

Ulrika Joneborg, ST-läkare

Lena Marions, med dr, bitr överläkare; båda vid kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
(lena.marions@karolinska.se)

ABC om

Mola hydatidosa och andra trofoblastsjukdomar

r Mola hydatidosa är en tumörform som tillsammans med övriga trofoblasttumörer internationellt brukar benämnas gestational trophoblastic disease (GTD).

De representerar en unik sjukdomsgrupp, eftersom tumören har sitt ursprung i graviditeten och således innehåller för kvinnan främmande genetiskt material. GTD kan uppstå efter normal graviditet, extrauterin graviditet, spontan abort och inducerad abort. Det förekommer också icke-graviditetsrelaterade trofoblastsjukdomar, men de är sällsynta och tas inte upp här.

För gynekologer är benign mola en känd graviditetskomplikation. Symtomen från såväl den benigna molan som de övriga mer maligna trofoblastsjukdomarna kan dock komma från vitt skilda organsystem, vilket kan förvilla både patienten och läkaren och därmed fördröja diagnosen. Det är därför viktigt att även icke-gynekologer har detta tillstånd i åtanke som en möjlig differentialdiagnos.

Denna översikt baseras på arbeten publicerade 1975–2004 funna genom sökning i Medline med sökorden »hydatidiform mole« och »gestational trophoblastic disease«. Behandlingsförslagen bygger bl a på rekommendationer från Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [www.rcog.org.uk] och American College of Obstetricians and Gynecologists [www.acog.org].

■ Bakgrund

Mola hydatidosa och andra trofoblastsjukdomar uppstår, som namnet antyder, ur trofoblasterna, det yttre cellagret av embryot. Vid normal implantation invaderar trofoblasterna livmodersslemhinna, blodkärl och myometrium för att etablera en fetomaternal cirkulation. Denna process är noggrant reglerad av en mängd faktorer. En invasion som är otillräcklig kan leda till patologisk kärlutveckling med hypertoni, pre-eklampsi och tillväxthämning hos fostret som följd. En mer ohämmad invasion ses vid mola hydatidosa och andra trofoblastsjukdomar [1, 2].

Mola hydatidosa är en genetiskt onormal graviditet av paternellt ursprung, som indelas i komplett respektive partiell mola. En komplett mola är oftast genetiskt diploid, där båda kromosomerna kommer från fadern. Den kompletta molan

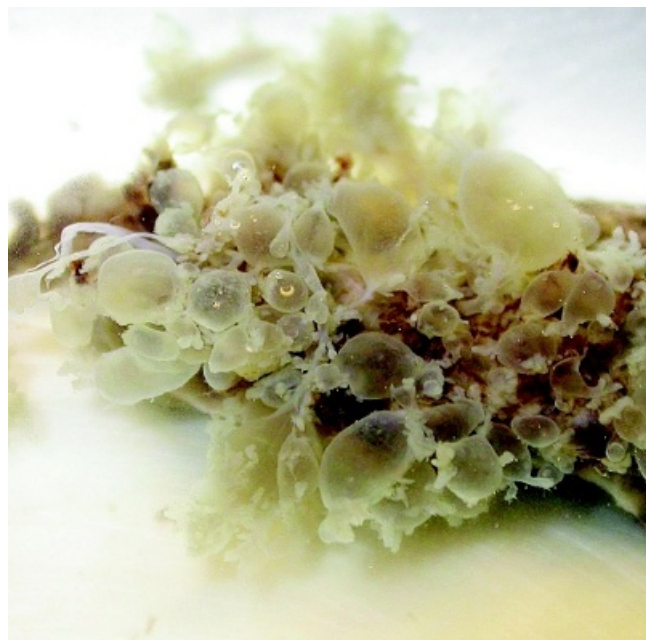


FOTO: NIKOS PAPADOGIANNAKIS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET HUDDINGE

Benign mola, på svenska kallad druvbörd på grund av sitt karakteristiska utseende med druvklaseliknande blåsbildningar.

Mola hydatidosa

och de andra trofoblastsjukdomarna är ovanliga men potentiellt dödliga åkommor, som i första hand drabbar unga kvinnor i familjebildande ålder.

- Eftersom prognosen är god vid snabbt insatt behandling är det av yttersta vikt att ställa diagnosen i tid.
- Det är viktigt att läkare från andra specialiteter känner till diagnosen och har den i åtanke, eftersom symtomen kan vara oklara.

saknar foster och hinnsäck, och placenta är helt omvandlad av stora ödematösa korionvilli och hyperplastiska trofoblastceller, vilket gör att stora blåsor uppstår.

