

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Gestationsbedingte und nicht-gestationsbedingte
Trophoblasterkrankungen**

AWMF-Registernummer

032/049

Leitlinienklasse

S2k

Stand

August 2022

Version

6.2

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I.	VORWORT.....	6
II.	LEITLINIENINFORMATIONEN	7
	TEMPLATE-VERSION	7
	HERAUSGEBER	7
	LEITLINIENKOORDINATOREN / ANSPRECHPARTNER	9
	LEITLINIENGRUPPE.....	10
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG.....	12
	FINANZIERUNG	14
	PUBLIKATION	14
	ZITIERWEISE	14
	LEITLINIENDOKUMENTE	14
	URHEBERRECHT	15
	GENDERHINWEIS.....	16
	BESONDERER HINWEIS.....	16
	ABKÜRZUNGEN	17
III.	LEITLINIENVERWENDUNG	19
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	19
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	19
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	19
	VERSORGUNGSBEREICH.....	19
	PATIENTINNENZIELGRUPPE.....	20
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	20
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	20
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	21
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG.....	22
IV.	METHODIK	23
	GRUNDLAGEN.....	23
	LITERATURRECHERCHE	23
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	24
	STATEMENTS	25
	KONSENSUSFINDUNG –UND KONSENSUSSTÄRKE.....	25
	EXPERTENKONSENS.....	26
	LEITLINIENREPORT	27
	DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	28

1	GESTATIONSBEDINGTE TROPHOBLASTERKRANKUNGEN (GTD)	31
1.1	EPIDEMIOLOGIE DER GTD	32
1.2	STADIENEINTEILUNG DER GTD	33
1.3	DEFINITION TNM-RELEVANTER PARAMETER	33
1.4	STAGING UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER GTD	34
1.5	HCG-BESTIMMUNG	34
1.6	VILLÖSE GTD	39
1.6.1	Partialmole	39
1.6.1.1	Diagnostik.....	39
1.6.1.2	Pathomorphologie	39
1.6.1.3	Therapie und Nachsorge	40
1.6.2	Blasenmole (komplette Mole)	43
1.6.2.1	Diagnostik.....	43
1.6.2.2	Pathomorphologie	44
1.6.2.3	Therapie und Nachsorge	44
1.6.3	Invasive Mole	58
1.6.3.1	Diagnostik.....	58
1.6.3.2	Pathomorphologie	58
1.6.3.3	Therapie und Nachsorge	59
1.7	IMMUNHISTOCHEMISCHE UND MOLEKULARPATHOLOGISCHE ZUSATZUNTERSUCHUNGEN	
	VILLÖSER GTD	59
1.8	NICHT-VILLÖSE GTD	62
1.8.1	Plazentabettknoten (Placental Site Nodule; PSN)	63
1.8.1.1	Diagnostik.....	63
1.8.1.2	Pathomorphologie	63
1.8.1.3	Therapie und Nachsorge	63
1.8.2	Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site; EPS)	64
1.8.2.1	Diagnostik.....	64
1.8.2.2	Pathomorphologie	65
1.8.3	Plazentabett-Tumor (Placental Site Trophoblastic Tumor; PSTT)	66
1.8.3.1	Diagnostik.....	66
1.8.3.2	Pathomorphologie	66
1.8.3.3	Therapie und Nachsorge	67
1.8.4	Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)	70
1.8.4.1	Diagnostik.....	70
1.8.4.3	Therapie und Nachsorge	71
1.8.5	Chorionkarzinom (CCA)	72
1.8.5.1	Diagnostik.....	72
1.8.5.2	Pathomorphologie	72
1.8.5.3	Therapie und Nachsorge	73
1.9	VORGEHEN BEI HIRMETASTASEN	76
1.10	OPERATIVE THERAPIE	78
2	SONDERFÄLLE	79
2.1	MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN MIT GTD	79
2.2	DER ATYPISCHE PSN	79
3	NICHT-MOLARE GESTATIONELLE TROPHOBLASTERKRANKUNGEN (NGTD)	80

4	AUFARBEITUNG DES GEWEBES	81
4.1	DIAGNOSTISCHE BIOPSIE UND KÜRETTAGE-MATERIAL	81
4.2	HYSTEREKTOMIEPRÄPARAT	82
5	PATIENTINNENAUFKLÄRUNG	83
6	IMMUNTHERAPIE	86
7	SCHWANGERSCHAFT NACH TROPHOBLASTERKRANKUNG	88
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	90
VI.	TABELLENVERZEICHNIS	91
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	92
VIII.	ANHANG	104

I. Vorwort

Aufgrund der Seltenheit und biologischen Heterogenität gestationsbedingter und nicht-gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen und der damit einhergehenden verbreiteten Unsicherheit bzgl. einer optimalen Diagnostik und geeigneter Therapieverfahren ist eine Leitlinie zur Verbesserung der Versorgungsqualität sinnvoll. Ziel der Erstellung der vorliegenden Leitlinie war es, die Diagnostik und Therapie von gestationsbedingten und nicht-gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen anhand der aktuellen Literatur sowie der Erfahrungen der beteiligten Kolleginnen und Kollegen evidenzbasiert zu standardisieren. Um die Reichweite der vorliegenden Leitlinie zu erhöhen, wurde sie in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) erstellt. Auf diese Weise soll die Leitlinie im gesamten deutschsprachigen Raum Anwendung finden und zu einer internationalen Vereinheitlichung der Diagnostik und Therapie dieser seltenen Gruppe von Erkrankungen beitragen.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2022-01-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8

AT-1090 Wien

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch den Präsident der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl
Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden

In Repräsentanz durch Präsident der SGGG

Dr. Irène Dingeldein
Praxis / Belegärztin Lindenhofgruppe
Längmatt 32
CH-3280 Murten

In Repräsentanz durch Präsidentin der OEGGG

PD Dr. med. Gunda Pristauz-Telsnigg
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinische Abteilung für Gynäkologie
Auenbruggerplatz 14
A-8036 Graz

Leitlinienkoordinatoren / Ansprechpartner

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA

Marien Hospital Herne - Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Klinik für Frauenheilkunde

Hölkeskampring 40

44625 Herne

Tel.: +49(0)2323-4991801

Fax: +49 (0)2323-499393

clemens.tempfer@rub.de

Prof. Dr. med. Lars Christian Horn

Universitätsklinikum Leipzig

Institut für Pathologie

Liebigstr. 26

04103 Leipzig

Tel.: +49(0)341-9715046

Lars-Christian.Horn@uniklinik-leipzig.de

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautoren:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)
Prof. Dr. L.-C. Horn, Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DGGG und der DKG (AGO) – Organkommission Uterus
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (OEGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

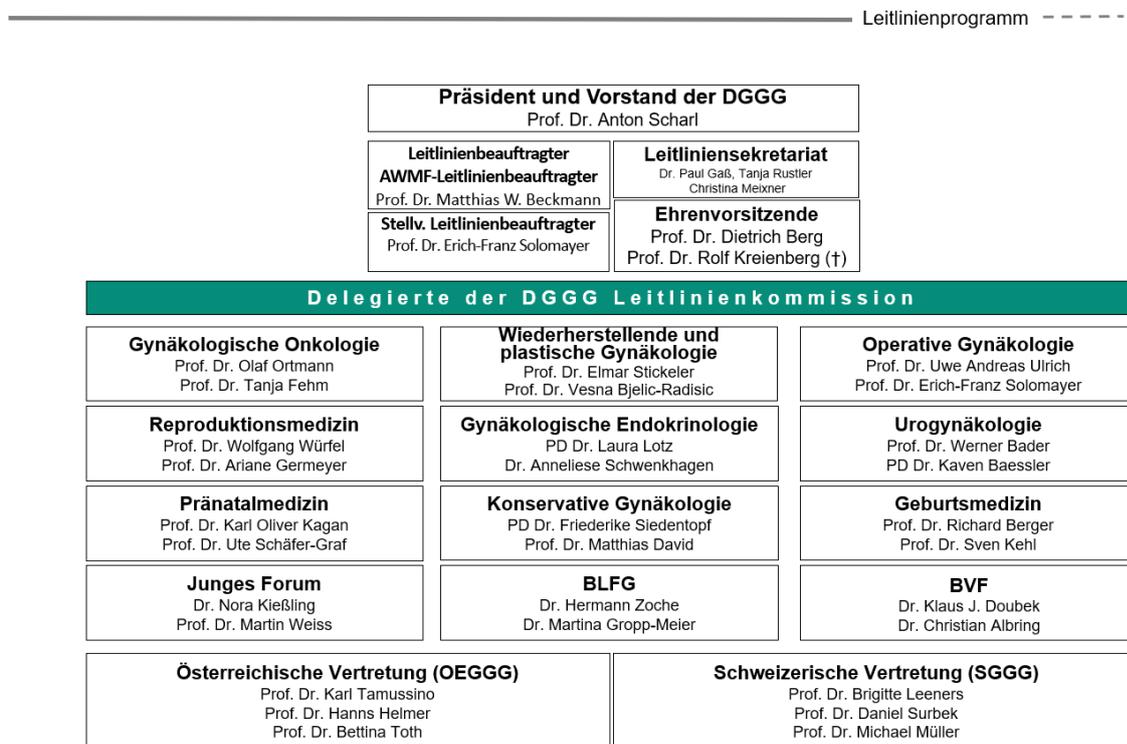
Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
PD Dr. S. Ackermann, Darmstadt	Experte
Prof. Dr. R. Dittrich, Erlangen	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Dr. J. Einenkel, Leipzig	Experte
Prof. Dr. med. A. Günthert, Luzern	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Frau H. Haase	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Prof. Dr. med. J. Kratzsch, Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)
PD Dr. M. Kreissl, Augsburg	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Prof. Dr. med. S. Polterauer, Wien	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (OEGGG)
Prof. Dr. Dr. A. D. Ebert, Berlin	Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Prof. Dr. E. Steiner, Rüsselsheim	Experte
Prof. Dr. F. Thiel, Göppingen	Experte
Prof. Dr. Michael Eichbaum, Wiesbaden	Experte
Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf	Expertin
Dr. Martin Koch, Ansbach	Experte
Dr. Paul Gaß, Erlangen	Experte und Leitliniensekretariat

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Stand: Januar 2022 Link: <https://www.dggg.de/leitlinien/leitlinienkommission> © DGGG, SGGG und OEGGG 2022

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner, Tanja Rustler

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Es gab keine Finanzierung.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich.

Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-049.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 032/049, February 2022)

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessen aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen

AD	Actinomycin D
aPSN	atypisches Plazentabettknötchen
BM	Blasenmole
CCA	Chorionkarzinom
CT	Computertomogramm
EPS	hyperplastische Implantationsstelle(n) des Plazentabettes; Exaggerated Placental Site
ETT	epitheloide(r) Trophoblast-Tumor(e); Epitheloid Trophoblastic Tumor
FDG-PET/CT	¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GTD	gestationsbedingte Trophoblasterkrankung(en)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTN	gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie(n)
hCG	humanes Choriongonadotropin
hMG	humanes menopausales Gonadotropin
HPF	high power field (starke Mikroskopvergrößerung bei 400x)
HPL	humanes plazentares Lactogen
IM	invasive Mole
KI	Konfidenzintervall
IUP	Intrauterinpessar
LH	luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomogramm
MTX	Methotrexat
NGTD	nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankung(en)
OR	Odds Ratio
PEG	Polyethylenglycol
PM	Partialmole
PSN	Plazentabettknötchen; Placental Site Nodule
PSTT	Plazentabettknötchen-Tumor(e); Placental Site Trophoblastic Tumor

SSW	Schwangerschaftswoche
TNM	Tumor Nodus Metastasen-Klassifikationssystem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aufgrund der Seltenheit und biologischen Heterogenität gestationsbedingter und nicht-gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen und der damit einhergehenden verbreiteten Unsicherheit bzgl. einer individuell optimalen Diagnose und Therapie erscheint eine Leitlinie zur Verbesserung der Versorgungsqualität notwendig.

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinie aus dem April 2020 ergaben sich folgende Änderungen: für alle Kapitel wurde die aktuelle Literatur von Januar 2020 bis Dezember 2021 gesichtet und informell bewertet, in den Kapiteln 1.6 bis 2.2 wurde aktuelle relevante Literatur eingefügt und der Text geändert sowie Empfehlungen ergänzt.

Fragestellung und Ziele

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik, die Therapie, sowie die Nachsorge. Fokussiert wird hierbei auf das differenzierte Management der unterschiedlichen Formen gestationsbedingter und nicht-gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen. Darüber hinaus sollen die Empfehlungen der Leitlinie Grundlage zur Entscheidungsfindung im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen in Krebszentren sein.

Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

Patientinnenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an alle an gestationsbedingten und nicht-gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen erkrankte Frauen.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe mit Klinikanstellung
- ➔ Pathologen
- ➔ Nuklearmediziner
- ➔ Labormediziner

Diese Leitlinie dient zur Informationen an folgende Personenkreis:

- ➔ Genetiker
- ➔ Pflegekräfte
- ➔ Radiologen
- ➔ Internistische Onkologen

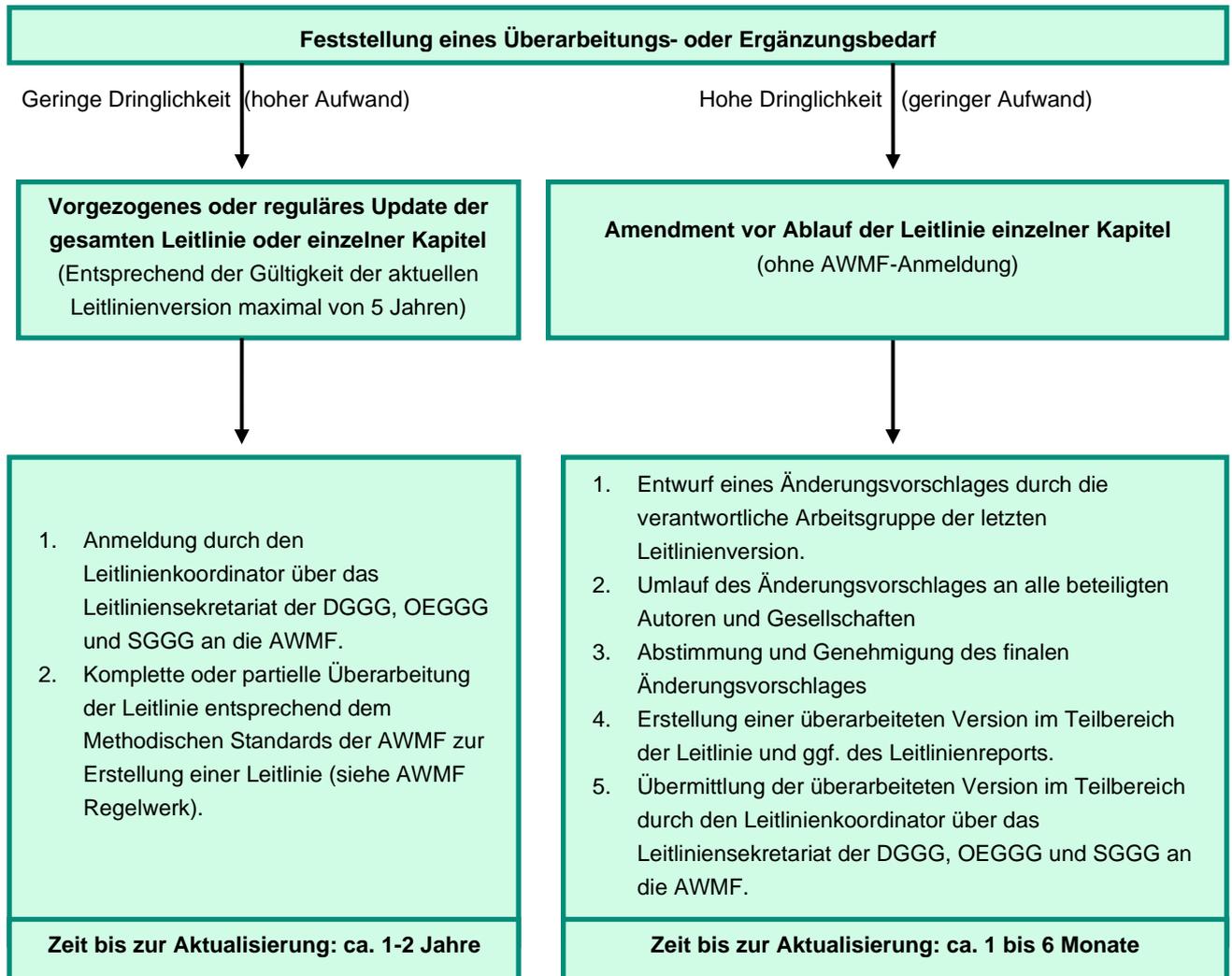
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im Februar 2022 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.04.2022 bis 30.03.2023. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 19.11.2020.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Literaturrecherche

Schlüsselfragen wurden nicht formuliert. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt. Die Leitlinienautoren haben jedoch eine aktualisierte Literatursuche (MEDLINE) über den Zeitraum 1/2020 bis 12/2021 durchgeführt und die aktuelle Literatur entsprechend zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) diskutierten die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen und stimmten diese anschließend online im Delphi-Verfahren ab. Hierbei kam es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc.. Abschließend wurde abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51 % der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Grundlage des Leitlinientextes bildete die im Jahr 2019 publizierte S2k-Leitlinie ‚Gestationelle und nicht-gestationelle Trophoblasterkrankungen‘ (AWMF 032/049) und eine systematische Literaturrecherche nach einem definierten Suchalgorithmus, der auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden kann. Im Folgenden wurden >3000 Abstracts überprüft und die relevante Literatur identifiziert und den jeweiligen Kapiteln zugeordnet. Die Statements und Empfehlungen wurden interdisziplinär unter Moderation von C. Tempfer diskutiert und im Anschluss in einem Online-Verfahren konsentiert. Nach Ausarbeitung der einzelnen Kapitel entsprechend der zugeordneten Literatur durch die Kapitelautoren wurde im Anschluss eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens bearbeitet wurde. Aus diesem Text wurden die gegenüber der Vorversion aus dem Jahr 2020 geänderten Statements und Empfehlungen extrahiert und in einer online-Abstimmung konsentiert. Das Abstimmungsergebnis für jedes neu angestimmte Statement/Empfehlung wurde im Text nach dem Schema Zustimmung/Enthaltung/Ablehnung (X/X/X) im Falle von Enthaltungen und/oder Ablehnungen oder im Falle von einstimmiger Zustimmung nach dem Schema X/X protokolliert.

Ansprechpartner für das Aktualisierungsverfahren: C. Tempfer (clemens.tempfer@rub.de)

Im Vorfeld:

- Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Abstimmungsverfahren, Tagungsort
- Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten

Tischvorlage: Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen; Vorlage war die an alle rundgemailte Fassung der Leitlinie nach Abschluss der Konsensuskonferenz und Einarbeitung aller Kommentare

Die Schritte der Leitlinienerstellung erfolgten durch:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Stille Notiz erfolgte: ein Protokoll wurde durch Prof. Tempfer angefertigt
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung im Online-Verfahren

Das Konsentierungsprotokoll wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Folgende Personen haben an der Erstellung des Leitlinientextes mitgewirkt bzw. an der Konsensuskonferenz teilgenommen: siehe [Leitliniengruppe](#)

Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden diskutiert, spielen bei dieser Erkrankung jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Gleiches gilt für Behandlungsmethoden der Alternativmedizin. Grundsätzlich wurden die Empfehlungen unter Abwiegen von Nutzen und Nebenwirkungen bzw. Risiken formuliert.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 01.11.2020) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden in der Konsensusgruppe diskutiert und bewertet. Die Einschätzung als ‚geringer‘, ‚moderater‘ oder ‚hoher‘ Interessenskonflikt erfolgte ohne formalisierte Kriterien. Ein finanzieller Interessenskonflikt, Aktienbesitz oder ein temporäres oder dauerhaftes Vertragsverhältnis mit einem Unternehmen, welches in dieser Leitlinie erwähnte Produkte erzeugt oder vertreibt, wurde als ‚hoher Interessenskonflikt‘ bewertet. Die Einschätzung der Interessenskonflikte erfolgte mit Bezugnahme auf die in der vorliegenden Leitlinie diskutierten Themen. Alle Interessenkonflikte der Teilnehmer wurden als nicht relevant eingestuft. Durch die federführenden Autoren wurde die Repräsentativität der Gruppe und die strukturierte Konsensfindung als ausreichender Schutz vor Verzerrung angesehen. Ein Ausschluss eines Autors oder Mandatsträgers von den Abstimmungen war deshalb nicht erforderlich.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden:

Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang zur Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ¹	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ²	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz ³
C. Tempfer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
L.C. Horn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
S. Ackermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
R. Dittrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
J. Einenkel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
A. Günthert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
H. Haase	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
J. Kratzsch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
M. Kreissl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
S. Polterauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
A. Ebert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
E. Steiner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) ¹	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ²	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz ³
T. Fehm	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
F. Thiel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
M. Eichbaum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
M. Koch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine
P. Gaß	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	keine

1 = Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Folgende Frage wurde beantwortet: Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?

2 = Angaben zu Mischfonds waren nicht erforderlich

3 = Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; sonstige relevante Interessen

1 Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTD)

C. Tempfer

Konsensbasiertes Statement 1.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die morphologische Diagnostik und Klassifikation der GTD soll nach der letzten Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen.	

Die Plazenta ist ein bei allen höheren Säugetieren in der Schwangerschaft neu gebildetes Organ zur intrauterinen Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Bezeichnung ‚Plazenta‘ leitet sich vom lateinischen Wort für Kuchen (‚placenta‘) ab. Die Plazenta besteht sowohl aus embryonalem als auch aus mütterlichem Gewebe, ist im ausgereiften Zustand etwa 500 Gramm schwer und etwa 20 Zentimeter groß. Sie entsteht aus dem fetalen Trophoblasten und dem mütterlichen Endometrium. Die fetale Seite der Plazenta mit Chorionplatte und Nabelschnur ist von Amnionepithel bedeckt. Zwischen der Chorionplatte und der auf der mütterlichen Seite befindlichen Dezidua liegt der mit Blut gefüllte intervillöse Raum, der dem Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus dient. Der intervillöse Raum wird durch bindegewebige Plazentasepten in etwa 20 Felder, die sogenannten Kotyledonen, unterteilt. Neben dem Stoffaustausch hat die Plazenta auch eine endokrine Funktion und produziert u.a. die Hormone humanes Choriongonadotropin (hCG), Progesteron und humanes plazentares Lactogen (HPL). Eine weitere wesentliche Funktion der Plazenta besteht in der Ausbildung einer selektiven Stoffbarriere zwischen Mutter und Fetus, der sogenannten Plazentaschranke. Diese stellt eine passive Filtermembran dar, die mütterliches und kindliches Blut trennt und den fetomaternalen Übertritt von verschiedenen im Blut gelösten Substanzen ermöglicht oder verhindert. Die dafür verwendeten Mechanismen sind Diffusion, erleichterte Diffusion, aktiver Transport, Diapedese und Pinozytose. Durch Diffusion gelangen z.B. Sauerstoff, Wasser, Vitamine, Alkohol, Drogen oder Medikamente in die fetale Blutzirkulation. Glukose, Aminosäuren und Elektrolyte gelangen über erleichterte Diffusion und aktive Transportprozesse zum Fetus. Proteine, den Nestschutz vermittelnde Antikörper vom Typ IgG und Fette werden über Pinozytose transportiert. Viren und Bakterien können durch Diapedese zum Fetus gelangen [1,2].

