

Het zwangerschapshormoon hCG als tumormarker in diagnostiek, behandeling en follow-up van trofoblastziekten*

Bewezen nut van gecentraliseerde diagnostiek en behandeling

K. WESTERDIJK^{1,2}, C.M.G. THOMAS², C. LYBOL^{1,2}, P.B. OTTEVANGER³, L.F.A.G. MASSUGER¹
en F.C.G.J. SWEEP²

Het zwangerschapshormoon hCG speelt een belangrijke rol bij de diagnostiek, behandeling en follow-up van zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekte. Hieronder vallen verschillende aandoeningen die alle worden gekenmerkt door trofoblastproliferatie. Zij kunnen na iedere vorm van zwangerschap ontstaan. Patiënten met trofoblastziekte worden in Nederland vrijwillig geregistreerd in de Centrale Molaregistratie Nederland (CMRN) te Nijmegen. In Nijmegen bestaat ook de mogelijkheid gecentraliseerde hCG bepalingen te laten uitvoeren. In de Werkgroep Trofoblasttumoren (WTT) bespreken gynaecologen gecompliceerde casus en geven behandeladviezen. Met behulp van gegevens uit de WTT en CMRN kunnen we in Nederland wetenschappelijk onderzoek verrichten. Voor de toepassing van dit onderzoek is het echter belangrijk dat centralisatie van de hCG bepaling plaatsvindt. In dit artikel zal de diagnostiek en behandeling van trofoblastziekte worden besproken en de cruciale rol hierbij van het hormoon hCG.

Trefwoorden: humaan choriongonadotropine; mola hydatidosa; persisterende trofoblastziekte; Centrale Molaregistratie Nederland; Werkgroep Trofoblasttumoren

In Nederland ligt het aantal levendgeborenen op ongeveer 180.000 per jaar (1). Het totale aantal zwangerschappen ligt hoger. Van alle vastgestelde zwangerschappen resulteert circa 15% in een miskraam (spontane abortus). Daarnaast wordt geschat dat een voortijdige zwangerschapsafbreking (abortus provocatus) bij ongeveer 1 op de 7 zwangerschappen plaatsvindt (2). Zwangerschap gaat in veel gevallen gepaard

met relatief onschuldige klachten zoals misselijkheid en vermoeidheid. Er kunnen zich echter ook ernstiger complicaties voordoen, zoals hyperemesis gravidarum, zwangerschapsdiabetes, extra-uteriene zwangerschap, pre-eclampsie en de zogenaamde molazwangerschap. Een molazwangerschap, ook wel mola hydatidosa genoemd, is de meest voorkomende vorm van zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekte.

Zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekte

Zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekte (GTD, *Gestational Trophoblastic Disease*) kan na iedere vorm van zwangerschap ontstaan. De term omvat zowel de benigne aandoening mola hydatidosa als de maligne aandoeningen choriocarcinoom, epithelioïde trofoblasttumor (ETT) en 'placental site trophoblastic tumour' (PSTT) (3). Een mola hydatidosa (HM, *hydatidiform mole*) is een niet levensvatbare vorm van zwangerschap die gekenmerkt wordt door placenta-woekering en abnormale chorionvilli. Men onderscheidt een complete en een partiële molazwangerschap. Een complete mola (CHM) wordt gekenmerkt door gegeneraliseerde oedemateuze villi, abnormale trofoblastproliferatie en afwezigheid van foetale delen. Bij een partiële mola (PHM) zijn de oedemateuze villi en abnormale trofoblastproliferatie slechts focaal aanwezig en kunnen foetale delen herkend worden (4). Een CHM heeft een diploïd paternaal karyotype, in de meeste gevallen 46,XX. Dit ontstaat door de bevruchting van een lege eicel door één spermatozoön, gevolgd door duplicatie van het haploïde genoom, of door bevruchting met twee spermatozoa. Een PHM heeft een triploïd genoom, 69,XXX of 69,XXY. Hierbij wordt een normale eicel bevrucht door één spermatozoön, waarna duplicatie van het haploïde paternale genoom optreedt, of versmelten twee spermatozoa met een normale eicel (5-7).

De behandeling van een molazwangerschap bestaat uit een zuigcuretage, die in de meeste gevallen leidt tot spontane resolutie van achterblijvend trofoblastweefsel. Bij sommige patiënten ontstaat er echter maligne ontaarding met mogelijke metastasering, persisterende trofoblastziekte (PTD, *Persistent Trophoblastic Disease*) genoemd. Voor patiënten met PTD is behandeling met chemotherapie noodzakelijk. Afhankelijk van de risicoclassificatie worden zij behandeld met monochemotherapie in de vorm van Methotrexaat of polychemotherapie in de vorm van EMA/CO.

