

E7 Gestationelle und nicht gestationelle Trophoblasterkrankungen

Prinzipiell werden bei den Trophoblasterkrankungen gestationsbedingte (gestational trophoblastic disease; GTD) und nicht gestationsbedingte (NGTD) unterschieden.

E7.1 Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Schwangerschaftsassozierte Trophoblasterkrankungen mit trophoblastärer Differenzierung sind insgesamt selten, jedoch häufiger als die nicht gestationellen Formen. Für die entwickelten Industriestaaten Nordamerikas und Europas wird für das gestationelle Chorionkarzinom (CCA) eine Frequenz von 1 : 20 000 bis 1 : 40 000 Schwangerschaften angenommen [6]. Die Inzidenz ist bei Frauen nach dem 40. Lebensjahr erhöht. In Asien ist die Zahl gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen mit 2 : 1000 Geburten deutlich höher [16].

Die gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen (GTD) umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch eine Fehldifferenzierung und/oder Proliferation des Trophoblastepithels gekennzeichnet sind. Das klinische Spektrum reicht von benigne bis hochmaligne. In Abhängigkeit von ihrer Morphologie und ihres klinischen Erscheinungsbildes werden in Anlehnung an die WHO-Klassifikation [10] folgende Läsionen unterschieden:

- **Villöse Trophoblasterkrankungen**
 - Partialmole
 - Blasenmole (komplette Mole)
 - Invasive Mole (destruierende Mole)

- **Nicht villöse Trophoblasterkrankungen**

- Chorionkarzinom
- Plazentabett-Tumor (placental site trophoblastic tumor; PSTT)
- Epitheloider Trophoblast-Tumor (epitheloid trophoblastic tumor; ETT)
- Plazentabett-Knötchen (placental site nodule; PSN)
- Hyperplastische Implantationsstelle des Plazentabettes (exaggerated placental site)

Der Überbegriff der „gestationsbedingten Trophoblasterkrankung“ beinhaltet die Blasenmole und die gestationsbedingten trophoblastären Neoplasien (GTN). Die Partialmole (siehe unten) wird von der FIGO nicht explizit bei den Trophoblasterkrankungen erwähnt. Aufgrund ihres androgenetischen Ursprunges und der Möglichkeit der Entstehung einer persistierenden Trophoblasterkrankung sollte sie jedoch den GTD zugeordnet werden.

Als Patientinnen mit GTN werden von der FIGO all diejenigen definiert, die aufgrund persistierender HCG-Werte nach Molenausräumung und/oder dem Nachweis von Metastasen eine Chemotherapie oder eine chirurgische Intervention benötigen [17].

Staging

Das Staging gestationeller Trophoblasterkrankungen geht auf eine Einteilung der WHO aus dem Jahre 1982 zurück; der WHO-Prognose-Score auf ein initiales System von K. D. Bagshawe. Beide Systeme sind jedoch jetzt durch das neue FIGO-Staging- und Risiko-System ersetzt worden (LOE I) (Tabelle 1) [17].

Im Falle der Hysterektomie erfolgt die TNM/pTNM-Klassifikation (Tabelle 2). Diese gilt, entsprechend den Festlegungen der UICC,

Tabelle 1. FIGO-Risiko-Score.

FIGO-Score	Punktwert			
	0	1	2	4
Alter (in Jahren)	≤ 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 einschließlich der intrauterinen Lokalisation (in cm)	3–4 cm	5 cm	–	–
Metastasen-Lokalisation	–	Milz, Nieren	Gastrointestinaltrakt	Hirn, Leber
Zahl der Metastasen	0	1–4	4–8	> 8
Vorangegangene Chemotherapie	–	–	Monotherapie	≥ 2 Medikamente

Ermittlung des Score-Wertes durch Addition der einzelnen Punktwerte.

Einstufung: 0–6 Punkte: Low-risk-Gruppe, ≥ 7 Punkte: High-risk-Gruppe

Tabelle 2. TNM-Klassifikation gestationeller Trophoblasterkrankungen [37].

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

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“. Im Gegensatz zu anderen Tumoren ist eine N-Kategorie bei den GTD nicht vorgesehen.

Da die Symptomatologie, die Therapie und die Empfehlungen zur Nachsorge bei den einzelnen Entitäten sehr unterschiedlich sind, werden diese Punkte unter den jeweiligen Diagnosen einzeln aufgeführt.

Villöse Trophoblasterkrankungen

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 [34].

Partialmole

Zytogenetisch handelt es sich in über 90% der Fälle um eine Triploidie mit einem in absteigender Häufigkeit auftretenden Karyotyp von 69,XXX 69,XXY und selten 69,XYY. Zwei Drittel des Genoms stammen vom Vater und nur ein Drittel von der Mutter (sogenannter androgenetischer Ursprung) [33].

Der synonym benutzte Begriff der „partiellen Mole“ sollte nicht mehr verwendet werden, um Verwechslungen mit der Blasenmole zu vermeiden, zu der sowohl zytogenetisch als auch prognostisch erhebliche Unterschiede bestehen [9,33].

Diagnostik

Sonographisch finden sich zumeist eine vergrößerte Plazenta, die mit blasigen Strukturen durchsetzt sein kann (LOE II–III). Die beta-HCG-Werte sind nur teilweise erhöht und erreichen nicht die Werte wie bei der Blasenmole (LOE II–III). Ein Embryo bzw. Fötus ist regelmäßig entwickelt und weist unterschiedlich schwerwiegende Fehlbildungen auf.

