



# Fellibelgsvefjapunganir á Íslandi árin 1991-2010

Ásdís Braga Guðjónsdóttir

Lokaverkefni til BS-gráðu

Háskóli Íslands

Heilbrigðisvísindasvið



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**  
**HEILBRIGÐISVÍSINDASVIÐ**

# Fellibelgsvefjapunganir á Íslandi árin 1991-2010

**Ásdís Braga Guðjónsdóttir<sup>1</sup>**

Lokaverkefni til BS-gráðu í læknisfræði

Leiðbeinendur: Jens A. Guðmundsson<sup>1,2</sup>, Karl Ólafsson<sup>2</sup>,  
Kristrún R. Benediktsdóttir<sup>1,3</sup>, Reynir Tómas Geirsson<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands,

<sup>2</sup>Kvennadeild Landspítalans, <sup>3</sup>Rannsóknarsvið meinafræðideildar Landspítala

Júní 2013

Ritgerð þessi er lokaverkefni til BS-gráðu í læknisfræði og er óheimilt með öllu að afrita hana á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Ásdís Braga Guðjónsdóttir 2013

Reykjavík, Ísland 2013



## Efnisyfirlit

Ágrip.....	2
Listi yfir skammstafanir.....	3
1. Inngangur.....	4
1.1 Fellibelgsvefjaþunganir.....	4
1.1.1 Blöðruþungun.....	4
1.1.2 Ífarandi eða viðvarandi blöðruþungun.....	6
1.1.3 Fellibelgskrabbamein.....	6
1.2 Meinavefjafræði fellibelgsvefjaþungana.....	7
1.3 Fyrstu einkenni og greiningaraðferðir.....	8
1.3.1 Gildi ómskoðunar.....	8
1.3.2 Æxlisvísir: $\beta$ - human Chorionic Gonadotropin.....	9
1.3.3 Mikilvægi flæðimælgreinis.....	10
1.3.4 Myndgreiningar.....	10
1.4 Meðferð og eftirlit.....	11
1.4.1 Legtæming og legnám.....	11
1.4.2 Eftirlit.....	12
1.4.3 Frekari meðferðir – Metótrexat.....	12
1.5 Áhættuþættir fyrir blöðruþungun.....	13
1.5.1 Jaðrar frjósemissskeiðs.....	13
1.5.2 Saga um blöðruþunganir.....	13
1.5.3 Umhverfisþættir og mataræði.....	14
1.6 Faraldsfræði fellibelgsvefjaþungana.....	14
2. Markmið rannsókna.....	16
3. Efniviður og aðferðir.....	16
4. Niðurstöður.....	18
4.1 Nýgengi blöðruþungana.....	18
4.2 Aldursdreifing blöðruþungana.....	20
4.3 Skráning, eftirlit og meðferð blöðruþungana.....	23
4.4 Illkynja blöðruþunganir og fellibelgskrabbamein.....	26
5. Umræða og ályktanir.....	27
Þakkir.....	31
Heimildir.....	32

## Ágrip

### Fellibelgsvefjapunganir á Íslandi árin 1991 - 2010

#### Nýgengi og skráning.

Ásdís Braga Guðjónsdóttir<sup>1</sup>, Jens A. Guðmundsson<sup>1, 2</sup>, Karl Ólafsson<sup>2</sup>,  
Kristrún R. Benediktsdóttir<sup>1, 3</sup>, Reynir Tómas Geirsson<sup>1, 2</sup>.

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Kvenna- og barnasvið Landspítala, <sup>3</sup>Rannsóknarsvið Meinafræðideildar LSH.

**Inngangur:** Fellibelgsvefjapunganir (e. gestational trophoblastic diseases, GTD) eru tilkomnar vegna ofvaxtar fylgjuvefs í kjölfar óeðlilegrar eða eðlilegrar þungunar. Algengasta sjúkdómsmyndin innan GTD-flokksins er blöðruþungun (e. hydatidiform mole), sem skiptist í fullkomnar og ófullkomnar gerðir. Meðferðin felst í legþæmingu og eftirliti til að tryggja fullkomna lækningu með reglulegum mælingum á  $\beta$ -hCG hormóninu í blóði konunnar. Fellibelgskrabbamein (e. choriocarcinoma) getur komið í kjölfar blöðruþungunar. Nýgengi fellibelgssjúkdóma hefur ekki verið kannað á Íslandi.

**Efni og aðferðir:** Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra kvenna á Íslandi sem höfðu fengið viðeigandi greiningu á tímabilinu 1991 til 2010. Leitað var eftir ICD-greiningarnúmerum í gagnagrunni Landspítala. Skráðar voru upplýsingar um aldur við greiningu, vefjagreiningarsvar, fjölda þungana og fæðinga fyrir og eftir greiningu, meðgöngulengd, lengd eftirlits í vikum, hlutfall kvenna sem fengu lyfjameðferð með metótrexati og afdrif þeirra.

**Niðurstöður:** Alls fundust 165 tilfelli á rannsóknartímabilinu; 34 fullkomnar, 112 ófullkomnar og 19 óskilgreindar blöðruþunganir. Nýgengi var 1,54/1000 þunganir, 1,26/10000 konur á frjósemisskeiði á ári og 19,0/10000 fæðingar á ári. Meðalaldur við greiningu var 29 ára. Eftirlit var aðeins skráð hjá 101 konu. Upplýsingar um eftirlit vantaði í 38% tilvika.

Þrjár konur greindust með fellibelgskrabbamein og tvær þeirra létust. Nýgengið var 0,028/1000 þunganir og dánartíðnin er 0,019/1000 þunganir.

**Ályktanir:** Nýgengi blöðruþungana og fellibelgskrabbameins á Íslandi er líkt og í nágrannalöndum. Skráning meðferðar er ófullkomin og bendir til að eftirlit sé ómarkvisst. Í því felst óþörf áhætta. Þörf er á miðlægrri skráningu og eftirliti á Íslandi.

## **Listi yfir skammstafanir**

GTD - Gestational trophoblastic disease

HM - Hydatidiform mole

PSTT - Placental site trophoblastic tumor

GTN - Gestational trophoblastic neoplasm

PHM - Partial hydatidiform mole

CHM - Complete hydatidiform mole

hCG - Human Chorionic Gonadotropin

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

ICD - International Classification of Diseases

SNOMED - Systematized Nomenclature of Human Medicine

LSH - Landspítali háskólasjúkrahús

FSA - Fjórðungssjúkrahúsið á Akureyri

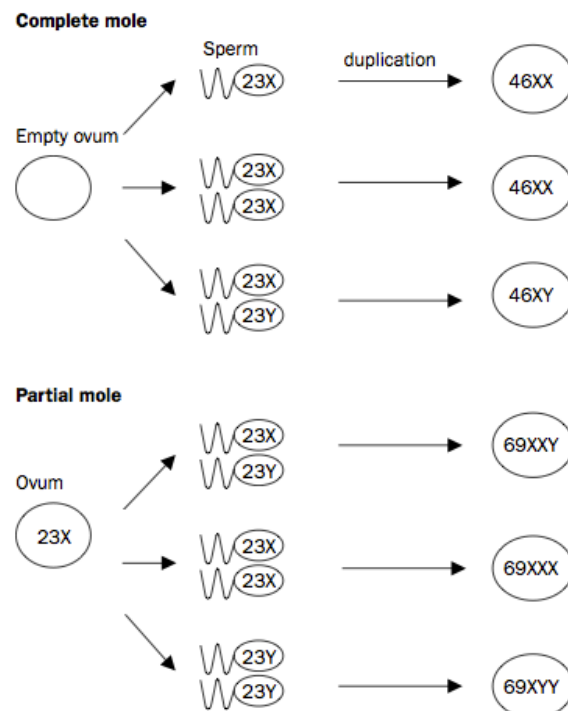
# 1. Inngangur

## 1.1 Fellibelgsvefjapunganir

Fellibelgsvefjapunganir (e. gestational trophoblastic diseases, GTD) er flokkur skyldra sjúkdóma sem eiga það sameiginlegt að vera tilkomnir vegna ofvaxtar fylgjuvefs í kjölfar óeðlilegrar eða eðlilegrar þungunar (2). Fellibelgsvefjapunganir eru áhugaverður og einstakur sjúkdómaflokkur. Meinið er í raun náttúruleg ósamgena ígræðsla (e. allograft), þar sem það er ekki upprunnið úr eigin vef sjúklingsins heldur úr þungunarvef (e. gestational tissue) þar sem erfðaeefni er, að hluta til eða öllu leyti, úr öðrum einstaklingi (3). Fjórir flokkar sjúkdóma falla undir GTD hugtakið: Blöðruþungun (e. *hydatidiform mole, HM*), ífarandi eða viðvarandi blöðruþungun (e. *invasive/persistent mole*), fellibelgskrabbamein (e. *choriocarcinoma*) og placentar site trophoblastic tumor (*PSTT*) (4). Þrír síðastnefndu flokkarnir eru illkynja að því leyti að þeir eru ífarandi og geta meinvarpast. Þeir eru því gjarnan flokkaðir sér í hóp, gestational trophoblastic neoplasia (GTN) (5).

### 1.1.1 Blöðruþungun

Heitið *hydatidiform mole* er fengið af gríska orðinu *hydatisia* sem þýðir vatnsdropi og vísar í vökvafylltu blöðrunar sem einkenna vefinn og latneska orðinu *mola* sem þýðir fölsk þungun (6). Heiti sjúkdómsins lýsir því vel útliti hans en vefnum er oft líkt við vínberjaklasa. Blöðruþungun er stærsti hópurinn innan GTD. Vefurinn er góðkynja og kemur til vegna afbrigðilegrar þungunar. Blöðruþunganir skiptast í fullkomna blöðruþungun (e. *complete hydatidiform mole, CHM*) og



Mynd 1. Litningafjöldi blöðruþungana (1).



ófullkomna (e. *partial hydatidiform mole, PHM*) (7). Flokkunin er byggð á almennu útliti og vefjafraðilegum og frumufraðilegum mun sjúkdómanna.

Fullkomin blöðruþungun verður til þegar tóm egg, þ.e.a.s. egg með óvirku eða fjarverandi erfðaeftni, er frjóvgað af tveimur sæðisfrumum (dispermy) eða einni sem tvöfaldar sig. Vefurinn er því í langflestum tilvikum tvílitna (46 XX (90%), 46 XY (10%)) og eingöngu upprunninn frá föðurlitningum. Í CHM er engan fósturvef að finna (8-10). Fullkomin blöðruþungun er fátíðari en ófullkomin blöðruþungun en hún vex hraðar og er líklegri til að þróast í illkynja vöxt. Um 15-28% fullkominna blöðruþungana þróast yfir í GTN (11).

Ófullkomin blöðruþungun kemur til vegna afbrigðilegrar frjóvgunar á einu eggi með tveimur sæðisfrumum. Vefurinn er yfirleitt þrílitna (69 XXX, XXY, XYY) með erfðaeftni frá föður og móður í hlutföllunum 2:1. Í ófullkomnum blöðruþungunum getur fósturvefur verið til staðar. Þegar fóstur finnst í PHM er það sjaldnast lífvænlegt vegna þrílitnunar en þau, sem ná fullri meðgöngulengd, eru með verulega vaxtarskerðingu (e. growth retardation) og fjölmarga fæðingargalla (12).

