



Patologivejledning for gestationelle trofoblastsygdomme

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. februar 2024 (DGCG)

Administrativ godkendelse

3. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: Planlagt: 1. januar 2026

INDEKSERING

DMCG, DGCG, patologi, trofoblastsygdomme

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Klassifikation	4
4. Histologi	6
Tumor-lignende læsioner.....	6
Exaggerated placental site reaction (EPS)	6
Placental site nodule and plaque (PSN)	6
Abnorme (non-molære) villøse tilstande	7
Hydrop degeneration	7
Kromosomale/genetiske abnormiteter	7
Placental mesenkymal dysplasi (PMD).....	8
Androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)	8
Mola hydatidosa	9
Partiel mola/Partial hydatidiform mole (PHM)	9
Komplet mola/Complete hydatidiform mole (CHM).....	10
Invasiv/metastatisk mola	12
Flowchart for undersøgelse af abortvæv med og uden mistanke om mola.....	13
Gestationel trofoblastneoplasi (GTN)	14
Epithelioid trophoblastic tumour (ETT)	14
Placental site trophoblastic tumour (PSTT)	14
Gestational choriocarcinoma (CC).....	14
Mixed trofoblastic tumour.....	15
5. Supplerende undersøgelser	15
Immunhistokemi	15
Genetisk undersøgelse af formalinfixeret væv	17
6. Makroskopisk undersøgelse.....	18
7. Referencer	19
8. Metode	21
9. Monitorering	23
10. Bilag	24

Bilag 1 – Forkortelser og ordforklaringer	24
Bilag 2 – Retningslinjer for central patologirevision af trofoblastsygdom i Danmark	27
Bilag 3 – SNOMED-kodning af trofoblastsygdomme	28
11. Om denne kliniske retningslinje.....	29

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Det anbefales, at alle patologiafdelinger anvender nedenstående vejledning for at give klinikkerne de nødvendige oplysninger til videre optimal behandling (D)
2. Det anbefales, at alle patologer ved præparater med klinisk eller histologisk mistanke om mola anvender immunfarvning p57. Tillige anbefales brug af resultat af genetisk undersøgelse af friskt eller fikseret væv ved obs. partiel mola samt alle vanskelige tilfælde (D)
3. Da mola hydatidosa og gestationel trofoblastneoplasi er sjældne anbefales det, at der i Danmark (som i mange andre lande) foretages centraliseret revision af den patoanatomiske diagnose på enkelte patologiafdelinger med særlig ekspertise heri. Det gælder alle præparater med primær diagnose mola, trofoblasttumor eller mistanke herom (dvs. SNOMED-kode mola, mola obs. pro., GTN eller GTN obs. pro.) (D)
4. SNOMED-koder fra patienter med trofoblastsygdom overføres automatisk fra Patobank til Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD). Af hensyn til korrekt datafangst til DGCD, skal principperne i den til enhver tid gældende kodevejledning følges (D)

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Formålet med den patoanatomiske undersøgelse er at fastlægge diagnosen af en given trofoblastsygdom jf. nyeste litteratur, primært WHO-klassifikationen (1). Ved neoplastiske læsioner skal tumortype angives og ved hysterektomi skal omfang af eventuel lokal spredning til myometrium, serosa, parametrier og cervix beskrives. Den patoanatomiske diagnose af trofoblastsygdomme, heriblandt mola hydatidosa, er udfordrende og behæftet med væsentlig usikkerhed, specielt ved morfologi alene (2, 3, 4). Dette skyldes bl.a., at mola, gestationel trofoblasttumor og nogle af de non-molære trofoblastlæsioner er sjældne, og at der er et stort morfologisk overlap mellem mola og non-molære forandringer. Da risikoen for efterfølgende persisterende trofoblastsygdom (PTD), opfølgning og behandling er forskellig for de forskellige typer af trofoblastsygdomme, er det vigtigt at stille den korrekte diagnose. For at opnå høj og ensartet diagnostisk kvalitet anbefales derfor central revision på alle præparater med mola, trofoblasttumor eller mistanke herom (5).

Patientgruppe

Patienter med gestationelle trofoblastsygdomme

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det diagnostiske arbejde indenfor trofoblastsygdomme, hvorfor den primære målgruppe er patologer i det danske sundhedsvæsen.

3. Klassifikation

Gestationel trofoblastsygdom (Gestational Trophoblastic Disease, GTD) dækker over et bredt spektrum af både non-neoplastiske læsioner og neoplastiske tumores. Ifølge WHO's klassifikation 2020 inddeles GTD overordnet i 4 hovedgrupper, som beskrives i rækkefølgen benign til malignt (1).

De benigne tilstande har primært differentialdiagnostisk betydning. De omfatter to tumor-lignende trofoblastlæsioner, som det er vigtigt at skelne fra de maligne gestationelle trofoblastneoplasier (GTN), samt en række abnorme non-molære villøse forandringer/tilstande, som det er vigtigt at skelne fra mola. Se tabel 1. Graviditetsprodukter med androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM) kan være årsag til morfologiske forandringer, som både kan ligne placentar mesenkymal dysplasi (PMD) og mola. De kan endvidere indeholde komponenter af mola, og tolkningen af morfologi, p57 og genetik kan være vanskelig. Mola hydatidosa er abnorme graviditetsprodukter, som ikke i sig selv er maligne, men som indebærer en risiko for efterfølgende

malignitet og persisterende trofoblastsygdom (PTD). Af de maligne trofoblasttumores er det særligt vigtig at skelne choriocarcinom (CC) fra epitelioid trofoblasttumor (ETT) og placentar site trofoblasttumor (PSTT).

GTD kan også inddeles efter den formodede trofoblast-ophavscelle (1, 6), se tabel 2. Helt overordnet består trofoblast af 2 hovedgrupper hhv. villøs trofoblast (VT) og ekstravilløs trofoblast (EVT). Morfologisk genkendes tre celletyper: Syncytiotrofoblast og cytotrofoblast, som begge beklæder villi chorii og er VT samt intermediær trofoblast (IT), som kan inddeles i en række undertyper (villøs, implantation site, chorionic-type og mixed IT), hvoraf implantation site og chorionic-type IT også kaldes EVT (6).

I det følgende beskrives de enkelte trofoblastsygdomme efter tabel 1, som er en modificeret klassifikation, hvor rækkefølgen er som i WHO, men hvor vi af differentialdiagnostiske hensyn har tilføjet detaljeret beskrivelse af tilstande som morfologisk ofte imiterer mola (især partiel), heriblandt diverse abnorme non-molære villøse tilstande samt den sjældne genetiske forandring androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM).

