

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

MOLA IDATIFORME

Dott.ssa Grumolato Francesca

Caso Clinico



Paziente: M.E.

- ✓ 19 anni
- ✓ PARA 1001 (1 PS nel 2014)
- ✓ UM 20.04.2015 → 9+3 sg
- ✓ Emogruppo A Rh positivo
- ✓ Dosaggio β hCG plasmatiche del 24.05.2015 > 1.000.000 U/l
- ✓ EE: Hb 96 g/l , Hct 28,6%, TSH 0,01 mUI/l, fT3 4,31 pmol/l, fT4 16 pmol/l
- ✓ Asintomatica

Caso Clinico

Ecografia TV : “L'intera cavità è occupata da materiale disomogeneo, vacuolizzato non vascolarizzato. Ovaio destro di dimensioni 11,5x94 mm occupato da formazioni cistiche multiple compatibile con iperstimolazione. Ovaio sinistro di 99x68 mm con struttura simile alla controlaterale.

Isterosuzione e revisione della cavità uterina

Villi coriali dismorfici con inclusioni trofoblastiche ed abnormemente rigonfi con edema/colliquazione stromale, spesso con cisterna centrale. Coesistono diffusi aspetti di iperplasia del trofoblasto con spiccate atipie nucleari.

REPERTO COMPATIBILE CON MOLA VESCICOLARE COMPLETA

Esame istologico urgente

Follow up hCG plasmatiche

Caso Clinico

Ecografia tiroidea: quadro compatibile con tireopatia autoimmune. Al terzo superiore del lobo sinistro formazione di circa 10x8x7 mm stipata di microcalcificazioni, pressochè priva di segnale vascolare e di consistenza significativamente aumentata (elementi di sospetto). In latero-cervicale superiore sinistra 2 linfonodi di 18x10x5 e 19x7x10 mm, verosimili localizzazioni della formazione tiroidea

Dosaggio TGB :>46700 ug/l

Ago aspirato lesione tiroidea → referto in corso

TC encefalo con Mdc e toraco-addominale: confermata lesione tiroidea e segni di iperstimolazione ovarica, per il resto ndp.

Proposto intervento di tiroidectomia e linfadenectomia laterocervicale sinistra: paziente rifiuta con autodimissione

Mola idatiforme ^[1,2]

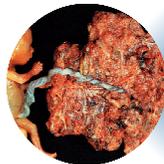
- Descritta per la prima volta da Ippocrate nel 400 a.C
- Patologia **pre-maligna**, causata da un'anomalia nella fecondazione con successiva proliferazione abnorme del trofoblasto placentare a seguito di overespressione di geni paterni.

| Patologia trofoblastica gestazionale (GTD) 90% | Neoplasia trofoblastica gestazionale (GTN) 10% |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Mola idatiforme<ul style="list-style-type: none">✓ Parziale✓ Completa• Lesioni trofoblastiche benigne non neoplastiche<ul style="list-style-type: none">✓ Nodo del sito placentare✓ Sito placentare esagerato | <ul style="list-style-type: none">• Mola invasiva• Corioncarcinoma• Tumore trofoblastico del sito placentare (PSTT)• Tumore epitelioidi trofoblastico |

Mola idatiforme

DEFINIZIONE:

- ✓ Gravidanza anomala caratterizzata da diversi gradi di proliferazione trofoblastica con degenerazione idropica dei villi coriali che può associarsi ad anomalie embrionali o fetali.
- ✓ Comprende due entità diverse per pattern cromosomico, istopatologia, clinica ed outcome:

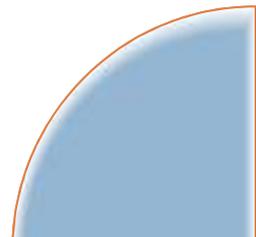
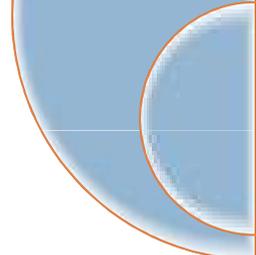
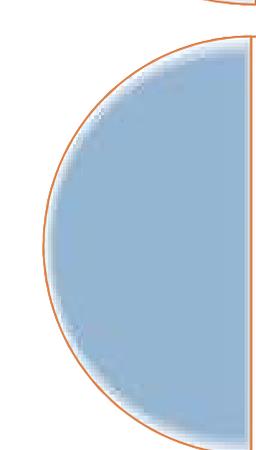