Fullkomnar og ófullkomnar blöðruþunganir eiga það sameiginlegt að fjölda litninga frá föður er ofaukið. Erfðaeftni frá föður stjórnar vexti fylgju í meira mæli en það sem kemur frá móður, en erfðaeftni frá móður hefur meiri áhrif á vöxt fósturs. Með þessu umframmagni föðurlitninga verður ofvöxtur á fylgjuvef og fósturvöxt skortir eða hann verður mun minni en ella (13).

Blöðruþungun getur myndast samhliða eðlilegri þungun. Þá er um að ræða tvíburþungun þar sem einungis önnur frjóvgunin hefur heppnast, en hin farið úrskaiðis. Þessi tilfelli eru afar sjaldséð. Talið er að þetta komi fyrir í 1 af hverjum 20-100.000 þungunum. Vísindamenn greinir á um það hvort rjúfa eigi þessar meðgöngur (14).

Blöðruþunganir geta þróast yfir í illkynja fellibelgsvefjamein ef ekkert er aðhafst. Því er mikilvægt að greina þunganirnar snemma og fjarlægja þær án tafar með virkri aðferð er leiðir til þess að þungunarvefurinn hverfi með öllu úr líkamanum.

### 1.1.2 Ífarandi eða viðvarandi blöðruþungun

Þáttur fellibelgsfrumna (e. trophoblasts) í eðlilegri þungun er að vaxa inn í spirálæðar legsins til að umbreyta æðakerfi legveggjarins fóstrinu í hag. Fellibelgsvefurinn er því „náttúrulega ífarandi”, bæði inn æðaveggi og gegnum grunnvef legslímu (e. stroma) (15). Efnaskiptin í fellibelgsvefnum eru hröð og hann er því mjög súrefnissækinn. Þegar blöðruþungunarvefurinn, sem er myndaður úr fellibelgsfrumum kímblöðrunnar vex ekki aðeins í legslímumni og legholinu, heldur einnig inn í legvöðvann með beinum hætti, eða meinvarpast með æðum, er talað um ífarandi blöðruþungun. Um 10-17% hefðbundinna blöðruþungana vaxa ífarandi og um 15% meinvarpast til lungna eða í leggöngin (16).

### 1.1.3 Fellibelgskrabbamein

Fellibelgskrabbamein er eitt af þeim æxlum sem meinvarpast hraðast og vegna súrefnissækninnar er algengast að finna meinvörp í lungum, heila og lifur (17). Krabbameinið hafði áður um 100% dánartíðni ef meinvörp voru til staðar og um 60% dánartíðni jafnvel þó legnám væri framkvæmt (5). Nú er þessi tegund krabbameins ein af fáum þar sem sjúklingar með útbreidd meinvörp geta læknað að fullu. Ástæðan er hversu móttækilegur vefurinn er fyrir lyfjameðferð (17). Fellibelgskrabbamein getur komið til eftir hvers kyns þungun og jafnvel án þungunar, til að mynda úr stofnfrumum kynfrumna. Um fjórðungur tilfella koma í kjölfar fósturláts eða utanlegsþykktar, annar fjórðungur eftir eðlilega meðgöngu og hátt í helmingur myndast í kjölfar blöðruþungana. Þó þróast aðeins 2-3% blöðruþungana í fellibelgskrabbamein (18). Fellibelgskrabbamein er einstakt meðal krabbameina að því leyti að meinvörp geta komið fram allt að einu ári eftir þungun (19). Örfá tilvik krabbameina koma til án þungunar af nokkru tagi. Þessi æxli eru upprunnin í kímfrumum eða stofnfrumum kynfrumna (e. germ cell tumor). Karlmenn geta því líka greinst með meinið (20).

Placental site trophoblastic tumors (PSTT) eru sjaldséð og ekkert tilfelli af þeirri tegund greindist á rannsóknartímabilinu í þessari rannsókn. Því verður ekki fjallað frekar um þennan flokk.

## 1.2 Meinavefjafræði fellibelgsvefjapungana

Fellibelgsvefjapunganir fela í sér ofvöxt fylgjuvefjar, nánar tiltekið fellibelgsfrumna (e. trophoblast). Fellibelgsfrumur eru sértækar þekjufrumur og eru sérstaklega mikilvægar á fyrstu stigum fósturvísisþroskunar (e. embryonic differentiation). Skipta má frumunum í þrennt; *cytotrophoblasts*, *syncytiotrophoblasts* og *intermediate trophoblasts*. Hver hópur hefur sínu hlutverki að gegna þegar kemur að fylgjuþroskun. GTD getur orðið við offjölgun allra þessara þriggja frumutegunda (17).

Fellibelgsfrumur vinna saman að því að mynda fylgjutotur (e. chorionic villi) og tengja þannig blóðrás fósturs við blóðrás móður gegnum samspil fellibelgsvefjarins í fylgjutotum og spirálæðum við blóðrás og blóðfrumur móðurinnar (21).

Sameiginlegt vefjafræðilegt einkenni allra blöðrupungana eru að fylgjutoturnar þróast afbrigðilega vegna afbrigðilegs erfðaeftnis. Innvöxtur æðakerfis frá fósturinu í fylgjutoturnar verður ekki þegar fóstur er ekki til staðar eða þróast ekki rétt. Vökvi úr umhverfi eða um ófullkomið æðakerfi berst líklega inn í fylgjutoturnar og stækkaðar og bjúgkenndar fylgjutotur myndast samfara ofvexti fellibelgsfrumna. Í fullkominni blöðrupungun verður úttútnun totnanna einsleitari og gefur vökvakenndu fylgjutotunum ásýnd sem minnir á vínberjaklasa. Ekki gildir það sama um ófullkomnar blöðrupunganir, þar sem erfðaeftnið er skyldara eðlilegri þungun (þrilitnun) og ekki er jafn mikið um vökvafylltar blöðrur, auk þess sem magn vefjarins er minna og er hann ekki eins ífarandi (17).

Fellibelgskrabbamein má þekkja á því að fylgjutotur er ekki að finna nema í sjaldgæfum tilfellum þar sem krabbameinið kemur til í fullgenginni meðgöngu. Þessi krabbamein eru mjög ífarandi, sækja inn að æðum, skemma þær og valda þá blæðingum í vef og oftast en ekki drepri í vefnum (17).

**Tafla 1.** Mismunur á meinavefjafræðilegu útliti fullkominna og ófullkominna blöðrupungana.

Meinafræðilegt útlit	Fullkomin blöðrupungun	Ófullkomin blöðrupungun
Litningafjöldi	46	69
Fósturvefur	Vantar	Til staðar
Fylgjutotur	Dreifður vöxtur	Staðbundinn vöxtur
Fellibelgsfrumu- ofvöxtur	Dreifður	Staðbundinn

### 1.3 Fyrstu einkenni og greiningaraðferðir

Miklar framfarir hafa orðið á greiningaraðferðum varðandi fellibelgsvefjaþungun síðustu áratugi. Nú greinast blöðruþunganir fyrir á meðgöngu vegna þess hve ómskoðun um leggöng er mikið notuð og hágæða þungunarpróf og sermímælingar á þungunarhormónnum eru tiltæk. Einkennin verða því ekki jafn alvarleg og áður fyrir sást, a. m. k. ekki í þróaðri ríkjum þar sem heilbrigðisþjónusta er góð (22, 23).

Ein af hverjum tíu konum með fullkomna blöðruþungun verður fyrst vör við blæðingu um leggöng, þ.e.a.s. sem fyrsta merki um óeðlilega meðgöngu (24). Það leiðir til skoðunar snemma og því fylgir notkun ómunar til myndgreiningar. Áður fyrir gátu sést einkenni eins og blóðleysi í kjölfar langvinnra blæðinga, stækkun legs umfram meðgöngulengd, meðgöngueitrun snemma á meðgöngu, öndunarerfiðleikar, ofvirkur skjaldkirtill og blöðrur á eggjastokkum sem afleiðing hormónamyndunar í fylgjuvefnum (fellibelgsvefnum), fyrst og fremst í tengslum við fullkomna blöðruþungun (2, 4, 24).

Ófullkomnar blöðruþunganir eru hægar vaxandi mein og umfangsminni. Einkenni og fylgikvillar þeirra eru þar af leiðandi minni háttar. Blæðing um leggöng er þó í 73% tilfella einnig með fyrstu vísbendingum um óeðlilega meðgöngu. Ófullkomnar blöðruþunganir hafa svipaða klínísku mynd og fósturlát. Mikilvægt er að greina þar á milli, sem gerist í klínísku starfi einkum með ómskoðun (22, 25).

Fyrstu einkenni kvenna með fellibelgskrabbamein eru breytileg og velta á því hve lengi krabbameinið hefur náð að vaxa og hvers eðlis það er. Liðið geta vikur, mánuðir eða jafnvel 10 til 15 ár frá síðustu þungun þar til kona fer að finna fyrir óþægindum. Flestar þessara kvenna glíma þá við afleiðingar meinvarpa, svo sem öndunarerfiðleika, verki og mæði, taugaeinkenni, eða kviðverki. Einkennin stafa þá af þrýstingi frá meinvörpum frekar en upprunalega meininu sjálfu (19).

#### 1.3.1 Gildi ómskoðunar

Tilkoma ómtækninnar og reglubundins ómskoðunareftirlits hjá þunguðum konum hefur auðveldað og fjölgað snemmgreiningu á blöðruþungunum og um leið stuðlað að því að meinin greinast fyrir á meðgöngu eins og áður segir (26). Á ómmynd af fullkominni blöðruþungun má sjá leg fyllt af holóttum vefjamassa með misstórum og mislögðuðum holrýmum, útlit sem er gjarnan kallað hríðarútlit (e. snow-storm). Í

ófullkominni blöðruþungun sést í ómskoðun stækkuð fylgja sem inniheldur smáblöðrur sem eru ómsnauðar og án blóðflæðis í meiri eða minni hluta fylgjunnar (e. multicystic avascular sonolucent spaces), sem stundum er líkt við svissneskan ost að útliti (27). Næmi ómskoðunar til greiningar tengist því hversu augljós afbrigðilegi vefurinn er. Hægt er að greina fullkomna blöðruþungun með ómskoðun í fjórum af hverjum fimm tilfellum. Aftur á móti eru ómskoðanir óáreiðanlegri myndgreining fyrir ófullkomnar blöðruþunganir þar sem allt að 70% tilfella eru ógreinanleg við ómun (2).

### 1.3.2 Æxlisvísir: $\beta$ - human Chorionic Gonadotropin

Öll fellibelgsvefjamein framleiða hormónið hCG (human chorionic gonadotropin). Það eru *syncytiotrophoblasts* sem mynda hormónið. Offjölgun þessara frumna gefur af sér hækkað og óeðlilegt gildi hCG, sem mæla má í sermi. Sýnt hefur verið fram á að fylgni er á milli hækkunar hCG gildis og alvarleikastigs sjúkdómsins, þ. e. a. s. magns óeðlilega vefjarins (5). Hormónið er samsett úr tveimur undireiningum, alfa og beta. Alfa undireiningin er sameiginleg öðrum glýkópróteinum í sama flokki hormóna, t. d. TSH og LH hormónunum. Þetta skýrir áður nefnda fylgikvilla fellibelgsvefjaþungana, s. s. ofvirkni skjaldkirtils og myndun theca lutein blaðra í eggjastokkum. Beta einingin gefur hins vegar þungunarhormóninu sérstöðu sína og er beta-hCG einingin yfirleitt mæld (28). Auðvelt er að mæla hCG í blóði. Fullkomnar blöðruþunganir eru yfirleitt með hærri hCG-gildi en ófullkomnar. Um helmingur CHM tilfella mælast með hCG gildi yfir 100.000 mIU/ml (29). Ófullkomnar blöðruþunganir tengjast sjaldan svo háum mælingum (22, 25).