Tabel 1: Modificeret klassifikation af GTD (modificeret og udvidet* fra WHO 2020, s. 7 og 309 (1))

Tumor-lignende læsioner	Exaggerated implantation site reaction (EPS) Placental site nodule and plaque (PSN)
Abnorme (non-molære) villøse tilstande	Hydrop degeneration* Kromosomale/genetiske abnormiteter* Placental mesenkymal dysplasi (PMD)*
Androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)*	
Mola hydatidosa	Partiel mola hydatidosa (PHM) Komplet mola hydatidosa (CHM) Invasiv og metastatisk mola hydatidosa
Gestationel trofoblast neoplasi (GTN)	Epithelioid trophoblastic tumour (ETT) Placental site trophoblastic tumour (PSTT) Gestational choriocarcinoma (CC) Mixed trophoblastic tumour

Tabel 2: Inddeling af GTD efter ophavscelle (1, 6)(modificeret fra WHO tabel 7.01, s. 310 (1) og Blaustein 2019 (6))

Fra villøs trofoblast (VT)	
	Mola hydatidosa
	Komplet mola hydatidosa
	Partial mola hydatidosa
	Invasiv mola hydatidosa
	Atypisk (non-molær) villøs læsion
Fra intermediær trofoblast (IT)	
	Villous IT (<i>proksimale cell column, forstadie til ekstravilløs trofoblast</i>)
	Gestational choriocarcinoma (CC)
	Implantation site IT
	Placental site trophoblastic tumour (PSTT)
	Exaggerated implantation site reaction (EPS)
	Chorionic-type IT
	Epithelioid trophoblastic tumour (ETT)
	Placental site nodule/plaque (PNS/atypical PSN)
	Mixed IT
	Mixed trophoblastic tumour

4. Histologi

Tumor-lignende læsioner

Exaggerated placental site reaction (EPS)

Et floridt og overdrevent implantationssted karakteriseret ved ekstensiv infiltration i endo- og myometrium af ekstravilløse/intermediære trofoblastceller af implantationstype, som ikke danner en tumormasse. Cellerne har rigeligt eosinofilt cytoplasma og irregulære hyperkromatiske cellekerner, de fleste er mononukleære og arrangeret i strenge og små øer, enkelte er multinukleære og jævnt fordelte. Der kan være fysiologisk vaskulær invasion. Der er ingen nekrose, sammenhængende flager eller forstyrrelse af den endometrielle arkitektur. Ki-67-indexet er lavt (<2 %). Trofoblastcellerne er mere positive for hPL end for P63.

EPS ses ofte i forbindelse med komplet mola hydatidosa, hvor der kan være celleatypi og Ki-67 op til 5-10%. EPS repræsenterer den ekstreme ende af en normal fysiologisk tilstand og er en benign læsion, som differentialdiagnostisk skal skelnes fra PSTT.

Placental site nodule and plaque (PSN)

Små noduli eller plaques < 5 mm bestående af ekstravilløse/intermediære trofoblastceller af choriontype beliggende enkeltvist eller i strenge i en baggrund af rigelig hyaliniseret matrix. Der kan ses let kerneatypi, ingen eller kun få mitoser. Ki-67-indexet er <5% og Cyclin E immunfarvning er negativ. PSN er en benign læsion.

Der findes også atypisk PSN (APSN), hvor læsionen er større (5-10 mm), mere cellulær med tydelig kerneatypi, øget antal mitoser samt Ki-67-index 5-10%. Immunhistokemisk er trofoblastcellerne i både PSN og APSN mere positive for P63 end for hPL. Cyclin E kan være positiv i APSN, som anses for at være forstadie til ETT.

Differentialdiagnostisk kan det være vanskeligt at skelne mellem normalt implantationssted, benigne trofoblastlæsioner og trofoblasttumorer. Dette gælder særligt ved skrab med tilstedeværelse af atypiske trofoblastceller. Som hovedregel er der ved benigne læsioner ingen mitoser eller nekrose, og Ki-67-indexet er lavt. Sammenhold altid med kliniske oplysninger om hCG, PTD og tidsinterval fra seneste graviditet. Jo længere tidsinterval, jo større risiko for trofoblasttumor.

Abnorme (non-molære) villøse tilstande

Entiteten abnorm (non-molær) villøs læsion omfatter en gruppe af forskellige, men indbyrdes overlappende non-molære villøse forandringer, som histologisk især kan ligne partiel mola hydatidosa. Der kan være tale om hydrope degenerative forandringer pga. tilgrundegået foster og/eller forandringer, som skyldes kromosomale/genetiske afvigelser. To sjældne overlappende og differentialdiagnostisk vanskelige tilstande er placentar mesenkymal dysplasi (PMD), som er non-molær, og androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM), som enten kan være non-molær eller indeholde komponent af mola, hvorfor ABM er beskrevet særskilt efter de non-molære tilstande. Det er velkendt, at morfologi alene er upålidelig til at skelne mellem ovennævnte abnorme villøse tilstande og mola. Det er derfor indiceret at anvende p57 immunfarvning samt genetik i form af enten genetisk analyse af friskt væv eller genotypering af fikseret væv mhp. på bestemmelse af ploidi og parentalt ophav af graviditetsvævet. Såfremt der klinisk eller morfologisk er mistanke om mola, kan mola kun afkræftes ved manglende atypisk trofoblastproliferation, normal p57 og diploidi. Ved enhver tvivl bør præparatet sendes til central præparatkonsultation/revision.

Hydrop degeneration

I abortvæv med hydrope degenerative forandringer ses ofte ensartede afrundede villi med et ødematøst hypocellulært stroma. I stromaet ses tillige ofte kollaberede kar. Der ses ingen "ægte" trofoblasthyperplasi, men der kan ses små trofoblastære "buds" og pseudoinklusioner. Der er oftest bevaret reaktion for p57 i villusstroma og cytotrofoblast. Genetisk er abortvævet typisk diploidi biparentalt. Hvis der ikke foreligger genetisk analyse af ufixeret væv, kan der foretages genotypering på formalinfixeret væv. Genotyperingsresultatet skal sammenholdes med resultatet af p57 immunfarvning.

Kromosomale/genetiske abnormiteter

Ved visse kromosomforandringer (f.eks. trisomi) eller anden genetisk betinget sygdom (f.eks. Beckwith-Wiedemann syndrom (BWS)) kan der ses molalignende villusforandringer, som irregulære forstørrede villi, ødematøst stroma, let trofoblasthyperplasi og inklusioner. Forandringerne kan imitere mola, især partiel, men er oftest ikke så udtalte og karakteristiske som ved mola. P57 immunfarvning er med meget få undtagelser (eks. BWS) normal. Det er velkendt, at der ofte er aneuploidi ved tidlige graviditetstab, idet trisomi af ét eller flere kromosomer er hyppig. Det gælder især trisomi 16, 21, 13, 7 og 18. Det skal bemærkes, at aneuploidi

påvist ved karyotypering (hvor det parentale ophav ikke afklares) ikke udelukker diagnosen mola, da der kendes flere eksempler på mola med yderligere abnormiteter, f.eks. trisomi.

Placental mesenkymal dysplasi (PMD)

Placental mesenchymal dysplasia (PMD) er betegnelsen på en sjælden morfologisk abnormitet i placenta kendetegnet ved placentomegali, dilaterede evt. tromboserede chorionkar og varierende cyster i parenkymet. De cystiske forandringer er begrænset til stamvilli, og der er ikke abnorm trofoblastproliferation. Der kan herudover være abnorm vækst af villusstromaet og abnorm vaskulatur. PMD forveksles ofte klinisk og morfologisk med partiel mola. Tilstanden ses bl.a. ved BWS (ca. 20% af PMD), men kan også skyldes andre genetiske afvigelse. Det har vist sig, at nogle tilfælde af PMD molekylærgenetisk er karakteriseret af androgen biparental mosaicisme (ABM) (se nedenfor) (Placenta 2019, Xing 2021). Nogle bruger derfor betegnelserne PMD og ABM synonymt eller i flæng, hvilket vi finder uhensigtsmæssigt. PMD er en fænotype, som morfologisk bedst kan erkendes i sen graviditet, mens ABM er en genotype, som oftest diagnosticeres ved den karakteristiske diskordante p57-ekspression i tidlig graviditet ved udredning for mistanke om mola. Vi anbefaler, at betegnelsen PMD kun anvendes i tilfælde, hvor de morfologiske forandringer findes forenelige hermed.

Androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM)

Androgen biparental mosaicisme (ABM) er betegnelsen på en tilstand i et graviditetsprodukt, som er karakteriseret ved tilstedeværelse af mindst to genetisk forskellige cellepopulationer (en androgen og en biparental), som er blandet sammen. Typisk findes de to populationer i den samme villus, oftest med den androgene population i villusstroma og chorionplade og den biparentale i cytotrofoblast og amnion, sjældnere omvendt. Dette afspejler sig i en såkaldt diskordant p57 immunfarvning, hvor p57 ekspresionen oftest er bevaret (positiv) i de villøse cytotrofoblastceller, men tabt (negativ) i de villøse stromaceller. I de sjældne omvendte tilfælde (kan kaldes "inverteret" diskordant p57) er cytotrofoblasten negativ og villusstromaet positivt. Ved inverteret diskordant p57 er der ofte trofoblasthyperplasi. Den interne kontrol i de intermediære/ekstravilløse trofoblastceller (EVT) er normal (3, 7).

Ved ABM kan der også være yderligere komponenter, dels i form af normalt væv, hvor hele villus er biparental diploid med positiv p57 reaktion i cytotrofoblast og stroma, dels i form af en molakomponent, langt oftest komplet mola (CHM) (3). Komponent af komplet mola må ikke overses, hvorfor hele eller en stor del af materialet bør indstøbes og undersøges med p57 immunfarvning.

ABM er sjælden (ca. 5% af graviditetsprodukter med klinisk obs. mola) (3). Pga. sjældenheden og vanskelig fortolkning, anbefales det at sende præparater med ABM eller mistanke herom til konsultation på en af de centralt reviderende patologiafdelinger.

Yderligere uddybning:

Ved ABM findes forskellige morfologiske forandringer, som ofte imiterer partiel mola pga. store ødematøse eller cystiske villi samt morfologisk forskellige villuspopulationer. Der er oftest ikke abnorm trofoblastproliferation, med det kan ses ved inverteret diskordant p57 samt ved tilstedeværelse af en

komponent af mola (se nedenfor). De cystiske villi er ofte stamvilli, og forandringerne kan således have karakter af tidlig PMD. Morfologien er ofte varierende og kan veksle mellem mola-lignende og PMD-lignende områder. PMD er en fænotype, som kán skyldes ABM, men som også kan have anden genetisk ætiologi (se ovenfor), hvorfor betegnelserne PMD og ABM ikke bør anvendes synonymt.

I graviditetsprodukter med ABM og komponent af CHM er nogle villi androgene med tab af p57 i både villusstroma og cytotrofoblast. Disse villi viser som regel atypisk trofoblastproliferation, men de kan være vanskelige at erkende morfologisk, særligt når de er sammenblandede med villi med andre genetiske konstitutioner (7).

I mange tilfælde vil morfologi og påvisning af diskordant p57-ekspression være tilstrækkeligt til diagnosen ABM med eller uden molakomponent (3). I vanskelige tilfælde kan der suppleres med genetik, men både genetisk analyse af friskt væv og genotypering af fixeret væv skal tages med forbehold, da resultatet kan variere alt efter sammensætningen af det undersøgte område. Resultatet af genotypering bliver bedst, hvis det morfologisk og/eller ved hjælp af p57 er muligt at isolere de enkelte villuspopulationer (8).

ABM med CHM-komponent indebærer risiko for efterfølgende PTD (3, 8) og skal følges som ved klassisk komplet mola. ABM uden molakomponent har formentligt lav risiko for PTD (9), men da det i praksis oftest er umuligt sikkert at udelukke en mikroskopisk CHM-komponent, anbefaler vi ud fra et forsigtighedsprincip at følge patienten som ved CHM eller diskutere opfølgning i et tværfagligt forum.

Mola hydatidosa

Partiel mola/Partial hydatidiform mole (PHM)

Abnormt graviditetsprodukt som er karakteriseret af nogle af følgende morfologiske forandringer:

Tilstedeværelse af acellulære cisterner (blærer/cyster), nogle gange synlige makroskopisk.

Nogle villi chorii er store og uregelmæssige med kløfter, dybe ("fjord-lignende") invaginationer og trofoblastinklusioner i stromaet. Der er let fokal trofoblastproliferation uden atypi evt. med vakuoler og fibrinoid degeneration. Villi er fokalt involverede, og der kan derfor nogle gange erkendes to villuspopulationer; en hydrop og en mere normalt udseende. Kar med føtale røde blodlegemer samt fosterdele og/eller hinder kan være til stede.

Ki-67-indexet er lavt i villusstroma og villøs trofoblast. P57 er positiv i villusstroma og cytotrofoblast som ved normal graviditet, hydrop degeneration og de fleste kromosomale/genetiske abnormiteter.

Pitfalls er negativ p57 ved degenerative forandringer eller nekrose samt ved tab af kromosom 11 (meget sjælden) (3).

PHM er typisk triploid og diandrogen (med to genomesæt fra pater). Da de morfologiske forandringer ved PHM er relativt diskrete og uspecifikke og p57 normal, bør diagnosen bekræftes med genetik. Der bør således foreligge enten genetisk analyse af friskt væv (ved klinisk obs. mola) eller genotypering af fixeret væv. Disse viser langt oftest diandrogen (diandrisk) triploidi (oftest 69, XXY eller XXX, dispermisk). Pitfall er, at ABM kan vise et genotyperingsresultat, som ligner det ved diandrogen triploidi. Hvis der morfologisk eller ved p57 immunfarvning er mistanke om ABM (se beskrivelse ovenfor) bør man sende præparatet til central konsultation. Genetik kan evt. udføres på flere områder af graviditetsproduktet, da det er usandsynligt at

fordelingen af de forskellige celletyper ved ABM er ens i alle dele af graviditetsproduktet. Alternativt kan man forsøge at estimere ploïdien med FISH eller flowcytometri.

Differentialdiagnoserne til PHM er overvejende non-molære abnorme villøse forandringer som hydrop degeneration, kromosomale/genetiske abnormiteter og PMD samt ABM (se ovenfor), men kan også være tvillingegraviditet med et normalt og et molært graviditetsprodukt (oftest CHM), hvor der kan ses skarp adskillelse makroskopisk eller histologisk mellem områder med normalt væv og mola-væv, hvilket kan tydeliggøres ved immunfarvning med p57 og evt. genotypering.

I nogle tilfælde kan det være vanskeligt at skelne morfologisk mellem PHM og CHM, og her beror diagnosen på kombinationen af morfologi, p57 immunfarvning og genetik, se uddybning under CHM.

Ved triploid PHM er risikoen for efterfølgende trofoblastsygdom lav (<5%) (10, 11) og patienten kan derfor følges i det korte opfølgingsprogram for lav-risiko mola (tidligere triploid mola) (jvf. kommende retningslinie om molagraviditet).

Komplet mola/Complete hydatidiform mole (CHM)

Abnormt graviditetsprodukt karakteriseret af nogle af følgende morfologiske forandringer:

Tilstedeværelse af acellulære cisterner (blærer/cyster), ofte synlige makroskopisk.

