

## Trofoblastziekten

M.J.ten Kate-Booij, C.A.R.Lok, R.H.M.Verheijen, L.F.A.G.Massuger en N.E.van Trommel

- De mola hydatidosa is de frequentst voorkomende aan zwangerschap gerelateerde trofoblastziekte.
- De trofoblast produceert het humaan choriongonadotrofine (HCG). Na de evacuatie van de mola kan men met wekelijkse serum-HCG-bepalingen beoordelen of de trofoblast in regressie gaat of persisteert. Hierbij is de gestandaardiseerde Nijmeegse HCG-regressiecurve een gevalideerde leidraad.
- Aan de hand van het serum-HCG-belooft wordt de diagnose ‘persisterende trofoblastziekte’ gesteld. Behandeling met monochemotherapie in de vorm van methotrexaat is de eerste keus. Hiermee gaat bij circa 80% van de vrouwen met een persisterende trofoblastziekte na een molazwangerschap de aandoening in complete remissie.
- Wanneer resistentie tegen methotrexaat optreedt, is combinatiechemotherapie geïndiceerd. Een recent ontwikkeld, nog niet gevalideerd normogram voor de serum-HCG-spiegel tijdens methotrexaatbehandeling kan in de nabije toekomst wellicht tijdig patiënten met methotrexaatresistentie identificeren.
- In individuele gevallen vormt uterusextirpatie of curettage een onderdeel van de therapie.
- Het choriocarcinoom na een atermen zwangerschap is een zeldzame gestationele trofoblastziekte (1:40.000 bevallingen). De betreffende patiënten lopen een hoog risico om resistent te worden tegen monochemotherapie. Zij blijken in 75% resistent tegen methotrexaat. Behandeling met primaire combinatiechemotherapie in een expertisecentrum is dan aangewezen.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:2219-24

Vier tot vijf dagen na de conceptie nestelt de bevruchte oöcyt zich als blastocyste in het stroma van het endometrium uteri. De binnenste cellaag van de blastocyste vormt de embryoblast, waaruit het amnion, het embryo en later de foetus ontstaan. De buitenste cellaag vormt de trofoblast, waaruit zich de placenta en het chorion ontwikkelen. De trofoblast bestaat uit 3 celtypen: de cytotrofoblast, de syncytiotrofoblast en de intermediaire trofoblast. De twee eerstgenoemde typen vormen de chorionvilli. Het extravillieuze deel van de trofoblast bestaat voornamelijk uit het intermediaire celtype.

### TROFOBLASTZIEKTE

De gestationele trofoblastziekten hebben hun oorsprong in de trofoblast. Hiertoe worden gerekend de complete mola hydatidosa, de partiële mola, het choriocarcinoom en de

uitermate zeldzame ‘placental site trophoblastic tumour’ (PSTT).

**Complete mola hydatidosa en partiële mola.** De complete mola is macroscopisch herkenbaar door haar kenmerkende blaasjes, veroorzaakt door oedeem van de villi. Figuur 1 illustreert het typische druiventrosaspect. De complete mola is 46XX, paternal diploïd, dat wil zeggen met alle chromosomen van de vader, en wordt beschouwd als een bijzondere vorm van miskraam met chromosomale afwijkingen. De partiële mola is zowel paternal als maternaal en triploïd, 69XXX/69XXY/69XYY, waarbij zich meestal een niet-levensvatbaar embryo ontwikkelt.

De incidentie van de mola hydatidosa en partiële mola wordt in publicaties verschillend opgegeven, respectievelijk 0,2-3,0 per 1000 en 1 per 20.000 zwangerschappen. Voor deze verschillen zijn diverse oorzaken aan te wijzen. Een belangrijk verschil komt voort uit de manier van rapporteren: op basis van ziekenhuispopulatie of op basis van gegevens uit de totale bevolking. Verder speelt onderrapportage een rol en ook het niet consequent vermelden of de incidentie is afgezet tegen het totale aantal zwangerschappen of tegen het aantal levendgeboren kinderen.<sup>1</sup> Wel staat vast dat in Azië de incidentie hoger is dan in Europa en de Verenigde Staten.