Mola idatiforme parziale

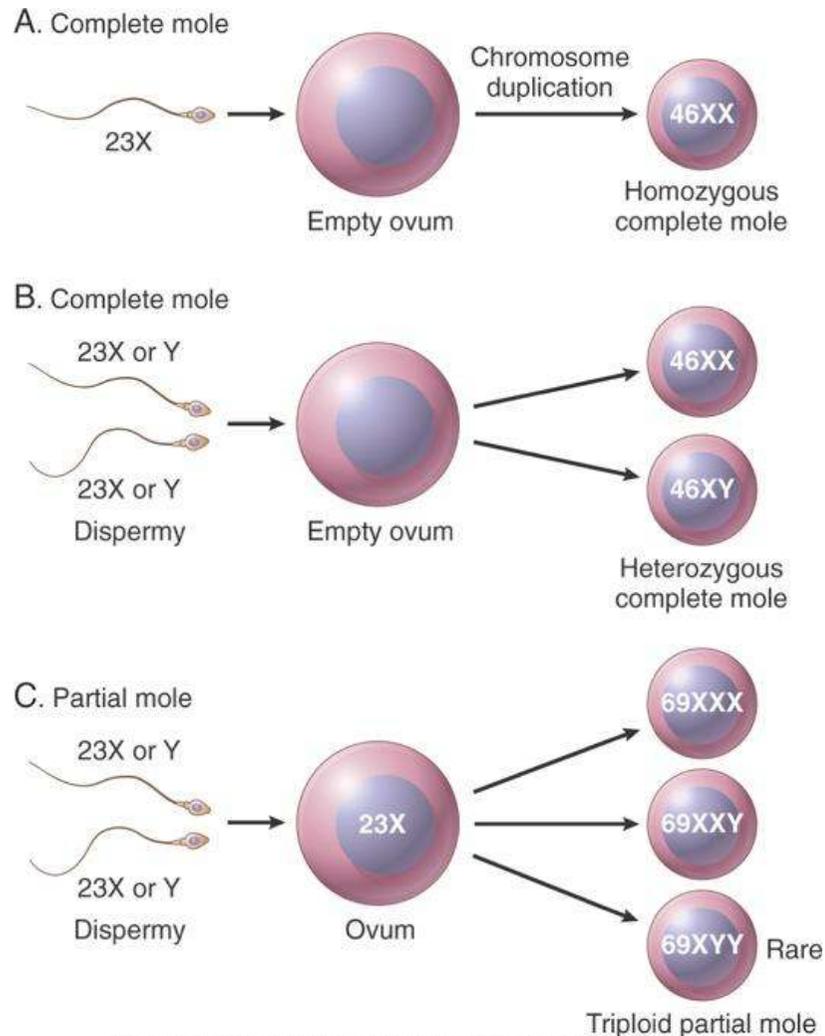


Mola idatiforme completa

Epidemiologia e fattori di rischio ^[3,4,5]

| | |
|--|--|
|  | <p>INCIDENZA:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nord America ed Europa: 0,6-1 /1000 gravidanze• America Latina, ispanici, afroamericani ed eschimesi: 2 /1000 gravidanze |
|  | <p>MOLA COMPLETA vs MOLA PARZIALE</p> <ul style="list-style-type: none">• Mola completa : 1/1000 gravidanze in UK• Mola parziale: 3 /1000 gravidanze in UK |
|  | <p>FATTORI DI RISCHIO:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pregressa gravidanza molare (1-1,5%)• Età materna ≤ 20 aa o ≥ 35 aa• Storia di aborti spontanei (CHM 3,1% , PHM 1,9%)• Storia di infertilità (CHM 2,4 % , PHM 3,2 %)• Deficit vitamina A → mola completa |

Patogenesi e cariotipo [2,8]



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

MOLA IDATIFORME COMPLETA

Fecondazione ovocita aneuploide o con nucleo inattivato

A. 80% OMOZIGOTE 46,XX da duplicazione genoma aploide paterno

B. 20% ETEROZIGOTE da fecondazione dispermica
→ Il **patrimonio genetico** è di **origine paterna**, con **cariotipo diploide** (46, XX o 46, XY).