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTD) umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch eine Fehldifferenzierung und/oder Proliferation des Trophoblastepithels gekennzeichnet sind [3,4]. Die morphologische Einteilung erfolgt nach der World Health Organization (WHO)-Klassifikation [5]. Aufgrund des Nachweises bzw. des Fehlens von Chorionzotten (lat. ‚villi‘) können villöse und nicht-villöse GTD unterschieden werden (Tabelle 10). Villöse und nicht-villöse GTD umfassen sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen sowie solche, die sich von benigne zu maligne entwickeln, wie z.B. im Falle der postmolaren Trophoblastpersistenz. Abbildung 2 zeigt einen Algorithmus zur immunhistochemischen Differenzierung trophoblastärer Läsionen. GTD treten in den meisten Fällen als sporadische Erkrankung auf. In seltenen Fällen kommen auch wiederholte bzw. familiär gehäufte Fälle von kompletten Blasenmolen vor, für die eine Assoziation mit Mutationen in den Genen NLRP7 und KHDC3L, die zu maternalen Imprinting-Defekten führen, beschrieben wurde [6]. Ausserdem scheinen Frauen mit Molenschwangerschaften auch eine Prädisposition für aneuploide Frühaborte aufzuweisen [7].

1.1 Epidemiologie der GTD

C. Tempfer

In den entwickelten Industriestaaten wird für die Blasenmole eine Prävalenz von 1 pro 591 Schwangerschaften angegeben [8], für GTD eine Prävalenz von 1 pro 714 Lebendgeburten [9]. In einer populationsbasierten holländischen Studie mit 6343 Fällen von GTD, die über einen Zeitraum von 20 Jahren (1994 bis 2013) gesammelt wurden, zeigte sich ein Inzidenzanstieg in den ersten 10 Jahren, gefolgt von einer Stabilisierung der Erkrankungsinzidenz. Insgesamt betrug die Inzidenz der GTD über 20 Jahre 1,67 Fälle/1000 Geburten/Jahr [10]. Eine erhöhte Inzidenz an GTD findet sich bei jungen (10-19 Jahre) und bei älteren (40-54 Jahre) Frauen und ist auch vom ethnischen Hintergrund abhängig. Schwarze US-Amerikanerinnen sind z.B. in landesweiten Registern überrepräsentiert und [11] Asiatinnen weisen z.B. eine doppelt so hohe Inzidenz auf wie Europäerinnen [9,12]. Darüber hinaus scheinen auch die Krankheitsverläufe in verschiedenen ethnischen Gruppen Unterschiede aufzuweisen. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 316 Frauen mit GTD benötigten z.B. Asiatinnen signifikant häufiger eine Zweitlinienchemotherapie im Vergleich zu kaukasischen oder afroamerikanischen Frauen. Außerdem war die Dauer der Chemotherapie bis zum Erreichen einer Remission signifikant länger [13]. Die Ursachen für diese ethnischen Unterschiede sind unbekannt.

1.2 Stadieneinteilung der GTD

C. Tempfer

Konsensbasiertes Statement 1.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle einer operativen Therapie einer malignen GTD (z.B. Chorionkarzinom, PSTT, ETT) soll die postoperative Stadieneinteilung nach der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen (Tabelle 11). Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional.	

1.3 Definition TNM-relevanter Parameter

L.-C. Horn

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn) ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist oder nicht [14].

Die Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1;[15]). Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass bei einem Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist [15], da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Artefakte handelt.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1) [16]. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM-System als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder als der Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren, definiert [15].

1.4 Staging und Risikostratifizierung der GTD

C. Tempfer

Konsensbasiertes Empfehlung 1.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Risikostratifizierung der GTD soll nach dem aktuellen FIGO-Risikoscore erfolgen.	

Die Risikostratifizierung der GTD, die gleichzeitig auch die Basis für die Indikationsstellung zur Chemotherapie ist, soll nach dem jeweils aktuellen FIGO-Risikoscore erfolgen. Für die vorliegende Leitlinie wurde der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risiko-Score angewandt (Tabelle 12) [17]. Den stärksten prädiktiven Wert der im FIGO-Risikoscore enthaltenen Faktoren hinsichtlich einer MTX-Resistenz weisen ein prätherapeutischer hCG-Wert >100 000 IU/l (Odds Ratio [OR] 14.3; 95% KI 4.7-44.1), gefolgt von einem prätherapeutischen hCG-Wert >10 000 IU/l (OR 5.0; 95% Konfidenzintervall [KI] 2.5-10.4), einem Zeitraum von >7 Monaten seit der letzten Schwangerschaft (OR 4.1; 95% KI 1.0-16.2) und einer Tumorgroße >5 cm (OR 2.2; 95% KI 1.3-3.6) auf [18].

1.5 hCG-Bestimmung

J. Kratzsch, R. Dittrich

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der hCG-Bestimmung sollte ein Assay benutzt werden, der möglichst mit den folgenden sechs irregulären Formen von hCG, die spezifisch von GTD gebildet werden können, in einem hohen Maße kreuzreagiert: hyperglykosiliertes hCG, nicked hyperglykosiliertes hCG, nicked hyperglykosiliertes hCG ohne das C-terminale Ende, freies beta hCG, nicked freies beta-hCG und beta-core Fragment.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Ein Verdacht auf falsch-positive hCG-Werte kann durch folgende Vorgangsweisen überprüft werden:

- 1) Test auf Linearität des hCG-Wertes nach Verdünnung oder PEG-Fällung der Probe,
- 2) Verwendung von Blocking-Röhrchen,
- 3) hCG-Bestimmung parallel in Serum und Urin,
- 4) Vergleich des Ergebnisses mit der Messung durch ein Zweitlabor, das einen anderen geeigneten Assay zur Bestimmung von hCG nutzt.

Das Therapiemonitoring für hCG soll immer mit der gleichen Assaymethode durchgeführt werden.

Die hCG-Bestimmung im Serum ist neben dem histologischen Nachweis einer Trophoblasterkrankung der wichtigste Parameter zur Festlegung der Therapie, der Therapiedauer und der Beurteilung des Therapieeffekts. In der klinischen Praxis ist in vielen Fällen der hCG-Wert sogar der einzige fassbare Parameter zum Nachweis einer Trophoblasterkrankung. Da Trophoblasttumoren verschiedene Formen von hCG produzieren, kommt einer exakten hCG-Bestimmung eine grosse klinische Bedeutung zu.

Da die Kreuzreaktivität der kommerziell angebotenen hCG-Assays gegenüber GTD-relevanten Isoformen, Fragmenten und Abbauprodukten des hCG-Moleküls eine große Vielfalt zeigt und das Zustandekommen der jeweiligen Ergebnisse für den Anwender kaum nachvollziehbar und z.T. widersprüchlich ist [19-21] sollten für Diagnostik und Therapiekontrolle nur hCG-Assays verwendet werden, die bereits in klinischen Studien erfolgreich für die jeweilige Fragestellung validiert bzw. verwendet wurden [22-24]. Retrospektive Untersuchungen zu falsch positiven und falsch negativen hCG-Ergebnissen sollten bei der Auswahl des Assays berücksichtigt werden [25].

Assays, die hCG-Isoformen in einem unzureichenden Ausmaß messen, können zu falsch erniedrigten oder sogar falsch negativen Ergebnissen führen [26,27]. Bei der hCG-Messung sollte deshalb zumindest auch hyperglykolsyliertes hCG vollständig detektiert werden [28]. Zur Vermeidung der Messung falsch niedriger hCG-Werte durch den so genannten „high dose hook effect“ [28,29] sollte das Labor über den Verdacht auf GTD informiert werden, damit der „high dose hook effect“ bereits in der Primärmessung durch hCG-Bestimmungen in verschiedenen Verdünnungen nachgewiesen werden kann. Darüber hinaus kann die Einnahme von Biotin (Vitamin H) bei Messsystemen, die das Biotin-Streptavidin-System verwenden, zu falsch niedrigen hCG-Konzentrationen im

Serum führen [30]. Hier ist ein Absetzen des Medikaments für etwa eine Woche oder der Nachweis des exogenen Biotins empfehlenswert [30].

Ursachen für erhöhte hCG-Messwerte bei nicht bestehender Schwangerschaft oder GTD sind paraneoplastische Prozesse [31], eine eingeschränkte Nierenfunktion [32], hohe Leukozytenzahlen [33], hohe alkalische Phosphatase-Konzentrationen im Blut [34] oder eine Messinterferenz durch unspezifische anti-animal-, anti-Maus- oder heterophile Antikörper [35,36]. Zum Nachweis von letzteren sind folgende Vorgehensweisen möglich:

- 1) Eine Verdünnungsreihe der verdächtigen Probe mit dem Assaydiluent (z.B. 1:2; 1:4; 1:8) wird durchgeführt. Proben mit falsch hohen Messwerten durch unspezifische Antikörper zeigen meist ein nicht-lineares Verdünnungsverhalten. Die Wiederfindung nach Verdünnung ist in diesem Fall meist deutlich vermindert und nimmt mit steigender Verdünnung weiter ab.
- 2) Polyethylenglycol (PEG)-Fällung der Antigen-Antikörper-Komplexe in der Probe. Die Wiederfindung des hCGs ist nach PEG durch die Bindung des Moleküls an Antikörper deutlich vermindert. Da dies eine relativ unspezifische Methode ist, sollte die Bestätigung der Antigen-Antikörper-Bindung durch Gelausschlusschromatographie erfolgen [37].
- 3) Bei Antikörper-Interferenz ist außerdem die Verwendung von kommerziell verfügbaren „Blocking“-Röhrchen möglich, welche die endogenen Störantikörper adsorbieren und danach eine störungsfreie Messung ermöglichen.
- 4) Bei unerwartet hohen hCG-Werten im Blut kann zur Kontrolle eine Messung des hCGs in Urin erfolgen, da im Urin jene kreuzreaktiven Antikörper, die im Blut zu falsch positiven Werten führen können, nicht nachweisbar sind [38].
- 5) Hohe Differenzen zwischen einem fragwürdigen hCG-Wert und dem Messwert des hCGs mit einer alternativen kommerziellen Methode aus einem Zweitlabor weisen auf falsch erhöhtes hCG hin.

Vorhergehende Injektionen mit rekombinantem luteinisierendem Hormon (LH) oder Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) bzw. humanem menopausalem Gonadotropin (hMG) zur ovariellen Stimulation können in seltenen Fällen Antikörper mit Kreuzimmunreaktivität gegen hCG verursachen, wodurch die Antigen-Antikörper-Wirkung im analytischen Messsystem gestört werden kann [28,39,40]. Auch können Serumwerte bis 36 IU/L hCG in Ausnahmefällen bei peri-oder postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden [41]. Die Stimulation des hCG nach Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten und die Suppression dieser Werte durch Estrogen/Progesteron weisen auf eine hypophysäre Genese des hCG hin [42].

Die Referenzbereichsgrenze für hCG-Messungen ist Assay-spezifisch und darf nicht mit der Nachweisgrenze des Assays (Synonym: sensitivity, lower limit of detection) verwechselt werden. Die Firma Roche gibt z.B. für ihren hCG-Assay folgende Werte an: ≤ 1 mIU/mL für 97.5% der Werte von 181 gesunden, nicht-schwangeren prämenopausalen Frauen. Im Falle von persistierenden niedrigen hCG-Werten sollte daher vor Beginn einer Therapie geklärt werden, ob die gemessenen hCG-Werte oberhalb des Referenzbereiches des verwendeten Assays für prämenopausale nicht-schwangere Frauen liegen.

Ausserdem ist zu beachten dass die Referenzbereichsgrenze für postmenopausale Frauen etwas höher liegt als die für prämenopausale Frauen und daher für prämenopausale GTD-Patientinnen ungeeignet ist.

Das Monitoring von hCG-Messungen bei individuellen Patientinnen sollte möglichst im selben Labor mit der gleichen analytischen Plattform durchgeführt werden, da besonders häufig bei GTD die Vergleichbarkeit von verschiedenen Assaymethoden aufgrund unterschiedlicher Kreuzreaktivitäten zu den hCG-Isoformen nicht gegeben ist [28].

Weil die Unterscheidbarkeit zweier nacheinander gemessener hCG-Werte von Faktoren wie der biologischen, patientenspezifischen Varianz des Analyten und der konzentrationsabhängigen Messunsicherheit des jeweiligen Assays abhängt, hat sich die Leitlinienkommission entschlossen, die Begriffe ‚Plateau‘ und ‚Anstieg‘ mit Bezug auf die hCG-Messungen nicht generell quantitativ zu definieren.

Das Ausmass der individuellen, assay- u. laborspezifischen Varianz muss bei der Interpretation der seriellen hCG-Werte hinsichtlich der Begriffe ‚Plateau‘ und ‚Anstieg‘ jeweils im Einzelfall berücksichtigt werden. Ein genereller Grenzwert im Sinne einer Prozentabgabe ist nicht empfehlenswert, dies wird jedoch international unterschiedlich gehandhabt. In einem der weltweit grössten Zentren für die Behandlung von Frauen mit Trophoblasterkrankungen wird z.B. für die Trophoblastpersistenz nach Molenschwangerschaft eine Differenz zweier aufeinanderfolgender hCG-Messungen von 20% für die Definition eines hCG-Anstiegs verwendet [38]. Für die MTX-Resistenz oder die Resistenz hinsichtlich anderer Chemotherapie-Schemata wird allerdings auch in diesem Zentrum keine prozentuale Grenze definiert.

Falls es Probleme mit der Zuordnung der beiden Begriffe ‚hCG-Anstieg‘ und ‚hCG-Plateau‘ im individuellen Fall einer Patientin gibt, sollten Angaben zu oben genannten Faktoren mit dem Labor, das die hCG-Bestimmungen durchgeführt hat, abgestimmt werden.

Wann ist ein hcG-Wert als negativ einzustufen?

Ein negativer hCG-Wert liegt dann vor, wenn der gemessene hCG-Wert entweder unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays liegt oder innerhalb des Referenzbereiches (Normalwert) des verwendeten Assays für gesunde, nicht-schwangere prämenopausale Frauen (im Falle einer prämenopausalen Patientin) bzw. für gesunde postmenopausale Frauen (im Falle einer postmenopausalen Patientin).

In Ausnahmefällen kann ein richtig negativer Wert auch leicht über dem Referenzbereichslimit liegen, z.B. bei 7 U/l und einem oberen Referenzbereichslimit von 5 U/l [43]. Das Referenzbereichs-Limit schließt ja meist nicht alle Werte von Gesunden mit ein, sondern aus statistischen Gründen nur 97.5% der Daten bzw. das 95% Konfidenzintervall des Limits [44].

1.6 Villöse GTD

*E. Steiner, T. Fehm, L.-C. Horn, H.-G. Strauss**

**aus der LL-Gruppe ausgeschieden*

Konsensbasiertes Statement 1.S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die villösen GTD umfassen die Partialmole, die Blasenmole und die invasive Mole.	

Die Partial- und Blasenmole repräsentieren abnorme Schwangerschaftsprodukte mit besonderen chromosomalen Charakteristika infolge einer Befruchtungsstörung. Sie leiten sich vom villösen Trophoblasten ab. Konstantes Merkmal ist der Nachweis differenzierungsgestörter Chorionzotten [45,46]. Partial- und Blasenmole sind die häufigsten GTD-Formen. In einer koreanischen Studie mit >370 000 Schwangerschaften waren Partial- und Blasenmolen für 80.3% aller GTD verantwortlich [47].

1.6.1 Partialmole

Zytogenetisch handelt es sich in über 90% der Fälle um eine Triploidie (69XXX, 69XXY, 69XYY). Zwei Drittel des Genoms stammen vom Vater und nur ein Drittel von der Mutter. Daher spricht man von einem androgenetischen Ursprung der Partialmole [48,49].

1.6.1.1 Diagnostik

Sonographisch findet sich eine vergrößerte Plazenta mit teils blasigen Strukturen. Die hCG-Werte können erhöht sein.

Ein Embryo bzw. Fetus ist in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar und weist unterschiedlich schwerwiegende Fehlbildungen auf. Die Lebensfähigkeit wird nur selten erreicht.

1.6.1.2 Pathomorphologie

Konsensbasierte Empfehlung 1.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
In der morphologischen Diagnostik/Befundbericht soll der Terminus „partielle Mole“ für die Diagnose einer Partialmole nicht verwendet werden.	

Makroskopisch findet sich eine vergrößerte Plazenta, welche herdförmig von wechselnd vielen Zottenblasen durchsetzt sein kann. Histologische Merkmale der Partialmole sind: hypovaskularisiertes, fibrosiertes, hydropisch degeneriertes Zottenstroma, intravillöse Epithelinvaginate, endovillöse Trophoblasteinschlüsse und eine fokale Trophoblasthypertrophie vor allem des Synzytiotrophoblasten mit Ausbildung von Epithelzungen und Epithelgirlanden mit Zähnelung der Zottenoberfläche.

Der diagnostische Terminus „partielle Mole“ soll nicht verwendet werden, um Verwechslungen mit der Blasenmole zu vermeiden, zu der sowohl zytogenetisch als auch prognostisch deutliche Unterschiede bestehen.

Tabelle 13 zeigt die wichtigsten differenzialdiagnostischen kliniko-pathologischen Merkmale der Partialmole und der Blasenmole (komplette Mole).

1.6.1.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ziel der Therapie der Partialmole ist die vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Zur Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri soll eine Saugkürettage unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Rahmen der Kürettage einer Partialmole soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Therapie einer Partialmole soll bei rhesus-negativer Patientin eine Anti-D-Prophylaxe gegeben werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Diagnose einer Partialmole soll aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (0,5-4%) eine sequenzielle wöchentliche hCG-Kontrolle bis zur Negativität, d.h. mindestens zwei aufeinander folgende negative hCG-Werte, durchgeführt werden.

Albright et al. fanden in einer Meta-Analyse von 19 Studien bei Frauen nach Partialmole eine GTN-Inzidenz von 3.95% (221/5 593) [50]. Unabhängige Risikofaktoren für eine hCG-Persistenz nach initialer Molentherapie sind neben der Höhe des hCG-Wertes eine vorangegangene Sectio und ein vorangegangener Spontanabort (retrospektive Analyse; n=182) [51].

Das Risiko einer GTN nach erfolgter hCG-Normalisierung ist gegenüber dem Gesamtrisiko als vergleichsweise gering einzustufen. Nach Erreichen der hCG-Negativität und Vorliegen von mindestens zwei aufeinanderfolgenden negativen hCG-Bestimmungen fanden Albright et al. eine neuerliche GTN in lediglich 0.03% (5/14 864) der Frauen mit Partialmole und in 0.35% (64/18 357) der Frauen mit kompletter Mole [50].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Molen-Gemini-Schwangerschaft oder einem Alter >45 Jahre oder einer Zeit bis zur hCG-Negativierung ≥ 8 Wochen sollte nach hCG-Negativierung ein weiteres 3-monatliches hCG-Monitoring für 30 Monate erfolgen.

In einer französischen Analyse von 7761 Frauen mit Molenschwangerschaften und hCG-Normalisierung mit 3 konsekutiven negativen hCG-Tests entwickelte sich in 0% (0/2592)

der Fälle von Partialmolen eine GTN und in 0.36% (18/5045) der Fälle von Komplettmolen [52]. Bei Frauen mit Molen-Gemini-Schwangerschaft entwickelte sich nach hCG-Normalisierung eine GTN in 2/95 (2.1%) Fällen. Risikofaktoren für eine GTN-Entwicklung nach hCG-Negativierung waren neben einer Molen-Gemini-Schwangerschaft ein Alter >45 Jahre und eine Zeit bis zur hCG-Negativierung ≥8 Wochen, sodass von den Autoren in diesen Fällen eine längere hCG-Nachsorge von 30 Monaten nach Erreichen der hCG-Negativität empfohlen wird.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Bei persistierenden hCG-Werten nach Kürettage und Diagnose einer Partialmole kann zur Vermeidung einer Chemotherapie zunächst eine Re-Kürettage unter sonographischer Kontrolle erfolgen, insbesondere bei niedrigen hCG-Werten <1000 IU/l. Nach Re-Kürettage mit erneuter Diagnose einer Partialmole sollen neuerlich wöchentliche hCG-Kontrollen bis zur Negativität, d.h. mindestens 2 aufeinander folgende negative hCG-Werte, erfolgen.</p>	

Die Empfehlung zur Durchführung einer Saugkürettage basiert auf der Annahme, dass die Saugkürettage gegenüber der Verwendung von metallischen scharfen oder stumpfen Küretten eine geringere Morbidität aufweist. Dies ist jedoch für die GTD nicht durch vergleichende Studien belegt. Allerdings war in einer Cochrane-Metaanalyse von zwei randomisierten Studien an 550 Frauen mit Abortus incompletus die Saugkürettage der herkömmlichen Kürettage bzgl. Blutverlust, Schmerzempfinden und Operationsdauer signifikant überlegen [53], sodass ein Vorteil der Saugkürettage im Falle einer GTD extrapoliert werden kann. Da bei einer GTD wie z.B. der Blasenmole ein aufgelockerter und daher besonders vulnerabler Uterus vorliegt, ist die Empfehlung zur Verwendung einer Saugkürettage vertretbar.

Bei hCG-Negativität und Vorliegen von mindestens zwei aufeinanderfolgenden negativen hCG-Bestimmungen beträgt die Wahrscheinlichkeit einer postmolaren Trophoblastpersistenz weniger als 1:3000 [54]. Coyle et al. empfehlen dennoch nach retrospektiver Analyse aller Patientinnen des Charing Cross Trophoblast Disease Center von 1980 bis 2009 bei Patientinnen mit Partialmole eine zusätzliche einmalige Urin-hCG-Messung 4 Wochen nach Normalisierung des Serum-hCG [55].

Pezeshki et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie an 544 Frauen mit hCG-Persistenz nach operativer Molentherapie zeigen, dass nach einer zweiten Kürettage bei 368/544 (68%) Frauen keine Chemotherapie notwendig war [56]. Allerdings zeigte sich in einer kleinen randomisierten Studie an 89 Patientinnen mit hCG-Persistenz und >5000 IU hCG kein Effekt einer zweiten Kürettage [57]. Auch in einer retrospektiven Analyse von 105 bzw. 68 Patientinnen mit oder ohne routinemässige zweite Kürettage nach Molendiagnose ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer Trophoblastpersistenz (15.2% versus 20.6%) [58]. Eventuell lässt sich diese Diskrepanz durch den Einfluß der Höhe des hCG-Spiegels vor einer zweiten Kürettage erklären. In einer belgischen Registerstudie mit 313 Patientinnen mit hCG-Persistenz lag der Erfolg der zweiten Kürettage bei 80% (<1000 IU/l), 65% (<5000 IU/l) und 45% (>5000 IU/l) [59]. Bezüglich der Kriterien für die Diagnose einer persistierenden GTD (postmolare Trophoblastpersistenz) nach Partialmole und der weiteren Vorgangsweise siehe Kapitel 1.6.2.

1.6.2 Blasenmole (komplette Mole)

Zytogenetisch lässt sich bei der Blasenmole in der Mehrzahl der Fälle ein 46,XX-Chromosomensatz nachweisen [45]. Eine Eizelle mit nicht effektivem Genom wird durch ein haploides Spermium befruchtet, das väterliche Genom wird verdoppelt (androgenetischer Ursprung).

Eine Sonderform der Blasenmole ist die familiäre, wiederholte, komplette Mole [60]. Im Gegensatz zum androgenetischen Ursprung der kompletten Mole ist diese in der Regel biparentalen Ursprungs mit einem Gendefekt auf Chromosom 19q13.4. In betroffenen Familien sind die meisten Schwangerschaften komplette Molen. In einer Studie von 152 Schwangerschaften von Frauen betroffener Familien mit familiärer, wiederholter, kompletter Mole waren 113 (74%) Schwangerschaften komplette Molen [61]. Familiäre biparentale Blasenmolen weisen eine NLRP7- oder KHDC3L-Mutation auf und lassen sich oft nur mittels immunhistochemischer und/oder molekularpathologischer Analysen verifizieren [62].