In Nederland is de incidentie van molazwangerschappen 120-140 per jaar (bron: Centrale Molaregistratie Nederland van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie); bij de 20 daarvan die jaarlijks persistenten, heeft de vrouw verdere therapie nodig.

Amphia Ziekenhuis, locatie Langendijk, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Langendijk 75, 4819 EV Breda.

Mw.dr.M.J.ten Kate-Booij, gynaecoloog.

Spaarne Ziekenhuis, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Hoofddorp.

Mw.dr.C.A.R.Lok, arts in opleiding tot gynaecoloog.

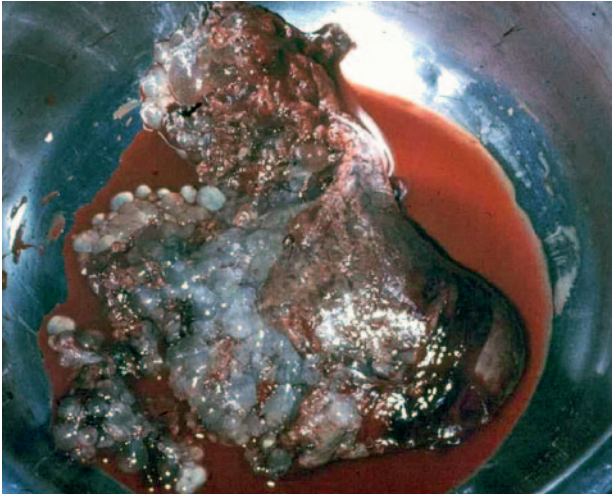
VU Medisch Centrum, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam.

Hr.prof.dr.R.H.M.Verheijen, gynaecoloog-oncoloog.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Nijmegen.

Hr.prof.dr.L.F.A.G.Massuger, gynaecoloog-oncoloog; mw.dr.N.E.van Trommel, arts in opleiding tot gynaecoloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.J.ten Kate-Booij (mtkate@amphia.nl).



FIGUUR 1. Uitdrijving complete mola hydatidosa (bron: F.B. Lammes; Gynpictures: www.nvog.nl).

**Choriocarcinoom.** Het choriocarcinoom ontstaat uit een mola of uit trofoblastresten na een ongestoord verlopen zwangerschap. Deze non-molachoriocarcinomen na een aterm partus kenmerken zich door vaso-invasieve groei, necrose en bloedingen. Het choriocarcinoom na een voldragen zwangerschap is zeer zeldzaam en treedt na 1:40.000 partussen op. De diagnose wordt om die reden vaak laat gesteld, mede omdat cyclusstoornissen post partum zonder klinische betekenis frequent optreden.

**Placental site trophoblastic tumour.** Bij PSTT is er proliferatie van de intermediaire trofoblast en ontstaat de tumor in het implantatiegebied van de placenta.

#### DIAGNOSTIEK, BEHANDELING EN FOLLOW-UP BIJ EEN MOLAZWANGERSCHAP

Echoscopisch kan de diagnose ‘molazwangerschap’ veelal in het 1e trimester worden gesteld. De behandeling van de complete en partiële mola is dezelfde en bestaat uit een vacuümcurettagage onder echoscopisch zicht. Bij de histologische diagnostiek is het onderscheid tussen een al dan niet partiële mola en hydropische degeneratie belangrijk. Bij hydropische degeneratie gaat het om een miskraam waarbij de chorionvlokken hydropisch zijn gezwollen zonder kenmerken van atypie. Dan mag de vrouw direct weer zwanger worden. Behalve met het histologisch onderzoek kunnen met immunohistochemische kleuringen, moleculaire markers, PCR-technieken en flowcytometrie complete mola, partiële mola en hydropische degeneratie van elkaar worden onderscheiden.<sup>2</sup>