Den partiella molan är oftast genetiskt triploid, med två kromosomuppsättningar från fadern och en från modern. Vid denna variant förekommer ett foster, som dock oftast dör tidigt i graviditeten och nästan alltid uppvisar karakteristiska missbildningar. Förändringarna i placenta är fokala, och trofoblastproliferationen är mycket mindre uttalad än vid den kompletta molan [3].

Gemensamt för de olika formerna är ökad trofoblastproliferation, vilket ofta leder till kraftigt förhöjda nivåer av graviditetshormonet hCG (humant koriongonadotropin) i serum.

■ Incidens och riskfaktorer

Det är mycket svårt att fastställa den exakta incidensen av mola hydatidosa, eftersom den beräknas olika på olika håll i världen. Den vanligaste siffran i västvärlden är 1/500–1 000 graviditeter [4], där partiella molor är ungefär tre gånger så vanliga som kompletta [5]. Den svenska incidensen har rapporterats till 0,9/1 000 graviditeter [6]. Mola hydatidosa tillhör den lilla grupp benigna tumörer som skall rapporteras till Cancerregistret. År 2000 rapporterades totalt 119 molor i Sverige, vilket sannolikt är en underrapportering [www.sos.se/epc/cancer].

Det förefaller som om geografiska och/eller etniska faktorer kan innebära en ökad risk för mola hydatidosa. Förutom en ökad incidens i Asien har man sett att asiatiska kvinnor bosatta i England har dubbelt så hög risk att få en trofoblastsjukdom som den inhemska befolkningen [7]. Andra klara riskfaktorer för mola är hög (≥ 45 år) eller låg (≤ 15 år) ålder [8] och tidigare molagraviditet, där man har 1–2 procents risk för ny mola efter en tidigare mola och 10–20 procents risk efter två tidigare molor [9–11].

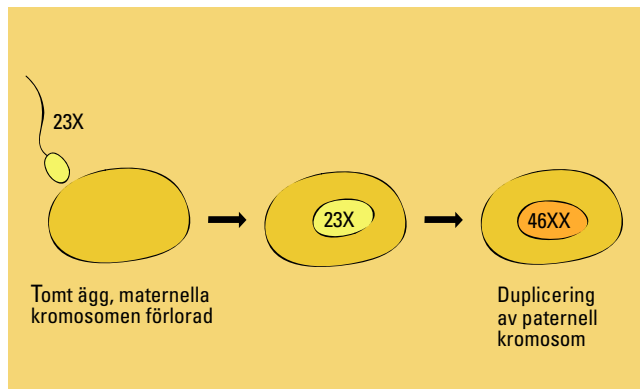
■ Symtom

Det vanligaste symtomet vid mola hydatidosa är vaginal blödning, och det är oftast därför kvinnan söker läkare. Vid undersökning finner man hos vissa en förstörd livmoder, mer än vad som förväntas enligt graviditetens längden. Uttalat graviditetsillamående till följd av de höga hCG-nivåerna är också vanligt, liksom ibland förstörade ovarier med cystbildningar. Tidigare var de klassiska symtomen på en mola dramatiska med riklig vaginal blödning med avgång av mola-blåsor, anemi, hypertyreos och tidig preeklampsi. Numera ses sällan så uttalade symtom, beroende på att kvinnan söker i ett tidigare skede och att ultraljudsundersökning ofta utförs frikostigt redan i första trimestern, då man ofta har en chans att diagnostisera onormala graviditeter [12].

