Article published online: 2023-03-09

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

Gestationsbedingte und nicht gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 032/049, April 2022)

Authors

Clemens Tempfer[1], Lars-Christian Horn[2], Sven Ackermann[3], Ralf Dittrich[4], Jens Einenkel[5], Andreas Günthert[6], Heidemarie Haase[7], Jürgen Kratzsch[8], Michael Kreißl[9], Stephan Polterauer[10], Andreas Ebert[11], Eric Steiner[12], Falk Thiel[13], Michael Eichbaum[14], Tanja Fehm[15], Martin C. Koch[16], Paul Gass[17]

Affiliations

1 Universitätsfrauenklinik der Ruhr-Universität Bochum, Marienhospital Herne, Bochum/Herne, Germany
2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany
3 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Germany
4 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany
5 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Sana-Kliniken Leipziger Land, Leipzig, Germany
6 Gyn-Zentrum Luzern, Universität Bern, Bern, Switzerland
7 Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V., Bonn, Germany
8 Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany
9 Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Magdeburg, Magdeburg, Germany
10 Universitätsfrauenklinik, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria
11 Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berlin, Germany
12 Frauenklinik, GPR-Klinikum Rüsselsheim, Rüsselsheim, Germany
13 Frauenklinik, Klinik am Eichert, Göppingen, Germany
14 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden, Germany
15 Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
16 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Ansbach, Germany
17 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Comprehensive Cancer Center Erlangen/Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN), Erlangen, Germany

Key words

guideline, trophoblastic disease, trophoblastic neoplasia, molar pregnancy, choriocarcinoma

Schlüsselwörter

Leitlinie, Trophoblasterkrankungen, Trophoblastneoplasien, Blasenmole, Chorionkarzinom

received	12. 7. 2022
accepted after revision	16. 7. 2022

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 267–288

DOI 10.1055/a-1904-6461

ISSN 0016-5751

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA
Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Ruhr-Universität Bochum, Marienhospital Herne
Hölkeskampring 45, 44625 Herne, Germany
clemens.tempfer@rub.de

ABSTRACT

Purpose The aim was to develop and update a guideline which would improve the quality of care offered to women with gestational and non-gestational trophoblastic disease, a group of diseases characterized by their rarity and biological heterogeneity.

Methods In accordance with the method used to compile S2k-guidelines, the guideline authors carried out a search of the literature (MEDLINE) for the period 1/2020 to 12/2021 and evaluated the recent literature. No key questions were

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

formulated. No structured literature search with methodical evaluation and assessment of the level of evidence was carried out. The text of the precursor version of the guideline from 2019 was updated based on the most recent literature, and new statements and recommendations were drafted.

Recommendations The updated guideline contains recommendations for the diagnosis and therapy of women with hydatidiform mole (partial and complete moles), gestational trophoblastic neoplasia after pregnancy or without prior pregnancy, persistent trophoblastic disease after molar pregnancy, invasive moles, choriocarcinoma, placental site nodules, placental site trophoblastic tumor, hyperplasia at the implantation site und epithelioid trophoblastic tumor. Separate chapters cover the determination and assessment of human chorionic gonadotropin (hCG), histopathological evaluation of specimens, and the appropriate molecular pathological and immunohistochemical diagnostic procedures. Separate chapters on immunotherapy, surgical therapy, multiple pregnancies with simultaneous trophoblastic disease, and pregnancy after trophoblastic disease were formulated, and the corresponding recommendations agreed upon.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Erstellung und Aktualisierung einer Leitlinie zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Frauen mit gestationsbedingten und nicht gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen, einer Erkrankungsgruppe, die durch seltenes Auftreten und biologische Heterogenität gekennzeichnet ist.

Methoden Entsprechend der Methodik einer S2k-Leitlinie führten die Leitlinienautoren eine Literatursuche (MEDLINE) über den Zeitraum 1/2020 bis 12/2021 durch und beurteilten die aktuelle Literatur. Schlüsselfragen wurden nicht formuliert. Es wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit methodischer Bewertung und Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt. Der Text der Vorgängerversion der Leitlinie aus dem Jahr 2019 wurde anhand der neuen Literatur aktualisiert und es wurden neue Statements und Empfehlungen formuliert.

Empfehlungen Die aktualisierte Leitlinie enthält zur Diagnose und Therapie von Frauen mit Blasenmole (partieller und kompletter Mole), gestationsbedingter Trophoblastneoplasie nach oder ohne vorangegangene Schwangerschaft, Trophoblastpersistenz nach Molenschwangerschaft, invasiver Mole, Chorionkarzinom, Plazentabettknoten, Plazentabetttumor, hyperplastischer Implantationsstelle und epitheloidem Trophoblasttumor. Gesonderte Kapitel behandeln die Bestimmung und Bewertung von humanem Choriongonadotropin (hCG), die histopathologische Gewebeaufarbeitung und die geeigneten molekularpathologischen und immunhistochemischen Diagnostikverfahren. Gesonderte Kapitel zu Immuntherapie, operativer Therapie, Mehrlingsschwangerschaften mit gleichzeitiger Trophoblasterkrankung und Schwangerschaft nach Trophoblasterkrankung wurden formuliert und die entsprechenden Empfehlungen festgelegt.

I Guideline Information

Guidelines program of the DGGG, OEGGG and SGGG

For information on the guidelines program, please refer to the end of the guideline.

Citation format

Gestational and Non-gestational Trophoblastic Neoplasia. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/049, April 2022). Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 267–288

Guideline documents

The complete long version in German and a slide version of this guideline together with a list of the conflicts of interest of all of the authors are available on the homepage of the AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-049.html).

Guideline authors

See ▸ **Tables 1** to **4**.

▸ **Table 1** Lead author and/or coordinating guideline author.

Author	AWMF professional society
Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum	Gynecological Oncology Working Group [Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie] (AGO e. V.) of the German Society for Gynecology and Obstetrics [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe] (DGGG) and the German Cancer Society [Deutsche Krebsgesellschaft e. V.] (DKG)
Prof. Dr. L.-C. Horn, Leipzig	German Pathology Society [Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.] (DGP)

The following professional societies/working groups/organizations/associations stated that they wished to contribute to the guideline text and participate in the consensus conference and nominated representatives to attend the consensus conference (▸ **Table 2**).

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

▶ **Table 2** Representativity of the guideline authors: participiton of target user groups.

DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/organization/association
Gynecological Oncology Working Group of the DGGG and DKG [Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DGGG und der DKG] (AGO) – Uterus Organ Commission [Organkommission Uterus]
Professional Association of Gynecologists [Berufsverband der Frauenärzte e. V.] (BVF)
German Society for Gynecology and Obstetrics [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.] (DGGG)
German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.] (DGKL)
German Society of Nuclear Medicine [Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.] (DGN)
German Pathology Society [Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.] (DGP)
German Cancer Society [Deutsche Krebsgesellschaft] (DKG)
Austrian Society for Gynecology and Obstetrics [Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.] (OEGGG)
Swiss Society for Gynecology and Obstetrics [Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe] (SGGG)

▶ **Table 3** Representativity of the guideline authors: participation of target patient groups.

AWMF/non-AWMF professional society/organization/association
Federal Association of Women's Self-help After Cancer [Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.]

▶ **Table 4** Contributing guideline authors.

Author Mandate holder	DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/ organization/association
PD Dr. S. Ackermann, Darmstadt	Expert
Prof. Dr. R. Dittrich, Erlangen	German Society of Endocrinology [Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie] (DGE)
Dr. J. Einenkel, Leipzig	Expert
Prof. Dr. med. A. Günthert, Luzern	Swiss Society for Gynecology and Obstetrics (SGGG)
Frau H. Haase	Federal Association of Women's Self-help After Cancer
Prof. Dr. med. J. Kratzsch, Leipzig	German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL)
PD Dr. M. Kreissl, Augsburg	German Society of Nuclear Medicine (DGN)
Prof. Dr. med. S. Polterauer, Wien	Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG)

▶ **Table 4** Contributing guideline authors. *(Continued)*

Author Mandate holder	DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/ organization/association
Prof. Dr. Dr. A. D. Ebert, Berlin	Professional Association of Gynecologists (BVF)
Prof. Dr. E. Steiner, Rüsselsheim	Expert
Prof. Dr. F. Thiel, Göppingen	Expert
Prof. Dr. Michael Eichbaum, Wiesbaden	Expert
Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf	Expert
Dr. Martin C. Koch, Ansbach	Expert
Dr. Paul Gaß, Erlangen	Expert and guidelines secretariat

II Guideline Application

Purpose and objectives

The purpose of this guideline is to provide information and advice to women about the diagnosis, treatment and follow-up of trophoblastic disease. The focus is on the differentiated management of different forms of gestational and non-gestational trophoblastic disease. In addition, the recommendations of the guideline aim to provide a basis for decision-making during interdisciplinary tumor conferences in cancer centers.

