

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Gestationelle und nichtgestationelle Trophoblasterkrankungen

AWMF-Registernummer

032/049

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Dezember 2015

Version

1.0

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
(AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I.	VORWORT	6
II.	LEITLINIENINFORMATIONEN	7
	TEMPLATE-VERSION	7
	HERAUSGEBER	7
	LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER	9
	LEITLINIENGRUPPE	10
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	12
	FINANZIERUNG	14
	PUBLIKATION	14
	ZITIERWEISE	14
	LEITLINIENDOKUMENTE	14
	URHEBERRECHT	15
	GENDERHINWEIS	15
	BESONDERER HINWEIS	16
	ABKÜRZUNGEN	17
III.	LEITLINIENVERWENDUNG	18
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	18
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	18
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE	18
	VERSORGBEREICH	18
	PATIENT/INNENZIELGRUPPE	18
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	19
	EXTERNE BEGUTACHTUNG	19
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	19
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	20
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	20
IV.	METHODIK	21
	GRUNDLAGEN	21
	LITERATURRECHERCHE	21
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	22
	STATEMENTS	22
	KONSENSUSSTÄRKE	22
	EXPERTENKONSENS	23
	FORMALE KONSENSFINDUNG	24
	BERÜCKSICHTIGUNG VON NUTZEN UND NEBENWIRKUNGEN-RELEVANTEN OUTCOMES	25
	INTERESSENKONFLIKTE	25
1.	GESTATIONSBEDINGTER TROPHOBLASTERKRANKUNGEN (GTD)	29
	1.1. EPIDEMIOLOGIE DER GTD	31
	1.2. STADIENEINTEILUNG DER GTD	32
	1.3. DEFINITION TNM-RELEVANTER PARAMETER	33
	1.4. STAGING UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER GTD	33

1.5.	HCG-BESTIMMUNG	34
1.6.	VILLÖSE GTD	35
1.6.1.	Partialmole	35
1.6.1.1.	Diagnostik.....	35
1.6.1.2.	Pathomorphologie	36
1.6.1.3.	Therapie und Nachsorge	38
1.6.2.	Blasenmole (komplette Mole)	39
1.6.2.1.	Diagnostik.....	40
1.6.2.2.	Pathomorphologie	40
1.6.2.3.	Therapie und Nachsorge	41
1.6.3.	Invasive Mole	54
1.6.3.1.	Diagnostik.....	55
1.6.3.2.	Pathomorphologie	55
1.6.3.3.	Therapie und Nachsorge	55
1.7.	IMMUNHISTOCHEMISCHE UND MOLEKULARPATHOLOGISCHE ZUSATZUNTERSUCHUNGEN VILLÖSER GTD	56
1.8.	NICHT-VILLÖSE GTD	57
1.8.1.	Plazentabettknoten (Placental Site Nodule; PSN)	57
1.8.1.1.	Diagnostik.....	57
1.8.1.2.	Pathomorphologie	57
1.8.1.3.	Therapie und Nachsorge	58
1.8.2.	Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site; EPS)	61
1.8.2.1.	Diagnostik.....	61
1.8.2.2.	Pathomorphologie	61
1.8.2.3.	Therapie und Nachsorge	61
1.8.3.	Plazentabett-Tumor (Placental Site Trophoblastic Tumor; PSTT)	62
1.8.3.1.	Diagnostik.....	62
1.8.3.2.	Pathomorphologie	62
1.8.3.3.	Therapie und Nachsorge	63
1.8.4.	Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)	65
1.8.4.1.	Diagnostik.....	66
1.8.4.2.	Pathomorphologie	66
1.8.4.3.	Therapie und Nachsorge	66
1.8.5.	Chorionkarzinom	67
1.8.5.1.	Diagnostik.....	67
1.8.5.2.	Pathomorphologie	67
1.8.5.3.	Therapie und Nachsorge	68
1.9.	VORGEHEN BEI HIRMETASTASEN	71
1.10.	OPERATIVE THERAPIE	71
2.	SONDERFÄLLE	73
2.1.	MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN MIT GTD	73
2.2.	DER ATYPISCHE PSN	73
3.	NICHT-GESTATIONSBEDINGTE TROPHOBLASTERKRANKUNGEN (NGTD)	74
4.	AUFARBEITUNG DES GEWEBES	75
4.1.	DIAGNOSTISCHE BIOPSIE UND KÜRETTAGE-MATERIAL	75
4.2.	HYSTEREKTOMIEPRÄPARAT	75
5.	PATIENTINNENAUFKLÄRUNG	77
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
VI.	TABELLENVERZEICHNIS	80
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	81

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 daher, die Diagnostik und Therapie von gestationsbedingten und nicht-gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen anhand der aktuellen Literatur sowie der Erfahrung der beteiligten Kolleginnen und Kollegen evidenzbasiert zu standardisieren. Um die Reichweite der vorliegenden Leitlinie gegenüber der Vorversion zu erhöhen, wurde sie in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) 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 2016-2-2

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

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)

Innrain 66A/5. Stock

AT-6020 Innsbruck

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/>

Präsident der DGGG

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener
Universitätsfrauenklinik Tübingen+
Calwerstraße 7
72076 Tübingen

Präsident der SGGG

Dr. med. David Ehm
FMH für Geburtshilfe und Gynäkologie
Nägeligasse 13
CH-3011 Bern

Präsident der OEGGG

Prof. Dr. med. Uwe Lang
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14
AT-8036 Graz

Leitlinienkoordinator / 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

Klinikdirektor

Universitäts-Frauenklinik der Ruhr Universität Bochum

Marien Hospital Herne

Hölkeskampring 40

44623 Herne

Telefon: +49 (0) 2323 499 1801

Fax: +49 (0) 2323 499 393

clemens.tempfer@rub.de

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

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. C. Tempfer	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	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften 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: Beteiligte Fachgesellschaften

DGGG / DKG - Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.) in der DGGG und in der DKG – Organkommission Uterus
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Labormedizin (DGKL)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Tabelle 4: Weitere beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG / DKG - Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. S. Ackermann	Experte
Prof. Dr. M. W. Beckmann	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Prof. Dr. R. Dittrich	Experte
Dr. J. Einkenkel	Experte
Prof. Dr. A. Günthert	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
H. Haase	Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Prof. Dr. J. Kratzsch	Deutsche Gesellschaft für Labormedizin (DGKL)
PD Dr. M. Kreissl	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Prof. Dr. S. Polterauer	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)
Prof. Dr. A. Ebert	Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Prof. Dr. K.T.M. Schneider	Experte
Dr. H. G. Strauss	Experte
PD Dr. F. C. Thiel	Experte
Dr. M. Follmann	AWMF-zertifizierter Leitlinienberater Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Folgend genannte AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V (DGHO). Es wurde jedoch auf die Anfrage nicht zeitnah reagiert und somit konnten keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung berücksichtigt werden.

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission

Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Diethelm Wallwiener et al.		
Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat	
Stellv. Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrevorsitzender Prof. Dr. Dietrich Berg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Anton Scharl	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie Dr. Volker Heyl	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. med. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie (Psychosomatik) PD Dr. Friederike Siedentopf	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
Junges Forum Dr. Sarah Schott Dr. Johannes Lermann	Konservative Gynäkologie (Infektiologie) Prof. Dr. Ioannis Mylonas	AG MedRecht Prof. Dr. Alexander Teichmann Dr. Ulrich Hamann
BLFG Prof. Dr. Michael Untch Dr. Hermann Zoche	Justitiarin des BVF Claudia Halstrick	Präsident des BVF Dr. Christian Albring
Österreichische Vertretung Prof. Dr. Karl Tamussino		Schweizerische Vertretung Prof. Dr. Daniel Surbek

Stand: Februar 2016

<http://www.dggg.de/ueber-die-dggg/kommissionen-der-dggg/leitlinienkommission/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg
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 des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Tobias Brodkorb, Marion Gebhardt
Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg
Frauenklinik
Universitätsstrasse 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507
Telefax: +49 (0) 9131-85/33951
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm und die AGO – Organkommission Uterus unterstützten finanziell das Leitlinienprojekt mit 7000 €. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen und die Kosten der Konsensuskonferenzen.

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, December 2015)

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 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

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

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

Urheberrecht

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.

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

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
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GTD	gestationsbedingte Trophoblasterkrankung(en)
GTN	gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie(n)
hCG	humanes Choriongonadotropin
HPF	high power field (starke Mikroskopvergrößerung bei 400x)
HPL	humanes Plazentalaktogen
IM	invasive Mole
IUP	Intrauterinpeppar
LH	luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomogramm
MTX	Methotrexat
NGTD	nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankung(en)
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 einher gehenden verbreiteten Unsicherheit bzgl. einer individuell optimalen Diagnose und Therapie erscheint eine Leitlinie zur Verbesserung der Versorgungsqualität notwendig.