Villi chorii er afrundede eller, specielt i tidlig graviditet, polypøse (evt. "blomkålsagtige"). Der er ingen eller få trofoblastinklusioner. Der er som regel rigelig atypisk villøs trofoblastproliferation, som er non-polær og fokal, multifokal eller cirkumferentiel (omfattende hele villusperiferien). Villusstromaet er, specielt tidligt i graviditeten, myksoïdt (blåligt) med rigelig karyorrhæxis (kernedebris), plumpe stromaceller, få eller ingen kar og fravær af føtale røde blodlegemer.

Villi er diffust involverede, og der er ingen fosterdele eller amnion undtagen ved tvillingegraviditet med CHM og normal tvilling samt i nogle tilfælde af ABM med CHM-komponent (se ovenfor).

Ki-67-indexet er højt i villusstroma og villøs trofoblast. P57 er negativ eller (oftest svagt) positiv i <10% af cellerne) i villusstroma og cytotrofoblast (positiv kontrol i EVT). Pitfall er positiv p57 immunfarvning ved komplet mola med trisomi 11 (bevaret maternelt kromosom 11).

Klassisk CHM er diploid og rent androgen (med begge genomsæt fra pater). I praksis er kombinationen af klassisk morfologi og tab af p57 i villi tilstrækkelige til diagnosen CHM (3), men hvis der foreligger genetisk analyse af friskt væv (ved klinisk obs. mola) bør resultatet af denne opsøges og sammenholdes med ovenstående. I tvivlstilfælde, hvor der ikke foreligger genetisk analyse af friskt væv, kan der udføres genotypering af fikseret væv. Genetik viser langt oftest androgen diploidi, hyppigst (85%) homozygot/monospermisk (XX).

Pitfalls er 1) ægdonation, som genetisk kan imitere androgen diploidi og 2) sjældne familiære tilfælde af biparental diploid mola, hvor morfologien kan variere. CHM er hyppigst, og P57 vil her oftest være negativ i villi og risikoen for PTD som ved klassisk CHM (3, 12). Tilstanden skyldes bialleliske varianter hos kvinden i oftest NLRP7 eller KHDC3L, som medfører at gener i oocyterne, som normalt udtrykkes fra det maternelle allel (f.eks. CDKN1C) ikke udtrykkes.

Differentialdiagnoserne til CHM er overvejende PHM og ABM med molakomponent (8).

CHM bør skelnes fra PHM pga. en højere risiko for efterfølgende trofoblastsygdom (18%, (10)). CHM er oftest nem at diagnosticere, men det kan være vanskeligt i tilfælde, hvor trofoblastproliferationen ikke er så florid

eller atypisk som i de klassiske tilfælde. Klinisk opfølgning af CHM er i det lange opfølgingsprogram for højrisiko mola (tidligere diploid mola) (jvf. kommende retningslinje om molagraviditet).

Ved ABM med molakomponent kan en større eller mindre komponent af CHM nemt overses (se ovenfor under ABM). Der anbefales indstøbning af rigeligt materiale og p57 på multiple snit. Den komplette mola-komponent er androgen med tab af p57 i både villusstroma og cytotrofoblast, men kan være særdeles vanskelig at erkende morfologisk.

Pga. sjældenheden og vanskelig fortolkning anbefales det, at sende vanskelige tilfælde med mistanke om mola og/eller ABM til konsultation på en af de centralt reviderende patologiafdelinger. ABM med CHM-komponent skal følges som ved klassisk komplet mola (3).

Tablet 3: Morfologiske og genetiske karakteristika for komplet og partiel mola hydatidosa

Karakteristika	Komplet (CHM)	Partiel (PHM)
Karyotype	Oftest diploid - 46,XX, 46,XY. Aneuploidi kan forekomme.	Triploid - 69,XXX, 69,XXY, 69,XYY. Aneuploidi kan forekomme.
Parentaltype	Oftest androgenetisk (PP)	Oftest diandrisk (PPM)
Fosterdele/amnion	Fraværende	Ofte tilstede
Villis form	Afrundede, polypøse	Indkærvninger og fjorddannelse
Stromal karyorrhesis i villi	Fremtrædende	Begrænset
Acellulær cisterner og blærer	Udtalt, ofte tydelige cisterner	Fokalt, mindre udtalte cisterner
Myxoidt forandret stroma	Tilstede i alle villi	Fraværende
Trofoblastproliferation	Ofte markant, florid, multifokal evt. cirkumferentiel, ofte markant	Fokal og minimal, ofte med vakuoler og fibrin
Trofoblastatypi	Ofte + mitoser	Manglende, ingen mitoser
Implantationssted	Evt. exaggerated	Oftest normalt
P57 – immunfarvning	Negativ el. svag/fokal	Diffust positiv

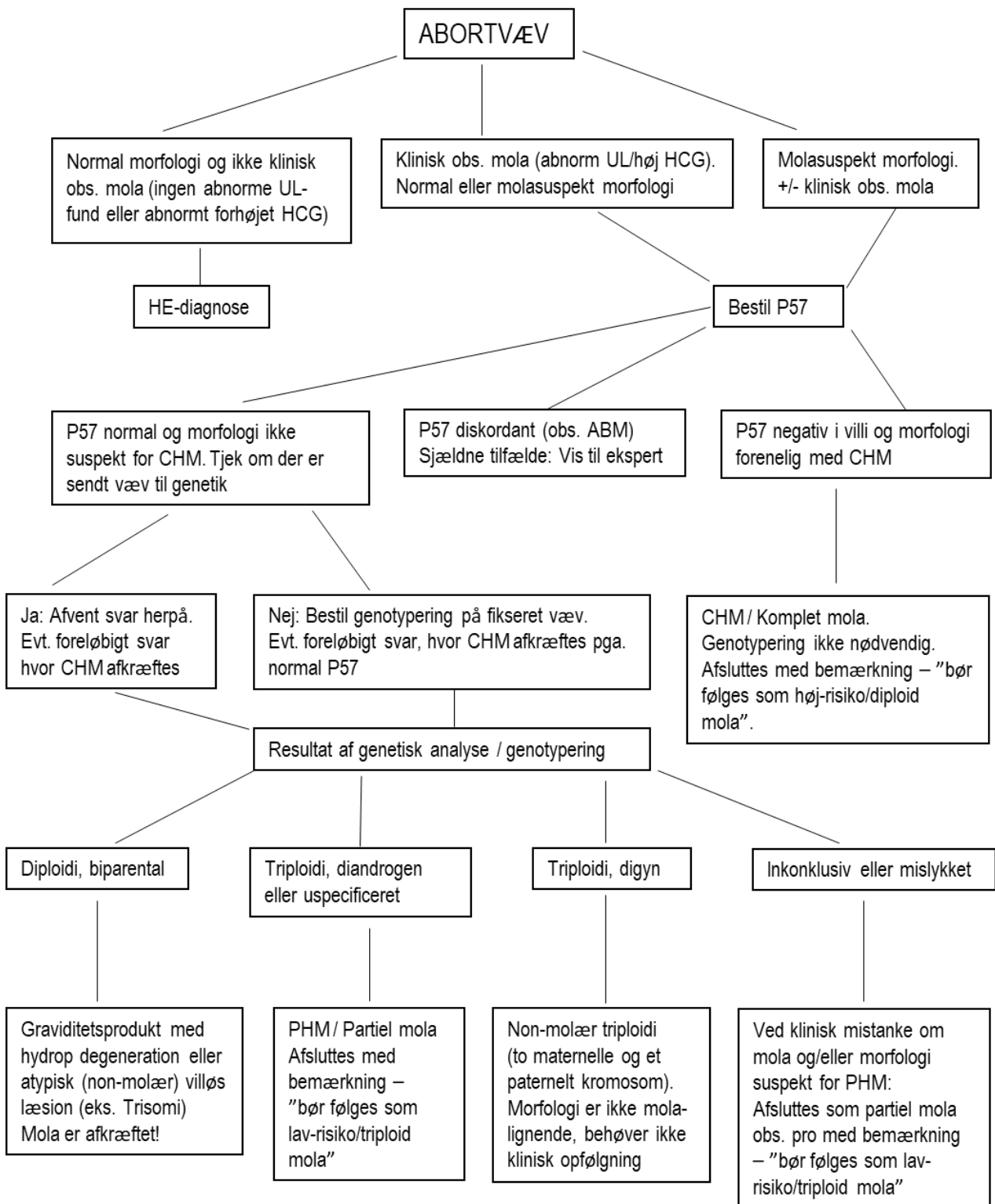
Ved klinisk mistanke om mola bør de morfologiske og immunhistokemiske forandringer sammenholdes med genetisk analyse af friskt væv. Hvis der ikke er sendt ufikseret væv til genetik, bør der ved mistanke om PHM foretages genotypering på formalin fikseret graviditets- og deciduavæv. Ved fortsat tvivl bør præparatet sendes til konsultation på en af de centralt reviderende patologiafdelinger.

