



EUG und GTD



Montagsfortbildung
Andreas Günthert
September 2015



Extrauteringravidität

- Schmierblutung, inadäquat ansteigendes HCG, Schmerzen
- Preg-Test (Urin und Serum), klinische Untersuchung, vag. Sonographie
 - bei HCG ab 1500 – 2000 IU/ml sichtbare Gravidität
- Diagnostik: US plus Klinik plus HCG
- Lokalisation:
 - Tube 90%
 - ovariell 2%
 - cornual 1.5%
 - zervikal 0.5%
 - sonstige 6%



Extrauteringravidität

- 1-2% aller Schwangerschaften
- >80% dank US vor Ruptur diagnostiziert
- Mortalität 1,6/10.000EUGs
- >50% werden mit MTX behandelt

- wann intervenieren?
 - diagnostizierte EUG im US
 - inadäquater HCG-Anstieg im Verlauf
 - symptomatische Patientin
- bei HCG >1500IU /l expektativ
- HCG-Kontrollen minimum 48h-Intervalle



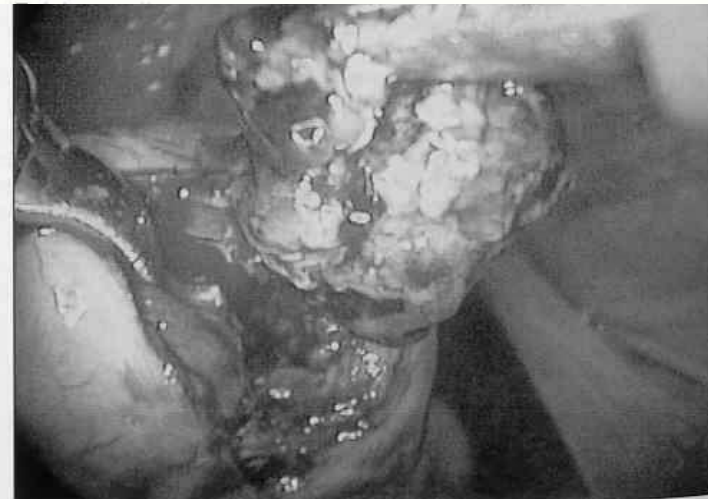
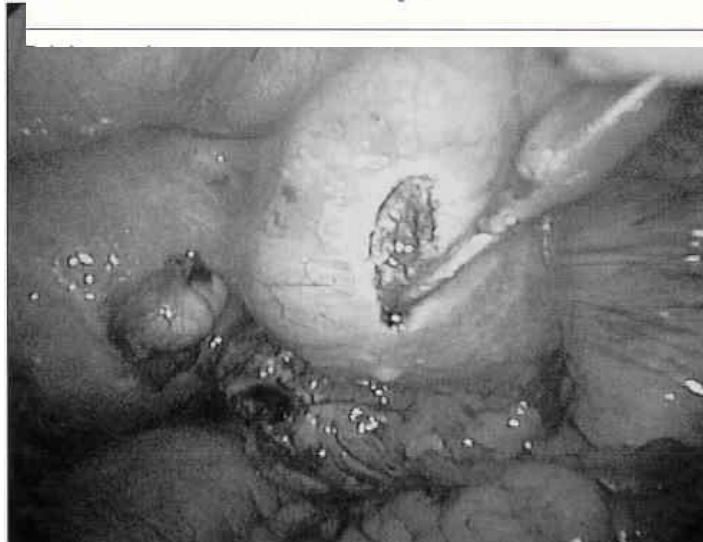
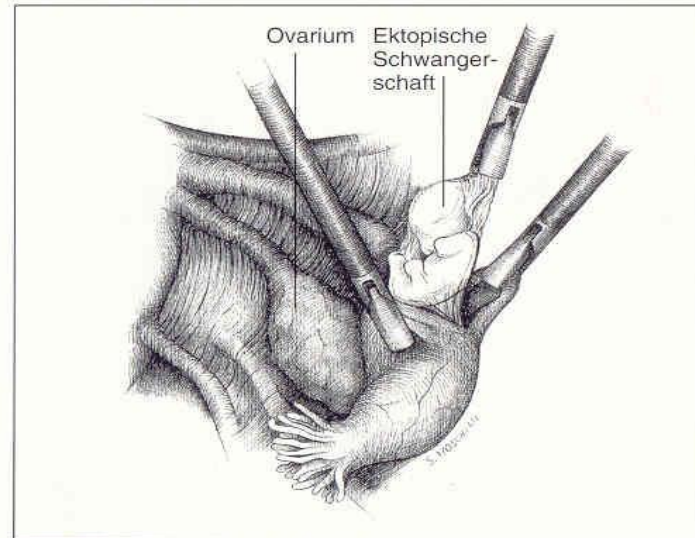
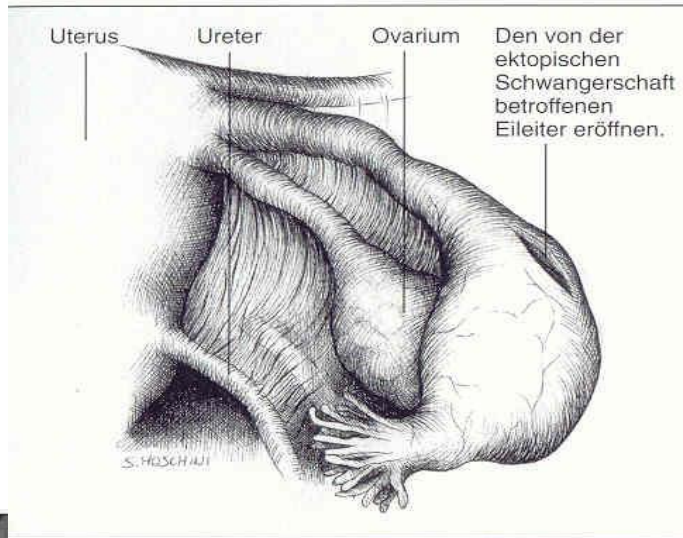
chirurg. Intervention

- primär LSC, auch bei rupt. EUG (grosse Sauger)
- relative KI für MTX
 - HCG >5000 IU/l
 - positive Herzaktionen
 - intakte intrauterine Grav.
 - Compliance der Patientin nicht gegeben
 - drohende Ruptur