Änderungen/Neuerungen

Die vorige im Jahr 2008 publizierte S1-Leitlinie ‚Gestationelle und nicht-gestationelle Trophoblasterkrankungen‘ (AWMF 032/049) wurde komplett überarbeitet. Daher erfolgt kein Verweis auf die Änderungen in einzelnen Kapiteln.

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

➔ stationär und ambulante Versorgungssektor

Patient/innenzielgruppe

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 Klinikanzstellung
- ➔ Pathologen
- ➔ Radiologen
- ➔ Nuklearmediziner
- ➔ Onkologen

Diese Leitlinie dient zur Informationen an folgende Personenkreis:

- ➔ Genetiker
- ➔ Pflegekräfte

Externe Begutachtung

Eine externe Begutachtung erfolgt im Rahmen der Publikation der Leitlinie in einem Fachjournal entsprechend dem dort üblichen peer-Review-Verfahren.

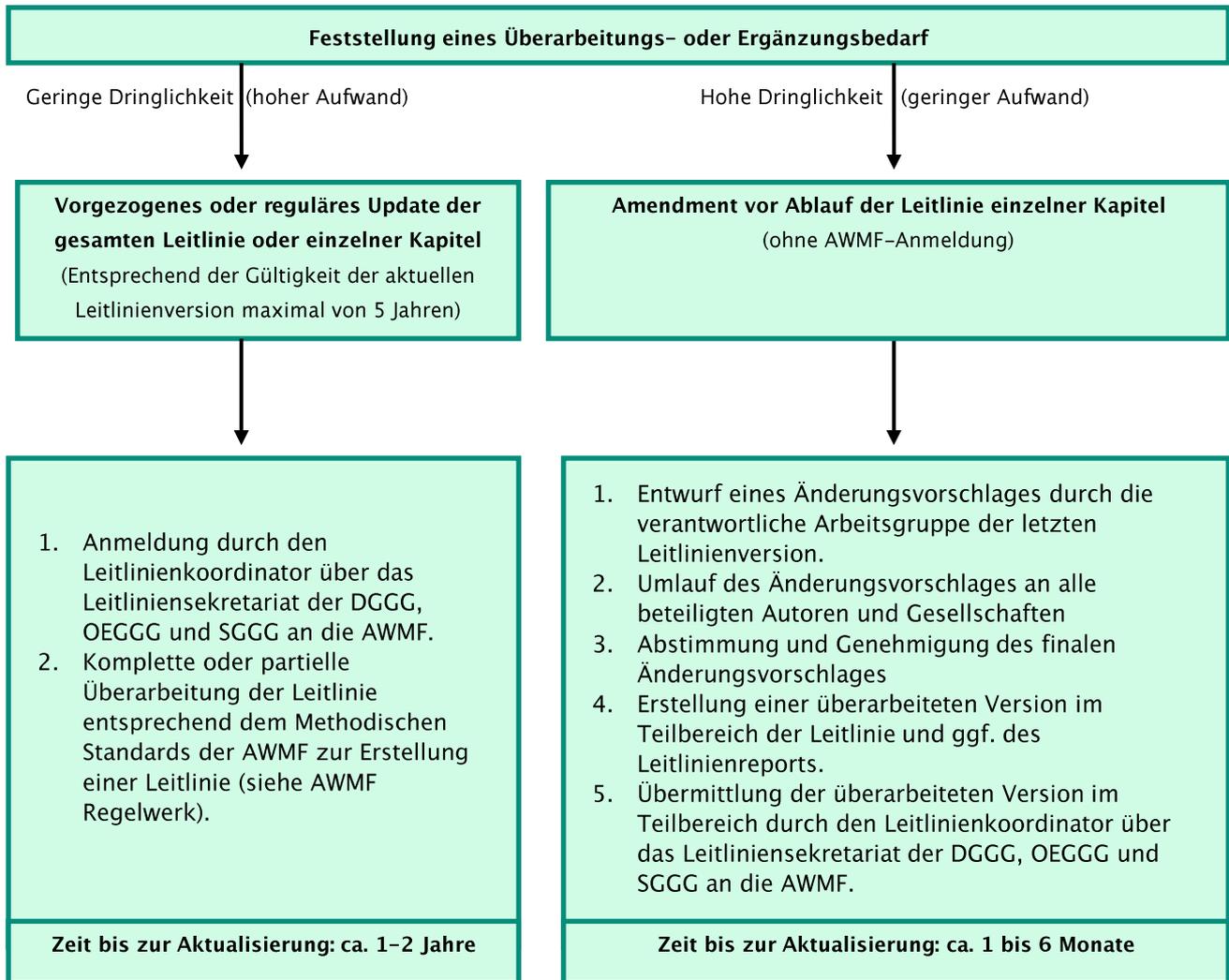
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

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 Dezember 2015 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.12.2015 bis 31.11.2018. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer verlängert werden.

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

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 1.0) 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“. 1. Auflage 2012.

<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 Literatursuche (PUBMED) 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 Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

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.

Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 6: 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 < 50% 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 ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Formale Konsensfindung

Grundlage des Leitlinientextes bildete die im Jahr 2008 publizierte S1-Leitlinie ‚Gestationelle und nicht-gestationelle Trophoblasterkrankungen‘ (AWMF 032/049) und eine Literaturrecherche. Im Folgenden wurde die relevante Literatur den jeweiligen Kapiteln zugeordnet. Anhand der einzelnen Kapitel wurde im Anschluss eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens bearbeitet wurde. Aus diesem Text wurden Statements und Empfehlungen (im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen) extrahiert. Anschließend wurde der so überarbeitete Text erneut an alle Mitglieder des Leitlinienkomitees zirkuliert. Diese haben z.T. Änderungsvorschläge für den Text gemacht und abschließend dem finalen Manuskript zugestimmt.

Die Statements und Empfehlungen wurden während einer von dem AWMF-zertifizierten unabhängigen Leitlinienberater Dr. M. Follmann moderierten Konsensuskonferenz interdisziplinär abgestimmt. Bei dieser Konsensuskonferenz, die am 28.09.2015 in Berlin stattfand, wurden die Statements und Empfehlungen der Leitlinie nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren gemeinsam konsentiert. Der nominale Gruppenprozess gestaltet sich folgendermaßen:

Im Vorfeld:

- Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Abstimmungsverfahren, Tagungsort
- Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten
- Unabhängige Moderation durch Dr. M. Follmann

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

Ablauf:

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

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.

Interessenkonflikte

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: 8.2.2010) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung bewertet und zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Der Koordinator Prof. Dr. C. Tempfer besaß von Seiten der federführenden Fachgesellschaften keine Interessenkonflikte, somit blieb die Bewertung aus.

Tabelle 7: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷	Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren)
C. Tempfer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	AGO, DGGG, DKG	Nein	Universitätsfrauenklinik der Ruhr-Universität Bochum
L. C. Horn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGP	Nein	Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig
S. Ackermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Frauenklinik, Klinikum Darmstadt
M. W. Beckmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, DKG	Nein	Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
R. Dittrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
J. Einenkel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Frauenklinik, Universitätsklinikum Leipzig
A. Günthert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	SGGG	Nein	Frauenklinik, Luzerner Kantonsspital, Luzern, Schweiz

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷	Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren)
H. Haase	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
J. Kratzsch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGKL	Nein	Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig
M. Kreissl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGN	Nein	Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Augsburg
S. Polterauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	OEGGG	Nein	Universitätsfrauenklinik Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
A. Ebert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	BVF	Nein	Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷	Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren)
K.T.M. Schneider	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Abteilung für Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
H.G. Strauss	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
F. C. Thiel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Frauenklinik, Alb Fils Kliniken, Göppingen

1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
 4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
 5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
 6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
 7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
 8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

1. Gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)

Die Plazenta ist ein bei allen höheren Säugetieren in der Schwangerschaft entstehendes Organ zur intrauterinen Versorgung des Fetus mit Nährstoffen und Sauerstoff. Der Name ‚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, sogenannte Kotyledonen, unterteilt. Neben dem Stoffaustausch hat die Plazenta auch eine endokrine Funktion und produziert u.a. die Hormone hCG, Progesteron und 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 in das Kind. Proteine, den Nestschutz vermittelnde Antikörper vom Typ IgG und Fette werden über Pinozytose transportiert. Viren und Bakterien können durch Diapedese zum Fetus gelangen (Huppertz 2004; Unadkat et al. 2004; <https://de.wikipedia.org/wiki/Plazenta>).