Pathomorphologie

Makroskopisch findet sich eine meist vergrößerte Plazenta, welche herdförmig von wechselnd vielen Zottenblasen durchsetzt sein kann. Die histologischen Merkmale sind das Nebeneinander sehr großkalibriger und schmaler Zottendurchmesser mit fibrosiertem, hypovaskularisiertem, gelegentlich auch hydropisch degeneriertem Zottenstroma, die fokale Ausbildung von sogenannten Zottenblasen wechselnder Größe, zahlreiche intravillöse Epithelinvaginate oder endovillöse Trophoblasteinschlüsse sowie eine fokale Trophoblasthyperplasie, vor allem des Synzytiotrophoblasten mit Ausbildung einer Zähnelung der Zottenoberfläche.

Therapie und Nachsorge

Nach Kürettage wird aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (0,5–

2 %; LOE II) eine sequenzielle beta-HCG-Kontrolle alle zwei bis drei Wochen für drei bis sechs Monate empfohlen (LOE II–III) [29]. Bei persistierenden HCG-Werten kann eine Re-Kürettage unter sonographischer Kontrolle hilfreich sein (LOE III) [26].

Blasenmole (synonym: komplette Mole)

Zytogenetisch lässt sich in der Mehrzahl der Fälle ein 46,XX Chromosomensatz nachweisen [34]. Eine „leere“ Eizelle (mit nicht effektivem Genom) wird durch ein haploides Spermium befruchtet (androgenetischer Ursprung). Die Folge ist eine Verdoppelung des väterlichen Genoms in der befruchteten Eizelle. Selten findet sich ein 46,XY-Karyotyp, der Folge einer Befruchtung der leeren Eizelle durch zwei haploide Spermien (X und Y) oder durch ein diploides Spermium infolge des Ausfalles der ersten Reifeteilung ist.

Diagnostik

Bei der Blasenmole findet sich eine stark vergrößerte Plazenta mit Vermehrung der Zottenmasse im Abradat, die diffus von traubenförmig angeordneten Zottenblasen durchsetzt sind. Das sonographische Bild weist, neben einem vergrößerten Uterus („large for date“), zystische Strukturen ohne eine Fötalanlage auf. Die HCG-Werte im Serum bzw. Urin der Frau sind generell erhöht. Das HCG kann eine Hyperemesis, eine Hyperthyreose oder Symptome einer Präeklampsie hervorrufen. In rund einem Drittel der Fälle treten Thekaluteinzysten im Ovar auf. Eine lobuläre Hyperplasie des Drüsenkörpers der Mamma mit entsprechender Symptomatik ist selten.

Pathomorphologie

Die übersandte Abradatmenge ist in der Regel erheblich. Neben koaguliertem Blut finden sich blasig vergrößerte Chorionzotten mit einem „apfelsinenscheibenartigen“ Aspekt [34]. Histologisch kennzeichnend sind hydropisch

vergrößerte, blasig aufgetriebene Chorionzotten mit teilweise erhaltenem schmalen Bindegewebs-Saum subtrophoblastär mit einem meist avaskulären, zellarmen Stroma sowie eine nicht polare, sehr variable, meist stark ausgeprägte Trophoblasthyperplasie des Zytotrophoblasten mit starker Polymorphie unter Ausbildung intraepithelialer Mikrozysten.

Therapie und Nachsorge

Therapeutisch besteht das Ziel in der vollständigen Ausräumung des Cavum uteri durch eine Saugkurettag (LOE I). Ob ein Prostaglandin-Priming die Prognose verschlechtert, ist derzeit in der Diskussion (LOE IV). Die Abrasio sollte immer unter sonographischer Kontrolle durchgeführt werden. Aufgrund des hormonell bedingt aufgelockerten Uterus besteht immer eine erhöhte Perforations- und Blutungsgefahr. Im Falle stärkerer (Nach-)Blutungen können Uterotonika (Methylergobrevin, Oxytocin) eingesetzt werden (LOE II–III). Die Hysterektomie als primäre Therapieform stellt im fertilen Alter die Ultima ratio dar und ist nur bei lebensbedrohlichen Blutungen indiziert.

Nach erfolgter Abrasio sollte bei den Patientinnen alle zwei bis drei Wochen eine HCG-Kontrolle erfolgen. Beim Erreichen negativer HCG-Werte erfolgen die Kontrollen einmal monatlich für ein Jahr.

Im Fall gering erhöhter (persistierender) HCG-Werte bis 1500 IU/l kann eine Re-Kurettag noch *in utero* verbliebenes Trophoblastgewebe entfernen und so bei einem Teil der Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichtet werden (LOE III) [26].

Eine prophylaktische Chemotherapie von Patientinnen, die nach Molenausräumung abfallende bzw. negative HCG-Werte aufweisen, ist nicht indiziert (LOE I) [13].

Für die Diagnose einer gestationsbedingten trophoblastären Neoplasie nach der FIGO-

Definition gelten nach Ausräumung einer Blasenmole folgende Kriterien [17]:

- Vier oder mehr HCG-Werte mit einer Plateaubildung über mindestens drei Wochen (Tag 1, 7, 14, 21)
- Anstieg der HCG-Werte von 10 % oder mehr bei drei oder mehr Kontrollen über mindestens zwei Wochen (Tag 1, 7, 14)
- Histologischer Nachweis eines Chorionkarzinoms
- Persistierende HCG-Werte über sechs Monate nach Molenausräumung

Sind diese diagnostischen Kriterien einer GTN erfüllt, sollte immer eine Metastasierung mit nachstehenden Methoden ausgeschlossen werden [17]:

- Nachweis von metastasenverdächtigen Strukturen in der Lunge mittels geeigneter bildgebender Verfahren.
- Für den Nachweis intraabdominaler Metastasen sollte der CT der Vorrang gegeben werden. Prinzipiell ist jedoch auch die Sonographie für den Nachweis einer Lebermetastasierung ausreichend.
- Für die Diagnostik von Hirnmetastasen sollte die MRT gegenüber der CT favorisiert werden, insbesondere zum Nachweis von Metastasen ≤ 1 cm.

