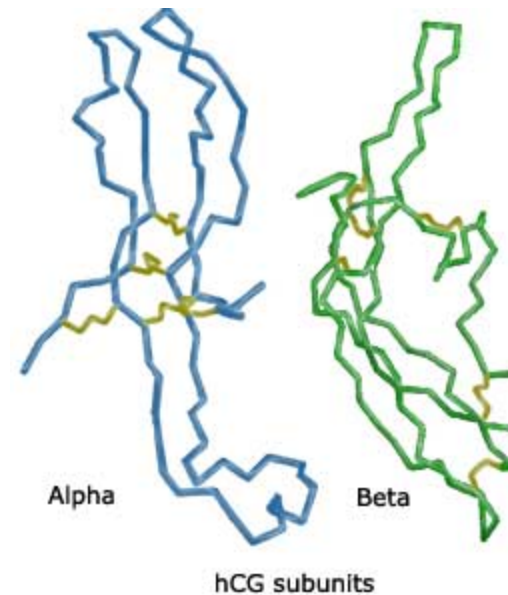
- S-hCG β :n ja intaktin hCG:n suhde: molassa <5%, istukkasyövässä >5%, PSTT:ssä >35%
- hyperglykosyloitunut hCG: osuus molassa ~5%, invasiivisessa molassa 30-35%, istukkasyövässä 100%

hCG-määrittelyn sudenkuopat

- aivolisäkkeen hCG:n kaltainen molekyyli
- ektooppinen hCG-tuotanto
- phantom hCG
- quiescent GTN

Aivolisäkkeen hCG:n kaltainen molekyyli

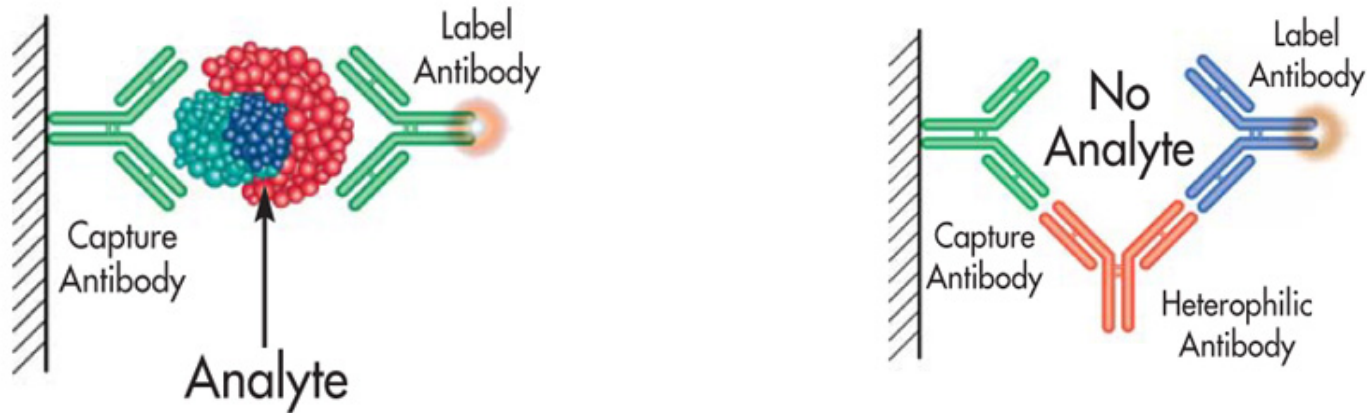
- sokeriosa muistuttaa LH:n sokeriosaa
- GnRH stimuloi erityystä perimenopaussta alkaen
- huomioidaan S-hCG:n viitearvoissa: fertiili- iässä <3 ky/l, menopausissa <7 ky/l
- erityis suppressoituu E-pillereillä



Ektooppinen hCG-tuotanto

- munasarjan ja kiveksen itusolukasvaimet, virtsarakko-, kohtu-, haima-, maksa-, ventrikkeli-, keuhkosityöpä
- erittävät yleensä vapaata hCG β :aa

Phantom hCG



- 3-4%:lla heterofiilisiä vasta-aineita muiden lajien immunoglobuliineja kohtaan (HAMA)
- virtsan hCG-määritys negatiivinen
- hCG-pitoisuus ei laske lineaarisesti seerumin laimennussarjassa
- laboratorio voi poistaa heterofiiliset vasta-aineet näytteestä

Quiescent GTN

- hitaasti kasvavia hyvin erilaistuneita synsytiotrofoblastin soluja
- stabiili, matala hCG (< 212 ky/l) vähintään 3 kk ilman kliinisesti todettavaa trofoblastitautia
- hyperglykosyloitunut hCG puuttuu
- poissulje phantom hCG ja aktiivi trofoblastitauti, seuraa kunnes hCG negatiivinen 6 kk
- solunsalpaajat eivät tehoa
- 22%:ssa progressio aktiiviksi taudiksi → hoito

Trofoblastitautien hoito

- kohdun imutyhjennys
 - osittainen mola: Rh(D)-negatiivisille anti-D-immunoglobuliini
- hysterektomia
- solunsalpaajat
- salvage-hoidot

Solunsalpaajahoidon aiheet rypäleraskauden jälkeen (FIGO 2000)