1.6.2.1 Diagnostik

Sonographisch zeigt sich ein vergrößerter Uterus mit zystischen Strukturen ohne Fetalanlage. Die hCG-Werte im Serum bzw. Urin sind meist deutlich erhöht, was eine Hyperemesis, eine Hyperthyreose oder Symptome einer Präeklampsie hervorrufen kann. In ca. 30% der Fälle treten Thekaluteinzysten im Ovar auf.

1.6.2.2 Pathomorphologie

Konsensbasiertes Statement 1.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die sogenannte ‚frühe‘ Blasenmole ist eine durch den zunehmenden Einsatz der Sonographie zumeist um die 10. SSW diagnostizierte Molenform und entspricht biologisch einer Blasenmole.	

Die Plazenta ist vergrößert und von traubenförmig angeordneten Zottenblasen durchsetzt. Histologische Merkmale der Blasenmole sind hydropisch vergrößerte, blasig aufgetriebene Chorionzotten mit einem teilweise erhaltenen, schmalen, subtrophoblastären Bindegewebssaum, in dem sich gelegentlich nicht-lumenbildende Gefäße nachweisen lassen, avaskuläres, zellarmes Stroma, intraepitheliale Mikrozysten sowie eine apolare, sehr variable, meist stark ausgeprägte Trophoblasthyperplasie des Zyto- und Synzytiotrophoblasten mit Polymorphie unter Ausbildung intraepithelialer Mikrozysten.

Durch den vermehrten Einsatz der Transvaginalsonographie wird die Blasenmole oft in einem frühen Entwicklungszustand diagnostiziert, wobei sich das beschriebene morphologische Bild der kompletten Mole oftmals noch nicht völlig herausgebildet hat (sog. early complete mole; [63]), was zu diagnostischen Problemen führen kann [64]. Daher sollten dem/r Pathologen/in der klinische Verdacht auf eine Molengravidität und ggf. bekannte hCG-Werte mitgeteilt werden.

1.6.2.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ziel der Therapie der Blasenmole ist die vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Zur Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri soll eine Saugcurette unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Rahmen der Kürettage einer Blasenmole soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund des aufgelockerten Uterus besteht eine erhöhte Perforations- und Blutungsgefahr.

Im Falle stärkerer Blutungen können Uterotonika eingesetzt werden.

Die Hysterektomie soll nur bei lebensbedrohlichen Blutungen erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 1.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Blasenmole ist keine Anti-D-Prophylaxe notwendig, da das Rhesus-Antigen D nicht exprimiert wird.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Falls innerhalb von 72 Stunden kein histologischer Befund mit der definitiven Diagnose einer Blasenmole vorliegt, soll bei Rhesus-negativer Patientin eine Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E15**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Nach Kürettage einer Blasenmole sollen aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (16-23%) wöchentliche hCG-Kontrollen erfolgen.

Ab dem Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest zwei konsekutive negative hCG-Bestimmungen) sollen weitere monatliche Kontrollen für zumindest 6 Monate nach der Kürettage erfolgen.

Für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen. Orale Kombinationspräparate können verwendet werden.

Die Häufigkeit einer Trophoblastpersistenz nach kompletter Blasenmole wird in der Literatur mit 16% bis 23% angegeben [50,52]. Im Falle der Detektion von Lungenmetastasen besteht ein erhöhtes Risiko für simultane Hirnmetastasen [38]. Insgesamt sind Hirnmetastasen bei Patientinnen mit GTD allerdings mit lediglich 222 in der Literatur dokumentierten Fällen selten [65].

Das Risiko einer GTN nach erfolgter hCG-Normalisierung ist hingegen als sehr gering einzustufen. In einer Meta-Analyse von 19 Studien betrug die Häufigkeit einer GTN nach hCG-Normalisierung 0.35% (64/18 357) nach kompletter Mole und 0.03% (5/14 864) nach Partialmole [50].

Als unabhängige Risikofaktoren für eine postmolare GTD wurden in einer retrospektiven Studie an 182 Patientinnen eine Abortanamnese (Hazard Ratio [HR] 6.3, 95% CI 2.5-15.6), eine vorangegangene Sectio (HR 5.1, 95% CI 2.1-12.7) und die Höhe des hCG-Wertes (HR 1.3, 95% CI 1.1-1.6) ausgewiesen [51].

Ein weiterer Prädiktor für die Entwicklung einer postmolaren Trophoblastpersistenz ist die Abfallgeschwindigkeit von hCG nach der Kürettage. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 260 Patientinnen mit Blasenmole waren der erste und der zweite wöchentliche hCG-Wert nach Kürettage die einzigen Parameter mit prädiktivem Wert für eine postmolare Trophoblastpersistenz [66]. Die Autoren errechneten einen optimalen cut off-Wert von 6288 IU/l für den ersten und 801 IU/l für den zweiten hCG-Wert.

Ob ein Prostaglandin-Priming die Prognose in Bezug auf das Risiko der Entwicklung einer nachfolgenden GTN beeinflusst, ist unklar. In einer Fall-Kontroll-Studie an 291 Patientinnen war ein Prostaglandin-Priming nicht mit einem erhöhten Risiko für eine nachfolgende GTN und Chemotherapie assoziiert [67]. Eine medikamentöse Evakuierung des Uterus ist eventuell mit einem erhöhten Risiko für eine nachfolgende GTN und Chemotherapie assoziiert [68,69].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Fall persistierender hCG-Werte kann eine Re-Kürettage noch in utero verbliebenes Trophoblastgewebe entfernen und so bei einem Teil der Patientinnen eine Chemotherapie vermeiden, insbesondere bei niedrigen hCG-Werten <1000 IU/l.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine prophylaktische Chemotherapie bei abfallenden oder negativen hCG-Werten nach Kürettage einer Blasenmole soll nicht durchgeführt werden.

Konsensbasiertes Statement 1.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Für die Diagnose einer persistierenden villösen GTD (postmolare Trophoblastpersistenz) gelten folgende Kriterien (Tabelle 14):

1. Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (zur Definition des Begriffs ‚Plateau‘ siehe Kapitel 1.5) oder
2. Anstieg der hCG-Werte (zur Definition des Begriffs ‚Anstieg‘ siehe Kapitel 1.5) bei 2 konsekutiven Messungen (Tag 0 und 7) oder
3. Persistierende hCG-Werte über 6 Monate

Konsensbasierte Empfehlung 1.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Sind die Kriterien einer persistierenden villösen GTD erfüllt, sollen zum Nachweis bzw. Ausschluss von Metastasen neben einer gynäkologischen Inspektions- und Palpationsuntersuchung folgende bildgebenden Untersuchungen durchgeführt werden: CT des Thorax und des Abdomens, Transvaginalsonographie, MRT des Gehirns.

Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diagnose einer persistierenden villösen GTD soll (mit Ausnahme der Möglichkeit einer Re-Kürettage) eine Chemotherapie durchgeführt werden.

Re-Kürettage:

Nachstehend die Kriterien, bei deren Vorliegen eine Re-Kürettage zur Vermeidung einer Chemotherapie durchgeführt werden kann:

- Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (zur Definition des Begriffs ‚Plateau‘ siehe Kapitel 1.5) oder
- Anstieg der hCG-Werte gegenüber dem jeweiligen Vorwert bei 2 konsekutiven Messungen (Tag 0 und 7) (zur Definition des Begriffs ‚Anstieg‘ siehe Kapitel 1.5) oder
- persistierende hCG-Werte über 6 Monate nach Ausräumung einer Blasenmole sowie
- keine durch Bildgebung nachgewiesenen Fernmetastasen

Pezeshki et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie an 544 Frauen mit hCG-Persistenz nach operativer Therapie zeigen, dass nach einer zweiten Kürettage bei 368/544 (68%) Frauen keine Chemotherapie notwendig war [56]. Andere Autoren konnten diesen hCG-Wert in prospektiven Studien mit kleineren Fallzahlen nicht nachvollziehen. In einer prospektiven Phase II-Studie konnte durch die Re-Kürettage unabhängig von der Höhe des hCG-Werts bei 24/40 Patientinnen (40%) die Chemotherapie vermieden werden [70]. Ayatollahi et al. gelang dies bei 13/26 Patientinnen [71]. Diese Autoren errechneten einen hCG-Wert von 1983 U/l als optimalen Prädiktor für eine erfolgreiche Re-Kürettage.

In einer weiteren randomisierten Studie an 89 Patientinnen mit hCG-Persistenz und >5000 IU hCG zeigte sich kein Effekt einer zweiten Kürettage [57]. Auch in einer retrospektiven Analyse von 105 bzw. 68 Patientinnen mit oder ohne routinemässige zweite Kürettage nach Molendiagnose ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer Trophoblastpersistenz (15.2% versus 20.6%) [58]. Eventuell lässt sich diese Diskrepanz durch den Einfluß der Höhe des hCG-Spiegels vor einer zweiten Kürettage erklären. In einer belgischen Registerstudie mit 313 Patientinnen mit hCG-Persistenz lag der Erfolg der zweiten Kürettage bei 80% (<1000 IU/l), 65% (<5000 IU/l) und 45% (>5000 IU/l) [59]. Bezüglich der Kriterien für die Diagnose einer persistierenden GTD (postmolare Trophoblastpersistenz) nach Partialmole und der weiteren Vorgangsweise siehe Kapitel 1.6.2.

Hysterektomie:

Auch eine Hysterektomie ist eine effektive Therapie der Blasenmole und kann bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung erwogen werden. Zhao et al. zeigten in einer Meta-Analyse von 6 Studien mit 283 >40 jährigen Patientinnen nach Hysterektomie ein signifikant geringeres Risiko einer nachfolgenden GTD als nach einer Kürettage (OR 0.19; 95% KI 0.08-0.48; p=0.0004) [72]. In einer kleinen Vergleichsstudie zeigte sich kein Unterschied zwischen laparoskopischen (n=22) und offenen Hysterektomien (n=17) hinsichtlich Rezidivrate und Gesamtüberleben [73].

Ein Vorteil oraler Kontrazeptiva gegenüber anderen Verhütungsmethoden besteht in der Unterdrückung der endogenen Produktion von luteinisierendem Hormon (LH), das mit dem Nachweis niedriger hCG-Spiegel interferieren kann [74]. Sowohl Kombinationspräparate als auch reine Gestagen-Präparate können sicher angewandt werden [75]. Auch bei noch erhöhtem hCG-Serum-Spiegel kann eine orale hormonale Kontrazeption ohne Risiko für den Krankheitsverlauf angewandt werden [76].

Prophylaktische Chemotherapie:

Wang et al. konnten in einer Cochrane-Analyse zur prophylaktischen Chemotherapie nach Kürettage einer Blasenmole nur eine Studie von ansprechender methodischer Qualität finden [77]. Die Nachteile überwogen den therapeutischen Effekt einer prophylaktischen Chemotherapie durch die therapiebedingte Toxizität und das Auftreten einer rascheren Chemotherapie-Resistenz im Falle eines Rezidivs. Auch eine retrospektive Studie mit Patientinnen nach Komplettmole und einem hCG-Wert >20 000 IU/l vier Wochen nach Kürettage fand keinen Vorteil einer prophylaktischen MTX-Therapie [78].

Bildgebung:

Der Seltenheit der Tumorentität geschuldet, ist die Datenlage für alle schnittbildgebenden Verfahren bei persistierenden GTD nach Blasenmole oder Partialmole eingeschränkt. Es existieren lediglich zwei retrospektive Studien [79,80] mit 11 bzw. 14 Patientinnen mit GTD sowie eine aktuellere Arbeit mit 41 Patientinnen [81]. In dieser Arbeit wird der Einsatz der FDG-PET-CT-Untersuchung bei Verdacht auf Metastasierung empfohlen. Mangili et al. sehen in einer systematischen Literaturanalyse von 1996 bis 2015 im primären Staging keinen Zugewinn durch das FDG-PET-CT im Vergleich zum herkömmlichen CT hinsichtlich der Sensitivität der Detektion von Fernmetastasen, sehr wohl aber hinsichtlich der Spezifität und in diesem Sinne einen potenziellen diagnostischen Mehrwert bei der Verlaufsbeurteilung von Metastasen unter einer Chemotherapie. Hier ist die Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven Läsionen durch das FDG-PET-CT besser möglich [82].

a) Low-Risk-Fälle

Konsensbasierte Empfehlung 1.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Mittel der Wahl für Low-Risk-Fälle (FIGO-Score <5; siehe auch Tabelle 12) ist Methotrexat 50mg i.m. jeweils an den Tagen d 1,3,5,7 und Folsäure 15mg p.o. jeweils an den Tagen d 2,4,6,8 (siehe auch Tabelle 15). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte – Definition siehe Kapitel 1.5) soll eine Actinomycin D -Therapie (1.25 mg/m ² q 2 Wochen) oder eine Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema durchgeführt werden (Tabellen 15 und 16).	

Die Folsäuresubstitution während einer MTX-Therapie sollte mit einer Fixdosis von 15 mg p.o. an den Tagen 2,4,6,und 8 erfolgen. In einer retrospektiven Analyse von 667 GTN-Fällen konnten Poli et al. zeigen, dass eine 15 mg-Fixdosis einer individualisierten Dosis (0.1 mg/kg Körpergewicht) gleichwertig war und zu weniger Konsultationen führte [83].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Mittel der Wahl für Intermediate-Risk-Fälle (FIGO-Score 5-6; siehe auch Tabelle 12) ist Methotrexat 50mg i.m. jeweils an den Tagen d 1,3,5,7 q 2 Wochen und Folsäure 15mg p.o. jeweils an den Tagen d 2,4,6,8 (siehe auch Tabelle 15). Allerdings soll im Fall eines FIGO-Score von 5-6 und gleichzeitigem Vorliegen von Fernmetastasen und/oder einem hCG-Wert >411 000 IU/l und/oder der Diagnose eines Chorionkarzinoms eine Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema durchgeführt werden (Tabellen 15 und 16).	

In einer 2021 publizierten Analyse von 431 Patientinnen mit GTN und einem FIGO-Score von 5 oder 6 wiesen Patientinnen mit Chorionkarzinom oder Metastasen oder einem hCG-Wert >411 000 U/l ein signifikant erhöhtes Resistenzrisiko auf eine Monotherapie mit MTX oder AD auf [84]. Bei diesen Patientinnen ist daher eine primäre Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema empfehlenswert.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Mono-Chemotherapie sollen bei negativem hCG (i.e. zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen.

In einem retrospektiven Vergleich von zwei versus drei MTX-Konsolidierungszyklen nach Abfall der hCG-Werte unter den Referenzbereich bei 351 holländischen und 600 britischen Patientinnen mit postmolarer Trophoblastpersistenz betragen die Chemotherapie-Resistenzraten 8,4% im Falle von zwei Konsolidierungszyklen und 4% im Falle von drei Konsolidierungszyklen [85].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Chemotherapie negativ (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Für die Diagnose einer Methotrexat-Resistenz sollen folgende Kriterien angewandt werden:

- ➡ Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (Zur Definition des Begriffes ‚Plateau‘ siehe Kapitel 1.5) oder
- ➡ Anstieg der hCG-Werte (Zur Definition des Begriffes ‚Anstieg‘ siehe Kapitel 1.5)

Konsensbasierte Empfehlung 1.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Auftreten einer Chemotherapie-Resistenz soll zur Metastasensuche ein Re-Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonographie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Schädels erfolgen.

Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Mittel der Wahl im Fall einer MTX-Resistenz ist eine weitere Mono-Chemotherapie mit Actinomycin D (1.25 mg/m² q 2 Wochen). Eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema kann auch nach Versagen einer der beiden Mono-Chemotherapie-Schemata oder im Falle eines FIGO-Scores >7 im Re-Staging durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Versagen beider Mono-Chemotherapie-Schemata (MTX und Actinomycin D) soll eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema eingesetzt werden (siehe Tabelle 16).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Versagen einer EMA-CO-Therapie sollen platinhaltige Schemata (BEP/Carboplatin-Paclitaxel/TP-TE/EMA-EP) eingesetzt werden (siehe Tabelle 16).

In der 2020 publizierte, prospektiv-randomisierten Studie GOG 275 wurden bei 54 Patientinnen mit low-risk GTN MTX und AD direkt verglichen. Die Komplettremissionsraten waren nicht unterschiedlich (88% vs. 79%), allerdings klagten Patientinnen unter MTX signifikant häufiger unter Mukositis und Augenschmerzen [86].

Einschränkend ist festzuhalten, dass die Studie wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen wurde.

Osborne et al. verglichen eine niedrig dosierte (und daher wahrscheinlich unterdosierte) MTX-Therapie mit 30 mg/m² wöchentlich mit Actinomycin D 1.25 mg/m² q 2 Wochen in einer prospektiv-randomisierten Studie. In dieser Studie zeigte sich ein Vorteil für Actinomycin D im primären Ansprechen (70% vs. 53%) bei höherer Toxizität der Actinomycin D-Therapie (Nausea, Vomitus, Alopezie, gastrointestinale Toxizität). Bei jeweils einem Rezidiv pro Studienarm lag das Gesamtüberleben in beiden Armen bei 100%. Die Therapiedauer bis zur Remission war im MTX-Arm länger [87].

Eine Cochrane Meta-Analyse zur Frage der optimalen Erstlinientherapie der GTN (7 Studien, 667 Patientinnen) kommt zu dem Schluss, dass AD gegenüber MTX hinsichtlich der Erfolgsrate (Heilung, Resistenzentwicklung) überlegen ist und ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufweist [88].

Bzgl. der MTX-Therapie ist ein 8-Tages-Schema wahrscheinlich einem wöchentlichen Schema überlegen. Retrospektive Daten aus dem New England Trophoblast Register mit grossen Patientenzahlen zeigen, dass die primäre Ansprechrate des 8-Tage-Schemas (50mg i.m. d 1,3,5,7 und Folsäure 15mg p.o. d 2,4,6,8) höher liegt als die des wöchentlichen Ein-Tages-Protokolls (84% vs. 62%) [89]. Eine retrospektive italienische Studie mit 176 Patientinnen fand allerdings keinen Unterschied zwischen beiden MTX-Regimen (MTX-Resistenz 28% vs. 22%; Rezidiv 3% vs. 6%; Nebenwirkungen CTCAE1-5 16% vs. 15%) [90].

Yarandi et al. publizierten eine weitere prospektiv-randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl (n=62), in der das o.g. Actinomycin D-Therapieschema gegenüber einem MTX-Schema über 5 Tage im primären Ansprechen äquieffektiv war (80% versus 78%). Ausserdem war nach primärem MTX-Versagen die Ansprechrate einer Actinomycin D-Therapie ebenso hoch (16.7% bezogen auf die Grundgesamtheit) wie das Ansprechen einer MTX-Therapie nach primärem Actinomycin D-Versagen (15.6% bezogen auf die Grundgesamtheit) [91]. Ähnliche Ergebnisse werden aus retrospektiven Analysen mit einem 5-Tage-MTX-Schema im Vergleich zu Actinomycin D alle 2 Wochen berichtet [92].

Eine Hysterektomie kann bei Low risk-Fällen in Ausnahmefällen nach abgeschlossener Familienplanung alternativ zu einer Chemotherapie durchgeführt werden. Die Häufigkeit der postoperativen hCG-Normalisierung ist mit der einer Chemotherapie vergleichbar. Bolze et al. berichten in einer retrospektiven Analyse von 74 low risk-Fällen (FIGO-Score <7) von einer Heilungsrate von 82% nach alleiniger Hysterektomie ohne Chemotherapie [93]. Ein ungünstiger Prognosefaktor war ein FIGO-Score von 5 oder 6 oder ein durch die Kürettage histologisch gesichertes Chorionkarzinom.

Taylor et al. dokumentierten spontane Normalisierungen des hCG-Wertes innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Kürettage einer GTN nach Blasenmole ohne Chemotherapie bei 30/35 Patientinnen, die einen postoperativ fallenden hCG-Wert aufwiesen [94].

MTX-Resistenz:

Die Kriterien der MTX-Resistenz wurden empirisch etabliert. Eine formale Evaluierung bzgl. Sensitivität und Spezifität im Rahmen von klinischen Studien wurde basierend auf der dieser Leitlinie zugrundegelegten Literatursuche nicht identifiziert. Die vorliegenden Kriterien zur Diagnose einer MTX-Resistenz orientieren sich an dem Vorgehen des Gestational Trophoblastic Disease Centre am Imperial College/Charing Cross Hospital in London [95].

In einer retrospektiven Analyse von 358 Frauen mit low-risk GTD, die mit MTX behandelt wurden, entwickelten 64 Frauen eine MTX-Resistenz [96]. Die Höhe des hCG-Wertes war ein Prädiktor für die Entwicklung einer MTX-Resistenz. Bei MTX-resistenten Patientinnen berichten Chapman-Davis et al. von einer 75%-igen Ansprechrate auf AD (48/64). Alle restlichen 16 Patientinnen sprachen auf eine Polychemotherapie an. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Wu et al. berichten von einer 82%-igen Ansprechrate auf AD bei 73 MTX-resistenten Patientinnen [97]. Maesta et al. von einer 72%-igen Ansprechrate auf AD bei 68 MTX-resistenten Patientinnen, wobei kein Unterschied zwischen einem 5-Tages-AD-Regime (10-12 µg/kg d1-5, q14) und einem gepulsten AD-Regime (1,25 mg/m² d1, q 14) festzustellen war [98].

Die Wahl zwischen Actinomycin D als Mono-Chemotherapie und EMA-CO im Falle einer MTX-Resistenz richtet sich nach dem FIGO-Score, der im Rahmen des Re-Stagings erhoben wird. Welcher und ob ein oberer Grenzwert des hCG im Serum zur Entscheidung für oder gegen eine Mono-Chemotherapie heranzuziehen ist, wird kontrovers diskutiert. Sita-Lumsden et al. berichten von einem hCG-Grenzwert von 300 IU/L, unter dem die Patientinnen mit AD, darüber mit EMA-CO behandelt wurden [95]. Growdon et al. berichten in einer Serie von 45 Frauen mit MTX-resistenter GTD von einer 93%-igen Remissionsrate auf eine AD-Therapie im Fall eines hCG-Wertes <600 IU/L [99]. In einer persönlichen Mitteilung berichtete M. Seckl vom Gestational Trophoblastic Disease Centre am Imperial College/Charing Cross Hospital in London, dass dort seit 2012 der obere hCG-Grenzwert für eine Zweitlinientherapie mit AD auf 1000 IU/L hochgesetzt wurde. Von 2012 bis 2015 wurden in London mit dieser Vorgangsweise keine Todesfälle registriert [100]. Yarandi et al. und Uberti et al. geben keinen hCG-Grenzwert an, sondern orientieren sich allein am FIGO-Score, der nach dem Re-Staging bei MTX-Resistenz erhoben wurde [91,92]. Ziel dieser Vorgangsweise war es, möglichst vielen Frauen die Morbidität der EMA-CO-Therapie zu ersparen.

Singhal et al. (116 GTN-Fälle, davon 33 Fälle mit Chemotherapie-Resistenz und 12 GTN-Rezidive) identifizierten einen intermediären FIGO-Risikoscore von 5-6 als Risikofaktor für eine Chemotherapieresistenz (11/25; 44%) und einen hohen FIGO-Risikoscore von ≥13 als Risikofaktor für ein GTN-Rezidiv (5/16; 31%) [101].

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer Resistenz auf AD bei MTX-Resistenz ist die Höhe des hCG-Wertes am Beginn der Zweitlinientherapie [102].

Eine FDG-PET/CT-Untersuchung kann zur differenzialdiagnostischen Klärung fraglicher im Rahmen des Re-Stagings erhobener Befunde bzw. zur Beurteilung der Restvitalität von Tumormanifestationen sinnvoll sein [79-82].

