

Diplomarbeit

**SONOGRAPHISCHE UND BIOCHEMISCHE
EVALUIERUNG VON GESTATIONSBEDINGTEN
TROPHOBLASTERKRANKUNGEN**

eingereicht von

Caroline Hiesleitner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch
Univ. FA Dr. med. univ. Patrick Greimel**

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.11.2022

Caroline Hiesleitner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich nun all jenen Personen danken, die mir in den letzten Jahren und im Besonderen bei der Erstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren. Zuallererst gilt mein Dank meinen Betreuern Univ. FA Dr. med. univ. Patrick Greimel und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch die meine Diplomarbeit betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik möchte ich mich herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank geht an meine Mama die mich mit viel Geduld und gutem Zureden vom ersten Tag des Studiums bis zum Schluss motivierte und stets ein offenes Ohr für mich hatte. Dickes Bussi natürlich auch an meine Geschwister die immer für mich da waren.

Zu guter Letzt sei auch all meinen Freunden gedankt, die mich durch das Studium begleitet und diese besondere Zeit unvergesslich gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	7
Abstract	9
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
1 Einleitung	7
1.1 Gestationsbedingte Trophoblasterkankungen (GTD)	10
1.1.1 Klassifikation und Stadieneinteilung	10
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Pathophysiologische Hintergründe, Genetische Grundlagen und Risikofaktoren zur Entstehung von GTD	13
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und deren zeitliche Veränderung	16
1.2 Diagnostik	18
1.2.1 Humanes Choriongonadotropin (hCG)	20
1.2.2 Pathomorphologische Veränderungen	22
1.3 Therapie	28
2 Material und Methoden	35
2.1 Literaturrecherche	35
2.2 Datenerhebung	35
2.3 Statistische Aufarbeitung	37
2.4 Ethikvotum	37
3 Ergebnisse – Resultate	38
3.1 Patientinnencharakteristik	38
3.2 Sonographische Veränderungen	40
3.3 Humanes Choriongonadotropin (hCG)	42
3.4 Verdachtsdiagnose	44
3.5 Gestationsalter	47
3.6 Symptomatik	49
3.7 Therapie und Komplikationen	50
3.8 Follow-up	51
4 Diskussion	52
5 Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

CHM	komplette Molen (engl. complete hydatidiform mole)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPS	Hyperplastische Implantationsstelle
ETT	epitheloide Trophoblasttumore
FIGO	franz. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique / International Federation of Gynecology and Obstetrics
FRHM	engl. Familial recurrent hydatidiform mole syndrome
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GA	Gestationsalter
GTD	gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen
GTN	gestationsbedingte Trophoblastneoplasie
HPL	humanes plazentares Laktogen
LH	Luteinisierendes Hormon
MoM	engl. Multiples of median
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PHM	Partialmolen (engl. partial hydatidiform mole)
PSN	Plazentabettknoten (engl. placental site nodule)
PSTT	Plazentabettumor (eng. placental site trophoblastic tumor)
SSW	Schwangerschaftswoche
TSH	Thyreotropin
UFK	Universitätsfrauenklinik
VA & NC	Vacuumaspiration und Nachkürettage
β-hCG	beta-humanes Choriongonadotropin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karyotype Derivate von CHM und PHM (15).....	14
Abbildung 2: NLRP7-Gen mit identifizierter Mutation bei biparentalen repetitiven hydatidiformen Molen (15).....	15
Abbildung 3 - FIGO Kriterien für die Diagnose postmolarer Trophoblastneoplasien (GTN) (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)	21
Abbildung 4 - sonographische Darstellung einer CHM.....	23
Abbildung 5 - Sonographische Darstellung einer CHM	23
Abbildung 6 - Sonographische Darstellung einer CHM	24
Abbildung 7 - Sonographische Darstellung einer PHM	26
Abbildung 8 - Sonographische Darstellung einer PHM	27
Abbildung 9: Tumor Nodus Metastasen (TNM) – Klassifikation und International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)-Klassifikation der Trophoblasterkrankungen (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022).....	29
Abbildung 11: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) – Risiko – Score (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022).....	32
Abbildung 12 – Patientinnenkollektiv	38
Abbildung 13 - Sonographische Veränderungen.....	41
Abbildung 14 - β –hCG Veränderungen bei hydatidiformen Molen	43
Abbildung 15 - Gestationsalter bei Diagnosestellung	48
Abbildung 16 - Symptomvergleich hydatidiformer Molen	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Chemotherapie-Schemata bei Low-Risk Risikoscore nach FIGO (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)	33
Tabelle 2 - EMA-CO Schema bei high-risk GTN	34
Tabelle 3 - Patientinnencharakteristik	39
Tabelle 4 - Sonographische Veränderungen	40
Tabelle 5 - Chi-Quadrat-Test zu den sonographischen Unterschieden zwischen CHM und PHM	41
Tabelle 6 - deskriptive Parameter des humanen Choriongonadotropins (IU/mL) .	42
Tabelle 7 - Vergleich der β -hCG Veränderungen bei hydatidiformen Molen	42
Tabelle 9 – Vergleich von Häufigkeiten retrospektiv analysierter sonographischer Auffälligkeiten bei korrekt gestellter Verdachtsdiagnose vs. Fehlinterpretation	44
Tabelle 10 - Gegenüberstellung von sonographischen Veränderungen und Verdachtsdiagnosen beim Gesamtkollektiv	45
Tabelle 11 – Chi-Quadrat-Test zu den Häufigkeiten sonographischer Unterschiede bei korrekter vs. inkorrektter Diagnosestellung	46
Tabelle 12 – Vorliegen einer sonographischen Verdachtsdiagnose bei CHM vs. PHM vor Einleitung einer Therapie	46
Tabelle 8 - Gestationsalter bei Diagnosestellung	48
Tabelle 13 - Therapie und Komplikationen	50
Tabelle 14 - Komplikationen	51
Tabelle 15 - Follow up	51

