

1
2
3
4
5

**PERSISTERENDE TROFOBLAST EN
CHORIOCARCINOOM
Landelijke richtlijn
Versie 1.3**

Regio: Vereniging van Integrale
Kankercentra
Datum: Maart 2010
Goedkeuring:
Methodiek: Consensus based

6
7
8

Verantwoording: Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

Algemeen

Screening

Diagnostiek

Medisch technisch
Voorlichting
Communicatie
Continuïteit van zorg
Spreading en concentratie, infrastructuur

Behandeling

Tumorclassificatie
Medisch technisch
Ondersteunende zorg
Voorlichting
Communicatie
Continuïteit van zorg
Spreading en concentratie, infrastructuur

Follow-up

Medisch technisch
Ondersteunende zorg
Voorlichting

Lokaal recidief

Medisch technisch

Metastasen

Medisch technisch

Referenties

Bijlagen

48 ALGEMEEN

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

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

60 Risicofactoren voor een persisterende trofoblast zijn:

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

67
68 De 5-jaars overleving van persisterende trofoblastziekte in Nederland na een molazwangerschap bedraagt
69 99%, na een non-mola zwangerschap (zeldzaam) 85%.

70
71 Persisterende trofoblast tumoren worden op basis van klinische factoren onderverdeeld in laag risico (goede
72 prognose) en hoog risico (slechtere prognose) tumoren. Met behulp van deze indeling wordt de behandeling
73 bepaald. De laag risico tumoren zijn veelal te genezen met monochemotherapie, terwijl voor de hoog risico
74 tumoren polychemotherapie in het overgrote deel van de patiënten tot curatie leidt, zelfs bij gemetastaseerde
75 tumoren.

76 Hoewel de persisterende trofoblastziekte vaak beperkt blijft tot het cavum of de wand van de uterus, treedt in
77 ongeveer 50% van de gevallen metastasering op. Metastasen worden het meest frequent gezien in de longen.
78 Andere voorkeursplaatsen voor metastasen zijn de vagina, hersenen en lever. Patiënten met
79 hersenmetastasen hebben een slechtere prognose met een curatiekans van ongeveer 50%. Symptomen
80 worden vooral veroorzaakt door het hersenoedeem. Een aanvullend risico is de grote bloedingneiging van
81 deze metastasen, met name tijdens regressie of necrose van de metastasen tijdens chemotherapie. Ook
82 metastasen in de vagina veroorzaken nogal eens bloedingen. De aanwezigheid van levermetastasen
83 resulteert eveneens in een slechtere prognose (5-jaarsoverleving 50%, in combinatie met hersenmetastasen
84 slechts 10%).

85 Voor informatie over pathologisch-anatomische diagnosen (zie [bijlage 1](#)).

86 *Woord van aanbeveling*

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

97 SCREENING

98 Niet van toepassing

99 **DIAGNOSTIEK**

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

102 **Medisch technisch**

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

109 Choriocarcinoom is een histologische diagnose.

110
111 Anamnese
112 Veelal zijn er geen specifieke symptomen. Soms zijn er subjectieve zwangerschapsverschijnselen.
113 Aanhoudend of terugkerend vaginaal bloedverlies kan een eerste teken zijn. Klachten als gevolg van
114 metastasering (pulmonaal, neurologisch) treden meestal pas laat op.
115

116 Lichamelijk onderzoek
117 Bij gynaecologisch onderzoek is een eventueel aanwezige vaginametastase op te sporen. Grote
118 terughoudendheid is geboden ten aanzien van het nemen van biopsies van deze makkelijk bloedende
119 metastasen. Bij persisteren in de uterus kan een weke, te grote uterus met zwangerschapskenmerken
120 gevonden worden.
121

122 Bij algemeen lichamelijk onderzoek worden meestal weinig specifieke afwijkingen gevonden.
123

124 Laboratoriumonderzoek
125 Bepaling van hCG in het serum is essentieel voor de diagnose persisterende trofoblastziekte. Criteria
126 hiervoor zijn:
127

128 plateauvorming of stijging in drie opeenvolgende wekelijkse hCG-bepalingen, waarbij
129 minstens één hCG-waarde valt buiten het 95ste percentiel van de normale Nijmeegse hCG-
130 verdwijningscurve
131

132 Aanvullende diagnostiek met een liquorpunctie ter bepaling van het hCG is alleen nodig wanneer de CT of MRI
133 twijfel laat over de aanwezigheid van hersenmetastasen of wanneer de scan in tegenspraak is met het
134 neurologisch klinisch beeld. Wanneer de liquor/serum-ratio groter is dan 1/60 wijst dit op het bestaan van
135 hersenmetastasen.

136 Leverfunctieproeven zijn zelden afwijkend, maar moeten wel bepaald worden voorafgaand aan de behandeling
137 met chemotherapie.