Die Erfolgsrate einer AD-Therapie bei MTX-Resistenz betrug in einer retrospektiven Analyse von 45 Fällen 67% (30/45) [102]. Als wichtigster Risikofaktor für das Versagen einer AD-Therapie bei MTX-Resistenz erwies sich die Höhe des hCG-Wertes vor Beginn der AD-Therapie. Wu et al. berichten von einer Erfolgsrate von 82% eines 5-Tages-Actinomycin-D-Schemas bei 89 Patientinnen mit MTX-Resistenz [97]. In einem retrospektiven Vergleich von zwei AD-Regimen (5-Tages-Schema mit 10-12 µg/kg pro Tag für 5 Tage q14) oder 2-wöchentliches Schema mit 1.25 mg/m² Körperoberfläche) waren die Erfolgsraten vergleichbar (Gesamterfolgsrate 72%) [98].

Anantharaju et al. berichten über eine 38%-ige Resistenzrate nach EMA-CO (31/82 Patientinnen), wobei 25/31 (81%) auf eine Salvage-Chemotherapie (EMA-EP, EMA-EP gefolgt von BIP, EMA-EP gefolgt von VAC, EMA-EP gefolgt von TC) ansprachen [103]. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren betrug 87%. Die Höhe des hCG-Wertes am Beginn der Salvage-Therapie war der wichtigste Prognosefaktor hinsichtlich Überleben. In einer retrospektiven Studie wurden 8 Patientinnen mit Therapie-Resistenz auf EMA-CO oder EMA-EP hinsichtlich der Effektivität einer Folgetherapie mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² – q 3 Wochen untersucht. Bei 6 von 8 Patientinnen (75%) kam es zum Ansprechen, bei 5/8 zur einer Komplettremission [104].

GTN-Rezidiv nach erfolgter MTX-Therapie und hCG-Normalisierung:

Mittel der Wahl im Falle eines Rezidivs nach erfolgter MTX-Therapie und hCG-Normalisierung ist in Analogie zur MTX-Resistenz eine weitere Mono-Chemotherapie mit AD (1.25 mg/m² 2 Wochen). Eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema ist im Falle eines FIGO-Scores >7 nach Re-Staging möglich. Jareemti et al. verglichen die Erfolgsraten einer Chemotherapie zwischen 124 Fällen mit MTX-Resistenz und 22 Fällen mit GTN-Rezidiv nach Mono-Chemotherapie. Die Erfolgsraten nach Zweitlinienchemotherapie waren vergleichbar (77% vs. 76%), die Zeit bis zur Remission war in Rezidivfällen allerdings signifikant kürzer als in Resistenzfällen (Median 4.9 vs. 8.3 Wochen) [105].

b) High-Risk-Fälle

Konsensbasierte Empfehlung 1.E29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei High-Risk-Fällen (FIGO-Score ≥7; Tabelle 12) soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema erfolgen (Tabelle 16).	

Konsensbasiertes Statement 1.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Induktionschemotherapie mit 1 bis 3 Zyklen Etoposid 100 mg/m² d1,2 und Cisplatin 20 mg/m² d1,2 q7 kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit FIGO-Score >12 frühe (<4 Wochen nach Therapiebeginn) hämorrhagiebedingte Todesfälle reduzieren.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E30

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Während einer Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema soll vor jedem Zyklus eine hCG-Kontrolle durchgeführt werden. Bei Plateau oder Anstieg soll eine Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP oder BEP-Schema erfolgen (Tabelle 16). Alternativ kommen das TP-TE-Schema und das Carboplatin-Paclitaxel-Schema in Betracht.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) fortgeführt werden. Eine inkomplette Chemotherapie erhöht das Risiko einer Therapieresistenz.

Nach Erreichen negativer hCG-Werte sollten bis zu drei zusätzliche EMA-CO Chemotherapiezyklen zur Konsolidierung durchgeführt werden. Im Falle einer BEP-Chemotherapie werden Konsolidierungszyklen nicht empfohlen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Auftreten einer Chemotherapie-Resistenz soll zur Metastasensuche ein Re-Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonographie, CT des Thorax und des Abdomens, MRI des Gehirns

Konsensbasierte Empfehlung 1.E32

erfolgen. Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung sollte eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E33**Expertenkonsens****Konsensusstärke +**

Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Therapie negativ (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen.

Für diesen Zeitraum soll eine orale hormonelle Kontrazeption erfolgen.

Orale Kombinationspräparate oder Gestagen-Präparate können verwendet werden.

In einer retrospektiven Vergleichsstudie von 291 Patientinnen mit Hochrisiko-GTD, konnte durch eine Induktionschemotherapie mit Etoposid/Cisplatin mit nachfolgender Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema die Rate an frühen Todesfällen von 7% (11/151) auf 0.7% (1/140) gesenkt werden [106].

Das EMA-CO-Schema ist in der high risk-Situation einer Monotherapie oder dem MAC-Schema überlegen. In einer retrospektiven Analyse von 17 Patientinnen mit Lebermetastasierung bei GTD betrug das Ansprechen auf EMA-CO 82%, das Ansprechen auf MAC, MTX oder AD lediglich 17% [107].

Hingegen sind das EMA-CO-Schema und Cisplatin-basierte Schemata als Erstlinientherapie in der high risk-Situation bzw. als Zweitlinientherapie nach MTX-Resistenz als äquieffektiv zu betrachten, weisen jedoch unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf. In einem Vergleich von 103 Patientinnen, die mit EMA-CO behandelt wurden und 83 Patientinnen, die mit einem EMACP-Schema (Etoposid, MTX, Cyclophosphamid, AD, Cisplatin) behandelt wurden, waren die Remissionsraten vergleichbar (EMA-CO: 85%; EMACP: 92%), Patientinnen mit EMACP benötigten aber weniger Therapiezyklen. Fieber, Nausea, Diarrhoe und renale Toxizität traten unter EMACP häufiger auf als bei Patientinnen mit EMA-CO. Anämie, Neurotoxizität und hepatische Toxizität waren hingegen bei Patientinnen mit EMA-CO stärker ausgeprägt [108].

Bei Anwendung des BEP-Schemas muss beachtet werden, dass Bleomycin eine pulmonale Toxizität aufweist [109], sodass eine kumulative Höchstdosis von 300 mg nicht überschritten werden sollte. Ist diese Höchstdosis erreicht, erfolgt eine Fortsetzung des Schemas ohne Bleomycin.

Eine FDG-PET/CT-Untersuchung kann im Falle einer Chemotherapieresistenz hilfreiche Informationen zur Restvitalität von Tumormanifestationen nach Chemotherapie liefern [82]. In einer Studie wurden 2 von 7 Patientinnen mit Chemotherapie-resistenter GTD geheilt, nachdem FDG-PET/CT-positive Herde entfernt und die FDG-PET/CT-negativen (und daher wahrscheinlich avitalen) Herde belassen wurden [81]. Ähnliches findet sich in einer weiteren Arbeit, in der bei 2 von 4 Patientinnen FDG-PET/CT-negative Herde belassen wurden [80].

1.6.3 Invasive Mole

A. Ebert, J. Einkenkel, L.-C. Horn

Die invasive Mole ist durch den Nachweis von Chorionzotten mit der Morphologie einer Blasenmole innerhalb des Myometriums bzw. in Lymph- oder Blutgefäßen oder seltener nach vaskulärer Verschleppung in extrauterine Lokalisationen wie Vagina und Lunge definiert.

1.6.3.1 Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung 1.E34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Staging soll mittels CT-Thorax, CT-Abdomen, Schädel-MRT, Transvaginalsonographie, und gynäkologischer Inspektions- und Palpationsuntersuchung erfolgen.	
Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Klinisch manifestiert sich die invasive Mole in der Regel durch persistierende oder ansteigende hCG-Werte. Sie lässt sich vaginalsonographisch durch den Nachweis von Einblutungen bzw. echodichte Bezirke im Myometrium vermuten. Zusätzlich können Thekalutein-Zysten auftreten.

1.6.3.2 Pathomorphologie

Histomorphologisch lässt sich eine invasive Mole im Allgemeinen nur am Hysterektomiepräparat diagnostizieren, in Ausnahmefällen auch am Abradat.

1.6.3.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 1.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Falle einer invasiven Mole soll eine Chemotherapie durchgeführt werden. Mittel der Wahl für **Low-Risk-Fälle** (FIGO-Score <7; Tabelle 12) ist **Methotrexat** 50mg i.m. d 1,3,5,7 und Folsäure 15mg p.o. d 2,4,6 (siehe Tabelle 15). Bei **High-Risk-Fällen** (FIGO-Score ≥7; Tabelle 12) soll eine Chemotherapie nach dem **EMA-CO**-Schema erfolgen (siehe Tabelle 16).

Bei Z. n. Hysterektomie und low-risk-Situation kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Konsensbasiertes Statement 1.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die hCG-Kontrollen während und nach der Therapie erfolgen entsprechend dem Vorgehen bei Blasenmole (siehe 1.6.2).

In der Literatur wurde auch von einem erfolgreichen organerhaltenden Vorgehen unter Verzicht auf eine Chemotherapie berichtet. Kumar et al. behandelten eine Patientin mit perforierter invasiver Mole und Hämatoperitoneum mittels Kürettage und Keilexzision. Eine Chemotherapie wurde nicht verabreicht. Die hCG-Werte fielen spontan. Während einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren kam es zu keinem Rezidiv [110].

1.7 Immunhistochemische und molekularpathologische Zusatzuntersuchungen villöser GTD

L.-C. Horn

Im Gegensatz zur Partialmole weist die Blasenmole einen diploiden Chromosomensatz mit ausschließlich väterlicher Kern-DNA und mütterlicher mitochondrialer DNA (sog. paternal imprinting) auf. Das hat eine differente Expression bestimmter Genprodukte (z.B. p57^{KIP2}, oder PHLDA2) zur Folge [111,112]. Neben der in der Regel aufwendigen Ploidiebestimmung mittels DNA-Zytometrie oder der FISH-Analyse, kann eine p57^{KIP2}-

Immunhistochemie auch bei der Differentialdiagnose einer (frühen) Blasenmole hilfreich sein. Nahezu alle Blasenmolen zeigen eine negative Reaktion für p57^{KIP2} der villösen Stromazellen und des Zytotrophoblasten (einige wenige Zellen dürfen positiv sein), wohingegen die Partialmole oder diploide (hydropische) Aborte sowie Wind- und Embryonalmolen und die mesenchymale Dysplasie eine nukleäre Reaktion in mehr als 25% der genannten Zellen aufweisen [111]. Als interne Positivkontrolle kann die (mütterliche) Dezidua genutzt werden, deren Kerne p57^{KIP2} exprimieren [113]. Gleiches gilt für den intervillösen Trophoblasten (auch bei der Blasenmole). Extrem selten sind p57^{KIP2}-positive Blasenmolen. Das ist der Fall, wenn sie genetisches Material des mütterlichen Chromosoms 11 enthalten [114], was jedoch eine komplexe Befruchtungsstörung voraussetzt. Problematisch kann die Interpretation der p57^{KIP2}-Immunhistochemie bei den sehr seltenen androgenetic/biparental mosaic/chimeric Blasenmolen sein. Morphologisch findet sich hier ein Nebeneinander von Chorionzotten mit und ohne trophoblastäre Hyperplasie. In den Zotten ohne Trophoblastzellhyperplasie findet sich eine p57^{KIP2}-Positivität im villösen Zytotrophoblasten, wohingegen die Stromazellen negativ sind. In den Zotten mit Trophoblastzellhyperplasie sind sowohl der villöse Zytotrophoblast als auch die Stromazellen negativ [115]. Prinzipiell wird eine diskordante p57-Expression bei der plazentaren mesenchymalen Dysplasie und androgenetischen/biparentalen bzw. mosaik/chimären Blasenmolen beobachtet [116-118].

Die methodisch recht aufwendige DNA-Flowzytometrie kann in einem Teil der Fälle bei der Unterscheidung zwischen PM und BM differenzialdiagnostisch hilfreich sein [119]. Verlässliche Ergebnisse werden besonders bei der Analyse von Frischgewebe erzielt. Eine Unterscheidung zwischen BM, trisomen und hydropischen Aborten sowie der mesenchymalen Dysplasie ist allerdings nicht möglich. Daher sollte der p57^{KIP2}-Immunhistochemie der Vorzug gegeben werden [62,120].

In normalen Plazenten wurde eine starke PD-L1- Expression im Synzytio- und eine mäßige im intermediären Trophoblasten nachgewiesen, wohingegen der Zytotrophoblast vollständig negativ war [121]. Unter den GTD überwog der starke PD-L1-Nachweis im Chorionkarzinom und war in den vom intermediären Trophoblasten abstammenden PSTT und ETT geringer ausgeprägt [121]. Bolze et al. fanden bezüglich der PD-L1-Expression keine Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten der GTD und keine Korrelation zum FIGO-Risikoscore sowie zum Ansprechen auf eine Chemotherapie. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass die bisher untersuchte Fallzahl gering ist [122].

Der Einsatz der aus der Forensik bekannten short tandem repeat-Genotypisierung kann zur Differenzierung einer androgenetischen Diploidie, diandrischen Triploidie bzw. biparentalen Diploidie hilfreich sein [116,118,123]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand spielt dieses Verfahren jedoch in der Mehrzahl der Fälle für die Diagnostik und Therapie villöser GTD keine Rolle, mittelfristig ist jedoch, zumindest an Zentren, eine Ausweitung dieser Methode zu erwarten [116,118,124].

Die Bedeutung molekularer Marker, wie z.B. eine Promotorhypermethylierung von CDKN2A und CDKN7, CDH1 sowie ASPP1, der Nachweis eines Y-Chromosoms, eine Überexpression von Her-2, EGFR und p53 sowie eine verminderte Expression von nm23 ist für die Einschätzung des Risikopotenzials einer BM bezüglich der Entwicklung einer persistierenden GTD unklar [125].

Aus molekularpathologischen Untersuchungen mittels short tandem repeat-Analyse gibt es Hinweise darauf, dass heterozygote (disperme) BM möglicherweise ein höheres Risiko für eine persistierende GTD aufweisen als homozygote (monsperme) BM [120].

1.8 Nicht-villöse GTD

F. Thiel, L.-C. Horn

Die nicht-villösen GTD umfassen eine Reihe von Trophoblasterkrankungen, deren Diagnostik nicht mit dem Nachweis fehdifferenzierter Chorionzotten einhergeht [126]. Zu den nicht-villösen GTD zählen der Plazentabettknoten (PSN), die hyperplastische Implantationsstelle (EPS), das Chorionkarzinom, der Plazentabetttumor (PSTT) und der epitheloide Trophoblasttumor (ETT). Chorionzotten können beim intraplazentaren und intramolaren Chorionkarzinom sowie bei der EPS vorkommen, stehen jedoch im Gegensatz zu den Zellen der verschiedenen Trophoblastzellpopulationen nicht diagnostisch im Mittelpunkt. Tabelle 17 zeigt charakteristische kliniko-pathologische Parameter zur Differenzialdiagnose der nicht-villösen GTD.

1.8.1 Plazentabettknoten (Placental Site Nodule; PSN)

F. Thiel, L.-C. Horn

Der Plazentabettknoten als noduläre Form bzw. der placental site plaque bei plaqueartiger Morphologie sind tumorähnliche Läsionen des intermediären Trophoblasten und stellen meist einen Zufallsbefund im Abradat oder Hysterektomiepräparat dar.

1.8.1.1 Diagnostik

In etwa 50% der Fälle ist der PSN mit dysfunktionellen Blutungen assoziiert [127]. Er kann im Zusammenhang mit Aborten, Abruptiones, Terminschwangerschaften oder Extrauterin graviditäten auftreten, wobei der Abstand zur vorangegangenen Schwangerschaft variabel ist (bis >7 Jahre). Auch Fälle von PSN bei postmenopausalen Frauen sind berichtet worden.

1.8.1.2 Pathomorphologie

Der PSN ist die Folge von retiniertem Trophoblastepithel im Bereich der Implantationsstelle. Histologisch handelt es sich um polymorphe Zellen des intermediären Trophoblasten, die keine Mitosen aufweisen und in dichtes, hyalinisiertes Material eingelagert sind. Etwa 2/3 der PSN finden sich im unteren Uterinsegment [127].

1.8.1.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Therapie der Wahl ist die Abrasio, bei der in der Regel die Läsion vollständig entfernt wird.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

PSN ist eine benigne Erkrankung. Eine Nachkontrolle mittels hCG-Bestimmung soll nicht durchgeführt werden.

Zum atypischen PSN (aPSN) wird auf das Kapitel ‚Sonderfälle‘ (Kapitel 2.2) verwiesen.

1.8.2 Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site; EPS)

F. Thiel, L.-C. Horn

Die hyperplastische Implantationsstelle oder EPS wurde in der älteren Literatur als synzytiale Endometritis bezeichnet und stellt eine Hyperproliferation des intermediären Trophoblasten im Bereich der plazentaren Implantationsstelle dar. Die Prävalenz der EPS unter Aborten des 1. Trimenons der Schwangerschaft wird mit 1,6% angegeben [128].

1.8.2.1 Diagnostik

Die EPS ist in der Regel ein Zufallsbefund und kann nach Geburten, Aborten, Abruptiones oder im Rahmen von Extrauterin graviditäten auftreten. Eine makroskopisch sichtbare Tumorbildung fehlt. Eine Kombination mit der Blasenmole ist häufig. Das erhöhte Risiko für eine Trophoblastpersistenz geht in diesem Fall auf die Trophoblastproliferation der Blasenmole zurück [128].

Auch im Rahmen von post partum-Hysterektomien kann ein EPS diagnostiziert werden. De Miguel et al. beschreiben z.B. 5 Fälle von EPS in einer Serie von 25 konsekutiven post partum-Hysterektomien [129].

1.8.2.2 Pathomorphologie

Konsensbasierte Empfehlung 1.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Chemotherapie soll bei isolierter EPS ohne Blasenmole nicht erfolgen. Postoperative hCG-Kontrollen sollen nur bei hinweisender Klinik wie z.B. persistierenden vaginalen Blutungen durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wird eine EPS in Kombination mit einer Partialmole oder Blasenmole diagnostiziert, soll die Nachsorge wie bei der Partialmole bzw. Blasenmole erfolgen.

Histologisch ist die EPS gekennzeichnet durch eine überschießende Proliferation des Trophoblasten und das Nebeneinander von Chorionzotten und einer Trophoblastzellproliferation, die das normale Plazentabett imitiert, jedoch eine deutlich gesteigerte Zellzahl, insbesondere an intermediärtrophoblastären Riesenzellen aufweist. Die EPS weist mehrkernige Riesenzellen vom Typ des intermediären Trophoblasten auf [119]. Immunhistochemisch zeigt sich ein dem PSN und PSTT ähnliches Reaktionsmuster, der Ki-67-Labeling-Index liegt um 1%. Sind Anteile des cavumnahen Myometriums im Präparat erfasst, oder findet sich die EPS in einem Hysterektomipräparat, ist oft eine über das normale Maß hinausgehende myometrane Infiltration nachweisbar [130].

Insbesondere in Biopsien und Kürettage-Material kann die EPS als Chorionkarzinom oder PSTT fehlinterpretiert werden [131,132]. Differentialdiagnostisch können hier der Nachweis/Ausschluß einer tumorösen Läsion, die hCG-Werte im Serum und immunhistochemische Untersuchungen hilfreich sein. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine molekularpathologischen Hinweise, dass die EPS eine direkte Vorläuferläsion des PSTT ist [133].

Sollten persistierend erhöhte hCG-Werte nach EPS gefunden werden, sollen diese abgeklärt werden. Sie werden in den meisten Fällen durch zurückgebliebene Trophoblastzellen verursacht, die durch eine Re-Kürettage entfernt werden können.

1.8.3 Plazentabett-Tumor (Placental Site Trophoblastic Tumor; PSTT)

F. Thiel, L.-C. Horn

PSTT machen 2% der GTD aus [134]. Histologisch handelt es sich um eine Proliferation des intermediären Trophoblasten des plazentaren Implantationsbettes (sog. implantation site intermediate trophoblast), die in der Majorität der Fälle mit einem klinisch evidenten Tumor einhergeht.

1.8.3.1 Diagnostik

Der PSTT ist eine Erkrankung des Reproduktionsalters mit einem mittleren Alter von 30 Jahren und einer weiten Streubreite (19 bis 62 Jahre). Symptome sind azyklische Blutungen oder Amenorrhoe. Der Uterus ist bei etwa einem Viertel der Patientinnen vergrößert und etwa 80% der Patientinnen weisen erhöhte hCG-Werte zwischen 1000 und 2000 IU/l auf.

Die meisten Fälle treten nach Aborten oder unauffälligen Schwangerschaften auf. Nur 5 bis 8% der Patientinnen mit PSTT haben eine Blasenmole in der Anamnese, was in deutlichem Gegensatz zum Chorionkarzinom steht, dem in mehr als 50% der Fälle eine Blasenmole vorausgeht. Das Intervall zur vorangegangenen Gravidität wird mit einem Mittel von 3 Jahren angegeben, kann aber bis zu 18 Jahren betragen [127]. Zumeist sind PSTTs benigne, 10 bis 15% der Fälle sind jedoch klinisch maligne und weisen eine Mortalitätsrate von bis zu 20% auf. Ein langes Intervall zur letzten Schwangerschaft scheint ein ungünstiger prognostischer Faktor zu sein [135].

1.8.3.2 Pathomorphologie

Histologisch stellt der PSTT eine Proliferation des intermediären Trophoblasten mit dem Nachweis einzelner Riesenzellen dar. Charakteristisch ist ein dissezierendes Wachstum in das Myometrium, wobei die Muskelfasern durch die Trophoblastzellen verdrängt, aber nicht destruiert werden. Die Gefäßwände werden durch Trophoblastzellen und eine fibrinoide Matrix ersetzt. Das dissezierende Invasionsmuster und die Art der Gefäßinfiltration imitiert das physiologische Wachstumsmuster des intermediären Trophoblasten im Bereich des Plazentabettes [136]. Riesenzellen sind seltener als beim Chorionkarzinom und entsprechen dem intermediär-trophoblastären und nicht dem synzytialen Typ.

Immunhistochemisch findet sich ein dem PSN identes Reaktionsmuster, wobei HPL und Mel-CAM (CD 146) in der Mehrzahl der Zellen nachweisbar sind. Der Ki-67-Labeling-Index beträgt ca. 8 bis 20%. Vereinzelt finden sich β -HCG-positive Zellen. Die p63-Expression ist negativ, was die Unterscheidung zum ETT ermöglicht [136,137].

Wie bereits erwähnt, ist die EPS keine zwangsläufige Vorläuferläsion des PSTT. Für die Entwicklung eines PSTT ist offenbar ein väterliches X-Chromosom eine wesentliche Voraussetzung [138], sodass ein PSTT möglicherweise bevorzugt im Rahmen einer Gravidität mit weiblichem Gestationsprodukt entsteht. Diese Daten sind derzeit noch nicht als gesichert zu betrachten.

Die Einschätzung des Malignitätsgrades eines PSTT ist histologisch schwierig. Parameter, die auf einen malignen Verlauf hindeuten können, lauten wie folgt [134,135,139-141]:

- ➔ ein den Uterus überschreitendes Tumorwachstum,
- ➔ eine hochgradige nukleäre und zelluläre Polymorphie,
- ➔ (ausgedehnte) koagulative Nekrosen,
- ➔ destruktives Wachstum,
- ➔ tiefe myometrane Infiltration,
- ➔ Nachweis von Trophoblastzellen mit wasserhellem Zytoplasma,
- ➔ 5 Mitosefiguren pro 10 HPF und
- ➔ eine hohe proliferative Aktivität (Ki-67 labeling index) von mehr als 50%.

