

Mikko Loukovaara, Henrik Alfthan, Sini Penttilä ja Jouko Lohi

Trofoblastitautien diagnostiikka

Trofoblastitaudit ovat ryhmä istukan sairauksia, ja niiden luonne on vaihteleva. Suurin osa on täysin hyvänlaatuisia tai hyperplastisia muutoksia mutta pieni osa nopeasti eteneviä pahanlaatuisia kasvaimia. Pahanlaatuisetkin tautimuodot ovat useimmiten parannettavissa, jopa silloin kun ne ovat lähettäneet etäpesäkkeitä. Suotuisan ennusteen edellytyksiä ovat viiveetön diagnosointi, huolellisesti suunniteltu ja toteutettu hoito sekä asianmukainen seuranta hoidon jälkeen. Trofoblastitautien yleisin muoto on rypäleraskaus, jonka diagnoosi perustuu kohdun imutyhjennyksessä saatavan kudoksenäytteen histologiseen tutkimukseen. Tarvittaessa voidaan tehdä immunohistokemiallisia värjäyksiä ja geneettisiä tutkimuksia. Seerumin istukagonadotropiinin määräitys on keskeinen kliinikon apuväline trofoblastitautien diagnostiikassa ja seurannassa.

Trofoblastitaudin mahdollisuus on syytä muistaa, jos naisella esiintyy raskauden aikana tai sen jälkeen pitkittynyttä verenvuotoa emättimestä. Kohdun niin sanottu lumisadamaisema on täydelliselle rypäleraskaudelle luonteenomainen kaikukuvauslöydös. Osittaisen rypäleraskauden löydös muistuttaa kaikukuvauksessa tavallista tai keskeytynyttä keskenmenoa.

Rypäleraskaus hoidetaan kohdun imutyhjennyksellä. Postmolaarinen gestationaalinen trofoblastitauti tarkoittaa kohdun imutyhjennyksen jälkeen jatkuvaa tai uusiutunutta trofoblastitautia. Sen riski on 15–20 % täydellisen ja 1–5 % osittaisen rypäleraskauden jälkeen. Tähän tautiryhmään kuuluviksi luetaan myös metastasoinut rypäleraskaus, invasiivinen rypäleraskaus ja pahanlaatuiset gestationaaliset trofoblastikasvaimet. Postmolaarinen gestationaalinen trofoblastitauti hoidetaan ensisijaisesti solunsalpaajilla.

Trofoblastitaudin diagnoosi on yleensä histologinen, mutta toisinaan kudoksenäytteen saaminen ei ole mahdollista tai edes tarpeen. Tällöin diagnoosi perustuu anamneesiin ja seerumin istukagonadotropiinin (human chorionic gonadotropin, hCG) määrittämiseen. Rypäleraskaus ja pahanlaatuiset trofoblastitau-

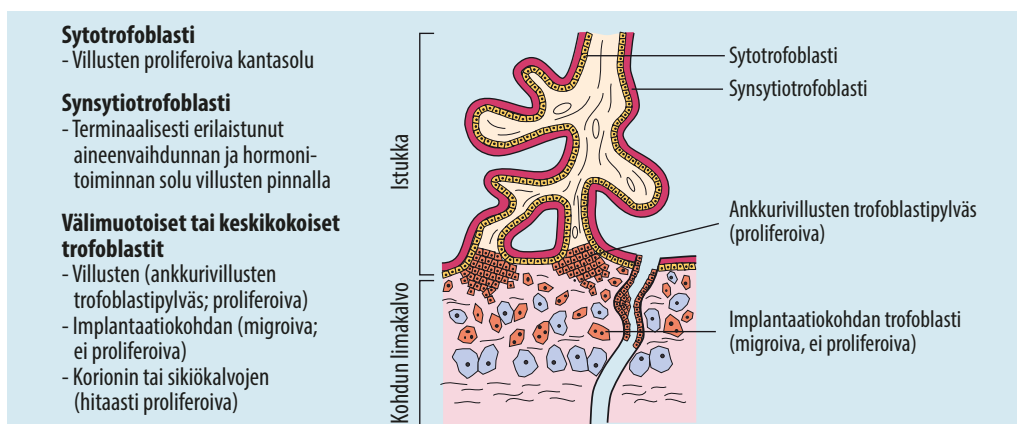
dit voivat lähettää etäpesäkkeitä, minkä takia niiden levinneisyys arvioidaan kuvantamistutkimuksilla.

Trofoblastitautien luokittelu ja histologinen diagnoosi

Trofoblastitaudin histologinen diagnoosi tehdään yleensä kohtuontelon kudoksenäytteestä, joskus ektooppisen raskauden näytteestä. Rypäleraskaudessa on poikkeavaa istukakudosta, jossa koko perimä on isäalkuista ja äitialkuinen DNA puuttuu. Isäalkuinen ja äitialkuinen perimä ovat leimautuneet eri tavoin siten, että isäalkuinen perimä vastaa alkion ulkopuolisten kudosten kehittämisestä ja äitialkuinen perimä itse alkion kehittämisestä.

Äitityyppisesti leimautuneen perimän puuttuminen johtaa muun muassa eräiden kasvunrajoitegeenien ilmentymisen estymiseen ja istukakudoksen liikakasvuun, ja tila voi edetä istukkasyöpään. Istukkasyövän riski on noin 2 % rypäleraskauden jälkeen. Noin puolet istukkasyövästä kehittyy täydellisen rypäleraskauden jälkeen ja loput normaalin raskauden, keskenmenon, ektooppisen raskauden tai osittaisen rypäleraskauden jälkeen (1,2).