Invasiv/metastatisk mola

Invasiv mola: Denne diagnose kan sædvanligvis kun stilles efter hysterektomi. Villi med forandringer som ved mola hydatidosa ses i myometriet og/eller i myometriets kar.

Metastatisk mola: Patologisk undersøgelse er sjælden. Ekstrauterine molære villi ses i blodkar eller væv, oftest vagina eller lunge.

Flowchart for undersøgelse af abortvæv med og uden mistanke om mola



Gestationel trofoblastneoplasi (GTN)

Epithelioid trophoblastic tumour (ETT)

Monofasisk tumor bestående af ekstravilløs/intermediær trofoblast af chorion-type. Tumor er sjælden og opfattes som den maligne pendant til PSN. ETT er ofte lokaliseret i cervix eller nedre uterus. Tumor er typisk nodulær og velafgrænset. Tumorcellerne er monomorfe og epiteloide med tydelige cellemembraner og runde kerner. Der er stærkt varierende antal mitoser. Der ses ofte nekrose i et geografisk mønster og eosinofilt hyalinlignende materiale mellem cellerne og centralt i tumorøer. I cervix kan tumor imitere planocellulært karcinom. Cellerne er positive for cytokeratiner, GATA3, HLA-G, P63, inhibin, Cyclin E og PDL-1. Ki-67-indexet er > 10 %.

Vigtigste differentialdiagnoser er PSN/APSN og planocellulært karcinom. Cyclin E er specielt anvendelig ved førstnævnte, da den er negativ i PSN og evt. i APSN og positiv i ETT. I vanskelige tilfælde af ETT vs. somatisk (non-trofoblastært) karcinom kan påvisning af paternelle alleler ved genotypering af tumor- og normalvæv bekræfte ETT.

Placental site trophoblastic tumour (PSTT)

Monofasisk tumor bestående af ekstravilløs/intermediær trofoblast af implantations-type. Tumor er sjælden og involverer typisk endometriet i velafgrænsede noduli. Tumorcellerne er store og atypiske, runde eller kantede, overvejende mononukleære, dog er spredte celler ofte multinukleære. De har rigeligt amfifilt cytoplasma og store hyperkromatiske uregelmæssige kerner. Tumorcellerne vokser infiltrativt i myometriet med opsplnitning af muskelcellerne. De invaderer spiralarterier og erstatter karvæggen som ved fysiologisk implantationssted. Der er få mitoser (2-4/HPF). Tumorcellerne er positive for cytokeratin, GATA3, MUC4, hPL og CD146. Der er kun begrænset hCG og inhibin ekspresion. Ki-67 er positiv i 10-30 % af tumorcellerne.

Vigtigste differentialdiagnoser er EPS og de øvrige trofoblasttumorer ETT og CC samt somatisk (non-trofoblastært) karcinom.

PSTT og ETT har begge klinisk lavt til moderat eleveret S-hCG og behandles primært med hysterektomi. Begge kan optræde mange år (op til ca. 20) efter den graviditet, hvorfra tumor er udviklet, og jo længere tidsinterval jo dårligere prognose (13).

Gestational choriocarcinoma (CC)

Gestationelt choriocarcinom er en malign tumor bestående af flager af bi- eller trifasisk atypisk trofoblast bestående af neoplastiske syncytio- og cytotrofoblastceller samt ekstravilløse/intermediære trofoblastceller. CC er den hyppigste af trofoblasttumorerne og optræder oftest efter en komplet mola (CHM). Tumor vokser infiltrativt og destruktivt i solide flager af mononukleære tumorceller omgivet af multinukleære syncytiotrofoblastceller. Der er udtalt celleatypi og mange mitoser, nogle atypiske. Der er oftest blødning (karakteristisk), nekrose og karinvasion. Der er ingen villi chorii (fraset ved intraplacentært CC). Tumorcellerne er positive for hCG, PLAP, GATA3, inhibin, SALL4 og MUC4 samt hPL og P63 i de intermediære trofoblastceller. Ki-67-indexet er typisk højt (40-100%)

Differentialdiagnostisk er det vigtigt at adskille CC fra PSTT og ETT, da CC responderer godt på kemoterapi i modsætning til PSTT og ETT. Ved overvejende mononukleær CC, som specielt ses efter kemoterapi kan differentialdiagnosen være yderst vanskelig. Man kan skelne gestationelt CC fra non-gestationelt CC ved

genotypering ved påvisning af androgen/paternel genotype, hvilket har betydning for prognose og behandling (14). Herudover er somatisk karcinom med trofoblast-uddifferentiering også en vigtig differentialdiagnose.

Mixed trofoblastic tumour

Ud over de ovenfor nævnte maligne trofoblasttumorer udgået fra de tre forskellige trofoblasttyper, findes der ekstremt sjældne blandingstumorer med indhold af to eller flere af de tre typer, ETT, PSTT og/eller CC. Man antager, at de opstår ved neoplastisk transformation af cytotrofoblast stamceller i cellesøjlerne mellem villi og basalpladen (cell columns) i den tidlige placentaudvikling.

5. Supplerende undersøgelser

Immunhistokemi

Immunfarvningen p57 er obligatorisk og ekstremt brugbar ved udredning for mola (3, 7, 15). P57 er produktet af genet CDKN1C, som er lokaliseret på den korte arm af kromosom 11 (11p15). I villøse stromaceller og cytotrofoblast er CDKN1C paternelt imprintet og udtrykt af det materielle allel, hvilket vil sige, at et maternelt allel skal være til stede, for at genet er aktivt. P57 er en kernefarvning, som normalt er positiv i cytotrofoblast, villøse stromaceller, ekstravilløs/intermediær trofoblast og deciduaceller. Manglende reaktion i cytotrofoblast og/eller villøse stromaceller tyder på enten udelukkende paternelt genom eller inaktivering/tab af CDKN1C på det materielle kromosom 11. I hydrop abort og partiel mola er villusstroma og cytotrofoblast næsten altid positiv. I komplet mola er villusstroma og cytotrofoblast oftest negativ eller kun positiv i <10% af cellerne. En pålideligt negativ p57 tyder således stærkt i retning af komplet mola. P57 immunfarvning er særligt brugbar til at identificere ABM, hvor ekspresionen ses diskordant i de enkelte villi i form af positive cytotrofoblastceller og negative stromaceller eller omvendt.