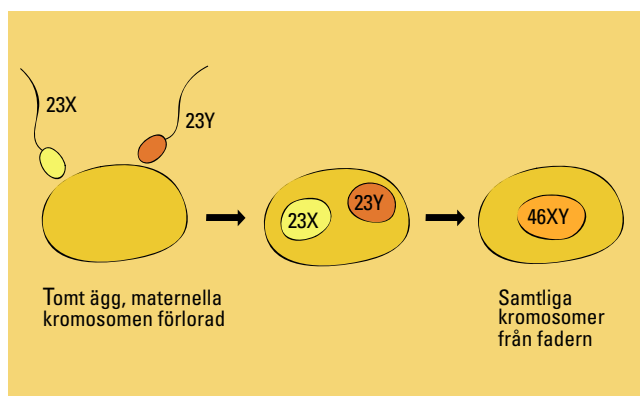
■ Diagnostik

Högt hCG, avsaknad av foster och ett avvikande utseende på placenta vid ultraljudsundersökning bör inge misstanke om mola, men den definitiva diagnosen erhålls först efter histopatologisk undersökning av livmoderns innehåll. Kompletta molor uppvisar på ultraljud ett typiskt »snöstormsmönster« med en stor placenta med rikliga, mindre uppkläringar. Denna bild ses dock inte alltid, särskilt inte i tidig graviditet. Bilden kan ibland tolkas som inkomplett spontanabort eller, särskilt vid partiell mola, som uteblivet missfall, s k missed abortion [13].

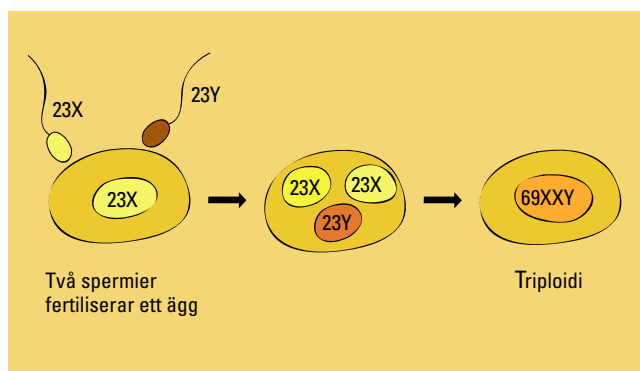
Histologiskt är moladiagnostiken lätt om det inte rör sig om en tidig graviditet, då kompletta och partiella molor kan vara svåra att skilja från varandra och från vissa hydropt omvandlade normala spontanaborter. Man kan då ta hjälp av genetisk analys, eftersom partiella molor, som tidigare nämnts, ju oftast är triploida och därmed kan skiljas från kompletta



Komplett mola hydatidosa – monospermatisk.



Komplett mola hydatidosa – dispermatisk.



Partiell mola hydatidosa.

Mola kan presentera sig med något av följande symtom

- vaginala blödningar
- buksmärter
- anemi
- hemoptys
- hosta
- bröstsmärter
- cerebrala symtom
- hypertyreos.

Var därför frikostig med graviditetstest, även om kvinnan är över 45 år!

molor och spontanaborter. Förutom att kontrollera hCG bör man, efter en histologiskt diagnostiserad mola, göra en lung-röntgen för att utesluta lungmetastaser. Även om molor räknas som benigna tumörer kan de i vissa fall metastasera, vanligen till lungor eller lokalt i lilla bäckenet.

■ Behandling

Molan bör utrymmas så snart den är diagnostiserad. Vakuump aspiration är den rekommenderade metoden, och operatören bör vara erfaren då blödnings- och perforationsrisken är större än vid en normal graviditet. Blod bör finnas i beredskap. I såväl svensk som internationell litteratur avråds från medicinsk utrymning av molagraviditeter. Även om jämförande randomiserade studier saknas antyder retrospektiva studier att risken att utveckla kvarstående trofoblastsjukdom är större efter tillförsel av uteruskontraherande medel, och man avråder från detta innan molan är utrymd [14-16].

Teoretiskt tänker man sig att en ökad uteruskontraktion skulle öka risken för embolisering och spridning av tumörceller [15]. Att inför vakuump aspiration förbehandla cervix med prostaglandiner för att underlätta utrymningen har inte visat någon ökad risk för spridning, enligt en mindre, retrospektiv studie [17].

■ Uppföljning

Efter utförd vakuump aspiration kan kvinnan, om hon är symptomfri, gå hem utan ytterligare behandling. Lungröntgen bör övervägas. Några mindre härddar i lungorna kan accepteras utan aktiv åtgärd. hCG är en perfekt tumörmarkör, som kontrolleras var 14:e dag tills det är negativt, därefter en gång per månad upp till sex månader och sedan varannan månad upp till ett år. Vid stillastående eller stigande värden rekommenderas kontroll varje vecka.