**Bepaling van humaan choriongonadotrofine.** De trofoblast produceert het humaan choriongonadotrofine (HCG). HCG

is een sensitieve tumormerkstof bij trofoblastziekten. Na een molazwangerschap kan zich een persisterende trofoblast voordoen. Follow-up volgens het strakke schema van wekelijkse serum-HCG-bepalingen is noodzakelijk om tijdig het persisteren van de trofoblast te kunnen detecteren. De gestandaardiseerde Nijmeegse HCG-regressiecurve is hiertoe een gevalideerde leidraad (figuur 2).<sup>3</sup> Wanneer de HCG-concentratie is genormaliseerd, volstaat maandelijkse HCG-controle gedurende een halfjaar.

Er is een aantal risicofactoren geïdentificeerd, die de kans op het persisteren van de trofoblast verhogen: leeftijd hoger dan 40 jaar, positieve discongruentie van de uterus, een hoge initiële HCG-waarde, incomplete evacuatie en grote ovariumcysten, dat wil zeggen met een echoscopische diameter > 6 cm.

Een nieuwe zwangerschap is volgens de huidige richtlijn toegestaan een halfjaar na normalisatie van de serum-HCG-waarde. Deze grens is echter arbitrair. Wij zijn van mening dat een nieuwe zwangerschap verantwoord is zodra de HCG-concentratie is genormaliseerd. Wanneer de mola na de evacuatie spontaan in regressie gaat, ontwikkelt zich immers zelden alsnog een persisterende trofoblast.<sup>4</sup> De herhalingskans op een 2e molazwangerschap ligt rond 1%.<sup>5</sup>

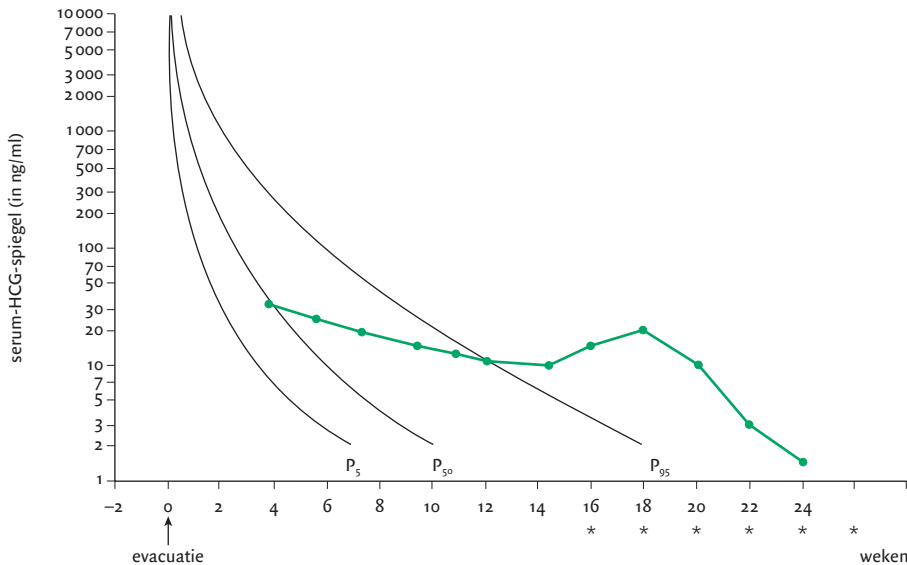
#### PERSISTERENDE TROFOBLASTZIEKTE

Het persisteren van de trofoblast treedt bij circa 15% van de molazwangerschappen op. Men kan dit niet voorspellen op grond van histologische kenmerken. De diagnose ‘persisterende trofoblast’ stelt men op basis van het verloop van de serum-HCG-waarde:<sup>6</sup> het criterium is stijging in 2 opeenvolgende weken óf plateauvorming gedurende 3 weken óf het nog detecteerbaar zijn van de HCG-waarde 6 maanden na evacuatie (tabel 1).