Täydellistä rypäleraskautta voidaan epäillä



KUVA 1. Istukan trofoblastit.

istukan villusten eli nukkalisäkkeiden poikkeavan ulkonäön perusteella. Etenkin varhaisessa raskaudessa pelkkään morfologiaan perustuva diagnoosi ei aina ole mahdollinen, eikä rypäleraskautta voida täysin luotettavasti erottaa sellaisista geneettisesti poikkeavista raskauksista, joihin ei liity etenevän trofoblastitaudin riskiä. Tällöin diagnosointiavuksi tarvitaan immunohistokemiallisia värjäyksiä ja geneettisiä tutkimuksia.

Istukan trofoblasteja on kolmea päätyyppiä: villusten pinnan synsytiotrofoblasteja, näiden alla olevia kantasolutyyppejä villusten sytotrofoblasteja ja keskikokoisia tai välimuotoisia trofoblasteja, joita on ankkurivilluksiin liittyvissä trofoblastipylväissä, kohtulihakseen ja kohtuvaltimoihin työntyvänä implantaatiokohdan trofoblasteina ja sikiökalvoihin liittyvinä korionisina trofoblasteina (**KUVA 1**). Trofoblastitau-deissa esiintyy näitä kaikkia trofoblastityyppejä joko hyperplastisina, premaligneina tai maligneina.

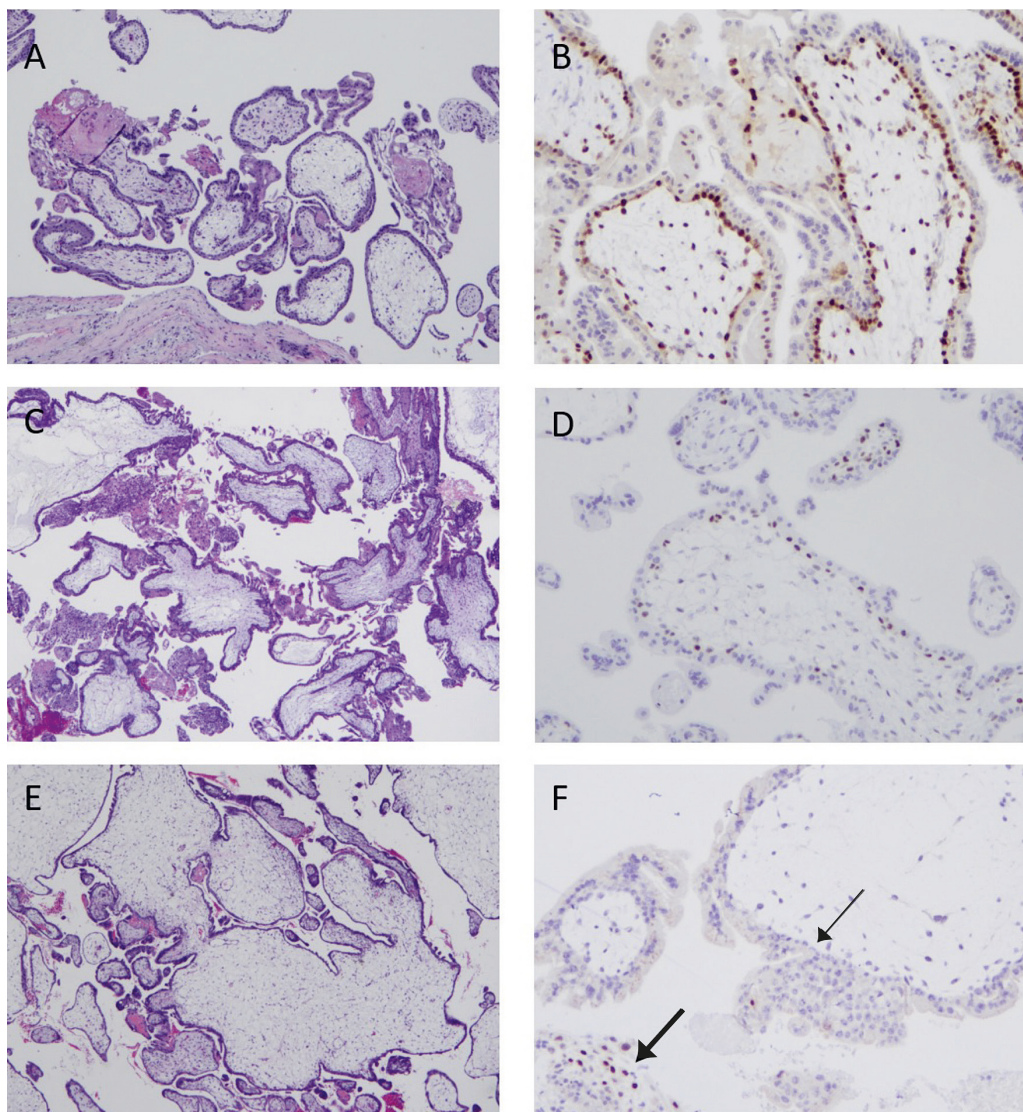
Täydellinen rypäleraskaus syntyy 80–90 %:ssa tapauksista siten, että siittiö hedelmöittää munasolun, josta äidin perimäaines puuttuu ja isäalkuinen perimäaines kahdentuu, ja 10–20 %:ssa tapauksista siten, että kaksi eri siittiötä hedelmöittää saman tyhjän munasolun. Tällaisessa hedelmöityneessä munasolussa on vain isätyyppisesti leimautunutta DNA:ta.