Kernaussage: Indikationen für eine chirurgische Therapie der Extrauterin gravidität

- Serum- β -hCG > 5000 IU/L vor Beginn der Therapie
- Hämodynamisch instabile Patientin
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer intrauterinen Schwangerschaft
- St. n. erfolgloser medikamentöser Therapie oder Kontraindikation für Methotrexat
- Fehlende Möglichkeit einer notfallmässigen Versorgung im Falle einer Ruptur bei medikamentöser Therapie
- Wunsch nach definitiver Kontrazeption
- Bekannter Tubenfaktor mit Saktosalpinx bei vorgesehener In-vitro-Fertilisation
- Mangelnde Compliance für regelmässige klinische und labormässige Kontrollen des β -hCG-Verlaufes bis dieser < 2 IU/L ist

Extrauterin gravidität

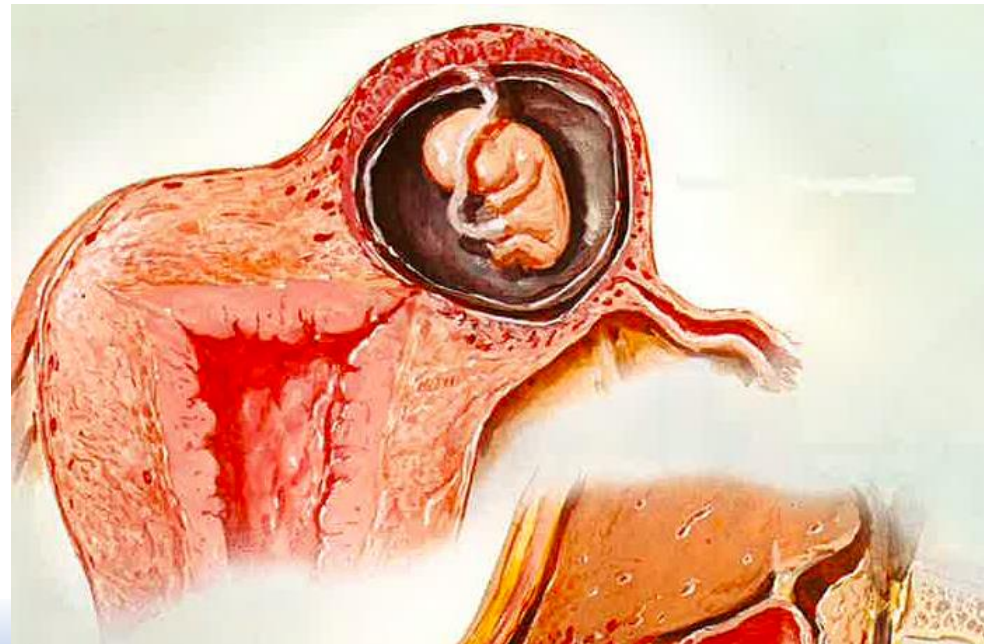


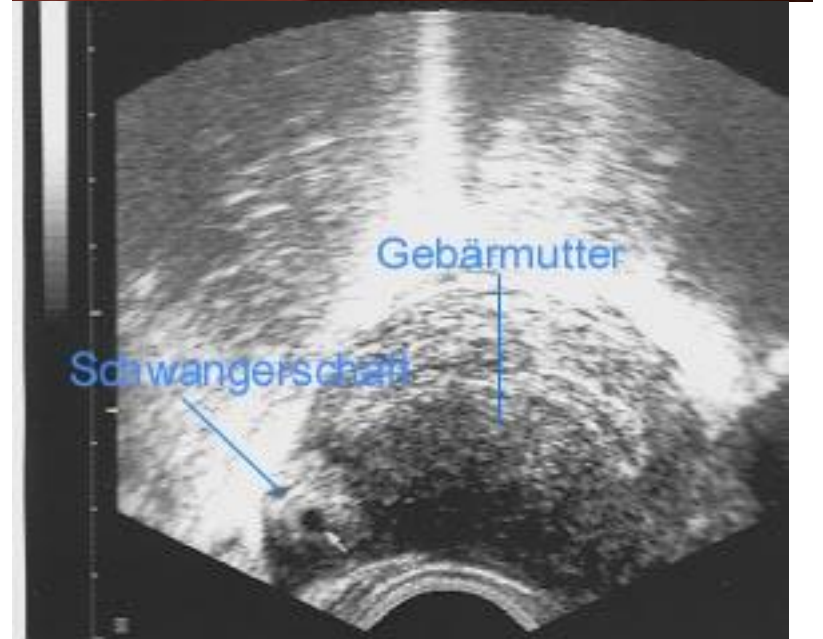
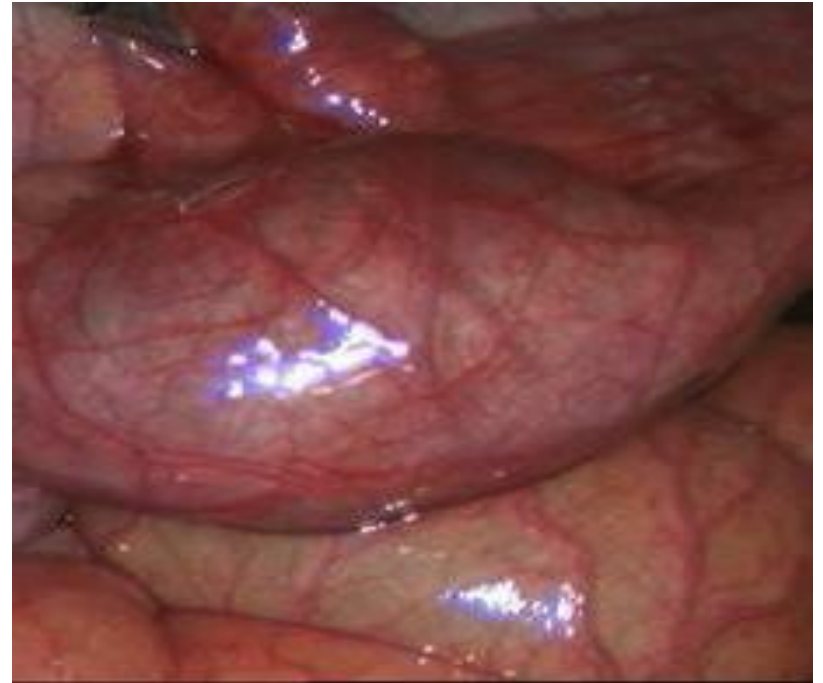
Injektion von Noradrenalin in Mesosalpinx
monopolare Nadel
Kompression statt unnötiger Koagulation



chirurg. Intervention

- Standard Salpingotomie
- Salpingektomie nur bei rezidierter EUG oder nicht beherrschbarer Blutung (z. B. bei Ruptur)
- kein milking out!!!
 - Trophoblastpersistenz