Afdelingen Verloskunde en Gynaecologie¹, Laboratoriumgeneeskunde² en Medische Oncologie³, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

*Namens de Werkgroep Trofoblasttumoren van de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie en namens de werkgroep Oncologische Biomarkers (WGOB) van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Correspondentie: Prof. dr. C.G.J. Sweep, Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Radboudumc, Postbus 9101, 6100 HB Nijmegen
E-mail: f.sweep@Radboudumc.nl

Cruciaal bij de follow-up van een HM is het hormoon humaan choriongonadotropine (hCG). Dit wordt geproduceerd door trofoblastcellen en vanwege de excessieve trofoblastproliferatie kan het hCG als tumormarker gebruikt worden bij trofoblastziekten. Na de curettage dient de concentratie hCG in het serum wekelijks te worden vervolgd totdat deze is genormaliseerd (8). Wanneer het hCG niet spontaan normaliseert, spreekt men van persisterende trofoblastziekte (PTD). PTD is een klinische diagnose die de FIGO (International Federation of Gynaecologic Oncology) heeft gedefinieerd aan de hand van de concentratie hCG in het serum, namelijk als er: 1) een plateau is in 3 opeenvolgende weken, 2) een stijging is in 2 opeenvolgende weken of 3) 6 maanden na de curettage nog geen normalisatie van het hCG is (9). Het risico op PTD hangt af van de histopathologische diagnose en is bij een complete mola ongeveer 15% (10, 11) en bij een partiële mola slechts 0,5-5,6% (11, 12). De maligne aandoeningen en PTD vormen samen de zwangerschapsgerelateerde trofoblastaire neoplasieën (GTN, *Gestational Trophoblastic Neoplasia*), welke mogelijk een fatale afloop hebben. In Nederland zijn in de afgelopen 40 jaar 26 patiënten overleden aan GTN, waarvan 5 na een HM en 21 na een choriocarcinoom (13).

hCG bepaling

Het hCG-molecuul bestaat uit twee niet-covalent gebonden subketens α en β . De α -subketen bestaat uit 92 aminozuren met 5 disulfidebruggen en is identiek aan de α -subketen van de hypofysehormonen LH, FSH en TSH. De β -subketen is uniek en bestaat uit 145 aminozuren met 6 disulfidebruggen (14). Een groot deel van de massa van het hCG molecuul wordt bepaald door koolhydraatketens. De α - en β -keten bevatten respectievelijk 2 en 6 van deze ketens. In diverse omstandigheden kunnen de ketens wisselende verhouding van mono-, di- en triantennaire ketens bevatten (15). Tijdens de (normale) zwangerschap wordt hCG geproduceerd door zowel cytotrofoblastcellen als syncytiotrofoblastcellen en komen naast het normale intacte hCG ook een aantal irregulaire vormen in het bloed voor, zoals h-hCG, 'nicked' (gekliefd) hCG en vrije α - en β -ketens (α - en β -hCG). Tijdens een normale zwangerschap stijgen de concentraties intact hCG en β -hCG tot week 10, waarna ze dalen en vanaf week 20 constant laag blijven. De concentratie α -hCG stijgt gedurende de gehele zwangerschap (16, 17). Bij een molazwangerschap zijn de concentraties intact hCG, α -hCG en β -hCG significant hoger dan bij een normale zwangerschap (16, 18). hCG met grotere oligosaccharidezijketens wordt hypergeglycosyleerd hCG (h-hCG) genoemd en komt zowel in grote hoeveelheden aan het begin van een normale zwangerschap voor als bij een choriocarcinoom (19, 20).

Er zijn verschillende assays beschikbaar voor de bepaling van het hCG. De geschiktheid van een assay voor de monitoring van trofoblastziekten hangt af van de varianten van hCG die worden gemeten. Een assay die alleen intact hCG meet, is geschikt voor de toepassing bij zwangerschap, maar niet bij trofoblastziekten, aangezien daar vooral het vrije β -hCG in grote