Bei einer Persistenz (Plateaubildung) bzw. einem Ansteigen der HCG-Werte ist eine Chemotherapie notwendig. Mittel der Wahl für Low-risk-Fälle (FIGO-Score < 7) ist dabei das Methotrexat (LOE II) (Abbildung 1). Bei der Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der HCG-Werte) sollte, wenn die HCG-Werte unter 100 IU/l sind, eine Actinomycin-D-Therapie erfolgen (LOE II–III). Liegen die HCG-Werte über 100 IU/l, ist eine EMA-CO-Therapie indiziert (LOE II) [22]. Beim Versagen von EMA-CO sollten platinhaltige Schemata (EP-EMA bzw. BEP; siehe Chorionkarzinom) Anwendung finden (LOE II–III).

Beim Auftreten einer Chemotherapieresistenz sollte im Rahmen der technischen Verfügbar-

keit zur Tumorsuche die PET bzw. die PET-CT Anwendung finden [5].
Bei High-risk-Fällen, dem Übergang in ein Chorionkarzinom und/oder beim Nachweis einer Metastasierung erfolgt die Chemotherapie entsprechend des FIGO-Risiko-Scores (siehe Tabelle 1) (LOE I-II). Während der Chemo-

therapie ist vor jedem Zyklus die HCG-Kontrolle indiziert. Die Therapie muss in jedem Fall bis zum negativen Ausfall der HCG-Bestimmung fortgeführt werden. Eine inkomplette Chemotherapie beinhaltet das Risiko der Entstehung einer Therapieresistenz (LOE I-II) [29]. Nach Erreichen negativer HCG-Werte

Indikationen für eine Chemotherapie

- Histologisch nachgewiesenes Chorionkarzinom
- Metastasierung (Nachweis von Metastasen in Gehirn, Leber, Gastrointestinaltrakt, Lunge mittels bildgebender Verfahren, siehe Text)
- Konstanter oder steigender HCG-Wert (Definition: vier oder mehr konstante Werte in mindestens drei Wochen bzw. drei Werte mit Steigerung $\geq 10\%$ über mindestens zwei Wochen)
- HCG-Nachweis in Körperflüssigkeiten vier bis sechs Monate nach Kürettage
- Serum-HCG $> 20\ 000$ IU/l später als vier Wochen nach der Kürettage



Risikoklassifizierung nach FIGO-Score 2000

(siehe Text)

Low-risk (Score ≤ 6)

High-risk (Score ≥ 7)



Chemotherapieregime

(siehe Tabelle III)

First line

MTX

EMA-CO



Second line

A^a
EMA-CO^a

EP-EMA
BEP

^aAbhängig vom HCG-Wert im Serum: > 100 IU/l \rightarrow EMA-CO [22]

Abbildung 1. Indikationen für eine Chemotherapie.

Tabelle 3. Chemotherapieregime bei gestationsbedingten trophoblastären Neoplasien (GTN).			
MTX-Monotherapie			
Tag 1, 3, 5, 7	Methotrexat	50 mg	i.m.
Tag 2, 4, 6, 8	Folinsäure ^a	7,5 (15) mg	p.o. (Beginn 30 Stunden nach MTX)
Wiederholung nach 6 Tagen Pause			
Actinomycin-D-Monotherapie			
Tag 1–5	Actinomycin D		10 µg/kg pro Tag i.v.
Wiederholung nach mindestens 7 Tagen Pause			
EMA-CO			
Tag 1	Etoposid	100 mg/m ²	i.v. (über 30 Minuten)
	Methotrexat	300 mg/m ²	i.v. (über 12 Stunden)
	Actinomycin D	0,5 mg	i.v. (Bolus)
Tag 2	Etoposid	100 mg/m ²	i.v. (über 30 Minuten)
	Actinomycin D	0,5 mg	i.v. (Bolus)
	Folinsäure ^a	2 × 15 mg	p.o. (Beginn 24 Stunden nach MTX)
Tag 3	Folinsäure ^a	2 × 15 mg	p.o.
Tag 8	Vincristin	1,4 mg/m ² (maximal 2 mg)	i.v. (Bolus)
	Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i.v. (über 30 Minuten)
Wiederholung nach 6 Tagen Pause			
Zusätzlich bei Hirnmetastasen:			
Tag 1	Methotrexat (Dosiserhöhung)	1 g/m ²	i.v. (über 24 Stunden)
Tag 2–4	Folinsäure ^a (Dosiserhöhung)	3 × 30 mg	i.v. (Beginn 32 Stunden nach MTX)
Tag 8	Methotrexat	12,5 mg	intrathekal
BEP			
Tag 1, 8	Bleomycin	30 mg	i.v. Bolus
Tag 1–5	Etoposid	100 mg/m ²	i.v. (über 30 Minuten)
Tag 1–5	Cisplatin	20 mg/m ²	i.v. (über 1 Stunde – Hydratation!!)
Wiederholung Tag 22			
EP/EMA			
Tag 1	Etoposid	150 mg/m ²	i.v. (über 30 min)
	Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. (3 × 25 mg über jew. 4 h)
Tag 8	Etoposid	100 mg/m ²	i.v. (über 30 min)
	Methotrexat	300 mg/m ²	i.v. (über 12 h)
	Actinomycin D	0,5 mg	i.v. (Bolus)
Tag 9–10	Folinsäure ^a	4 × 15 mg	p.o. (12-stündlich) (Beginn 24 Stunden nach MTX)
Wiederholung nach 4 Tagen Pause			

^a Calciumfolinat (z. B. Leucovorin®)

schließen sich zwei bis drei zusätzliche Zyklen zur Konsolidierung an (LOE II) [12].