Ef einkennandi mynd blöðruþungunar sést við ómskoðun og beta-hCG hormónamælingar eru hækkaðar umfram eðlileg gildi má staðfesta að um blöðruþungun sé að ræða, jafnvel áður en vefjasvar hefur borist (27). Þó að ómskoðunin veki grun um blöðruþungun er nauðsynlegt að fá vefjafræðilega staðfestingu (2).

### 1.3.3 Mikilvægi flæðimæligreinis (e. flow cytometry)

Oft getur reynst erfitt að greina á milli tegunda blöðruþungana við smásjárskoðun, sérstaklega ef vefjasýnin eru illa farin eftir aðgerð við að fjarlægja vefinn. Algengt er að nota þá flæðimælingu (e. flow cytometry) og meta með því þannig litningafjölda með óbeinum hætti (e. ploidy analysis) í vefjasýninu. Með þessu má aðgreina tvílitna fullkomnar blöðruþunganir og þrílitna ófullkomnar. Flæðigreiningin byggir á leysigreiningu, en með henni er ekki unnt að aðgreina fullkomna blöðruþungun og venjulegt tvílitna fósturlát eða þá ófullkomna blöðruþungun og þrílitna þungun. Til frekari mismunagreiningar á eðlilegu fósturláti og fullkominni blöðruþungun má nota ónæmislitun (e. immunostaining). Hægt er að lita fyrir próteini P57kip2 sem er tjáð af æxlisbæligeni á móðurlitningi. Litunin ætti að koma fram í vef fellibelgsfrumna í fylgju í öllum venjulegum þungunum, en litast ekki í CHM þar sem vefurinn er eingöngu frá föður (30).

### 1.3.4 Myndgreiningar

Ef grunur leikur á að sjúklingur sé langt leiddur af fellibelgsvefjapungun og möguleiki er á meinvarpamyndunum er mikilvægt að senda sjúkling í viðbótarmyndgreiningu, og þá fyrst röntgenmynd af brjóstakassa og einnig getur þurft tölvusneiðmynd og/eða segulómun af heila, lifur eða lungum (28).

### 1.3.5 FIGO stigun

FIGO eða International Federation of Gynecology and Obstetrics eru alþjóðleg samtök fagfélaga fæðinga- og kvensjúkdómalækna. Nefnd á vegum samtakanna samþykkti árið 2002 staðlaða stigun á GTN í kjölfar blöðruþungana. Stigunarkerfi FIGO á illkynja fellibelgsvefjapungunum er grundvallaratriði til að tryggja rétta meðferð og bestu útkomu fyrir sjúklinga með GTN. Tafla 2 sýnir stigunina.

**Tafla 2.** FIGO-stigun illkynja fellibelgsvefjapungana (GTN) (31).

Stig	Lýsing
I	Vefur innan leghols
II	Ífarandi vefur utan legs en afmarkaður við kynfæri
III	Meinvörp til lungna með eða án íferðar í kynfæri
IV	Frekari meinvörp

## 1.4 Meðferð og eftirlit

### 1.4.1 Legtæming og legnám

Þegar líkamlegt ástand sjúklings hefur verið metið verður að fjarlægja blöðruvefnum úr legholinu. Legtæming er gerð með sogtæmingu (e. suction curettage). Þetta er ákjósanlegasta aðgerðin fyrir konur hvort sem þær stefna á frekari barneignir eða ekki (24). Við sogtæmingu myndast neikvæður þrýstingur sem er nýttur til að tryggja að eins mikill vefur sé fjarlægður og kostur er á, sem annars gæti setið eftir í legslímhúðinni við venjulegt útskaf með málmsköfu. Með þessari aðferð er talið að líkur á að blöðruvefur komist inn í blóðrás sjúklings sé einnig mun minni. Viss áhætta fylgir þó aðgerðinni, s. s. miklar blæðingar ef um langt gengna og stóra blöðruþungun er að ræða (32). Mikilvægt er að allar blóðrannsóknir liggi fyrir áður en útsog er framkvæmt. Konur sem eru í Rhesus neikvæðum blóðflokki ættu að fá Rh immune-glóbúlín fyrir aðgerð þar sem Rh D yfirborðssameindin er tjáð á fellibelgsvefnum (7, 33). Legtæming er næg meðferð fyrir meirihluta kvenna (34). Önnur einkenni sem gætu hafa fylgt í kjölfar blöðruþungunarinnar, hverfa að öllu jöfnu við fjarlægingu vefjarins.

Legnám er hugsanlegur kostur fyrir konur sem eru komnar á seinni hluta frjósemissskeiðs og stefna ekki á frekari barneignir eða konur sem glíma við miklar blæðingar eftir legtæmingu (35, 36). Þetta er þó sjaldgæft úrræði í reynd og sjaldnast fyrsta meðferðarval. Unnt á að vera að lágmarka þau tilvik þar sem asablæðing leiðir

til legnáms. Þrátt fyrir legnám þarf að engu að síður fylgjast vel með hCG gildum því legnámið kemur einungis í veg fyrir staðbundna íferð en ekki meinvarpamyndanir (24).

#### 1.4.2 Eftirlit

Eftir aðgerð verða konur að vera í reglubundnu eftirliti. Endurteknar hCG mælingar eru gerðar þar til þær hafa náð eðlilegu gildi í nokkurn tíma, þ. e. a. s. undir 3 mIU/ml í sermi. Samkvæmt verklagsreglum Landspítalans skal mæla s-hCG í blóði einu sinni í viku eftir legtæmingu, þar til eðlilegu gildi er náð. Þá skal mæla gildið mánaðarlega í 6 mánuði. Ef eðlilegum gildum er ekki náð 8 vikum eftir legtæmingu skulu mælingar fara fram mánaðarlega í heilt ár og svo þriðja hvern mánuð í allt að tveimur árum (37). Beta-hCG nær eðlilegu gildi um 9 til 11 vikum eftir legtæmingu að meðaltali (29, 38). Ný þungun á eftirlitstímabili raskar hCG gildum og þar með eftirliti. Konum er því sterklega ráðlagt að notast við örugga getnaðarvörn á meðan eftirlitstíma stendur. Lengi hefur verið ágreiningur um hvort mæla ætti með samsettum getnaðarvarnarpillum á eftirlitstímanum vegna fræðilega aukinnar hættu á GTN við slíka lyfjagjöf. Í rannsókn sem gerð var 2006 (39) var hins vegar sýnt fram á að engin tengsl væru þar á milli. Ekki er mælt með leglægri getnaðarvörn, s.s. lykkju, vegna hættu á því að við eða eftir innsetningu gæti hún farið gegnum mjúkan legvegg með æxlisvef (7). Þegar eftirliti er lokið mega konur gjarnan verða þungaðar, en mælt er með snemmómskoðun til að staðfesta að um eðlilega þungun sé að ræða. Einnig skal mæla s-hCG sex vikum eftir fæðingu (37).

#### 1.4.3 Frekari meðferðir – Metótrexat

Legtæming er skilvirk lækning á blöðruþungunum en nægir þó ekki í öllum tilvikum fellibelgsvefjaþungana. Ýmsar ábendingar eru um viðbætta lyfjameðferð, t. a. m. hCG gildi sem hækka eða standa í stað þrátt fyrir legtæmingu, tilvist meinvarpa, vefjafræðileg staðfesting á fellibelgskrabbameini, hCG yfir 20.000 mIU/ml fjórum vikum eftir tæmingu eða miklar vaginal blæðingar (28).

Metótrexat er einna mest notað sem meðferð við viðvarandi, ífarandi eða



meinvarpandi fellibelgsvefjameinum. Lyfið hefur verið notað með góðum árangri svo áratugum skiptir. Metótrexat er fólínsýruhindri og truflar þannig efnaskiptaferla DNA myndunar. Með lyfinu er komið í veg fyrir hraðan vöxt blöðruvefjarins (40).

## 1.5 Áhættuþættir fyrir blöðruþungun

Þekktustu áhættuþættir fyrir blöðruþungunum eru aldur móður og fyrri saga um blöðruþunganir sem tengjast erfðafræðilegri áhættu. Margir aðrir þættir hafa verið rannsakaðir en þeir virðast ekki hafa jafn mikið vægi.

### 1.5.1. Jaðrar frjósemisheiðs

Aldur móður er sterkur áhættuþáttur fyrir GTD. Sebire et al. sýndu þessi marktæku tengsl milli nýgengis blöðruþungana og aldurs móður í rannsókn (41) árið 2002. Konur sem eru við annan hvorn enda frjósemisheiðsins, þ. e. a. s. um 15 ára og yfir fertugu, eru í meiri hættu á að fá blöðruþungun, einkum fullkomnar blöðruþunganir. Í sumum rannsóknum hafa tengsl ófullkominna blöðruþungana við aldur móður jafnvel verið talin útilokuð (42).

Konur á unglingsaldri eru í 1,5 - 2 meiri hættu á að fá blöðruþungun (43). Hættan á fullkominni blöðruþungun er tvöföld fyrir konur eldri en 35 ára og allt að 7,5-föld fyrir konur komnar yfir fertugt (42). Öldrunaráhrif móður á egg gæti verið ástæðan fyrir aukinni áhættu með hækkandi aldri en útskýrir þó ekki hættu á blöðruþungunum meðal ungra kvenna (44).

### 1.5.2 Saga um blöðruþunganir

Fyrri saga um blöðruþungun eykur áhættu á annarri. Líkur á endurkomu blöðruþungunar er um 1-2%. Eftir tvær blöðruþungunarmeðgöngur eru líkurnar á þeirri þriðju allt að 15-20% (45, 46). Líkurnar tengjast ekki maka kvennanna, þ. e. a. s. líkurnar minnka ekki við að skipta um maka (47). Saga um blöðruþungun eykur ekki líkur á fósturvanþroska eða fósturláti. Konur mega yfirleitt búast við eðlilegri meðgöngu um leið og eftirliti er lokið (45). Í rannsókn frá 1995 (48) sýndu Berkowitz

et al. fram á að konur með sögu um óreglulegar blæðingar og mörg fósturlát væru í áhættuhópi fyrir að fá ófullkomnar blöðruþunganir.

### 1.5.3 Umhverfispættir og mataræði

Hátt nýgengi blöðruþungana meðal sumra þjóða hefur verið tengt við næringu en jafnframt félagslega og efnahagslega og þætti. Rannsóknir á Ítalíu og í Bandaríkjunum benda til að lág inntaka af karótíni og dýrafitu geti tengst auknu nýgengi á fullkomnum blöðruþungunum (49). Áhættuþættir tengdir mataræði virðast einungis ýta undir að fullkomnar blöðruþunganir myndist frekar. Hætta á ófullkominni blöðruþungun hefur frekar með æxlunarsögu að gera heldur en fæðuinntöku (48). Margir aðrir þættir virðast sýna einhvers konar samband við blöðruþunganir, t. a. m. langvarandi notkun getnaðarvarnarpillu, blóðflokkar A og AB og fleira (42, 50, 51).