Rypäleraskauden villukset ovat kookkaita, ja niiden keskellä kudoksesta hajoaa ja siihen kertyy nestettä. Kookkaat villukset näkyvät paljaalle silmällekin tunnistettavina nesterakkuloi-

na. Turvonnutta istukkakudosta on runsaasti, eikä sikiötä kehity. Histologisesti villuksen reunalla on liikaa trofoblasteja, niihin voi liittyä soluatyypia ja niitä pinoutuu eri puolille villusta polariteettihäiriön merkinä. Poikkeava vain isäalkuinen perimä on tunnistettavissa p57Kip2-proteiinin immunohistokemiallisella värjäyksellä, koska villusten sytotrofoblasteissa ja sidekudossoluissa ainoastaan äitialkuinen geenikopio ilmentyy. Rypäleraskauden villusten sytotrofoblastit jäävät siksi p57-negatiivisiksi (**KUVA 2**).

Osittainen rypäleraskaus syntyy, kun kaksi siittiötä hedelmöittää saman munasolun, ja kehittyvässä istukkakudoksessa on kaksi isäalkuista kromosomistoa ja yksi äitialkuinen. Makroskooppisesti istukkakudos voi olla normaalia tai turvonnutta, ja istukan kokoon nähden pieni sikiö voi olla kehittynyt. Osittaisessa rypäleraskaudessa vain osa villuksista on histologisesti vaikeasti turvonneita ja osa taas pieniä ja fibroottisia. Kookkaissa villuksissa trofoblastien polariteetti on häiriintynyt ja villuksiin liittyy vuonomaisia rakenteita.

Trofoblastiproliferaatio on vähäisempää kuin täydellisessä rypäleraskaudessa. Sytotrofoblastien värjäytyminen p57-immunohistokemialla on normaalia, ja varma osittaisen rypäleraskauden tunnistaminen edellyttää istukkakudoksen geneettistä tutkimista (3). Tämä voidaan tehdä lyhyiden peräkkäisten toistojaksojen (short tandem repeat, STR) genotyy-pityksellä, jossa tutkitaan useasta eri kromosomista mikrosatelliittigeenimerkkejä, joiden