hoeveelheden voorkomt (21). De diversiteit van de in Nederland beschikbare assays wat betreft gevoeligheid voor de verschillende varianten van hCG is groot (15). Het laboratorium gekoppeld aan de CMRN heeft de beschikking over een immunochemische bepaling voor hCG in serum. De Radio Immuno Assay (RIA) die gebruikt wordt, maakt gebruik van polyclonale antilichamen tegen de β -subunit. Zowel het intacte hCG als het β -hCG worden gemeten, waardoor deze assay geschikt is voor de toepassing bij trofoblastziekten. Een groot verschil tussen de Nijmeegse RIA en de commerciële immuno-assays is dat de RIA een overwaardering van β -hCG geeft door een kruisreactiviteit met β -hCG van 1000%. De hCG-concentraties van deze assay worden uitgedrukt in ng/ml, met een referentiewaarde van $<2,0$. De meeste commerciële immuno-assays meten het intacte hCG en β -hCG equimolair (dit houdt in, 100% kruisreactie voor zowel intact hCG als β -hCG) en drukken de concentraties uit in U/l (22). De Nijmeegse RIA is ontwikkeld vóór de introductie van de commerciële assays en was de eerste RIA voor hCG in Nederland. Vanwege de brede sensitiviteit voor β -hCG zoals hierboven beschreven en voor het mogelijk maken van longitudinale vergelijkingen, is deze eertijds gekozen RIA gehandhaafd. De grote diversiteit tussen assays maakt de kwantitatieve vergelijking van uitslagen verkregen met behulp van verschillende assays moeilijk en leidt nogal eens tot onjuiste behandeling en follow-up.

De incidentie van CHM en PHM in Nederland is respectievelijk 0,6 per 1000 en 0,8 per 1000 geboorten, hetgeen neerkomt op zo'n 250 - 300 molazwangerschappen per jaar (23). In 1971 is de Werkgroep Trofoblasttumoren (WTT) opgericht met als doel het bespreken van casus en het geven van behandeladviezen. In 1977 volgde de oprichting van de Centrale Molaregistratie Nederland (CMRN) in het Radboud UMC met als doel het verkrijgen van inzicht in epidemiologie, en ervaring opdoen met diagnostiek en behandeling van molazwangerschappen (22). Het wetenschappelijk onderzoek aan trofoblasttumoren in Nederland is voornamelijk verricht aan de hand van data verkregen met de Nijmeegse RIA. De jarenlange ervaring van WTT leden is opgedaan aan de hand van RIA hCG-concentraties. De WTT adviseert daarom in de richtlijn serum voor hCG bepaling naar het laboratorium in Nijmegen te sturen teneinde de uitslag te kunnen interpreteren in gangbare regressiecorridors. Dankzij de centrale registratie in Nederland kunnen we, ondanks de lage incidentie van trofoblastziekten, wetenschappelijk onderzoek verrichten. Er zijn met behulp van gegevens uit WTT, CMRN en de gecentraliseerde hCG bepalingen inmiddels 3 proefschriften tot stand gekomen, gebaseerd op 18 artikelen gepubliceerd in internationale tijdschriften. Hier volgt een overzicht van dit onderzoek.

Diagnose molazwangerschap

De diagnose 'molazwangerschap' werd vroeger vaak vermoed door de aanwezigheid van klassieke symptomen als abnormaal vaginaal bloedverlies, hyperemesis gravidarum en pre-eclampsie, veroorzaakt door extreem hoge hCG-concentraties in het bloed (24). Daar

naast was er vaak sprake van positieve discongruentie van de uterus, dat wil zeggen te grote afmetingen van de uterus voor de duur van de zwangerschap. Begin jaren '90 is geleidelijk het routinematig toepassen van een eerste trimester echografie ingevoerd. Sindsdien is een molazwangerschap veelal een toevallsbevinding geworden en zijn patiënten bij de diagnose vaak nog asymptomatisch.

Kerkmeijer et al. onderzochten het effect van de eerste trimester echografie op de spontane regressie van hCG in het serum (25). Patiënten behandeld vóór en na de invoering van een eerste trimester echografie werden in respectievelijk een historisch- en recent cohort ingedeeld. De gestationele leeftijd waarop de diagnose molazwangerschap werd gesteld was zoals verwacht in het recente cohort lager, namelijk 11,7 weken ten opzichte van 13,8 weken in het historische cohort. Ook was de gemiddelde concentratie van het hCG gemeten voor de evacuatie in het recente cohort lager dan in het historische cohort, namelijk 4100 ng/ml ten opzichte van 8600 ng/ml. Waar de mediane tijd tot normalisatie 10,0 weken was in het historische cohort, was dit slechts 7,4 weken in het recente cohort. Opvallend was dat een eerdere evacuatie niet heeft geleid tot een lagere incidentie van PTD. Dit suggereert dat de maligne ontanding van een HM bij een deel van de patiënten al voor de evacuatie vastligt.