## 1.6 Faraldsfræði fellibelgsvefjapungana

Mikill breytileiki er á tölum um nýgengi GTD milli heimshluta og einstakra landa (1, 52). Vestræn þjóðfélög virðast hafa lægri tíðni þessara sjúkdóma heldur en lönd í Austur- og Suðaustur-Asíu (53). Nýgengin er þó ekki að öllu tengd heimsálfu, t. a. m. sýna nágrannalöndin Brasilía og Paragvæ mjög ólíkar tölur, sjá Töflu 3. Í Brasilíu má búast við að blöðruþunganir komi fyrir í 465 af hverjum 100.000 þungunum. Aftur á móti er Paragvæ á meðal landa með lægstu nýgengina. Þar reyndist nýgengin vera aðeins 23/100.000 þunganir. Í Evrópu og Norður-Ameríku er nýgengi nokkur svipað milli landa. Hæsta nýgengið er að finna í Indónesíu en það eru 1299 skráð tilvik á hverjar 100.000 þunganir.

**Tafla 3.** Nýgengi blöðruþungana á heimsvísu.

Landsvæði	Nýgengi (n/100.000 þunganir)	Nýgengi (n/100.000 fæðingar)	Heimild
<b>Evrópa</b>			
<b>Danmörk</b>	110	-	(54)
<b>Svíþjóð</b>	-	120	(55)
<b>Finnland</b>	-	98	(56)
<b>Ítalía</b>	104	-	(57)
<b>N-Ameríka</b>			
<b>Kanada</b>	83	-	(58)
<b>Bandaríkin</b>	-	389	(59)
<b>S-Ameríka</b>			
<b>Brasilía</b>	465	-	(60)
<b>Paragvæ</b>	23	-	(61)
<b>Asía</b>			
<b>Kína</b>	81	-	(62)
<b>Indónesía</b>	1299	1754	(63)
<b>Japan</b>	-	165*	(64)
<b>Pakistan</b>	389	212	(65)

\*Lifandi fæddir

Tölur um nýgengi blöðruþungana veita góða innsýn inn í nýgengi fellibelgskrabbameina þar sem þau eru í helmingi tilfella komin til eftir greiningu á blöðruþungun. Dreifing á heimssvæði er einnig svipuð, þ. e. a. s. Evrópa, Norður-Ameríka, Ástralía og hlutar Suður-Ameríku hafa tiltölulega lágar tölur. Kína, Indland og Indónesía voru með hæstu tölur yfir nýgengi fellibelgskrabbameina, 202, 110 og 153 á hverjar 100.000 þunganir. Japan virðist svipa til vestrænna þjóða en þar má búast við sjö tilvikum á hverjar 100.000 þunganir (59).

## 2. Markmið rannsókna

Meginmarkmið þessarar rannsókna var að kanna nýgengi blöðruþungana og fellibelgskrabbameina á Íslandi. Nýgengi sjúkdómsins hefur aldrei verið kannað á Íslandi.

Undirmarkmið voru að skoða skráningu þessarar sjúkdómstegundar, lengd eftirlits í vikum, aldur við greiningu, fjölda þungana og fæðinga fyrir og eftir greiningu og meðgöngulengd.

## 3. Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra kvenna sem höfðu fengið greininguna blöðruþungun og fellibelgskrabbamein á Íslandi á árunum 1991 til 2010. Leitað var eftir greiningarnúmerum skv. ICD 10 og 9 flokkunarkerfunum: O001.0, O001.1, O001.9, D39.2 og 630 í gagnagrunnum heilbrigðisstofnana. Einnig voru allar meinavefjafræðigreiningar á blöðruþungun og fellibelgskrabbameini frá meinafræðideild Rannsóknasviðs LSH og frá FSA fengnar. Þar var notast við SNOMED skráningarkerfi við leit að tilfellum, eftir greiningarnúmerunum M91000 og M91003. Bækur með handskrifuðum upplýsingum um vefjasýni, sem send voru til flæðimælingar, voru skoðaðar og tilfelli fundin þar. Samkeyrsla á öllum gögnum var gerð til að finna heildarfjölda tilvika á tímabilinu. Að lokum fengust gögn um fjölda tilfella fellibelgskrabbameina frá Krabbameinsskrá Íslands. Upplýsingar fyrir gagnavinnslu fengust úr Sögukerfum og sjúkraskrá eftirfarandi stofnana: Landspítala háskólasjúkrahúss, Fjórðungssjúkrahúsunum á Akureyri og Ísafirði, Heilbrigðisstofnun Vesturlands, Vestmannaeyja, Austurlands, Suðurnesja og Suðurlands, að tilskildum leyfum Persónuverndar (Nr. 2012111328HGK/--), Vísindasiðanefndar (Nr. VSNb2012110012/03.07), Krabbameinsskrár og viðkomandi umsjónarmanna sjúkraskráa allra heilbrigðisstofnananna.

Gögnin voru flokkuð eftir greiningardagsetningu og einstaklingunum gefin samsvarandi raðnúmer og voru því upplýsingarnar ópersónugreinanlegar við úrvinnslu. Úr sjúkraskrá kvennanna voru fengnar upplýsingar um aldur við greiningu, fjölda þungana, fjölda fæðinga, fjölda fæðinga eftir greiningu, meðgöngulengd við greiningu, lengd eftirlits í vikum, þ.e.a.s. mælingu beta-hCG. Þá

var athugað hlutfall kvenna sem fengu lyfjameðferð með metótrexati og afdrif þeirra, vefjagreiningarsvör og skráðar upplýsingar um flæðigreiningu (litningamagn).

Nýgengi sjúkdómsins var reiknað sem hlutfall af öllum skráðum þungunum á almanaksári (n/1000 þunganir), þar sem skráðar þunganir eru allar skráðar fæðingar, fóstureyðingar og utanlegspykktir. Nýgengi var einnig reiknað sem hlutfall af fæðingum (n/10000 fæðingar). Þá var nýgengið reiknað miðað við fjölda kvenna á frjósemissskeiðinu 15-44 ára (n/10000). Jafnframt var nýgengi reiknað miðað við fjölda fæðinga á Íslandi í hverjum fimm ára aldurshópi (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44) byggt á upplýsingum frá Hagstofu Íslands. Upplýsingar um fjölda fæðinga og fóstureyðinga fengust á vef Landlæknisembættisins ([www.landlaeknir.is](http://www.landlaeknir.is)) og upplýsingar um fjölda utanlegspykktar fengust frá rannsókn Áslaugar Baldvinsdóttur (66) og rannsókn Ágústs N. Jónssonar (67). Tímabilinu 1991–2010 var skipti í tvö innri tímabil 1991–2000 og 2001–2010 og nýgengnið reiknað með tilliti til greiningarárs.

Einstök tilfelli fellibelgskrabbameina voru skoðuð og skráð var nýgengi krabbameinsins (n/1000 þunganir), aldur einstaklinga, birtingarmynd, afdrif sjúklinga og dánartíðni (n/1000 þunganir).

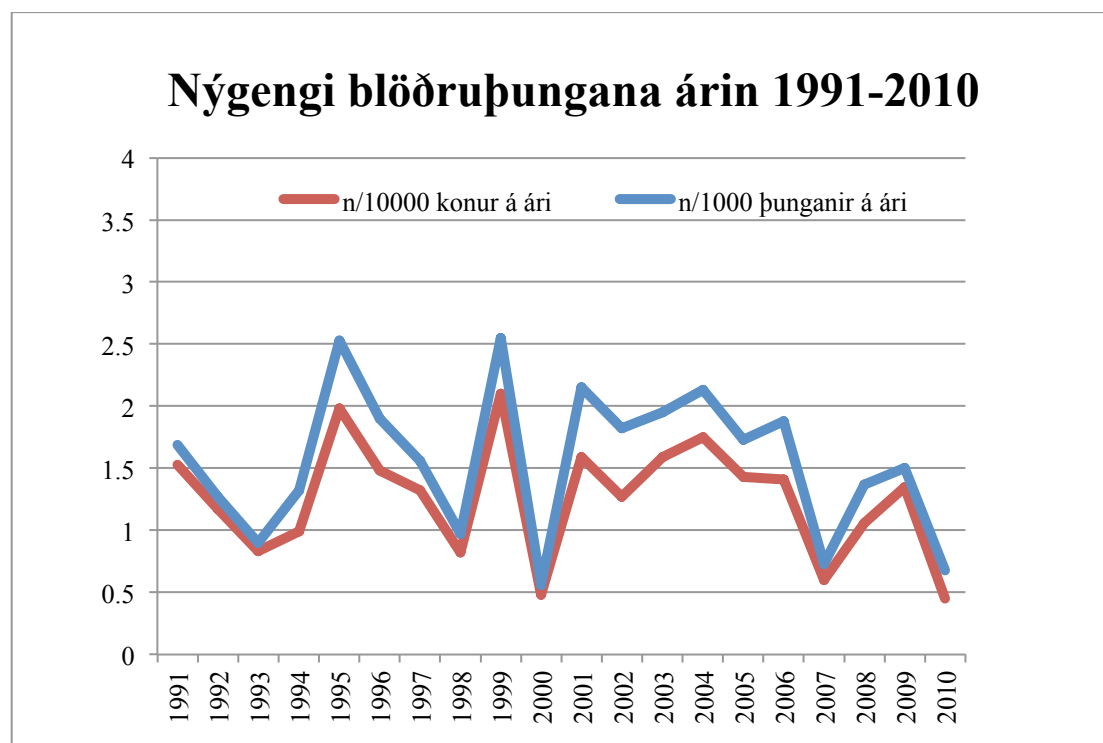
Úrvinnsla gagna var unnin í Microsoft Excel™, þar var gert kí-kvaðrat próf og lýsandi tölfræði unnin.

## 4. Niðurstöður

### 4.1 Nýgengi blöðruþungana

Á rannsóknartímabilinu fundust 195 tilfelli með greiningarnúmer fyrir blöðruþunganir, þar af reyndust 31 tilfelli vera með ranga greiningu. Lokaúrtak var því 165 blöðruþunganir hjá 159 konum á 20 ára tímabili. Þrjár konur fengu blöðruþungun í tvígang og ein kona greindist með fjórar blöðruþunganir á fimm ára tímabili. Á fyrra tímabilinu, þ. e. a. s. 1991 til 2000 greindust 80 blöðruþunganir og á því seinna, 2001 til 2010, greindust 85 tilfelli. Nýgengi blöðruþungana á Íslandi á árunum 1991 til 2010 má sjá á Mynd 5. Tafla eitt sýnir tölur um heildarfjölda blöðruþungana á ári hverju, fjölda þungana, fjölda blöðruþungana á ári hjá konum á frjósemissskeiði, fjölda kvenna á frjósemissskeiði á ári hverju og nýgengi blöðruþungana.