Targeted areas of patient care

Inpatient and outpatient care.

Target user groups/target audience

The guideline is aimed at all women with gestational and non-gestational trophoblastic disease as well as the following medical professionals: gynecologists in private practice, gynecologists working in hospitals, pathologists, specialists for nuclear medicine, specialists for laboratory medicine, geneticists, nursing staff, radiologists and oncologists specializing in internal medicine.

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards/heads of the participating professional societies/working groups/organizations/associations as well as by the board of the DGGG and the DGGG guidelines commission in February 2022 and was thus approved in its entirety. This guideline is valid from 1st April 2022 through to 30th March 2023. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate. The guideline can be reviewed and updated at an earlier point in time if necessary. If the guideline still reflects the current state of knowledge, its period of validity can be extended.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 1.0) has set out the respective rules and requirements for different classes of guidelines. Guidelines are differentiated into lowest (S1), intermediate (S2), and highest (S3) class. The lowest class is defined as consisting of a set of recommendations for action compiled by a non-representative group of experts. In 2004, the S2 class was divided into two subclasses: a systematic evidence-based subclass (S2e) and a structural consensus-based subclass (S2k). The highest S3 class combines both approaches. This guideline has been classified as **S2k**.

Grading of recommendations

The grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The various individual statements and recommendations are only differentiated by syntax, not by symbols (▶ **Table 5**).

▶ **Table 5** Grading of recommendations (based on Lomotan et al., Qual Saf Health Care 2010).

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

Statements

Expositions or explanations of specific facts, circumstances or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as "statements". It is not possible to provide any information about the level of evidence for these statements.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and all proposed changes are voted on. If a consensus (> 75 % of votes) is not achieved, there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined, based on the number of participants (▶ **Table 6**).

▶ **Table 6** Level of consensus based on extent of agreement.

Symbol	Level of consensus	Extent of agreement in percent
+++	Strong consensus	> 95 % of participants agree
++	Consensus	> 75–95 % of participants agree
+	Majority agreement	> 50–75 % of participants agree
–	No consensus	< 51 % of participants agree

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken specifically with regard to recommendations/statements issued without a prior systematic search of the literature (S2k) or where evidence is lacking (S2e/S3). The term "expert consensus" (EC) used here is synonymous with terms used in other guidelines such as "good clinical practice" (GCP) or "clinical consensus point" (CCP). The strength of the recommendation is graded as previously described in the chapter *Grading of recommendations* but without the use of symbols; it is only expressed semantically ("must"/"must not" or "should"/"should not" or "may"/"may not").

IV Guideline

1 Gestational trophoblastic disease (GTD)

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes a cytogenetically and clinically heterogeneous group of symptoms characterized by disordered differentiation and/or proliferation of the trophoblastic epithelium [1, 2]. The morphological classification is based on the World Health Organization (WHO) classification [3]. GTD is differentiated into villous and non-villous GTD, depending on the presence of absence of chorionic villi. Villous and non-villous GTD includes both benign and malignant disease as well as lesions which progress from benign to malignant, for example, persistent postmolar trophoblastic disease.

Consensus-based statement 1.S1	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The morphological diagnosis and classification of GTD must be based on the most recent version of the WHO classification.	

In highly developed industrial nations, the prevalence of hydatidiform moles is reported to be 1 per 591 pregnancies [4] and the prevalence of GTD is reported to be 1 per 714 live births [5]. In a population-based Dutch study of 6343 cases with GTD collected over a period of 20 years (1994 to 2013), the incidence increased in the first 10 years, followed by stabilization of the incidence of disease. Overall, the incidence of GTD over a period of 20 years was 1.67 cases/1000 births/year [6]. An increased incidence of GTD was found in younger (10–19 years of age) and older (40–54 years) women and was also correlated with ethnicity. Black US-American women are over-represented in national registers,

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

▶ **Table 7** International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) risk score.

Score	0	1	2	4
Age (years)	< 40	≥ 40		
Previous pregnancy	MP	miscarriage	TP	
Interval between last pregnancy to initiation of CHXT (months)	< 4	4–6	7–12	> 12
hCG (IU/l)	$< 10^3$	10^3–10^4	10^4–10^5	$> 10^5$
Number of metastases	0	1–4	5–8	> 8
Site of metastasis	lung	spleen/kidney	GI tract	brain, liver
Largest tumor diameter (cm)		3–5	> 5	
Previous CHXT			Monotherapy	Combination CHXT

Assessment: 0–4 points → low risk; 5–6 points → intermediate risk; ≥ 7 points → high risk

MP = molar pregnancy; TP = term pregnancy; CHXT = chemotherapy; hCG = human chorionic gonadotropin; GI = gastrointestinal

and the incidence in Asian women is double that reported for women of Caucasian descent.

Consensus-based statement 1.S2	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Postoperative staging of malignant GTD (e.g., choriocarcinoma, PSTT, ETT) must follow the current TNM classification. FIGO staging is optional.	

The indication for chemotherapy is based on the risk stratification of GTD and must also be based on the most recent FIGO risk scoring system. This guideline used the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) risk scoring system, shown in ▶ **Table 7** [7].

Consensus-based recommendation 1.E1	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The risk stratification of GTD must be based on the most recent FIGO risk scoring system.	

2 Determination of human chorionic gonadotropin (hCG)

In addition to histological confirmation of trophoblastic disease, determination of serum hCG levels is the most important parameter affecting the choice and duration of therapy and used to assess the efficacy of therapy.

Consensus-based recommendation 1.E2	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
When determining hCG levels, it is important to use an assay that cross-reacts strongly with the following six irregular forms of hCG which are specifically produced by GTD: hyperglycosylated hCG, nicked hyperglycosylated hCG, nicked hyperglycosylated hCG without the C-terminal peptide, free beta-hCG, nicked free beta-hCG and beta-core fragment.	

The reference range limit for hCG measurements is assay-specific and must not be confused with the assay's detection limit (synonyms: sensitivity, lower limit of detection). In cases of persistently low hCG levels, before starting treatment it is important to clarify whether the measured hCG values are above the reference range limit of the assay used for premenopausal non-pregnant women. It should also be noted that the reference range limit for postmenopausal women is slightly higher than that for premenopausal women and is therefore unsuitable for premenopausal patients with GTD.

Consensus-based recommendation 1.E3	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
If there is a suspicion of false-positive hCG values, findings may be checked using the following approaches: 1. Test the linearity of the hCG results by diluting the sample or by precipitation with PEG; 2. Use blocking cannula; 3. Parallel determination of hCG in serum and urine; 4. Compare results with those obtained by a second laboratory which uses an appropriate but different assay to determine hCG levels. Monitoring of treatment based on hCG levels must always use the same assay method.	

The hCG value is considered negative if the measured hCG value is either below the detection limit of the assay used or within the reference range (normal value) of the assay for healthy, non-pregnant premenopausal women (if the patient is premenopausal) or for healthy postmenopausal women (if the patient is postmenopausal). In exceptional cases, a properly negative value may also be slightly higher than the limit of the reference range.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

3 Villous GTD

Consensus-based statement 1.S3	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Villous GTD forms include partial moles, hydatidiform moles and invasive moles.	

Consensus-based recommendation 1.E4	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The term "partial hydatidiform mole" should not be used in the morphological diagnosis/report on diagnostic findings to describe a partial mole.	

Consensus-based statement 1.S4	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The goal of treatment for partial moles/hydatidiform moles is complete evacuation of the trophoblastic material from the uterine cavity.	

Consensus-based recommendation 1.E5	
Expert consensus	**Level of consensus +**
Suction curettage performed under sonographic control must be used to evacuate the trophoblastic material from the uterine cavity.	