Die GTD umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch eine Fehldifferenzierung und/oder Proliferation des Trophoblastepithels gekennzeichnet sind (Ngan & Seckl 2007, Garner et al. 2007). Die morphologische Einteilung erfolgt nach der WHO-Klassifikation (Hui et al. 2014). Aufgrund des Nachweises bzw. des Fehlens von Chorionzotten (lat. ‚villi‘) können villöse und nicht-villöse GTD unterschieden werden (Tabelle 9). 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 immunohistochemischen Differenzierung trophoblastärer Läsionen.

Tabelle 8: Einteilung gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD) nach klinisch-pathobiologischen Kriterien*

villöse GTD		
	Molenschwangerschaften	Partialmole (partial hydatidiform mole; PHM)
		Blasenmole (complete hydatidiform mole; CHM)
		Invasive Mole (invasive mole; IM)
non-villöse GTD		
	Benigne Läsionen	Hyperplastische Implantationsstelle (exaggerated placental site; EPS)
		Plazentabettknoten (placental site nodule; PSN)
	Gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasien (GTN)	Chorionkarzinom (chorioncarcinoma; CCA)
		Plazentabetttumor (placental site trophoblastic tumor; PSTT)
		Epitheloider Trophoblasttumor (epithelial trophoblastic tumor; ETT)

*in Anlehnung an die World Health Organization (WHO)-Klassifikation (Hui et al. 2014, Horn et al. 2009)

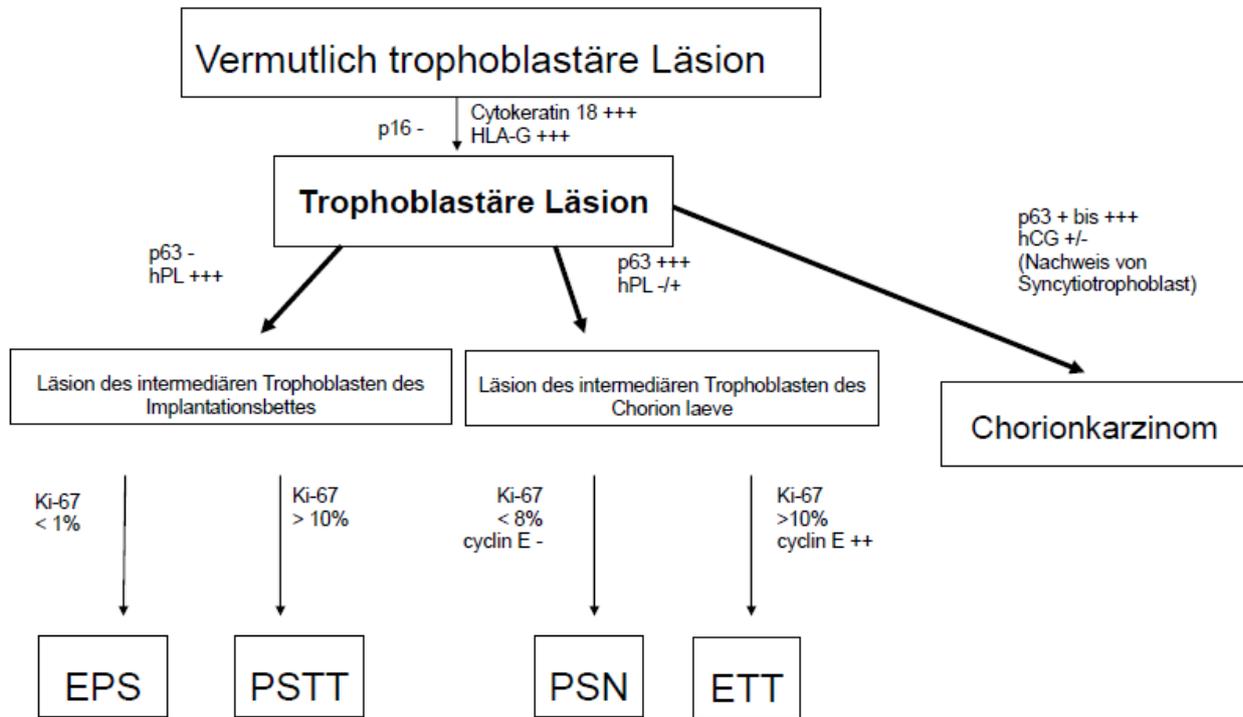
Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die morphologische Diagnostik und Klassifikation der GTD soll nach der letzten Auflage der WHO-Klassifikation erfolgen.

Abbildung 2: Algorithmus zur immunohistochemischen Differenzierung trophoblastärer Läsionen



1.1. Epidemiologie der GTD

In den entwickelten Industriestaaten wird für die Blasenmole eine Inzidenz von 1 pro 591 Schwangerschaften angegeben (Savage et al. 2010), für GTD eine Inzidenz von 1 pro 714 Lebendgeburten (Tham et al. 2003). Die Inzidenz von GTD steigt mit dem Alter an und ist vom ethnischen Hintergrund abhängig (Braga et al. 2014). Asiatinnen weisen z.B. eine doppelt so hohe Inzidenz auf wie Europäerinnen (Tham et al. 2003; Lybol et al. 2011). 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 als kaukasische und afroamerikanische Frauen und erhielten signifikant mehr Chemotherapiezyklen bis zum Erreichen einer Remission (Maesta et al. 2015).

1.2. Stadieneinteilung der GTD

Tabelle 9: Tumor Nodus Metastasen (TNM)/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.

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 10). Die Angabe des FIGO-Stadiums (Tabelle 10) ist optional.	

1.3. Definition TNM-relevanter Parameter

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 (Dunn et al. 2009).

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-) Endothelien ausgekleidet sind (L1; Wittekind et al. 2012). Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist (Wittekind et al. 2012), 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; Wittekind 2010). Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder als der Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren (Wittekind et al. 2012).

1.4. Staging und Risikostratifizierung der GTD

Die Risikostratifizierung der GTD, die gleichzeitig auch die Basis für die Indikationsstellung zu Chemotherapie ist, soll nach dem jeweils aktuellen FIGO-Risikoscore erfolgen. Für die vorliegende Leitlinie wurde der FIGO-Risiko-Score nach Ngan et al. 2003 angewandt (Tabelle 12).

Tabelle 10: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risiko-Score*

FIGO-Risiko-Score	Punktwert			
	0	1	2	4
Alter (Jahre)	≤ 39	> 39		
vorangegangene Schwangerschaft als	Blasenmole	Abort	Term-Gravidität	
Intervall zwischen vorangegangener Schwangerschaft und Beginn der Chemotherapie (Monate)	< 4	4-6	7-12	> 12
HCG-Wert (IU/l) vor Therapiebeginn	≤ 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
größter Tumordurchmesser (einschl. der intrauterinen Lokalisation, in cm)	3-4 cm	5 cm		
Metastasen-Lokalisation		Milz, Nieren	Gastrointestinal-Trakt	Hirn, Leber
Zahl der Metastasen vorangegangene Chemotherapie	0	1-4	4-8 Monotherapie	> 8 ≥ 2 Medikamente

Ermittlung des Score-Wertes durch Addition der einzelnen Punktwerte
 Einstufung: 0-6 Punkte: Low Risk Group, ≥7 Punkte: High Risk Group

* nach Ngan et al. 2003

Konsensbasiertes Statement 1.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Risikostratifizierung von GTD soll nach dem aktuellen FIGO-Risikoscore erfolgen (Tabelle 11).

1.5. hCG-Bestimmung

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 Therapieeffektes. 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.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der hCG-Bestimmung soll 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.

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 (Whittington et al. 2010; Cole et al. 2004; bzw. Cole et al. 2011) sollten für Diagnostik und Therapiekontrolle nur hCG-Assays verwendet werden, die bereits in klinischen Studien erfolgreich für die jeweilige Fragestellung validiert bzw. verwendet wurden (Harvey et al. 2010; Stenman et al. 2006; Cole und Sutton 2003). Darüber hinaus sollten retrospektive Untersuchungen zu falsch positiven hCG-Ergebnisse bei der Auswahl des Assays berücksichtigt werden (Cole et al. 2010).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Verdacht auf falsch-positive hCG-Werte können folgende Vorgangsweisen durchgeführt werden: 1) Test auf Linearität des hCG-Wertes nach Verdünnung der Probe 2) hCG-Bestimmung parallel in Serum und Urin, 3) Bestätigung des Ergebnisses durch ein Zweitlabor, das einen anderen geeigneten Assay zur Bestimmung von hCG nutzt.	

1.6. Villöse GTD

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 (Vogel & Horn 2004).

Konsensbasiertes Statement 1.S4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die villösen GTD umfassen die Partialmole, die Blasenmole und die invasive Mole.	

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 (Vassilakoss et al. 1977; Hoffner et al. 2012).

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 regelmäßig entwickelt und weist unterschiedlich schwerwiegende Fehlbildungen auf. Die Lebensfähigkeit wird nur selten erreicht.