Diagnose persisterende trofoblastziekte

Om tijdig de diagnose PTD te kunnen stellen is wekelijkse meting van de hCG-concentraties in serum na curettage van een HM noodzakelijk. Veelal werd PTD gedefinieerd als een plateau of stijging van de hCG-concentratie in het serum, maar exacte definities van een plateau en stijging ontbraken (26, 27). Yedema et al. construeerden met behulp van hCG bepalingen van patiënten die spontaan in regressie gingen een serum hCG corridor voor normale regressie om hiermee uniforme criteria te definiëren voor de identificatie van PTD (28).

In de periode 1977 tot 1989 werden 130 patiënten geïncludeerd met spontane regressie van het hCG en 77 patiënten bij wie zich PTD ontwikkelde. Van de hCG-concentraties van de groep patiënten met spontane regressie werd een normogram geconstrueerd met daarin de p95, p50 en p5. Meer dan 50% van de patiënten met PTD hadden een hCG-concentratie buiten de p95 binnen 6 weken na de evacuatie en meer dan 90% binnen 14 weken. Bij 15% van de patiënten met een tijdelijke stijging of plateau van het hCG trad toch nog spontane regressie op.

Op basis van de bevindingen van dit onderzoek is in Nederland voor de diagnose PTD het criterium toegevoegd dat ten minste één hCG-concentratie buiten de p95 van het normogram voor spontane regressie moet liggen, dit om overbehandeling van patiënten met een tijdelijke stijging of plateau van het hCG te voorkomen (29).

Voorspellen persisterende trofoblastziekte

Naast het tijdig diagnosticeren van PTD, zou ook het voorspellen van PTD een enorme winst kunnen betekenen in de behandeling van patiënten.

Thomas et al. vergeleken de verschillende isovormen van hCG in pre-evacuatie serum bij patiënten mét en zonder PTD en bij vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap (30). Met behulp van Fast Protein Liquid Chromatography (FPLC) isochromatofocussing werd de totale hCG immunoreactiviteit in serum gescheiden op basis van het isoelectrisch punt (pI) en gefractioneerd opgevangen. Voor iedere pH-waarde tussen 7,0 en 3,0 werd de relatieve hoeveelheid hCG berekend. Vervolgens werd onderzocht voor welk pH interval deze hoeveelheid het meest verschilde tussen de groep met en zonder PTD. Voor het pH interval tussen 7,0 en 5,3 bleken de percentages hCG in de groepen significant te verschillen. Met behulp van distributiepatronen van hCG isovormen in pre-evacuatie serum kon met een specificiteit van 97% bij 36% van de patiënten met CHM het optreden van PTD voorspeld worden.

Van Trommel et al. onderzochten mogelijke verschillen tussen de post-evacuatie serum hCG ratio's bij patiënten mét en zonder PTD (31). Van iedere patiënt werden van twee opeenvolgende hCG-concentraties, verkregen in week 1 tot 11 na de evacuatie, de ratio's uitgerekend. Met behulp van een ROC-analyse (*Receiver Operating Characteristic*) is het diagnostische vermogen van de hCG ratio's in het voorspellen van PTD bepaald. Voor iedere week na de evacuatie is van deze hCG ratio's een cut-off waarde bepaald. Deze cut-off waarde vertegenwoordigt de hCG ratio waar beneden de diagnose PTD met een specificiteit van 95% kan worden gesteld. Door middel van hCG ratio's verkregen in week 1, 3 en 5 na de evacuatie kon respectievelijk 20%, 52% en 79% van de patiënten met PTD worden voorspeld. De mediane tijd tot diagnose van PTD was met behulp van FIGO criteria en hCG ratio's respectievelijk 4,7 en 3,0 weken. Met behulp van post-evacuatie serum hCG ratio's konden patiënten met PTD gemiddeld 2 weken eerder worden voorspeld dan met behulp van de FIGO criteria.

Het voorspellen van PTD met behulp van isovormen van hCG of hCG ratio's kan vooral waardevol zijn in landen waar beperkte follow-up is, bijvoorbeeld door moeilijke geografische bereikbaarheid van het ziekenhuis of slechte compliantie van de patiënt. In de Verenigde Staten zijn twee onderzoeken gedaan naar de compliantie van relatief arme patiënten. In de studie van Allen et al. toonde 33% van de patiënten volledig compliantie en in de studie van Massad et al. slechts 14% van de patiënten (32, 33). Het zou hier dus van grote waarde kunnen zijn wanneer met slechts enkele serum hCG bepalingen het wel of niet optreden van PTD voorspeld zou kunnen worden. Daarnaast kan dit ook in landen met goede follow-up waardevol zijn. Door middel van het voorspellen van PTD kan een periode van onzekerheid bij de patiënt worden weg genomen en kan tijdig behandeling worden gestart.