Wanneer histologisch een choriocarcinoom wordt gevonden, is er eveneens sprake van een persisterende trofoblast. In Nederland is als criterium voor een persisterende trofoblast nog toegevoegd: tenminste één serum-HCG-waarde die buiten het 95e percentiel van de gestandaardiseerde HCG-curve voor spontane regressie valt (zie figuur 2). Dit kenmerk is toegevoegd omdat bij 15% van de patiënten bij wie een plateau of een stijging van de serum-HCG-concentratie zónder overschrijding van het 95e percentiel vastgesteld wordt, er toch spontane regressie van de serum-HCG-spiegel optreedt.<sup>3</sup>

**Staging.** Op grond van een aantal risicofactoren om te overlijden aan persisterende trofoblastziekte is er een indeling gemaakt in een patiëntengroep met een laag en een met een hoog risico. Deze indeling is van belang voor de therapie.

De laagrisicopatiënten kunnen met monochemotherapie worden behandeld, terwijl hoogrisicopatiënten direct combinatiechemotherapie nodig hebben in verband met



FIGUUR 2. Referentieregressiecurven van de serumwaarde van humaan choriongonadotrofine (HCG), bepaald met een radio-immunoassay voor bèta-subunits van HCG (logaritmische schaal op de verticale as). De 3 referentiecurven P<sub>5</sub>, P<sub>50</sub> en P<sub>95</sub> zijn weergegeven, evenals een voorbeeld van een serum-HCG-curve (groen) bij een persisterende trofoblast na een molazwangerschap, met onder de horizontale as het tijdstip van de mola- evacuatie en van 6 chemotherapeutieken met methotrexaat (\*).<sup>3</sup>

sneller optredende chemotherapieresistentie van de tumor. De International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) hanteert een risicoclassificatie waarin de totale score van een aantal individuele prognostische factoren de patiënte in een risicogroep plaatst (tabel 2).<sup>6,7</sup> In Nederland is gekozen voor een klinische indeling, waarbij de aanwezigheid van tenminste één factor het risico bepaalt (tabel 3). Met de klinische indeling kan men een duidelijk onderscheid maken tussen patiënten die mono- of die combinatiechemotherapie nodig hebben.

#### BEHANDELING VAN PERSISTERENDE TROFOBLASTZIEKTE MET EEN LAAG RISICO

**Chemotherapie.** De gestationele trofoblasttumor is zeer gevoelig voor chemotherapie. In 1956 werd voor het eerst een succesvolle behandeling met methotrexaat beschreven.<sup>8,9</sup> Nagenoeg alle persisterende trofoblastziekten na een molazwangerschap behoren tot de laagrisicogroep en de betreffende patiënten krijgen monochemotherapie in de vorm van methotrexaat. Deze blijkt zeer effectief (zie de richtlijn ‘Molazwangerschap’ en ‘Persisterende trofoblast en choriocarcinoom’, versie 1.2 op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), doorklikken op ‘Gynaecologie’, en de richtlijn ‘The management of gestational trophoblastic neoplasia. Guideline nr 38’ van het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists op [www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Gestational\\_Troph\\_Neo\\_plasia\\_No38.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Gestational_Troph_Neo_plasia_No38.pdf)).<sup>10-13</sup> Een poliklinische kuur bestaat uit

methotrexaat 1 mg/kg lichaamsgewicht intramusculair op dag 1, 3, 5 en 7. In de tussenliggende dagen wordt folinezuur 15 mg per os ingenomen, 30 h na elke methotrexaatinjectie. Ter preventie van mucositis worden mondspoelingen aanbevolen. De volgende kuur start na één week interval. Na het normaliseren van de serum-HCG-concentratie wordt geadviseerd nog 2 ‘zekerheidskuren’ methotrexaat te geven.<sup>11</sup>