1.6.1.2 Pathomorphologie

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.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
In der morphologischen Diagnostik/Befundbericht soll der Terminus „partielle Mole“ für die Diagnose einer Partialmole nicht verwendet werden.	

Tabelle 12 zeigt die wichtigsten differenzialdiagnostischen klinikopathologischen Merkmale der Partialmole und der Blasenmole (komplette Mole).

Tabelle 11: Klinikopathologische Charakteristika der Partialmole und der Blasenmole*

Merkmal	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%

*nach Hui et al. 2014, Horn et al. 2009

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

² > 25%, siehe Text

³ kann in extrem seltenen Fällen positiv sein, siehe Text

1.6.1.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ziel der Therapie der Partialmole ist die vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zur Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri soll eine Saugkürettage unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden.	

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 (Tuncalp et al. 2010), sodass ein Vorteil der Saugkürettage im Falle einer GTD extrapoliert werden kann. Da bei GTD wie z.B. der Blasenmole ein aufgelockerter und daher besonders vulnerabler Uterus vorliegt, ist die Empfehlung zur Verwendung einer Saugkürettage vertretbar.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Rahmen der Kürettage einer Partialmole soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Nach Therapie einer Partialmole soll bei rhesus-negativer Patientin eine Anti-D-Prophylaxe gegeben werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Diagnose einer Partialmole soll aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (0,5-2%) eine sequenzielle wöchentliche hCG-Kontrolle bis zur Negativität, i.e. bis zu mindestens zwei aufeinander folgenden hCG-Werten unter der Nachweisgrenze, durchgeführt werden.

Bei hCG-Negativität und Vorliegen von mindestens zwei aufeinanderfolgenden negativen hCG-Bestimmungen beträgt die Wahrscheinlichkeit einer postmolaren Trophoblastpersistenz weniger als 1:3000 (Mangili et al. 2014). Daher sind weitere monatliche hCG-Kontrollen im Falle einer Partialmole nicht notwendig.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei persistierenden hCG-Werten (Kriterien Kapitel 1.6.2) nach Kürettage und Diagnose einer Partialmole kann zur Vermeidung einer Chemotherapie zunächst eine Re-Kürettage unter sonographischer Kontrolle erfolgen. Nach Re-Kürettage mit erneuter Diagnose einer Partialmole sollen neuerlich wöchentliche hCG-Kontrollen bis zur Negativität, i.e. bis zu mindestens 2 aufeinander folgenden hCG-Werten unter der Nachweisgrenze, erfolgen.

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 (Pezeshki et al. 2004). Prädiktiv für den Erfolg einer zweiten Kürettage war ein hCG-Wert <1500 IU/l.

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 (Vogel & Horn 2004). 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 (Andreasen et al. 2013). 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 (Fisher et al. 2004).

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

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 Bindegewebsaum, 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), was zu diagnostischen Problemen führen kann (Hou et al. 2008). Daher sollten dem/r Pathologen/in der klinische Verdacht auf eine Molengravidität und ggf. bekannte hCG-Werte mitgeteilt werden.

Konsensbasiertes Statement 1.S6

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.

1.6.2.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

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 (Flam et al. 1991). Eine medikamentöse Evakuierung des Uterus ist eventuell mit einem erhöhten Risiko für eine nachfolgende GTN und Chemotherapie assoziiert (Tidy et al. 2000; Berkowitz et al. 2009).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E11

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.S8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E12

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.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Kürettage einer Blasenmole sollen wöchentliche hCG-Kontrollen erfolgen.

Ab dem Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest zwei konsekutive hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) 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.

Prädiktiv 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 (Mousavi et al. 2014). Die Autoren errechneten einen optimalen cut off-Wert von 6288 IU/l für den ersten und 801 IU/l für den zweiten hCG-Wert.

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 (Deicas et al. 1991).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Fall persistierender hCG-Werte bis 1.500 IU/l kann eine Re-Kürettage noch in utero verbliebenes Trophoblastgewebe entfernen und so bei einem Teil der Patientinnen eine Chemotherapie vermeiden.

Nachstehend die Kriterien, bei deren Vorliegen eine Re-Kürettage zur Vermeidung einer Chemotherapie durchgeführt werden kann, wenn der letzte hCG-Wert vor dem Re-Eingriff <1500 U/l liegt:

- ➔ vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (definiert als <10% Änderung gegenüber dem Vorwert) über mindestens drei Wochen (Tag 0 [Tag der Kürettage], 7, 14 und 21) oder
- ➔ Anstieg der hCG-Werte um mindestens 10% gegenüber dem Vorwert über 2 Wochen oder kontinuierlicher Anstieg bei mindestens 3 konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (z.B. Tag 0, 7, 14) oder
- ➔ persistierende hCG-Werte über 6 Monate nach Ausräumung einer Blasenmole

Wie bereits erwähnt, konnten Pezeshki et al. 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 (Pezeshki et al. 2004). Prädiktiv für den Erfolg der zweiten Kürettage war ein hCG-Wert <1500 IU/l.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E15

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasiertes Statement 1.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Für die Diagnose einer persistierenden villösen GTD (postmolare Trophoblastpersistenz) gelten folgende Kriterien (Tabelle 13):	
<ul style="list-style-type: none"> ➔ Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (definiert als <10% Änderung zum jeweiligen Vorwert) über mindestens 3 Wochen (z.B. Tag 0, 7, 14, 21) ➔ Anstieg der hCG-Werte um mindestens 10% gegenüber dem Vorwert über 2 Wochen oder kontinuierlicher Anstieg bei mindestens 3 konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (z.B. Tag 0, 7, 14) ➔ Persistierende hCG-Werte über 6 Monate 	

Tabelle 12: 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 (definiert als <10% Änderung zum Vorwert) über mindestens 3 Wochen (Tag 0, 7, 14, 21)

Anstieg der hCG-Werte um 10% oder mehr bei 3 oder mehr konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (Tag 0, 7, 14)

Persistierende hCG-Werte über 6 Monate nach Ausräumung einer Blasenmole

* nach Ngan et al. 2003

Die Häufigkeit einer Trophoblastpersistenz nach Blasenmole wird in der Literatur mit 19 bis 23% angegeben (Sun et al. 2015). Im Falle der Detektion von Lungenmetastasen besteht auch ein erhöhtes Risiko für simultane Hirnmetastasen (Seckl et al. 2013). Insgesamt sind Hirnmetastasen bei Patientinnen mit GTD allerdings mit lediglich 222 in der Literatur dokumentierten Fällen selten (Piura et al. 2014).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E16

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.

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 (Dhillon et al. 2006; Chang et al. 2005) mit 11 bzw. 14 Patientinnen mit GTD sowie eine aktuellere Arbeit mit 41 Patientinnen (Mapelli et. al 2013).

In keiner Arbeit wird ein direkter Vorteil, vor allem im Hinblick auf eine Beeinflussung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens bzw. der Morbidität oder Mortalität genannt. Es lässt sich jedoch im Falle einer hCG-Persistenz nach Chemotherapie ein Vorteil für die FDG-PET-CT-Untersuchung aus den publizierten Daten ableiten. Bei Mapelli et. al. wurden 2 der 7 Patientinnen geheilt, nachdem PET-positive Herde entfernt und die PET-negativen Herde belassen wurden. Ähnliches findet sich bei Chang et al., hier war dies bei 2/4 Patientinnen der Fall.

Einen Vorteil der FDG-PET-CT-Untersuchung im Rahmen des initialen Stagings auszumachen, ist ebenfalls angesichts der Datenlage schwierig. Bei Chang et al. konnte mittels FDG-PET-CT-Untersuchung in einem Fall eine im Lungen-CT vermutete Lungenmetastasierung ausgeschlossen werden, eine singuläre Lungenmetastase war nur in der FDG-PET-CT-Untersuchung zu sehen, nicht jedoch im Lungen-CT. Dies ergibt einen potenziellen Vorteil bei 2/10 Patientinnen. Die Arbeit von Mapelli et al. unterscheidet sich von der von Chang darin, dass in dieser Arbeit die Bildgebung als der Goldstandard angesehen wird. Bei Chang et al. hingegen wurde bei den meisten Patienten eine histologische/biopsische Sicherung angestrebt. Dementsprechend ist die Interpretierbarkeit der Arbeit von Mapelli et al. im Sinne eines Vergleichs zwischen FDG-PET-CT-Untersuchung und der konventionellen Bildgebung limitiert. Naturgemäß gibt es falsch-positive und falsch-negative Befunde auch in der konventionellen Bildgebung.