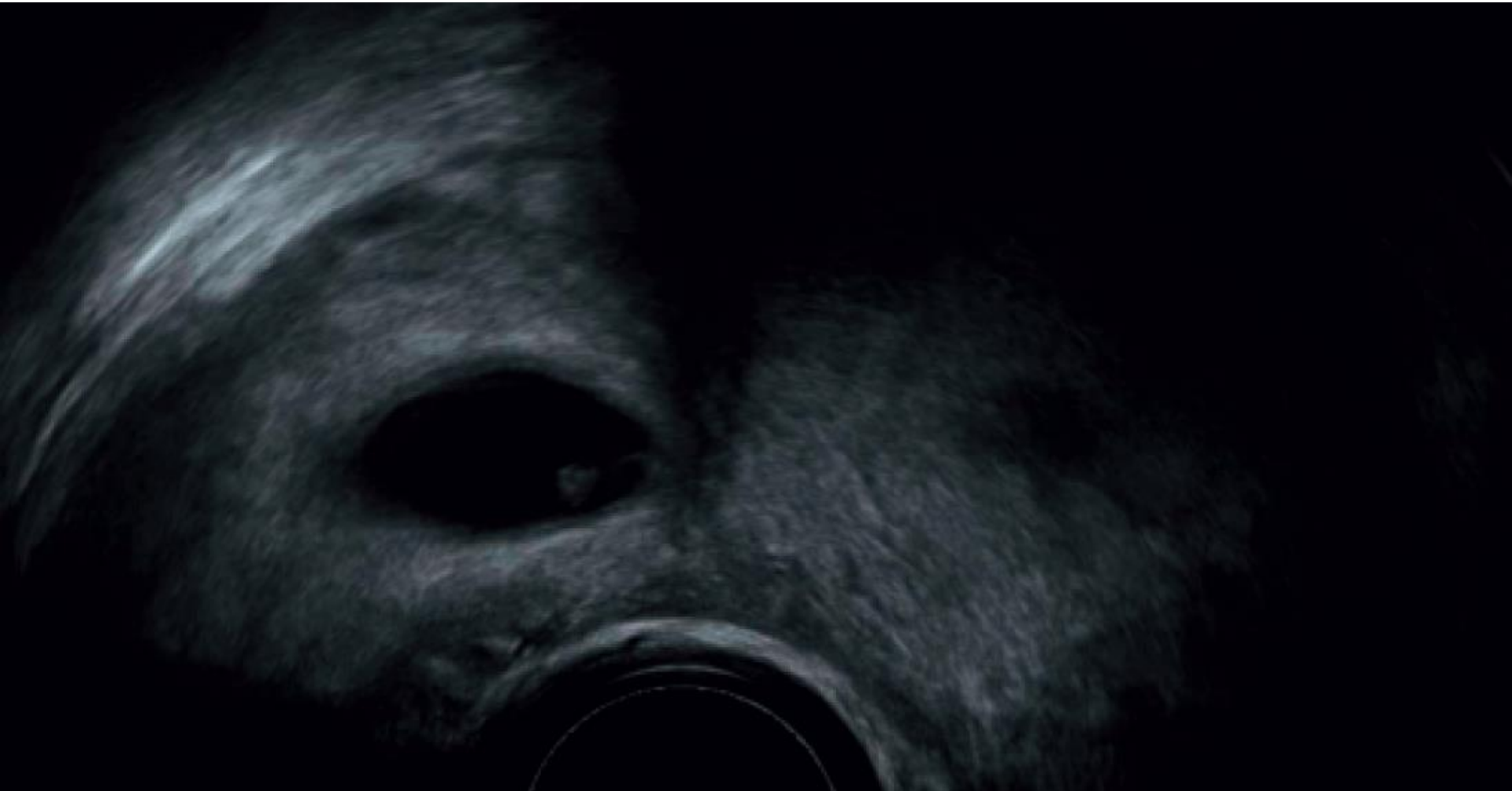




zervikale EUG

primär MTX

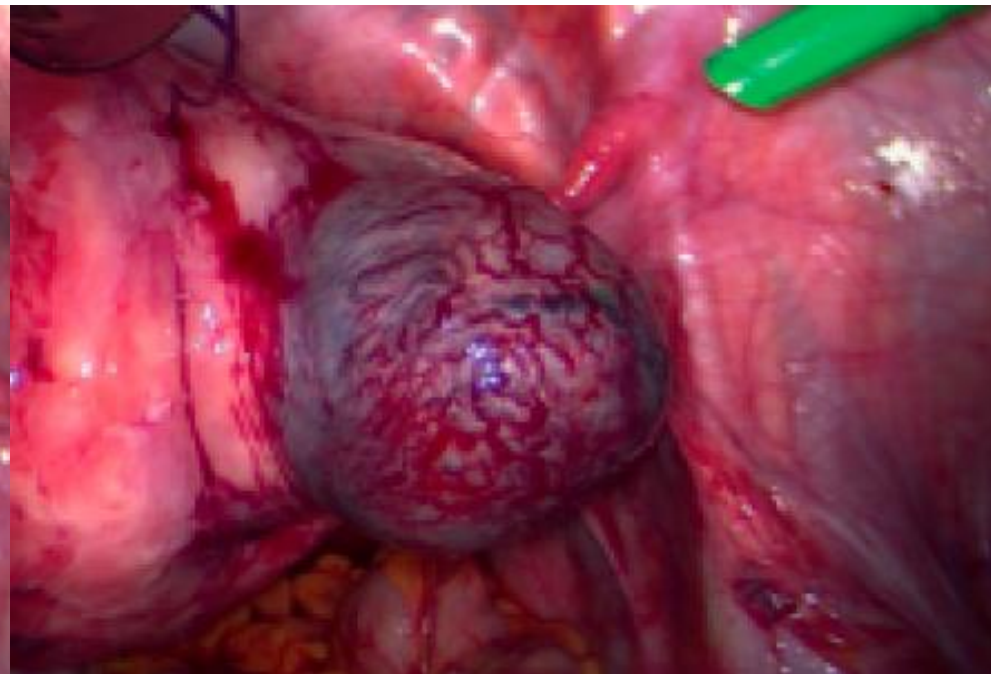
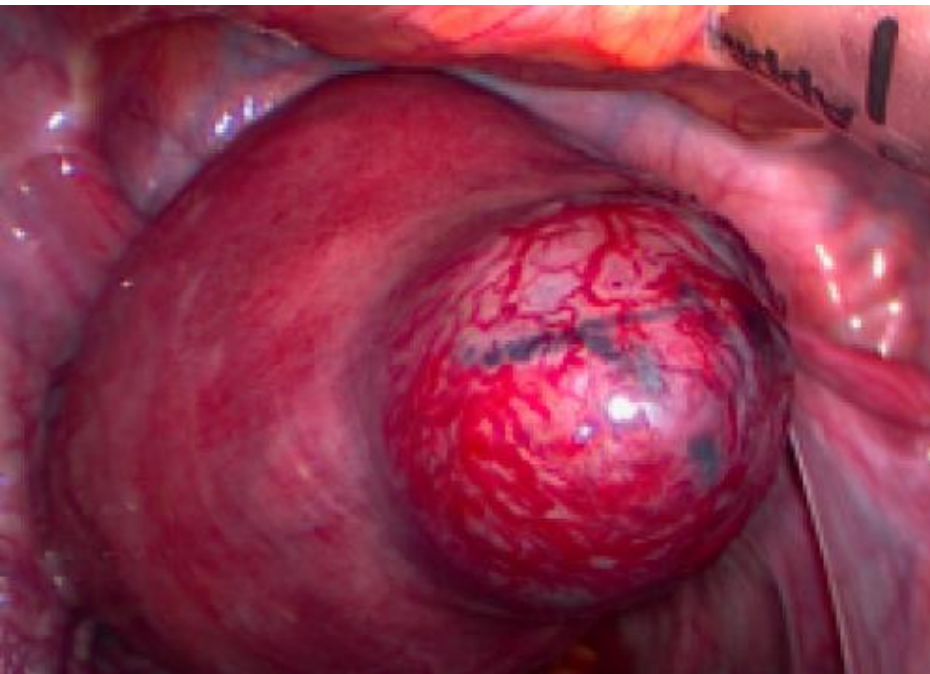
verstärkte Blutung bei