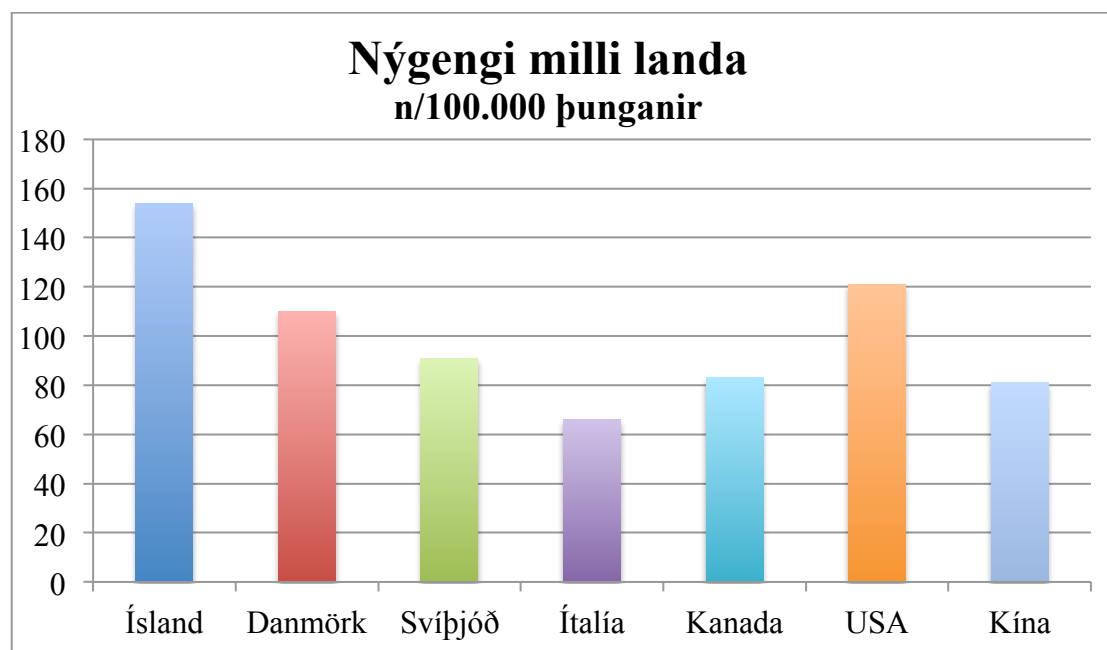
**Mynd 2.** Breytingar á nýgengi blöðruþungana á rannsóknartímabilinu 1991-2010 miðað við fjölda skráðra þungana (n/1000) og fjölda kvenna á frjósemissskeiðinu 15-44 ára (n/10000).



**Tafla 5.** Fjöldi blöðrupungana, fjöldi þungana, fjöldi kvenna á frjósemissskeiði 15-44 ára, fjöldi fæðinga og nýgengi blöðrupungana á rannsóknartímabili.

Ár/ Tímabil	Fjöldi blöðru- þungana	Fjöldi þung.	Fjöldi fæðinga	Fjöldi blöðrup. 15-44 ára	Fjöldi kvenna 15-44 ára	Nýgengi n/1000 þunganir	Nýgengi n/10000 fæðingar	Nýgengi n/10000 konur á ári
1991	9	5333	4496	9	58887	1,69	20,0	1,53
1992	7	5517	4578	7	59953	1,27	15,3	1,17
1993	5	5566	4578	5	60154	0,90	10,9	0,83
1994	7	5296	4391	6	60352	1,32	15,9	0,99
1995	13	5296	4227	12	60622	2,53	30,8	1,98
1996	10	5266	4292	9	60720	1,90	23,3	1,48
1997	8	5131	4091	8	60830	1,56	19,6	1,32
1998	5	5143	4143	5	61222	0,97	12,1	0,82
1999	13	5104	4054	13	61761	2,55	32,1	2,10
2000	3	5351	4269	3	62277	0,56	7,03	0,48
2001	11	5118	4043	10	62891	2,15	27,2	1,59
2002	9	4955	3977	8	63037	1,82	22,6	1,27
2003	10	5120	4080	10	62835	1,95	24,5	1,59
2004	11	5154	4187	11	62734	2,13	26,3	1,75
2005	9	5195	4241	9	62773	1,73	21,2	1,43
2006	10	5313	4344	9	62708	1,88	23,0	1,41
2007	4	5477	4498	4	64723	0,73	8,89	0,60
2008	8	5830	4783	7	66444	1,37	16,7	1,04
2009	9	5999	4939	9	67572	1,50	18,2	1,35
2010	4	5896	4834	3	66759	0,68	8,27	0,45
1991-2000	80	52838	43119	75	606778	1,51	18,6	1,27
2001-2010	85	54057	43926	82	643476	1,57	19,4	1,24
1991-2010	165	106895	87045	157	1250245	1,54	19,0	1,26

Nýgengi blöðrupungana fyrir allt rannsóknartímabilið var 1,54/1000 þunganir, 1,26/10000 konur á frjósemissskeiðinu 15 - 44 ára og 18,96/10.000 fæðingar á ári.



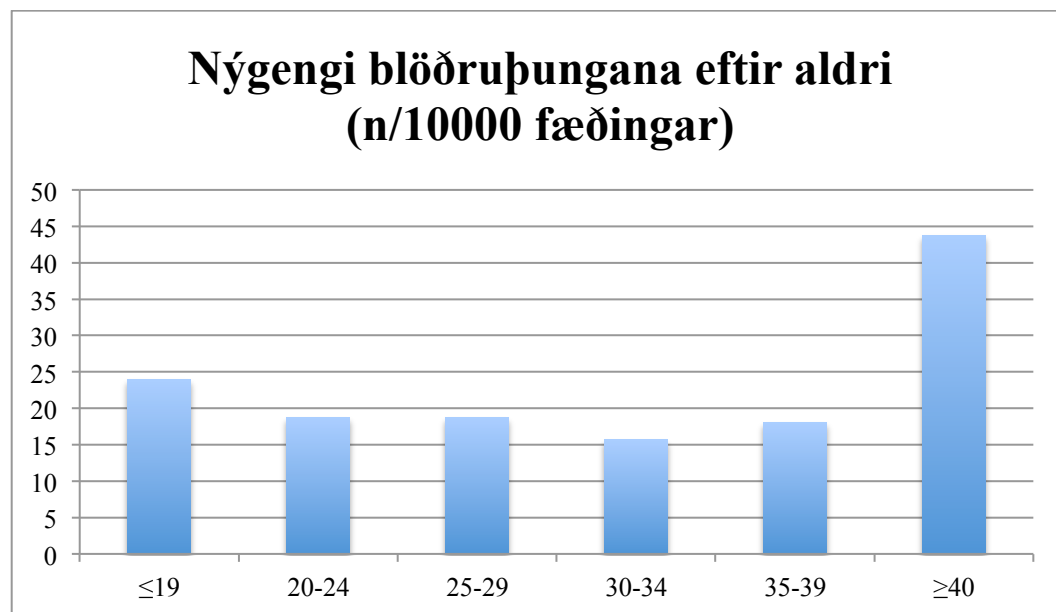
## 4.2 Aldursdreifing blöðrupungana

Meðalaldur við greiningu var 28,9 ár, elsta konan var greind 53 ára og tvær yngstu 14 ára. Samtals voru átta konur fyrir utan skilgreint frjósemissteið kvenna, sex konur yfir 44 ára aldur og tvær undir 15 ára við greiningu.

**Tafla 6.** Fjöldi blöðrupungana fyrir hvern aldurshóp og nýgengi á hverjar 10.000 fæðingar.

Aldur (ár)	Fjöldi blöðrupungana	Fjöldi fæðinga	Nýgengi (n/10000 fæðingar)
≤ 19	10	4183	23,9
20 - 24	34	18184	18,7
25 - 29	53	28311	18,7
30 - 34	37	23629	15,7
35 - 39	21	11688	18,0
≥ 40	10	2287	43,7





**Mynd 3.** Aldursdreifð nýgengi blöðrupungana á rannsóknartímabili.

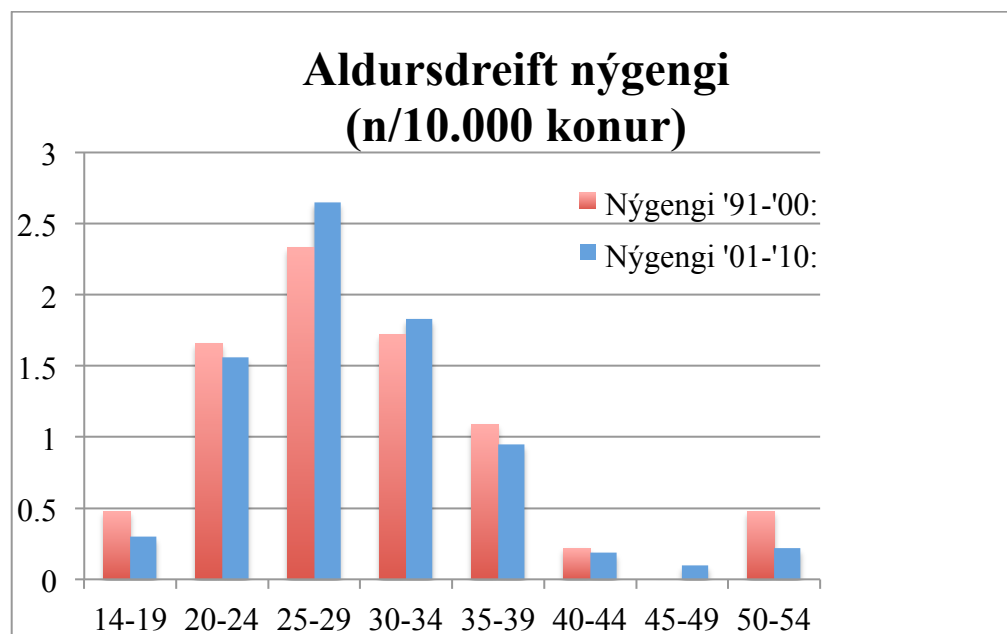
Samkvæmt kí-kvaðrat prófi, sem gert var á síðustu tveimur aldurshópunum, var  $p = 0,016$  og því marktækt hærri nýgengi hjá fertugum konum og eldri ef miðað er við  $p < 0,05$ . Í Töflu 6 er nýgengi blöðrupungana reiknað á fjölda kvenna á ári frá 14 ára aldri til 53 ára.

**Tafla 7.** Aldursdreift nýgengi blöðrupungana reiknað á hverjar 10.000 konur á ári.

Aldur (ár)	Fjöldi blöðrup. 1991 - 2000	Fjöldi blöðrup. 2001 - 2010	Fjöldi kvenna 1991 - 2000	Fjöldi kvenna 2001 - 2010	Nýgengi 1991-2000 (n/10000 konur)	Nýgengi 2001-2010 (n/10000 konur)
14-19	5	5	124927	130182	0,4	0,38
20-24	17	17	102287	109117	1,66	1,56
25-29	24	29	102999	109587	2,33	2,65
30-34	18	19	104793	103746	1,72	1,83
35-39	11	10	101078	104941	1,09	0,95
40-44	2	2	91250	107789	0,22	0,19
45-49	0	1	78042	102516	0	0,10
50-54	3	2	62860	91602	0,48	0,22

Hæsta nýgengi blöðruþungana er hjá konum í aldurshópnum 25 ára til 29 ára.

Nýgengi fer lækkandi eftir 29 ára aldur en hækkar svo aftur í síðasta aldurshópi.