1.8.3.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 1.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nach Diagnosestellung im Abradat soll eine einfache Hysterektomie durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Metastasen sollen neben einer gynäkologischen Inspektions- und Palpationsuntersuchung folgende bildgebenden Untersuchungen durchgeführt werden: CT des Thorax und des Abdomens, Transvaginalsonographie, MRT des Gehirns.	
Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Vorliegen eines FIGO-Stadiums II bis IV soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema (Tabelle 16) oder dem EP/EMA-Schema (Tabelle 16) durchgeführt werden. Das BEP-Schema kann bei Versagen von EMA-CO und EP/EMA angewandt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Differenzialdiagnose gegenüber EPS sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit Kinderwunsch vor der Entscheidung zur Hysterektomie eine pathologische Zweitmeinung eingeholt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E43

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Chemotherapie negativ (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen.

Der Seltenheit der Tumorentität geschuldet, ist die Datenlage für alle schnittbildgebenden Verfahren bei PSTT eingeschränkt.

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist eine Einschätzung der Prognose des PSTT schwierig. In einer Übersichtsarbeit mit 137 PSTT-Fällen betrug die Mortalität 16 % [142].

In einer retrospektiven Kohortenstudie von 35 550 Frauen mit zwischen 1976 und 2006 diagnostizierten Trophoblasterkrankungen hatten 62 Frauen einen PSTT [143]. Patientinnen im FIGO-Stadium I hatten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 90% und keinen erkennbaren Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie. Hingegen betrug die 10-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit FIGO-Stadium II nur 52% und war mit der 10-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit den FIGO-Stadien III-IV vergleichbar (49%). Patientinnen mit den FIGO-Stadien II-IV erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Der wichtigste Prognosefaktor war die Dauer des Zeitraumes seit der

letzten Schwangerschaft. Bei allen an der Grunderkrankung verstorbenen Patientinnen betrug die Dauer des Zeitraumes seit der letzten Schwangerschaft ≥ 48 Monate.

In einer Literaturrecherche über einen Zeitraum von 1981 bis 2014 mit 60 Patientinnen fanden Nie et al. ebenfalls keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit PSTT im Stadium I hinsichtlich des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (96,7% gegenüber 79,1%; $p=0,2$) [144].

In einer retrospektiven Fallserie von 18 Patientinnen mit PSTT überlebten 100% der Frauen ohne extrauterine Erkrankungsmanifestation und mit einem Zeitintervall seit der letzten Schwangerschaft < 4 Jahren. Sieben Patientinnen mit PSTT verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums an ihrer Krankheit, wobei alle sieben Patientinnen initial Lungenmetastasen aufwiesen [134].

Feltmate et al. berichten über 13 hysterektomierte Patientinnen mit PSTT, von denen acht eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Von jenen vier Patientinnen, die innerhalb einer Woche nach der Operation eine Chemotherapie erhielten, entwickelte nur eine Patientin ein Rezidiv, während alle vier Patientinnen ein Rezidiv entwickelten, die erst ≥ 3 Wochen nach der Operation eine Chemotherapie erhielten [135]. Diese Daten deuten darauf hin, dass die adjuvante Chemotherapie zeitnah zur Operation erfolgen sollte.

In eine weitere retrospektive Studie aus China wurden 108 Patientinnen mit PSTT eingeschlossen. Die Mortalität betrug 7/108 (6%). Bei 49/71 Patientinnen im Stadium I wurde nach operativer Therapie eine adjuvante Chemotherapie angewandt, 22/71 erhielten keine adjuvante Therapie. Hierbei zeigte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in Rezidivrate ($p=0,3$) bzw. Überleben (0,7). Eine fertilitätserhaltende Therapie erfolgte in 23 Fällen, davon 11 Kürettagen, 10 lokale Resektionen und in zwei Fällen Lobektomien bei pulmonalen Metastasen ohne Operation am Uterus durchgeführt. 20/23 Patientinnen erhielten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv zeigte sich statistisch keine schlechtere Prognose durch den Uteruserhalt, allerdings verstarb 1/23 Patientinnen. 7/23 Patientinnen wurden schwanger, sechs Patientinnen konnten die Schwangerschaft erfolgreich austragen [145].

Eine platinhaltige Chemotherapie bzw. eine Hochdosischemotherapie scheint in die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem PSTT bzw. ETT zu verbessern. In einem Vergleich von zwei Patientinnenkohorten, die von 1976-2006 bzw. 2007-2014 behandelt wurden, zeigte sich bei konstanter Verteilung der Prognosefaktoren, aber verstärktem Einsatz platinhaltiger Chemotherapien und Hochdosischemotherapie in der jüngeren Kohorte eine verbesserte Gesamtüberlebensdauer (8,3 Jahre versus 2,6 Jahre; $p=0,005$). In dieser retrospektiven Registerstudie mit insgesamt 125 Patientinnen mit einem PSTT und/oder einem ETT zeigte sich in einer multivariaten Analyse ein Zeitintervall zwischen vorrausgegangener Schwangerschaft und GTD von ≥ 48 Monaten sowie ein Tumorstadium von III bzw. IV als stärkste Prognosefaktoren [146].

In einer immunhistochemischen Analyse von 24 PSTT exprimierten 96% der Tumore HPL [147]. Bezüglich des Wertes von HPL als Serum-Tumormarker liegen jedoch

widersprüchliche Erfahrungen vor [127]. Einzelne Autoren wie z.B. Kim et al. empfehlen die Verwendung von HPL [148].

1.8.4 Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)

F. Thiel, L.-C. Horn

Der ETT ist mit 1,4% aller GTD eine seltene Entität, die vom intermediären Trophoblasten ausgeht. Bisher wurden 108 Fälle publiziert [149]. Der ETT geht zumeist mit einer Tumorbildung vom chorionic type des intermediären Trophoblasten einher [128]. Histologisch ist der ETT randlich scharf begrenzt (sog. pushing border) und besteht aus einer relativ unimorphen Population mononukleärer Trophoblastzellen mit überwiegend breitem eosinophilen Zytoplasma, eingebettet in landkartenartige Nekrosen und ein eosinophiles, hyalinisiertes Material. Kleine Blutgefäße, die in Tumorzellnestern liegen, die von hyalinisierten Nekrosen umgeben sind, zeigen zumeist einen regelrechten Wandaufbau.

1.8.4.1 Diagnostik

Patientinnen mit ETT befinden sich im Allgemeinen im reproduktiven Alter. Bei den Patientinnen gehen in 67% unauffällige Geburten voraus mit einem Intervall von 1-18 Jahren [150]. Häufige Symptome sind dysfunktionelle Blutungen mit Tumornachweis im vergrößerten Uterus. Bei primärer pulmonaler Metastasierung fallen Patientinnen jedoch auch durch respiratorische Symptome auf [151]. hCG ist in den meisten Fällen gering erhöht (<2500 IU/l). Eine anatomische Prädilektionsstelle für ETT ist das untere Uterinsegment bzw. die Zervix uteri. Zhang et al beschreiben diese Lokalisation in 26/58 Fällen [152]. In 6 Fällen in der Literatur wurde der ETT initial als Plattenepithelkarzinom fehldiagnostiziert [152].

1.8.4.2 Pathomorphologie

Makroskopisch handelt es sich meist um solid-zystische Tumoren mit gelegentlichen Kalzifizierungen und Einblutungen. Histologisch charakteristisch sind intermediärer Trophoblast mit eosinophilem Zytoplasma, eosinophile, landkartenartige Nekrosen und Blutgefäße mit einem regelrechten Wandaufbau innerhalb von Tumorzellnestern. β -hCG, HPL und CD 146 (Mel-CAM) sind fokal positiv, die Proliferationsrate ist gering. Inhibin-alpha ist positiv. ETT zeigten in einer kleinen Fallserie verschiedene veränderte Signalpfade wie z.B. PI3K-Akt-mTOR mit einem häufigen Verlust der PTEN-Proteinexpression. Zusätzlich fand sich ein hohes Expressionsniveau von PD-L1, was möglicherweise eine Anti-PD-L1-Immuntherapie wirksam erscheinen lässt [153].

Bis zu 40% der Fälle von ETT weisen bei Diagnosestellung eine extrauterine Ausbreitung auf. Diese Fälle zeigen einen malignen Verlauf mit einer hohen Mortalitätsrate [149]. Die häufigste Metastasenlokalisierung bei ETT ist die Lunge [152].

1.8.4.3 Therapie und Nachsorge**Konsensbasiertes Statement 1.S12**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Therapie der Wahl des ETT ist die Hysterektomie, bei Diagnose von Metastasen eine Polychemotherapie in Analogie zum PSTT..

Konsensbasierte Empfehlung 1.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Chemotherapie negativ (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen.

Ähnlich wie der PSTT zeigt auch der ETT ein schlechtes Ansprechen auf eine Chemotherapie [149,152]. Daher ist das Ziel der Therapie die vollständige chirurgische Entfernung des ETT. In einer unizentrischen retrospektiven Fallserie von 5 Patientinnen mit ETT hatten bemerkenswertweise 4/5 bei Diagnosestellung bereits Lungenmetastasen. Alle 5 Patientinnen wurden hysterektomiert, die 4 Patientinnen mit Lungenmetastasen erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und in 3 Fällen darüber hinaus eine Resektion der Lungenmetastasen. Bei keiner Patientin wurde ein Rezidiv beobachtet [151].

Frijstein et al. berichten über 54 Patientinnen mit ETT (FIGO Stadium I: n=36; Stadium II-IV: n=18) [154]. Die Patientinnen wurden mittels Operation (n=23), Chemotherapie (n=6) bzw. Operation und Chemotherapie (n=25) behandelt. 39/45 Patientinnen überlebten, darunter alle mit Erkrankung im Stadium I. Tumorstadium und Zeitintervall seit der letzten Schwangerschaft waren die wichtigsten Prognosefaktoren. Zhang et al. identifizierten 27 Fälle von extrauterinen ETT (Lunge, n=4; Ovar, n=3; Vagina, n=2; andere Lokalisationen, n=18). In 20/27 Fällen konnte der ETT operativ vollständig entfernt werden [155].

Bei Metastasen eines ETT sollte daher, wenn möglich, eine Komplettresektion des Uterus und der Metastasen erfolgen. Auch eine postoperative Chemotherapie (in Analogie zum PSTT) scheint die Prognose zu verbessern. Bei Versagen des EMA-CO-Schemas (siehe Tabelle 16) oder des EP/EMA-Schemas (siehe Tabelle 16) kann auch das TP/TE-Schema (Paclitaxel/Cisplatin/Etoposid) angewandt werden [156]. Ein

ungünstiger Prognosefaktor ist eine lange Dauer des Intervalls zur letzten Schwangerschaft [149].

Die Wertigkeit von Inhibin-alpha als Tumormarker in der Nachsorge ist nicht belegt [155].

1.8.5 Chorionkarzinom (CCA)

S. Polterauer, A. Günthert, L.-C. Horn

Das Chorionkarzinom, früher als Chorionepitheliom bezeichnet, ist durch eine Proliferation des Zyto- und Synzytiotrophoblasten mit ausgeprägter Angioinvasion charakterisiert.

1.8.5.1 Diagnostik

Symptome sind dysfunktionelle vaginale Blutungen. Die Diagnose erfolgt am Abradat. Die hCG-Werte liegen meist über 100.000 U/l. Durch die erhöhten hCG-Werte kann es zu den bei der Blasenmole genannten, unspezifischen Symptomen kommen. In über 50% der Fälle geht dem Chorionkarzinom eine Blasenmole voraus. Das Chorionkarzinom wird aber auch nach Aborten, einer Terminalschwangerschaft und selten nach Extrauterin graviditäten beobachtet [157]. In 2,5% der Fälle, insbesondere nach vorangegangener unauffälliger Schwangerschaft oder nach einem Abort, wird die Diagnose nicht klinisch gestellt, sondern erst durch die Entfernung einer Metastase.

1.8.5.2 Pathomorphologie

Histologisch kennzeichnend ist ein biphasisches Wachstum von Zyto- und Synzytiotrophoblast. Letzterer reagiert immunhistochemisch stark positiv mit Antikörpern gegen β -HCG und ist für die hCG-Produktion verantwortlich. Im Gegensatz zum PSTT findet sich keine fibrinoide Wanddegeneration. Chorionkarzinome weisen ausgedehnte Hämorrhagien und bräunlich-gelbliche, bröckelige Nekrosen auf, die sich praktisch immer im Zentrum des Tumors befinden.

Charakteristisch ist eine starke Angioinvasion. Die Gefäße des Chorionkarzinoms weisen im Gegensatz zum PSTT keine fibrinoide Wanddegeneration auf. Korrespondierend zum Mitosereichtum des Chorionkarzinoms findet sich ein Ki-67-Proliferationsindex von 60-80%, der weitaus höher ist als beim PSTT oder dem ETT und in Einzelfällen ein hilfreiches Kriterium in der Differenzialdiagnose sein kann.

Der Nachweis von Chorionzotten schließt die Diagnose eines Chorionkarzinoms nicht aus. So finden sich Chorionzotten z.B. beim intraplazentaren Chorionkarzinom. Auch besteht die Möglichkeit, dass sich zum Zeitpunkt der histologischen Diagnose einer Blasenmole bereits ein Chorionkarzinom entwickelt hat (sog. intramolares Chorionkarzinom) [158].

Als sog. intraplazentares inzidenten Chorionkarzinom wird ein Chorionkarzinom bezeichnet, welches in einer sonst unauffälligen Plazenta auftritt und weder klinische

Symptome noch Metastasen aufweist [45]. Diese treten fast ausschliesslich im dritten Trimenon auf und machen 0,03% aller GTD aus [159]. Sowohl das fetale als auch das maternale Outcome in diesen Fällen sind gut. In einer Serie von 58 Schwangerschaften mit intraplazentarem inzidentem Chorionkarzinom wurden 20 intrauterine Fruchttode beschrieben, 38 Lebendgeburten, davon zwei mit postpartaler Mortalität bei infantilem Chorionkarzinom [159]. Nach dem Ausschluss von Metastasen ist ein expektatives Vorgehen ohne Chemotherapie möglich. Bei 1 von 25 Patientinnen mit expektativem Management wurde in dieser Arbeit sekundär ein Fernrezidiv diagnostiziert, das mittels Polychemotherapie geheilt werden konnte.

1.8.5.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 1.E45

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Verdacht auf Chorionkarzinom soll in Analogie zum Vorgehen bei Blasenmole eine Saugkürettage unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E46

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle der Kürettage soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei histologischem Nachweis eines Chorionkarzinoms soll ein Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonographie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Gehirns erfolgen.

Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei **histologischem Nachweis** eines Chorionkarzinoms soll eine Chemotherapie erfolgen. Mittel der Wahl für **Low-Risk-Fälle** mit einem FIGO-Score <5 (siehe auch Tabelle 12) ist **Methotrexat** 50mg i.m. d 1,3,5,7 und Folsäure 15mg p.o. d 2,4,6 (siehe auch Tabelle 15). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte siehe Kapitel 1.5) sollte eine Actinomycin D-Therapie oder eine Polychemotherapie erfolgen (Tabellen 15 und 16).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei histologischem Nachweis eines Chorionkarzinoms soll eine Chemotherapie erfolgen. Mittel der Wahl für **Intermediate-Risk-Fälle** (FIGO-Score 5 oder 6; siehe auch Tabelle 12) ist eine Polychemotherapie nach dem **EMA-CO-Schema** (Tabelle 16).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E50

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei **High-Risk-Fällen** (FIGO-Score ≥ 7 ; Tabelle 12) soll eine Chemotherapie nach dem **EMA-CO-Schema** erfolgen (Tabelle 16).

Konsensbasiertes Statement 1.S13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Induktionschemotherapie mit 1 bis 3 Zyklen Etoposid 100 mg/m² d1,2, q7 und Cisplatin 20 mg/m² d1,2, q7 kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit WHO-Score >12 (Tabelle 12) frühe (<4 Wochen nach Therapiebeginn) hämorrhagiebedingte Todesfälle reduzieren.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Auftreten einer Chemotherapie-Resistenz soll zur Metastasensuche ein Re-Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonographie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Schädels erfolgen.

Bei Verdacht auf Metastasen in der o.g. Bildgebung sollte eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E52

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest drei konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) fortgeführt werden. Eine inkomplette Chemotherapie erhöht das Risiko einer Therapieresistenz. Nach Erreichen negativer hCG-Werte sollten bis zu drei zusätzliche EMA-CO Chemotherapiezyklen zur Konsolidierung durchgeführt werden. Im Falle einer EMA-EP- oder BEP-Chemotherapie werden Konsolidierungszyklen nicht empfohlen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E53

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Abschluss der Therapie sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für ein Jahr erfolgen.

Es besteht eine starke Blutungsneigung und Perforationsgefahr. Von einer primären Hysterektomie ist abzuraten, da aufgrund der intraoperativen Manipulation am Uterus Tumorzellen während der Operation hämatogen disseminiert werden können, was zu einer pulmonalen Metastasierung führen kann[160].

Die Indikation zur Hysterektomie wird in der Regel bei schweren, lebensbedrohlichen Hämorrhagien gestellt. In diesen Fällen kann auch eine selektive Gefäßeembolisation der Uteringefäße seitens der interventionellen Radiologie in Erwägung gezogen werden [161].

Savage et al. berichten über 234 Patientinnen mit Chorionkarzinom, die über einen Zeitraum von 21 Jahren behandelt wurden. Die Heilungsrate war sehr hoch und betrug 94.4% (FIGO low risk-Gruppe: 100%; FIGO high risk-Gruppe: 96%; FIGO ultra high risk-Gruppe: 80.5%) [162].

Jiang et al. berichten über 51 Patientinnen mit primär intrakraniellm Chorionkarzinom. Es handelte sich um 39 männliche und 12 weibliche Patienten, davon 23 Kinder. Die Prognose war ungünstig mit einer mittleren Überlebensdauer von 22 Monaten [163].

Der Seltenheit der Tumorentität geschuldet, ist die Datenlage für alle schnittbildgebenden Verfahren bei persistierenden GTD eingeschränkt. Es existieren lediglich drei retrospektive Studien [79,80] mit 11 bzw. 14 Patientinnen mit GTD. Eine aktuellere Arbeit untersuchte ein größeres Patientenkollektiv von 41 Patientinnen [81]. In dieser Arbeit wird der Einsatz der FDG-PET bei Verdacht auf Metastasierung als vorteilhaft erachtet.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von 65 Frauen mit low-risk Chorionkarzinom berichten Taylor et al. von einer spontanen Normalisierung der hCG-Werte ohne adjuvante Chemotherapie bei 24/65 Patientinnen [164]. Bei einem Teil dieser Patientinnen handelte es sich allerdings um intramolare bzw. intraplazentare Chorionkarzinome bzw. unklare Histologien. Diese Studie zeigt, dass in ausgewählten Fällen von Chorionkarzinomen auch gänzlich auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Allerdings empfehlen auch die Autoren dieser Studie bei low-risk-Patientinnen mit Chorionkarzinom grundsätzlich eine MTX-Monotherapie. In einer weiteren Studie von Braga et al. wurden 47 von 199 Patientinnen mit low-risk Chorionkarzinom ohne Chemotherapie expektativ behandelt. Allerdings benötigten 21/47 Patientinnen sekundär eine MTX-Therapie aufgrund persistierender hCG-Werte. 12/47 Patientinnen mit spontanem hCG-Abfall innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach Diagnose blieben auch ohne Therapie rezidivfrei [165]. Eine Voraussetzung für ein individuelles Konzept mit expektativem Vorgehen ist daher ein spontaner und kompletter hCG Abfall innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Eine entsprechende Aufklärung der Patientin ist vor einem expektativem Vorgehen bei low-risk Chorionkarzinom notwendig. Keinesfalls soll bei steigenden hCG-Werten die Chemotherapie postponiert werden.

In einer 2021 publizierten Analyse von 431 Patientinnen mit GTN und einem FIGO-Score von 5 oder 6 wiesen Patientinnen mit Chorionkarzinom oder Metastasen oder einem hCG-Wert >411 000 U/l ein signifikant erhöhtes Resistenzrisiko auf eine Monotherapie mit MTX oder AD auf [84]. Bei diesen Patientinnen ist daher eine primäre Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema empfehlenswert.

1.9 Vorgehen bei Hirnmetastasen

M. Eichbaum, C. Scholz

Hirnmetastasen bei Patientinnen mit GTD sind mit 222 in der Literatur publizierten Fällen selten [65], stellen jedoch eine besondere therapeutische Herausforderung dar. In den meisten Fällen finden sich simultan auch andere Metastasen, am ehesten in der Lunge (etwa 84%). Ein Charakteristikum von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit GTN ist die verstärkte Blutungsneigung im Vergleich zu Hirnmetastasen bei anderen malignen Grunderkrankungen.

Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit Hirnmetastasen wird mit 12 Monaten angegeben [65]. In einer retrospektiven Analyse von 109 Patientinnen mit Hirnmetastasen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 71% [166]. In einer Serie von 37 Patientinnen, die mit dosiseskaliertem EMA-CO und Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden, betrug die Gesamtüberlebensrate 51% [167]. Die Gesamtüberlebensrate von Patientinnen mit Hirnmetastasen hat sich in den letzten 20 Jahren verbessert und liegt bei asymptomatischen Patientinnen >50% [167].

Vorgehen der Wahl bei Hirnmetastasen ist ein multimodaler Ansatz mit unterschiedlichen Kombinationen von systemischer Chemotherapie (EMA-CO- oder EP-EMA-Schema), intrathekaler MTX-Therapie, Ganzhirnbestrahlung und lokaler Resektion mittels gamma-knife oder Kraniotomie. Die Chemotherapie kann in Form eines dosiseskalierten Schemas (MTX 1 g/m² und intrathekales MTX in der Dosierung 12,5 mg) erfolgen [54]. Die applizierte Strahlendosis beträgt 20 bis 30 Gray in 2 Gray-Fraktionen [167].

Xiao et al. berichten in einer Serie von 14 Patientinnen mit GTN und Hirnmetastasen über eine Überlebensrate von 78% nach einer mittleren Beobachtungszeit von 89 Monaten mittels multimodalem Therapieansatz (systemische Chemotherapie [EMA/CO oder 5-FU/Dactinomycin], intrathekales MTX und Hirnbestrahlung) [168].

In einer retrospektiven französischen Fallserie konnte allerdings bei 21 Patientinnen mit Hirnmetastasen eines GTD bei Initialpräsentation auch ein guter Behandlungserfolg durch eine rein systemische, zytostatische Erstlinientherapie erzielt werden. Drei der berichteten Patientinnen verstarben allerdings binnen vier Wochen aufgrund zerebraler Einblutungen, drei Patientinnen noch im Verlauf der begonnenen Erstlinientherapie. Unter Ausschluss der initial verstorbenen Patientinnen ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81% berichtet wurde. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde nach dem EMA-CO-Schema oder in Anlehnung daran therapiert [169].

1.10 Operative Therapie

S. Ackermann

Die operative Therapie spielt in der Primärtherapie als Saugcurettage bei Partialmole oder Blasenmole oder als Hysterektomie bei ETT oder PSTT eine wichtige Rolle. Bei Patientinnen mit GTD und abgeschlossener Familienplanung kann eine Hysterektomie zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie aufgrund einer Trophoblastpersistenz diskutiert werden. Eine primäre Hysterektomie bei Frauen mit Partialmole oder kompletter Blasenmole mit abgeschlossener Familienplanung führte in einer retrospektiven Untersuchung zu keiner Reduktion bezüglich der nachfolgenden Entwicklung einer GTD. Ganz im Gegenteil entwickelten in dieser Serie 7/12 Patientinnen eine GTD nach Hysterektomie [170]. In einer aktuellen Studie mit 74 Patientinnen mit low-risk GTD (FIGO score < 6) und abgeschlossener Familienplanung konnte hingegen in 82% der Fälle durch eine alleinige Hysterektomie eine hCG-Normalisierung erreicht werden, in 13 Fällen war trotzdem eine Chemotherapie notwendig. [93]. In der Rezidivtherapie sollte die Indikation zur Operation zurückhaltend gestellt werden.