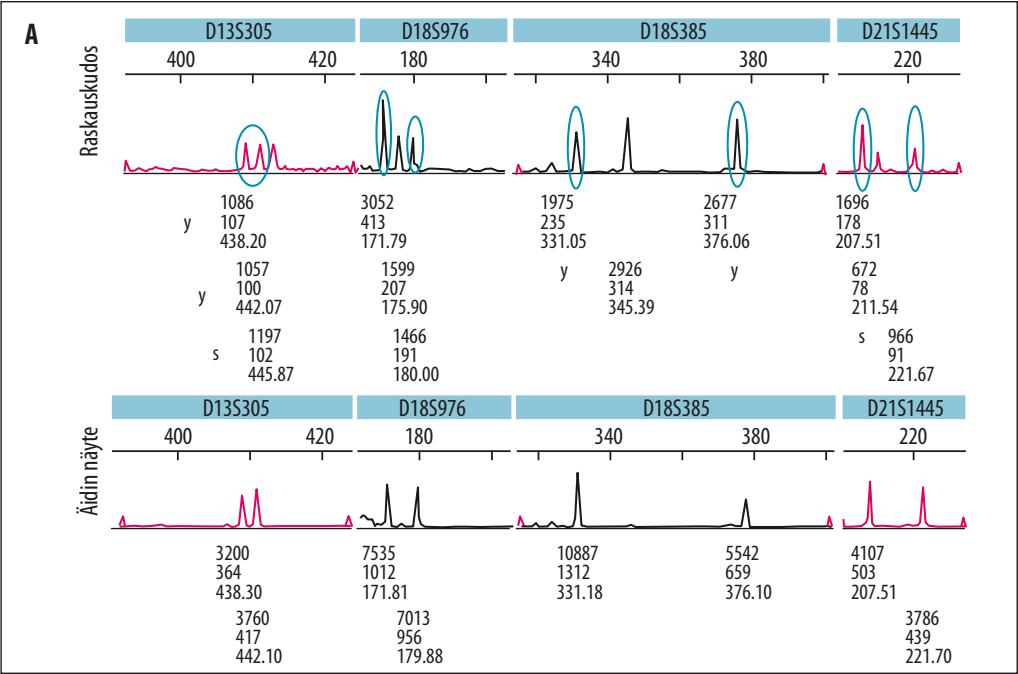


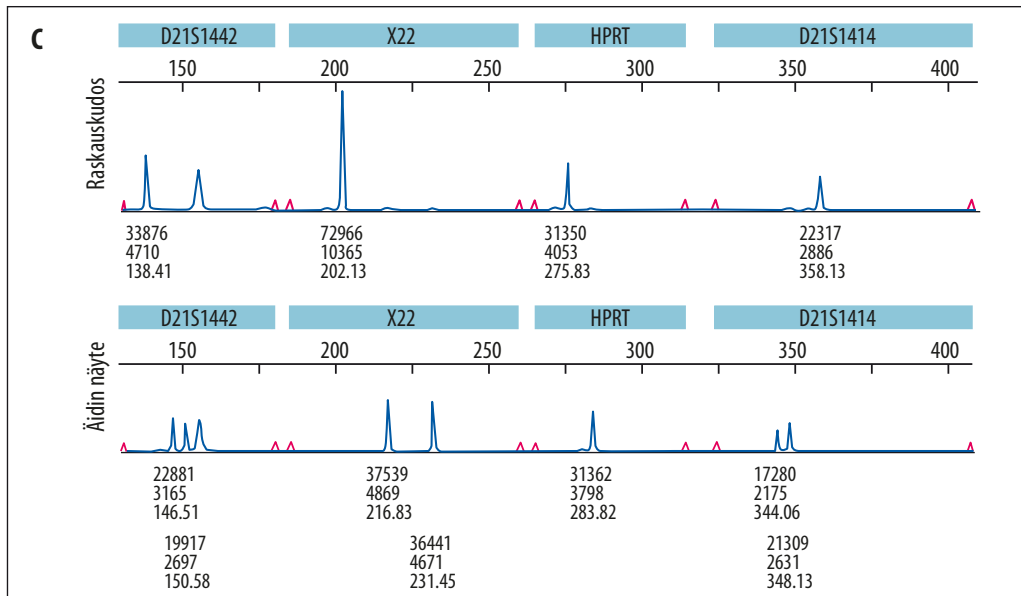
KUVA 2. Rypäleraskauden histologia. Hematoksyliini-eosiinivärjätyt kudokset (A, C ja E) ja p57Kip2-immunohistokemiallinen värjäys (B, D ja F). A ja B. Nonmolaarinen (digyyninen) triploidia. Villusten sytotrofoblastien tumat ovat p57-positiivisia. C ja D. Osittainen rypäleraskaus, diandrinen triploidia. Villusten sytotrofoblastien tumat ovat p57-positiivisia. E ja F. Täydellinen rypäleraskaus, diandrinen diploidia. Villusten sytotrofoblastit ovat p57-negatiivisia (ohut nuoli), vain äitialkuinen katokalvo (decidua) värjäytyy (paksu nuoli).

pituudessa on yksilöllistä vaihtelua ([KUVA 3](#)).

Kun käytettävissä on verrokki-DNA:ta joko äidin verestä tai kudoksenäytteestä kohdun limakalvon alueelta, voidaan selvittää sekä istukakudoksen geneettinen alkuperä (äidiltä vai isältä) että isäalkuisten kromosomistojen määrä. STR-genotyyppitykseen tarvitaan mahdollisimman puhdasta istukakudosta, joka voidaan patologian laboratoriossa erottaa parafiiniin valuttua kudusblokista.

Istukkasyövän (koriokarsinoma) kudoksenäytteessä ei esiinny enää lainkaan villusrakenteita. Sen sijaan todetaan saarekkeista atyyppisista villusten sytotrofoblasteista, keskikoisista trofoblasteista ja reunalle järjestyvistä synsytiotrofoblasteista koostuvaa kasvainta. Trofoblastialkuperä on yleensä tunnistettavissa hCG:n immunohistokemiallisella värjäyksellä. Kasvainsolukon STR-genotyyppityksellä voidaan osoittaa, että primä on isäalkuista. Näin





KUVA 3. Rypäleraskauden geneettinen tutkimus. Yksilöllisiä mikrosatelliittigeenimerkkejä on tutkittu kudosta näytteenä eristetyn DNA:n lyhyiden peräkkäisten toistojaksojen (STR) genotyyppityksillä. **A.** Nonmolaarinen (digyyninen) triploidia. Raskauskudoksessa todetaan kaksi äidille kuuluvaa geenimerkkiä ja yksi isäalkuinen. **B.** Osittainen rypäleraskaus, diandrinen triploidia. Raskauskudoksessa on yksi äidille kuuluva geenimerkki ja kaksi äidille vierasta geenimerkkiä. **C.** Täydellinen rypäleraskaus, diandrinen diploidia. Raskauskudoksessa on vain kaksi äidille vierasta geenimerkkiä.

voidaan erottaa myös raskausalkuinen istukasyöpä huonoennusteisemmasta itusolukasyöimestä, jonka perimä on naisen oma.

Rypäleraskauden erotusdiagnostisina vaihtoehtoina ovat muut, yleensä geneettisestä poikkeavuudesta kuten trisomiasta johtuvat istukkakudoksen poikkeavuudet. Näiden tunnistamisessa voidaan morfologisen tutkimuksen apuna tarvita p57-immunohistokemiallista värjäystä ja STR-genotyyppitystä.

Välimuotoisen trofoblastisolukon sairaudet ovat hyvin harvinaisia. Niiden tunnistaminen perustuu morfologiseen löydökseen ja apuna käytettäviin immunohistokemiallisiin värjäyksiin, ja kasvainsolukon trofoblastialkuperä voidaan tarvittaessa osoittaa STR-genotyyppityksellä. Istukkapedin trofoblastikasvain muistuttaa implantaatiokohdan välimuotoisia trofoblasteja, jotka työntyvät invasiivisesti kohdulinhan lomaan ja muodostavat laajenevan kasvaimen. Tämä tulee erottaa hyvänlaatuisesta vastineestaan ”exaggerated placental site reaction” (istukkapedin korostunut reaktio), joka on äskettäiseen raskauteen liittyvä itsestään rajoittuva muutos.

Sikiökalvon trofoblasteja muistuttava epite-
loidi trofoblastikasvain on niin ikään pahanlaa-
tuisesti käyttäytyvä kasvain, joka kehittyy usein
kohdunkaulan tai istmuksen alueelle. Sitä muis-
tuttavaa solukkoa voidaan tavata fertiili-ikäisiltä
naisilta vuotohäiriön vuoksi otetuissa kohtuon-
telon kudoksenäytteissä ”placental site nodule”
(istukkapedin nodus) -nimisenä hyvänlaa-
tuisena raskausjäanteenä. Joskus tähän liittyy
tavanomaista runsaampaa kasvua, ja uudessa
WHO:n tautiluokituksessa erotetaan atyyppi-
nen ”placental site nodule”, jonka seuranta ja
hoito eivät ole vakiintuneet (**TAULUKKO 1**) (4).