Ekstravilløs trofoblast og deciduaceller er positiv kontrol for p57 immunfarvning i alle tilfælde, og det er vigtigt at farvningen er med minimal uspecifik baggrundsfarvning i cytoplasmaet i den villøse trofoblast. Bemærk, at p57 immunfarvning kan være falsk negativ ved nekrose eller degenerative forandringer.

Ved mistanke om benign eller malign trofoblastlæsion anbefales trinvis brug af immunfarvning i henhold til det såkaldte "trophogram" (6, 16). Først bekræftes trofoblastær oprindelse med generelle trofoblastmarkører som GATA3, PLAP, HLA-G, H3D3B1 og/eller cytokeratiner (f.eks. CK18, CK-AECAM). Herefter bestemmes typen af trofoblast, idet HCG immunfarvning er positiv i syncytiotrofoblast, mens markører for ekstravilløse (EVT)/intermediære (IT) trofoblastceller overvejende er negative. EVT/IT af implantationstype er overvejende positive for hPL, CD146 og MUC4, mens EVT/IT af choriontype overvejende er positive for p63, p40 og inhibin. Til sidst anvendes Ki-67-index og morfologi til at skelne de benigne læsioner (EPS og PSN) fra de maligne (ETT, PSTT og CC). Til vurdering af Ki-67 i trofoblastlæsioner kan dobbeltfarvning med f.eks. cytokeratin anbefales. Ved differentialdiagnosen PSN versus ETT kan Cyclin E anvendes, da den er positiv i ETT og nogle tilfælde af APNS, men negativ i PSN.

Table 4: Immunhistokemiske profiler af benigne og maligne gestationelle trofoblastlæsioner (lånt fra WHO 2020, (1, 6, 17, 18, 19)).

Læsion/tumor	Trofoblast-type	Ki-67 index	HCG	P63, P40,	HPL	CD146 (Mel-CAM), MUC4	Cyclin E	Inhibin	SALL4
Alle ++ for CK, GATA3, PLAP, HLA-G, H3D3B1									
Exaggerated placental site reaction (EPS)	Implantation-site EVT/IT	< 2% Ved CHM 5-10%	-	-	++	++	+	-	-
Placental site nodule/plaque (PSN) og Atypisk PSN (APSN)	Chorion-type EVT/IT	PSN < 5% APSN > 5%	-	++	-/+	-/+	PSN - APSN -/+	+	-
Epithelioid trophoblastic tumour (ETT)	Chorion-type EVT/IT	> 10%	-/+ Poly-nukl. Celler	++	-/+	-/+	++	++	-
Placental site trophoblastic tumour (PSTT)	Implantation-site EVT/IT	> 10% < 30%	-/+ Poly-nukl. Celler	-	++	++	++	-/+	-
Gestational Choriocarcinoma (CC)	Villøs trofoblast (syncytio- og cytotrofoblast) samt EVT/IT	> 40% (typisk > 90%)	++ Syncytio-trofoblast	+/-	+	+	++	+	+ Cytotrofoblast

Genetisk undersøgelse af formalinfixeret væv

Genotyping: STR (short tandem repeat)-genotyping er en af de mest brugte metoder til bestemmelse af den parentale oprindelse af genomet på formalinfixeret væv. Samtidigt får man indirekte information om ploidi. Optimalt analyseres mindst 16 ukoblede STR -loci (også kaldet "mikrosatelliter") på autosomale kromosomer samt et eller flere loci på kønskromosomerne. Man undersøger arten og antallet af alleler og signalernes intensitet. Det sidste kræver, at PCR udføres "kvantitativt". Ved at sammenligne resultaterne for villi chorii med resultaterne for deciduavæv (maternelt væv) eller forældreprøver, kan resultatet for det enkelte locus være non-informativt eller informativt for nedarvning. Der er tekniske krav til DNA-kvalitet og minimum antal af informative loci. Metoden er specielt velegnet til afklaring af den ofte svære differentialdiagnose mellem hydrop abort (biparental diploidi) og PHM (diandrisk triploidi), men kan også anvendes ved tvivlstilfælde mellem PHM og CHM (androgen diploidi/tetraploidi). Tolkning af resultaterne kræver viden om metoden, hvilke væv der er undersøgt og hvilke genotyper der kan ses ved mola. F.eks. vil observation af udelukkende paternelle alleler i flere loci, være et kraftigt indicium på, at der foreligger androgen diploidi. Observation af både maternelle og paternelle alleler med overvægt af de sidste kan både ses ved diandrisk triploidi og mosaicisme/kimærisme mellem en diploid androgen og en diploid biparental cellelinie. Her kan det hjælpe at sammenligne resultaterne fra flere forskellige prøver af villi, idet man vil forvente at disse vil give overensstemmende resultater hvis der foreligger triploidi, og varierende resultater hvis der foreligger mosaicisme/kimærisme. Resultaterne skal altid sammenholdes med morfologien og resultatet af p57 immunfarvning (3, 20).

FISH (Fluorescence in situ hybridization): FISH på vævssnit kan evt. anvendes mhp. Estimering af ploidi, idet man undersøger antallet af signaler for centromeret på udvalgte kromosomer (f.eks. X, Y, 13, 18 og 21). Resultaterne skal imidlertid fortolkes med forsigtighed, da kun en del af cellekernen er repræsenteret på vævssnittet. Desuden kan signaler være uregelmæssige og signalet fra ét kromosom f.eks. fejlagtigt fremstå som 2 signaler. FISH bør kun anvendes, hvis hverken genetisk analyse af friskt væv eller genotyping af formalinfixeret væv er tilgængelig/tilstrækkelig.

Cytometri/flowcytometri: Ved (flow)cytometrisk estimering af ploidi farves de kerner, der ønskes undersøgt, med et fluorescerende farvestof, der bindes støkiometrisk til DNA. Herefter kvantificeres mængden af fluorescens pr. cellekerne ved inspektion af et mindre (cytometri) eller større (flowcytometri) antal kerner. Svagheden ved metoden på formalinfixerede cellekerner er, at der ikke findes egnede eksterne kontroller. Derfor estimeres ploidi i graviditetsvæv ved at sammenligne det signal, der formodes at stamme fra kerner fra villi chorii, med signalet fra de kerner, der formodes at stamme fra mater. Validiteten af denne fremgangsmåde afhænger bl.a. af, at der er en hensigtsmæssig balance mellem kerner fra hhv. villi chorii og mater i den prøve, der analyseres. Cytometri/flowcytometri bør kun anvendes, hvis hverken genetisk analyse af friskt væv eller genotyping af formalinfixeret væv er tilgængelig/tilstrækkelig.