138 Beeldvormende technieken (zie [bijlage 4](#)) Onderzoek richt zich op detectie van metastasen op de
139 voorkeurslocalisaties. Het vinden van metastasen is prognostisch van groot belang. Voor de follow-up is
140 beeldvorming van de metastasen echter van beperktere betekenis omdat deze, met name in de longen en
141 hersenen, nog lang na verdwijning van actieve trofoblast, zichtbare afwijkingen kunnen geven.

142 Echoscopie kan een eventuele persisterende laesie dan wel lokalisatie van choriocarcinoom in de uterus
143 zichtbaar maken die dan te vervolgen is tijdens therapie. Doppler flow metingen zouden goed correleren met
144 response op chemotherapie maar moeten vooralsnog als experimenteel worden beschouwd
145 CT-scan van thorax, bekken en abdomen inclusief de lever dient om een risico indeling te kunnen maken
146 MRI van de hersenen is alleen nodig bij hoogrisicopatiënten (zie tabel 1).
147

148 **Voorlichting**

149 Patiënte dient te worden voorgelicht over de vastgestelde stijging of onvoldoende daling van het hCG en de
150 noodzaak van aanvullend stadiëringonderzoek met behulp van CT scanning, om de meest optimale
151 behandeling voor de patiënte te kunnen vaststellen. Men dient patiënte te informeren over de wijze waarop het
152 stadiëringonderzoek wordt uitgevoerd, inclusief de mogelijke risico's en bijwerkingen, eventueel met behulp
153 van een voorlichtingsfolder.

154 **Communicatie**

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

159 Bij histologische bevestiging

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

166
167 De huisarts dient op de hoogte gesteld te worden van de diagnose, de voorgenomen aanvullende
168 behandeling, inclusief de risico's en bijwerkingen en de te verwachte prognose.

169

170 **Continuïteit van zorg**

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

176

177

178 **Spreiding en concentratie, infrastructuur**

179

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

183 **BEHANDELING**

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

186 **Tumorclassificatie**

187 Tumorclassificatie

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

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

196 **Risico indeling Werkgroep Trofoblasttumoren. Tabel 1.**
197

Risicogroep	Criteria
Laagrisico	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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	

198
199 **Tabel II** FIGO 2000 gemodificeerde WHO Prognostische Score (zgn. "Bagshawe score")
200
201

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	

Voorgestelde FIGO 2000 gemodificeerde WHO Prognostische Score (zgn. "Bagshawe score")				
Prognostische factoren	score: 0	score: 1	score: 2	score: 4
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	

202
203
204

Medisch technisch

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

207 Het nut van een tweede curettage is op dit moment onvoldoende aangetoond. Een 2^e curettage kan echter in
208 individuele gevallen een plaats hebben en het aantal chemotherapiekuren verminderen
209 Medicamenteuze therapie De keuze van medicamenteuze therapie is afhankelijk van de risico-indeling ten tijde
210 van het vaststellen van de persisterende trofoblast.

211 **Laag risico:**
212 **Hoewel er meerdere effectieve monochemotherapie schema's bekend zijn, is in Nederland**
213 **methotrexaat met leucovorin rescue het meest gangbaar:**
214

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

215
216 Kuur herstart op dag 15, op welke dag de eerstvolgende nieuwe hCG-bepaling gedaan wordt. Bepalingen
217 eerder kunnen leiden tot onrust ivm stijging van het hCG door afbraak van de trofoblast cellen tgv de
218 Methotrexaat.
219 Methotrexaat kuren continueren zolang hCG duidelijk logaritmisch daalt.
220 Er dienen na normalisatie van het hCG nog 2 consolidatiekuren gegeven te worden.
221

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

223
224 **Methotrexaat resistente persisterende laag risico trofoblast**
225 Indien de laag risico trofoblast onvoldoende reageert op methotrexaat, waarbij er een stijging of niet
226 logaritmische daling van het hCG optreedt, verandert de risico-indeling in een hoog risico persisterende
227 trofoblast.

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

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

230
231 Kuur herstart op dag 15. Op de dag 1 van de kuur dient voorafgaand aan de toediening het hCG en bloedbeeld

232 bepaald te worden.
233 Kuren continueren zolang hCG duidelijk logaritmisch daalt.
234 Er dienen na normalisatie van het hCG nog 2 consolidatiekuren gegeven te worden.

235
236

237 **Hoog risico persisterende trofoblast**

238 Voor patiënten met een hoog risico persisterende trofoblast is polychemotherapie aangewezen.
239 Internationaal is de meeste ervaring opgedaan met het EMA/CO-schema:

Dactinomycine	0.5mg	I.V. bolus	dag 1,2
Etoposide	100mg/m ²	I.V. in 30 min	dag 1,2
Methotrexaat	300mg/m ²	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/m ² (max. 2 mg)	I.V. bolus	dag 8
Cyclofosfamide	600mg/m ²	I.V. in 30 min	dag 8

240
241 Herstart op dag 15.
242 Na normalisatie van het hCG dienen zo mogelijk nog minstens 3 consolidatiekuren gegeven te worden.