Istukkagonadotropiini trofoblastitautien diagnostiikassa

Istukkagonadotropiini koostuu kahdesta alayksiköstä, alfasta ja beetasta. Istukkagonadotropiinin degradaation seurauksena virtsaan erittyy erilaisia hCG:n variantteja, kuten hCG:n vapaa alfa- ja beeta-alayksikkö, pilkottu hCG-beeta (beta core fragment) ja ”nicked” hCG, jossa hCG:n beeta-alayksikkö on katkennut aminohappojen 47 ja 48 välillä. Kaupalliset

hCG:n määritysmenetelmät ovat liukoiseen ja kiinteään vasta-aineeseen perustuvia immuunometrisia menetelmiä, jotka mittaavat joko pelkkää intaktia hCG:tä tai sekä intaktia hCG:tä että hCG:n variantteja. Nykyiset menetelmät ovat niin herkkiä, että niillä voidaan mitata seerumista pitoisuuksia, jotka ovat 0,5–1 IU/l.

Seerumin hCG-pitoisuus on normaalis-
sa yksisikiöisessä raskaudessa yleensä alle 200 000 IU/l (KUVA 4). Täydellisessä rypäleraskaudessa seerumin hCG:n mediaanipitoisuus on noin 190 000 IU/l, mutta osittaisessa rypäleraskaudessa vain noin 50 000 IU/l (5).

Välimuotoisen trofoblastisolukon sairauksissa hCG:n pitoisuus on usein vain lievästi viitevälin arvoja suurempi; pitoisuuden mediaaniksi istukkapedin trofoblastikasvaimessa on arvioitu 30 IU/l (5). Erityisesti tilavuudeltaan suuressa istukkasyövässä hCG-pitoisuus voi olla yhtä suuri tai suurempi kuin täydellisessä rypäleraskaudessa.

Trofoblastitautia tulee epäillä, jos hedelmälisessä iässä olevan naisen hCG-määritys on positiivinen ja raskaus on suljettu pois. Koska hCG:n viitearvon yläraja seerumissa perustuu 97,5 persentiiliin arvoihin, runsaalla 2 %:lla naisista voidaan todeta suurentuneita hCG-pitoisuuksia ilman raskautta tai trofoblastitautia tai muuta sairautta. Poikkeavan tuloksen hyvänlaatuinen luonne on osattava tunnistaa, jotta potilasta ei hoideta tarpeettomasti solunsalpaajilla tai kohdunpoistolla trofoblastitaudin epäilyn perusteella. Toisinaan suurentuneen hCG-pitoisuuden voi aiheuttaa muu sairaus kuin gestationaalinen trofoblastitauti. Positiivisen hCG-määrityksen erotusdiagnostiset vaihtoehdot ja diagnostiikkaa helpottavat tutkimukset esitetään **TAULUKOSSA 2**.

Istukkagonadotropiinimäärityksen sudenkuoppia. Kun raskaus ja trofoblastitauti on suljettu pois, hedelmällisessä iässä olevan naisen lievästi suurentunut hCG-pitoisuus johtuu useimmiten seerumin heterofiilisista vasta-aineista, jotka sitoutuvat hCG-määrityksessä käytettäviin hCG-vasta-aineisiin ja aiheuttavat väärän positiivisen tuloksen. Heterofiiliset vasta-aineet eivät suuren kokonsa takia erity virtsaan, minkä takia virtsan hCG-määritys on negatiivinen. Virtsan hCG-määritys onkin hyö-

TAULUKKO 1. Trofoblastitautien WHO-luokitus (2020).

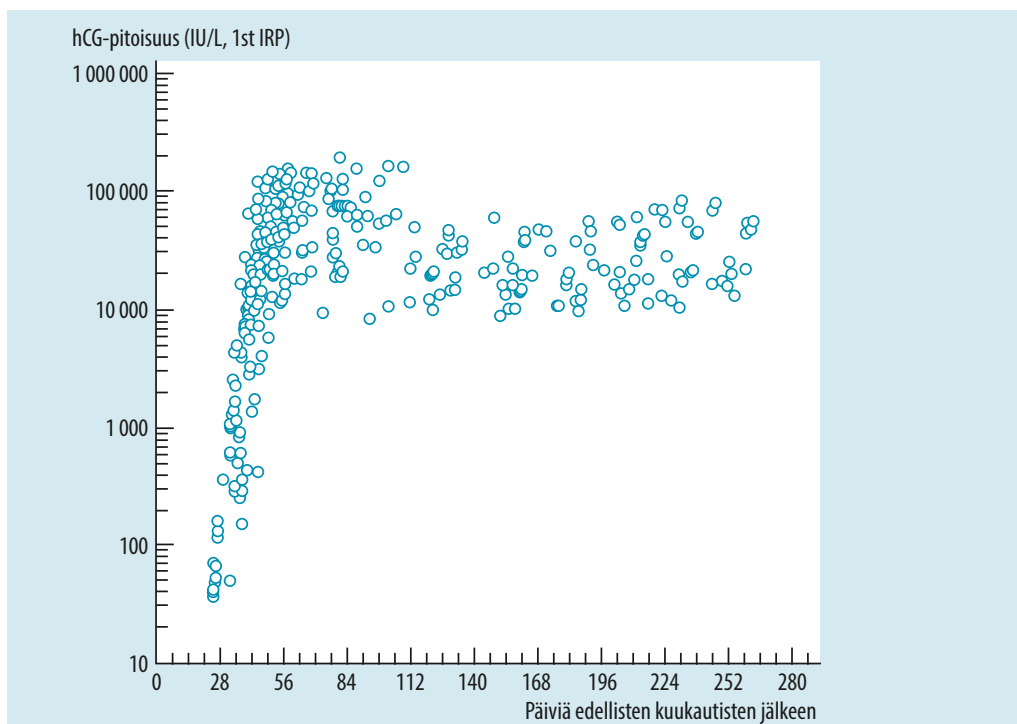
Reaktiiviset muutokset
Istukkapedin korostunut reaktio (exaggerated placental site reaction)
Istukkapedin nodus (placental site nodule)
Ei-molaariset villuspoikkeavuudet
Rypäleraskaudet
Osittainen rypäleraskaus (partial hydatidiform mole)
Täydellinen rypäleraskaus (complete hydatidiform mole)
Invasiivinen ja metastaattinen rypäleraskaus
Gestationaaliset trofoblastikasvaimet
Epiteloidi trofoblastikasvain (epithelioid trophoblastic tumour)
Istukkapedin trofoblastikasvain (placental site trophoblastic tumour)
Gestationaalinen koriokarsinooma (choriocarcinoma)
Sekatyyppinen trofoblastikasvain (mixed trophoblastic tumour)