Om het effect van het methotrexaatgebruik te kunnen beoordelen bepaalt men 2-3 dagen vóór de volgende kuur de serum-HCG-concentratie. De uitslag tijdens of vlak na de kuur kan tot onnodige ongerustheid leiden, omdat de HCG-spiegel door necrose van de trofoblast onder invloed van methotrexaat tijdelijk kan stijgen. Om de toxiciteit van methotrexaat op het beenmerg en de lever te kunnen beoordelen controleert men vóór elke kuur het bloedbeeld en de

TABEL 1. Criteria voor de diagnose ‘persisterende trofoblast’ op grond van de serumconcentratie van humaan choriongonadotrofine (HCG)

stijging in 2 opeenvolgende weken  
 óf plateauvorming gedurende 3 weken  
 óf HCG 6 maanden na evacuatie nog in het serum detecteerbaar

én tenminste één serum-HCG-waarde valt buiten het 95e percentiel van de gestandaardiseerde HCG-curve voor spontane regressie\*

\*Zie figuur 2.

TABEL 2. Prognostische score voor persisterende trofoblastziekte van de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO; 2000)<sup>6,7</sup>

kenmerk	score*			
	0	1	2	4
leeftijd in jaren	< 40	≥ 40		
voorafgaande zwangerschap	mola	miskraam	aterme	–
interval in maanden tussen het einde van de voorgaande zwangerschap en de start van de chemotherapie	< 4	4-6	7-12	> 12
serum-HCG-spiegel in U/l	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -< 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -< 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
diameter van de grootste afwijking in cm	–	3-5	> 5	
lokalisatie van de metastasen	long	milt, nier	gastro-intestinaal systeem	lever, hersenen
aantal metastasen	0	1-4	5-8	> 8
resistentie voor eerdere chemotherapie	–	–	monochemotherapie	multichemotherapie

HCG = humaan choriongonadotrofine.

\*Prognose: score < 4: laag risico; score 4-6: gemiddeld risico; score ≥ 7: hoog risico.

leverfuncties. Als zeldzame bijwerking van methotrexaat wordt interstitiële pneumonitis gemeld.<sup>14</sup> Dit kan een reden zijn om de laagrisicopatiënten te behandelen met dactinomycine.<sup>15</sup> Circa 80% van de met methotrexaat of dactinomycine behandelde patiënten bereikt een complete remissie; een voorbeeld staat in figuur 2.

Het is de vraag of resistentie tegen methotrexaat te voorspellen is. Wanneer gebruikgemaakt wordt van het normogram voor serum-HCG uit figuur 2 tijdens methotrexaatbehandeling, kan vóór aanvang van de eerste methotrexaatkuur 14% van de patiënten worden geïdentificeerd die uiteindelijk combinatiechemotherapie nodig hebben (specificiteit: 97,5%). Vóór aanvang van de 4e methotrexaatkuur is 50% van de patiënten te identificeren die combinatiechemotherapie nodig zullen hebben. Daarvoor is echter nog geen gevalideerd normogram. Wanneer de recent gepubliceerde gegevens inderdaad gevalideerd worden, kunnen de patiënten die combinatiechemotherapie nodig hebben waarschijnlijk eerder worden geïdentificeerd, zodat voorkomen wordt dat zij onnodig lang met monotherapie worden behandeld.<sup>16</sup>

**Chirurgische behandeling.** Chirurgie kan een onderdeel vormen van de therapie, maar is niet de eerste keus. Wanneer de vrouw ouder is dan 40 jaar, kan men kiezen voor een uterusextirpatie in plaats van chemotherapie, omdat er dan meestal geen kinderwens meer is en de fertiliteit sterk is afgenomen. Wel bestaat dan nog steeds de noodzaak voor nauwkeurige HCG-follow-up.