Consensus-based recommendation 1.E6	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Units of red cell concentrate must be on hand during curettage of a partial mole/hydatidiform mole.	

Consensus-based recommendation 1.E7	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The risk of perforation and bleeding is higher because the uterus is relaxed. Uterotonic agents may be used in cases with heavy bleeding. A hysterectomy must only be carried out in cases with life-threatening hemorrhage.	

Consensus-based statement 1.S5	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
No anti-D immunoglobulin is required in cases with partial mole/hydatidiform mole, as there is no expression of the RhD antigen.	

Consensus-based recommendation 1.E8	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Because of the risk of developing persistent GTD (0.5–4%), regular weekly testing of serum hCG must be done after a **partial mole** has been diagnosed until the results for hCG are negative (i.e., negative hCG levels in at least two consecutive tests).	

Consensus-based recommendation 1.E9	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Because of the risk of developing persistent GTD (16–24%), weekly monitoring of hCG must be carried out after a **hydatidiform mole** has been diagnosed. After the hCG level is found to be negative (at least two consecutive negative hCG tests), monthly monitoring of hCG must be carried out for at least 6 months after curettage. Patients must use hormonal contraceptives. Combined oral preparations may be used.	

Consensus-based recommendation 1.E10	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
In cases of twin molar pregnancy or women older than 45 years or if it takes more than 8 weeks until the hCG level is negative, monitoring of hCG every three months should be carried out for a further 30 months after the hCG level has been found to be negative.	

3.1 Persistent trophoblastic disease

Consensus-based recommendation 1.E11	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If hCG values are persistently high after curettage and diagnosis of a partial mole/hydatidiform mole, re-curettage under sonographic control may be carried out to avoid the necessity of chemotherapy, especially if hCG values are lower than 1000 IU/l. After repeat diagnosis of a partial mole and re-curettage, weekly monitoring of hCG levels must be carried out until the hcG level is found to be negative (i.e., at least 2 consecutive negative hCG tests).	

Consensus-based recommendation 1.E12	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Prophylactic chemotherapy must not be administered after curettage of a hydatidiform mole if hCG levels are decreasing or negative.	

Consensus-based statement 1.S6	
Expert consensus	**Level of consensus +**
The following criteria must be present for a diagnosis of persistent villous GTD (persistent postmolar trophoblastic disease): 1. Four or more consecutive hCG tests where results show that hCG levels have plateaued (cf. chapter 2 for the definition of the term "plateau"), or 2. An increase in hCG levels (cf. chapter 2 for the definition of the term "increase") over 2 consecutive measurements (Day 0 and Day 7), or 3. persistent hCG levels over a period of 6 months.	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Consensus-based recommendation 1.E13	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
If the criteria for a diagnosis of persistent villous GTD are present, in addition to a gynecological examination with palpation to exclude or detect metastasis, the following imaging examinations must be carried out: CT of the thorax and abdomen, transvaginal ultrasound, MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if diagnostic imaging is suspicious for metastasis.	

Consensus-based recommendation 1.E14	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Chemotherapy must be administered (unless there is an option of carrying out re-curettage) if persistent villous GTD is diagnosed.	

3.2 Chemotherapy for low and intermediate risk GTD

Consensus-based recommendation 1.E15	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
The drug of choice for **low-risk cases** (FIGO score < 5; cf. ▶ **Table 7**) is **methotrexate** 50 mg administered by IM injection on days 1, 3, 5, 7 with folic acid 15 mg administered PO on days 2, 4, 6, 8 (cf. Table 15 in the long version). If the patient develops methotrexate resistance (increase or plateauing of hCG levels – for definitions, cf. chapter 1.5 in the long version), treatment must be switched to **actinomycin D** therapy (1.25 mg/m^2 every 2 weeks) or polychemotherapy (EMA/CO regimen) (cf. Tables 15 and 16 in the long version).	

Consensus-based recommendation 1.E16	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
The drug of choice for cases with **intermediate risk** (FIGO score 5–6; cf. ▶ **Table 7**) is methotrexate 50 mg administered by IM injection on days 1, 3, 5, 7 every 2 weeks and folic acid 15 mg administered PO on days 2, 4, 6, 8 (cf. Table 15 in the long version). However, cases with a FIGO score of 5–6 and simultaneous distant metastasis and/or hCG > 411000 IU/l and/or a diagnosis of choriocarcinoma must be treated with polychemotherapy (EMA/CO regimen) (cf. Tables 15 und 16 in the long version).	

Consensus-based recommendation 1.E17	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If patients are treated with mono-chemotherapy, they must receive 3 consolidation cycles of mono-chemotherapy after hCG levels are no longer detectable (i.e., at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit).	

Consensus-based recommendation 1.E18	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If hCG levels are no longer detectable after completion of chemotherapy (i.e., at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit), hCG levels must be monitored and measured once a month for one year.	

3.3 Methotrexate resistance

Consensus-based recommendation 1.E19	
Expert consensus	**Level of consensus +**
The following criteria must be present to diagnose methotrexate resistance: ▪ Four or more consecutive hCG tests where results show that hCG levels have plateaued (cf. chapter 2 for the definition of the term "plateau"), or ▪ An increase in hCG levels (cf. chapter 2 for the definition of the term "increase")	

Consensus-based recommendation 1.E20	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
In patients with chemotherapy resistance, re-staging must be done to search for metastasis and must include a gynecological examination with palpation, transvaginal ultrasound, CT of the thorax and abdomen and MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E21	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
The treatment of choice for cases with MTX resistance is another mono-chemotherapy with actinomycin D (1.25 mg/m^2 repeated every 2 weeks). Polychemotherapy according to the EMA-CO regimen may be administered in the event that one of the two mono-chemotherapy regimens fails or if patients have a FIGO score > 7 at re-staging.	

Consensus-based recommendation 1.E22	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
Polychemotherapy according to the EMA-CO regimen must be administered if both mono-chemotherapy regimens (MTX and actinomycin D) fail (cf. Table 16 in the long version).	

Consensus-based recommendation 1.E23	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
Platinum-based regimens (BEP/carboplatin + paclitaxel/TP-TE/EMA-EP) must be used if EMA-CO chemotherapy fails, (cf. Table 16 in the long version).	

3.4 Chemotherapy for high-risk GTD

Consensus-based recommendation 1.E24	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
High-risk cases (FIGO score ≥ 7; ▶ **Table 7**) must receive chemotherapy according to the EMA-CO regimen (cf. Table 16 in the long version).	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Consensus-based statement 1.S7	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Induction chemotherapy with 1 to 3 cycles of etoposide 100 mg/m^2 on days 1 and 2 and cisplatin 20 mg/m^2 on days 1 and 2, q7, may reduce early (< 4 weeks after initiation of therapy) hemorrhage-related mortality of high-risk patients with a FIGO score > 12.	

Consensus-based recommendation 1.E25	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
During polychemotherapy according to the EMA-CO regimen, hCG levels must be measured out before the start of each cycle. If hCG levels plateau or increase, the patient must be switched to multi-agent therapy with EMA-EP or BEP (cf. Table 16 in the long version). Alternative treatments are the TP-TE regimen or a carboplatin-paclitaxel regimen.	

Consensus-based recommendation 1.E26	
Expert consensus	**Level of consensus +**
Chemotherapy must be continued until hCG levels are found to be negative (at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit). Failure to complete chemotherapy increases the risk of therapy resistance. Once negative hCG levels have been achieved, up to three additional EMA-CO chemotherapy cycles should be administered for consolidation. Consolidation cycles are not recommended for patients treated with the BEP regimen.	

Consensus-based recommendation 1.E27	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
In patients with chemotherapy resistance, re-staging must be done to search for metastasis and must include gynecological examination with palpation, transvaginal ultrasound, CT of the thorax and abdomen and MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E28	
Expert consensus	**Level of consensus +**
If hCG levels are no longer detectable after the completion of chemotherapy (i.e., at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit), hCG levels must be monitored and measured once a month for one year. During this period patients must take oral hormonal contraceptives. Combined oral preparations or progestogen preparations may be used.	