Der Nachweis von Residualläsionen nach Abschluss einer Chemotherapie bei low-risk-GTD hat keinen prädiktiven Wert hinsichtlich Progression und Rezidivrate [171]. Konkret fand sich in einem Vergleich von 901 Patientinnen mit postmolarer Trophoblastpersistenz und Komplettremission (negatives hCG und keine Residualläsion in der Bildgebung) und 135 Patientinnen mit postmolarer Trophoblastpersistenz und Partialremission (negatives hCG und in der Bildgebung nachweisbare Residualläsion) kein signifikanter Unterschied bzgl. der Rezidiv- und Progressionsrate. Bei 46/135 Patientinnen verringerte sich die Residualläsion im Laufe der Nachbeobachtung oder verschwand vollständig spontan. In 83 Fällen blieb die Residualläsion konstant, während es in lediglich 6 Fällen zu einer Progression kam. Eine operative Resektion von ausschliesslich in der Bildgebung nachgewiesenen Residualherden ist daher bei Z. n. low-risk GTD in den meisten Fällen nicht sinnvoll. Ob Patientinnen mit bioptisch gesicherten Residualläsionen von einer operativen Resektion in stärkerem Ausmass profitieren, ist möglich, aber nicht nachgewiesen.

Operative Notfallinterventionen bei hämorrhagischen Komplikationen von Metastasen sind in der Literatur beschrieben, können im Einzelfall lebensrettend sein und sind daher im Einzelfall als Alternative zu einer selektiven Gefäßembolisationen anwendbar [170,172].

Auch die operative Resektion von einzelnen Residualläsionen bei chemoresistenter Erkrankung kann im Einzelfall durchgeführt werden [38,173]. Studien mit größeren Fallzahlen zu dieser Fragestellung liegen jedoch nicht vor, sodass die Sinnhaftigkeit dieser Intervention nicht belegt ist.

2 Sonderfälle

2.1 Mehrlingsschwangerschaften mit GTD

J. Einenkel, C. Tempfer, T. Fehm

Mehrlingsschwangerschaften mit GTD und einem gesunden Zwilling wurden in der Literatur beschrieben. In einer Serie von 77 Fällen mit Blasenmole und einem gesunden Zwilling wurde in 24 Fällen die Schwangerschaft abgebrochen [174]. Von den 53 Frauen, die die Schwangerschaft weiterführten, hatten 23 einen Spontanabort und zwei entwickelten eine schwere Präeklampsie mit nachfolgender Schwangerschaftsbeendigung. Eine Lebendgeburt erfolgte bei 24 der übrigen 28 Frauen. Unabhängig vom Schwangerschaftsausgang erhielten 15/77 Frauen eine Chemotherapie wegen Trophoblastpersistenz. Lin et al. berichten über 72 Fälle von kompletten Molen mit einem gesunden Co-Zwilling [175]. 10 Schwangerschaften wurden abgebrochen, in 35/62 Fällen kam es zu einer Lebendgeburt. Die Rate an postoperativen bzw. postpartalen GTN lag bei 46%. In einer Literaturübersicht identifizierten Suksai et al. insgesamt 204 in der Literatur publizierte Fälle von kompletten Molen mit einem zweiten Fetus. Die Lebendgeburtenrate betrug 78/204 (38%). Ein niedriger hCG-Wert war ein Prädiktor für eine Lebendgeburt [176].

Auch Zilberman et al. (14 Studien; n=244; komplette Blasenmole + normaler Fetus) errechneten eine maternale Komplikationsrate von 80%, eine Lebendgeburtenrate von 50% und eine Rate an nachfolgenden GTN von 34% [177].

2.2 Der atypische PSN

T. Fehm, C. Tempfer, L.-C. Horn

Konsensbasierte Empfehlung 2.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der aPSN ist eine morphologische Entität, bei der histologisch eine eindeutige Unterscheidung zwischen einem PSN und einem ETT nicht zweifelsfrei möglich ist. Die klinische Nachsorge soll der beim ETT entsprechen.	

Eine Sonderform des PSN stellt der atypische PSN (aPSN) dar. Der aPSN ist eine in der Literatur diskutierte Läsion, bei der morphologisch eine eindeutige Unterscheidung

zwischen einem PSN und dem ETT nicht zweifelsfrei möglich ist. Diskutierte Kriterien für einen aPSN sind eine Größe von mehr als 0,4 bzw. 0.5cm, eine höhere Zellularität, ein kompaktes Wachstum, eine unscharfe äußere Begrenzung und ein hoher Ki-67 Labeling-Index von 8-10% sowie eine cyclin E-Expression [178-181]. Aufgrund seiner extremen Seltenheit sind die Erfahrungen mit dem aPSN jedoch begrenzt. Kaur et al. beschreiben 21 Fälle von aPSN, wobei in 3/21 Fällen konkomitant oder sequenziell ein maligner Trophoblasttumor diagnostiziert wurde [182]. Die Autoren empfehlen daher im Falle eines aPSN ein klinisches und bildgebendes Staging sowie eine regelmässige Nachsorge.

3 Nicht-molare gestationelle Trophoblasterkrankungen (NGTD)

T. Fehm, L.-C. Horn

Bei den NGTD kann es sich um Chorionkarzinome des Ovars als eine seltene Variante reiner oder mischdifferenzierter Keimzelltumore handeln. Im Rahmen von Adenokarzinomen und Karzinosarkomen (früher: malignen Müller'schen Mischtumoren) des Endometriums sind seltene Fälle mit einer trophoblastären Differenzierung in Form eines Chorionkarzinoms oder eines PSTT beschrieben worden [183-185]. NGTD können auch im Rahmen von Urothelkarzinomen mit trophoblastärer Differenzierung vorkommen [186]. Primär trophoblastär differenzierte Tumoren anderer Lokalisation sind extrem selten.

In Einzelfallberichten wurde die Therapie zumeist nach der Lokalisation des Karzinoms und der dominanten Histologie bei gemischten histologischen Komponenten ausgerichtet. So berichten Carta et al. von einem fokalen NGTD im Rahmen eines endometrioiden Adenokarzinoms des Uterus. Die Patientin wurde erfolgreich durch Hysterektomie und Adnexektomie behandelt [187]. Horn et al. berichten von einer Patientin mit serösem Endometriumkarzinom mit choriokarzinomatöser Komponente [188]. Nach Hysterektomie und Adnexektomie entwickelte die Patientin Lungenmetastasen und verstarb trotz Chemotherapie zwei Monate postoperativ. Einen ähnlichen Verlauf berichten Cai et al. in einem Fallbericht einer Patientin mit endometrioidem Adenokarzinom des Uterus mit trophoblastärer Differenzierung, das durch vaginale Blutungen und ein erhöhtes Serum-alpha-Fetoprotein auffiel. Die Patientin entwickelte nach Hysterektomie, Omentektomie und Lymphadenektomie sekundär Lungenmetastasen und verstarb an der Erkrankung [189].

In der größten publizierten Serie von nicht-molaren gestationellen Chorionkarzinomen erfassten Savage et al. 234 Patientinnen (Inzidenz: 1 : 66 775 Lebendgeburten). Die Inzidenz stieg mit dem Alter an und erreichte bei Frauen zwischen 40 und 45 Jahren den höchsten Wert (1 : 41 718). Die Heilungsrate im Gesamtkollektiv betrug 94% [162].

4 Aufarbeitung des Gewebes

L.-C. Horn

Die morphologische Klassifikation der GTD ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

Lässt sich morphologisch eine eindeutige Einordnung in einen PSTT oder ETT nicht treffen, die Läsion jedoch dem intermediären Trophoblasten zuordnen kann kann der diagnostische Terminus intermediärer Trophoblasttumor (ITT) verwendet werden [181,190].

Erstmals hat die WHO-Klassifikation 2020 den Terminus „gemischter Trophoblasttumor“ in die Kategorisierung der GTD mit aufgenommen [191]. Dieser ist definiert als eine histomorphologisch (und ggf. immunhistochemisch) nachweisbare Kombination aus mindestens zwei trophoblastären Tumoren (Chorionkarzinom, Plazentabett-Tumor oder epitheloider Trophoblasttumor [180].

4.1 Diagnostische Biopsie und Kürettage-Material

Konsensbasierte Empfehlung 4.E55	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Befundbericht soll zur Art der GTD Stellung nehmen.	

Das im Rahmen einer histologischen Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose einer GTD entnommene Gewebe bzw. bei histologischem Verdacht auf eine GTD soll das Gewebe so aufgearbeitet werden, dass eine adäquate Klassifikation der GTD möglich ist [45]. Gegebenenfalls ist eine vollständige Aufarbeitung notwendig. Der histologische Befundbericht soll zur Art der GTD Stellung nehmen.

4.2 Hysterektomiepräparat

Konsensbasierte Empfehlung 4.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung sowie die R-Klassifikation (UICC) zugrunde gelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Befundbericht einer Hysterektomie bei GTD soll folgende Angaben beinhalten:

1. Art der GTD nach WHO
2. Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status)
3. Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
4. Staging (pTNM und FIGO)
5. Dreidimensionale Tumorgöße in cm³
6. Minimaler Abstand zum vaginalen Rand in cm, wenn relevant
7. R-Klassifikation (UICC)

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [160]. Grundlage der Befunderstellung sind die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [62] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [192] sowie zur R-Klassifikation die aktuelle Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation, die obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist.

5 Patientinnenaufklärung

H. Haase

Konsensbasierte Empfehlung 5.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn qualifizierte und sachdienliche Informationsquellen (Print- oder Internetmedien) zum Einsatz kommen, sollten diese nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in Ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E62

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen informiert und beraten werden.

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber Patienten/Innen sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G), in Kraft getreten am 26.02.2013, geregelt. Der Deutsche Bundestag hat am 29. November 2012 die Gesetzesvorlage angenommen. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: die Informationspflichten zwischen Behandler und Patient, die Einwilligung, die Aufklärungspflichten, die Dokumentation der Behandlung, die Einsichtnahme in die Patientinnenakte und die Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehlern. Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzcharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen.

Im ersten Gespräch erwartet die Patientin in erster Linie Information und Aufklärung. Ein weiteres, wichtiges Anliegen ist es, Verständnis zu finden und mit Ängsten und Gefühlen wahrgenommen zu werden, um Vertrauen zum Arzt aufbauen zu können.

Die Patientin soll über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Rehabilitation, über soziale und psychoonkologische Unterstützung informiert werden. Für die genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialmedizin, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten. Jede Behandlung erfordert die Mitwirkung der Patientin. Aspekte, die im Bereich der Eigenverantwortung liegen, sind anzusprechen.

Die Patientin soll auf die Möglichkeit Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.

Bei Vorliegen von Beeinträchtigungen im Sinne einer Rehabilitationsbedürftigkeit kann nach den gesetzlichen Bestimmungen (SGB V, VI, IX) binnen 2 Wochen nach Beendigung der Primärtherapie eine Anschlussheilbehandlung in einer geeigneten Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Die primär behandelnde Klinik leitet diese Maßnahme über Sozialarbeiter/Innen ein. Alternativ kann auch eine sogenannte Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzliche Renten- und Krankenversicherung beantragt und genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlungen, Regelheilbehandlungen

und ambulanten Rehabilitations-Angeboten in Zusammenarbeit mit den jeweils behandelnden Ärzten und Sozialarbeitern/Innen eingehend zu informieren und zu beraten.

6 Immuntherapie

S. Polteraauer

Trotz der hohen Heilungsraten durch Primärtherapie und nachfolgende Polychemotherapieschemata versterben etwa 0,5-5% aller Patientinnen mit GTD aufgrund der Entwicklung einer Chemotherapie-Resistenz. Daher ergibt sich die Notwendigkeit neuer Therapieansätze wie z.B. der Immuntherapie. GTD zeigen eine hohe Expression des Transmembranpoteins programmed cell death ligand 1 (PD-L1), das an den T-Zell inhibitory receptor Programmed Death Protein 1 (PD-1) bindet [121,122]. Eine hohe Konzentration von PD-L1 im Tumorgewebe kann das Ansprechen auf eine Immuntherapie vorhersagen. Die Anwendung einer Therapie mit Pembrolizumab, einem monoklonalem Antikörper, der als Immun-Checkpoint-Inhibitor an den PD-1 Rezeptor bindet, wurde kürzlich bei Patientinnen mit Chemotherapie-resistenter GTD untersucht [193]. Insgesamt 4 Patientinnen mit Resistenz nach mehreren Linien Kombinationschemotherapie wurden mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen behandelt. Nach Erreichen einer Remission erhielten Patientinnen weitere fünf Konsolidierungszyklen. Die Therapie wurde gut toleriert, Grad 1/2-Toxizitäten traten auf. Bei drei von vier Patientinnen zeigte sich nach Abschluss der Therapie eine Komplettremission, die zwischen 5 und 24 Monate nach Therapieende anhielt. Bei einer Patientin kam es unter Pembrolizumab zu einem Progress und die Patientin verstarb an der Erkrankung. Alle Tumore bzw. Metastasen zeigten eine starke PD-L1 Expression (>90%). Der PD-L1-Status war kein prädiktiver Parameter für Therapieansprechen, hingegen der Nachweis, die Dichte und die Verteilung von Tumor-infiltrierenden Leukozyten sowie eine HLA-G-Expression der Tumorzellen. In einem Fallbericht beschreiben Huang et al. eine Patientin mit Chemotherapie-resistentem, metastasiertem Chorionkarzinom und Komplettremission unter Pembrolizumab [194]. In einem aktuellen Review der bisher publizierten Fälle (n=7) von Patientinnen mit vortherapierten, Chemotherapie-resistenten GTD sprachen 6/7 Patientinnen auf die Immuntherapie mit Pembrolizumab an. Ein komplettes Ansprechen wurde bei 5 Patientinnen beobachtet [195]. Weitere Fallberichte beschreiben ähnlich erfolgreiche Ergebnisse bei teils stark vorbehandelten Patientinnen [196-201].

Immuntherapien wie Pembrolizumab stellen eine neue Therapieoption für Patientinnen mit Chemotherapie-resistenter GTN nach multiplen Vortherapien dar und wurden vom englischen National Health Service (NHS) in dieser Indikation 2018 zugelassen (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/01/pembrolizumab-urgent-policy-statement.pdf>). Auch die aktuelle Leitlinie des US-Amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) weist auf die Möglichkeit einer Immuntherapie bei Chemotherapie-resistenten GTD hin (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf). Eine einarmige, prospektive Studie untersuchte die Anwendung des PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patientinnen mit low-risk GTN nach vorangegangener Mono-Chemotherapie mit MTX.

Die Patientinnen erhielten Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen bis zur hCG Normalisierung und anschließend 3 Konsolidierungszyklen. Es zeigte sich bei 8/15 (53%) Patientinnen ein komplettes Ansprechen auf die Therapie [202]. Bei den Patientinnen, bei denen es zu keiner Remission kam, wurde eine Chemotherapie mit AD verabreicht, bei Versagen von AD anschließend eine Polychemotherapie. Durch dieses Management konnten alle Patientinnen geheilt werden. Es wurde kritisiert, dass die Ansprechrate von 53% als niedrig zu beurteilen ist und dass PD-1 Antikörper-Therapien eventuell wirksamer als PD-L1 Antikörper-Therapien sind [203].

7 Schwangerschaft nach Trophoblasterkrankung

E. Steiner, C. Tempfer

Schwangerschaften nach GTD sind möglich und nicht mit einer ungünstigen mütterlichen, fetalen oder neonatalen Prognose assoziiert. Zu beachten ist jedoch das Wiederholungsrisiko der GTD. Konkret beziffern Gadducci et al. das Wiederholungsrisiko einer GTD mit 0,7 bis 2,6% nach einer vorangegangenen GTD bzw. etwa 10% nach zwei GTDs [204]. Die Lebendgeburtenrate von Frauen mit GTD in der Anamnese beträgt 75%, die Rate an kongenitalen Fehlbildungen ist nicht erhöht (1,8%), eventuell besteht jedoch ein geringgradig erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod [205]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von 18 Studien zur Fertilität nach GTD berichten Garcia et al., dass es keinen Hinweis auf eine reduzierte Fertilität nach GTD gab, jedoch ein erhöhtes Abortrisiko im Falle einer Schwangerschaft <6 Monate nach Abschluss der GTD-Therapie und ein erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod [206]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Vargas et al. in einer Analyse von 2432 Schwangerschaften von Frauen, die aufgrund einer GTD (komplette Mole, partielle Mole, Trophoblastpersistenz nach Molenschwangerschaft) behandelt wurden [207]. Auch in dieser grossen unizentrischen, retrospektiven Analyse waren die Schwangerschafts- und Geburtsergebnisse bis auf ein geringgradig erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod von 1,3% nicht schlechter als die populationsbasierten Daten der Bevölkerung. Betrachtet man ausschliesslich Molenschwangerschaften, ist das Risiko für eine GTD sehr gering. Earp et al. fanden bei 9 315 Patientinnen mit Blasenmole und 12 329 nachfolgenden Schwangerschaften lediglich 3 Fälle von GTD [208]. In einer aktuellen Meta-Analyse (6 Studien; 25 222 Frauen mit Mole) verglichen Capozzi et al. Schwangerschaften nach kompletter Mole (n=13 129) und nach partieller Mole (n=12 093) [209]. Die Lebendgeburtenrate war nach kompletten Molen etwas höher (54% vs. 51%; p=0.002). Die Raten an ektopen Graviditäten, Spontanaborten, intrauterinen Fruchttoden und Frühgeburten unterschied sich hingegen nicht. Madi et al. analysierten die erste Schwangerschaft nach Chemotherapie wegen GTN in 23 Studien [210]. Die Inzidenz von Spontanaborten betrug 15%, die Rate an Malformationen 3% und die Rate an intrauterinen Fruchttoden und Frühgeburten 1.7% bzw. 6%. Die Zeit zwischen der Chemotherapie und der ersten Schwangerschaft beeinflusste diese Outcomes nicht, lediglich die Rate an Spontanaborten war im Falle einer Schwangerschaft innerhalb von 6 Monaten nach Chemotherapie erhöht.

Eine andere Situation findet sich bei Familien mit einem genetisch bedingten Syndrom, das durch wiederholte Molenschwangerschaft gekennzeichnet ist. In diesen Fällen ist der zukünftige Schwangerschaftserfolg deutlich reduziert. Fälle von wiederholten Molenschwangerschaften sind durch Mutationen in den NLRP7- und KHDC3L-Genen, die zu Methylierungsfehlern und maternalem Imprinting führen, gekennzeichnet [122]. Es finden sich komplette Molen mit biparentalem Chromosomensatz.

Nach Chemotherapie aufgrund einer GTD ist die Frage der Langzeitnebenwirkungen auf die Fertilität zu beachten. Zusätzlich ist die Frage nach durch die Therapie hervorgerufenen Zweitmalignomen zu beantworten. In der Übersichtsarbeit von Gaducci et al. wird auf ein erhöhtes Risiko für eine myeloische Leukämie verwiesen, welches in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis an Etoposid anstieg [211]. Die Gonotoxizität von MTX und EMA-CO ist gering. In einer Analyse von 12 Frauen, die mit MTX behandelt wurden, und von 34 Frauen, die mit EMA-CO behandelt wurden, hatten 12/12 (100%), bzw. 32/34 (97%) Frauen nach Abschluss der Chemotherapie regelmäßige Menstruationszyklen [212]. Savage et al. errechneten ein Risiko von 13% für den Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr nach EMA-CO-Therapie bzw. von 36% für den Eintritt der Menopause vor dem 45. Lebensjahr nach EMA-CO-Therapie [213].

Dass die Ovarfunktion in unterschiedlichem Ausmaß von der gewählten Chemotherapie beeinflusst wird, zeigt die Arbeit von Xue et al. In dieser Arbeit hatten Patientinnen nach EMA/CO- oder EMA/EP-Schema höhere Amenorrhoe-Raten und niedrigere Raten an normalen Menstruationszyklen als die Vergleichsgruppe nach Actinomycin-D oder Floxuridine/Actinomycin-D/Vincristine oder Floxuridine/Actinomycin/Etoposide/Vincristin [214]. Konkret betrug z.B. die Amenorrhoe-Rate nach EMA/CO oder EMA/EP 25%, nach AD 17%.

In einer retrospektiven Analyse von Cioffi et al. wurden 75 Patientinnen untersucht, die aufgrund einer GTD unter primärem Erhalt des Uterus chemotherapiert wurden. Unterschieden wurde eine low-risk-Gruppe (Gruppe A, FIGO Score <7), die mit einer Mono-Therapie behandelt wurde gegenüber einer high-risk-Gruppe (Gruppe B, FIGO Score \geq 7), welche eine Kombinationstherapie erhielt. In beiden Gruppen wurde postchemotherapeutisch eine passagere sekundäre Amenorrhoe beobachtet (33 % Gruppe A; 67 % Gruppe B). Ein vorzeitiges Eintreten in die Menopause wurde nur bei 3 Patientinnen der Gruppe B beobachtet. Für alle anderen Patientinnen, bei denen auch langfristig der Uterus erhalten wurde, ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 57% (low risk, Gruppe A) bzw. 52% (high-risk, Gruppe B). Die Abortrate sowie das Risiko für eine Frühgeburtlichkeit waren dabei in beiden Gruppen gleich [215].