Insgesamt ist nach der Datenlage davon auszugehen, dass GTD einen hohen Zuckerstoffwechsel und somit auch eine deutliche FDG-Anreicherung aufweisen, vergleichbar z.B. mit Seminomen. Die potenzielle Stärke der FDG-PET-CT-Untersuchung liegt in der Detektion von Fernmetastasen und einer Lymphknotenmetastasierung sowie im Restaging. PET-positive Herde sollten, wenn

sie das Procedere beeinflussen, bioptisch gesichert werden, ebenso wie Herde, die im Rahmen der konventionellen Bildgebung detektiert werden. Durch die Kombination der FDG-PET-CT-Untersuchung mit konventioneller Bildgebung wird z.B. beim Lungenkarzinom die diagnostische Genauigkeit erhöht (58% versus 88% für CT versus FDG-PET-CT) (Lardinois et al 2003).

Eine weitere potenzielle Stärke der FDG-PET-CT-Untersuchung liegt im Therapiemonitoring bzw. Restaging. Hier wird auf die zahlreichen Studien bzw. auch Leitlinien zur Lymphombehandlung verwiesen (Creutzig et al. 2010). Mit der PET lässt sich die Restvitalität von Tumormanifestationen nach Chemotherapie detektieren. Im Falle der Lymphome wird die Indikation zur Strahlentherapie vom Befund der PET abhängig gemacht, da in der Lungen die Veränderung der Morphologie kein guter Indikator für Restvitalität ist.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diagnose einer persistierenden villösen GTD soll (mit Ausnahme der Möglichkeit einer Re-Kürettage – (siehe Kapitel 1.6) eine Chemotherapie durchgeführt werden.

Low-Risk-Fälle

Konsensbasierte Empfehlung 1.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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 (Tabelle 14). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte – Definition siehe Kapitel 1.6.2.3) soll eine Actinomycin D-Therapie oder eine Polychemotherapie durchgeführt werden (Tabellen 6 und 7).

Tabelle 13: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore

MTX 8-Tage Regime (50 mg Gesamtdosis i.m. 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
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 1,25 mg/m ² i.v. Körperoberfläche alle 2 Wochen
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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

- ➔ Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (definiert als <10% Änderung zum jeweiligen Vorwert) über mindestens 3 Wochen (z.B. Tag 0, 7, 14, 21)
- ➔ Anstieg der hCG-Werte um mindestens 10% gegenüber dem Vorwert über 2 Wochen oder kontinuierlicher Anstieg bei mindestens 3 konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (z.B. Tag 0, 7, 14)

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 (Sita-Lumsden et al. 2012).

In einer retrospektiven Analyse von 358 Frauen mit low-risk GTD, die mit MTX behandelt wurden, entwickelten 64 Frauen eine MTX-Resistenz (Chapman-Davis et al. 2012). 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.

Die Wahl zwischen AD und EMA-CO im Falle einer MTX-Resistenz ist ebenfalls empirisch und richtet sich nach der Höhe des hCG-Wertes. 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 (Sita-Lumsden et al. 2012). 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 (Growdon et al. 2010). 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 (M. Seckl, personal communication, 29.9.2015). Ziel dieses Grenzwertes ist es, möglichst vielen Frauen die Morbidität der EMA-CO-Therapie zu ersparen. Basierend auf den publizierten Daten zur nachweislichen Sicherheit eines oberen hCG-Grenzwertes von 300 IU/L für die Anwendung von AD im Fall einer MTX-Resistenz empfiehlt die vorliegende Leitlinie die Verwendung dieses Grenzwertes.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Mono-Chemotherapie sollen bei nicht mehr nachweisbarem hCG (zumindest drei konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen.

In einem retrospektiven Vergleich von zwei versus drei MTX-Konsolidierungszyklen nach Abfall der hCG-Werte unter die Nachweisgrenze 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 (Lybol et al. 2012).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E21

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E22

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 Gehirns erfolgen.

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

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 (Mapelli et al. 2014).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Versagen einer EMA-CO-Therapie sollen platinhaltige Schemata (EP-EMA bzw. BEP) eingesetzt werden (Tabelle 15-18).

In einer rezenten Arbeit wurde auch die Kombination von Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q21 als effektives Chemotherapieregime in 8 Patientinnen mit Progress nach EMA-CO oder EMA-EP beschrieben (Komplettremission bei 5/8 Patientinnen). Im Mittel wurden 4.4 Chemotherapiezyklen verabreicht (Rathod et al. 2015).

High-Risk-Fälle

Konsensbasierte Empfehlung 1.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei High-Risk-Fällen (FIGO-Score ≥ 7 ; Tabelle 3) soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema erfolgen (Tabelle 15-18).	

Konsensbasiertes Statement 1.S10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Induktionstherapie mit 1 bis 3 Zyklen Etoposid 100 mg/m ² d1,2 und Cisplatin 20 mg/m ² d1,2 q7 kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit FIGO-Score >12 frühe (<4 Wochen nach Therapiebeginn) hämorrhagiebedingte Todesfälle reduzieren.	

In einer retrospektiven Vergleichsstudie von 291 Patientinnen mit Hochrisiko-GTD, konnte durch eine Induktionstherapie 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 (Alifrangis et al. 2013).

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% (Barber et al. 2014).

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 (Lybol et al. 2013).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Während einer Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema soll vor jedem Zyklus eine hCG-Kontrolle durchgeführt werden. Bei Plateau oder Anstieg (Definition siehe Kapitel 1.6.2.3; Konsensbasiertes Statement 1.S9) soll eine Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP oder BEP-Schema erfolgen (Tabelle 15-18).

Bei Anwendung des BEP-Schemas muss beachtet werden, dass Bleomycin eine pulmonale Toxizität aufweist (Della Latta et al. 2015), sodass eine kumulative Höchstdosis von 300 mg nicht überschritten werden sollte. Ist diese Höchstdosis erreicht, erfolgt eine Fortsetzung des Schemas ohne Bleomycin.

Tabelle 14: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (EMA-CO-Schema)

EMA-CO-Schema (q14d)

Tag 1	AD 0,5 mg i.v.; Etoposid 100 mg/m ² i.v.; MTX 300 mg/m ² i.v.
Tag 2	AD 0,5 mg i.v.; Etoposid 100 mg/m ² i.v.; Folat 15 mg p.o. alle 12 Stunden x4
Tag 8	Vincristin 0,8 mg/m ² i.v. oder 1 mg/m ² i.v. (Maximum 2 mg/m ² i.v.); Cyclophosphamid 600 mg/m ² i.v.

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

Tabelle 15: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (EP-EMA-Schema)

EP-EMA-Schema (q14d)	
Tag 1	Etoposid 150 mg/m ² i.v. über 30 Minuten; Cisplatin 75 mg/m ² i.v. (3 x 25 mg über jeweils 4 Stunden)
Tag 8	Etoposid 150 mg/m ² i.v. über 30 Minuten; MTX 300 mg/m ² i.v. über 12 Stunden; AD 0,5 mg i.v. (Bolus)
Tag 9-10	Folat 4 x 15 mg p.o. alle 12 Stunden (Beginn 24 Stunden nach MTX)

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

EMA-EP-Schema (q14d)	
Tag 1	Etoposid 100 mg/m ² i.v.; MTX 300 mg/m ² i.v.; AD 0,5 mg i.v.
Tag 2	Folat 15 mg p.o. alle 12 Stunden x4 (Beginn 24 Stunden nach MTX)
Tag 8	Etoposid 150 mg/m ² i.v.; Cisplatin 75 mg/m ² i.v.

Tabelle 17: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (BEP-Schema)

BEP-Schema (q21d)	
Tag 1	Bleomycin 30 mg i.v. (Bolus)
Tag 1-5	Etoposid 100 mg/m ² i.v. (über 30 Minuten); Cisplatin 20 mg/m ² i.v. über 1 Stunde + Hydratation
Tag 8	Bleomycin 30 mg i.v. (Bolus)

Konsensbasierte Empfehlung 1.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest drei konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) 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.E27

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 erfolgen.

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

Eine FDG-PET/CT-Untersuchung kann im Falle einer Chemotherapieresistenz hilfreiche Informationen zur Restvitalität von Tumormanifestationen nach Chemotherapie liefern. In einer Studie wurden 2 der 7 Patientinnen mit Chemotherapie-resistenten GTD geheilt, nachdem FDG-PET/CT-positive Herde entfernt und die FDG-PET/CT-negativen (avitalen) Herde belassen wurden (Mapelli et al. 2013). Ähnliches findet sich in einer weiteren Arbeit, in der bei 2 von 4 Patientinnen FDG-PET/CT-negative Herde belassen wurden (Chang et al 2006).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen.

Orale Kombinationspräparate können verwendet werden.

Das geburtshilfliche Outcome nach ausgeheilter Blasenmole mit oder ohne Chemotherapie unterscheidet sich nicht vom geburtshilflichen Outcome der Gesamtbevölkerung. Nach GTD mit Trophoblastpersistenz und erfolgreicher Chemotherapie ist das geburtshilfliche Outcome bis auf ein geringgradig erhöhtes Risiko für eine Totgeburt (Inzidenz 1,3%) und ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Frühaborte gegenüber der Gesamtbevölkerung nicht verschlechtert (Garrett et al. 2008; Vargas et al. 2014).