3.5 Invasive moles

Consensus-based recommendation 1.E29	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Staging is based on CT of the thorax, CT of the abdomen, MRI of the brain, transvaginal ultrasound and gynecological examination with palpation. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E30	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
Patients with invasive mole must be treated with chemotherapy. The drug of choice for **low-risk cases** (FIGO score < 7; ▶ **Table 7**) is **methotrexate** 50 mg administered by IM injection on days 1, 3, 5, 7 and folic acid 15 mg administered PO on days 2, 4, 6 (cf. Table 15 in the long version). **High-risk cases** (FIGO score ≥ 7; ▶ **Table 7**) must receive chemotherapy according to the **EMA-CO** regimen (cf. Table 16 in the long version). Chemotherapy may not be necessary for low-risk patients who have undergone hysterectomy.	

Consensus-based statement 1.S8	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Monitoring of hCG levels during and after therapy is done according to the same standards used for hydatidiform mole (cf. 1.6.2 in the long version).	

4 Non-villous GTD

4.1 Placental site nodules (PSN)

Consensus-based statement 1.S9	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Curettage, usually consisting of complete removal of the lesion, is the treatment of choice for PSN.	

Consensus-based recommendation 1.E31	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
PSN is a benign lesion. Follow-up based on measurement of hCG levels is not required.	

4.2 Exaggerated placental site (EPS)

Consensus-based recommendation 1.E32	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Isolated EPS without hydatidiform mole must not be treated with chemotherapy. Postoperative monitoring of hCG levels must only be done if there are clinical indications such as persistent vaginal bleeding.	

Consensus-based recommendation 1.E33	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If EPS is diagnosed in combination with partial mole or hydatidiform mole, follow-up must adhere to the same standards used for partial mole or hydatidiform mole.	

4.3 Placental site trophoblastic tumor (PSTT)

Consensus-based recommendation 1.E34	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
A simple hysterectomy must be carried out if PSTT is diagnosed in the curettage material.	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Consensus-based recommendation 1.E35	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
In addition to gynecological examination with palpation, the following diagnostic imaging is necessary to detect or exclude metastasis: CT of the thorax and abdomen, transvaginal ultrasound, MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E36	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Chemotherapy is necessary to treat FIGO stages II to IV and should consist of either the EMA-CO regimen (cf. Table 16 in the long version) or the EP/EMA regimen (cf. Table 16 in the long version). The BEP regimen may be used if the EMA-CO and EP/EMA regimens are unsuccessful.	

Consensus-based recommendation 1.E37	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
It is important to differentiate PSTT from EPS. Before deciding on a hysterectomy, the opinion of a second pathologist should be obtained for premenopausal patients wanting to have children.	

Consensus-based recommendation 1.E38	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If hCG levels are no longer detectable after the completion of chemotherapy (at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit), hCG levels must be monitored and measured once a month for one year.	

4.4 Epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

Consensus-based statement 1.S10	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Hysterectomy is the treatment of choice for ETT. As with PSTT, polychemotherapy is indicated if metastasis is present at the initial diagnosis of ETT.	

Consensus-based recommendation 1.E39	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
If hCG levels are no longer detectable after the completion of chemotherapy (i.e., at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit), hCG levels must be monitored and measured once a month for one year.	

4.5 Choriocarcinoma (CCA)

Consensus-based recommendation 1.E40	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
As with hydatidiform mole, suction curettage under sonographic control must be carried out if there is a suspicion of choriocarcinoma.	

Consensus-based recommendation 1.E41	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Units of red cell concentrate must be on hand during curettage.	

Consensus-based recommendation 1.E42	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Staging after histological confirmation of choriocarcinoma is based on gynecological examination with palpation, transvaginal ultrasound, CT of the thorax and abdomen and MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E43	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
Chemotherapy must be carried out after **histological confirmation** of choriocarcinoma. The drug of choice for **low-risk cases** with a FIGO score < 5 (cf. ▶ **Table 7**) is **methotrexate** 50 mg administered by IM injection on days 1, 3, 5, 7 and folic acid 15 mg administered PO on days 2, 4, 6 (cf. Table 15 in the long version). If the patient develops methotrexate resistance (increase or plateauing; see chapter 2 for the definition of hCG plateau), treatment should be switched to actinomycin D therapy or polychemotherapy (cf. Table 15 and 16 in the long version).	

Consensus-based recommendation 1.E44	
Expert consensus	**Level of consensus ++**
Chemotherapy must be carried out after histological confirmation of choriocarcinoma. The treatment of choice for **intermediate-risk cases** (FIGO score 5 or 6; cf. ▶ **Table 7**) is polychemotherapy using the **EMA-CO regimen** (cf. Table 16 in the long version).	

Consensus-based recommendation 1.E45	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Treatment for **high-risk patients** (FIGO score ≥ 7; ▶ **Table 7**) must consist of chemotherapy using the **EMA-CO** regimen (cf. Table 16 in the long version).	

Consensus-based statement 1.S11	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Induction chemotherapy consisting of 1 to 3 cycles of etoposide 100 mg/m^2 on days 1 and 2, q7, and cisplatin 20 mg/m^2 on days 1 and 2, q7, may reduce early (< 4 weeks after initiation of therapy) hemorrhage-related mortality of high-risk patients with a WHO score > 12 (▶ **Table 7**).	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Consensus-based recommendation 1.E46	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Re-staging to search for metastasis must be done if the patient develops chemotherapy resistance, with re-staging based on gynecological examination with palpation, transvaginal ultrasound, CT of the thorax and abdomen and MRI of the brain. FDG-PET/CT may be carried out if there is a suspicion of metastasis based on the above diagnostic imaging.	

Consensus-based recommendation 1.E47	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
Chemotherapy must be continued until hCG levels are negative (at least three consecutive weekly measurements of hCG, with hCG levels below the detection limit). Failure to complete chemotherapy increases the risk of therapy resistance. Once negative hCG levels have been achieved, up to three additional EMA-CO chemotherapy cycles should be administered for consolidation. Consolidation cycles are not recommended for patients treated with the EMA-EP or BEP regimen.	

Consensus-based recommendation 1.E48	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
After the completion of therapy, hCG levels levels must be monitored and measured once a month for one year.	

4.6 Multiple pregnancy and GTD

Cases of multiple pregnancy with GTD and one healthy twin have been reported in the literature. In a series of 77 cases with hydatidiform mole and one healthy twin, the pregnancy was terminated in 24 cases [8]. Of the 53 women who continued their pregnancy, 23 had a spontaneous miscarriage and two developed severe preeclampsia with subsequent termination of the pregnancy. Twenty-four of the remaining 28 women had a live birth. Irrespective of the pregnancy outcome, 15/77 women had chemotherapy for persistent trophoblastic disease. Lin et al. reported on 72 cases with complete mole and a healthy co-twin [9]. Ten pregnancies were terminated, 35/62 cases had a live birth. The rate of postoperative or postpartum gestational trophoblastic neoplasia (GTN) was 46%. In a review of the literature, Suksai et al. identified a total of 204 cases in the literature of complete mole with a second fetus. The live birth rate was 78/204 (38%). Low hCG levels were a predictor for live birth [10].

Zilberman et al. (14 studies; n = 244; complete hydatidiform mole + normal fetus) calculated a maternal rate of complications of 80%, a live birth rate of 50% and a rate of subsequent GTN of 34% [11].

5 Immunotherapy

GTD shows a high expression of the transmembrane protein programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), which binds to the T-cell inhibitory receptor (programmed death protein 1 [PD-1]). Treatment with the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab, a monoclonal antibody which binds to the PD-1 receptor, was investigated in patients with chemotherapy-resistant GTD [12]. A total of four patients with chemotherapy resistance after several lines of combination chemotherapy were treated with pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks. After remission was achieved, patients received a further five consolidation cycles. Therapy was well tolerated. Complete remission was observed in three of four patients after the end of therapy, and remission persisted for between five and 24 months after completion of therapy. A recent review of seven patients with previously treated, chemotherapy-resistant GTD found that 6/7 patients responded to immunotherapy with pembrolizumab. A complete response was observed in five patients [13]. Other case studies have reported similar successes in patients, some of whom had extensive prior treatment. A single-arm prospective study investigated the use of the PD-L1 antibody avelumab in patients with low-risk GTN after previous mono-chemotherapy with MTX. Patients were given avelumab 10 mg/kg every two weeks until hCG levels had normalized, followed by three consolidation cycles. 8/15 patients had a complete response to therapy [14].