OP, Embolisation oder Gefäßklemmen





cornuale EUG

primär MTX
bei drohender Ruptur operative Intervention

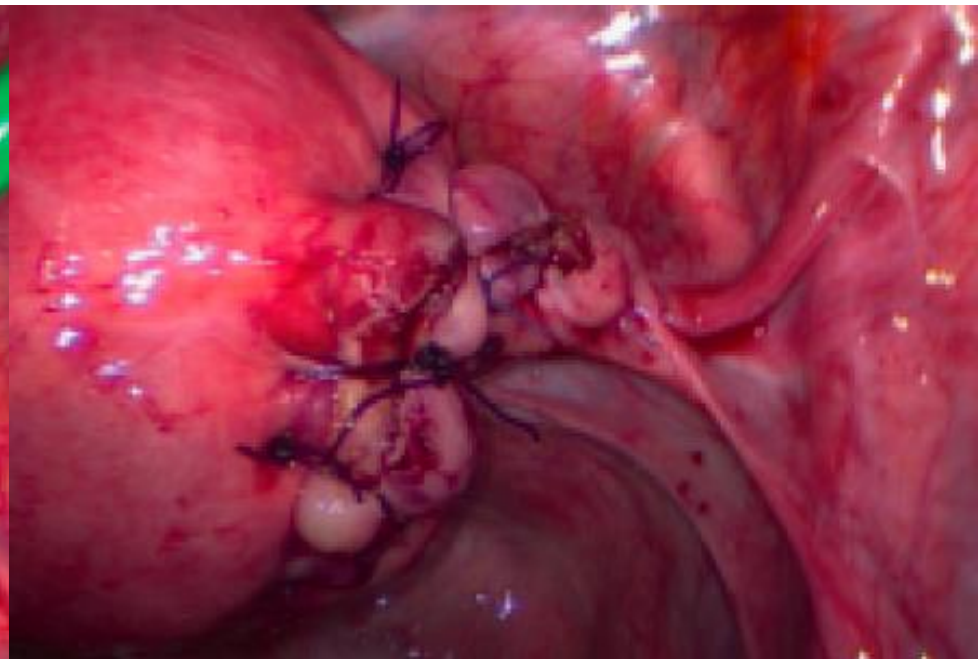
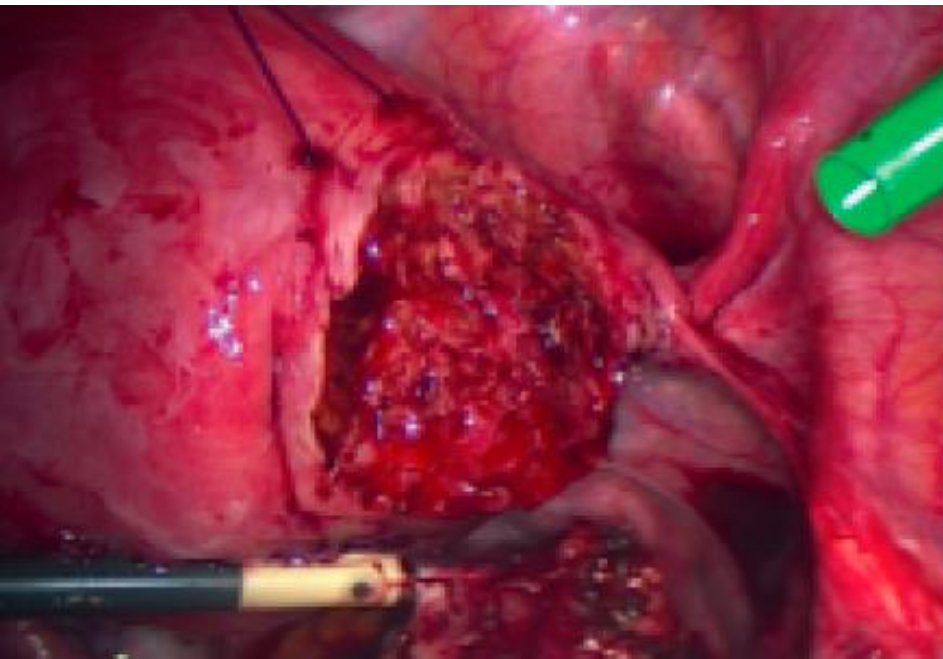