6. Makroskopisk undersøgelse

Evacuat: I praksis overvejende relevant for tidlige graviditetsprodukter. Den samlede mængde evacuat angives i ml eller skønnet samlet størrelse. Der undersøges makroskopisk for tilstedeværelsen af svampet placentarvæv (villi chorii/chorionvilli), hinder, navlestreng og føtaldele. Det anføres, om der er synlige blærer/cyster, hvis ja, angives disses maksimale diameterstørrelse og skønnede andel af det samlede placentarvæv, hvis muligt tages makrofoto. Evt. mistanke om tvillingegraviditet anføres. Ved klinisk, makroskopisk eller histologisk mistanke om mola indstøbes repræsentativt væv i mindst 5 (gerne 10) kapsler. Hysterektomi: Uterus fjernet på mistanke om invasiv mola eller trofoblasttumor håndteres jf. DGCG's kliniske retningslinjer for cancer corpus uteri. 3.5.

7. Referencer

1. Cheung AN HP, Shish I. . Gestational Trophoblastic Disease. In: tumours WCotFg, editor. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th ed. Lyon (France): IARC; 2020.
2. Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):411-5.
3. Xing D, Adams E, Huang J, Ronnett BM. Refined diagnosis of hydatidiform moles with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: updated analysis of a prospective series of 2217 cases. *Mod Pathol.* 2021;34(5):961-82.
4. Buza N. Gestational Trophoblastic Disease: Contemporary Diagnostic Approach. *Surg Pathol Clin.* 2022;15(2):197-218.
5. Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer.* 2020;130:228-40.
6. Shih I-M, Ronnett BM, Mazur M, Kurman RJ. Gestational Trophoblastic Tumors and Related Tumorlike Lesions. In: Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* New York, NY: Springer US; 2018. p. 1-71.
7. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1485-502.
8. Gaillot-Durand L, Patrier S, Aziza J, Devisme L, Riera A-C, Marcorelles P, et al. p57-discordant villi in hydropic products of conception: a clinicopathological study of 70 cases. *Human Pathology.* 2020;101:18-30.
9. Murphy KM, Carrick K, Gwin K, Rogers V, Koduru P, Ronnett BM, et al. Rare Complete Hydatidiform Mole With p57 Expression in Villous Mesenchyme: Case Report and Review of Discordant p57 Expression in Hydatidiform Moles. *Int J Gynecol Pathol.* 2022;41(1):45-50.
10. Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockley AA, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Clinical Presentation of Complete Hydatidiform Mole and Partial Hydatidiform Mole at a Regional Trophoblastic Disease Center in the United States Over the Past 2 Decades. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2):367-70.
11. Scholz NB, Bolund L, Nyegaard M, Faaborg L, Jørgensen MW, Lund H, et al. Triploidy--Observations in 154 Diandric Cases. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142545.
12. Butt SA, Kelstrup L, Lidang M, Bertelsen M, Ejrnæs K, Sunde L, et al. Gentagne diploid biparental molae. *Ugeskr Læger.* 2019;2190(144).
13. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *Br J Cancer.* 2019;120(6):587-94.
14. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, Feng FZ, Cui QC, Yang XY. Molecular genetic analyses of choriocarcinoma. *Placenta.* 2009;30(9):816-20.
15. Lund H, Nielsen S, Grove A, Vyberg M, Sunde L. p57 in Hydatidiform Moles: Evaluation of Antibodies and Expression in Various Cell Types. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020;28(9):694-701.
16. Shih Ie M. Gestational trophoblastic neoplasia--pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):642-50.
17. Kim YT, Cho NH, Ko JH, Yang WI, Kim JW, Choi EK, et al. Expression of cyclin E in placentas with hydropic change and gestational trophoblastic diseases: implications for the malignant transformation of trophoblasts. *Cancer.* 2000;89(3):673-9.
18. Kar A, Mishra C, Biswal P, Kar T, Panda S, Naik S. Differential expression of cyclin E, p63, and Ki-67 in gestational trophoblastic disease and its role in diagnosis and management: A prospective case-control study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(1):54-60.

19. Stichelbout M, Devisme L, Franquet-Ansart H, Massardier J, Vinatier D, Renaud F, et al. SALL4 expression in gestational trophoblastic tumors: a useful tool to distinguish choriocarcinoma from placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. *Hum Pathol.* 2016;54:121-6.
20. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;74:29-41.

8. Metode

Litteratursøgning

Patologivejledningen er overvejende baseret på WHO's Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (2020) og Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (2019) samt relevante artikler jf. referencelisten.

Litteraturgennemgang

Trofoblastarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, gennemgået resultaterne og vurderet evidensen med WHO som reference.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af en enkelt person med særlig interesse for og fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Andre DMCG'er eller patientorganisationer har ikke været involveret i dette arbejde.

Høring

Anbefalingen har herefter været til høring på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingen blev revideret i forhold til indkomne forslag. Herefter blev den godkendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Anbefalingen har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og er herefter godkendt.

Administrativ godkendelse:

3. april 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne er ikke forbundet med betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

- Lisa Leth Maroun, Patologisk anatomi, overlæge, Rigshospitalet
- Helle Lund, Patologisk anatomi, afdelingslæge, Ålborg Universitetshospital
- Estrid Stæhr Hansen, Patologisk anatomi, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Julie Brask, Patologisk anatomi, overlæge, Rigshospitalet
- Lone Sunde, Genetik, overlæge, Ålborg Universitetshospital (indhold om genetik og prognose)

Ovenstående har ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

9. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCD i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

10. Bilag

Bilag 1 – Forkortelser og ordforklaringer

Forkortelser

ABM:	Androgen biparental mosaicisme/kimærisme
BWS:	Beckwith-Wiedemann syndrom
CC:	Choriocarcinom/Koriokarcinom
CHM:	Komplet mola hydatidosa/Complete hydatidiform mole
EPS:	Exaggerated placental site reaction
ETT:	Epithelioid trophoblastic tumour
EVT:	Extravilløs trofoblast
FISH:	Fluorescence in situ hybridization
GTD:	Gestational Trophoblastic Disease
GTN:	Gestationel trofoblast neoplasi
HCG:	Humant choriogonadotropin
IT:	Intermediær trofoblast
PCR:	Polymerase chain reaction
PHM:	Partiel mola hydatidosa/Partial hydatidiform mole
PMD:	Placental mesenkymal dysplasi/mesenchymal dysplasia
PSN:	Placental site nodule/plaque
PSTT:	Placental site trophoblastic tumour
PTD:	Persisterende trofoblastsygdom/disease
STR:	Short tandem repeat
UL:	Ultralydsundersøgelse
VT:	Villøs trofoblast

Ordforklaring

Allel: Betegner en bestemt udgave af et gen eller locus. Normalt indeholder en celle to alleler - en fra mater, en fra pater. Hvis allelerne er hhv. ens og forskellige, er individet hhv. homozygot og heterozygot i dette locus.

Androgen biparental mosaicisme/kimærisme (ABM): Tilstand, hvor der er mindst to forskellige cellelinier, hvoraf en er diploid androgen og en anden diploid biparental (normal). De to cellelinier findes i den samme villus, oftest den normale i den villøse trofoblast og den androgene i villusstromaet. Se detaljeret beskrivelse i afsnittet om ABM.

Aneuploidi: Angiver, at antallet af kromosomer ikke er deleligt med 23, som i trisomi eller monosomi for et eller flere kromosomer. Eks. En person med trisomi 21 har 47 kromosomer og en person med monosomi X har 45 kromosomer.

Biparental: Betyder "fra begge forældre". En normal somatisk menneskecelle er biparental, diploid.