Das Wiederholungsrisiko einer Blasenmole wird mit 0,5-1,7% angegeben (Eagles et al. 2015; Vargas et al. 2014). Auch das Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms ist gering. Savage et al. analysierten die Nachsorgedaten von 1 903 Patientinnen, die sich einer Chemotherapie nach GTD mit Trophoblastpersistenz unterzogen hatten (Savage et al. 2015). Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Jahren wurden insgesamt 86 Zweitmalignome diagnostiziert. Im Vergleich zu populationsbasierten Inzidenzraten ergab sich keine erhöhte Malignominzidenz.

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 (Wong et al. 2014). 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 (Savage et al. 2015).

1.6.3. Invasive Mole

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

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.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E29	
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.	

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.E30	
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 (Tabelle 14). Bei High-Risk-Fällen (FIGO-Score ≥7; Tabelle 12) soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema erfolgen (Tabelle 15-18).	
Bei Z. n. Hysterektomie und low-risk-Situation kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden.	

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 (Kumar et al. 2004).

Konsensbasiertes Statement 1.S11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die hCG-Kontrollen während und nach der Therapie erfolgen entsprechend dem Vorgehen bei Blasenmole (siehe Kapitel 1.6.2).	

1.7. Immunhistochemische und molekularpathologische Zusatzuntersuchungen villöser GTD

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. p57KIP2, oder PHLDA2) zur Folge (Castrillon et al. 2001; Thaker et al. 2004). Neben der in der Regel aufwendigen Ploidiebestimmung mittels DNA-Zytometrie oder der FISH-Analyse, kann eine p57KIP2-Immunhistochemie auch bei der Differentialdiagnose einer (frühen) Blasenmole hilfreich sein. Nahezu alle Blasenmolen zeigen eine negative Reaktion für p57KIP2 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 (Castrillon et al. 2001). Als interne Positivkontrolle kann die (mütterliche) Dezidua genutzt werden, deren Kerne p57KIP2 exprimieren (Sarmadi et al. 2011). Gleiches gilt für den intervillösen Trophoblasten (auch bei der Blasenmole). Extrem selten sind p57KIP2-positive Blasenmolen. Das ist der Fall, wenn sie genetisches Material des mütterlichen Chromosoms 11 enthalten (Fisher et al. 2004), was jedoch eine komplexe Befruchtungsstörung voraussetzt.

Die methodisch recht aufwendige DNA-Flowzytometrie kann in einem Teil der Fälle bei der Unterscheidung zwischen PM und BM differenzialdiagnostisch hilfreich sein (Genest 2001). 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 p57KIP2-Immunhistochemie der Vorzug gegeben werden (Buza & Hui 2014).

Der Einsatz der aus der Forensik bekannten short tandem repeat-Genotypisierung kann zur Differenzierung einer androgenetische Diploidie, diandrischen Triploidie bzw. biparentalen Diploidie hilfreich sein (Banet et al. 2014). 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 (Buza & Hui 2014).

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 (Sebire & Seckl 2010).

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 (Buza & Hui 2014).

1.8. Nicht-villöse GTD

Die nicht-villösen GTD umfassen eine Reihe von Trophoblasterkrankungen, deren Diagnostik nicht mit dem Nachweis fehdifferenzierter Chorionzotten einhergeht. 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 19 zeigt charakteristische kliniko-pathologische Parameter zur Differenzialdiagnose der nicht-villösen GTD.

1.8.1. Plazentabettknoten (Placental Site Nodule; PSN)

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 (Baergen & Rutgers 1997). Er kann im Zusammenhang mit Aborten, Abruptiones, Termenschwangerschaften oder Extrauteringraviditäten 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 (Baergen & Rutgers 1997).

1.8.1.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasiertes Statement 1.S12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E31

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 verwiesen.

Gestationelle und nichtgestationelle Trophoblasterkrankungen

Gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)

Tabelle 18: Klinikopathologische Parameter zur Differenzialdiagnose verschiedener nicht-villöser gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen

	Chorionkarzinom	PSN	EPS	PSTT	ETT
Alter	prä-mp. (29-31 Jahre)	jedes Alter	prä-mp.	20 – 63 Jahre	15 – 48 Jahre
vorausgegangene Gravidität	Term-SS, Blasenmole, (tubare) EU	Jede	Jede, besonders Blasenmole	Term-Schwangerschaft	Term-Schwangerschaft
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

Gestationelle und nichtgestationelle Trophoblasterkrankungen

Gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD)

60

	Chorionkarzinom	PSN	EPS	PSTT	ETT
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
Riesenzellen	Synzytial	Keine	Intermediärer Trophoblast	Intermediärer Trophoblast	keine / selten
mitotische Aktivität	Hoch	Keine	Keine	variabel (meist $\leq 5/10$ HPF)	0 – 9/10 HPF
Ki-67 Index	hoch ~80%	meist 0%	0-5%	meist <50%	10-25%

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

1.8.2. Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site; EPS)

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 (Shih & Kurman 2001).

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 (Shih & Kurman 2001).

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 (De Miguel et al. 2014).

1.8.2.2 Pathomorphologie

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 (Genest et al. 2003). 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 (Horn et al. 2009).

Insbesondere in Biopsien und Kürettage-Material kann die EPS als Chorionkarzinom oder PSTT fehlinterpretiert werden (Menczer et al. 1999; Nigam & Dass 2003). 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 (Dotto & Hui 2008).

1.8.2.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 1.E32

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.

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.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E33

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.

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

PSTT machen 2% der GTD aus (Papadopoulos et al. 2002). Histologisch handelt es sich um eine Proliferation des intermediären Trophoblasten des placentaren 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 (Baergen & Rutgers 1997). 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 (Feltmate et al. 2001).

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

(Horn & Vogel 2004, Kurman & Shih 2014). Riesenzellen sind seltener als beim Chorionkarzinom und entsprechen dem intermediär-trophoblastären und nicht dem synzytialen Typ (Horn et al. 2014).

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 (Horn & Vogel 2004). Die p63-Expression ist negativ, was die Unterscheidung zum ETT ermöglicht (Shih & Kurman 2004).

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 (Hassadia et al. 2005), 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 (Chang et al. 1999, Feltmate et al. 2001, Papadopoulos et al. 2002, Baergen et al. 2006, Piura 2006):

- ➔ 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.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach Diagnosestellung im Abradat soll eine einfache Hysterektomie durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E35

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.

Der Seltenheit der Tumorentität geschuldet, ist die Datenlage für alle schnittbildgebenden Verfahren bei persistierenden GTD eingeschränkt. Es existieren lediglich drei retrospektive Studien (Dhillon et al. 2006; Chang et al. 2005) mit 11 bzw. 14 Patientinnen mit GTD. Eine aktuellere Arbeit untersuchte ein grösseres Patientenkollektiv von 41 Patientinnen (Mapelli et al. 2013). In dieser Arbeit wird der Einsatz des FDG-PET/CTs bei Verdacht auf Metastasierung als vorteilhaft erachtet.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Vorliegen eines FIGO-Stadiums II bis IV soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema (Tabelle 15-18) oder dem EP/EMA-Schema (Tabelle 15-18) durchgeführt werden. Das BEP-Schema kann bei Versagen von EMA-CO und EP/EMA angewandt werden.

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist eine Einschätzung der Prognose des PSTT schwierig. In einer rezenten Übersichtsarbeit über 137 publizierte Fälle mit PSTT betrug die Mortalität 16% (Kohorn 2014).

In einer retrospektiven Kohortenstudie von 35 550 Frauen mit zwischen 1976 und 2006 diagnostizierten Trophoblasterkrankungen hatten 62 Frauen einen PSTT (Schmid et al. 2009). 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 retrospektiven Fallserie von 18 Patientinnen mit PSTT überlebten 100% der Frauen ohne extrauterine Erkrankungsmanifestation und mit einem Zeitintervall seit der letzten Schwangerschaft <4 Jahren (Papadopoulos et al. 2002). Sieben Patientinnen mit PSTT verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums an ihrer Krankheit, wobei alle sieben Patientinnen initial Lungenmetastasen aufwiesen.

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 (Feltmate et al. 2001). Diese Daten deuten darauf hin, dass die adjuvante Chemotherapie zeitnah zur Operation erfolgen sollte.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E37

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.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

In einer immunhistochemischen Analyse von 24 PSTT exprimierten 96% der Tumore HPL (Rhoton-Vlasak et al. 1998). Bezüglich des Wertes von HPL als Serum-Tumormarker liegen jedoch widersprüchliche Erfahrungen vor (Baergen 1997). Einzelne Autoren wie z.B. Kim et al. empfehlen die Verwendung von HPL (Kim et al. 2003).

