

TROFOBLASTTUMOREN

1.WHO TYPERING 2003

Trofoblastaire neoplasie:

- choriocarcinoma
- placentale site trofoblastaire tumor
- epitheloïde trofoblastaire tumor

Molaire zwangerschap:

- hydatiforme mola
 - > complete
 - > partiële
 - > invasieve
 - > metastatische

Niet neoplastisch, niet molaire trofoblastaire letsels:

- placentale site nodule
- placentale site plaque
- overdreven placentale site

Al deze tumoren produceren beta-HCG, zeer betrouwbaar als tumormarker zodat het niet noodzakelijk is om een histologische diagnose te hebben om een behandeling te starten.

Klinisch vertoont 10-20% van patiënten met een molaire zwangerschap een persistent of stijgend HCG. In dit geval vervangt de term gestationele trofoblast neoplasie (GTN) de oudere nomenclatuur zoals gestationele trofoblast tumor, persistente GTN, residuele GTN, maligne GTN.

Patiënten met maligne trofoblasttumoren kunnen met chemo bijna steeds genezen worden.

2. GEWONE MOLA (BENIGNE)

2.1. DIAGNOSE EN RISICOFACTOREN

Diagnose door zuigcurettage of echografisch.

Patiënten met één of verschillende van de volgende risicofactoren (bij zuigcurettage) hebben een hoger risico om een GTN te ontwikkelen:

- beta-HCG > 100.000 IU/l
- theca luteine cysten > 6 cm
- leeftijd > 40 jaar
- uterus bij palpatie > 8 weken zwanger

2.2. FOLLOW-UP NA ZUIGCURETTAGE

1. Serum beta-HCG:

Wekelijks tot 2 normale waarden.

Daarna:

- bij patiënten met een normaal beta-HCG 8 weken na de zuigcurettage
1x/maand de eerste 6 maanden na de zuigcurettage
- bij patiënten die geen normaal beta-HCG hebben 8 weken na de zuigcurettage
1x/maand het eerste jaar na de zuigcurettage
nadien iedere 3 maand het tweede jaar

2. Orale contraceptie:

Zo lang het beta-HCG verhoogd is, wordt het gebruik van orale contraceptie (met oestrogenen) afgeraden (verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligne trofoblasttumor).

Het is echter uiterst belangrijk dat de patiënte niet zwanger wordt gedurende de follow-up.

Indien er twijfel bestaat over de efficaciteit van andere contraceptiemethoden, dient toch orale contraceptie overwogen te worden.

3. Kinderwens:

Patiënten met een normaal beta-HCG 8 weken na de curettage mogen zwanger worden na 6 maanden.

Patiënten met nog steeds een verhoogd beta-HCG 8 weken na de zuigcurettage mogen niet zwanger worden de eerste 2 jaar.

2.3. INDICATIES VOOR ZEER STRIKTE FOLLOW-UP

Serum beta-HCG > 75 IU/l 6 weken na de zuigcurettage of > 20 IU/l 8 weken na de zuigcurettage.

Tweede zuigcurettage (zelden geïndiceerd).

Plateau gedurende 3 weken met beta-HCG < 100 IU/l.

2.4. INDICATIES VOOR CHEMOTHERAPIE

Zie GTN verder in de tekst.

3. PLACENTAL SITE TROFOBLAST TUMOR

3.1 BEGRIP

Zeer zeldzame vorm, die kan voorkomen na een normale à term zwangerschap, miskraam en af en toe na een mola zwangerschap.

Het histologisch onderzoek van het curettagemateriaal toont cytotrofoblast, maar weinig syncytiotrofoblast.

Men dient te denken aan een placental-site trofoblast tumor wanneer de beta-HCG waarden laag zijn ondanks een vergevorderde ziekte (bv. <2000 à 3000 IU/l).

Het tijdig stellen van de juiste diagnose is uiterst belangrijk daar deze tumor veel minder gevoelig is voor chemotherapie dan de andere types maligne trofoblast tumoren.

3.2. BEHANDELING

1. Geen metastasen:

Zo snel mogelijk hysterectomie gevolgd door hoge dosis Methotrexaat - Etoposide.