6 Pregnancy After GTD

Pregnancy after GTD is possible and is not associated with an unfavorable maternal, fetal or neonatal prognosis. It should be noted that there is a risk of recurrence. Gadducci et al. specifically calculated the risk of recurrence of GTD as 0.7 to 2.6% after a previous instance of GTD and as 10% after two GTDs [15]. The live birth rate of women with a history of GTD is 75%. There is no increase in the rate of congenital malformations (1.8%); however, there may a slightly higher risk of intrauterine fetal death [16]. In a systematic review of 18 studies on fertility after GTD, Garcia et al. reported that there was no evidence for a lower fertility after GTD, but there was a higher risk of miscarriage for pregnancies occurring less than six months after the completion of GTD therapy and a higher risk of intrauterine fetal death [17].

Once patients have completed chemotherapy for GTD, the issue of potential long-term side effects on fertility must be considered. This issue is compounded by the possibility of a second malignancy caused by the treatment. The review by Gaducci et al. reported a higher risk of myeloid leukemia, which increased depending on the cumulative dose of etoposide [18]. The genotoxicity of MTX and EMA-CO is low. In an analysis of 12 women treated with MTX and 34 women treated with EMA-CO, 12/12 (100%) and 32/34 (97%) women, respectively, had regular menstrual cycles after completion of chemotherapy [19].

7 Evaluation of Specimens

Consensus-based recommendation 4.E49	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The report on findings must include the type of GTD.	

Consensus-based recommendation 4.E50	
Expert consensus	**Level of consensus +++**
The morphological diagnostic workup must ensure that alle therapeutically and prognostically relevant parameters are ascertained. Findings must be reported according to the valid WHO classification of tumors, the current TNM staging system and the R classification (UICC).	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Consensus-based recommendation 4.E51	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

The findings report for a hysterectomy carried out for GTD must including the following information:

1. Type of GTD according to the WHO classification
2. Presence/absence of lymph node or vascular invasion (L- and V-status)
3. Presence/absence of perineural invasion (Pn-status)
4. Staging (pTNM and FIGO)
5. Three-dimensional tumor size in cm^3
6. Minimal distance to vaginal margin in cm, if relevant
7. R classification (UICC)

8 Information for Patients

Consensus-based recommendation 5.E52	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

When appropriate relevant sources (print or internet media) are used to inform patients, the information should be compiled in accordance with defined quality criteria for healthcare information. The information should be provided to patients to support them to make self-determined decisions for or against medical measures by communicating the risks in a generally understandable form (e.g., information about the reduction of absolute risk).

Consensus-based recommendation 5.E53	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

The patient must be offered the option of including her partner or family members in talks or discussions.

Consensus-based recommendation 5.E54	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

The patient's individual preferences, requirements, worries and anxieties must be identified during the talk with the doctor and taken into account. If the patient requires several discussions for this, she must be offered the opportunity to have more discussions.

Consensus-based recommendation 5.E55	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

The patient should be offered psychosocial and psycho-oncological support for psychological and sexual problems and problems with her partner.

Consensus-based recommendation 5.E56	
Expert consensus	**Level of consensus +++**

Medical-oncological rehabilitation is designed specifically to treat disorders which arise subsequent to the disease and its treatment. All patients must be informed and advised about their statutory options to apply for and make use of rehabilitation measures.

Conflict of Interest

The conflicts of interests of all of the authors are listed in the long version of the guideline.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Deutsche Version

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Gestational and Non-gestational Trophoblastic Neoplasia. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/049, April 2022). Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 267–288

Leitliniendokumente

Die vollständige deutsche Langfassung und eine Dia-Version dieser Leitlinien sowie eine Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren befinden sich auf der Homepage der AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-049.html).

Leitliniengruppe

Siehe ▸ **Tab. 1** bis **4**.

▸ **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

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

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisation/Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt (▸ **Tab. 2**).

▸ **Tab. 2** Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.

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

▸ **Tab. 2** Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe. *(Fortsetzung)*

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (OEGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

▸ **Tab. 3** Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe.

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

▸ **Tab. 4** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen.

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

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

II Leitlinienverwendung

Fragestellung und Ziele

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

Versorgungsbereich

Stationärer und ambulanter Versorgungssektor

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an gestationsbedingten und nicht gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen erkrankten Frauen sowie an die folgenden Personengruppen: Gynäkologinnen/Gynäkologen in der Niederlassung, Gynäkologinnen/Gynäkologen mit Klinikanstellung, Patholog/-innen, Nuklearmediziner/-innen, Labormediziner/-innen, Genetiker/-innen, Pflegekräfte, Radiologen/-innen und internistische Onkologen/-innen.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Organisationen und Vereine sowie durch den Vorstand der DGGG, SGGG, OEGGG sowie der DGGG/OEGGG/SGGG-Leitlinienkommission im Februar 2022 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.04.2022 bis 30.03.2023. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissensstand kann ebenso die Dauer verlängert werden.

III 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 evidenzrechercherbasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren. Diese Leitlinie entspricht der Stufe **S2k**.

Empfehlungsgraduierung

Die Evidenzgraduierung nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (▶ **Tab. 5**).

▶ **Tab. 5** Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	soll/soll nicht
einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	sollte/sollte nicht
offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	kann/kann nicht

Statements

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

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH-Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei Nichterreichen eines Konsensus (> 75 % der Stimmen) Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (▶ **Tab. 6**).

▶ **Tab. 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 < 51 % der Teilnehmer

Expertenkonsens

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

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

IV Leitlinie

1 Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTD)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTD) umfassen eine zytogenetisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch eine Fehldifferenzierung und/oder Proliferation des Trophoblastepithels gekennzeichnet sind [1, 2]. Die morphologische Einteilung erfolgt nach der World-Health-Organization-(WHO-)Klassifikation [3]. Aufgrund des Nachweises bzw. des Fehlens von Chorionzotten (lat. „villi") können villöse und nicht villöse GTD unterschieden werden. 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.

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

In den entwickelten Industriestaaten wird für die Blasenmole eine Prävalenz von 1 pro 591 Schwangerschaften angegeben [4], für GTD eine Prävalenz von 1 pro 714 Lebendgeburten [5]. In einer populationsbasierten holländischen Studie mit 6343 Fällen von GTD, die über einen Zeitraum von 20 Jahren (1994 bis 2013) gesammelt wurden, zeigte sich ein Inzidenzanstieg in den ersten 10 Jahren, gefolgt von einer Stabilisierung der Erkrankungsinzidenz. Insgesamt betrug die Inzidenz der GTD über 20 Jahre 1,67 Fälle/1000 Geburten/Jahr [6]. Eine erhöhte Inzidenz an GTD findet sich bei jungen (10–19 Jahre) und bei älteren (40–54 Jahre) Frauen und ist auch vom ethnischen Hintergrund abhängig. Schwarze US-Amerikanerinnen sind z. B. in landesweiten Registern überrepräsentiert, und Asiatinnen weisen z. B. eine doppelt so hohe Inzidenz auf wie Europäerinnen.

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. Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional.	

Die Risikostratifizierung der GTD, die gleichzeitig auch die Basis für die Indikationsstellung zur Chemotherapie ist, soll nach dem jeweils aktuellen FIGO-Risiko-Score erfolgen. Für die vorliegende Leitlinie wurde der International Federation of Gynecology and Obstetrics-(FIGO-)Risiko-Score angewandt (▶ **Tab. 7**) [7].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Die Risikostratifizierung der GTD soll nach dem aktuellen FIGO-Risiko-Score erfolgen.	

2 Bestimmung von humanem Choriongonadotropin (hCG)

Die hCG-Bestimmung im Serum ist neben dem histologischen Nachweis einer Trophoblasterkrankung der wichtigste Parameter zur Festlegung der Therapie, der Therapiedauer und der Beurteilung des Therapieeffekts.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei der hCG-Bestimmung sollte ein Assay benutzt werden, der möglichst mit den folgenden 6 irregulären Formen von hCG, die spezifisch von GTD gebildet werden können, in einem hohen Maße kreuzreagiert: hyperglykosiliertes hCG, nicked hCG, hyperglykosiliertes hCG, Nicked hyperglykosiliertes hCG ohne das C-terminale Ende, freies beta hCG, Nicked freies beta-hCG und Beta-core Fragment.	