Prinzipiell sollte bei der Blasenmole und allen GTN eine orale Kontrazeption für ein Minimum von einem Jahr erfolgen, da sonst die Abortrate mit 28% deutlich erhöht ist (LOE III) [18]. Ein IUD ist aufgrund einer erhöhten Perforationsgefahr kontraindiziert. Das Wiederholungsrisiko einer GTD ist mit 0,7 % in Europa gering, in Asien mit 4,3 % etwas höher [16, 19]. In wenigen Einzelfällen kann es wiederholt zu Blasenmolen bei einer Patientin oder einer Häufung innerhalb einer Familie kommen [8]. Eine neue Studie berichtet auch nach Anwendung des EMA-CO- bzw. BEP-Schemas bei mehr als drei Viertel der behandelten Frauen über stabile menstruelle Zyklen und über Schwangerschaften nach Abschluss der Chemotherapie (LOE IV) [23].

Invasive Mole

Die invasive Mole ist durch den Nachweis von Molenzotten im Myometrium, seltener nach vaskulärer Verschleppung in extrauteriner Lokalisation, wie Vagina und Lungen, definiert.

Diagnostik

Klinisch manifestiert sich die invasive Mole in der Regel durch persistierende und/oder ansteigende beta-HCG-Werte. Sie lässt sich vaginalsonographisch durch den Nachweis von Einblutungen bzw. echodichte Bezirke im Myometrium vermuten. Zusätzlich können ovarielle Thekaluteinzysten auftreten. Eine bereits bestehende Metastasierung in die Lunge, die Leber bzw. im weiblichen Genitale muss klinisch und röntgenologisch ausgeschlossen werden.

Pathomorphologie

Histomorphologisch lässt sich eine invasive Mole im Allgemeinen nur am Hysterektomiepräparat diagnostizieren. Die Beantwortung der klinischen Fragestellung bezüglich des Vorliegens einer invasiven Mole am Abradat ge-

lingt nur in Ausnahmefällen, wenn invasive Molenzotten in größeren myometranen Fragmenten zu sehen sind.

Therapie und Nachsorge

Bei abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie ohne Adnexe Therapie der Wahl, sonst gegebenenfalls eine Chemotherapie (LOE III). Die HCG-Kontrolle bzw. der Einsatz einer Chemotherapie erfolgt entsprechend des Vorgehens bei der Blasenmole (siehe oben). Bei nicht abgeschlossener Familienplanung stellt die Chemotherapie das Vorgehen der Wahl dar.

Nicht villöse Trophoblasterkrankungen

Zu den nicht villösen Trophoblasterkrankungen in Assoziation mit einer Gravidität gehören der Plazentabettknoten, die hyperplastische Implantationsstelle, das Chorionkarzinom, der Plazentabett-Tumor (placental site trophoblastic tumor) und der epitheloide Trophoblasttumor [10, 13].

Placental site nodule (PSN)

Das Plazentabettknötchen als noduläre Form bzw. der „placental site plaque“ bei Plaque-artiger Morphologie sind tumorähnliche Läsionen des intermediären Trophoblasten und stellen im Allgemeinen einen Zufallsbefund im Abradat oder Hysterektomiepräparat bei Frauen im reproduktiven Alter dar.

Diagnostik

In knapp der Hälfte der Fälle ist der PSN assoziiert mit dysfunktionellen Blutungen [1]. PSNs können mit Aborten, Abruptionen, Term-Schwangerschaften oder Extrauteringraviditäten assoziiert sein, wobei der Abstand zum vorangegangenen Schwangerschaftsereignis sehr variabel ist und mehr als sieben Jahre betragen kann. Der PSN ist Folge retinierten Trophoblastepithels im Bereich der Implantationsstelle.

Pathomorphologie

Histologisch handelt es sich um eine Läsion mit polymorphen Zellen des intermediären Trophoblasten, die keine Mitosen aufweisen und eingelagert sind in ein dichtes hyalinisiertes Material. Rund zwei Drittel der Läsionen befinden sich im unteren Uterinsegment [1].

Therapie und Nachsorge

Beim PSN ist die Abrasio die Therapie der Wahl (LOE III), bei der in der Regel die Läsion vollständig entfernt wird. PSNs sind generell benigne [13], eine klinische Nachkontrolle mit beta-HCG-Bestimmung ist nicht indiziert.

Exaggerated Placental Site (EPS)

Die hyperplastische Implantationsstelle wurde in der älteren Literatur als synzytiale Endometritis bezeichnet und stellt eine Hyperproliferation des intermediären Trophoblasten im Bereich der plazentaren Implantationsstelle dar.

Diagnostik

Die hyperplastische Implantationsstelle ist in der Regel ein Zufallsbefund und findet sich bei Aborten, Abruptiones oder Extrauteringraviditäten; eine makroskopisch sichtbare Tumorbildung fehlt.

Die Kombination einer EPS mit der Blasenmole ist häufig. Das erhöhte Risiko für eine persistierende Trophoblastenkrankung geht hierbei in erster Linie auf die Trophoblastproliferation der Mole zurück [31].