2. Metastasen:

Indien de metastasen klein zijn, kan het toch verantwoord zijn om een hysterectomie uit te voeren als 'debulking'.

Meestal wordt best eerst één cyclus met hoge dosis Methotrexaat - Etoposide toegediend.

4. GESTATIONELE TROFOBLAST NEOPLASIE (GTN)

4.1. DIAGNOSE

Komt voor na mola, miskraam, EUZ of à term zwangerschap. Zelfs jaren na zwangerschap kan GTN ontstaan, meestal debuteert de ziekte dan met long- of hersenmetastasen.

De diagnose wordt gesteld wanneer het beta-HCG niet normaal daalt:

- bevestiging van HCG plateau gedurende 4 metingen over 3 weken: dag 1, 7, 14, 21
- HCG stijging over 2 weken in 3 wekelijkse metingen, dag 1, 7, 14
- blijvende HCG stijging over meer dan 6 maanden
- histologische diagnose van choriocarcinoma

4.2. ONDERZOEKEN BIJ OPNAME

Gynaecologisch onderzoek. Opgelet voor bloedingsrisico bij vaginale metastasen. Geen biopsies.

Serum beta-HCG (dringend). Te herhalen op de dag van de start van de behandeling.

Bloednames buiten routine: T3, TSH, , aPTT, FDP en fibrinogeen.

Vaginale echografie klein bekken.

CT abdomen (naaldbiopsies gecontraïndiceerd) bij medium en hoog risico en/of metastasen.

RX thorax.

KST hersenen + myelum (dringend te nemen binnen de 24 uur).

4.3. ONGUNSTIGE PROGNOTISCHE FACTOREN

Hersenmetastasen.

Vroeger behandeld met ≥ 2 chemotherapeutica.

Meer dan 8 metastasen.

Beta-HCG > 100.000 IU/l.

Meer dan 12 maanden sinds afsluiten van de laatste zwangerschap.

4.4. FIGO STADIËRING (2000)

Stadium I: GTN beperkt tot uterus.

Stadium II: buiten uterus, doch beperkt tot genitalia (adnex, brede band, vagina).

Stadium III: longM+, ongeacht aantasting genitaal systeem.

Stadium IV: alle andere metastatische localisaties.

4.5. WHO CLASSIFICATIE (2000)

	Score	Score	Score	Score
<u>Prognostische factoren</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
Leeftijd	≤ 40	>40		
Voorafgaande zwangerschap	Mo Hy	abortus	Term	
Maanden van laatste zwangerschap*	<4	4 à 6	7 à 12	>12
Beta-HCG (IU/l) **	<10 ³	10 ³ à 10*4	10*4 à 10*5	>10*5
Grootste diameter (cm) ***	<3	3 à 5	>5	
Metastase in	long	milt	GI	hersenen
Aantal metastasen		1 à 4	4 à 8	>8
Voorafgaande chemotherapie			Monother	polyther

* aantal maanden vanaf einde zwangerschap tot start van chemotherapie

** waarde bij start behandeling GTN

*** inclusief uterus

De uiteindelijke stadiëring bestaat dan uit een combinatie van de anatomische classificatie (FIGO) gevolgd door risicoprofiel (WHO, bv. stadium III; 7, stadium II:5).

De totale prognostische score is gelijk aan de som van alle scores:

≤ 5 = low risk / ≥ 6 = high risk

4.6. INDICATIES VOOR CHEMOTHERAPIE

Serum beta-HCG stijgt (verdubbeling) of blijft op een plateau (3 weken, beta-HCG >100 IU/l).

Histologische diagnose van choriocarcinoma.

(Verdenking op) metastasen.

4.7. BEHANDELING

1. Laag risico:

Wordt behandeld met Methotrexaat monotherapie (zie schema).

Er worden nog 2 cycli gegeven na beta-HCG normalisatie.

Bij progressie onder Methotrexaat, maar met nog steeds een lage score, overschakelen op Etoposide of Actinomycine-D.

2. Medium risico:

Patiënten zonder metastasen, die nog nooit chemotherapie gekregen hebben: Methotrexaat + Actinomycine-D (zie schema).

Aantal cycli: normalisatie van HCG + 4 cycli.