▶ **Tab. 7** International Federation of Gynecology and Obstetrics-(FIGO-)Risiko-Score.

Punktwert	0	1	2	4
Alter (Jahre)	< 40	≥ 40		
vorangegangene Schwangerschaft	MS	Abort	TS	
Intervall zwischen letzter Schwangerschaft und Beginn der CHXT (Monate)	< 4	4–6	7–12	> 12
hCG (IU/l)	$< 10^3$	10^3–10^4	10^4–10^5	$> 10^5$
Anzahl der Metastasen	0	1–4	5–8	> 8
Lokalisation der Metastasen	Lunge	Milz/Niere	GI-Trakt	Hirn, Leber
größter Tumordurchmesser (cm)		3–5	> 5	
vorangegangene CHXT			Monotherapie	Kombinations-CHXT

Bewertung: 0–4 Punkte → niedriges Risiko (Low-Risk); 5–6 Punkte → intermediäres Risiko (Intermediate-Risk); ≥ 7 Punkte → hohes Risiko (High-Risk)
MS = Molenschwangerschaft; TS = Terminschwangerschaft; CHXT = Chemotherapie; hCG = humanes Choriongonadotropin; GI = gastrointestinal

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Die Referenzbereichsgrenze für hCG-Messungen ist Assay-spezifisch und darf nicht mit der Nachweisgrenze des Assays (Synonym: sensitivity, lower limit of detection) verwechselt werden. Im Falle von persistierenden niedrigen hCG-Werten sollte daher vor Beginn einer Therapie geklärt werden, ob die gemessenen hCG-Werte oberhalb des Referenzbereiches des verwendeten Assays für prämenopausale nicht schwangere Frauen liegen. Außerdem ist zu beachten, dass die Referenzbereichsgrenze für postmenopausale Frauen etwas höher liegt als die für prämenopausale Frauen und daher für prämenopausale GTD-Patientinnen ungeeignet ist.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Ein Verdacht auf falsch positive hCG-Werte kann durch folgende Vorgangsweisen überprüft werden: 1. Test auf Linearität des hCG-Wertes nach Verdünnung oder PEG-Fällung der Probe, 2. Verwendung von Blocking-Röhrchen, 3. hCG-Bestimmung parallel in Serum und Urin, 4. Vergleich des Ergebnisses mit der Messung durch ein Zweitlabor, das einen anderen geeigneten Assay zur Bestimmung von hCG nutzt. Das Therapiemonitoring für hCG soll immer mit der gleichen Assaymethode durchgeführt werden.	

Ein negativer hCG-Wert liegt dann vor, wenn der gemessene hCG-Wert entweder unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays liegt oder innerhalb des Referenzbereiches (Normalwert) des verwendeten Assays für gesunde, nicht schwangere prämenopausale Frauen (im Falle einer prämenopausalen Patientin) bzw. für gesunde postmenopausale Frauen (im Falle einer postmenopausalen Patientin). In Ausnahmefällen kann ein richtig negativer Wert auch leicht über dem Referenzbereichslimit liegen.

3 Villöse GTD

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

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

Konsensbasiertes Statement 1.S4	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Ziel der Therapie der Partialmole/Blasenmole ist die vollständige Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +**
Zur Entleerung von Trophoblastmaterial aus dem Cavum uteri soll eine Saugkürettage unter sonografischer Kontrolle durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im Rahmen der Kürettage einer Partialmole/Blasenmole soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7	
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.S5	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im Falle einer Partialmole/Blasenmole ist keine Anti-D-Prophylaxe notwendig, da das Rhesus-Antigen D nicht exprimiert wird.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Nach Diagnose einer **Partialmole** soll aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (0,5–4 %) eine sequenzielle wöchentliche hCG-Kontrolle bis zur Negativität, d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende negative hCG-Werte, durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Nach Diagnose einer **Blasenmole** sollen aufgrund des Risikos der Entwicklung einer persistierenden GTD (16–23 %) wöchentliche hCG-Kontrollen erfolgen. Ab dem Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 2 konsekutive negative hCG-Bestimmungen) sollen weitere monatliche Kontrollen für zumindest 6 Monate nach der Kürettage erfolgen. Für diesen Zeitraum soll eine hormonelle Kontrazeption erfolgen. Orale Kombinationspräparate können verwendet werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im Falle einer Molen-Gemini-Schwangerschaft oder einem Alter > 45 Jahre oder einer Zeit bis zur hCG-Negativierung ≥ 8 Wochen sollte nach hCG-Negativierung ein weiteres 3-monatliches hCG-Monitoring für 30 Monate erfolgen.	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

3.1 Trophoblastpersistenz

Konsensbasierte Empfehlung 1.E11	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei persistierenden hCG-Werten nach Kürettage und Diagnose einer Partialmole/Blasenmole kann zur Vermeidung einer Chemotherapie zunächst eine Re-Kürettage unter sonografischer Kontrolle erfolgen, insbesondere bei niedrigen hCG-Werten < 1000 IU/l. Nach Re-Kürettage mit erneuter Diagnose einer Partialmole sollen neuerlich wöchentliche hCG-Kontrollen bis zur Negativität, d. h. mindestens 2 aufeinander folgende negative hCG-Werte, erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E12	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Eine prophylaktische Chemotherapie bei abfallenden oder negativen hCG-Werten nach Kürettage einer Blasenmole soll nicht durchgeführt werden.	

Konsensbasiertes Statement 1.S6	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +**
Für die Diagnose einer persistierenden villösen GTD (postmolare Trophoblastpersistenz) gelten folgende Kriterien: 1. Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung (zur Definition des Begriffs „Plateau“ siehe Kapitel 2) oder 2. Anstieg der hCG-Werte (zur Definition des Begriffs „Anstieg“ siehe Kapitel 2) bei 2 konsekutiven Messungen (Tag 0 und 7) oder 3. persistierende hCG-Werte über 6 Monate.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E13	
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, Transvaginalsonografie, MRT des Gehirns. Bei Verdacht auf Metastasen in der o. g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E14	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei Diagnose einer persistierenden villösen GTD soll (mit Ausnahme der Möglichkeit einer Re-Kürettage) eine Chemotherapie durchgeführt werden.	

3.2 Chemotherapie bei GTG mit niedrigem und intermediärem Risiko

Konsensbasierte Empfehlung 1.E15	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Mittel der Wahl für **Low-Risk-Fälle** (FIGO-Score < 5; siehe auch ▶ **Tab. 7**) ist **Methotrexat** 50 mg i. m. jeweils an den Tagen d 1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. jeweils an den Tagen d 2, 4, 6, 8 (siehe auch Tab. 15 in der Langversion). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte – Definition siehe Kapitel 1.5 in der Langversion) soll eine **Actinomycin-D**-Therapie (1,25 mg/m^2 q 2 Wochen) oder eine Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema durchgeführt werden (Tab. 15 und 16 in der Langversion).	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E16	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Mittel der Wahl für Fälle mit **intermediärem Risiko** (FIGO-Score 5–6; siehe auch ▶ **Tab. 7**) ist Methotrexat 50 mg i. m. jeweils an den Tagen d 1, 3, 5, 7 q 2 Wochen und Folsäure 15 mg p. o. jeweils an den Tagen d 2, 4, 6, 8 (siehe auch Tab. 15 in der Langversion). Allerdings soll im Fall eines FIGO-Score von 5–6 und gleichzeitigem Vorliegen von Fernmetastasen und/oder einem hCG-Wert > 411000 IU/l und/oder der Diagnose eines Chorionkarzinoms eine Polychemotherapie nach dem EMA/CO-Schema durchgeführt werden (Tab. 15 und 16 in der Langversion).	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E17	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im Falle einer Mono-Chemotherapie sollen bei negativem hCG (d. h. zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) noch 3 konsolidierende Zyklen erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E18	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Chemotherapie negativ (zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für 1 Jahr erfolgen.	