dyllinen erotusdiagnostinen keino heterofiilisia vasta-aineita epäiltäessä.

Seerumin heterofiiliset vasta-aineet voidaan tarvittaessa poistaa kliinisen kemian laboratoriossa immunologisesti. Laboratoriossa voidaan tehdä muitakin tutkimuksia häiriön selvittämiseksi, kuten näytteen laimennuskäyrä, saostus polyetyleeniglykolilla tai hCG-määritys toisella menetelmällä. Yhteistyö klinikon ja laboratorion asiantuntijoiden välillä on tärkeää oikeaan diagnoosiin pääsemiseksi. Jos heterofiiliset vasta-aineet varmistuvat poikkeavan tuloksen aiheuttajaksi, potilasta on hyvä informoida mahdollisuudesta, että myös muiden vasta-ainetestien kuten kilpirauhaskokeiden ja kasvainmerkkiaineiden arvot voivat olla suurentuneet.

Jos näytteen hCG-pitoisuus on hyvin suuri (yleensä yli 500 000 IU/l), hCG:n suuri määrä voi saturoida immunometriassa käytettävän liukoksen ja kiinteän vasta-aineen, jolloin seurauksena on virheellisen pieni hCG-tulos. Mikäli potilaan hCG-tulosta on aihetta epäillä, tulee konsultoida laboratorion asiantuntijoita. Oikea hCG-pitoisuus saadaan tekemällä näytteestä laimennussarja.

Seerumin hCG-pitoisuus suurentuu iän myötä, mikä huomioidaan määrityksen viitearvoissa (6). HUSLABin viitearvon yläraja on 3 IU/l alle 50-vuotiaille naisille ja 7 IU/l sitä vanhemmille naisille. Nämä vastaavat iän



KUVA 4. Seerumin istukkgonadotropiinipitoisuudet yksisikiöisessä raskaudessa (HUSLABin aineisto).

mukaisia 97,5 persentiilin arvoja. hCG-pitoisuudet alkavat suurentua jo perimenopausissa, jolloin 97,5 persentiiliä vastaava pitoisuus on noin 5 IU/l eli suurempi kuin alle 50-vuotiaille määritetty viitealueen yläraja (7).

Iän myötä suurentuva hCG-pitoisuus johtuu aivolisäkkeen hCG:n kaltaisen molekyylin tuotannosta, joka lisääntyy hypotalamuksen gonadotropiineja vapauttavan hormonin (gonadotropin releasing hormone, GnRH) erityksen kiihtymisen seurauksena perimenopausissa (8). Aivolisäkkeen hCG:n kaltaisen molekyylin erityksestä johtuva suurentunut hCG-pitoisuus voidaan varmentaa kolmen viikon yhdistelmäehkäisytablettikuurilla, joka vaimentaa erityksen. Myös follikkeleja stimuloivan hormonin pitoisuuden suurentuminen samanaikaisesti hCG:n kanssa viittaa GnRH-stimulaation aiheuttamaan fysiologiseen aivolisäkeperäiseen hCG-arvon suurenemiseen.

Istukkgonadotropiinin beeta-alayksikkö. Intaktia heterodimeeristä hCG:tä voi naisella erittyä istukkakudoksen lisäksi munasarjan itusolukasvaimista (9). Kasvainepäilyssä voidaan tehdä kuvantamistutkimuksia kuten

emättimen kautta tehtävä kaikukuvaus, vartalon tietokonetomografia tai lantion magneettikuvaus. Munasarjan itusolukasvaimet voivat tuottaa hCG:n lisäksi alfa₁-fetoproteiinia, jonka määrittäminen voi myös auttaa diagnostiikassa.

Ektooppista hCG:n tuotantoa esiintyy yleisesti muissakin kiinteissä syövyissä. Intaktin hCG:n ilmentyminen on kuitenkin harvinaista, ja ektooppisesti erittyvä hormoni on yleensä hCG-beetaa. Ektooppisen erityksen yleisyys vaihtelee: sappitiesyövyissä ja haimasyövässä sitä voidaan todeta 45–60 %:lla potilaista, mutta useimpien muiden syöpien yhteydessä vain 10–30 %:lla (9).