ECCEZIONE: MOLA COMPLETA BIPARENTALE

→ **mutazione AR gene NALP7, Chr 19**

MOLA IDATIFORME PARZIALE

Fecondazione di un ovocita da parte di uno o più spermatozoi con formazione di un **cariotipo triploide** (più spesso 69, XXY; meno frequentemente 69, XXX o 69, XYY)

Aspetti anatomopatologici ^[7]



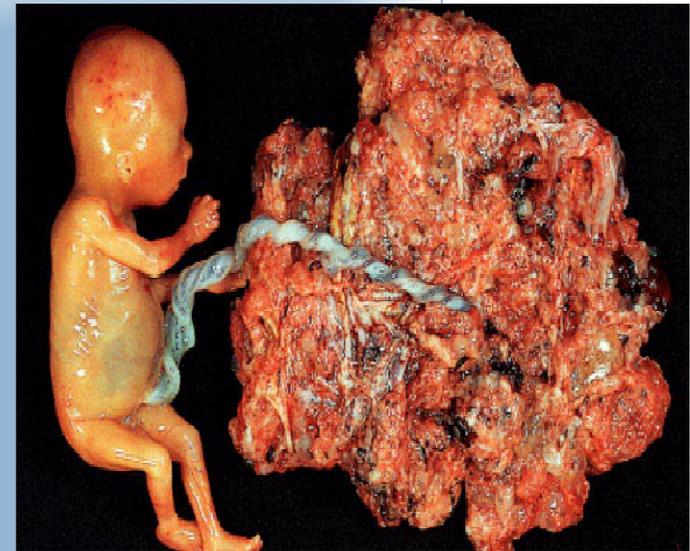
MOLA COMPLETA

- **Aspetto macroscopico**
 - Villi rigonfi e vescicolosi che tendono a perdere la configurazione in cotiledoni.
- **Aspetto microscopico**
 - Iperplasia trofoblastica con vacuolizzazione ed atipie citologiche del sinciziotrofoblasto. Pleomorfismo nucleare del citotrofoblasto
 - Stroma dei villi edematoso ed idropico con grado variabile di spesso occupato da una cavitazione detta cisterna
 - Assenza di vasi ematici e tessuti embrionali
- **Profilo immunofenotipico**
 - Il trofoblasto negativo per la p57 (paternally imprinted gene product)

Aspetti anatomopatologici ^[7]

MOLA PARZIALE

- **Aspetto macroscopico**
 - Camero ovulare anembrionata o embrionata con sviluppo del prodotto concepito e delle membrane amniocoriali.
 - Presenza contemporanea di villi ingranditi e di villi di dimensioni normali.
- **Aspetto microscopico**
 - Doppia popolazione di villi: una normale e l'altra idropica con iperplasia del trofoblasto modesta, principalmente a carico del sincizio trofoblasto.
- **Profilo immunofenotipico**
 - Il citotrofoblasto che riveste i villi molarli risulta positivo per la p57 (paternally imprinted gene product).



Clinica [9,10,11,12]

- Rara per diagnosi precoce odierna
- Soprattutto in caso di Mola completa per alti livelli di hCG

Manifestazioni più comuni

- Perdite ematiche vaginali (84%) → rosso scuro, da distacco villi molarì dalla sottostante decidua
- Dolore/sensazione di gonfiore pelvico
- Aumento volume uterino (21%)
- Iperemesi gravidica (26-8%) → più precoce e più grave

Meno frequenti o tardive (diagnosi nel II trimestre)

- Iper-tiroidismo 5% → hCG > 100.000 mIU/mL per diverse settimane
- Cisti ovariche della teca luteinica (25%): multiloculate, spesso bilaterali
- Pre-eclampsia < 20 sg (1-3,5%) - Eclampsia (rara)
- Anemia
- Perdite vaginali con vescicole idropiche

Riassunto

Table 1
Features of partial and complete hydatidiform moles

| Feature | Partial mole | Complete mole |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Karyotype | Most commonly 69,XXX or 69,XXY | Most commonly 46,XX or 46,XY |
| Pathology | | |
| Fetus | Often present | Absent |
| Amnion, fetal red blood cells | Usually present | Absent |
| Villous edema | Variable, focal | Diffuse |
| Trophoblastic proliferation | Focal, slight to moderate | Diffuse, slight to severe |
| Clinical presentation | | |
| Diagnosis | Missed abortion | Molar gestation |
| Uterine size | Small for gestational age | 50% larger for gestational age |
| Theca lutein cysts | Rare | 15–25% |
| Medical complications | Rare | Less than 25% |
| Postmolar malignant sequelae | <5% | 6–32% |

Gynecol Oncol.2004 Jun;93(3):575-85.

Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53.

Soper JT,Mutch DG,Schink JC;American College of Obstetricians and Gynecologists

Diagnosi^[2]

Anamnesi → Storia di pregressa GTD

Valutazione clinica: visita ginecologica e generale

Dosaggio β hCG plasmatiche: > di 100.000 mUI/mL in caso di mola completa

Ecografia TV: più sensibile per mola completa (70-90%) e per sg più avanzate; specificità del 74% aumenta se correlata a livelli β hCG in caso di mola completa

Istologica (post-RCU)

RX torace (da eseguirsi solo in caso di sintomatologia respiratoria)

Diagnosi: Ecografia TV

MOLA COMPLETA

Assenza di embrione e liquido amniotico

Snowstorm o swiss cheese pattern: massa eterogenea con spazi anecogeni

Cisti teco-lutiniche

MOLA PARZIALE

Possibile presenza di feto, spesso con restrizione di crescita, e presenza di liquido amniotico

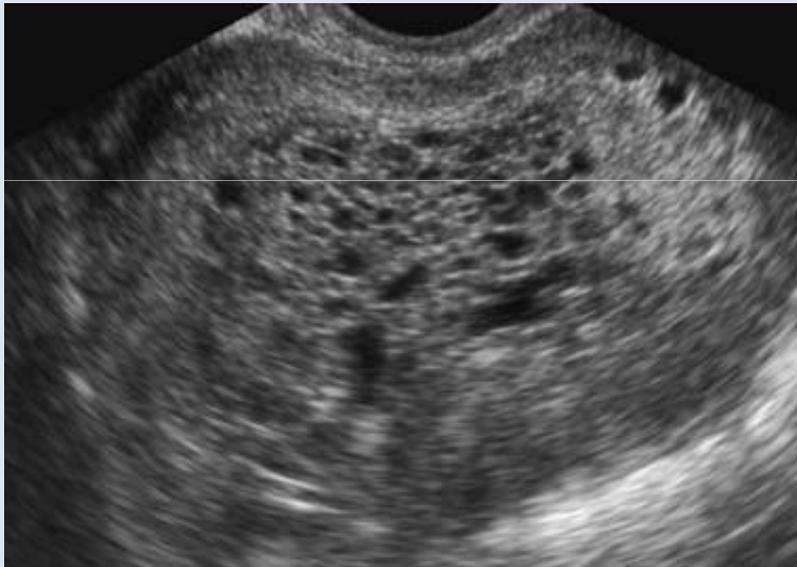
Placenta con 1 o più riscontri anomali: allargata, swiss cheese pattern, aumentata ecogenicità dei villi

Cisti teco-lutiniche sono spesso assenti

NB: - 15-60% casi mola parziale scambiata per aborto incompleto o ritenuto
- Può risultare difficile DD con mola completa in gravidanza gemellare

Diagnosi

MOLA COMPLETA



MOLA PARZIALE



Diagnosi

Diagnosi differenziale

Gravidanza normale

Aborto spontaneo

Gravidanza ectopica

Ipertiroidismo di altra eziologia

Sindrome da iperstimolazione ovarica

Leiomiomi

Andenomiosi

Neoplasie uterine maligne

GTN

Mola idatiforme in gravidanza gemellare

[13,14,15]

- ✓ Rara: Incidenza di 1/20.000-100.000 gravidanze.
- ✓ Diagnosi: soprattutto ecografica, possono essere necessarie amniocentesi ed analisi cromosomica
- ✓ Elevato rischio di complicanze severe nel II trimestre (emorragia, tireotossicosi, preeclampsia), parto pretermine, malignità e GTN post-molare
- ✓ Attento monitoraggio oncologico e materno-fetale



Management [2,16,17,18,19,20,21]

Revisione strumentale della cavità uterina con isterosuzione e curettage → invio materiale per esame istologico

- Utile al termine della procedura: ossitocina ev e massaggio fundico per uteri di dimensioni maggiori a 14 s.g.