Pathomorphologie

Histologisch ist die EPS gekennzeichnet durch eine überschießende Proliferation des Trophoblasten. Diese weist zahlreiche mehrkernige Riesenzellen vom Typ des intermediären Trophoblasten auf [10]. Immunhistochemisch zeigt sich ein dem PSN und PSTT identisches Reaktionsmuster, der Ki-67-Labeling-Index liegt um 1%.

Therapie und Nachsorge

Eine spezielle Nachkontrolle ist, bis auf diejenigen Fälle, die mit einer Blasenmole assoziiert sind, bei der EPS nicht notwendig (LOE III–IV). Persistierend erhöhte Werte müssen abgeklärt werden und sind in den meisten Fällen verursacht durch residuelle Trophoblastzellen, die durch eine Re-Abrasio im Allgemeinen entfernt werden können (LOE IV).

Chorionkarzinom

Das Chorionkarzinom (CCA), früher als Chorionepitheliom bezeichnet, repräsentiert eine der aggressivsten Neoplasien des Menschen, die unbehandelt in mehr als 90 % der Fälle innerhalb eines Jahres zum Tode der Patientin führt. Es ist charakterisiert durch eine Proliferation des Zyto- und Synzytiotrophoblasten mit ausgeprägter Angioinvasion.

Diagnostik

Führendes klinisches Symptom sind dysfunktionelle vaginale Blutungen. Am Abrasiomaterial wird dann die Diagnose eines Chorionkarzinoms gestellt. Die beta-HCG-Werte sind in der Regel stark erhöht (über 100 000 U/l). Bedingt durch die HCG-Produktion durch den Synzytiotrophoblasten des Chorionkarzinoms kann es zu unspezifischen Symptomen, wie bei der Blasenmole erwähnt, kommen. In mehr als der Hälfte der Fälle geht dem CCA eine Blasenmole voraus. Bei einem Teil der CCA-Patientinnen findet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Metastasierung. In 2,5 % der Fälle, insbesondere nach vorangegangener unauffälliger Schwangerschaft oder einem Abort, wird die Diagnose klinisch nicht gestellt und erst die Entfernung der Metastase führt zur Diagnose.

Pathomorphologie

In der Regel findet sich eine Tumorbildung mit ausgedehnten Hämorrhagien und Nekrosen. Histologisch kennzeichnend ist ein biphasisches Wachstum mit einem Nebeneinander

von Zyto- und Synzytiotrophoblast. Letzterer reagiert immunhistochemisch stark positiv mit Antikörpern gegen beta-HCG und ist für die HCG-Produktion verantwortlich. Es findet sich eine ausgedehnte Angioinvasion. Die Gefäße weisen, im Gegensatz zu denen im PSTT, keine fibrinoide Wanddegeneration auf. Korrespondierend zum Mitosereichtum des CCA findet sich ein Proliferationsindex von 60–80 %. Der Nachweis von Chorionzotten schließt die Diagnose eines Chorionkarzinoms keinesfalls aus. So finden sie sich beim intraplazentaren CCA bzw. beim CCA, das in einer Blasenmole entsteht, ein Nebeneinander von Plazentazotten und Trophoblastproliferationen eines CCA.

Therapie und Nachsorge

Wird unter dem klinischen Verdacht eines CCA eine Abrasio durchgeführt, sollte dies unter sonographischer Kontrolle geschehen. Auch hier besteht eine starke Blutungsneigung und eine erhöhte Perforationsgefahr. Von einer primären Hysterektomie ist abzuraten, da aufgrund der intraoperativen Manipulation am Uterus Tumorzellen während der Operation über den Blutweg disseminiert werden, was zu einer extrem schnell entstehenden pulmonalen Metastasierung führt [13], die nicht oder nur schwer chemotherapeutisch beherrscht werden kann. Die Indikation zur Hysterektomie ohne/mit Adnexe wird in der Regel bei schweren, lebensbedrohlichen Hämorrhagien zu stellen sein (LOE III).

Die Wahl des Chemotherapieschemas richtet sich nach dem FIGO-Staging- und -Risiko-System (siehe oben und Tabelle 1), von dem schnellstmöglichen Beginn die Prognose entscheidend beeinflusst wird (LOE I).

In der Low-risk-Situation (FIGO-Score < 7) ist auch hier die Methotrexat-Monotherapie die Therapie der Wahl. Im Falle einer Resistenzentwicklung wird Actinomycin D als Second-line-Therapie gegeben, wenn die HCG-Werte unter 100 IU/l sind. Liegen die HCG-Werte bei Methotrexat-Resistenz über 100 IU/l, ist das

EMA-CO-Schema die Therapie der Wahl in der Second-line-Situation (LOE II–III) [22].

Platinhaltige Schemata, wie EMA-EP oder BEP, sollten Anwendung finden, wenn Actinomycin D als Second-line-Therapie versagt hat oder sich in High-risk-Fällen das EMA-CO-Schema in der First-line-Therapie als unwirksam erwiesen hat (LOE IV) [23].

Bei Anwendung des BEP-Schemas muss beachtet werden, dass Bleomycin eine pulmonale Toxizität aufweist [11], sodass eine kumulative Höchstdosis von 300 mg nicht überschritten werden sollte. Ist diese Höchstdosis erreicht, erfolgt eine Fortsetzung des Schemas ohne Bleomycin.

Beim Auftreten einer Chemotherapie-resistenz kann im Rahmen der technischen Verfügbarkeit die PET bzw. die PET-CT zur Metastasensuche eingesetzt werden [5]. Bei persistierendem Tumor im Uterus oder singulären (pulmonalen) Metastasen sollte zur Tumorreduktion die Möglichkeit eines chirurgischen Vorgehens in jedem Falle geprüft werden (LOE III–IV) [5, 29].