V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i>	12
<i>Abbildung 2: Algorithmus der Therapie gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)</i>	113
<i>Abbildung 3: Klassifikation der GTD (Horn 2019, WHO 2020)</i>	114
.....	114

VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautoren:.....</i>	10
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....</i>	10
<i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe.....</i>	10
<i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:.....</i>	11
<i>Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen</i>	17
<i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).....</i>	24
<i>Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010).....</i>	25
<i>Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	25
<i>Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang zur Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....</i>	29
<i>Tabelle 10: Einteilung gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD) nach klinisch-pathobiologischen Kriterien in Anlehnung an die World Health Organization (WHO)-Klassifikation</i>	104
<i>Tabelle 11: Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation und International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)-Klassifikation der Trophoblasterkrankungen.....</i>	105
<i>Tabelle 12: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risiko-Score</i>	106
<i>Tabelle 13: Kliniko-pathologische Merkmale der Partialmole und der Blasenmole (komplette Mole)</i>	107
<i>Tabelle 14: Indikationen für eine Chemotherapie bei Trophoblastpersistenz nach International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Kriterien</i>	108
<i>Tabelle 15: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risikoscore.....</i>	109
<i>Tabelle 16: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risikoscore.....</i>	110
<i>Tabelle 17: Klinikopathologische Parameter zur Differenzialdiagnose verschiedener nicht-villöser gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD).....</i>	111

VII. Literaturverzeichnis

1. Huppertz B, Ghosh D, Sengupta J. An integrative view on the physiology of human early placental villi. *Progress in biophysics and molecular biology* 2014; 114: 33-48
2. Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental drug transporters. *Current drug metabolism* 2004; 5: 125-131
3. Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Current opinion in oncology* 2007; 19: 486-491
4. Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clinical obstetrics and gynecology* 2007; 50: 112-122
5. Hui P, Baergen R, Cheung A, Fukunaga M, Gersell D, Lage J, Ronnett B, Sebire N, Wells M. Gestational Trophoblastic Disease. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds.) *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. IARC Lyon 2014. 158-67, DOI:
6. Moein-Vaziri N, Fallahi J, Namavar-Jahromi B, Fardaei M, Momtahan M, Anvar Z. Clinical and genetic-epigenetic aspects of recurrent hydatidiform mole: A review of literature. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2018; 57: 1-6
7. Khawajkie Y, Mechtouf N, Nguyen NMP, Rahimi K, Breguet M, Arseneau J, Ronnett BM, Hoffner L, Lazure F, Arnaud M, Peers F, Tan L, Rafea BA, Aguinaga M, Horowitz NS, Ao A, Tan SL, Brown R, Buckett W, Surti U, Hovanes K, Sahoo T, Sauthier P, Slim R. Comprehensive analysis of 204 sporadic hydatidiform moles: revisiting risk factors and their correlations with the molar genotypes. *Mod Pathol* 2020; 33: 880-892
8. Savage P, Williams J, Wong SL, Short D, Casalboni S, Catalano K, Seckl M. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 341-345
9. Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003; 110: 555-559
10. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CM, Ten Kate-Booij MJ, van Herwaarden AE, Siebers AG, Sweep FC, Massuger LF. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic oncology* 2016; 140: 70-75
11. Diver E, Richardson M, Liao CI, Mann AK, Darcy KM, Tian C, Kapp DS, Chan JK. Age and racial differences in the presentation of gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 194-202
12. Lybol C, Thomas CM, Bulten J, van Dijck JA, Sweep FC, Massuger LF. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecologic oncology* 2011; 121: 334-338
13. Maesta I, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Ramirez LA, Horowitz NS. Relationship between race and clinical characteristics, extent of disease, and response to chemotherapy in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology* 2015; 138: 50-54
14. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2009; 35: 214-221
15. Wittekind C. [Lymph nodes, tumour deposits, and TNM: are we getting better? 7th edition of UICC 2010 TNM classification of malignant tumors]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2012; 188: 191-192
16. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Der Pathologe* 2010; 31: 331-332
17. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S, Oncology FCoG. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2003; 83 Suppl 1: 175-177
18. Eysbouts YK, Ottevanger PB, Massuger L, Int'Hout J, Short D, Harvey R, Kaur B, Sebire NJ, Sarwar N, Sweep F, Seckl MJ. Can the FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28: 1856-1861

19. Cole LA, Sutton JM, Higgins TN, Cembrowski GS. Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results. *Clinical chemistry* 2004; 50: 874-882
20. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2011; 412: 2216-2222
21. Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM, McCudden C, Mullins R, Sokoll L, Wiley C, Wilson A, Grenache DG. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2010; 411: 81-85
22. Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clinical obstetrics and gynecology* 2003; 46: 523-540
23. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human reproduction update* 2006; 12: 769-784
24. Harvey RA, Mitchell HD, Stenman UH, Blankenstein MA, Nustad K, Stieber P, Stewart W, Savage PM, Seckl MJ, Braunstein GD. Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 285-295
25. Cole LA, Laidler LL, Muller CY. USA hCG reference service, 10-year report. *Clinical biochemistry* 2010; 43: 1013-1022
26. Zemek AJ, Hoffmann J, Rieta R, Bowen RA. Falsely low plasma human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations: Corrective actions implemented. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2016; 460: 126-127
27. Santaballa A, Garcia Y, Herrero A, Lainez N, Fuentes J, De Juan A, Rodriguez Freixinos V, Aparicio J, Casado A, Garcia-Martinez E. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2018; 20: 38-46
28. Goff B. Human chorionic gonadotropin: Testing in pregnancy and gestational trophoblastic disease and cause of low persistent levels In: UpToDate
29. Cormano J, Mackay G, Holschneider C. Gestational Trophoblastic Disease Diagnosis Delayed by the Hook Effect. *Obstetrics and gynecology* 2015; 126: 811-814
30. Trambas C, Lu Z, Yen T, Sikaris K. Characterization of the scope and magnitude of biotin interference in susceptible Roche Elecsys competitive and sandwich immunoassays. *Annals of clinical biochemistry* 2018; 55: 205-215
31. Goldstein J, Pandey P, Fleming N, Westin S, Piha-Paul S. A non-pregnant woman with elevated beta-HCG: A case of para-neoplastic syndrome in ovarian cancer. *Gynecologic oncology reports* 2016; 17: 49-52
32. Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG. *Annals of clinical and laboratory science* 2007; 37: 186-191
33. Snyder ML, Wiley C, Molinaro RJ, Ritchie JC, Fantz CR. Falsely increased HCG in patients with high leukocyte counts. *Clinical chemistry* 2013; 59: 1127-1129
34. Herman DS, Ranjitkar P, Yamaguchi D, Grenache DG, Greene DN. Endogenous alkaline phosphatase interference in cardiac troponin I and other sensitive chemiluminescence immunoassays that use alkaline phosphatase activity for signal amplification. *Clinical biochemistry* 2016; 49: 1118-1121
35. Warade J. Retrospective Approach to Evaluate Interferences in Immunoassay. *Ejifcc* 2017; 28: 224-232
36. Gonzalez Aguilera B, Syrios P, Gadisseur R, Luyckx F, Cavalier E, Beckers A, Valdes-Socin H. Persistent low levels of serum hCG due to heterophilic mouse antibodies: an unrecognized pitfall in the diagnosis of trophoblastic disease. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2016; 32: 439-441
37. Sturgeon CM, Viljoen A. Analytical error and interference in immunoassay: minimizing risk. *Annals of clinical biochemistry* 2011; 48: 418-432
38. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, Group EGW. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24 Suppl 6: vi39-50

39. Braunstein GD, Bloch SK, Rasor JL, Winikoff J. Characterization of antihuman chorionic gonadotropin serum antibody appearing after ovulation induction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983; 57: 1164-1172
40. Morte C, Celma C, De Geyter C, Urbancsek J, Coroleu Lletget B, Cometti B. Assessment of the immunogenicity of gonadotrophins during controlled ovarian stimulation. *American journal of reproductive immunology* 2017; 78
41. Patton PE, Hess DL, Cook DM, Loriaux DL, Braunstein GD. Human chorionic gonadotropin production by the pituitary gland in a premenopausal woman. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998; 178: 1138-1142
42. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T, Vartiainen E, Jalkanen J, Seppala M. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1987; 64: 730-736
43. Pretorius CJ, du Toit S, Wilgen U, Klingberg S, Jones M, Ungerer JPJ, Tate JR. How comparable are total human chorionic gonadotropin (hCGt) tumour markers assays? *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 438-444
44. Welsh KJ, Hermene AT, Zhao Z. Is This Patient Pregnant? *Clinical chemistry* 2016; 62: 1163-1164
45. Vogel M, Horn LC. [Gestational trophoblastic disease, Villous gestational trophoblastic disease]. *Der Pathologe* 2004; 25: 269-279
46. Heller DS. Update on the pathology of gestational trophoblastic disease. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2018; 126: 647-654
47. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. *PeerJ* 2019; 7: e6490
48. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *American journal of obstetrics and gynecology* 1977; 127: 167-170
49. Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer genetics* 2012; 205: 63-77
50. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2020; 135: 12-23
51. Cho HW, Ouh YT, Min KJ, Lee NW, Lee S, Song JY, Hong JH, Lee JK. The impact of previous cesarean section (C/S) on the risk for post-molar gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Gynecologic oncology* 2020; 156: 606-610
52. Descargues P, Hajri T, Massardier J, Lotz JP, Devouassoux-Shisheboran M, Allias Montmayeur F, You B, Golfier F, Bolze PA. Gestational trophoblastic neoplasia after human chorionic gonadotropin normalization in a retrospective cohort of 7761 patients in France. *American journal of obstetrics and gynecology* 2021; 225: 401 e401-401 e409
53. Tuncalp O, Gulmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD001993.pub2: CD001993
54. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, Ngan HY, Golfier F, Sekharan PK, Charry RC, Poveda A, Kim JW, Xiang Y, Berkowitz R, Seckl MJ. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: S109-116
55. Coyle C, Short D, Jackson L, Sebire NJ, Kaur B, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecologic oncology* 2018; 148: 254-257
56. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J, Coleman RE. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology* 2004; 95: 423-429
57. Hemida R, Vos EL, El-Deek B, Arafa M, Toson E, Burger CW, van Doorn HC. Second Uterine Curettage and the Number of Chemotherapy Courses in Postmolar Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology* 2019; 133: 1024-1031

58. Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, Watanabe E, Oda Y, Ino K, Kikkawa F. Evaluation of a routine second curettage for hydatidiform mole: a cohort study. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 1178-1186
59. Vandewal A, Delbecq K, Van Rompuy AS, Noel JC, Marbaix E, Delvenne P, Nisolle M, Van Nieuwenhuysen E, Kridelka F, Vergote I, Goffin F, Han SN. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2021; 257: 95-99
60. Andreassen L, Christiansen OB, Niemann I, Bolund L, Sunde L. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Molecular human reproduction* 2013; 19: 773-781
61. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *The Journal of reproductive medicine* 2004; 49: 595-601
62. Hui P, Buza N, Murphy KM, Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. *Annual review of pathology* 2017; 12: 449-485
63. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta* 2018; 62: 28-33
64. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *The Journal of reproductive medicine* 2008; 53: 629-633
65. Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *European journal of gynaecological oncology* 2014; 35: 359-367
66. Mousavi AS, Karimi S, Modarres Gilani M, Akhavan S, Rezayof E. Does Postevacuation beta - Human Chorionic Gonadotropin Level Predict the Persistent Gestational Trophoblastic Neoplasia? *ISRN obstetrics and gynecology* 2014; 2014: 494695
67. Flam F, Lundstrom V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1991; 42: 57-60
68. 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: 309-312
69. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 1639-1645
70. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, Spirtos NM, Chan JK, Tidy JA, Miller DS. Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Obstetrics and gynecology* 2016; 128: 535-542
71. Ayatollahi H, Yekta Z, Afsari E. A pilot randomized controlled clinical trial of second uterine curettage versus usual care to determine the effect of re-curettage on patients' need for chemotherapy among women with low risk, nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasm in Urmia, Iran. *International journal of women's health* 2017; 9: 665-671
72. Zhao P, Lu Y, Huang W, Tong B, Lu W. Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19: 13
73. Sugrue R, Foley O, Elias KM, Growdon WB, Sisodia RMC, Berkowitz RS, Horowitz NS. Outcomes of minimally invasive versus open abdominal hysterectomy in patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecologic oncology* 2021; 160: 445-449
74. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstetrics and gynecology* 1991; 78: 221-226
75. Dantas PRS, Maesta I, Filho JR, Junior JA, Elias KM, Howoritz N, Braga A, Berkowitz RS. Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecologic oncology* 2017; 147: 364-370
76. Braga A, Maesta I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ. Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016; 123: 1330-1335

77. Wang Q, Fu J, Hu L, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, Lawrie TA. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 9: CD007289
78. Braga A, Biscaro A, do Amaral Giordani JM, Viggiano M, Elias KM, Berkowitz RS, Seckl MJ. Does a human chorionic gonadotropin level of over 20,000IU/L four weeks after uterine evacuation for complete hydatidiform mole constitute an indication for chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia? European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2018; 223: 50-55
79. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, Savage PM, Frank J, Seckl MJ. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. The Journal of reproductive medicine 2006; 51: 879-887
80. Chang TC, Yen TC, Li YT, Wu YC, Chang YC, Ng KK, Jung SM, Wu TI, Lai CH. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2006; 33: 156-163
81. Mapelli P, Mangili G, Picchio M, Gentile C, Rabaiotti E, Giorgione V, Spinapolice EG, Gianolli L, Messa C, Candiani M. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2013; 40: 505-513
82. Mangili G, Bergamini A, Giorgione V, Picchio M, Petrone M, Mapelli P, Rabaiotti E, Incerti E, Candiani M. [(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and trophoblastic disease: the gynecologist perspective. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine 2016; 60: 103-116
83. Poli JG, Paiva G, Freitas F, Mora P, Velarde LGC, Junior JA, Filho JR, Elias KM, Horowitz NS, Braga A, Berkowitz RS. Folinic acid rescue during methotrexate treatment for low-risk gestational trophoblastic neoplasia - How much is just right? Gynecologic oncology 2021; 162: 638-644
84. Braga A, Paiva G, Ghorani E, Freitas F, Velarde LGC, Kaur B, Unsworth N, Lozano-Kuehne J, Dos Santos Esteves APV, Rezende Filho J, Amim J, Jr., Aguiar X, Sarwar N, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS, Seckl MJ. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol 2021; 22: 1188-1198
85. Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, Ottevanger PB, Savage PM, Massuger LF, Seckl MJ. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecologic oncology 2012; 125: 576-579
86. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, Tidy J, Winter M, Carter J, Anderson N, Moxley K, Yabuno A, Taylor SE, Kushnir C, Horowitz N, Miller DS. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. Gynecologic oncology 2020; 158: 354-360
87. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, Provencher D, Scott Miller D, Covens AL, Lage JM. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29: 825-831
88. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD007102.pub4: CD007102
89. Maesta I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, de Freitas Segalla Moreira M, Elias KM, Berkowitz RS. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. Gynecologic oncology 2018; 148: 161-167
90. Mangili G, Cioffi R, Danese S, Frigerio L, Ferrandina G, Cormio G, Rabaiotti E, Scarfone G, Gadducci A, Bergamini A, Pisano C, Candiani M. Does methotrexate (MTX) dosing in a 8-day MTX/FA regimen for the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia affect outcomes? The MITO-9 study. Gynecologic oncology 2018; 151: 449-452
91. Yarandi F, Mousavi A, Abbaslu F, Aminimoghaddam S, Nekeie S, Adabi K, Hanjani P. Five-Day Intravascular Methotrexate Versus Biweekly Actinomycin-D in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Clinical Randomized Trial. Int J Gynecol Cancer 2016; 26: 971-976

92. Uberti EM, Fajardo Mdo C, da Cunha AG, Frota SS, Braga A, Ayub AC. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day Methotrexate with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2015; 37: 258-265
93. Bolze PA, Mathe M, Hajri T, You B, Dabi Y, Schott AM, Patrier S, Massardier J, Golfier F. First-line hysterectomy for women with low-risk non-metastatic gestational trophoblastic neoplasia no longer wishing to conceive. *Gynecologic oncology* 2018; 150: 282-287
94. Taylor F, Short D, Harvey R, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, Savage PM, Sarwar N, Seckl MJ, Coleman RE. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016; 123: 1175-1181
95. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, Savage PM. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *British journal of cancer* 2012; 107: 1810-1814
96. Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecologic oncology* 2012; 125: 572-575
97. Wu X, Qin J, Shen T, Fei W, Chen L, Xie X, Lu W. The 16-year experience in treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients with failed primary methotrexate chemotherapy. *J Gynecol Oncol* 2020; 31: e36
98. Maesta I, Nitecki R, Desmarais CCF, Horowitz NS, Goldstein DP, Elias KM, Berkowitz RS. Effectiveness and toxicity of second-line actinomycin D in patients with methotrexate-resistant postmolar low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology* 2020; 157: 372-378
99. Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Feltmate CM, Chinchilla ME, Lieberman ES, Berkowitz RS. Low-risk gestational trophoblastic neoplasia and methotrexate resistance: predictors of response to treatment with actinomycin D and need for combination chemotherapy. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 279-284
100. Seckl M. Personal communication. In; 2015
101. Singhal S, Kumar L, Kumar S, Khurana S, Bhatla N. Predictors of chemotherapy resistance & relapse in gestational trophoblastic neoplasia. *Indian J Med Res* 2020; 152: 595-606
102. Hoeijmakers YM, Sweep F, Lok C, Ottevanger PB. Risk factors for second-line dactinomycin failure after methotrexate treatment for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2020; 127: 1139-1145
103. Anantharaju AA, Pallavi VR, Bafna UD, Rathod PS, R VC, K S, Kundargi R. Role of salvage therapy in chemo resistant or recurrent high-risk gestational trophoblastic neoplasm. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 547-553
104. Rathod PS, Kundargi R, Pallavi VR, Vijay CR, Devi UK, Bafna UD. Refractory Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Novel Drug Combination With Paclitaxel and Carboplatin Produces Durable Complete Remission. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1737-1741
105. Jareemit N, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS, Elias KM. Outcomes for relapsed versus resistant low risk gestational trophoblastic neoplasia following single-agent chemotherapy. *Gynecologic oncology* 2020; 159: 751-757
106. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 280-286
107. Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. *The Journal of reproductive medicine* 2014; 59: 199-203
108. Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, Sweep FC, Verheijen RH, Westermann AM, Boere IA, Reyners AK, Massuger LF, van Hoesel RQ, Ottevanger PB. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *European journal of cancer* 2013; 49: 860-867
109. Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, Morales MA. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacological research* 2015; 97: 122-130

110. Kumar S, Vimala N, Mittal S. Invasive Mole Presenting as Acute Haemoperitoneum. *JK Science* 2004; 6: :159-160
111. Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *The American journal of surgical pathology* 2001; 25: 1225-1230
112. Thaker HM, Berlin A, Tycko B, Goldstein DP, Berkowitz RS, Castrillon DH, Genest DR. Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PLDLA2 for facilitating the differential diagnosis of complete hydatidiform mole. *The Journal of reproductive medicine* 2004; 49: 630-636
113. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Abbasi A, Sanii S. p57KIP2 immunohistochemical expression: a useful diagnostic tool in discrimination between complete hydatidiform mole and its mimics. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011; 283: 743-748
114. Fisher RA, Nucci MR, Thaker HM, Weremowicz S, Genest DR, Castrillon DH. Complete hydatidiform mole retaining a chromosome 11 of maternal origin: molecular genetic analysis of a case. *Mod Pathol* 2004; 17: 1155-1160
115. Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, Haley L, Beierl K, Mosier S, Tandy S, Cohen DS, Lytwyn A, Elit L, Vang R, Ronnett BM. Characterization of androgenetic/biparental mosaic/chimeric conceptions, including those with a molar component: morphology, p57 immunohistochemistry, molecular genotyping, and risk of persistent gestational trophoblastic disease. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2013; 32: 199-214
116. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018; 142: 1485-1502
117. Sunde L, Niemann I, Hansen ES, Hindkjaer J, Degn B, Jensen UB, Bolund L. Mosaics and moles. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1026-1031
118. Hodgson A, Dube V, Strickland S, Kolomietz E, Noor A, Akbari A, Colgan T, Turashvili G. Androgenetic/Biparental Mosaic/Chimeric Conceptions With a Molar Component: A Diagnostic and Clinical Challenge. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2021; 40: 510-517
119. Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2001; 20: 315-322
120. Buza N, Hui P. Immunohistochemistry and other ancillary techniques in the diagnosis of gestational trophoblastic diseases. *Seminars in diagnostic pathology* 2014; 31: 223-232
121. Veras E, Kurman RJ, Wang TL, Shih IM. PD-L1 Expression in Human Placentas and Gestational Trophoblastic Diseases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2017; 36: 146-153
122. Bolze PA, Patrier S, Massardier J, Hajri T, Abbas F, Schott AM, Allias F, Devouassoux-Shisheboran M, Freyer G, Golfier F, You B. PD-L1 Expression in Premalignant and Malignant Trophoblasts From Gestational Trophoblastic Diseases Is Ubiquitous and Independent of Clinical Outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 554-561
123. Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, Ronnett BM. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol* 2014; 27: 238-254
124. Carey L, Nash BM, Wright DC. Molecular genetic studies of complete hydatidiform moles. *Translational pediatrics* 2015; 4: 181-188
125. Sebire NJ, Seckl MJ. Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *The Journal of reproductive medicine* 2010; 55: 236-246
126. Hui P. Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2019; 143: 65-74
127. Baergen RN, Rutgers JL. Trophoblastic lesions of the placental site. *General & diagnostic pathology* 1997; 143: 143-158
128. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2001; 20: 31-47

129. De Miguel JR, Quintana R, Gonzalez-Rodilla I, Odriozola JM, Schneider J. Exaggerated placental site/placental site trophoblastic tumor: an underestimated risk factor for emergency peripartum hysterectomy. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2014; 41: 638-640
130. Horn LC, Einkenkel J, Vogel M. [Histopathology of gestational trophoblastic disease. An update]. *Der Pathologe* 2009; 30: 313-323
131. Menczer J, Livoff A, Malinger G, Girtler O, Zakut H. Exaggerated placental site erroneously diagnosed as non-metastatic trophoblastic disease. A case report. *European journal of gynaecological oncology* 1999; 20: 115-116
132. Nigam S, Dass R. Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003; 82: 587-588
133. Dotto J, Hui P. Lack of genetic association between exaggerated placental site reaction and placental site trophoblastic tumor. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2008; 27: 562-567
134. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *The Journal of reproductive medicine* 2002; 47: 460-464
135. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecologic oncology* 2001; 82: 415-419
136. Kurman RJ, Shih IM. Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2014; 33: 339-347
137. Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *The American journal of surgical pathology* 2004; 28: 1177-1183
138. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Everard RGNJ, Wells M, Coleman R, Hancock B. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecologic oncology* 2005; 99: 603-607
139. Chang YL, Chang TC, Hsueh S, Huang KG, Wang PN, Liu HP, Soong YK. Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecologic oncology* 1999; 73: 216-222
140. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecologic oncology* 2006; 100: 511-520
141. Piura B. Placental site trophoblastic tumor--a challenging rare entity. *European journal of gynaecological oncology* 2006; 27: 545-551
142. Kohorn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *The Journal of reproductive medicine* 2014; 59: 145-153
143. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, Lindsay I, Wells M, Fisher RA, Short D, Newlands ES, Wischnewsky MB, Seckl MJ. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374: 48-55
144. Nie JC, Chen GH, Yan AQ, Liu XS. Postoperative chemotherapy on placental site trophoblastic tumor in early stage: analysis of 60 cases. *European journal of gynaecological oncology* 2017; 38: 431-440
145. Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, Qu PP, Xue FX, Wu YM, Zhao X, Ren T, Yang JJ, Xie X, Xiang Y. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecologic oncology* 2016; 142: 102-108
146. Froeling FEM, Ramaswami R, Papanastasopoulos P, Kaur B, Sebire NJ, Short D, Fisher RA, Sarwar N, Wells M, Singh K, Ellis L, Horsman JM, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, Seckl MJ. Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *British journal of cancer* 2019; 120: 587-594
147. Rhoton-Vlasak A, Wagner JM, Rutgers JL, Baergen RN, Young RH, Roche PC, Plummer TB, Gleich GJ. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Human pathology* 1998; 29: 280-288

148. Kim SJ. Placental site trophoblastic tumour. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2003; 17: 969-984
149. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, Crum CP, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecologic oncology* 2015; 137: 456-461
150. Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 1998; 22: 1393-1403
151. Sobocki-Rausch J, Winder A, Maniar KP, Hoekstra AV, Berry E, Novak K, Lurain JR. Surgery and Platinum/Etoposide-Based Chemotherapy for the Treatment of Epithelioid Trophoblastic Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 1117-1122
152. Zhang X, Lu W, Lu B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1334-1338
153. Cho EJ, Chun SM, Park H, Sung CO, Kim KR. Whole transcriptome analysis of gestational trophoblastic neoplasms reveals altered PI3K signaling pathway in epithelioid trophoblastic tumor. *Gynecologic oncology* 2020; 157: 151-160
154. Frijstein MM, Lok CAR, van Trommel NE, Ten Kate-Booij MJ, Massuger L, van Werkhoven E, Kaur B, Tidy JA, Sarwar N, Golfier F, Winter MC, Hancock BW, Seckl MJ, all the contributors to the IPETTD. Management and prognostic factors of epithelioid trophoblastic tumors: Results from the International Society for the Study of Trophoblastic Diseases database. *Gynecologic oncology* 2019; 152: 361-367
155. Zhang T, Zeng X, Xu H, Gao L, Xiong L, An R, Xue Y. Clinical characteristics and outcomes of extrauterine epithelioid trophoblastic tumors. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019; 300: 725-735
156. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecologic oncology* 2017; 144: 208-214
157. Horn LC, Bilek K, Pretzsch G, Baier D. [Choriocarcinoma in extrauterine tubal pregnancy]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1994; 54: 375-377
158. Fox H, Laurini RN. Intraplacental choriocarcinoma: a report of two cases. *Journal of clinical pathology* 1988; 41: 1085-1088
159. Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ, Seckl MJ. Intraplacental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. *Gynecologic oncology* 2016; 141: 624-631
160. Horn LC, Vogel M. [Gestational trophoblastic disease. Non-villous forms of gestational trophoblastic disease]. *Der Pathologe* 2004; 25: 281-291
161. Lemanska A, Banach P, Stanislawski K, Juszkat R, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E. Urgent embolization of hemorrhagic choriocarcinoma liver metastases--case report and review of the literature. *Ginekologia polska* 2015; 86: 957-961
162. Savage P, Winter M, Parker V, Harding V, Sita-Lumsden A, Fisher RA, Harvey R, Unsworth N, Sarwar N, Short D, Aguiar X, Tidy J, Hancock B, Coleman R, Seckl MJ. Demographics, natural history and treatment outcomes of non-molar gestational choriocarcinoma: a UK population study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2020; 127: 1102-1107
163. Jiang T, Raynald, Yang H, Zhang W, Li C. Predictive factors of overall survival in primary intracranial pure choriocarcinoma. *J Clin Neurosci* 2019; 61: 93-101
164. Taylor F, Short D, Winter MC, Tidy J, Savage PM, Sarwar N, Hancock BW, Seckl MJ, Coleman RE. A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. *Gynecologic oncology* 2015; 136: 258-263
165. Braga A, Campos V, Filho JR, Lin LH, Sun SY, de Souza CB, da Silva R, Leal EAS, Silveira E, Maesta I, Madi JM, Uberti EH, Viggiano M, Elias KM, Horowitz N, Berkowitz RS. Is chemotherapy always necessary for patients with nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia with histopathological diagnosis of choriocarcinoma? *Gynecologic oncology* 2018; 148: 239-246
166. Xiao C, Yang J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, Xiang Y. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital. *BMC Cancer* 2015; 15: 318

167. Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W, Jr., Schink JC, Lurain JR. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *The Journal of reproductive medicine* 2012; 57: 288-292
168. Xiao P, Guo T, Luo Y, Zhang M, Yin R. Real-world data of 14 cases of brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia and a literature review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2021, DOI: 10.1007/s00404-021-06238-w
169. Gavanier D, Leport H, Massardier J, Abbas F, Schott AM, Hajri T, Golfier F, Bolze PA. Gestational trophoblastic neoplasia with brain metastasis at initial presentation: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 153-160
170. Giorgione V, Bergamini A, Cioffi R, Pella F, Rabaiotti E, Petrone M, Candiani M, Mangili G. Role of Surgery in the Management of Hydatidiform Mole in Elderly Patients: A Single-Center Clinical Experience. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 550-553
171. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecologic oncology* 2006; 103: 479-482
172. Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstetrical & gynecological survey* 2013; 68: 533-542
173. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2003; 17: 943-957
174. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl MJ. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002; 359: 2165-2166
175. Lin LH, Maesta I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV, Elias KM, Horowitz N, Goldstein DP, Berkowitz RS. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecologic oncology* 2017; 145: 88-95
176. Suksai M, Suwanrath C, Kor-Anantakul O, Geater A, Hanprasertpong T, Atjimakul T, Pichatechaiyoot A. Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: Predictors of live birth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017; 212: 1-8
177. Zilberman Sharon N, Melcer Y, Maymon R. Is a Complete Hydatidiform Mole and a Co-existing Normal Fetus an Iatrogenic Effect? *Isr Med Assoc J* 2019; 21: 653-657
178. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Human pathology* 1999; 30: 687-694
179. Tsai HW, Lin CP, Chou CY, Li CF, Chow NH, Shih IM, Ho CL. Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology* 2008; 53: 601-604
180. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology* 2022; 80: 762-778
181. Horn LC. Gestational Trophoblastic Disease. In: Vogel M, Turowski G (Eds.). *Clinical Pathology of the Placenta de Gruyter*. 2019, pp289-340, ISBN-978-3-11-044997-6
182. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease; a clinicopathologic study of 21 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2015; 34: 152-158
183. Akbulut M, Tosun H, Soysal ME, Oztekin O. Endometrioid carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: a case report and review of the literature. *Archives of gynecology and obstetrics* 2008; 278: 79-84
184. Nguyen CP, Levi AW, Montz FJ, Bristow RE. Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecologic oncology* 2000; 79: 499-503
185. Massenkeil G, Crombach G, Dominik S, De Bruyne F, Nitz U, Krussel J, Bender HG. Metastatic choriocarcinoma in a postmenopausal woman. *Gynecologic oncology* 1996; 61: 432-437
186. Cazorla A, Sibony M, Pedron P, Munz-Beaugrand C. [A case of urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation and review of the literature]. *Annales de pathologie* 2016; 36: 347-350
187. Carta G, Accurti V, Di Nicola M, Crisman G, Sollima L, Carta A, Patacchiola F. Uterine endometrioid carcinoma with focal area of choriocarcinomatous differentiation: case report. *European journal of gynaecological oncology* 2014; 35: 731-733

188. Horn LC, Hanel C, Bartholdt E, Dietel J. Serous carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: a case report and review of the literature indicate the existence of 2 prognostically relevant tumor types. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2006; 25: 247-251
189. Cai H, Zhou R, Liang W, Wang J. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma with trophoblastic components and elevated serum alfa-fetoprotein: A case report and literature review. *Medicine* 2018; 97: e0551
190. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic oncology* 2017; 144: 200-207
191. Mao T.L., Baergen R.N., Cheung A.N., Hui P., B K. Mixed trophoblastic Tumor. WHO-Classification of Tumours of Female Genital Tract. Lyon 2020. DOI:
192. Wittekind C. Trophoblastäre Schwangerschaftstumoren. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Wiley-Liss, Weilheim; 2017
193. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017; 390: 2343-2345
194. Huang M, Pinto A, Castillo RP, Slomovitz BM. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 3172-3174
195. Choi MC, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia. *European journal of cancer* 2019; 121: 94-97
196. Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, Langstraat CL. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. *Gynecologic oncology reports* 2020; 32: 100574
197. Clair KH, Gallegos N, Bristow RE. Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab: A case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors. *Gynecologic oncology reports* 2020; 34: 100625
198. Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, Reinthaller A, Grimm C, Bartl T. Long-term survival in multi-resistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: A case report. *Gynecologic oncology reports* 2021; 37: 100817
199. Bell SG, Uppal S, Sakala MD, Sciallis AP, Rolston A. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab. *Gynecologic oncology reports* 2021; 37: 100819
200. Polnaszek B, Mullen M, Bligard K, Raghuraman N, Massad LS. Term Pregnancy After Complete Response of Placental Site Trophoblastic Tumor to Immunotherapy. *Obstetrics and gynecology* 2021; 138: 115-118
201. Porter A, Barcelon JM, Budker RL, Marsh L, Moriarty JM, Aguiar X, Rao J, Ghorani E, Kaur B, Maher G, Seckl MJ, Konecny GE, Cohen JG. Treatment of metastatic placental site trophoblastic tumor with surgery, chemotherapy, immunotherapy and coil embolization of multiple pulmonary arteriovenous fistulate. *Gynecologic oncology reports* 2021; 36: 100782
202. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladiéff L, Joly F, Hajri T, Maucort-Boulch D, Bin S, Rousset P, Devouassoux-Shisheboran M, Roux A, Alves-Ferreira M, Graziotin-Soares D, Langlois-Jacques C, Mercier C, Villeneuve L, Freyer G, Golfier F. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38: 3129-3137
203. Lurain JR, Schink JC. Immunotherapy Versus Chemotherapy for Methotrexate-Resistant Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38: 4349-4350
204. Gadducci A, Lanfredini N, Cosio S. Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2015; 31: 673-678
205. Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh A, Tidy J. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1021-1031
206. Garcia MT, Lin LH, Fushida K, Francisco RP, Zugaib M. Pregnancy outcomes after chemotherapy for trophoblastic neoplasia. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2016; 62: 837-842

207. Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *The Journal of reproductive medicine* 2014; 59: 188-194
208. Earp KE, Hancock BW, Short D, Harvey RA, Fisher RA, Drew D, Sarwar N, Tidy JA, Winter MC, Chien P, Seckl MJ. Do we need post-pregnancy screening with human chorionic gonadotrophin after previous hydatidiform mole to identify patients with recurrent gestational trophoblastic disease? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2019; 234: 117-119
209. Capozzi VA, Butera D, Armano G, Monfardini L, Gaiano M, Gambino G, Sozzi G, Merisio C, Berretta R. Obstetrics outcomes after complete and partial molar pregnancy: Review of the literature and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2021; 259: 18-25
210. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, Horowitz NS, Braga A, Berkowitz RS. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2021, DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.004
211. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Tana R, Manacorda S, Pistolesi S, Strigini FL. Prognosis of Patients with Gestational Trophoblastic Neoplasia and Obstetric Outcomes of Those Conceiving After Chemotherapy. *Anticancer research* 2016; 36: 3477-3482
212. Wong JM, Liu D, Lurain JR. Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of reproductive medicine* 2014; 59: 204-208
213. Savage P, Cooke R, O'Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, Dancy G, Short D, Seckl MJ, Swerdlow A. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 472-478
214. Xue W, Yang JJ, Zhao J, Ren T, Feng FZ, Wan XR, Xiang Y. [Impact of chemotherapy on ovarian function and quality of life of patients with gestational trophoblastic neoplasia]. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 2018; 53: 377-383
215. Cioffi R, Bergamini A, Gadducci A, Cormio G, Giorgione V, Petrone M, Rabaiotti E, Pella F, Candiani M, Mangili G. Reproductive Outcomes After Gestational Trophoblastic Neoplasia. A Comparison Between Single-Agent and Multiagent Chemotherapy: Retrospective Analysis From the MITO-9 Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 332-337

VIII. Anhang

Tabelle 10: Einteilung gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD) nach klinisch-pathobiologischen Kriterien in Anlehnung an die World Health Organization (WHO)-Klassifikation

Molenschwangerschaften

Partialmole (partial hydatidiform mole; PHM)

Blasenmole (complete hydatidiform mole; CHM)

Invasive Mole (invasive mole; IM)

villöse GTD

Benigne Läsionen

Hyperplastische Implantationsstelle (exaggerated placental site; EPS)

Plazentabettknoten (placental site nodule; PSN)

Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasien (GTN)

Chorionkarzinom (chorioncarcinoma; CCA)

Plazentabettumor (placental site trophoblastic tumor; PSTT)

Epitheloider Trophoblasttumor (epithelial trophoblastic tumor; ETT)

non-villöse
GTD

Tabelle 11: Tumor Nodus Metastasen (TNM)-Klassifikation und International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)-Klassifikation der Trophoblasterkrankungen

TNM-Klassifikation		
TNM-Kategorie	FIGO-Stadium	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Tumor auf den Uterus beschränkt
T2	II	Tumor breitet sich auf andere Genitalstrukturen aus: Vagina, Ovarien, Lig. latum, Tube (Metastasen oder direkte Ausdehnung)
M1a	III	Lungenmetastasen, mit oder ohne Nachweis einer genitalen Lokalisation
M1b	IV	alle anderen Fernmetastasen (z.B. Hirn) mit oder ohne Lungenmetastasen

Gültig für die Blasenmole, die invasive Mole, das Chorionkarzinom, den PSTT und den ETT, nicht jedoch für die Partialmole, den Placental Site Nodule und die Exaggerated Placental Site. N-Kategorie nicht vorgesehen.

Tabelle 12: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risiko-Score

	Punktwert			
	0	1	2	4
Alter (Jahre)	<40	≥40		
Vorangegangene Schwangerschaft	MS	Abort	TS	
Intervall zwischen letzter Schwangerschaft und Beginn der CHXT (Monate)	<4	4-6	7-12	>12
hCG (IU/l)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Anzahl der Metastasen	0	1-4	5-8	>8
Lokalisation der Metastasen	Lunge	Milz/Niere	GI-Trakt	Hirn, Leber
Grösster Tumordurchmesser (cm)		3-5	>5	
Vorangegangene CHXT			Mono-therapie	Kombi-nations-CHXT
<p>Bewertung: 0-4 Punkte → niedriges Risiko (Low-Risk); 5-6 Punkte → intermediäres Risiko (Intermediate-Risk); ≥7 Punkte → hohes Risiko (High-Risk)</p> <p>MS=Molenschwangerschaft; TS=Termenschwangerschaft; CHXT=Chemotherapie; hCG=humanes Choriongonadotropin; GI=Gastrointestinal</p>				

Tabelle 13: Kliniko-pathologische Merkmale der Partialmole und der Blasenmole (komplette Mole)

Merkmals	Partialmole	Blasenmole
Symptomatik	missed abortion Embryon./fetale Fehlbildungen	vaginale Blutung fehlende Fruchtanlage
Makroskopie	einzelne Zottenblasen große Plazenta	Zottenblasen reichlich Material
Embryo-fetales Gewebe	ja, mit/ohne Fehlbildungen	fehlt
Mikroskopie		
Stromaödem	gering, fokal	ausgeprägt, diffus
Zottenblasen	Stammzotten	alle/viele Zotten ¹
Trophoblasthyperplasie	fokal, gering	stark, gel. zirkumferent
Trophoblastatypien	keine / gering	stark
p57 ^{KIP2} / PHLDA2	positiv ²	negativ ³
Karyotyp	i.d.R. triploid biparental	diploid (id.R. 46, XX) zumeist uniparental
Klinik		
Uterusgröße	i.d.R. normal	meist vergrößert
Sonographie	gel. Plazentazysten	„Schneegestöber“ ¹
Ovarielle Thekaluteinzysten	ungewöhnlich	nicht selten
HCG-Spiegel	meist nicht erhöht	meist deutlich erhöht
Persistierende GTD	selten (0,02 – 5%)	ca. 25%

¹kann bei der sog. frühen Blasenmole fehlen bzw. sehr diskret ausgebildet sein;

² > 25%; ³ kann in extrem seltenen Fällen positiv sein;

Tabelle 14: Indikationen für eine Chemotherapie bei Trophoblastpersistenz nach International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Kriterien

Vier oder mehr konsekutive humanes Choriongonadotropin (hCG)-Werte mit einer Plateaubildung (zur Definition des Begriffs ‚Plateau‘ siehe Kapitel 1.5) **oder**

Anstieg der hCG-Werte (zur Definition des Begriffs ‚Anstieg‘ siehe Kapitel 1.5) **oder**

Persistierende hCG-Werte über 6 Monate nach Ausräumung einer Blasenmole

Tabelle 15: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risikoscore

Schemata der 1. Wahl:
MTX 8-Tage Regime (50 mg Gesamtdosis i.m. jeweils an den Tagen 1, 3, 5, 7 mit Folat 15 mg p.o. 24-30 Stunden nach MTX an den Tagen 2, 4, 6, 8), wiederholt alle 14 Tage
AD 1,25 mg/m ² i.v. Körperoberfläche alle 2 Wochen
Schemata der 2. Wahl:
MTX-Schema wie oben mit gewichtsadaptierter Dosis von 1 mg/kg
MTX 30 mg/m ² Körperoberfläche i.m. wöchentlich
MTX 0,4 mg/kg Körpergewicht (Maximum 25 mg/Tag) i.v. tgl. an den Tagen 1-5 mit Wiederholung alle 14 Tage
AD 0,5 mg i.v. an den Tagen 1-5 mit Wiederholung alle 14 Tage
AD 10 µg/kg i.v. an den Tagen 1-5 mit Wiederholung alle 14 Tage

Abkürzungen: MTX=Methotrexat; AD=Actinomycin D

Tabelle 16: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risikoscore

EMA-CO-Schema	
	<p>Tag 1: AD 0,5 mg i.v.; Etoposid 100 mg/m² i.v.; MTX 300 mg/m² i.v.</p> <p>Tag 2: AD 0,5 mg i.v.; Etoposid 100 mg/m² i.v.; Folat 15 mg p.o. alle 12 Stunden x4</p> <p>Tag 8: Vincristin 1 mg/m² i.v. (Maximum 2 mg/m² i.v.); Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v.</p> <p>Wiederholung alle 14 Tage</p> <p>Bei Hirnmetastasen: Erhöhung der MTX-Dosis an Tag 1 auf 1 g/m²; Erhöhung der Folatdosis auf 30 mg; zusätzlich an Tag 8: MTX 12,5 mg intrathekal</p>
EMA-EP-Schema:	
	<p>Tag 1: Etoposid 100 mg/m² i.v.; MTX 300 mg/m² i.v.; AD 0,5 mg i.v.</p> <p>Tag 2: Folat 15 mg p.o. alle 12 Stunden x4 (Beginn 24 Stunden nach MTX)</p> <p>Tag 8: Etoposid 150 mg/m² i.v.; Cisplatin 75 mg/m² i.v.</p> <p>Wiederholung alle 14 Tage</p>
BEP-Schema:	
	<p>Tag 1, 8 und 15: Bleomycin 15 mg/m² i.v. (Bolus) (Maximal 30 mg Einzeldosis)</p> <p>Tag 1 bis 5: Etoposid 100 mg/m² i.v. (über 30 Minuten); Cisplatin 20 mg/m² i.v. über 1 Stunde + Hydratation</p> <p>Wiederholung alle 21 Tage</p>
TP-TE-Schema:	
	<p>Tag 1: Paclitaxel 135 mg/m² über 3 Stunden und Cisplatin 60 mg/m² über 3 Stunden</p> <p>Tag 15: Paclitaxel 135 mg/m² über 3 Stunden und Etoposid 150 mg/m² über 1 Stunde</p> <p>Wiederholung alle 28 Tage</p>
Carboplatin-Paclitaxel-Schema:	
	<p>Tag 1:</p> <p>Paclitaxel 175 mg/m² über 3 Stunden</p> <p>Carboplatin AUC 6 über 1 Stunde</p> <p>Wiederholung alle 21 Tage</p>

Abkürzungen: MTX=Methotrexat; AD=Actinomycin D

Tabelle 17: Klinikopathologische Parameter zur Differenzialdiagnose verschiedener nicht-villöser gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)

	Chorionkarzinom	PSN	EPS	PSTT	ETT
Alter	Prä-mp. (29-31 Jahre)	Jedes Alter	Prä-mp.	2ß-63 Jahre	15-48 Jahre
Vorausgegangene Gravidität	Term-Schwangerschaft Blasenmole tubare EU	Jede	Jede Besonderes Blasenmole	Term-Schwangerschaften	Term-Schwangerschaften
Prätherapeutisches HCG	>10.000 IU/l	Meist 0 IU/l	<1.000 IU/l	<1.000 IU/l	<1.000 IU/l
Klinische Symptome	Meist symptomatisch	Keine/gelegentlich	Keine	Meist	Keine / ja
Diagnose durch	Symptome	Zufallsbefund	Zufallsbefund	Symptome	Symptome
Tumornachweis	Meistens	Nein	Nein	meistens	meistens
Tumorlokalisation	Meist Corpus	Isthmus / Corpus	Corpus / EU	Corpus	Uterus
Hämorrhagische Läsion	Ja	Nein	Nein	Nein /Fokal	Nein / fokal
Wachstumsmuster	infiltrativ / destruktiv		dissektiv	dissektiv	verdrängend
Geographische Nekrosen	keine / hämorrhagische	Nein	Nein	Nein / selten	ja
Vaskuläre Veränderungen	Hämangioinvasion	Keine	Wie im normalen Plazentabett	char. Umbau (s. Text)	Gut erhalten, umgeben von Trophoblastzellen
Zelluläre Zusammensetzung	Biphasisch	Monomorph	Bimorph	Bimorph	Monomorph

	Chorionkarzinom	PSN	EPS	PSTT	ETT
Riesenzellen	Synzytial	Keine	Intermediärer Trophoblast	Intermediärer Trophoblast	Keine /selten
Mitotische Aktivität	Koch	Keine	Keine	Variabel (meist ≤ 5/10 HPF)	0-9/10 HPF
Ki-67 Index	hoch ~80%	Meist 0%	0-5%	Meist < 50%	10-25%

Abkürzungen: PSN= Plazentabett-Knötchen; EPS= hyperplastische Implantationsstelle des Plazentabettes; PSTT= Plazentabett-Tumor; ETT= epitheloider Trophoblast-Tumor; prä-mp=prämenopausal; EU=extrauterin gravidität; IU/l=Internationale Einheiten pro Liter; HPF=high power fields

Abbildung 2: Algorithmus der Therapie gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)

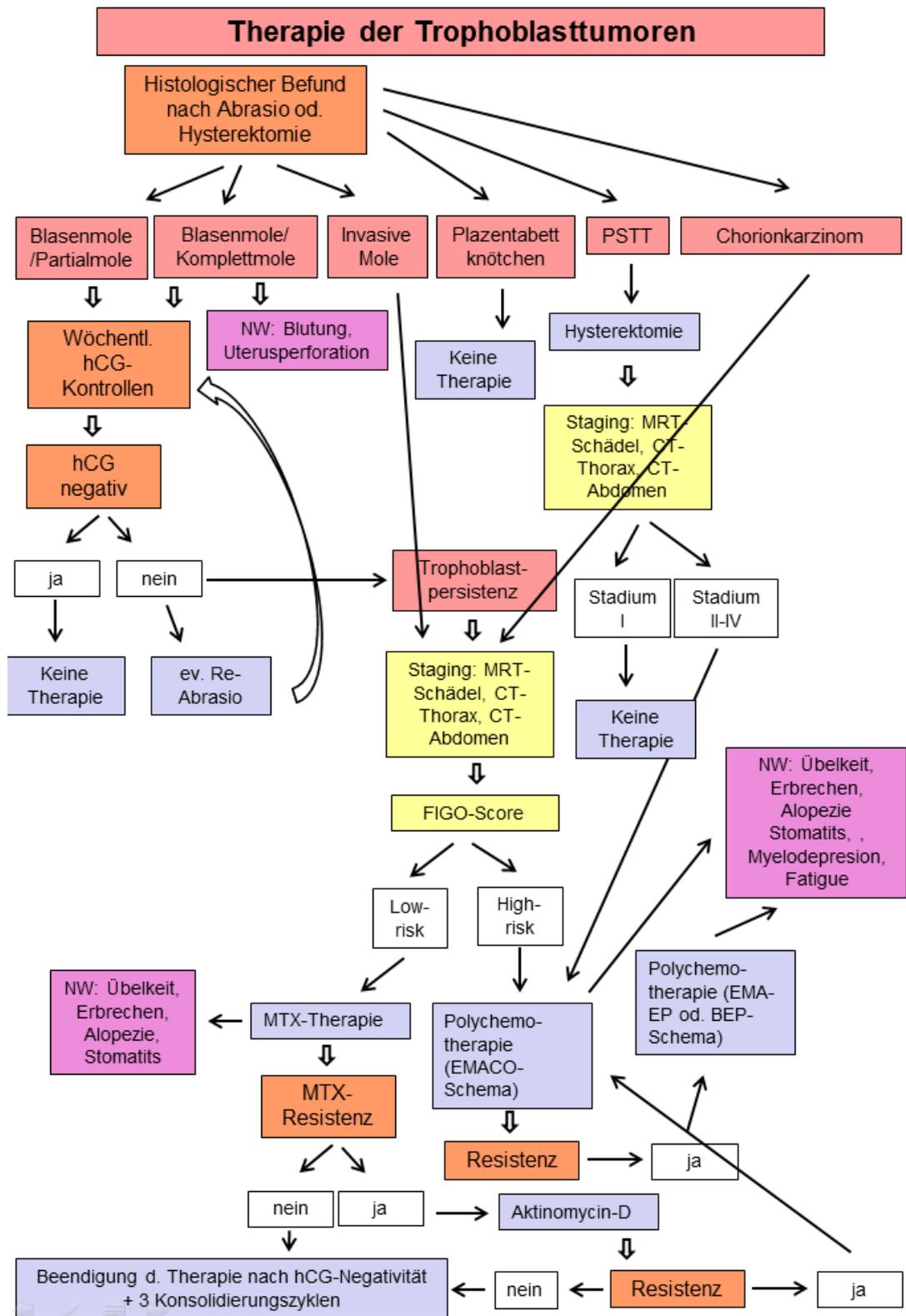


Abbildung 3: Klassifikation der GTD (Horn 2019, WHO 2020)

Klassifikation trophoblastärer Läsionen des weiblichen Genitales