Diagnose Methotrexaat resistentie

Wanneer PTD optreedt, is behandeling met chemotherapie noodzakelijk. Patiënten worden geclassificeerd als hebbende een laag- of hoogrisico voor het ontwikkelen van resistentie tegen Methotrexaat (MTX). In Nederland wordt een patiënte beschouwd

als hebbende een hoogrisico als zij voldoet aan één of meer van de volgende criteria: voorafgaande zwangerschap een à terme zwangerschap; metastasen in meer dan één orgaan buiten de uterus; metastasen buiten de longen of vagina; resistentie tegen reeds gegeven monochemotherapie of interval evacuatie - chemotherapie van meer dan 12 maanden (29).

Patiënten met een laagrisico PTD worden behandeld met eerstelijns monochemotherapie in de vorm van 1 mg/kg Methotrexaat (MTX) intramusculair op dag 1, 3, 5 en 7 alternerend met 15 mg foliumzuur per os op dag 2, 4, 6 en 8. Dit schema wordt iedere twee weken herhaald en na normalisatie van het hCG worden nog twee consolidatiekuren gegeven. Hiermee wordt een remissie bereikt bij 72-77,5% van de patiënten (34, 35). Patiënten die resistent zijn tegen MTX worden behandeld met tweedelijns monochemotherapie (Actinomycine D) of tweedelijns polychemotherapie in de vorm van EMA/CO (Etoposide, Methotrexaat en Actinomycine D, alternerend met Cyclofosfamide en Vincristine).

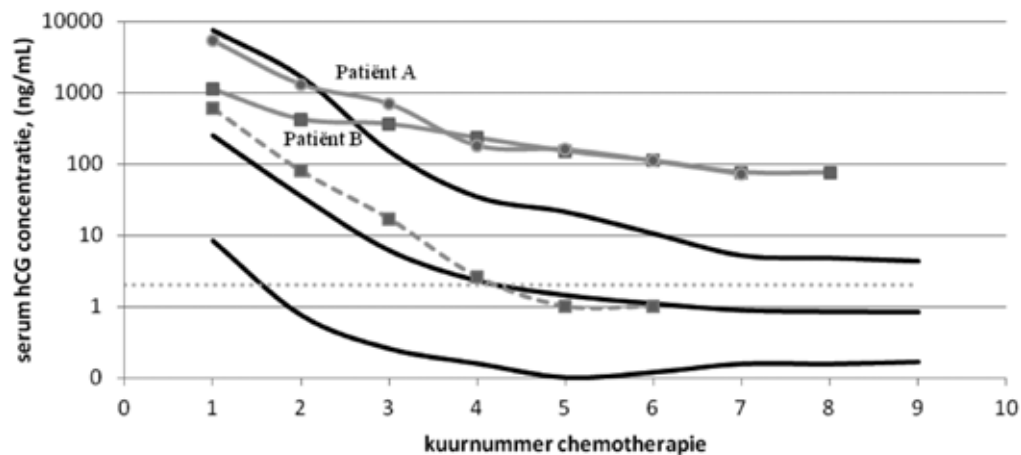
Hoewel resistentie tegen MTX soms gedefinieerd wordt als een stijging of plateau van het serum hCG tijdens behandeling met MTX, is er voor de diagnose van resistentie tegen MTX geen internationale definitie beschikbaar (36, 37). Van Trommel et al. construeerden daarom een normogram van serum hCG-concentraties tijdens de behandeling van laagrisico PTD om tijdig MTX-resistentie te kunnen diagnosticeren (38). Hiertoe werden 108 patiënten geïncludeerd die behandeld werden met MTX, van wie bij 79 patiënten het hCG normaliseerde met MTX en 29 patiënten aanvullende chemotherapie nodig hadden. De hCG-concentraties van de patiënten die gecureerd werden met MTX werden gesorteerd per kuur en vervolgens werd met de 2,5^e, 50^e en 97,5^e percentiel een normogram geconstrueerd (figuur 1). De hCG-concentraties van de patiënten die aanvullende chemotherapie nodig hadden werden in dit normogram geplott. Het bleek dat voor de start van de eerste kuur al 14% van de patiënten die aanvullend Actinomycine D of polychemotherapie nodig hadden kon worden voorspeld met een specificiteit van 97,5%. Voor de start van de vierde kuur kon