243
244 Voor informatie over de behandeling met dactinomycine (zie bijlage 6).

245
246 Voor start van iedere kuur dient controle plaats te vinden van hCG, hemoglobine, leukocyten, trombocyten,
247 lever- en nierfunctieproeven.

248
249 Ter voorkoming van slijmvliestoxiciteit door chemotherapie dient patiënte voorgelicht te worden over goede
250 mondhygiëne en wordt geadviseerd te spoelen met NaCl 0.9% of eventueel gebruik te maken van
251 desinfecterende mondspoeling (bv chloorhexidine mondspoeling) na elke maaltijd. Het belang van leucovorin
252 ter preventie van bijwerkingen door methotrexaat dient benadrukt te worden.

253
254

255 **Ondersteunende zorg**

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

259
260 Ondersteunende zorg door huisarts, oncologieverpleegkundige en zonodig andere disciplines is onontbeerlijk.
261 (zie richtlijn [detecteren behoefte psychosociale zorg](#)).

262

263 **Voorlichting**

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

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

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

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

270 Patiënten met een **laag risico** persisterende trofoblast dienen gewezen te worden op de noodzaak van
271 adequate anticonceptie tijdens de gehele behandeling totdat er na beëindiging van de behandeling

272 gedurende **1 jaar** een normaal hCG is gevonden.

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

277 **Communicatie**

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

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

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

284 **Continuïteit van zorg**

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

287 **Spreading en concentratie, infrastructuur**

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

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

296

297 **FOLLOW-UP**

298

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

301 **Medisch technisch**

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

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

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

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

318 **Ondersteunende zorg**

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

321 **Voorlichting**

322 Eén jaar na normalisering van het hCG (2 jaar na een hoogrisico persisterende trofoblastziekte) is
323 zwangerschap weer toegestaan. Tot die tijd is sluitende anticonceptie gewenst, bij voorkeur door middel van
324 orale anticonceptie. Men dient zich te realiseren dat follow-up van het hCG om een recidief vast te stellen niet
325 mogelijk is indien er een zwangerschap aanwezig is.
326

327 **LOKAAL RECIDIEF**

328

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

331 **Medisch technisch**

332 Diagnostiek

333 Bij stijging van het hCG is aanvullende diagnostiek noodzakelijk.

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

335

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

339

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

343

344

345 Behandeling

346

347 *Chirurgie:*

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

349

350 *Medicamenteus:*

351 Bij recidiverende ziekte of resistentie na EMA/CO-therapie wordt een platinumbevattend schema

352 aanbevolen, bijv. EMA /EP, waarbij vincristine en cyclofosfamide vervangen zijn door etoposide 150 mg/m²

353 i.v.dag 8 en cisplatin 75mg/m² i.v.dag 8.

354 Voor informatie over lokaal recidief (zie bijlage 8).

355

356 **METASTASEN**

357

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

360 **Medisch technisch**

361 Diagnostiek

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

366 Behandeling

367 *Chirurgie*

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

373 *Radiotherapie*

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

376

377 *Embolisatie*

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

380

381 *Medicamenteus*

382 Bij recidiverende ziekte of resistentie na EMA/CO-therapie wordt een platinumbevattend schema

383 aanbevolen, bijv. EMA /EP, waarbij vincristine en cyclofosfamide vervangen zijn door etoposide 150 mg/m²

384 i.v.dag 8 en cisplatin 75mg/m² i.v.dag 8.

385

386

387

REFERENTIES

388

389

1 – 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

390

391

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

392

393

3 – 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.

394

395

4 – Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of non-metastatic gestational trophoblast tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:574.

396

397

5 – Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS. Low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *Semin Oncol* 1995;22:166

398

399

6 – Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *New Engl J Med* 1996;335:1741.

400

401

7 – Mc Neish 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.

402

403

8 – 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.

404

405

9 – 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.

406

407

408

10 – 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.

409

410

411

11 – Lok CAR, Van deHouwen C, Ten Kate-Booij MJ, Van Eijkeren MA, Ansink A. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease. A report from the Netherlands. *BJOG* 2003;110:56

412

413

12 – 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

414

415

416

13 – 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

417

418

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

419

420

421 **BIJLAGEN**

422

423 *Bijlage 1. pathologisch–anatomische diagnoses*

424 **Pathologisch–anatomische diagnoses**

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

430 Choriocarcinoom wordt in de meerderheid van de gevallen voorafgegaan door een mola hydatidosa maar
431 kan ook optreden na een normale zwangerschap of zelfs los daarvan als een kiemceltumor (zie de richtlijn
432 Niet–epitheliale maligniteiten van de ovarium en tuba). Placental site trofoblastic tumoren en de nog veel
433 zeldzamere epitheloïde trofoblastaire tumoren, treden eigenlijk alleen op na een voldragen zwangerschap; zij
434 zijn zeer zeldzaam en worden hier verder niet besproken.