3.3 Vorgehen bei Methotrexat-Resistenz

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 (zur Definition des Begriffes „Plateau“ siehe Kapitel 2) oder ▪ Anstieg der hCG-Werte (zur Definition des Begriffs „Anstieg“ siehe Kapitel 2)	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E20	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei Auftreten einer Chemotherapie-Resistenz soll zur Metastasensuche ein Re-Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Schädels erfolgen. Bei Verdacht auf Metastasen in der o. g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E21	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Mittel der Wahl im Fall einer MTX-Resistenz ist eine weitere Mono-Chemotherapie mit Actinomycin D (1,25 mg/m^2 q 2 Wochen). Eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema kann auch nach Versagen einer der beiden Mono-Chemotherapie-Schemata oder im Falle eines FIGO-Scores > 7 im Re-Staging durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E22	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei Versagen beider Mono-Chemotherapie-Schemata (MTX und Actinomycin D) soll eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema eingesetzt werden (siehe Tab. 16 in der Langversion).	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E23	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei Versagen einer EMA-CO-Therapie sollen platinhaltige Schemata (BEP/Carboplatin-Paclitaxel/TP-TE/EMA-EP) eingesetzt werden (siehe Tab. 16 in der Langversion).	

3.4 Chemotherapie bei GTG mit hohem Risiko

Konsensbasierte Empfehlung 1.E24	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei High-Risk-Fällen (FIGO-Score ≥ 7; ▶ **Tab. 7**) soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema erfolgen (Tab. 16 in der Langversion).	

Konsensbasiertes Statement 1.S7	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Eine Induktionschemotherapie mit 1 bis 3 Zyklen Etoposid 100 mg/m^2 d 1, 2 und Cisplatin 20 mg/m^2 d 1, 2 q7 kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit FIGO-Score > 12 frühe (< 4 Wochen nach Therapiebeginn) hämorrhagiebedingte Todesfälle reduzieren.	

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 soll eine Umstellung auf eine Chemotherapie nach dem EMA-EP oder BEP-Schema erfolgen (Tab. 16 in der Langversion). Alternativ kommen das TP-TE-Schema und das Carboplatin-Paclitaxel-Schema in Betracht.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E26	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +**
Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) fortgeführt werden. Eine inkomplette Chemotherapie erhöht das Risiko einer Therapieresistenz. Nach Erreichen negativer hCG-Werte sollten bis zu 3 zusätzliche EMA-CO Chemotherapiezyklen zur Konsolidierung durchgeführt werden. Im Falle einer 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, Transvaginalsonografie, 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.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E28	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +**
Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Therapie negativ (zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für 1 Jahr erfolgen. Für diesen Zeitraum soll eine orale hormonelle Kontrazeption erfolgen. Orale Kombinationspräparate oder Gestagen-Präparate können verwendet werden.	

3.5 Vorgehen bei invasiver Mole

Konsensbasierte Empfehlung 1.E29	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Ein Staging soll mittels CT-Thorax, CT-Abdomen, Schädel-MRT, Transvaginalsonografie, und gynäkologischer Inspektions- und Palpationsuntersuchung erfolgen. Bei Verdacht auf Metastasen in der o. g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

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; ▶ **Tab. 7**) ist **Methotrexat** 50 mg i. m. d 1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d 2, 4, 6 (siehe Tab. 15 in der Langversion). Bei **High-Risk-Fällen** (FIGO-Score ≥ 7; ▶ **Tab. 7**) soll eine Chemotherapie nach dem **EMA-CO**-Schema erfolgen (siehe Tab. 16 in der Langversion). Bei Z. n. Hysterektomie und Low-Risk-Situation kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden.	

Konsensbasiertes Statement 1.S8	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Die hCG-Kontrollen während und nach der Therapie erfolgen entsprechend dem Vorgehen bei Blasenmole (siehe 1.6.2 in der Langversion).	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

4 Nicht villöse GTD

4.1 Plazentabettknoten (Placental Site Nodule; PSN)

Konsensbasiertes Statement 1.S9	
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.	

4.2 Hyperplastische Implantationsstelle (Exaggerated Placental Site; EPS)

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.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E33	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Wird eine EPS in Kombination mit einer Partialmole oder Blasenmole diagnostiziert, soll die Nachsorge wie bei der Partialmole bzw. Blasenmole erfolgen.	

4.3 Plazentabetttumor (Placental Site Trophoblastic Tumor; PSTT)

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

Konsensbasierte Empfehlung 1.E36	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei Vorliegen eines FIGO-Stadiums II bis IV soll eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-Schema (Tab. 16 in der Langversion) oder dem EP/EMA-Schema (Tab. 16 in der Langversion) durchgeführt werden. Das BEP-Schema kann bei Versagen von EMA-CO und EP/EMA angewandt werden.	

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 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für 1 Jahr erfolgen.	

4.4 Epitheloider Trophoblasttumor (ETT)

Konsensbasiertes Statement 1.S10	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Therapie der Wahl des ETT ist die Hysterektomie, bei Diagnose von Metastasen eine Polychemotherapie in Analogie zum PSTT.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E39	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bleiben die hCG-Werte nach Abschluss der Chemotherapie negativ (zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen), sollen weitere monatliche hCG-Kontrollen für 1 Jahr erfolgen.	

4.5 Chorionkarzinom (CCA)

Konsensbasierte Empfehlung 1.E40	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei Verdacht auf Chorionkarzinom soll in Analogie zum Vorgehen bei Blasenmole eine Saugkürettage unter sonografischer Kontrolle durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E41	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im Falle der Kürettage soll eine zeitnahe Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet sein.	

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E42	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei histologischem Nachweis eines Chorionkarzinoms soll ein Staging mittels gynäkologischer Inspektions- und Tastuntersuchung, Transvaginalsonografie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Gehirns erfolgen. Bei Verdacht auf Metastasen in der o. g. Bildgebung kann eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E43	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei **histologischem Nachweis** eines Chorionkarzinoms soll eine Chemotherapie erfolgen. Mittel der Wahl für **Low-Risk-Fälle** mit einem FIGO-Score < 5 (siehe auch ▶ **Tab. 7**) ist **Methotrexat** 50 mg i. m. d 1, 3, 5, 7 und Folsäure 15 mg p. o. d 2, 4, 6 (siehe auch Tab. 15 in der Langversion). Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte siehe Kapitel 2) sollte eine Actinomycin-D-Therapie oder eine Polychemotherapie erfolgen (Tab. 15 und 16 in der Langversion).	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E44	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke ++**
Bei histologischem Nachweis eines Chorionkarzinoms soll eine Chemotherapie erfolgen. Mittel der Wahl für **Intermediate-Risk-Fälle** (FIGO-Score 5 oder 6; siehe auch ▶ **Tab. 7**) ist eine Polychemotherapie nach dem **EMA-CO-Schema** (Tab. 16 in der Langversion).	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E45	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Bei **High-Risk-Fällen** (FIGO-Score ≥ 7; ▶ **Tab. 7**) soll eine Chemotherapie nach dem **EMA-CO**-Schema erfolgen (Tab. 16 in der Langversion).	

Konsensbasiertes Statement 1.S11	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Eine Induktionschemotherapie mit 1 bis 3 Zyklen Etoposid 100 mg/m² d 1, 2, q7, und Cisplatin 20 mg/m² d 1, 2, q7, kann bei Hochrisiko-Patientinnen mit WHO-Score > 12 (▶ **Tab. 7**) 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, Transvaginalsonografie, CT des Thorax und des Abdomens und MRT des Schädels erfolgen. Bei Verdacht auf Metastasen in der o. g. Bildgebung sollte eine FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E47	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Die Chemotherapie soll bis zum Erreichen negativer hCG-Werte (zumindest 3 konsekutive wöchentliche negative hCG-Bestimmungen) fortgeführt werden. Eine inkomplette Chemotherapie erhöht das Risiko einer Therapieresistenz. Nach Erreichen negativer hCG-Werte sollten bis zu 3 zusätzliche EMA-CO-Chemotherapie-Zyklen 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 1 Jahr erfolgen.	