zelfs 50% van de patiënten voorspeld worden. Om de werking van het normogram te illustreren, worden de hCG-concentraties van 2 patiënten met een laagrisico classificatie die resistentie tegen MTX ontwikkelden in bovengenoemd normogram getoond. Bij beide patiënten lag de hCG-concentratie voor de start van de derde kuur al boven de P97.5 van het normogram. Het normogram biedt de mogelijkheid om patiënten met MTX-resistentie tijdig te diagnosticeren, waardoor patiënten gemiddeld 2 MTX kuren minder krijgen.

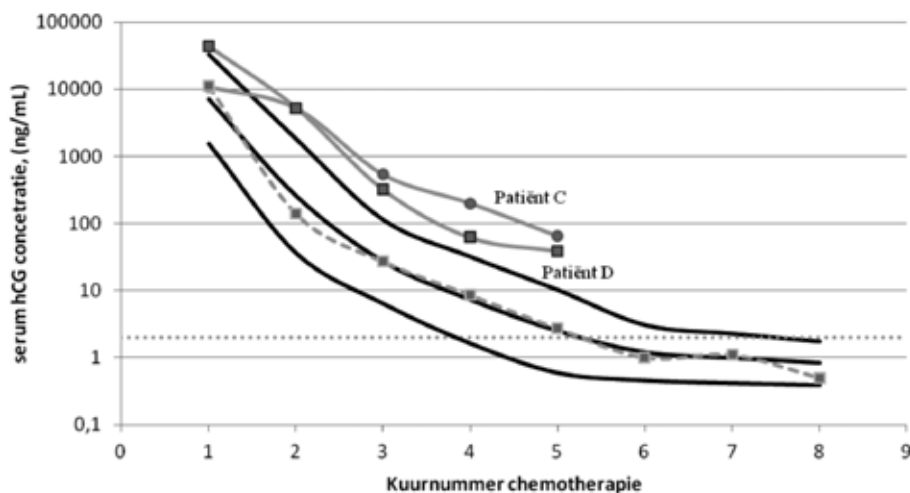
Diagnose EMA/CO resistentie

Patiënten met hoogrisico trofoblastziekte worden primair behandeld met het tweewekelijkse polychemotherapieschema EMA/CO, waarmee complete remissie wordt bereikt bij 71-86% van de patiënten (39-41). In vergelijking met het identificeren van MTX-resistentie, is het vroegtijdig identificeren van patiënten met resistentie tegen EMA/CO mogelijk van nog groter belang, aangezien deze patiënten het risico lopen op een fatale afloop van hun ziekte en de therapie-mogelijkheden beperkt zijn.

In navolging van het normogram voor regressie onder MTX construeerden Lybol et al. een normogram voor het vroegtijdig opmerken van resistentie tegen EMA/CO (42). Hiertoe werden 46 patiënten met een hoogrisico trofoblasttumor geïncludeerd die behandeld zijn met EMA/CO en hiermee een volledige remissie hebben bereikt. Dit waren zowel patiënten die resistentie tegen MTX hadden ontwikkeld als patiënten die primair hoogrisico waren. Er werden voor deze indicaties aparte normogrammen gemaakt (figuur 2). Ditmaal werd met de 10^e, 50^e en 90^e percentiel het normogram geconstrueerd. Ter illustratie worden twee patiënten met een primair hoogrisico classificatie, die beiden geen normalisatie met EMA/CO bereikten, in figuur 2 getoond. Bij één van de patiënten lag de hCG-concentratie voor de start van de behandeling al buiten de P90 en bij de andere patiënt vóór de start van de 2^e kuur. De normogrammen lijken een goed diagnostisch hulpmiddel bij het detecteren van resistentie tegen EMA/CO. Momenteel is een validatie aan de gang op basis van een buitenlandse database.



Figuur 1. Normale serum hCG regressie tijdens behandeling van laagrisico PTD met MTX monochemotherapie. De drie zwarte lijnen representeren de P97,5, P50 en P2,5. De grijze gestreepte lijn laat een patiënte zien waarbij de hCG-concentratie conform de verwachting daalt.



Figuur 2. Normale serum hCG regressie tijdens behandeling van hoogrisico trofoblasttumoren met EMA/CO voor patiënten met primair een hoogrisico classificatie. De drie zwarte lijnen representeren de P90, P50 en P10. De grijze gestreepte lijn laat een patiënte zien waarbij de hCG-concentratie conform de verwachting daalt.