Eine Beendigung der Chemotherapie erfolgt erst bei negativem HCG-Nachweis. In Analogie zur Chemotherapie bei der Blasenmole (siehe dort) sollten auch bei der Therapie des Chorionkarzinoms drei konsolidierende Chemotherapiezyklen erfolgen (LOE I).

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte eine HCG-Kontrolle alle zwei bis drei Wochen erfolgen. Bleiben die HCG-Werte negativ, erfolgt die Kontrolle im ersten Jahr monatlich, ab dem zweiten Jahr alle vier Monate.

Hinzu kommt im ersten Jahr nach der Chemotherapie noch die Suche nach pulmonalen Metastasen (Thorax-Röntgenkontrolle, CT, MRT, gegebenenfalls PET). Bei der Interpretation der Befunde der Bildgebung ist zu bedenken, dass, bedingt durch eine ausgeprägte resorptive Entzündung aufgrund der die pulmonalen Metastasen begleitenden Nekrosen und Hämorrhagien, röntgenologisch die Veränderungen noch mehrere Monate persistieren können. Diese sind, bei negativen HCG-Werten, nicht

als persistierende Metastasen fehlzuinterpretieren. Bezüglich einer Kontrazeption bzw. Fertilität nach Abschluss der Therapie siehe Abschnitt Blasenmole.

Plazentabett-Tumor

Der Plazentabett-Tumor wird in der Regel als „placental site trophoblastic tumor“ (PSTT) bezeichnet. Diese Läsion ist gekennzeichnet durch eine Proliferation des intermediären Trophoblasten unter Ausbildung eines Tumors.

Diagnostik

Der PSTT ist eine Erkrankung des Reproduktionsalters mit einem mittleren Alter von 30 Jahren, zeigt jedoch eine große Streubreite (19–62 Jahre). Die führenden Symptome sind azyklische Blutungen oder eine Amenorrhö. Rund ein Viertel der Patientinnen weist einen vergrößerten Uterus auf und 75–80% erhöhte beta-HCG-Werte im Serum [2], die jedoch mit 1000–2000 IU/ml deutlich niedriger als beim CCA sind. Sonographisch findet sich in der Regel eine Tumorbildung *in utero*; Hinweise auf intratumorale Blutungen finden sich, im Gegensatz zum CCA, nicht.

Die meisten Fälle treten nach Aborten oder unauffälligen Schwangerschaften auf. 5–8 % der Patientinnen haben eine Blasenmole in der Anamnese, was in deutlichem Gegensatz zum CCA steht, dem in mehr als 50 % eine Blasenmole vorausgeht (siehe oben). Das Intervall zur vorangegangenen Gravidität wird mit einem Mittel von rund drei Jahren angegeben, kann aber bis zu 18 Jahren betragen [1].

Pathomorphologie

Histologisch stellt der PSTT eine Proliferation des intermediären Trophoblasten mit dem Nachweis einzelner Riesenzellen dar. Die Trophoblastzellen weisen ein disseziierendes, nicht-destruktives Wachstum in das Myometrium auf, wobei die einzelnen Muskelfasern durch die Tumorzellen auseinandergedrängt werden. Die beim CCA nachweisbaren Hä-

morrhagien und Nekrosen finden sich in der Regel nicht. Daneben findet sich charakteristischerweise ein Ersatz der intratumoralen und uterinen Gefäßwände durch Fibrin und Trophoblastzellen, das Bild der Plazentationsstelle der physiologischen Schwangerschaft imitierend.

Immunhistochemisch zeigen die Majorität der Zellen eine Positivität gegenüber HPL und CD 146 (Mel-CAM). Nur wenige der Riesenzellen sind positiv gegenüber beta-HCG. Die Proliferationsrate beträgt zirka 15 %.

Therapie und Nachsorge

In der Majorität handelt es sich bei den PSTT um benigne Tumoren, 10–15 % sind klinisch maligne mit einer Mortalitätsrate von bis zu 20 % [31].

Die Einschätzung des Malignitätsgrades ist klinisch und histomorphologisch in Abwesenheit einer bereits bestehenden Metastasierung in der Regel nicht möglich [1, 3].

Nach der Diagnosestellung eines PSTT im Abradat ist das wichtigste therapeutische Ziel, den Tumor mittels einfacher Hysterektomie ohne/mit Adnexe vollständig zu entfernen, solange er noch auf den Uterus bzw. das Genitale begrenzt ist (Stadium I/II der Erkrankung; LOE IV). Da die histologische Differenzialdiagnose zwischen einem PSTT und der hyperplastischen Implantationsstelle am Abradat schwierig sein kann, kann bei jungen Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung vor der Entscheidung zur Hysterektomie die Einholung einer Zweitmeinung zum morphologischen Befund sinnvoll sein.

Im Gegensatz zum CCA spricht der PSTT nur schlecht auf eine Chemotherapie an (LOE III–IV) [14]. Eine Radiotherapie ist nicht erfolgversprechend. Nach bisherigen Erfahrungen hat sich das EMA-CO-, bei Therapieresistenz das EP/EMA-Schema als erfolgversprechend erwiesen (LOE II–III) [2, 25]. Inwieweit das BEP-Schema beim PSTT erfolgversprechend ist, kann derzeit nicht beurteilt werden (LOE V). Dennoch ist die Wirkung dieses

Schemas bei der Therapie maligner gonadaler Keimzelltumoren der Frau und des Mannes eindeutig nachgewiesen [36], sodass beim Versagen von EMA-CO bzw. EP/EMA auf BEP als Ultima ratio zugegriffen werden kann (LOE IV–V).