Tabaksbeutel vor Inzision



cornuale EUG

Exzision unter Mitnahme Myometrium mit monopolarer Nadel
Adaptionsnähte





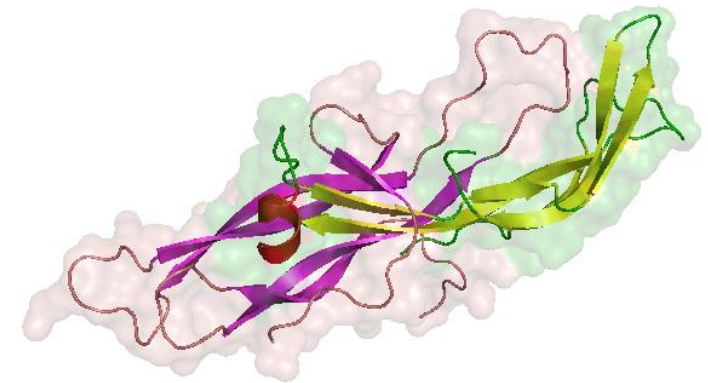
und nach der EUG?

- HCG nach 48h halbiert, Kontrolle bis unter Nachweisgrenze
- Abwarten von 1-2 Zyklen
- Rezidivrisiko 15% (4-28%)
- nach EUG-Rezidiv erneute EUG in 30%
- Frauen mit KiWu werden in 93% innerhalb 18 Monate wieder schwanger



hCG

- humanes Choriongonadotropin
- Bildung durch Syncytiotrophoblast
- α -hCG UE 92 AS
 - auch bei LH, FSH, TSH
- β -hCG UE 145 AS
 - hyperglykosiliertes hCG
 - nicked hCG
 - nicked hyperglkosiliertes hCG
 - freies β -hCG ohne c-term. Ende
 - freies β -hCG
 - freies α -hCG



- bester Test: Siemens IMMULITE[®] hCG-Test



hCG

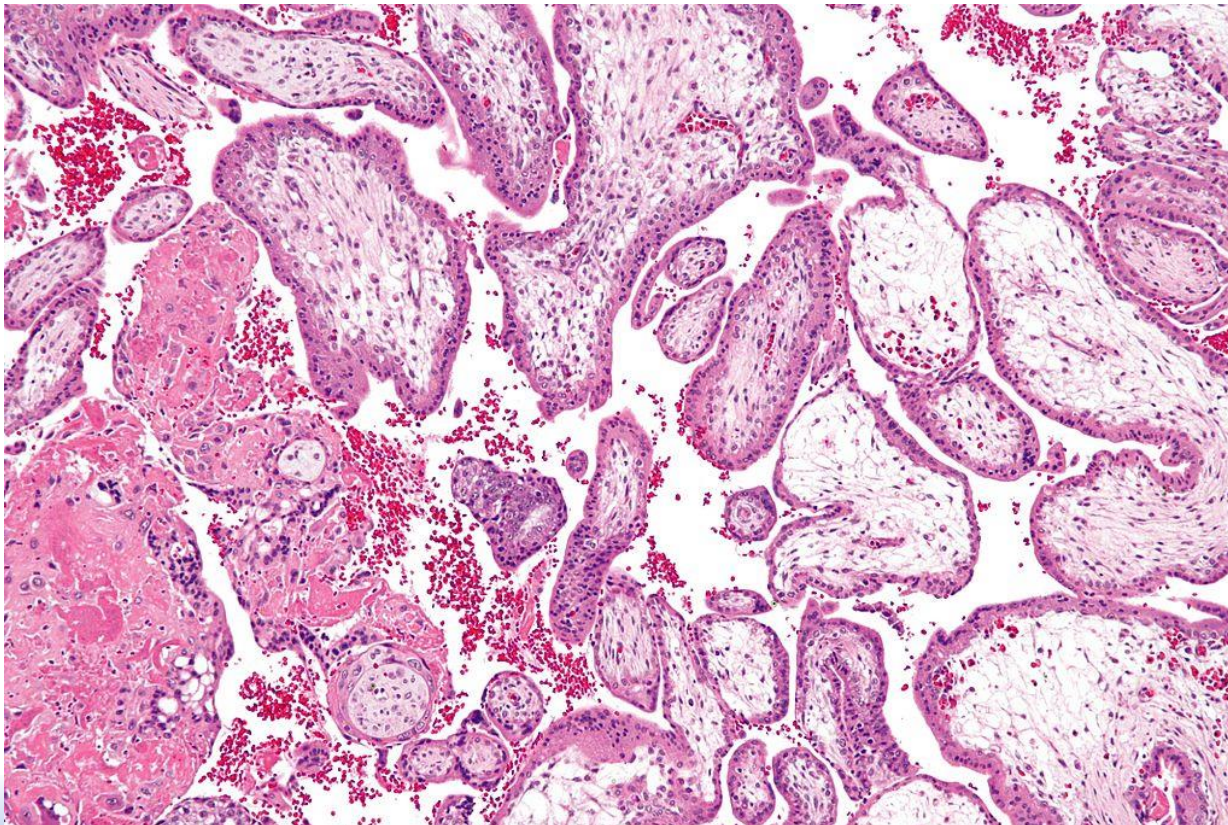
- bei normaler Grav. 230.000-290.000 IU/l in 12. SSW
- falsch positive Tests bei
 - Kreuzreaktion mit LH
 - heterophile Antikörper
- im Zweifel bei GTDs
 - orale Antikonzeptiva
 - Kontrolle im Urin
 - Referenzlabor
- Plateau definiert
 - max. 10% Variation innerhalb einer Woche



gestational and non-gestational trophoblastic disease

- villöse und nicht villöse GTDs
- GTD und GTN?