Conclusie

Ondanks de lage frequentie van trofoblasttumoren is in Nederland met behulp van de WTT, CMRN en centrale hCG bepalingen internationaal gezien relatief veel onderzoek gedaan op het gebied van diagnostiek, follow-up en behandeling van trofoblasttumoren.

De normogrammen, zowel voor de spontane regressie van hCG na een molazwangerschap als voor de vroegtijdige detectie van resistentie tegen MTX en EMA/CO, zijn gemaakt op basis van getallen verkregen met behulp van de Nijmeegse hCG RIA. Zoals eerder vermeld heeft elke hCG assay een andere gevoeligheid voor de varianten van hCG die worden gemeten. Dit betekent dat voor elke assay een eigen normogram vastgesteld moet worden en dat de normogrammen die in Nijmegen ontwikkeld zijn vanzelfsprekend alleen toepasbaar zijn op hCG-concentraties die gemeten zijn met deze assay. Om deze normogrammen te kunnen toepassen is het daarom belangrijk dat in Nederland centralisatie plaatsvindt van de hCG bepaling. Trofoblasttumoren zijn zeldzaam waardoor een gynaecoloog deze diagnose slechts enkele malen in zijn carrière kan stellen. Door patiënten en expertise van specialisten te bundelen kan met behulp van toegepast onderzoek de behandeling voor de patiënt worden verbeterd. Ook hiervoor is centralisatie van de behandeling van trofoblasttumoren nodig.

In het Verenigd Koninkrijk is landelijke centralisatie zeer succesvol. Hier hanteert men sinds 1973 een verplichte registratie van trofoblasttumoren en worden alle patiënten uit Engeland en Schotland in slechts twee centra behandeld, namelijk in Londen en Sheffield. Er worden jaarlijks zo'n 1500 patiënten met GTD geregistreerd (43). Dankzij deze landelijke verplichte registratie staat Engeland wereldwijd voorop wat betreft de diagnostiek en behandeling van patiënten met trofoblasttumoren.

Ook internationaal vindt in toenemende mate samenwerking plaats. In 2009 werd op basis van een Nijmeegs initiatief een nieuwe organisatie opgericht voor de behandeling van patiënten met trofoblasttumoren, de EOTTD (European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases). Sinds 2010 worden er jaarlijkse bijeenkomsten georganiseerd waarin specialisten op het gebied van trofoblasttumoren vanuit Europa bij

elkaar komen. Vanwege de relatieve zeldzaamheid van trofoblasttumoren wil men door middel van het bundelen van kennis van specialisten uit heel Europa de diagnose, behandeling en follow-up van patiënten met trofoblasttumoren optimaliseren en het wetenschappelijk onderzoek uitbreiden.

Referenties

1. Centraal Bureau voor de Statistiek: <http://www.cbs.nl>.
2. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Jaarrapportage 2010 van de Wet afbreking zwangerschap, december 2011.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 717-729.
4. Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2003; 46 (3): 513-522.
5. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977; 268 (5621): 633-634.
6. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 131 (6): 665-671.
7. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 132 (1): 20-27.
8. Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). Landelijke Richtlijn Molazwangerschap. www.oncoline.nl. 2010 July 13 (version 1.3).
9. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 77 (3): 285-287.
10. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 104 (3): 551-554.
11. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet*. 2000; 356 (9223): 36-39.
12. Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, Lieberman ES, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med*. 2006; 51 (11): 902-906.
13. Lybol C, Centen DW, Thomas CMG, ten Kate-Booij MJ, Verheijen RHM, Sweep FCGJ, Ottevanger PB, et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012; 119 (12): 1465-1472.
14. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem*. 1997; 43 (12): 2233-2243.