Im Follow-up sollte, wie bei der Blasenmole und dem Chorionkarzinom, das HCG kontrolliert werden. Bezüglich des Wertes des humanen Plazentalaktogens (hPL) als Tumormarker, das von den Zellen des intermediären Trophoblasten produziert wird, liegen sehr widersprüchliche Erfahrungen vor [1].

Erwähnenswert ist, dass bei Patientinnen mit einem PSTT nach der Hysterektomie ein reversibles nephrotisches Syndrom auftreten kann, sodass eine entsprechende klinische Überwachung erfolgen sollte.

Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)

Der ETT ist eine erst in jüngster Zeit beschriebene, vom intermediären Trophoblasten ausgehende Entität [30], von der bis dato rund 50 Fälle publiziert sind.

Diagnostik

Die Patientinnen mit einem ETT befinden sich im Allgemeinen im Reproduktionsalter, wobei es sich bei der vorangegangenen Schwangerschaft in 67% der Fälle um unauffällige Geburten, in 16% um Spontanaborte und in 16% um Blasenmolen handelt, mit einem Intervall zum Tumor von ein bis 18 Jahren (Median 6,2 Jahre) [30].

Das führende Symptom ist auch hier die dysfunktionelle Blutung, gefolgt vom Tumornachweis *in utero* mit einer Vergrößerung des Uterus. Das Serum-beta-HCG ist nahezu immer (gering) erhöht (unter 2500 IU/ml).

Pathomorphologie

Makroskopisch handelt es sich meist um solidzystische Tumoren mit gelegentlichen Kalzifizierungen und Einblutungen.

Histologisch ist der ETT randlich scharf begrenzt und besteht aus einer relativ uniformen Population intermediärer Trophoblastzellen mit breitem eosinophilen Zytoplasma, eingebettet in eosinophile landkartenartige Nekrosen. Blutgefäße mit einem regelrechten Wandaufbau liegen innerhalb von Tumorzellnestern. Die für den intermediären und Synzytiotrophoblasten typischen Immunmarker beta-HCG, HPL und CD 146 (Mel-CAM) werden nur fokal exprimiert; die Proliferationsrate ist gering. Inhibin-alpha ist positiv.

Therapie und Nachsorge

Die Dignität des ETT ist unklar, basierend auf den bisher 40 beschriebenen Fällen zeigte ein Viertel einen malignen Verlauf, 10 % der Patientinnen sind verstorben [31].

Obwohl sich immunhistochemisch nur gelegentlich beta-HCG-positive Zellen im Tumor finden, kann das Serum-HCG als Tumormarker genutzt werden. Die HCG-Bestimmung sollte wie bei der Blasenmole erfolgen. Ob sich Inhibin-alpha als Tumormarker im Follow-up nutzen lässt, ist derzeit unklar.

Ähnlich wie der PSTT zeigt auch der ETT ein schlechtes Ansprechen auf eine Chemotherapie. Therapie der Wahl ist die Hysterektomie, beim Auftreten von Metastasen die Polychemotherapie in Analogie zum PSTT (LOE IV) [25].

E7.2 Gynäkologische Tumoren mit trophoblastärer Differenzierung

Bei den nicht gestationsbedingten gynäkologischen Tumoren mit trophoblastärer Differenzierung kann es sich um Chorionkarzinome des Ovars als eine seltene Variante reiner oder mischdifferenzierter Keimzelltumoren handeln [32].

In Adenokarzinomen und malignen Müller'schen Mischtumoren (MMMT) des Endometriums sind seltene Fälle mit einer trophoblastären Differenzierung in Form eines

Chorionkarzinoms oder eines PSTT beschrieben worden [21]. Primär trophoblastär differenzierte Tumoren anderer Lokalisation [35] sind extrem selten.

Allgemeine Bemerkungen zur HCG-Bestimmung: Patientinnen mit trophoblastären Erkrankungen bilden intaktes HCG, aber auch irreguläre Formen wie „nicked HCG“, HCG ohne das C-terminale Ende der beta-Untereinheit, hyperglykosiliertes HCG oder die freie beta-Einheit von HCG. Um falsch negative Bestimmungen zu vermeiden, ist darauf zu achten, dass die Bestimmung von HCG mit einem Assay durchgeführt wird, der auch mit den irregulären Formen von HCG in einem hohen Maße kreuzreagiert [4].