Unterscheidung durch „villi“





gestational and non-gestational trophoblastic disease

Literatur:

ESMO-Guideline 2013

S2K Leitlinie 2015

Consensus Paper ESGO 2014 Int J Gynecol Cancer

Womit werden wir konfrontiert:

abnorme Frühschwangerschaften

Zufallsbefunde

laborchemische Befunde und Metastasen



von der Plazenta ausgehend

- Fehldifferenzierung und/oder Proliferation von Trophoblastepithel
- primär benigne, primär maligne, Übergang von benigne zu maligne
- Blasenmole 1/591 Schwangerschaften
- GTD 1/714 Lebendgeburten
 - doppelt so häufig bei Asiatinnen
- morpholog. Einteilung nach WHO 2014
- klinische Einteilung nach FIGO 2007
- nach chirurg. Intervention TNM
- Risiko-Score nach FIGO



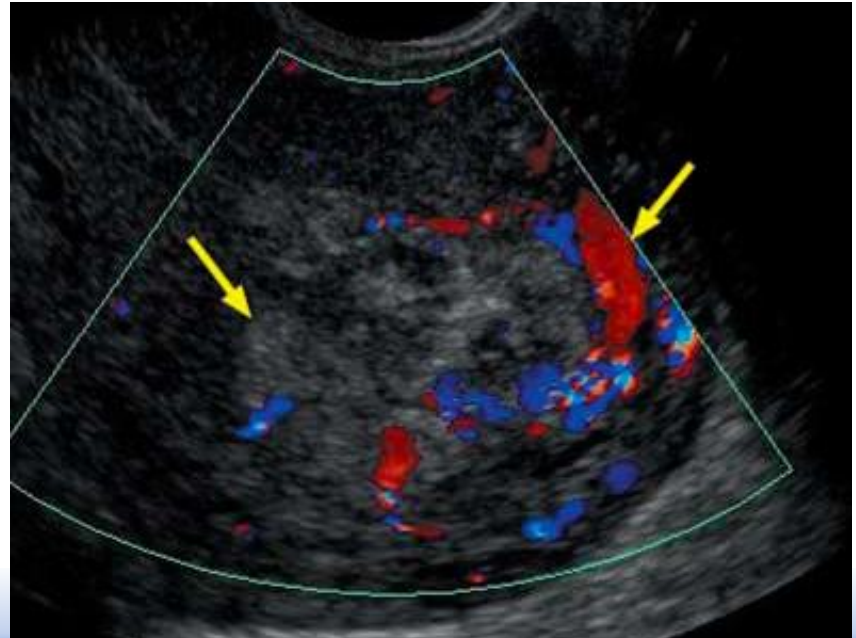
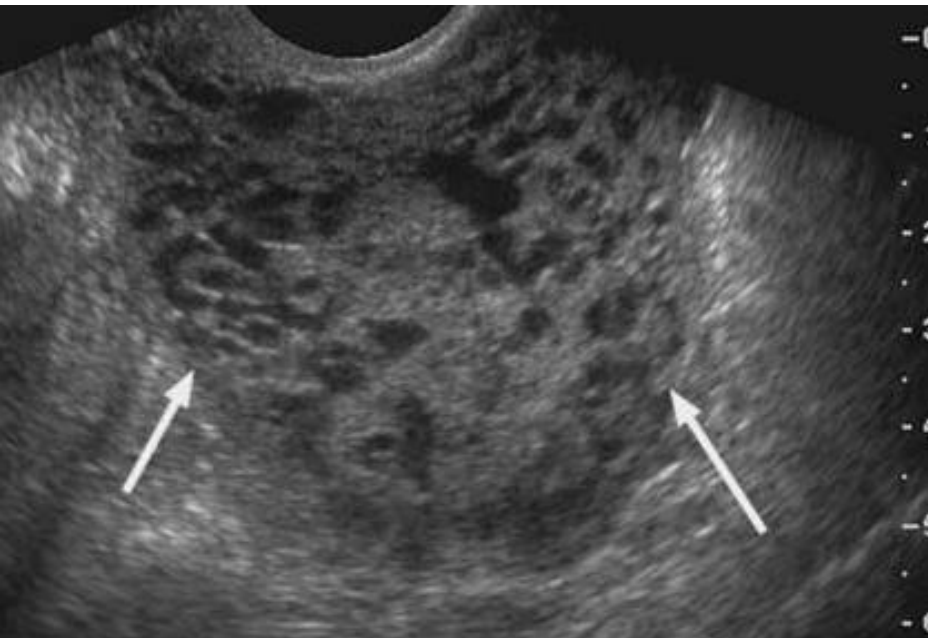
GTDs

villös:

Partialmole
Blasenmole
invasive Mole

nicht-villös:

PSN – placental site nodule
EPS – exaggerated placental site
Chorionkarzinom
PSTT – placental site trophoblastic tumor
ETT – epitheloid trophoblastic tumor





GTDs

- nicht-schwangerschafts assoziierte Trophoblasttumoren gibt es, aber sind extrem selten (non-gestational TDs)
- resultieren aus gestörter Frühschwangerschaft oder nach einer gestörten oder normalen Schwangerschaft

pauschal:

- je grösser das Intervall umso schlechter die Prognose
- bei benignen Läsionen: je inkonsequenter die Primärtherapie umso eher ein Übergang in GTN



GTDs

villöse GTD

Molenschwangerschaften

Partialmole (partial hydatidiform mole; PHM)

Blasenmole (complete hydatidiform mole; CHM) villöse GTD

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)

Plazentabettumor (placental site trophoblastic tumor; PSTT)

Epitheloider Trophoblasttumor (epithelial trophoblastic tumor; ETT)



Stadieneinteilung

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.