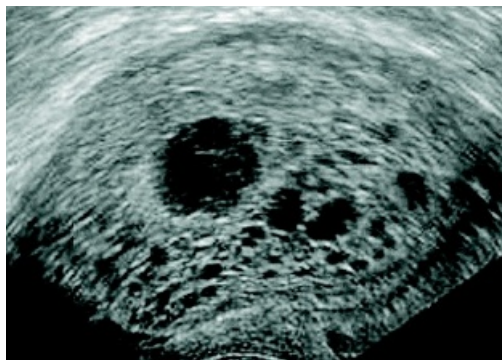
Man avråder från graviditet under minst sex månaders tid efter utrymning vid partiell mola och vid komplett mola med gynnsamt efterflöpp (negativa hCG-värden inom åtta veckor) [18]. Övriga molor kontrolleras under ett år (enligt Vårdprogram: Trofoblasttumörer, Karolinska Universitetssjukhuset Solna [www.karolinska.se]).

Det har diskuterats huruvida kombinerade p-piller kan sättas in innan hCG-värdena är negativa. I stora retrospektiva studier i England har man sett att det förefaller finnas en risk för att stimulera fortsatt trofoblastaktivitet och därmed för kvarstående trofoblastsjukdom om p-piller ges innan hCG sjunkit till normala nivåer. Man rekommenderar därför att vänta med detta tills hCG är normaliserat [19]. Jämförande studier har dock inte visat att hCG-regressionen påverkats av samtidig p-pillerbehandling [20, 21], varför man i USA använder p-piller även innan hCG sjunkit. Detta rekommenderas av bl a American College of Obstetricians and Gynecologists [22]. Vid vår klinik påbörjas p-pillerbehandling ofta innan hCG normaliserats.

■ Persisterande trofoblastsjukdom

Övriga trofoblastsjukdomar delas in i invasiv mola, koriokarcinom och placental site trophoblastic tumor (PSTT). Dessa är mer maligna och kräver alltid cytostatikabehandling. Internationellt kallas de persistent trophoblastic disease (PTD), då man oftast inte särskiljer mellan de olika formerna vid behandling utan ställer diagnosen på kvarstående hCG-produktion efter utrymning av en mola eller avslutande av annan graviditet.

PTD kan uppkomma efter alla typer av graviditeter, men risken är betydligt större efter en mola, varför det är viktigt att säkerställa att dessa går i remission [11, 23]. Risken för PTD ökar också för patienter med tidiga tecken och symptom på ökad trofoblastaktivitet, såsom stor uterus, kraftigt förhöjda



Typisk ultraljudsbild av komplett mola är ett »snöstormsmönster« med en stor placenta och rikliga mindre uppläringar.

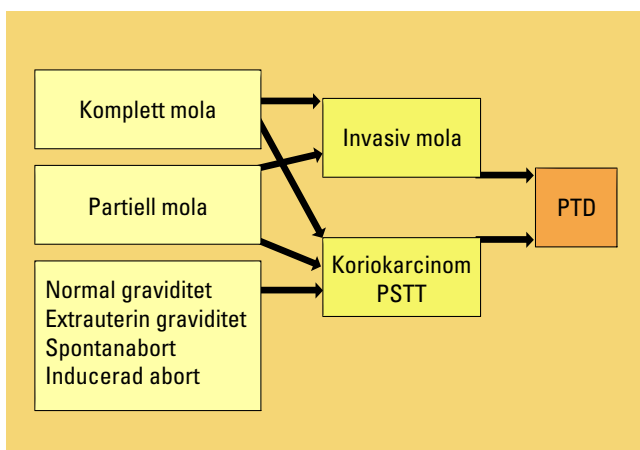
Vanliga egenskaper hos molor

	Komplett mola	Partiell mola
Karyotyp	46XX, 46XY	69XXX/69XXY, 69XYY
Foster	Inget foster	Ofta foster (icke-viabelt, missbildat)
Uterus storlek	Ofta förstorad	Normal eller mindre än för tiden
Tekaluteincystor	15–25 procent	Sällan
Risk för malignitet	6–32 procent	1–5 procent

Modifierad efter Soper JT, Lewis JL Jr, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1997. p. 1039-77.

Utrymning av mola, förslag till behandling

Uterus <12 veckor:	0,4 mg misoprostol peroralt 3 timmar före vakuump aspiration.
Uterus >12 veckor:	0,8 mg misoprostol vaginalt. Efter 3 timmar 0,4 mg misoprostol, som sedan upprepas var 3:e timme tills blödning startar eller cervix börjar bli dilaterad och kirurgisk utrymning kan utföras.