Patiënten met metastasen of met voorafgaande chemotherapie: hoge dosis Methotrexaat - Etoposide of EMACO (zie schema's).

Aantal cycli: normalisatie beta-HCG + 6 cycli. (bij hersenmetastasen +12).

3. Hoog risico:

EMACO of EP/EMA (zie schema's): laatste schema bij voorkeur.

Hoge dosis Methotrexaat - Etoposide bij hersenM+.

Aantal cycli: normalisatie beta-HCG + 12 (6 cycli EP/EMA).

NB. restletsels na longmetastasen worden nog vaak gezien zelfs na normalisatie van de beta-HCG spiegel.

Dit is geen reden om door te gaan met de chemotherapie.

4.8. CONTRACEPTIE

Alle patiënten starten met orale contraceptie zodra beta-HCG genormaliseerd.

Contraceptie verdergezet gedurende 2 jaar.

4.9. FOLLOW-UP

Beta-HCG controle:

- wekelijks gedurende de behandeling
- wekelijks de eerste 3 maand na de behandeling
- maandelijks vanaf maand 3 tot 12
- om de 3 maand het tweede jaar
- 6 weken na iedere latere zwangerschap (miskraam, EUZ, postpartum controle)

4.10. SPECIALE GROEPEN

1. Uitgebreide longmetastasen:

Deze patiënten kunnen longinsufficiëntie ontwikkelen, vooral gedurende de 2 eerste weken na het starten van de chemotherapie (oedeem).

Daarom dagelijks bloedgassen.

2. Hersenmetastasen:

Dit zijn de gevaarlijkste metastasen. Uitgesproken oedeem en eventuele bloedingen kunnen voorkomen bij de start van de chemotherapie. Het is daarom belangrijk om eerst 1 à 2 cycli Methotrexaat te geven vooraleer te starten met de combinatiechemotherapie.

Best worden corticoiden geassocieerd in het begin (Medrol 2x 32 mg/dag).

Bij solitaire en oppervlakkige metastasen dient neurochirurgie overwogen te worden voor de start van de chemotherapie. Voor de chirurgie is het best Methotrexaat 50 mg IM of IV toe te dienen (op de operatiedag) en 15 mg folinezuur op de eerste postoperatieve dag (op voorwaarde dat er geen resistentie is aan Methotrexaat - in die gevallen kan Etoposide of Actinomycine-D profylaxe gegeven worden).

Indien MTX preoperatief gegeven, wordt de anesthesist verwittigd wegens verhoogde kans op toxiciteit met bepaalde anesthetica.

3. Hysterectomie:

Uterusperforatie met levensbedreigende bloeding is een indicatie voor hysterectomie. Dezelfde Methotrexaat profylaxe als bij hersenchirurgie (anesthesist verwittigen).

Menorragie zonder uterusperforatie is in principe geen indicatie voor hysterectomie.

Hysterectomie kan noodzakelijk zijn bij chemotherapie resistentie.

4. Belangrijke nota:

Deze tumorgroep komt in aanmerking voor terugbetaling van hematopoietische groeifactoren (zie varia).

4.11. BEHANDELINGSSCHEMA'S

INDICATIE

Enkel bij low risk patiënten: vooraf overleg - cfr. supra.

Algemene regels bij monotherapie:

- de kuren worden na 7 à 10 dagen herhaald in functie van de toxiciteit
- chemotherapie geven cfr. supra
- chemotherapie wordt gewijzigd als:
 - de titer stijgt (x10 of meer) of stagneert
 - nieuwe metastasen evident worden
- laboresultaten - de chemotherapie wordt niet herhaald tenzij:
 - WBC >3000/mm³
 - granulocyten >1500/mm³
 - bloedplaatjes >100.000/mm³
 - nierfunctie en SGOT, SGPT normaal
- andere toxiciteiten die tot uitstel kunnen aanleiding geven:
 - ernstige orale of gastro-intestinale ulceraties
 - koortsepisode (meestal samen met leucopenie)

METHOTREXAAT

Product	Dosis	Dag 1	2	3	4	5	6	7	8	15
		Uur 12	18	12	18	12	18	12	18	
Methotrexaat	1 mg/kg IM	°		°		°		°		
Leucovorin	0,1 mg/kg IM		°		°		°		°	

Opgelet: geen salicylaten of NSAID gebruiken: verhoogt de toxiciteit van MTX.