Literatur

- 1 Baergen RN, Rutgers JL (1997) Trophoblastic lesions of the placental site. *Gen Diagn Pathol* 143: 143–158
- 2 Bower M, Paradinas FJ, Fisher RA, Nicholson SK, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD, Newlands ES (1996) Placental site trophoblastic tumor: Molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 2: 897–902
- 3 Chang YL, Chang TC, Hsueh S (1999) Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor: Report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 73: 216–222
- 4 Cole LA, Shahabi S, Butler SA, Mitchell H, Newlands ES, Behrman HR, Verrill HL (2001) Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem* 47(2): 308–315
- 5 Dhillon T, Palmieri C, Newlands E, Franks J, Seckl M (2005) PET in residual disease in GTT. *Proc ASCO* 2005: 5109
- 6 DiCintio E, Parazzini F, Rosa C, Chatenoud L, Benzi G (1997) The epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol* 143: 103–108
- 7 Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW (2000) Persistent gestational trophoblastic disease: Results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 82: 1547–1552
- 8 Fisher RA, Khatoun R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES (2000) Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Hum Reprod* 15: 594–598
- 9 Genest DR (2001) Partial hydatidiform mole: Clinicopathologic features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies and gold standards for diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 20: 315–322
- 10 Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M (2003) Gestational trophoblastic disease. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*, IARC Press, Lyon, pp 250–254
- 11 Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Löning T (2004) Klinik, Symptomatik und Therapiestrategien bei Keimzelltumoren des Ovars. *Gynäkologe* 37: 806–814
- 12 Horn LC, Vogel M, Bilek K, Eienkel J (2003) Villöse und nicht-villöse gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen – eine Übersicht. *Geburtsh Frauenheilk* 63: 1233–1245
- 13 Horn LC, Vogel M (2004) Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen. II. Nicht-villöse Trophoblasterkrankungen. *Pathologie* 25: 281–292
- 14 Janni W, Hantschmann P, Rehbock J, Braun S, Lochmüller E, Kindermann G (1999) Successful treatment of malignant placental site trophoblastic tumor with combined cytostatic-surgical approach: Case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 75: 164–169
- 15 Kendall A, Gollmore R, Newlands E (2002) Chemotherapy for trophoblastic disease: Current standards. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 33–38
- 16 Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Han KT, Chung JK, Lee JM (1998) Epidemiology and time trends of gestational trophoblastic disease in Korea. *Int J Gynaecol Obstet* 60, Suppl 1: 33–38
- 17 Kohorn EI (2001) The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: Description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 11: 73–77
- 18 Lan Z, Hongzaho S, Xiuyu Y, Yang X (2001) Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for ge-

- stational trophoblastic tumor: A clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol* 83: 146–148
- 19 Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW (2000) Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 78: 288–292
 - 20 Lurain JR (2002) Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol* 3: 113–124
 - 21 Massenkeil G, Crombach G, Dominik S, De Bruyne F, Nitz U, Krussel J, Bender HG (1996) Metastatic choriocarcinoma in a postmenopausal woman. *Gynecol Oncol* 61: 432–437
 - 22 McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, Newlands ES (2002) Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: Outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 20: 1838–1844
 - 23 Moura GL, Pasquini R, Padilha S, Viana K, Minucelli S, Silva AG, Albini L. High-risk GTD. *Proc ASCO*: 5126
 - 24 Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ (2000) Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients representing with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 18: 854–859
 - 25 Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES (2002) Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 47: 460–464
 - 26 Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, Tidy J, Coleman RE (2004) The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 95: 423–429
 - 27 Roberts JP, Lurain JR (1996) Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1917–1923
 - 28 Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES (2000) Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 356: 1443–1444
 - 29 Seckl MJ, Newlands ES (1997) Treatment of gestational trophoblastic disease. *Gen Diagn Pathol* 143: 159–171
 - 30 Shih IM, Kurman RJ (1998) Epitheloid trophoblastic tumor – a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22: 1393–1403
 - 31 Shih IM, Kurman RJ (2001) The pathology of the intermediate trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Int J Gynecol Pathol* 20: 31–47
 - 32 Ulbright TM (2005) Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 18, Suppl 2: 61–79
 - 33 Vassilakos P, Riotton G, Kajii T (2004) Hydatidiform mole: Two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol* 127: 167–170
 - 34 Vogel M, Horn LC (2004) Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen. II. Nicht-villöse Trophoblasterkrankungen. *Pathologie* 25: 269–280
 - 35 Weiss S, Amit A, Schwartz MR, Kaplan AL (2001) Primary choriocarcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 11: 251–254
 - 36 Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ (1987) Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316: 1435–1440
 - 37 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin, 6. Auflage

Methodenreport

Die vorliegende Leitlinie wurde im interaktiven Konsensusverfahren erstellt und abgestimmt. Nach abgeschlossener Erarbeitung erfolgte eine zusätzliche Abstimmung im Umlaufverfahren in der Kommission Uterus. Aufgrund der geringen Fallzahlen liegen keine größeren prospektiv-randomisierten Studien für diese Tumorentität vor, sodass keine Evidenzlevel angegeben werden. Es handelt sich bei fast allen Studien entweder um retrospektive Auswertungen oder aber Fallsammlungen, sodass die Angabe unterschiedlicher Evidenzniveaus nicht weiterführend ist.

Nach endgültiger Abstimmung der Leitlinie und einstimmiger Verabschiedung ist die Leitlinie dann der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vorgestellt worden. Hier hat der Säulenvertreter Geburtshilfe eine nochmalige Kommentierung durchgeführt und einen Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin (DGPM) durchgeführt. Die Leitlinie ist dann endgültig konsentiert worden.

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO).

Autoren: Sven Ackermann, Erlangen; Matthias W. Beckmann, Erlangen; D. Dittrich, Erlangen, Andreas Ebert, Berlin, J. Einenkel, Leipzig, Günter Emons, Göttingen; Lars-Christian Horn, Leipzig; Achim Schneider, Berlin; KTM. Schneider, München; Hans-Georg Strauss, Halle; Falk Thiel, Erlangen

Leitlinienkoordinatoren: Lars Christian Horn, Leipzig; Matthias W. Beckmann, Erlangen

Die vorliegende Leitlinie wurde im interaktiven Konsensusverfahren erstellt und abgestimmt. Nach abgeschlossener Erarbeitung erfolgte eine zusätzliche Abstimmung im Umlaufverfahren in der Kommission Uterus.

Nach endgültiger Abstimmung der Leitlinie und einstimmiger Verabschiedung ist die Leitlinie dann der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vorgestellt worden. Hier hat der Säulenvertreter Geburtshilfe eine nochmalige Kommentierung durchgeführt und einen Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin (DGPM) durchgeführt. Die Leitlinie ist dann endgültig konsentiert worden.