Tot voor kort stond het, op basis van de beschikbare kennis, vast dat een tweede curettage bij een persisterende trofoblastziekte niet geïndiceerd is.<sup>12</sup> Eerdere retrospectieve studies met verschillende definities voor ‘persisteren’ lieten alle een beperkte curatieve bijdrage van de tweede curettage zien met afname van het aantal chemotherapiekuren.<sup>17-19</sup> Op theoretische gronden kan men de tweede curettage be-

schouwen als een cytoreductieve behandeling (‘debulking’) van het aanwezige trofoblastweefsel in het cavum uteri en deze kan zodoende bijdragen aan een reductie van het aantal methotrexaatkuren. Nog niet duidelijk is waardoor sommige patiënten genezen na een tweede curettage en andere een chemotherapeutische behandeling nodig hebben. Veelal bevindt zich de trofoblast in de uteruswand en deze kan dan met een curettage niet worden verwijderd.

**Beleid bij methotrexaatresistentie.** Van de patiënten met een persisterende trofoblast na een mola reageert 15-20% onvoldoende op methotrexaat. Een beperkte groep patiënten reageert alsnog goed op dactinomycine. De overige patiënten hebben alsnog combinatiechemotherapie nodig.<sup>20, 21</sup> Deze patiënten vallen daarmee in de hoogrisicogroep. Het chemotherapieschema met etoposide, methotrexaat, dactinomycine, cyclofosfamide en vincristine (EMACO) is hier toe de eerste keus.<sup>22, 23</sup> Voorafgaand moet er disseminatieonderzoek worden ingezet voor de detectie van eventuele metastasen. Uiteindelijk bereikt ruim 99% van de patiënten een remissie.

Nederland kent vanaf 1971 een registratiesysteem voor gestationele trofoblastziekten. Van de 477 vrouwen met een

TABEL 3. Klinische prognostische stadiëring van gestationele trofoblastziekten; één factor is genoeg om het risico te bepalen

laag risico	hoog risico
geen metastasen of metastasen beperkt tot de longen	lever- en/of hersenmetastasen
voorafgaand een molazwangerschap of miskraam	voorafgaand een aterme zwangerschap
geen eerdere chemotherapie	chemotherapieresistentie
interval tussen evacuatie en chemotherapie ≤ 12 maanden	interval tussen einde voorgaande zwangerschap en begin chemotherapie > 12 maanden

persisterende trofoblast na een molazwangerschap uit de periode 1971-2004 overleden er 4 aan vitale bloedingen of te laat gegeven chemotherapie (bron: archief Nederlandse Werkgroep Trofoblasttumoren, 1971-2007).

#### BEHANDELING VAN PERSISTERENDE TROFOBLASTZIEKTE MET EEN HOOG RISICO

In tabel 2 en 3 staan de criteria voor de hoogrisicogroep waarvoor combinatiechemotherapie geïndiceerd is. Het niveau van bewijskracht van de behandeling is vanwege de relatieve zeldzaamheid en de effectieve behandeling niet lager dan het niveau verkregen uit observationele studies en casuïstiek.

Als het choriocarcinoom wordt voorafgegaan door een aterm zwangerschap, is de prognose slechter.<sup>24</sup> In Nederland rekent men patiënten met een choriocarcinoom na een aterm zwangerschap tot de hoogrisicogroep, onafhankelijk van hun FIGO-score, dus ook als er geen andere risicofactoren aanwezig zijn.<sup>25 26</sup> Wanneer zij toch eerst met methotrexaat worden behandeld, blijkt de tumor bij 75% hiervoor resistent.<sup>26</sup> Sinds de introductie van combinatiechemotherapie met het genoemde EMACO-schema is de overleving sterk verbeterd en bereikt circa 85% van de patiënten een complete remissie,<sup>27 28</sup> in tegenstelling tot de situatie vóór 1986, toen slechts 61% overleefde.<sup>25</sup> Voor hoogrisicopatiënten is, gezien de zeldzaamheid van de aandoening, behandeling in een centrum met expertise noodzakelijk.