Immunoprofilassi con Ig anti-D in caso di Rh negativo

Isterectomia in pazienti che non desiderano altre gravidanze ad alto rischio di GTN (>40 aa)

- Elimina invasione locale ma NON previene recidive metastatiche causate da metastasi occulte
- Ovaie possono essere conservate (rare metastasi ovariche), cisti teca luteinica aspirate
- Isterectomia sopracervicale riduce sanguinamento

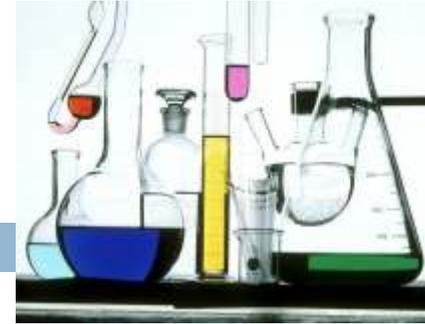
Discordanze su metodiche di evacuazione farmacologica (mifepristone, misoprostolo, ossitocina)

- Aumentato rischio di metastatizzazione

Chemioterapia profilattica (methotrexate o actinomicinaD)

- Post evacuazione di mola idatiforme completa in pazienti ad alto rischio GTN o in caso non sia possibile follow up sierologico hCG
- NB la chemioterapia profilattica non influenza la fertilità futura

Follow Up



Dosaggio seriale β hCG sierica post evacuazione: R
GTN con valori negativi <1%

- **Protocollo di sorveglianza ACOG [22]:** settimanale da continuare a 3 settimane da azzeramento dei valori β hCG, quindi mensile per 6 mesi. Solo DOPO nuova gravidanza.
- **Protocollo di sorveglianza abbreviato [23,24]:** a 3 mesi da negativizzazione dei valori β hCG in caso di mola parziale o di paziente desiderosa di prole

Importante CONTRACCEZIONE durante follow up!!!
NO IUD per maggior rischio di perforazione

Management delle complicanze

Iperteroidismo

Cisti ovariche della teca luteinica

- Regressione graduale. Aspirazione transaddominale/LPS se sintomatiche

Pre-eclampsia

- Regressione post trattamento chirurgico

Sindromi cardiopolmonari (edema-dispnea-tachipnea-tachicardia)

- DD edema polmonare da tireotossicosi (risoluzione in 72h da evacuazione) e metastasi

POSSIBILE IMPIEGARE CURVE DI REGRESSIONE BHCG PER PREDIRE GTN^[25,26]:

Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of postmolar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: a case-control study

Bo Wook Kim^a, Hanbyoul Cho^a, Hyunki Kim^b, Eun Ji Nam^c, Sang Wun Kim^c, Sunghoon Kim^c, Young Tae Kim^c, Jae-Hoon Kim^{a,*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-Dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-720, Republic of Korea

^b Department of Pathology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Republic of Korea

^c Department of Obstetrics and Gynecology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Republic of Korea

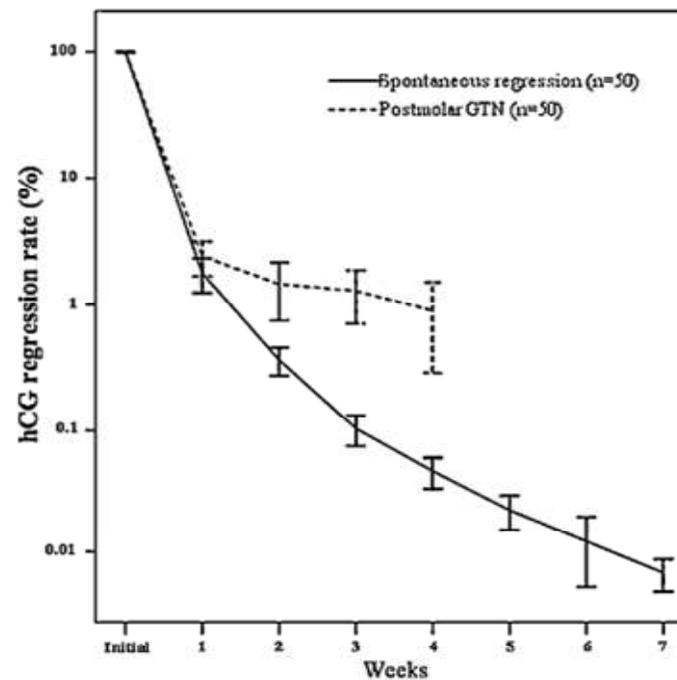


Fig. 2. hCG regression rate curve of spontaneous regression and postmolar GTN groups with more than 100,000 mIU/mL of initial hCG level.