Indelning av övriga trofoblastsjukdomar. PTD = persistent trophoblastic disease. PSTT = placental site trophoblastic tumor.

hCG-värden, prominenta ovarialcystor och associerade tillstånd, som preeklampsi och hypertyreos [24]. Incidensen PTD efter en mola skiljer sig internationellt, från 8 procent i England till över 20 procent i USA, mycket beroende på olika diagnos- och behandlingskriterier [23, 25]. I ett svenskt material behandlades 6 procent för PTD efter diagnosen mola [6].

Invasiv mola. Vid invasiv mola invaderar molavävnad myometriet, med risk för uterusperforation och intraabdominell blödning som följd. Den kan också sätta metastaser, oftast lokalt i vagina och omkringliggande organ, men även fjärrmetastaser. En invasiv mola uppkommer bara efter en mola.

Koriokarcinom är en högmalign tumörform som kan uppträda efter vilken graviditet som helst. I ungefär hälften av fallen kommer den dock efter en mola, och risken att få ett koriokarcinom efter en mola är ungefär 1 000 gånger större än efter en normal graviditet [26]. Den metastaserar snabbt till flera olika organsystem och är dödlig utan behandling.

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) är en mycket ovanlig tumörform, som också uppträder efter alla typer av graviditet, dock mer sällan efter en mola. Den medför ofta vaginala blödningar eller amenorré och är vanligen begränsad till uterus men kan sätta metastaser och är då svårbehandlad. Vid PSTT är hCG-nivåerna låga i förhållande till tumörbördan, och tumören är jämfört med de andra formerna av persisterande trofoblastsjukdom inte speciellt känslig för cytostatika. Vid PSTT är kirurgi den rekommenderade behandlingen [27, 28].

Vid persisterande trofoblastsjukdom, framför allt koriokarcinom, kan symtombilden domineras av metastaserad sjukdom till olika organsystem, vanligen lungor – med hosta, bröstsmärtor och hemoptyas som följd – mer sällan hjärna och lever – då med neurologiska symtom eller symtom från buken. Man kan även se vaginala metastaser, som kan blöda ohämmat, t ex vid biopsiförsök [29].

Persisterande trofoblastsjukdom behandlas med cytostatika, med mycket goda resultat. Patienter med sjukdomen delas in i låg- respektive högrisk, enligt ett poängsystem baserat på tumörbörda, ålder, tid från och typ av föregående graviditet, hCG-nivå, metastaslokalisering och eventuell tidigare terapivikt. I lågriskgruppen är överlevnaden i det närmast 100 procent och i högriskgruppen 86 procent efter behandling [30]. Behandlingen påverkar inte utfallet av efterföljande graviditeter, dvs patienter som behandlats för persisterande trofoblastsjukdom kan förvänta sig en normal graviditet och ett friskt barn nästa gång de blir gravida [31].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Shih IeM, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med* 2002;2:1-12.
- Zsulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:20-7.
- Kim SJ. Epidemiology. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman & Hall; 1997.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete and partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110:22-6.
- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DF, Berkowitz RS. The

En patient med cytostatikkrävande mola

skall remitteras till klinik med erfarenhet av dessa patienter.

Eftersom incidensen är låg krävs det centralisering för att få erfarenhet av behandling av trofoblasttumörerna. Det är också värdefullt med samarbete med andra kliniker, inom och utom landet, för t ex multicenterstudier för att öka kunskapen och förbättra omhändertagandet.

De flesta är ense om att

- en misstänkt mola bör utrymmas kirurgiskt så snart som möjligt
- hCG bör följas minst sex månader och graviditet undvikas under denna tid.

Åsikterna går isär vad gäller

- användande av prostaglandin i samband med utrymning av en mola
- när p-piller-behandling kan påbörjas.

changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9.

- Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83. *Lancet* 1986;2:673-7.
- Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:57-60.
- Newlands ES. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the UK. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman & Hall; 1997.
- Hancock BW. Differences in management and treatment: A critical appraisal. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. London: Chapman & Hall; 1997.
- Newlands ES. The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:905-23.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

Medicinens ABC

beskriver avgränsade sjukdomstillstånd, procedurer eller behandlingar. Artiklarna ska ge praktisk handledning och beskriva det aktuella kunskapsläget. Författare är läkare under utbildning tillsammans med handledare. Välkommen in med din artikel du också! Kontakta redaktionen innan du börjar skriva.