1.8.4. Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)

Der ETT ist mit 1,4% aller GTD eine seltene Entität, die vom intermediären Trophoblasten ausgeht. Bisher wurden 108 Fälle publiziert (Davis et al. 2015). Der ETT geht zumeist mit einer Tumorbildung vom chorionic type des intermediären Trophoblasten einher (Kurman & Shih 2001). 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 (Shih & Kurman 1998). Häufige Symptome sind dysfunktionelle Blutungen mit Tumornachweis im vergrößerten Uterus. hCG ist nahezu immer 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 (Zhang et al. 2013). In 6 Fällen in der Literatur wurde der ETT initial als Plattenepithelkarzinom fehldiagnostiziert (Zhang et al. 2013).

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.

Bis zu 40% der Fälle von ETT weisen bei Diagnosestellung eine extrauterine Ausbreitung auf. Diese Fälle zeigen einen malignen Verlauf mit einer hohen Mortalitätsrate (Davis et al. 2015). Die häufigste Metastasenlokalisierung bei ETT ist die Lunge (Zhang et al. 2013).

1.8.4.3 Therapie und Nachsorge

Ähnlich wie der PSTT zeigt auch der ETT ein schlechtes Ansprechen auf eine Chemotherapie (Zhang et al. 2013; Davis et al. 2015). Daher ist das Ziel der Therapie die vollständige chirurgische Entfernung des ETT. Ein ungünstiger Prognosefaktor ist eine lange Dauer des Intervalls zur letzten Schwangerschaft (Davis et al. 2015).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Die Wertigkeit von Inhibin-alpha als Tumormarker in der Nachsorge ist nicht belegt (Zhang et al. 2013).

1.8.5. Chorionkarzinom

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 (Horn et al. 1994). 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) (Fox & Laurini 1988).

Als sog. intraplazentares inzidenten Chorionkarzinom wird ein Chorionkarzinom bezeichnet, welches in einer sonst unauffälligen Plazenta auftritt und weder klinische Symptome noch Metastasen aufweist (Horn & Vogel 2004).

1.8.5.3 Therapie und Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 1.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

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 (Horn et al. 2004).

Die Indikation zur Hysterektomie wird in der Regel bei schweren, lebensbedrohlichen Hämorrhagien gestellt.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E43

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.

Der Seltenheit der Tumorentität geschuldet, ist die Datenlage für alle schnittbildgebenden Verfahren bei persistierenden GTD eingeschränkt. Es existieren lediglich drei retrospektive Studien (Dhillon et al. 2006; Chang et al. 2005) mit 11 bzw. 14 Patientinnen mit GTD. Eine aktuellere Arbeit untersuchte ein größeres Patientenkollektiv von 41 Patientinnen (Mapelli et al. 2013). In dieser Arbeit wird der Einsatz der FDG-PET bei Verdacht auf Metastasierung als vorteilhaft erachtet.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei histologischem Nachweis eines Chorionkarzinoms soll eine Chemotherapie erfolgen. 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 (Tabelle 14). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte – Definition siehe unten) sollte eine Actinomycin D-Therapie oder eine Polychemotherapie erfolgen (Tabellen 6 und 7).	

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 (Taylor et al. 2015). 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.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei High-Risk-Fällen (FIGO-Score ≥ 7 ; Tabelle 12) soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema erfolgen (Tabelle 15-18).	

Konsensbasiertes Statement 1.S13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Induktionstherapie 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.E46

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 Gehirns erfolgen.

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest drei konsekutive wöchentliche hCG-Bestimmungen unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays) 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.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

1.9. Vorgehen bei Hirnmetastasen

Hirnmetastasen bei Patientinnen mit GTD sind mit 222 in der Literatur publizierten Fällen selten (Piura et al. 2014), 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 (Piura et al. 2014). In einer retrospektiven Analyse von 109 Patientinnen mit Hirnmetastasen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 71% (Xiao et al. 2015). In einer Serie von 37 Patientinnen, die mit dosisesskaliertem EMA-CO und Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden, betrug die Gesamtüberlebensrate 51% (Neubauer et al. 2012). Die Gesamtüberlebensrate von Patientinnen mit Hirnmetastasen hat sich in den letzten 20 Jahren verbessert und liegt bei asymptomatischen Patientinnen >50% (Neubauer et al. 2012).

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 dosisesskalierten Schemas (MTX 1 g/m² und intrathekales MTX in der Dosierung 12,5 mg) erfolgen (Mangili et al. 2014). Die applizierte Strahlendosis beträgt 20 bis 30 Gray in 2 Gray-Fraktionen (Neubauer et al. 2012).

1.10. Operative Therapie

Die operative Therapie spielt in der Primärtherapie als Saugcurettage bei Partialmole oder Blasenmole oder als Hysterektomie bei ETT oder PSTT eine wichtige Rolle. 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 (Yang et al. 2006). Konkret fand sich in einem Vergleich von 901 Patientinnen mit postmolarer Trophoblastpersistenz und Komplettremission (negatives hCG, keine Residualläsion in der Bildgebung) und 135 Patientinnen mit postmolarer Trophoblastpersistenz und Partialremission (negatives hCG, 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 (Doll et al. 2013; Mangili et al. 2015).

Bei Patientinnen mit GTD und abgeschlossener Familienplanung kann eine Hysterektomie zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie aufgrund einer Trophoblastpersistenz diskutiert werden.

Auch die operative Resektion von einzelnen Residualläsionen bei chemoresistenter Erkrankung kann im Einzelfall durchgeführt werden (Soper 2003; Seckl et al. 2013). 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

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 (Sebire et al. 2002). 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.

2.2. Der atypische PSN

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 0,4cm, eine höhere Zellularität, ein kompaktes Wachstum, eine unscharfe äußere Begrenzung und ein hoher Ki-67 Labeling-Index (Shih et al. 1999, Tsai et al. 2008, Kurman & Shih 2014). 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 (Kaur et al. 2015). Die Autoren empfehlen daher im Falle eines aPSN ein klinisches und bildgebendes Staging sowie eine regelmässige Nachsorge.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E49

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.

3. Nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (NGTD)

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 (Akbulut et al. 2008; Nguyen et al. 2000; Massenkeil et al. 1996). 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 (Carta et al. 2014).

Hingegen berichten Horn et al. von einem serösen Endometriumkarzinom mit choriokarzinomatöser Komponente (Horn et al. 2006). Nach Hysterektomie und Adnexektomie entwickelte die Patientin Lungenmetastasen und verstarb trotz Chemotherapie zwei Monate postoperativ.

4. Aufarbeitung des Gewebes

4.1. Diagnostische Biopsie und Kürettage-Material

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 (Horn & Vogel 2004; Vogel & Horn 2004). Gegebenenfalls ist eine vollständige Aufarbeitung notwendig. Der histologische Befundbericht soll zur Art der GTD Stellung nehmen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Befundbericht soll zur Art der GTD Stellung nehmen.	

4.2. Hysterektomiepräparat

Die morphologische Aufarbeitung sollte so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können (Horn & Vogel 2004). Grundlage der Befunderstellung sind die WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung (Hui et al. 2013) und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung (Wittekind & Meier 2010) sowie zur R-Klassifikation die aktuelle Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Klassifikation, die obligater Bestandteil der pTNM-Klassifikation ist.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E51	
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.E52

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 Tumorgroße in cm³
6. Minimaler Abstand zum vaginalen Rand in cm, wenn relevant
7. R-Klassifikation (UICC)

5. Patientinnenaufklärung

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber der Patientinnen 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.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E53	
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.	

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

Konsensbasierte Empfehlung 5.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E55	
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.

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.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.	

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 ein. Alternativ kann auch eine sogenannte Regelheilbehandlung binnen 2 Jahren nach Primärtherapie über die gesetzlichen Renten- und Krankenversicherungen beantragt und genehmigt werden. Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussheilbehandlungen, Regelheilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten in Zusammenarbeit mit den jeweils behandelnden Ärzten und Sozialarbeitern eingehend zu informieren und zu beraten.

Konsensbasierte Empfehlung 5.E57	
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.	