Seerumin hCG:n vapaan beeta-alayksikön ja kokonais-hCG:n pitoisuuksien suhdetta voidaan hyödyntää trofoblastitautien erotusdiagnoosissa. hCG:n beeta-alayksikön ja kokonais-hCG:n suhde rypäleraskaudessa on alle 5 %, mutta istukkasyövässä suhde on suurempi, yli 5 % ja yleensä yli 10 % (10). Istukkapedin trofoblastikasvaimessa hCG-beetan ja kokonais-hCG:n suhde on tätäkin suurempi, keskimäärin 60 % (11). Suhde yleensä suurentuu myös hCG-pitoisuuden pienentyessä kesken-

menon yhteydessä ja kohdun imutyhjennyksen jälkeen, koska hCG-beetan puoliintumisaika on pitempi kuin intaktin hCG:n (12).

Hyperglykosyloitunut istukkagonadotropiini. Hyperglykosyloituneella hCG:llä on sama polypeptidirakenne kuin hCG:llä, mutta sen oligosakkaridit ovat kookkaampia. Hyperglykosyloitunutta hCG:tä erittyy sytotrofoblasteista normaalin raskauden alussa. Sen osuus on noin 90 % kolmannella raskausviikolla mutta pienentyy jyrkästi sen jälkeen ja on viimeisen raskauskolmanneksen aikana alle 1 % (13,14).

Istukkasyöpä eroaa muista trofoblastitau- deista siten, että noin 60 % sen erittämästä hCG:stä on hyperglykosyloitunutta, kun taas rypäleraskaudessa hyperglykosyloituneen hCG:n osuus on vain 4–5 % (5). Hyperglyko- syloituneen hCG:n määritysmenetelmä ei ole Suomessa rutiinikäytössä.

Inaktiivinen trofoblastitauti tarkoittaa tilannetta, jossa naisella on toistetusti mitattu suurentunut hCG-pitoisuus ilman kliinisesti tai radiologisesti todettua trofoblastitautia ja jossa väärän positiivisen hCG:n mahdollisuus on suljettu pois. Seerumin hCG-pitoisuus on tyypillisesti alle 200 IU/l (mediaani 22 IU/l) (5). Löydöstä edeltää raskaus tai aiemmin hoi- dettu trofoblastitauti, ja sen katsotaan johtuvan elimistön synsytiotrofoblastisoluista ja niiden erittämästä glykosyloitumattomasta hCG:stä. Sytotrofoblastisolujen määrä ei sen sijaan ole merkittävä, minkä takia hyperglykosyloitunutta hCG:tä ei erity mitattavissa määrin.

Solunsalpaajat eivät tehoa inaktiiviseen trofoblastitautiin, koska synsytiotrofoblastin solut ovat solunsalpaajille resistenttejä. Poti- laita seurataan hCG-määrityksin. Inaktiivinen trofoblastitauti häviää (hCG normalisoituu) useimmiten puolessa vuodessa, mutta 23 %:lla potilaista tauti aktivoituu, jolloin aiemmin va- kaana pysynyt hCG-pitoisuus suurentuu. Sa- malla hyperglykosyloituneen hCG:n osuus li- sääntyy. Taudin aktivoitumisen riski on suurin, kun inaktiivinen trofoblastitauti on kehittynyt istukkasyövän jälkeen (5).

Familiaalinen istukkagonadotropiinioi- reyhtymä kuvattiin ensimmäisen kerran vuon- na 2012 aineistossa, johon kuului 30 henkilöä kymmenestä suvusta (15). Oireyhtymälle on

TAULUKKO 2. Seerumin positiivisen istukkagonado- ropiini (hCG) -määrityksen erotusdiagnostiikka.

Positiivisen hCG- määrityksen syy	Erotusdiagnostiset menetelmät
Raskaus (normaali tai ektooppinen raskaus, keskenmeno)	Anamneesi, status, emättimen kautta tehtävä kaikukuvaus
Trofoblastitauti	Anamneesi, status, kuvantamis- tutkimukset
Seerumin heterofili- set vasta-aineet	Virtsan hCG-määritys Vasta-aineiden poisto immuno- logisesti Seeruminäytteen laimennuskäyrä Seerumin hCG-määritys toisella menetelmällä
Menopausiin liittyvä aivolisäkkeen hCG:n kaltaisen molekyylin erity	Suppressio yhdistelmäehkäisy- tableteilla Seerumin follikkeliä stimuloivan hormonin määritys
Itusolukasvainten ja muiden kiinteiden kasvainten erittämä hCG	Seerumin hCG-beetan määritys Muut kasvainmerkkiaineet (esim. alfa,-fetoproteiini) Kuvantamistutkimukset
Inaktiivinen trofoblas- titauti	Poissulkudiagnoosi (hyperglyko- syloituneen hCG:n määritysmene- telmän puuttuessa)
Ruiskeena annettu hCG (käyttö hedel- möityshoidoissa ja dopingaineena)	Anamneesi
Familiaalisesti suuri hCG-pitoisuus	Poissulkudiagnoosi

luonteenomaista, että seerumin hCG:n im- munoreaktiivisuus on suurentunut ja koostuu hCG-beetasta tai hCG:stä, joista puuttuu bee- ta-alayksikön C-terminaalinen peptidi. Nämä hormonit ovat biologisesti inaktiivisia eivätkä vaikuta hedelmällisyyteen.