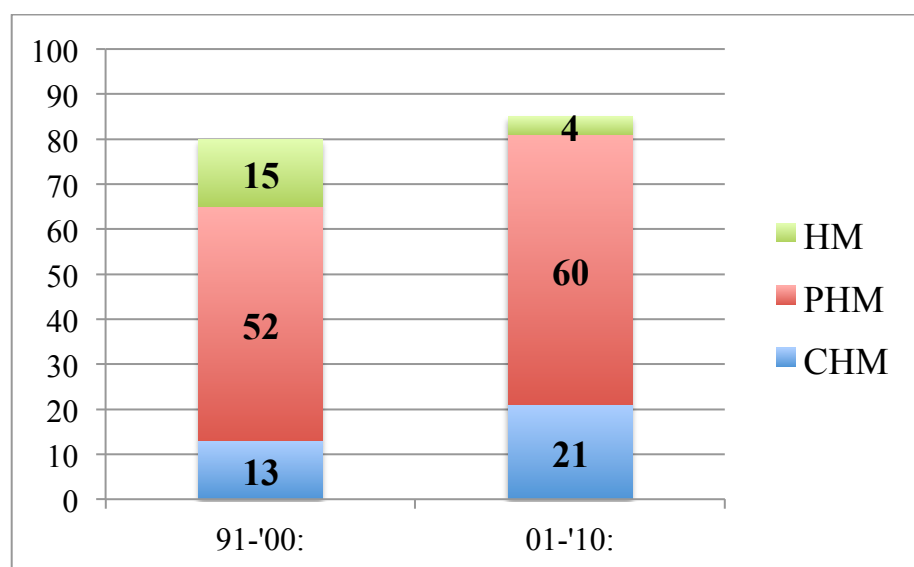
**Mynd 4.** Nýgengi reiknað á hverjar 10.000 konur á ári á aldrinum 14 ára til 53 ára. Skipt í tvö tímabil, 1991-2000 og 2001-2010.

Konur voru að jafnaði gengnar rúmlega 11 vikur við greiningu. Stysta meðgangan við greiningu var 5 vikur og lengsta var 19,5 vikur. Tuttugu og fjögur tilvik voru með óskráða meðgöngulengd, og 44 konur voru frumbyrjur, þ. e. a. s. blöðruþungun kom fyrir í fyrstu þungun. Meðaltal fjölda fyrri þungana og fæðinga voru um 2,65 og 0,96 hvort um sig. Í 14 tilvikum var fyrri saga um þunganir ekki skráð við komu konunnar og í 11 tilvikum voru fæðingar fyrir greiningu ekki skráðar. Konur eignuðust að meðaltali 1,47 börn eftir blöðruþungunargreiningu, en í sjúkrasögu 30 kvenna voru fæðingar eftir greiningu ekki skráðar

Blöðruþungunum fjölgaði um fimm tilfelli milli áratuga, frá 80 tilfellum upp í 85. Tegundir blöðruþungana voru einnig breytilegar. Í Töflu 7 má sjá fjölda fullkominna, ófullkominna og óskilgreindra blöðruþungana á tveimur innri tímabilum, 1991 til 2000 og 2001 til 2010.

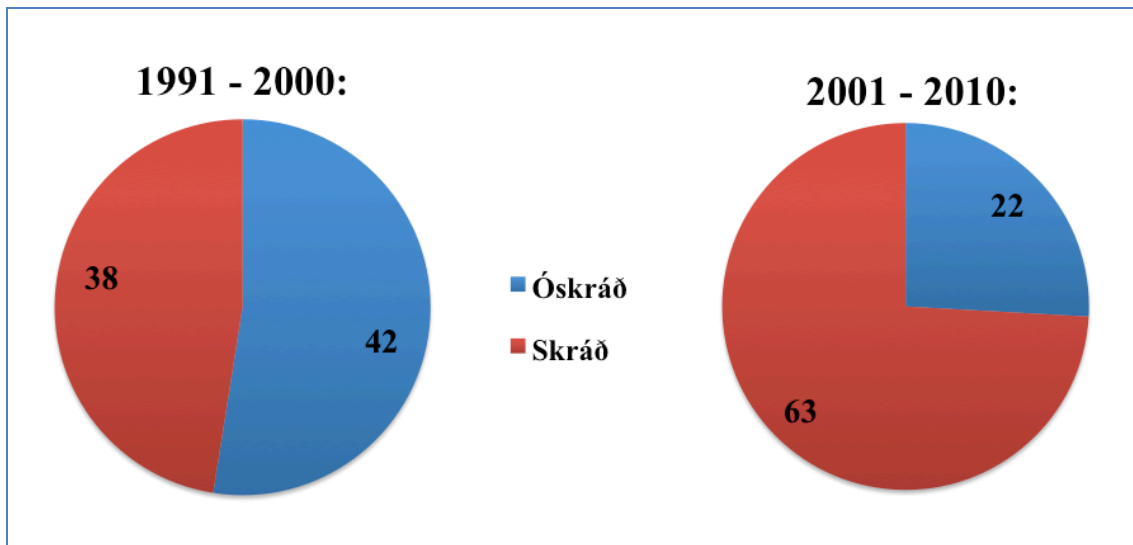
**Tafla 8.** Fjöldi blöðrupungana og tegundir á tímabilunum 1991-2000 og 2001-2010.

Tímabil	Fullkomnar blöðrupunganir	Ófullkomnar blöðrupunganir	Óskilgreindar blöðrupunganir	Heildarfjöldi
1991-2000	13	52	15	80
2001-2010	21	60	4	85
1991-2010	34	112	18	165

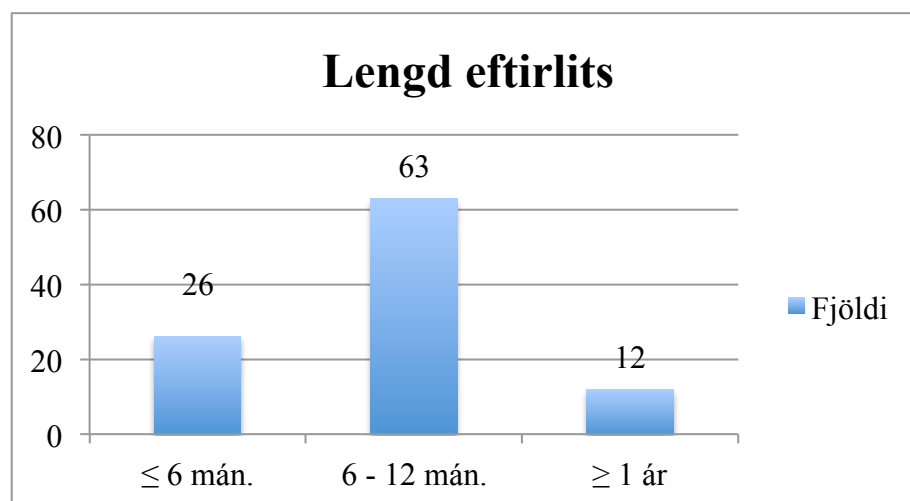
**Mynd 5.** Gerðir blöðrupungana á tveimur tímabilum. *HM: Hydatidiform mole, CHM: Complete hydatidiform mole, PHM: Partial hydatidiform mole.*

### 4.3 Skráning, eftirlit og meðferð blöðrupungana

Ekki fengust upplýsingar um eftirlit í um helmingi tilvika. Af 165 tilfellum voru 84 tilfelli þar sem erfitt var að meta eftirlit vegna ófullnægjandi eða enngar skráningar. Á fyrra tímabili voru 44 tilfelli óskráð en á því seinna 22 tilfelli. Á Mynd 6 má sjá skífurit tímabilanna tveggja sem sýna hlutfall þeirra blöðrupuniðurstaðna sem voru skráðar, miðað við óskráðar.

**Mynd 6.** Skráning eftirlits á rannsóknartímabili.

Ástæður fyrir óskráðu eftirliti voru ýmsar, t. a. m. kona varð þunguð eða fluttist úr landi á eftirlitstíma, kona hætti að mæta, eftirfylgd var utan Landspítalans og upplýsingar óaðgengilegar, eftirlit haft með sjúklingi en niðurstöður blóðmælingar ekki skráðar eða kona hreinlega ekki í eftirliti. Í 101 tilfelli var eftirlit skráð með niðurstöðum úr blóðprufumælingum, þ. e. a. s. gildi  $\beta$ -hCG mælinga. Á Mynd 7 má sjá lengd eftirlits hjá umræddum tilfellum. Tólf tilfellum var fylgt eftir í eitt ár eða lengur, 26 tilfellum í hálf ár eða styttra og í 63 tilfellum var eftirlit í sex til tólf mánuði látið duga.

**Mynd 7.** Lengd eftirfyldar á sjúklingum á rannsóknartímabili.

Í Töflu 9 má sjá lengd eftirfylgdar á tímabilinu 1991 til loka árs 2008 en á þeim tíma giltu eftirlitsleiðbeiningar Reynis Tómasar Geirssonar og Hafsteins Sæmundssonar þar sem mælt var með eftirliti í eitt ár hið minnsta (68).

**Tafla 9.** Ítarleg skipting eftirlits frá 1991 til 25. nóvember 2008. 87 tilfelli voru með skráð eftirlit á því tímabili.

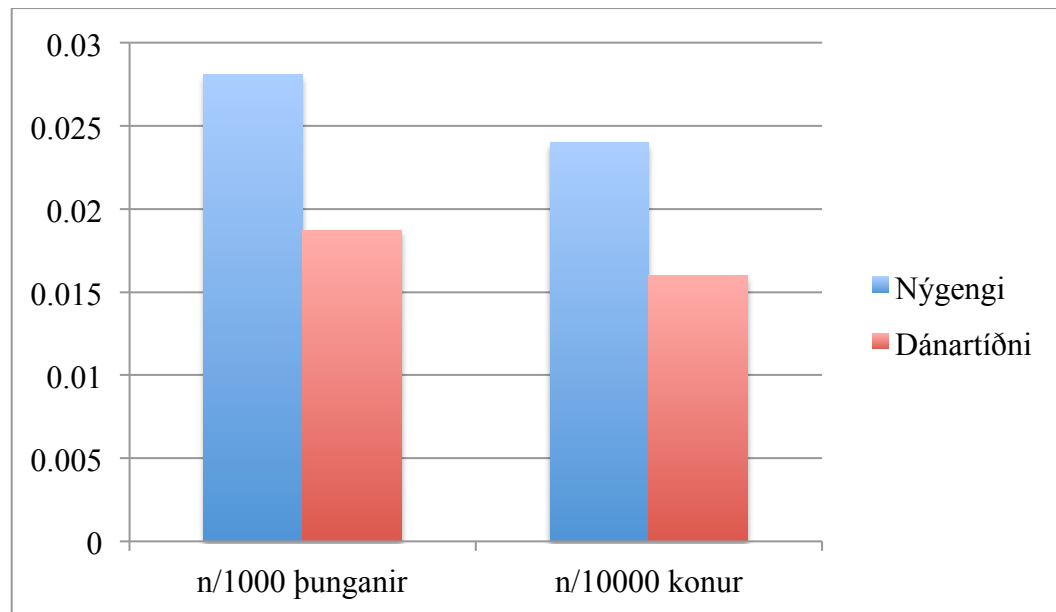
Lengd eftirfylgdar	Fjöldi tilfella
≥ 52 vikur	12
≥ 50 vikur	15
≥ 45 vikur	26
≥ 40 vikur	38
≥ 35 vikur	48
< 35 vikur	39

Í tíu tilfellum blöðruþungana var legþæming ekki næg og þurfti meðferð með metótrexati til að vinna á meininu.