V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission.....</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 2: Algorithmus zur immunhistochemischen Differenzierung trophoblastärer Läsionen</i>	<i>31</i>

VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor:</i>	10
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....</i>	10
<i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten.....</i>	10
<i>Tabelle 4: Weitere beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	11
<i>Tabelle 5: Verwendete Abkürzungen</i>	17
<i>Tabelle 6: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	22
<i>Tabelle 7: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte</i>	26
<i>Tabelle 8: Einteilung gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen (GTD) nach klinisch-pathobiologischen Kriterien*.....</i>	30
<i>Tabelle 9: Tumor Nodus Metastasen (TNM)/International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)-Klassifikation der Trophoblasterkrankungen.....</i>	32
<i>Tabelle 10: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Risiko-Score*.....</i>	33
<i>Tabelle 11: Klinikopathologische Charakteristika der Partialmole und der Blasenmole*.....</i>	37
<i>Tabelle 12: Indikationen für eine Chemotherapie bei Trophoblastpersistenz nach International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Kriterien*</i>	44
<i>Tabelle 13: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore</i>	47
<i>Tabelle 14: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (EMA-CO-Schema).....</i>	51
<i>Tabelle 15: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (EP-EMA-Schema)</i>	52
<i>Tabelle 16: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (EMA-EP-Schema)</i>	52
<i>Tabelle 17: Chemotherapieregime für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Risikoscore (BEP-Schema).....</i>	52
<i>Tabelle 18: Klinikopathologische Parameter zur Differenzialdiagnose verschiedener nicht-villöser gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen.....</i>	59

VII. Literaturverzeichnis

Akbulut M, Tosun H, Soysal ME, Oztekin O. Endometrioid carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):79-84.

Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008891.

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. *J Clin Oncol.* 2013 10;31(2):280-6.

Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, Bolund L, Sunde L. RP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(11):773-81.

Baergen RN, Rutgers JL. Trophoblastic lesions of the placental site. *Gen Diagn Pathol.* 1997;143(2-3):143-58.

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. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):511-20.

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(2):238-54.

Barber EL, Schink JC, Lurain JR. Hepatic metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: patient characteristics, prognostic factors, and outcomes. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):199-203.

Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1639-45.

Braga A, Uberti EM, Fajardo Mdo C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, Padilha SL, de Andrade JM, de Souza CB, Madi JM, Maestá I, Silveira E. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.

Buza N, Hui P. Immunohistochemistry and other ancillary techniques in the diagnosis of gestational trophoblastic diseases. *Semin Diagn Pathol.* 2014;31(3):223-32.

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. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(6):731-3.

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. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(10):1225-30.

Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):357-69.

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. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):216-22.

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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(2):156-63.

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. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):572-5.

Cole LA, Shahabi S, Butler SA, Mitchell H, Newlands ES, Behrman HR, Verrill HL. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem.* 2001;47(2):308-15.

Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):523-40.

Cole LA, Sutton JM, Higgins TN, Cembrowski GS. Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results. *Clin Chem.* 2004;50(5):874-82.

Cole LA, Laidler LL, Muller CY. USA hCG reference service, 10-year report. *Clin Biochem.* 2010;43(12):1013-22.

Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2216-22.

Cole LA. Proportion hyperglycosylated hCG: a new test for discriminating gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9):1709-14.

Creutzig U et al. AWMF 2010; Leitlinie Non-Hodgkin-Lymphome (abgelaufen); http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-013_S1_Non-Hodgkin-Lymphome_abgelaufen.pdf (access date 1.10.2015)

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. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):456-61.

Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* 1991;78(2):221-6.

Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, Morales MA. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacol Res.* 2015;97:122-30.

De Miguel JR, Quintana R, González-Rodilla I, Odriozola JM, Schneider J. Exaggerated placental site/placental site trophoblastic tumor: an underestimated risk factor for emergency peripartum hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(6):638-40.

Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD005196.

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. *J Reprod Med*. 2006;51(11):879-87.

Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68(7):533-42.

Dotto J, Hui P. Lack of genetic association between exaggerated placental site reaction and placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(4):562-7.

Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):214-21.

Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod*. 2015 Jul 22. [Epub ahead of print]

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. *Gynecol Oncol*. 2001;82(3):415-9.

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(9):1155-60.

Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med*. 2004;49(8):595-601.

Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;42(1):57-60.

Fox H, Laurini RN. Intraplacental choriocarcinoma: a report of two cases. *J Clin Pathol*. 1988;41(10):1085-8.

Fu J, Fang F, Xie L, Chen H, He F, Wu T, Hu L, Lawrie TA. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD007289.

Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Désilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC; Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(9):765-73.

Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2008;53(7):481-6.

Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(4):315-22.

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. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):279-84.

Harvey RA et al., *Journal of Reproductive Medicine* 2010; 55:285-95

Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Everard R G N J, Wells M, Coleman R, Hancock B. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):603-7.

Hoffner L, Surti U. The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. *Cancer Genet.* 2012;205(3):63-77.

Horn LC, Bilek K, Pretzsch G, Baier D. Choriocarcinoma in extrauterine tubal pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994;54(6):375-7.

Horn LC, Vogel M. Gestational trophoblastic disease. Non-villous forms of gestational trophoblastic disease. *Pathologe.* 2004;25(4):281-91.

Horn LC, Hänel 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(3):247-51.

Horn LC, Einkenkel J, Vogel M. Histopathology of gestational trophoblastic disease. An update. *Pathologe.* 2009;30(4):313-23.

Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med.* 2008;53(8):629-33.

<https://de.wikipedia.org/wiki/Plazenta>; access date: 10-08-2015

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. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(2):152-8.

Kumar S, Vimala N, Mittal S. Invasive Mole Presenting as Acute Haemoperitoneum. *JK Science.* 2004;6(3):159-60.

Lybol C, Thomas CM, Bulten J, van Dijck JA, Sweep FC, Massuger LF. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):334-8.

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. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):576-9.

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. *Eur J Cancer.* 2013;49(4):860-7.

Kohorn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2014;59(3-4):145-53.

Maestá I, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Ramírez LA, Horowitz NS. Relationship between race and clinical characteristics, extent of disease, and response to chemotherapy in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):50-4.

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(9 Suppl 3):S109-16.

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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):505-13.

Massenkeil G, Crombach G, Dominik S, De Bruyne F, Nitz U, Krüssel J, Bender HG. Metastatic choriocarcinoma in a postmenopausal woman. *Gynecol Oncol.* 1996;61(3):432-7.

Menczer J, Livoff A, Malinger G, Girtler O, Zakut H. Exaggerated placental site erroneously diagnosed as non-metastatic trophoblastic disease. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(2):115-6.

Mousavi AS, Karimi S, Modarres Gilani M, Akhavan S, Rezayof E. Does Postevacuation β -Human Chorionic Gonadotropin Level Predict the Persistent Gestational Trophoblastic Neoplasia? *ISRN Obstet Gynecol.* 2014;2014:494695.

Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W Jr, Schink JC, Lurain JR. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):288-92.

Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83 Suppl 1:175-7.

Nguyen CP, Levi AW, Montz FJ, Bristow RE. Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2000;79(3):499-503.

Nigam S, Dass R. Exaggerated placental site reaction mimicking choriocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(6):587-8.

Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):460-4.

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. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):423-9.

Piura B. Placental site trophoblastic tumor--a challenging rare entity. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(6):545-51.

Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia: review of pertinent literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(4):359-67.

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(9):1737-41.

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. *Hum Pathol.* 1998;29(3):280-8.

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. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):743-8.

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. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):341-5.

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. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):472-8.

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(9683):48-55.

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(9324):2165-6.

Sebire NJ, Seckl MJ. Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions. *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):236-46.

- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi39-50.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1393-403.
- Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol.* 1999;30(6):687-94.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(1):31-47.
- Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(9):1177-83.
- 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. *Brit J Cancer* 2012;107:1810-14.
- Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):943-57.
- Stenman UH et al., *Human Reproduction Update* 2006; 12:769-784
- Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, Maestá I, Braga A, Berkowitz RS. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):46-9.
- 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. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):258-63.
- Thaker HM, Berlin A, Tycko B, Goldstein DP, Berkowitz RS, Castrillon DH, Genest DR. Immunohistochemistry for the imprinted gene product IPL/PHLDA2 for facilitating the differential diagnosis of complete hydatidiform mole. *J Reprod Med.* 2004;49(8):630-6.
- Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG.* 2003;110(6):555-9.
- 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. *Gynecol Oncol.* 2000;78(3):309-12.

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(5):601-4.

Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental drug transporters. *Curr Drug Metab*. 2004;5(1):125-31.

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. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):188-94.

Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127(2):167-70.

Vogel M, Horn LC. Gestational trophoblastic disease, Villous gestational trophoblastic disease]. *Pathologe*. 2004;25(4):269-79.

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. *Clin Chim Acta*. 2010;411(1-2):81-5.

Wittekind C. 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors. *Pathologe*. 2010;31(5):331-2.

Wittekind C. TNM 2010. What's new?. *Pathologe*. 2010;31 Suppl 2:153-60.

Wittekind C. Lymph nodes, tumour deposits, and TNM: are we getting better? 7th edition of UICC 2010 TNM classification of malignant tumors. *Strahlenther Onkol*. 2012 Feb;188(2):191-2.

Wong JM, Liu D, Lurain JR. Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):204-8.

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.

Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):479-82.

Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7):1334-8.