Diandrogen: Betyder "to fra far".

Eks. Diandrogen diploidi, dvs. normalt antal kromosomer, men alle fra pater: Ses ved komplet mola.

Eks. Diandrogen triploidi, dvs. tre sæt kromosomer, hvor to sæt stammer fra pater, et sæt fra mater (karyotype: 69,XXY, 69,XXX eller 69, XYY). Ses ved partiel mola.

Diploidi: I hver celle er to kromosomsæt/to genomsæt (hvilket er det normale i de fleste humane celler).

Fænotype: Den information om et individ eller en cellepopulation, som kan iagttages (f.eks. ved makro- og mikroskopi af væv). Eks. Down syndrom, komplet mola hydatidosa.

Genotype: Den information om et individ eller en cellepopulation, som ligger i genomet. Eks. trisomi 21, diandrogen diploidi.

Genotypering: Er en metode til bestemmelse af en genotype. Et eksempel er den analyse af STR-loci, som er beskrevet i afsnit om genetisk undersøgelse af formalinfikseret væv. Metoden kan også anvendes på friskt væv, og er særligt brugbar ved udredning for mola. Alleler i mindst 16 ukoblede loci karakteriseres, og ved sammenligning af genotypen for chorionvilli og decidua, kan man ofte fastlægge den parentale (maternelle eller paternelle) oprindelse af genomet og estimere ploidi.

Karyotype: Bestemmes ved kromosomanalyse (karyotypering) af dyrkede celler. Angiver kromosombesætningen, dvs. antallet og typen af kromosomer for et individ eller en celle. En normal somatisk menneskecelle indeholder 2 sæt kromosomer, hver med 22 autosomer og et kønskromosom, Der er således 23 kromosompar. En normal menneskecelle har karyotypen 46,XX (kvinde) eller 46,XY (mand).

Kimærisme: Tilstand med mindst to genetisk forskellige cellelinier, udviklet fra forskellige befrugtede æg.

Mosaicisme: Tilstand med mindst to genetisk forskellige cellelinier udviklet fra samme befrugtede æg. Eks. Nogle patienter med fænotypisk Turner syndrom er mosaikker og kan f.eks. have karyotypen: mos 45,X/46,XX.

P57: Protein udtrykt fra genet *CDKN1C*. Immunfarvning for p57 er en kernefarvning, som er positiv i villøse cytotrofoblast- og stromaceller, som har et maternelt allel af *CDKN1C*. Ved manglende (tabt) ekspresion kan man identificere celler med udelukkende paternelt genom.

Ploidi: Angiver antallet af kromosomsæt i den enkelte celle. En normal somatisk menneskecelle er diploid med to kromosomsæt, dvs. to eksemplarer af hvert autosom (ét eksemplar fra mater, ét fra pater). En triploid celle har 3 sæt, en tetraploid 4 sæt. Æg- og sædceller er haploide, dvs. med kun ét kromosomsæt.

Ploidibestemmelse: Er en uspecifik betegnelse for en analyse, som har til formål at påvise et individs eller en cellepopulations ploidi. Udtrykket bruges i flæng om forskellige metoder bl.a. kromosomanalyse, FISH og flowcytometri på friskt eller fikseret væv. Det anbefales at undgå betegnelsen ploidibestemmelse ved svarafgivning, og i stedet angive specifikt, hvilken analysemetode, der refereres til.

Triploidi: I hver celle er der tre eksemplarer af hvert kromosom, dvs. 3 kromosomsæt. Der kan være tale om to sæt fra mater og ét fra pater (digyn triploidi), som ikke fører til mola eller to sæt fra pater og ét fra mater (diandrogon/diandrisk triploidi), som det ses ved partiel mola.

Trisomi: Undergruppe af aneuploidi. Der er et kromosom for meget. Eks. 3 kopier af kromosom 21; Trisomi 21, karyotypen er 47, XY,+21.

Bilag 2 – Retningslinjer for central patologirevision af trofoblastsygdom i Danmark

Trofoblastsygdomme er sjældne, og det anbefales derfor, at der i Danmark, som i mange andre lande foretages centraliseret revision af den patoanatomiske diagnose på enkelte patologiafdelinger med særlig ekspertise heri. Det gælder alle præparater primært besvaret med diagnosen mola hydatidosa, neoplastisk trofoblasttumor (GTN) eller mistanke herom, dvs. med SNOMED-kode **mola, mola obs. pro., GTN eller GTN obs. pro.** Patologerne i DGCGs arbejdsgruppe for trofoblastsygdomme har udarbejdet nedenstående retningslinier for den centrale patologirevision:

En ekspertgruppe af patologer med speciel interesse, erfaring og ekspertise indenfor diagnostik af mola og andre trofoblastsygdomme udpeges af patologerne i DGCGs arbejdsgruppe for trofoblastsygdomme. Et præparat anses for at være centralt revideret, hvis det er undertegnet af mindst to patologer efter følgende retningslinier:

- Alle præparater udsendt med diagnose (SNOMED-kode) mola eller mola obs. pro. skal være set af mindst to patologer, hvoraf mindst én skal være medlem af ekspertgruppen.
- Præparater med diagnose (SNOMED-kode) GTN eller GTN obs. pro. skal være set af mindst to patologer, hvor mindst to skal være medlemmer af ekspertgruppen.
- Primære undersøger og reviderende patolog(er) må gerne være fra samme afdeling.
- Det skal fremgå af patologisvaret, at præparatet er centralt revideret.
- Revision af et trofoblastpræparat skal rekvireres af en behandlende kliniker (eks. gynækolog/onkolog).
Reviderende afdeling sender svaret til rekvirenten.
Revision rekvireres af kliniker i henhold til lokal instruks.

Reviderende patologiafdeling pr. 1. april 2023	Primært præparater fra Region	Ekspertmedlemmer
Aalborg Universitetshospital (AAUH) Mola, ikke GTN	Nord	Helle Lund (helu@rn.dk) Bence Gabor Szilvasy (b.szilvasy@rn.dk) Anna Poulsgaard Frandsen (apf@rn.dk)
Aarhus Universitetshospital (AUH) Mola og GTN	Midt, Syd og GTN fra Nord	Estrid Stæhr Hansen (estrhans@rn.dk) Else Mejlgaard (elsemej@rn.dk) Marianne Waldstrøm (marwal@rn.dk)
Rigshospitalet (RH) Mola og GTN	Hovedstaden Sjælland	Lisa Leth Maroun (lisa. leth.maroun@regionh.dk) Julie Brask (julie.brask@regionh.dk) Pernille Christiansen (anne.pernille.christiansen.01@regionh.dk)

Bilag 3 – SNOMED-kodning af trofoblastsygdomme

SNOMED-koder fra patienter med trofoblastsygdom overføres automatisk fra Patobank til Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD). Derfor skal de officielle principper for kodning overholdes af hensyn til korrekt datafangst til DGCD. Kodevejledningen er opbygget af først en oversigt over obligate koder pr. prøve, og dernæst tabeller med relevante SNOMED-koder. Der findes kodeeksempler til sidst i kodevejledningen.

Nyeste officielle udgave kan findes på DGCG's hjemmeside (dgcg.dk) under retningslinier – kodevejledninger samt i Patobanken (patobank.dk) under kodevejledninger, her links:

<http://www.dgcg.dk/index.php/guidelines/kodevejledninger>

<https://www.patobank.dk>

11. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.