Risikostratifizierung

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	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 Group, ≥7 Punkte: High Risk Group



Staging bei Verdacht auf GTN

- β -hCG
- klinische untersuchung plus TVU
- CT Thorax/Abdomen
- MRI Gehirn



basierend aus Risikostratifizierung

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

1. Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (definiert als $<10\%$ Änderung zum Vorwert) über mindestens 3 Wochen (Tag 0, 7, 14, 21)
2. Anstieg der hCG-Werte um 10% oder mehr bei 3 oder mehr konsekutiven Messungen über mindestens 2 Wochen (Tag 0, 7, 14)
3. Histologischer Nachweis eines Chorionkarzinoms
4. Persistierende hCG-Werte über 6 Monate nach Ausräumung einer Blasenmole



Chemotherapie

Low-Risk:

FIGO-Score < 7

MTX 50 mg i.m. d1,3,5,7 plus Folsäure 15mg p.o. d2,4,6; d1=d15

bei MTX-Resistenz und hCG <100IU/l: **Actinomycin D**

drei konsolidierende Zyklen!

sonst: **EMA-CO**

Etoposid, MTX, Folsäure, Vincristin, Cyclophosphamid

oder EP-EMA/EMA-EP mit Cisplatin

bei hohem Blutungsrisiko: zunächst nur Etoposid und Cisplatin

bei Resistenz: **BEP**

Bleomycin, Etoposid, Cisplatin



Partialmole und Blasenmole

- vergrößerte Plazenta mit teils blasigen Strukturen, bei Blasenmole ohne Fetus
- vaginale Blutung in Früh-SS, Hyperemesis, Thyreotoxikose, Präeklampsie
- hCG nicht zwangsläufig erhöht
- invasive Mole kann oft erst nach Hysterektomie diagnostiziert werden
- Risiko: Trophoblastpersistenz – Invasive Mole - Chorionkarzinom

GTN

- meist laborchemische Diagnose, z. B. nach molarer Schwangerschaft
- unregelmässige Blutungen (PSTT und ETT)
- pulmonale oder zerebrale Metastasen
- hCG nicht grundsätzlich erhöht



Partialmole

Triploidie (69XXX, 69XXY, 69XYY – 2/3 von Vater)

Fetus vorhanden mit unterschiedlich ausgeprägten Fehlbildungen

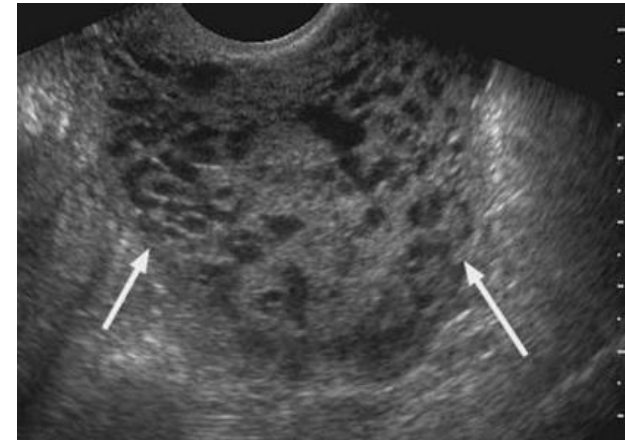
Diagnose im US

Therapie:

Saugcurettage unter US-Kontrolle

hohe Blutungsgefahr

Rhesusprophylaxe



persistierende GTD in 0.5-2%, hCG-Kontrolle bis 2x negativ

bei Persistenz erneut Saugcurettage unter US-Kontrolle

ca. 70% davon werden keine CTX benötigen



Blasenmole

Diploidie (meist 46XX - ein haploides Spermium verdoppelt sein Genom)
Sonderfall familiäre komplette Mole (>70% aller SS sind Blasenmolen)

kein Fetus vorhanden, Blutung, hCG erhöht

Diagnose im US in Früh-SS

Therapie:

Saugcurettage unter US-Kontrolle

hohe Blutungsgefahr

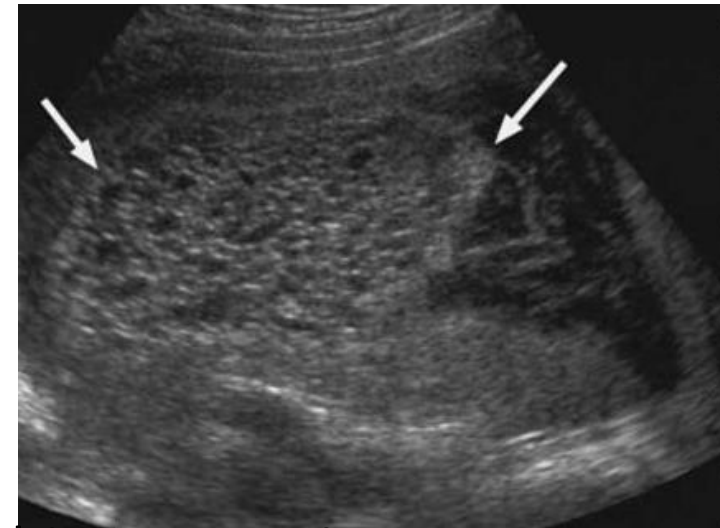
Rhesusprophylaxe nicht notwendig

persistierende GTD in 19-23%, hCG-Kontrolle bis 2x negativ

dann monatlich bis 6 Monate, Antikonzeption 1 Jahr (OCP)

bei Persistenz erneut Saugcurettage unter US-Kontrolle

ca. 70% davon werden keine CTX benötigen



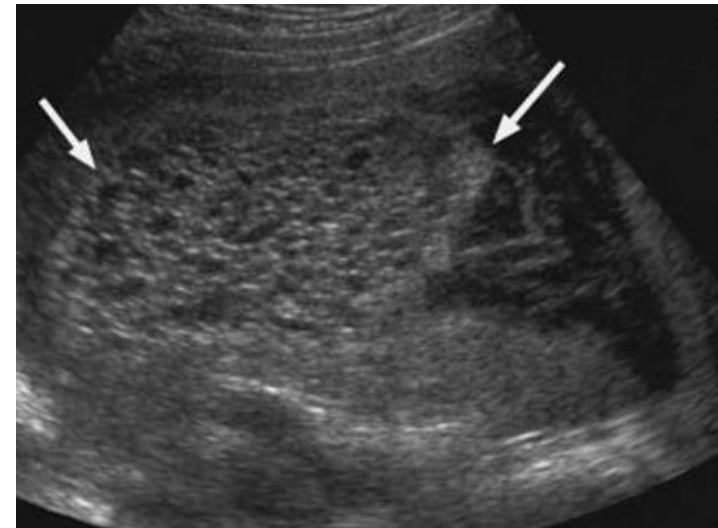


Invasive Mole

persistierende GTD – maligne Variante
Myometriuminfiltration
Metastasen in Lunge, Vagina – selten Gehirn

wie Blasenmole p57KIP2 negativ

Indikation zur CTX gegeben
sonst Vorgehen wie bei Blasenmole





nicht-villöse GTDs

PSN – placental site nodule – Plazentabettknoten

- meist Zufallsbefund (Abradat, Hysterektomie)
- evtl. Blutungsstörungen
- nach allen Formen der Schwangerschaft