Rypäleraskaus ja elävä sikiö

Osittaisen rypäleraskauden triploidi sikiö ei ole elinkykyinen vaan menehtyy useimmiten jo al- kuraskaudessa. Sikiöllä voi olla muun muassa hermoston, sisäelinten ja luuston epämuodos- tumia. Täydellisen tai osittaisen rypäleraskau- den kanssa voi esiintyä samanaikaisesti toinen normaali raskaus. Epäily samanaikaisesta rypä- leraskaudesta herää yleensä istukan kaikuku- vauksen perusteella. Seeruminäytteestä saatu sikiön kehityshäiriöiden seulontatutkimuksen

Ydinasiat

- ▶ Trofoblastitautien tavallisin oire on verinen emätinvuoto.
- ▶ Trofoblastitautia tulee epäillä, jos istukka-gonadotropiinin (hCG) pitoisuus on suurentunut ja raskaus on suljettu pois.
- ▶ Trofoblastitautien yleisin muoto on rypäleraskaus, jonka diagnoosi perustuu kohdun imutyhjennyksessä saatavan kudoksen histologiseen tutkimukseen.
- ▶ Harvinaisissa tapauksissa hCG-määritys voi olla positiivinen ilman raskautta tai gestationaalista trofoblastitautia.
- ▶ Positiivisen hCG-määrityksen luotettava erotusdiagnoosi auttaa välttämään tarpeetonta solunsalpaajahoitoa tai kohdunpoistoa.

tulos voi olla poikkeava (16). Epäilyn herätessä tulee tutkia seerumin kokonais-hCG:n ja hCG-beetan lisäksi sikiön karyotyyppi. Pre-eklampsian, ennenaikaisen synnytyksen ja postmolaarisen gestationaalisen trofoblastitautien riski on todennäköisesti suurentunut, jos raskautta jatketaan (17,18). Raskauden aikana tulee seurata seerumin hCG-pitoisuutta, ja istukka on syytä tutkia histologisesti synnytyksen jälkeen.

Lopuksi

Suomessa todetaan vuosittain noin 60 rypäleraskautta ja alle viisi istukkasyöpää (1,2). Trofoblastitautien harvinaisuuden vuoksi niiden viiveetön diagnosointi edellyttää klinikolta valppautta. Epäilyn herättyä diagnostiikka on useimmiten suoraviivaista, mutta toisinaan oikeaan diagnoosiin pääsy edellyttää erikoistutkimuksia ja tiivistä yhteistyötä eri asiantuntijoiden välillä. ■

MIKKO LOUKOVAARA, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, gynekologisen onkologian lisäkoulutus, osastonylilääkäri
HUS, naistentaudit ja synnytykset
HUS, Syöpäkeskus
Helsingin yliopisto

HENRIK ALFTHAN, FT, sairaalakemisti
HUS, Diagnostiikkakeskus
HUSLAB, erikoiskemia

SINI PENTTILÄ, FT, sairaalageneetikko
HUS, Diagnostiikkakeskus
HUSLAB, genetiikka ja kliininen farmakologia

JOUKO LOHI, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Diagnostiikkakeskus
HUSLAB, patologia
Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET
Mikko Loukovaara: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, GSK), luottamustoimet (Suomen Gynekologiyhdistyksen gynekologisen onkologian pienryhmä)
Henrik Alfthan: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality), luottamustoimet (Aikakauslehti Klinisk Biokemi i Norden)
Sini Penttilä: Ei sidonnaisuuksia
Jouko Lohi: Muut sidonnaisuudet (Faron Pharmaceuticals Oy, Herantis Pharma Oy, Oriola Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, ym. Epidemiology of choriocarcinoma in Finland, 1953 to 1999. *Gynecol Oncol* 2004;92:252–5.
2. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, ym. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:207–8.
3. Hui P, Buza N, Murphy KM, ym. Hydatidiform moles: genetic basis and precision diagnosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2017;12:449–85.
4. Female genital tumours. WHO Classification of Tumours. 5. painos. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020.
5. Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2009;112:663–72.
6. Alfthan H, Haglund C, Dabek J, ym. Concentration of human choriogonadotropin, its beta-subunit, and the core fragment of the beta-subunit in serum and urine of men and nonpregnant women. *Clin Chem* 1992;38:1981–7.
7. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, ym. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005;51:1830–5.
8. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T, ym. Serum levels of human chorionic gonadotropin in non-pregnant women and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:730–6.
9. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004;37:549–61.
10. Stenman UH, Alfthan H, Halila H. Determination of chorionic gonadotropin in serum of nonpregnant subjects and patients with trophoblastic disease by time-resolved immunofluorometric assay. *Tumor Biol* 1985;5:97.
11. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY, ym. Gestational trophoblastic diseases: 3. Human chorionic gonadotropin-free β -subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2006;102:160–4.
12. Korhonen J, Alfthan H, Ylöstalo P, ym. Disappearance of human chorionic gonadotropin and its alpha- and beta-subunits after term pregnancy. *Clin Chem* 1997;43:2155–63.
13. Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, ym. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;102:151–9.
14. Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta* 2010;31:653–64.
15. Cole LA. Familial hCG syndrome. *J Reprod Immunol* 2012;93:52–7.
16. Cuckle HS, Densem JW, Wald NJ. Detection of hydatidiform mole in maternal serum screening programmes for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:495–7.
17. Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, ym. Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus. *Obstet Gynecol* 1994;83:35–42.
18. Fishman DA, Padilla LA, Keh P, ym. Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatidiform mole and normal fetus. *Obstet Gynecol* 1998;91:546–50.