ETOPOSIDE

100 mg/m² in 200 ml NaCl over minimum 30 minuten per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Herhalen dag 15.

ACTINOMYCINE-D

0,3 mg/m² IV gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Maximum dagdosis = 0,5 mg.

Te herhalen na minimum 7 therapievrije dagen en maximum 14 dagen na start.

EMACO-SCHEMA (CHARING CROSS)

Indicatie: bij high risk patiënten

<u>Product</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dag 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>15</u>
Actinomycine-D	0,5 mg IV	o	o				
Etoposide	100 mg/m ² IV	o	o				
Methotrexaat	100 mg/m ² IV push	o					
Methotrexaat	200 mg/m ² IV infuus	o**					
Leucovorin	15 mg PO of IM		o*				
Vincristine	1 mg/m ² IV					o	
Cyclophospham	600 mg/m ² IV					o	

*Leucovorin start 24 uur na de eerste MTX toediening en wordt 6x herhaald om de 6 uur.

** MTX infuus loopt over 12 uur.

De cycli worden zo mogelijk telkens herhaald tenzij er mucositis optreedt tot CR of tot evidentie voor resistentie.

Bij patiënten met een zeer hoog risico Methotrexaat intrathecaal associëren op dag 8.

HOGE DOSIS METHOTREXAAT – ETOPOSIDE

1. Indicatie:

Hoog risico of eventueel medium risico trofoblasttumoren.

Steeds bij hersenmetastasen.

Resistentie aan 1e lijn therapie.

Placental site trofoblasttumoren.

2. Overzicht schema:

<u>Product</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dag 1</u>	<u>2</u>		<u>8</u>
Etoposide	100 mg/m ² IV over 30 min.	o	o		
Methotrexaat	1000 mg/m ² IV over 4 uur	o			
Leucovorin	15 mg PO om de 6 uur x11	o	o	o	o

Etoposide wordt eerst gegeven in 500 ml NaCl, na prehydratatie en MTX na VP 16.
 MTX wordt gegeven over 4 uur.
 Leucovorin start 20 uur na de start van de MTX en kan IV indien patiënte braakt.

3. Aantal cycli:

Bij een score van 6 tot 8 (WHO): 6 cycli na normalisatie beta-HCG.
 Bij een score >8: 12 cycli na normalisatie beta-HCG.

4. Speciale aandachtspunten:

MTX in hoge dosis kan nefro- en hepatotoxisch zijn. Wanneer men zich strikt houdt aan de voorzorgsmaatregelen zijn deze bijwerkingen echter zeldzaam.

Normaal is de beenmergtoxiciteit laag en zijn reducties niet nodig.

Cave: bij hersenmetastasen is het aan te raden de eerste 2 cycli met lage dosis MTX te starten alvorens over te schakelen op hoge dosis om de kans op hersenbloedingen te verminderen.

EP-EMA SCHEMA

1. Indicatie:

Hoog risico GTN.

Steeds bij hersenmetastasen.

Resistentie aan 1e lijn therapie.

Placentale site trofoblasttumoren.

2. Overzicht schema:

<u>Product</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dag 1</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>14</u>
Etoposide	150 mg/m ² IV over 30 min.	o				
Platinol	75 mg/m ² IV over 12 uur	o				
Etoposide	100 mg/m ² IV over 30 min.		o			
Methotrexaat	300 mg/m ² IV over 12 uur		o			
Actinomycine	0,5 mg IV over 10 min.		o			
Leucovorin	7,5 mg IV om de 6 uur x8			oo	oo	

3. Aantal cycli:

Zes cycli (12 weken) na normalisatie beta-HCG.