#### 4.4 Illkynja blöðruþunganir og fellibelgskrabbamein

Fimm tilfelli af viðvarandi (e. persistent) blöðruþungunum komu í kjölfar blöðruþungana á rannsóknartímabilinu og ein skilgreind ífarandi (e. invasive) blöðruþungun. Alls greindust þrjár konur með fellibelgskrabbamein á tímabilinu og létust tvær þeirra. Á Mynd 8 má sjá nýgengi fellibelgskrabbameina og dánartíðni.

**Mynd 8.** Nýgengi og dánartíðni fellibelgskrabbameina á Íslandi árin 1991-2010.



Eitt tilfelli fellibelgskrabbameins átti sér stað vegna kímfrumuæxlis í eggjastokk (e. germ cell tumor). Annað tilfelli greindist við fæðingu heilbrigðs barns. Ekki er vitað hvort þriðja tilfellið varð í kjölfar eðlilegrar meðgöngu, fósturláts eða blöðruþungunar. Í öllum tilfellum var að finna meinvörp í lungum, einnig fundust meinvörp í litla heila og leggöngum hjá tveimur konum.

## 5. Umræða og ályktanir

Fellibelgsvefjafungun er sjaldgæf og einstök sjúkdómategund sem kemur í kjölfar afbrigðilegrar eða eðlilegrar þungunar. Einfalt er að meðhöndla sjúkdóminn ef hann er greindur snemma. Framgangur sjúkdómsins er hraður og getur orðið illkynja á skammri stundu ef hann greinist ekki. Á rannsóknartímabilinu greindust 165 tilfelli blöðruþungana og 3 tilfelli fellibelgskrabbameina. Að meðaltali komu upp 8,25 tilfelli blöðruþungana á ári. Mestur fjöldi þeirra var 13, árin 1995 og 1999, en minnsti var árið 2000 og voru þá aðeins greind þrjú tilfelli. Miklar sveiflur voru á nýgengi milli ára, ástæðan fyrir því er líklega sú að þegar tilfelli eru fá og þýðið lítið verða sveiflurnar meiri.

Nýgengi blöðruþungana var 1,54/1000 þunganir, 1,26/10000 konur á frjósemissskeiði og 19,0/10000 fæðingar. Til samanburðar má líta á nokkrar erlendar rannsóknir. Rannsókn Salehi et al. (55) frá Svíþjóð sýndi nýgengið 1,2/1000 fæðingar, rannsókn Loukovaara et al. (56) greindi að nýgengi blöðruþungana í Finnlandi væri 0,73/10000 konur og 9,84/10000 fæðingar. Að lokum var nýgengi á Ítalíu 10,4/10.000 þunganir skv. Parazzini et al. (57). Greiningarskilmerki fyrir blöðruþungunum eru ekki þau sömu í öllum löndum og því getur verið erfitt að bera nýgengi á Íslandi saman við önnur lönd. Auk þess getur skortur á miðlægri skráningu leitt af sér óáreiðanlegan tilfellaþóp (5, 53). Sumar tölur um nýgengi koma frá rannsóknum byggðum á tilfellaþóp úr aðeins einni sjúkrastofnun, öfugt við þær sem eru byggðar á heildarþýði. Að lokum er skilgreining á notkun fjölda þungana sem nefnara við mat á nýgengi mismunandi. Fjöldi þungana á Íslandi reiknaður sem samanlagður fjöldi allra fæðinga, fóstureyðinga og utanlegsþykkta, en Parazzini et al. skilgreindu þunganir sem samanlagðan fjölda allra fæðinga, fóstureyðinga, utanlegsþykkta, blöðruþungana og fósturláta. Erfitt er að fá öruggar tölur yfir fjölda fósturláta þar sem mörg fósturlát eru ekki tilkynnt til læknis eða kona getur misst fóstur án þess að hún viti. Ef áætla ætti fjölda fósturláta væri skekkja í heildarfjölda þungana og tölur um nýgengi ekki nákvæmar.

Konur voru að meðaltali tæplega 29 ára við greiningu á blöðruþungun, þær yngstu aðeins 14 ára og elsta 53 ára. Tafla 7 sýnir að nýgengið í elsta aldursflokki, fertugar konur og eldri, var 43,7/10000 fæðingar og var áberandi hæst. Næsthæsta nýgengið var 23,9/10000 fæðingar í yngsta aldurshópnum, 19 ára og yngri. Þetta samræmist vel þekktum áhættuþætti, sem er aldur móður. Nýgengi í yngsta aldurshópi var ekki marktækt hærra en í næstu hópum en í elsta aldurshópi var það hærra ( $p=0,016$ ). Mun hærra nýgengi hjá konum sem komnar voru yfir fertugt á Íslandi samræmist niðurstöðum annarra rannsókna (41, 57). Fjöldi þungana meðal kvenna undir tvítugu er hár á Íslandi og gæti það verið hluti skýringar á því hærri nýgengi blöðruþungana í þeim aldurshópi.

Verkleiðbeiningar um eftirfylgd með konum, sem höfðu greinst með blöðruþungun voru gefnar út í Fréttablaði lækna (fylgirit Læknablaðsins) árið 1991 af Reyni Tómasi Geirssyni og Hafsteini Sæmundssyni (68). Þar var mælt með eftirliti í eitt ár hið minnsta. Aðeins 12 tilfellum var fylgt eftir í eitt ár eða lengur en í raun gefur það ekki rétta mynd á lengd eftirlits.

Samkvæmt Töflu 9 má sjá að einungis voru 12 konur af þeim 87 þar sem eftirlit var skráð milli 1991 fram til loka ársins 2008 í nægilegu eftirliti samkvæmt leiðbeiningum sem þá giltu. Konunum var mörgum fylgt eftir í níu til ellefu mánuði eftir greiningu. Tvær ástæður geta verið fyrir ófullnægjandi eftirlitstíma. Í fyrsta lagi hafa niðurstöður margra rannsókna bent til þess að eftirlitstíma ætti að stytta og jafnvel ætti að láta eitt eðlilegt gildi beta-hCG duga (69). Þetta á sérstaklega við um konur með ófullkomnar blöðruþunganir, þar sem hættan á þróun illkynja GTN er lítil (70). Niðurstöður rannsókna gætu hafa ýtt undir ákvörðun sérfræðinga að fylgja sjúklingum ekki jafn lengi eftir og íslenskar verkleiðbeiningar kváðu á um á þeim tíma. Önnur ástæða gæti verið þrýstingur frá konu um að fá grænt ljós á frekari barneignir. Styttra eftirlit gerir konunni vissulega kleift að hefja barneignir á ný en eykur jafnframt líkur á að myndun illkynja vaxtar greinist ekki vegna röskunar á blóðgildum (28).

Nýjar íslenskar verkleiðbeiningar voru gefnar út 25. nóvember 2008 og hafa þær því aðeins verið í gildi tvö síðustu ár rannsóknartímabils. Samkvæmt þeim leiðbeiningum nægir að hafa sjúkling í eftirliti í hálf ár ef gildi hormónsins eru orðin eðlileg 8 vikum eftir leggtæmingu. Frá árslokum 2008 til 2010 voru 14 konur af 15 greindum með



skráðar blóðmælingar. Ellefu konum var fylgt eftir lengur en hálf ár (26 vikur) og fjórar konur voru í eftirliti í 34 vikur eða lengur (8 vikur + 26 vikur). Þremur konum var því ekki fylgt réttilega eftir samkvæmt verkleiðbeiningum sem gefnar voru út í lok árs 2008. Ekki liggja fyrir ástæður þessa.

Þrjár konur greindust með fellibelgskrabbamein á rannsóknartímabilinu. Ein þeirra var með kímfrumuæxli í eggjastokk og fellibelgskrabbameinsvefur var þar greinanlegur. Deila má um hvort taka eigi tilfelli, sem koma ekki til vegna þungunar, með í nýgengisreikninga. Ef þetta umrædda tilfelli er undanskilið fellur nýgengi fellibelgskrabbameina úr 0,028/1000 þunganir niður í 0,019/1000 þunganir, sem er umtalsverð lækkun. Eins má þá segja að önnur hver kona sem greinist með fellibelgskrabbamein á Íslandi deyi. Svona fá tilfelli bjaga vissulega niðurstöður. Líta má á nýgengi fellibelgskrabbameina í Danmörku og Svíþjóð (54, 71) en þar má búast við krabbameininu í 3 af hverjum 100.000 þungunum í báðum löndum. Þetta svipar til niðurstöðu þessarar rannsóknar.

Við leit að meinavefjagreiningum á rannsóknarstofu meinafræðideildar LSH fundust upphaflega átta tilfelli af fellibelgskrabbameinum. Fimm karlmenn voru greindir með fellibelgskrabbameinsvef á rannsóknartímabilinu. Um var að ræða kímfrumuæxli í eista í öllum tilvikum. Um 2% allra kímfrumuæxla í eistum eru hrein fósturvefskrabbamein (e. pure embryonal carcinoma) (20). Aðeins einn hafði látist og var það vegna útbreiddra meinvarpa í lungum, heila, lifur og báðum augum. Karlmenn voru ekki hluti af þýði rannsóknarinnar og eru því undanskildir í nýgengisreikningum. Karlmennirnir voru ekki skráðir með fellibelgskrabbamein hjá Krabbameinsskrá Íslands.

Allar konur skráðar með greininguna blöðrupungun voru teknar með í rannsóknina. Ekki var unnt að afla allra upplýsinga um hvert tilfelli fyrir sig en þau voru höfð með í þýði við útreikninga á nýgengi. Upplýsingar um breytur fengust ekki alltaf og því ber að taka meðaltöl klínískra upplýsinga með fyrirvara. Aðalstyrkur þessarar rannsóknar er að hún nær til allra tilvika hjá heilli og einsleitri þjóð á talsvert löngu tímabili, sem vegur á móti smæð þýðisins. Á Norðurlöndum eru tilvikin í heild fá í samfélögum með íbúafjölda um 27-28 milljónir. Æskilegt væri því að hefja norrænt samstarf við eftirlit með blöðrupungunum til að norrænar þjóðir geti verið sambærilegar við önnur stærri landsvæði varðandi tölur um nýgengi á blöðrupungunum. Einnig væri áhugavert að líta til annarra landa sem hafa komið á fót

„fellibelgsvefjaeftirlitsstofnunum“ (e. trophoblastic centers). Í Stóra-Bretlandi er þannig að finna þrjár fellibelgsvefjaeftirlitsstofnanir dreifðar um landið. Í hverri stofnun er haldið utan um allar skráðar greiningar á fellibelgsvefjaþungunum með miðlægni skráningu og séð til þess að sjúklingum sé fylgt réttilega eftir. Miðlægni skráningu var komið á árið 1973 og hafa allar konur, sem hafa greinst með fellibelgsvefjaþunganir, verið skráðar alla tíð síðan (28). Þetta gefur einstaka sýn inn í nýgengi blöðruþungana og mikilvægi eftirfylgdar.

Áhrifaríkustu breytingarnar á meðhöndlun GTD á síðustu fjórum áratugum felast í stöðugri og skipulagðri eftirfylgd á sjúklingum með mælingum á beta-hCG. Með miðlægni skráningu og eftirliti tapast færri sjúklingar í eftirliti, og illkynja breytingar greinast fyrr þannig að meðferð getur hafist fyrr ef þörf krefur. Líklegt er að sjúklingum með illkynja fellibelgsvefjamein fækki samfara betri meðferðar- og eftirlitstækni.