4.6 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 [8]. Von den 53 Frauen, die die Schwangerschaft weiterführten, hatten 23 einen Spontanabort und 2 entwickelten eine schwere Präeklampsie mit nachfolgender Schwangerschaftsbeendigung. Eine Lebendgeburt erfolgte bei 24 der übrigen 28 Frauen. Unabhängig vom Schwangerschaftsausgang erhielten 15/77 Frauen eine Chemotherapie wegen Trophoblastpersistenz. Lin et al. berichten über 72 Fälle von kompletten Molen mit einem gesunden Co-Zwilling [9]. Zehn Schwangerschaften wurden abgebrochen, in 35/62 Fällen kam es zu einer Lebendgeburt. Die Rate an postoperativen bzw. postpartalen GTN lag bei 46%. In einer Literaturübersicht identifizierten Suksai et al. insgesamt 204 in der Literatur publizierte Fälle von kompletten Molen mit einem zweiten Fetus. Die Lebendgeburtenrate betrug 78/204 (38%). Ein niedriger hCG-Wert war ein Prädiktor für eine Lebendgeburt [10].

Auch Zilberman et al. (14 Studien; n = 244; komplette Blasenmole + normaler Fetus) errechneten eine maternale Komplikationsrate von 80%, eine Lebendgeburtenrate von 50% und eine Rate an nachfolgenden GTN von 34% [11].

5 Immuntherapie

GTD zeigen eine hohe Expression des Transmembranproteins Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1), das an den T-Zell Inhibitory Receptor Programmed Death Protein 1 (PD-1) bindet. Die Anwendung einer Therapie mit Pembrolizumab, einem monoklonalem Antikörper, der als Immun-Checkpoint-Inhibitor an den PD-1-Rezeptor bindet, wurde bei Patientinnen mit chemotherapieresistenter GTD untersucht [12]. Insgesamt 4 Patientinnen mit Resistenz nach mehreren Linien Kombinationschemotherapie wurden mit Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen behandelt. Nach Erreichen einer Remission erhielten die Patientinnen weitere 5 Konsolidierungszyklen. Die Therapie wurde gut toleriert. Bei 3 von 4 Patientinnen zeigte sich nach Abschluss der Therapie eine Komplettremission, die zwischen 5 und 24 Monate nach Therapieende anhielt. In einem aktuellen Review mit 7 Fällen von Patientinnen mit vortherapierten, chemotherapieresistenten GTD sprachen 6/7 Pa-

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

tientinnen auf die Immuntherapie mit Pembrolizumab an. Ein komplettes Ansprechen wurde bei 5 Patientinnen beobachtet [13]. Weitere Fallberichte beschreiben ähnlich erfolgreiche Ergebnisse bei teils stark vorbehandelten Patientinnen. Eine einarmige, prospektive Studie untersuchte die Anwendung des PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patientinnen mit Low-risk GTN nach vorangegangener Mono-Chemotherapie mit MTX. Die Patientinnen erhielten Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen bis zur hCG-Normalisierung und anschließend 3 Konsolidierungszyklen. Es zeigte sich bei 8/15 Patientinnen ein komplettes Ansprechen auf die Therapie [14].

6 Schwangerschaft nach GTD

Schwangerschaften nach GTD sind möglich und nicht mit einer ungünstigen mütterlichen, fetalen oder neonatalen Prognose assoziiert. Zu beachten ist jedoch das Wiederholungsrisiko der GTD. Konkret beziffern Gadducci et al. das Wiederholungsrisiko einer GTD mit 0,7–2,6% nach einer vorangegangenen GTD bzw. etwa 10% nach 2 GTDs [15]. Die Lebendgeburtenrate von Frauen mit GTD in der Anamnese beträgt 75%, die Rate an kongenitalen Fehlbildungen ist nicht erhöht (1,8%), eventuell besteht jedoch ein geringgradig erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod [16]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von 18 Studien zur Fertilität nach GTD berichten Garcia et al., dass es keinen Hinweis auf eine reduzierte Fertilität nach GTD gab, jedoch ein erhöhtes Abortrisiko im Falle einer Schwangerschaft < 6 Monate nach Abschluss der GTD-Therapie und ein erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod [17].

Nach Chemotherapie aufgrund einer GTD ist die Frage der Langzeitnebenwirkungen auf die Fertilität zu beachten. Zusätzlich ist die Frage nach durch die Therapie hervorgerufenen Zweitmalignomen zu beantworten. In der Übersichtsarbeit von Gaducci et al. wird auf ein erhöhtes Risiko für eine myeloische Leukämie verwiesen, welches in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis an Etoposid anstieg [18]. 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 [19].

7 Aufarbeitung des Gewebes

Konsensbasierte Empfehlung 4.E49	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Der Befundbericht soll zur Art der GTD Stellung nehmen.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E50	
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.E51	
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 Tumorgröße in cm^3 6. Minimaler Abstand zum vaginalen Rand in cm, wenn relevant 7. R-Klassifikation (UICC)	

8 Patientinnenaufklärung

Konsensbasierte Empfehlung 5.E52	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Wenn qualifizierte und sachdienliche Informationsquellen (Print- oder Internetmedien) zum Einsatz kommen, sollten diese nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E53	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Der Patientin soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E54	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E55	
Expertenkonsens	**Konsensusstärke +++**
Der Patientin sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E56	
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.	

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autoren sind in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

References/Literatur

[1] Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. Curr Opin Oncol 2007; 19: 486–491

[2] Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM et al. Gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 112–122

[3] Hui P, Baergen R, Cheung A, Fukunaga M, Gersell D, Lage J, Ronnett B, Sebire N, Wells M. Gestational trophoblastic Disease. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of female reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014: 158–167

[4] Savage P, Williams J, Wong SL et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000–2009. J Reprod Med 2010; 55: 341–345

[5] Tham BW, Everard JE, Tidy JA et al. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. BJOG 2003; 110: 555–559

[6] Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. Gynecol Oncol 2016; 140: 70–75

[7] Ngan HY, Bender H, Benedet JL et al.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynaecol Obstet 2003; 83 (Suppl. 1): 175–177

[8] Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. Lancet 2002; 359: 2165–2166

[9] Lin LH, Maesta I, Braga A et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. Gynecol Oncol 2017; 145: 88–95

[10] Suksai M, Suwanrath C, Kor-Anantakul O et al. Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: Predictors of live birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 212: 1–8

[11] Zilberman Sharon N, Melcer Y, Maymon R. Is a Complete Hydatidiform Mole and a Co-existing Normal Fetus an Iatrogenic Effect? Isr Med Assoc J 2019; 21: 653–657

[12] Ghorani E, Kaur B, Fisher RA et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017; 390: 2343–2345

[13] Choi MC, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Cancer 2019; 121: 94–97

[14] You B, Bolze PA, Lotz JP et al. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. J Clin Oncol 2020; 38: 3129–3137

[15] Gadducci A, Lanfredini N, Cosio S. Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 673–678

[16] Tranoulis A, Georgiou D, Sayasneh A et al. Gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis evaluating reproductive and obstetrical outcomes after administration of chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2019; 29: 1021–1031

[17] Garcia MT, Lin LH, Fushida K et al. Pregnancy outcomes after chemotherapy for trophoblastic neoplasia. Rev Assoc Med Bras (1992) 2016; 62: 837–842

[18] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Prognosis of Patients with Gestational Trophoblastic Neoplasia and Obstetric Outcomes of Those Conceiving After Chemotherapy. Anticancer Res 2016; 36: 3477–3482

[19] Wong JM, Liu D, Lurain JR. Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med 2014; 59: 204–208

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Guideline Program

Editors

Leading Professional Medical Associations

German Society of Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. [DGGG])
Head Office of DGGG and Professional Societies
Jägerstraße 58–60, D-10117 Berlin
info@dggg.de
http://www.dggg.de/

President of DGGG

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52, D-20251 Hamburg

DGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, D-66421 Homburg

Guidelines Coordination
Dr. med. Paul Gaß
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
https://www.dggg.de/leitlinien

Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [OEGGG])
Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
http://www.oeggg.at

President of OEGGG

Prof. Dr. med. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

OEGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Karl Tamussino
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien

Prof. Dr. med. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (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/

President of SGGG

Dr. med. Roger Rytz, eHnv hôpital d'Yverdon-les-Bains,
Entremonts 11, CH-1400 Yverdon-les-Bains

SGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners
Universitätsspital Zürich
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19, CH-3010 Bern

Stand: November 2022

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.