4. Speciale aandachtspunten:

- gewoonlijk is de beenmergtoxiciteit laag. De cyclus mag terug gestart worden op dag 14 indien de WBC >3000 en de BP >100.000. Indien de WBC tussen 2000 en 3000 en de granulocyten >1500 en stijgend kan de cyclus eventueel reeds gestart worden
- mucositis komt vrij frequent voor (mondhygiëne - stomatitis-cocktail)
- dit schema geeft gewoonlijk een matige alopecie
- bij 'conjunctivitis' kan spoeling met Leucovorin 15 mg in 30 ml NaCl 0,9% (2 à 3x/dag) geprobeerd worden
- Methotrexaat kan lever- en niertoxisch zijn. Opgelet met salicylaten, NSAID, enz.
- bij dyspnee wordt best longfunctie aangevraagd (cfr. mogelijke longtoxiciteit bij hoge dosis Methotrexaat)

Dag 8 + 9 + 10: bloedname met controle hemato, diff. formule, nier- en levertesten.
Cave nefrotoxiciteit. Eventueel dosisreductie toepassen.

Dag 8 + 9 + 10: 100 mg Zyloric 3x/dag PO.

Vanaf dag 9: dagelijks controle van MTX-spiegel, met verder Elvorine 7,5 mg IV om de 6 uur tot de waarde <0,05 µmol/l.

Referentiewaarden MTX:

- 24 uur: toxisch na 24 uur als >10 µmol/l
- 48 uur: toxisch na 48 uur als >1 µmol/l
- 72 uur: toxisch na 72 uur als >0,1 µmol/l
- 96 uur: toxisch na 96 uur als >0,05 µmol/l
- 120 uur: toxisch na 120 uur als > 0,05 µmol/l

Zo MTX-spiegel toxisch is, gelieve supervisie te contacteren.

N.B. indien >10 µmol/l na 24 uur: 75 mg Elvorine IV in 50 ml NaCl 0,9% over 10 minuten, elke 3 uur tot MTX-spiegel <1 µmol/l, erna 7,5 mg Elvorine IV elke 3 uur tot MTX-spiegel <0,05 µmol/l.

Indien >1 µmol/l na 48 uur: idem als hierboven.

Indien er een verdubbeling is van het serumkreatinine: idem als hierboven.

Vochtbalans: controle diurese om de 4 uur: cfr. volgbld.

Dag 8: diurese > 400 ml/4 uur

Dag 9: diurese >1000 ml/8 uur

Dag 10: diurese > 1000 ml/8 uur

Vochtbalans volgen totdat MTX-spiegel < 0,05 µmol/l.

Indien diurese onvoldoende is 1000 ml Glucion normaal/4 uur bijgeven.

Indien vochtbalans negatief: ≥ 1 liter negatief 500 ml Mannitol 20% bijgeven.

Indien na 2 uur nog ≥ 1 liter negatief: contacteer artsen.

Controle pH urine om de 4 uur: cfr. volblad: pH moet ≥ 7 .

Zo pH <7: 500 ml NAHCO₃ (1/6M) over 30 min. bijgeven.
Zo pH <7 blijft, gelieve supervisie te contacteren.

Controle van pH verder totdat MTX-spiegel <0,05 $\mu\text{mol/l}$.

METHOTREXAAT – ACTINOMYCINE D

1. Indicatie:

Medium risico trofoblast tumoren zonder metastasen.

2. Overzicht schema:

<u>Product</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dag 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>		<u>12</u>
Methotrexaat	25 mg IM	o	o	o	o		
Leucovorin	15 mg PO				oo		
Actinomycine-D	0,5 mg IV	o	o	o	o		

Leucovorin wordt gegeven aan 15 mg PO 8 en 16 uur na de laatste MTX toediening op dag 4.
Eventueel IV indien patiënte braakt.

3. Aantal cycli:

4 cycli na beta-HCG normalisatie.

4. Speciale aandachtspunten:

Beenmergtoxiciteit meestal laag.

De cyclus mag terug gestart op dag 12 indien de WBC >3000 en de BP >100.000.

Indien de WBC tussen 2000 en 3000 en de granulocyten >1500 en stijgend kan de cyclus eventueel reeds gestart worden.

Mucositis komt vrij frequent voor (mondhygiëne - stomatitis-cocktail).

Matige alopecie.

Bij 'conjunctivitis': spoeling met Leuovorin 15 mg in 30 ml NaCl 0,9% (2 à 3x/dag).

MTX lever- en niertoxisch: opgelet met salicylaten, NSAID, enz.