Þá er full þörf er á miðlægni skráningu á Íslandi. Ákjósanlegt væri að hafa einn lækni, sérfræðing í krabbameinslækningum kvenna, ábyrgan fyrir skráningu og eftirfylgd. Með viðkomandi sérfræðingi starfaði hjúkrunarfræðingur sem sæi til að mælingar væru framkvæmdar og skráðar. Tilfelli eru fá á Íslandi, aðeins um 8 á ári að meðaltali. Með svo fá tilfelli ætti vinnuálag og tilkostnaður ekki að vera vandamál. Þörf er á betra skipulagi, öruggri meðferð og eftirliti með sjúklingum greindum með blöðruþunganir á Íslandi. Engin kona með illkynja mein í kjölfar eftirlitslausrar blöðruþungunar greindist á rannsóknartímabilinu, en fellibelgsvefjamein er sérstæður sjúkdómaflokkur með hröðum framgangi. Auðvelt er að lækna þessa sjúkdóma og kostnaðarlítið að fylgja þeim eftir, og væri því sorglegt að sjá konur falla á milli kerfa eða lækna sökum skorts á skipulagi.

## **Þakkir**

Jens A. Guðmundsson, Reynir Tómas Geirsson, Kristrún R. Benediktsdóttir og Karl Ólafsson fá þakkir fyrir góða hjálp, leiðsögn og samstarf.

Þakkir fá lækningaritarar á heilbrigðisstofnunum landsins fyrir aðstoð við gagnasöfnun: Inga Jóna Jónsdóttir, Ásdís M. Sigurðardóttir, Hansína Sigurðardóttir, Kristín Pétursdóttir, Rósa Mýrdal og Hólmfríður Einarsdóttir.

Snæbjörn Friðriksson, tölvudeild FSA.

Ingibjörg Richter, tölvudeild Landspítala.

Anna Haarde, ritari á kvennadeild Landspítala.

Alexander Smárason, fæðinga- og kvensjúkdómalæknir á FSA.

Allra bestu þakkir fær „Föstudagshópurinn“ – nemendur og leiðbeinendur á Kvenna- og barnasviði Landspítalans – fyrir góðan stuðning og fræðslu.

Að lokum fá Klara Bragadóttir og Gunnar Skarphéðinsson þakkir fyrir yfirlestur á ritgerð.

## Heimildir

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The lancet oncology*. 2003;4(11):670-8. Epub 2003/11/07.
2. Alhamdan D, Bignardi T, Condous G. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(4):565-73. Epub 2009/04/21.
3. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer genetics*. 2012;205(3):63-77. Epub 2012/04/04.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic Tumors. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(23):1740-8.
5. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):531-9. Epub 2010/08/24.
6. Monchek R, Wiedaseck S. Gestational trophoblastic disease: an overview. *Journal of midwifery & women's health*. 2012;57(3):255-9. Epub 2012/05/17.
7. Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(16):1639-45.
8. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;132(1):20-7. Epub 1978/09/01.
9. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;131(6):665-71. Epub 1978/07/15.
10. Szulman AE. Syndromes of hydatidiform moles. Partial vs. complete. *The Journal of reproductive medicine*. 1984;29(11):788-91. Epub 1984/11/01.
11. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(3):548-52. Epub 2005/09/02.
12. Doshi N, Surti U, Szulman AE. Morphologic Anomalies in Triploid Liveborn Fetuses. *Human pathology*. 1983;14(8):716-23.
13. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. In: Horvath K, editor. *Langman's Medical Embryology*. 11 ed2010. p. 51-4.
14. Matsui H, Sekiya S, Hando T, Wake N, Tomoda Y. Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan. *Hum Reprod*. 2000;15(3):608-11. Epub 2000/02/25.
15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1-7.
16. Lurain JR, Brewer JI. Invasive mole. *Seminars in oncology*. 1982;9(2):174-80. Epub 1982/06/01.
17. Bentley RC. Pathology of gestational trophoblastic disease. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2003;46(3):513-22. Epub 2003/09/16.
18. Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors. *Seminars in surgical oncology*. 1990;6(6):347-53. Epub 1990/01/01.

19. Todd A, Newlands E, Palazzo M. Lesson of the week - Unusual case of choriocarcinoma occurring 12 months after delivery. *Brit Med J*. 1998;316(7130):532-4.
20. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ, Jr. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Seminars in urology*. 1988;6(3):171-88. Epub 1988/08/01.
21. Sadler TW. Langman's Medical embryology. In: Horvath K, editor. *Langman's Medical Embryology*. 11 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 95-104.
22. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(5):677-81. Epub 1985/11/01.
23. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(5):775-9. Epub 1995/11/01.
24. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic oncology*. 2009;112(3):654-62. Epub 2008/10/15.
25. Czernobilsky B, Barash A, Lancet M. Partial moles: a clinicopathologic study of 25 cases. *Obstetrics and gynecology*. 1982;59(1):75-7. Epub 1982/01/01.
26. SJ S. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2003;17(6):837-47.
27. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;11(5):367-77. Epub 1998/06/30.
28. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.
29. Genest DR, Laborde O, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Lage J. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatidiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(3 Pt 1):402-9. Epub 1991/09/01.
30. Fisher RA, Hodges MD, Rees HC, Sebire NJ, Seckl MJ, Newlands ES, et al. The maternally transcribed gene p57(KIP2) (CDNK1C) is abnormally expressed in both androgenetic and biparental complete hydatidiform moles. *Human molecular genetics*. 2002;11(26):3267-72.
31. Ngan HYS. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 - FIGO Oncology Committee. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;77(3):285-7.
32. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(1):11-8. Epub 2010/08/27.
33. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(5):347-54. Epub 2002/06/18.
34. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2000;78(3 Pt 1):309-12. Epub 2000/09/14.
35. Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete Hydatidiform Mole in Women Older than Age 50. *Journal of Reproductive Medicine*. 2010;55(5-6):208-12.
36. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *The Journal of reproductive medicine*. 2012;57(5-6):254-8. Epub 2012/06/16.

37. Harðardóttir H. Útgefið gæðaskjal: Verklagsregla Landspítali Háskólasjúkrahús, LSH2008 [updated 25.11.2008; cited 2013 31.05.13]; Available from:  
<http://heitur/focal/Gaedahandbaekur/GNHIjosm.NSF/0/76BC6123C42C661C0025720600569BCB>.
38. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD, Newlands E. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology*. 1996;28(2):101-10. Epub 1996/02/01.
39. Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia--a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;100(3):579-85. Epub 2005/11/22.
40. Rang H. P. DMM, Ritter J. M., Flower R. J. Rang and Dale's Pharmacology. In: McGrath S C, editor. *Rang and Dale's Pharmacology*. 6 ed: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 726.
41. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(1):99-102. Epub 2002/02/15.
42. Parazzini F, Mangili G, Lavecchia C, Negri E, Bocciolone L, Fasoli M. Risk-Factors for Gestational Trophoblastic Disease - a Separate Analysis of Complete and Partial Hydatidiform Moles. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(6):1039-45.
43. Bayatpour M, Reyes J. Gestational Trophoblastic Disease among Adolescents. *Adolescent Pediat G*. 1993;6(4):220-2.
44. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2003;17(6):837-47.
45. Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine*. 2008;53(7):481-6. Epub 2008/08/30.
46. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(1):22-6. Epub 2002/12/31.
47. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, Goldstein DP, Berkowitz RS. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecologic oncology*. 1999;75(2):224-6. Epub 1999/10/20.
48. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP, et al. Case-Control Study of Risk-Factors for Partial Molar Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(3):788-94.
49. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP. Risk-Factors for Complete Molar Pregnancy from a Case-Control Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;152(8):1016-20.
50. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E, et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception*. 2002;65(6):425-7.
51. Parazzini F, Lavecchia C, Franceschi S, Pampallona S, Decarli A, Mangili G, et al. Abo Blood-Groups and the Risk of Gestational Trophoblastic Disease. *Tumori*. 1985;71(2):123-6.

52. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1987;94(12):1123-35. Epub 1987/12/01.
53. Bracken MB. Incidence and Etiology of Hydatidiform Mole - an Epidemiological Review. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1987;94(12):1123-35.
54. Olsen JH, Mellekjaer L, Gridley G, Brinton L, Johansen C, Kjaer SK. Molar pregnancy and risk for cancer in women and their male partners. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(3):630-4.
55. Salehi S, Eloranta S, Johansson ALV, Bergstrom M, Lambe M. Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973-2004. *Acta Oncologica*. 2011;50(3):367-72.
56. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, Leminen A. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(2):207-8.
57. Parazzini F, Ricci E, Cipriani S, Bulfoni G, Mangili G, Chiaffarino F. Temporal trends in the frequency of hydatidiform mole in lombardy, northern Italy, 1996-2008. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(2):318-22. Epub 2012/01/26.
58. Yuen BH, Cannon W. Molar pregnancy in British Columbia: estimated incidence and postevacuation regression patterns of the beta subunit of human chorionic gonadotropin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;139(3):316-9. Epub 1981/02/01.
59. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organization technical report series*. 1983;692:7-81. Epub 1983/01/01.
60. Sun SY, Amed AM, Bertini AM, Camano L. [Incidence of hydatidiform mole at the Paulista Medical School]. *Rev Assoc Med Bras*. 1992;38(4):217-20. Epub 1992/10/01. Incidencia da mola hidatiforme na Escola Paulista de Medicina.
61. Rolon PA, de Lopez BH. Epidemiological aspects of hydatidiform mole in the Republic of Paraguay (South America). *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1977;84(11):862-4. Epub 1977/11/01.
62. Song HZ, Wu PC. Incidence of hydatidiform mole in China. *International journal of epidemiology*. 1986;15(3):429-30. Epub 1986/09/01.
63. Aziz MF, Kampono N, Moegni EM, Sjamsuddin S, Barnas B, Samil RS. Epidemiology of Gestational Trophoblastic Neoplasm at the Dr-Cipto-Mangunkusumo-Hospital, Jakarta, Indonesia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1984;176:165-75.
64. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S. Changes in the incidence of molar pregnancies. A population-based study in Chiba Prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Human Reproduction*. 2003;18(1):172-5.
65. Talati NJ. The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 1998;48(10):296-300. Epub 1999/03/24.
66. Baldvinsdóttir Á. Nýgengi og meðferð utanlegspykktar á Íslandi 2000-2009. 2012.
67. Jónsson ÁN SG, Geirsson RT. . Utanlegspykkt á Íslandi 1985-1994. *Læknablaðið*. 1999;85:949-59.
68. Geirsson RT SH. Eftirlit vegna blöðrupungunar (mola hydatidos). *Læknablaðið (fréttabréf lækna)*. 1991;9(8):9.
69. Wiesma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Guidelines following hydatidiform mole: A reappraisal. *Aust Nz J Obstet Gyn*. 2006;46(2):112-8.

70. Wiesma S, Kerkmeijer L, Bekkers R, Pyman J, Tan J, Quinn M. Persistent trophoblast disease following partial molar pregnancy. *Aust Nz J Obstet Gyn.* 2006;46(2):119-23.
71. Flam F, Lundstromlindstedt V, Rutqvist LE. Incidence of Gestational Trophoblastic Disease in Stockholm County, 1975-1988. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(2):173-7.