- retiniertes Trophoblastmaterial ohne Mitosen

- operative Entfernung – keine Nachsorge

Ausnahme: “atypische PSN” entspricht epitheloidem Trophoblasttumor



nicht-villöse GTDs

EPS – exaggerated placental site – hyperplastische Implantationsstelle

- Zufallsbefund in Zusammenhang mit allen Schwangerschaften – gehäuft in Komb. mit Blasenmole
- Kann Aborte verursachen
- kann histopathologisch mit Chorion-CA oder PSTT verwechselt werden

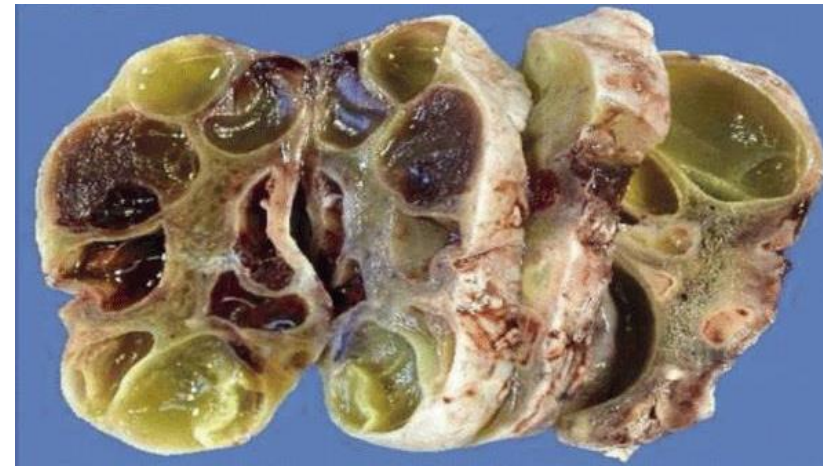
- bei alleiniger EPS nur hCG-Kontrollen bei persistierender Blutung
 - Re-Curettage
- bei simultaner Blasenmole richtet sich das vorgehen nach der Blasenmole



nicht-villöse GTDs

Chorionkarzinom

- Proliferation des Zyto- und Syncytiotrophoblasten
 - hCG über 100.000IU/l
- ausgeprägte Angioinvasion – frühe Metastasenbildung
- hohe Proliferation
- nach Blasenmole, EUG – aber auch nach normaler Schwangerschaft
- selten: primäres Chorionkarzinom des Ovars
- Diagnostik:
 - Saugcurettage unter US
 - Blutungsrisiko
 - Perforationsgefahr





nicht-villöse GTDs

Chorionkarzinom

- 25% nach EUG oder Abort
- 25% nach normaler Schwangerschaft
- 50% nach Blasenmole

- allerdings < 3% aller Blasenmolen gehen in Chorionkarzinom über



nicht-villöse GTDs

Chorionkarzinom

- primäre Hysterektomie wegen erhöhtem Risiko für MTS nicht empfohlen – nur bei lebensbedrohlicher Blutung
- Therapie der Wahl: Chemotherapie analog FIGO-Score
- Spontanheilungen nicht selten bei low-risk Fällen

- hohes Blutungsrisiko – auch der MTS
 - Induktions-Chemotherapie Etoposid und Cisplatin

- Chemo bis hCG-Werte drei mal in 21 Tagen negativ sind
 - dann noch drei Zyklen zu Konsolidierung
 - hCG-Kontrollen monatlich 1 Jahr - OCPs



nicht-villöse GTDs

PSTT – placental site trophoblastic tumor – Plazentabett-Tumor

- 2% aller GTDs – klinisch evidenter Tumor des Myometriums - benötigt väterliches X-Chromosom
- Alter 19 – 62 Jahre
- verdrängt Myometrium, invadiert Gefässe
- meist benigne – 10-15% aber maligne mit Mortalitätsrate ca. 20%
- hCG bei 80% erhöht (1000-2000IU/l)
- meistens nach Abort oder normaler Schwangerschaft
 - nach meist ca. 3 Jahren, aber auch nach 18 Jahren
 - je grösser das Intervall, umso schlechter die Prognose



nicht-villöse GTDs

PSTT – placental site trophoblastic tumor – Plazentabett-Tumor

- histologische Abgrenzung maligne vs. benigne nicht immer eindeutig

Therapie der Wahl:

Diagnosesicherung durch Curettage

einfache Hysterektomie (ggf. vorher Zweitmeinung Histo)

Staging (CT-Thorax-Abdomen, TVU, MRI Gehirn)

bei FIGO >I: zusätzlich CTX mit EMA-CO oder EP/EMA

bei neg. hCG über drei Wochen – Kontrolle 1 Jahr

weniger als 100 Fälle mit Langzeitverlauf dokumentiert



nicht-villöse GTDs

ETT – epitheloider Trophoblasttumor

- 1.4% aller GTDs, 108 dokumentierte Fälle
- überwiegend nach normalen Schwangerschaften
- dysfunktionelle Blutungen mit Tumor im vergrößerten Uterus, häufig Zervix uteri
- sehr spätes Auftreten (bis zu 18 Jahre)
- hCG immer gering erhöht (<2500IU/l)
- Inhibin- α ebenfalls erhöht
- bei extrauteriner Ausbreitung hohes Malignitätspotential mit Lungen-MTS, eher langsam wachsend

Vorgehen wie bei PSTT

PSTT und ETT sprechen schlecht auf CTX an



Hirnmetastasen bei GTNs

- erhöhte Blutungsneigung
- meist simultan Lungen-MTS
- 5-Jahres Überlebensrate ca. 71%
- multimodale Therapiestrategie
 - CTX – systemisch und/oder intrathekal
 - Bestrahlung
 - Resektion



Mehrlingsschwangerschaft und GTD (Blasenmole)

- ausführliche Beratung
- erhöhtes Risiko für Trophoblastpersistenz

77 Fälle mit lebendem Fetus und Blasenmole

24 Interruptiones

23 Spontanaborte

2 schwere Präeklampsien mit Abbruch

4 IUFTs

24 Lebendgeburten

(Sebire et al. 2002)