Diagnosi di GTN^[27-29]

The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment

E. I. KOHORN

Yale Trophoblast Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Criteria FIGO for the diagnosis of postmolar GTN

- 1) Plateau of hCG over a period of ≥ 3 weeks (day 1, 7, 14, 21)
- 2) Rising of hCG over a period of ≥ 2 weeks (days 1, 7, 14)
- 3) hCG remains elevated for ≥ 6 months
- 4) Histologic diagnosis of choriocarcinoma



GTN quiescente^[30-34]

Rara, soprattutto dopo mola completa

Persistenza di foci di sinciziotrofoblasto altamente differenziato, non invasivo poichè assente citotrofoblasto

Livelli persistentemente bassi (<200 mUI/L) di hCG non responsivi a terapia → cellule a bassa replicazione

Assenza di evidenza clinica e radiologica di GTN → foci non identificabili

NON indicata chemioterapia, ma importante monitoraggio mensile hCG e hCG-iper-glicosilata (glicoproteina prodotta da citotrofoblasto) per R evolutivo in GTN del 6-10%

Outcome ^[35]

Incidenza di GTN dopo gravidanza molare

- ✓ CHM 15-20%
- ✓ PHM 1-5% (rarissime metastasi)

FATTORI DI RISCHIO di persistenza di malattia dopo gravidanza molare

β hCG iniziali > 100.000 mUI/mL

Cisti teca luteinica > 6 cm (50-70% di recidive)

aumento di volume dell'utero eccessivo

età > 40aa

pregressa GTD

atipie o iperplasia (E.I.)

eterozigosi (mola dispermica)

Bibliografia

1. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268:633.
2. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1639.
3. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4:670.
4. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:541.
5. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:837.
6. Lurain JR. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):531-9. RCOG
7. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, et al. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996; 28:101.
8. Deveault C, Qian JH, Chebaro W, et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation. *Hum Mol Genet* 2009; 18:888.
9. Joneborg U, Marions L. Current clinical features of complete and partial hydatidiform mole in Sweden. *J Reprod Med* 2014; 59:51.
10. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, et al. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008; 53:629.
11. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, et al. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:302.e1.
12. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:249.
13. Shazly SA, Ali MK, Abdel Badee AY, et al. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus following ovulation induction with a non-prescribed clomiphene citrate regimen: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6:95.

Bibliografia

14. Massardier J, Golfier F, Journet D, et al. Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus: obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143:84.
15. Niemann L, Fisher R, Sebire NJ, et al. Update on UK outcomes for women with twin pregnancies comprising a complete hydatidiform mole and normal co-twin. XVII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease, 2013, p. 57 (abstract).
16. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013; 128:3.
17. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, et al. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med* 2012; 57:254.
18. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *J Reprod Med* 2010; 55:208.
19. Tse KY, Chan KK, Tam KF, Ngan HY. 20-year experience of managing profuse bleeding in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2007; 52:397.
20. Fu J, Fang F, Xie L, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD007289.
21. Uberti EM, Fajardo Mdo C, da Cunha AG, et al. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatidiform mole: a simple, effective, secure and low-cost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol* 2009; 114:299.
22. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1365.
23. Sebire NJ, Foskett M, Short D, et al. 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; 114:760.

Bibliografia

24. Coyle C, Short D, Dayal L, et al. Time to hCG normalization in patients with hydatidiform molar pregnancy and risk of persistent gestational trophoblastic disease. XVII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease, 2013, p.60 (abstract).
25. Lybol C, Sweep FC, Ottevanger PB, et al. Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1150.
26. van Cromvoirt SM, Thomas CM, Quinn MA, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease after complete hydatidiform mole by using a normal 24-hour urine hCG regression curve. *Gynecol Oncol* 2014; 133:542.
27. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:73.
28. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:3.
29. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 Suppl 1:175.
30. Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta* 2010; 31:653.
31. Kohorn EI. What we know about low-level hCG: definition, classification and management. *J Reprod Med* 2004; 49:433.
32. Ngu SF, Chan KK. Management of Chemoresistant and Quiescent Gestational Trophoblastic Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2014; 3:84.
33. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004; 49:423.
34. Agarwal R, Teoh S, Short D, et al. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 379:130.
35. Gestational Trophoblastic Disease, 3rd edition, Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA (Eds), International Society for the Study of Trophoblastic Disease, www.isstd.org 2009. p.1-502.