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

439 *Bijlage 2. Commissie WOG CRGO*

440 **Commissieleden WOG Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie**

441

442 Voorzitter:

443 W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

444 Leden:

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

446 C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog

447 H. Hollema, patholoog

448 I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog

449 G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog

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

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

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

453 M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog

454 P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

455 E. Pras, radiotherapeut-oncoloog

456 B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog

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

458 B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog

459 J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog

460 P.O. Witteveen, internist-oncoloog

461 *Bijlage 3. WOG werkgroep Trofoblasttumoren*

462 **WOG werkgroep Trofoblasttumoren**

463 R.H.M. Verheijen, gynaecologisch oncoloog

464 M.J. ten Kate – Booij, gynaecologisch oncoloog

465 C.A.R. Lok, gynaecoloog

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

467 P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

468 C.M.G. Thomas, biochemicus

469

470

471

472

473 *Bijlage 4. beeldvormende techniek*
474 **Beeldvormende techniek**

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

477 *Bijlage 5. chemotherapeutica*
478 **Chemotherapeutica**

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

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

487 *Bijlage 6. dactinomycine*
488 **Behandeling met dactinomycine**

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

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

493
494 Indien er een stijging of onvoldoende daling van het hCG optreedt tijdens dactinomycine therapie is
495 polychemotherapie aangewezen.

496
497 Indien er onvoldoende reactie op methotrexaat behandeling is en het hCG is hoger dan 100IU/L dient
498 direct gestart te worden met polychemotherapie.

499
500 In de studie(referentie toevoegen!)waarop dit advies gebaseerd is, behandelde men een serie van 59
501 patiënten met een laag risico persisterende trofoblastziekte die resistent waren voor methotrexaat therapie met
502 dactinomycine. Bij alle patiënten was het hCG <100 IU/L bij de beslissing te starten met dactinomycine.
503 Vijfenvijftig patiënten (93%) kwamen alsnog in complete remissie met dactinomycine monotherapie. De
504 overige 4 bereikten alsnog een complete remissie na EMA/CO therapie. Voordeel is dat de behandeling
505 poliklinisch kan plaatsvinden en dat de kans op haaruitval aanzienlijk kleiner is dan bij polychemotherapie. Als
506 patiënte het risico van een derdelijns behandeling wil vermijden kan zij ook direct kiezen voor
507 polychemotherapie.
508

509 **2.** De resultaten van het EMA/CO-schema in een serie van 272 patiënten geclassificeerd als hoog risico
510 persisterende trofoblast, waarvan 121 patiënten waren voorbehandeld met chemotherapie zijn eerder
511 gepubliceerd.
512 Het complete remissiepercentage was 78%, de 5-jaaroverleving was 86%.
513 Zeventien procent van de patiënten ontwikkelde therapieresistentie tegen dit schema.
514 Bij 5 patiënten (1.8%) ontstond een secundaire maligniteit: 2 acute myeloïde leukemie, 2 cervixcarcinoom en 1
515 adenocarcinoom van de maag.
516 Indien uterus en adnexen niet verwijderd waren, werd na 2 jaar complete remissie 56% van de vrouwen
517 zwanger.
518 Er is een kleinere serie van 39 hoog risico patiënten beschreven waarbij de vincristine en cyclofosfamide
519 verwijderd zijn uit het EMA/Co schema. Met dit schema werd een remissie percentage van 74% behaald.
520 Ook een Nederlandse retrospectieve studie na behandeling met EMA/CO liet zien dat 12 van de 14
521 vrouwen die zwanger wilden worden na complete remissie van een hoog risico persisterende
522 trofoblasttumor zwanger werden. In totaal werden 21 zwangerschappen geregistreerd. Van deze
523 zwangerschappen eindigden er 2 in een miskraam, 1 in een abortus provocatus, 2 in een congenitaal
524 afwijkend kind en 16 in een `a terme geboren gezond kind.

525 *Bijlage 7. follow-up*
526 **Follow-up**

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

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

533
534 *Bijlage 8. lokaal recidief*
535 **Behandeling van lokaal recidief**

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

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

540
541 Bij een lokaal recidief in de uterus kan een uterusextirpatie overwogen worden, met name als er verder geen
542 metastasen aangetoond worden en er geen zwangerschapswens meer is.

543
544
545 *Bijlage 9 Aanmeldingsformulier CMR*
546 **Aanmeldingsformulier CMR**

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