Diagnostiek en behandeling die worden uitgevoerd volgens een strikt protocol resulteren in uitstekende behandelingsresultaten van de gestationele trofoblastziekten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 oktober 2007

#### Literatuur

- 1 Massuger L, Ngo Duc H, Trommel NE van, Sweep F, Thomas C, Tromp K, et al. Dertig jaar Centrale Molaregistratie Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*. 2007;120:19-22.
- 2 Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:827-36.
- 3 Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:787-92.
- 4 Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol*. 2003;101:732-6.
- 5 Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1998;43:81-6.
- 6 FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:285-7.
- 7 Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, 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 Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:84-8.
- 8 Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;93:361-6.
- 9 Hammond CB, Hertz R, Ross GT, Lipsett MB, Odell WD. Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;98:71-8.
- 10 Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. 5-day methotrexate for women with metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1994;54:76-9.
- 11 Tidy J, Gellespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2000;78:309-12.
- 12 Osborne R, Gerulath A. What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med*. 2004;49:602-16.
- 13 Foulmann K, Guastalla JP, Caminet N, Trillet-Lenoir V, Raudrant D, Golfier F, et al. What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in nonmetastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? *Gynecol Oncol*. 2006;102:103-10.
- 14 Gillespie AM, Lorigan PC, Radstone CR, Waterhouse JC, Coleman RE, Hancock BW. Pulmonary function in patients with trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate. *Br J Cancer*. 1997;76:1382-6.
- 15 Goldstein DP, Winig P, Shirley RL. Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation. *Obstet Gynecol*. 1972;39:341-5.
- 16 Trommel NE van, Massuger LF, Schijf CP, Kate-Booij MJ ten, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol*. 2006;24:52-8.
- 17 Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M. Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1465-71.
- 18 Trommel NE van, Massuger LFAG, Verheijen RHM, Sweep CGJ, Thomas CMG. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol*. 2005;99:6-13.
- 19 Savage P, Seckl MJ. The role of repeat uterine evacuation in trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2005;99:251-2.
- 20 Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2005;96:616-20.
- 21 McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*. 2002;20:1838-44.
- 22 Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RHJ, Rustin GJS, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynecol*. 1991;98:550-7.
- 23 Kendall A, Gillmore R, Newlands E. Chemotherapy for trophoblastic disease: current standards. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14:33-8.
- 24 Miller jr JM, Surwit EA, Hammond CB. Choriocarcinoma following term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1979;53:207-12.
- 25 Kate-Booij MJ ten. Choriocarcinoom na non mola zwangerschap [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 1990.
- 26 Lok CAR, Ansink AC, Grootfaam D, Velden J van der, Verheijen RH, Kate-Booij MJ ten. Treatment and prognosis of post term choriocarcinoma in the Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2006;103:698-702.
- 27 Rodabaugh KJ, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Natural history of postterm choriocarcinoma. *J Reprod Med*. 1998;43:75-80.

28 Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT – 25 years experiences of KRJ-TRD. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;60:S85-96.

---

### Abstract

#### Trophoblastic diseases

- Hydatidiform mole is the most frequently-occurring gestational trophoblastic disease (GTD).
- Patients with GTD have elevated human chorionic gonadotrophin (HCG) produced by the trophoblast. After evacuation of the mole, weekly serum HCG determinations can be used to assess whether the trophoblast is persisting or regressing based on the standardised normal Nijmegen serum HCG regression curve.

- The serum HCG pattern is used to establish the diagnosis 'persistent trophoblastic disease'. Treatment with monochemotherapy in the form of methotrexate is the treatment of choice. For about 80% of women with a persistent trophoblastic disease following a molar pregnancy this treatment will lead to a complete remission of the disorder.
- If resistance to methotrexate occurs then a combined therapy is indicated. A recently developed, and as yet unvalidated, nomogram for the serum HCG level during methotrexate treatment might in the near future be able to identify patients with methotrexate resistance at an early stage.
- Hysterectomy or curettage may be indicated as part of therapy in selected patients.
- The incidence of choriocarcinoma after a live birth is estimated at 1 in every 40,000 full-term pregnancies. These patients have a high risk for resistance to methotrexate (75%). Treatment of these patients with primary combination therapy at a specialised medical centre is then indicated.

*Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:2219-24