15. Lentjes EGWM, Thomas CMG. HCG-bepalingen in de Nederlandse externe kwaliteitsbewaking. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2010; 35: 14-18.
16. Thomas CMG, Reijnders FJL, Segers MFG, Doesburg WH, Rolland R. Human choriogonadotropin (hCG): comparisons between determinations of intact hCG, free hCG beta-subunit, and "total" hCG + beta in serum during the first half of high-risk pregnancy. *Clin Chem*. 1990; 36 (4): 651-655.
17. Elegbe RA, Pattillo RA, Hussa RO, Hoffmann RG, Damole IO, Finlayson WE. Alpha subunit and human chorionic gonadotropin in normal pregnancy and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 1984; 63 (3): 335-337.
18. Berkowitz R, Ozturk M, Goldstein D, Bernstein M, Hill L, Wands JR. Human chorionic gonadotropin and free subunits' serum levels in patients with partial and complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 1989; 74 (2): 212-216.
19. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O'Connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 194 (1-2): 147-155.
20. Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW, Cole LA. Carbohydrate and peptide structure of the alpha- and beta-subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine*. 1997; 7 (1): 15-32.
21. Gronowski AM. Clinical assays for human chorionic gonadotropin: what should we measure and how? *Clin Chem*. 2009; 55 (11): 1900-1904.
22. Thomas CMG, Massuger LFAG, Sweep FCGJ. Tumormarker HCG in de behandeling van zwangerschapsgerelateerde trofoblastziekten. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2010; 35: 6-13.
23. Lybol C, Thomas CMG, Bulten J, van Dijck JAAM, Sweep FCGJ, Massuger LFAG. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2011; 121 (2): 334-338.
24. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol*. 1975; 45 (1): 1-8.
25. Kerkmeijer LG, Massuger LFAG, ten Kate-Booij MJ, Sweep FCGJ, Thomas CMG. Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 2009; 113 (2 Pt 1): 326-331.
26. Rotmensch J, Rosenshein NB, Block BS. Comparison of human chorionic gonadotropin regression in molar pregnancies and post-molar nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1988; 29 (1): 82-86.
27. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981; 58 (4): 478-482.
28. Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, Thomas CM. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168 (3 Pt 1): 787-792.
29. Werkgroep Oncologische Gynaecologie (WOG). Landelijke Richtlijn Persistentere Trofoblast en Choriocarcinoom. www.oncoline.nl. 2010 December 1 (version 1.3).
30. Thomas CMG, Kerkmeijer LGW, Ariaens HJW, van der Steen RCBM, Massuger LFAG, Sweep FCGJ. Pre-evacuation hCG glycoforms in uneventful complete hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2010; 117 (1): 47-52.
31. van Trommel NE, Ngo Duc H, Massuger LFAG, Schijf CPT, Sweep CGJ, Thomas CMG. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18 (2): 318-323.
32. Allen JE, King MR, Farrar DF, Miller DS, Schorge JO. Postmolar surveillance at a trophoblastic disease center that serves indigent women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188 (5): 1151-1153.
33. Massad LS, Abu-Rustum NR, Lee SS, Renta V. Poor compliance with postmolar surveillance and treatment protocols by indigent women. *Obstet Gynecol*. 2000; 96 (6): 940-944.
34. Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer*. 2003; 89 (12): 2197-2201.
35. Chalouhi GE, Golfier F, Soignon P, Massardier J, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Schott AM, et al. Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200 (6): 643.e1-6.
36. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, Newlands ES. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (7): 1838-1844.
37. Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsunashi A, Seki K, Sekiya S. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2005; 96 (3): 616-620.
38. van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, ten Kate-Booij MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (1): 52-58.
39. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2003; 91 (3): 552-557.
40. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJS, Begent RHJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (7): 2636-2643.
41. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanaboni F, Mangioni C. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol*. 1988; 31 (3): 439-444.
42. Lybol C, Westerdijk K, Sweep FCGJ, Ottevanger PB, Massuger LFAG, Thomas CMG. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012; 23 (11): 2903-2906.
43. Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, Seckl MJ. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG*. 2007; 114 (6): 760-762.

Summary

Westerdijk K, Thomas CMG, Lybol C, Ottevanger PB, Massuger LFAG, Sweep FCGJ. The pregnancy hormone hCG as tumor marker in diagnostics, treatment and follow-up of trophoblastic diseases. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2013; 38: 212-217.

The pregnancy hormone hCG is crucial in diagnostics, treatment and follow-up of gestational trophoblastic disease (GTD). GTD encompasses a wide variety of disorders which are all characterized by trophoblastic proliferation developing after any type of pregnancy. In the Netherlands patients with trophoblastic disease are voluntarily registered at the Dutch Central Registry of Hydatidiform Moles (DCRHM). Also a national hCG assay service is provided. During the meetings of the Working Party on Trophoblastic Tumours (WTT) experts discuss difficult cases and advise on treatment. With data available from the DCRHM and WTT research is conducted in the Netherlands. For the application of this research, centralization of hCG surveillance is important. This article discusses diagnostics and treatment of trophoblastic diseases and the importance of the hormone hCG.

Keywords: human chorionic gonadotropin; hydatidiform mole; persistent trophoblastic disease; Central Registry of Hydatidiform Moles; Working Party on Trophoblastic Tumours