Stabiili hCG (4 arvoa $\pm 10\%$ 3 viikon aikana)
Nouseva hCG (3 arvoa $+10\%$ 2 viikon aikana)
Positiivinen hCG 6 kuukautta kohdun imutyhjennyksen jälkeen
Istukkasyöpä
Etäpesäkkeet

Trofoblastitautien riskipisteluokitus (FIGO 2000)

Riskipisteet	0	1	2	4
Ikä (v)	enintään 39	yli 39	-	-
Edeltänyt raskaus	rypäleraskaus	keskenmeno	täysiaikainen	-
Hoidon aloitus edeltävän raskauden jälkeen (kk)	alle 4	4-6	7-12	yli 12
hCG ennen hoitoa (ky/l)	alle 10 ³	10 ³ -10 ⁴	yli 10 ⁴ -10 ⁵	yli 10 ⁵
Suurin kasvain (cm)	3-4	5	-	-
Etäpesäkkeiden sijainti	keuhkot, emätin	perna, munuainen	suolisto	aivot, maksa
Etäpesäkkeiden määrä	0	1-4	4-8	yli 8
Edeltänyt solunsalpaajalääkitys	-	-	monoterapia	yhdistelmä

Pisteiden summa: 0-6 = matala riski, yli 6 = korkea riski

Solunsalpaajahoito

- matalan riskin taudissa monoterapia (metotreksaatti tai aktinomysiini D)
- korkean riskin taudissa yhdistelmähoito (EMACO = etoposidi, metotreksaatti, aktinomysiini D, syklofosfamidi, vinkristiini)
- korkean riskin PSTT ja ETT: EMAEP, paklitakseli-sisplatiini, paklitakseli-etoposidi?

Suosittelava monoterapia metastasoineeseen matalan riskin tautiin

- MTX 0,4 mg/kg (max 25 mg) im tai iv päivittäin 5 pv:n ajan 2 viikon välein
- Act-D 10-12 µg/kg iv päivittäin 5 pv:n ajan 2 viikon välein
- Act-D: enemmän sivuvaikutuksia, ekstravasaatiossa kudosaaurio → maksa- ja munuaisviassa, MTX-resistentissä taudissa

Ei-metastasoinut matalan riskin tauti

- MTX viikottain ($30\text{-}50\text{ mg/m}^2$ im) ja Act-D 2 vkon välein ($1,25\text{ mg/m}^2$ iv) hyväksyttäviä

Kustannusanalyysi matalan riskin taudissa

- MTX + foolihappo 8 pv vs. MTX viikottain vs. Act-D 2 vkon välein
- hinta yhteiskunnalle: MTX + foolihappo < Act-D < MTX viikottain

Hysterektomian indikaatiot

- molassa jos potilas ei toivo raskautta
- PSTT:n ja ETT:n liittännäishoitona

Salvage-hoidot

- aivot: systeeminen solunsalpaajahoido ja joko kokoaivojen sädetys tai stereotaktinen sädehoito + ekskisio. Sädehoidon vaihtoehtona intratekaalinen MTX.
- maksa: resektio, embolisaatio, sädehoito yhdessä solunsalpaajien kanssa
- relapsi EMACO-hoidon jälkeen → EMAEP

Täydellinen mola + elävä sikiö

- kaksosraskaus (1:22,000-100,000)
- erotus-dg: osittainen mola + elävä sikiö
- sikiön epämuodostumien poissulku ja karyotyypitys, thx-rtg, hCG-seuranta, istukan tutkiminen
- persistoivan trofoblastitaudin riski ↑
- vuoto, PIH, ennenaikainen synnytys

Rypäleraskauden seuranta (FINGOG 2012)

- S-hCG 2 vrk kohdun imutyhjennyksen jälkeen ja sitten 1-2 viikon välein kunnes arvo on normaali. Sen jälkeen S-hCG 1-2 kk:n välein 6-12 kk
- seuraavassa raskaudessa alkuraskauden kaikukuvaus ja synnytyksen jälkeen istukan histologinen tutkimus ja S-hCG 6 viikon kuluttua

Voisiko seuranta-aikaa lyhentää?

- 8 keskuksen >2000 potilaasta vain 2:lle tuli persistoiva tauti hCG:n normalisoitumisen jälkeen

Istukkasyövän seuranta (FINGOG 2012)

- hoidon päätyttyä S-hCG 2 viikon välein 3 kk:n ajan ja sitten 1 kk:n välein kunnes arvo ollut vuoden ajan normaali
- raskautta ei suositella vuoden sisällä kemoterapian päättymisestä

Trofoblastitautien ennuste

- kuolleisuutta esiintyy lähes yksinomaan sellaisilla korkean riskin ryhmään kuuluvilla, joilla metastaaseja (mortaliteetti $<20\%$)
- solunsalpaajayhdistelmät varhaistavat menopaussia ja lisäävät sekundäärimaligniteetin riskiä

Yhteenveto

- ”Why settle for being a horse when you can be a zebra?”: pitkittynyt vuoto raskauden jälkeen voi johtua muusta kuin residuasta
- ”Not all that glitters is gold”: positiivinen hCG ei johdu aina trofoblastitaudista (tai raskaudesta)
- ”Halal and Kosher are not the same”: monoterapioissa on eroja