Zusammenfassung

Einleitung

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTDs) treten in Europa bei 0,6 bis 2 von 1000 Schwangerschaften auf und zeigen unbehandelt eine Entartung zur Neoplasie in bis zu 20%. Die häufigsten Vertreter der GTDs sind die hydatidiformen Molen, die als komplette (CHM) und partielle hydatidiforme Molen (PHM) vorliegen können. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der sonographischen und biochemischen Diagnostik von hydatidiformen Molen.

Methodik

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von Frauen mit hydatidiformen Molen, die zwischen inklusive 2009 bis 2019 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Med. Uni Graz behandelt worden waren, zusammengefasst und untersucht. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der vorliegenden Ultraschallbilder und Laborwerte (β -hCG). Als Nebenparameter wurden Faktoren wie Gestationsalter bei Diagnosestellung, die Symptomatik der Patientinnen oder die korrekt gestellte präoperative Verdachtsdiagnose erhoben.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 100 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 38 CHM und 62 PHM. Bei 66 Frauen wurden sonographische Veränderungen beobachtet, wovon 31 CHM und 35 PHM waren. Auch zwischen den sonographischen Parametern innerhalb der PHM und CHM konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Beim Vergleich der β -hCG Werte innerhalb der Gruppen waren zwar Tendenzen bezüglich höherer Werte bei den CHM zu erkennen, ein signifikanter Unterschied ergab sich bei den Berechnungen aber nicht. In 62 Fällen wurde präoperativ keine GTD vermutet. Retrospektiv waren darunter aber bei 53% der Frauen dennoch sonographische Veränderungen sichtbar, anhand derer man eine Verdachtsdiagnose hätte stellen können.

Diskussion

Rückblickend waren bei den CHM in 31 Fällen (82%) und bei den PHM in 35 Fällen (57%) die Sonographiebefunde auffällig, weshalb auch die präoperative Verdachtsdiagnose bei CHM signifikant öfter korrekt war als bei PHM. Insgesamt lag die Detektionsrate aller hydatidiformer Molen bei nur 38%, was die Wichtigkeit der histopathologischen Untersuchung nach jedem Abort unterstreicht. Rückblickend scheint die Detektionsrate innerhalb der letzten 5 Jahre aber angestiegen zu sein, was möglicherweise auf die verbesserte Ultraschalltechnologie und -erfahrung zurückzuführen ist.

Abstract

Introduction

Gestational trophoblastic diseases (GTDs) occur in 0.6 to 2 per 1000 pregnancies in Europe and become malignant in up to 20% if left untreated. The most common representatives of GTDs are hydatidiform moles, which can present as complete (CHM) and partial hydatidiform moles (PHM). This work deals with the sonographic and biochemical diagnosis of hydatidiform moles.

Methods

In this retrospective study, data from women with hydatidiform moles treated at the University Department of Obstetrics and Gynecology, Med Uni Graz, between 2009 and 2019 inclusive were summarized and analyzed. The analysis was based on the available ultrasound images and laboratory values (β -hCG). As secondary parameters, factors such as gestational age at diagnosis, the symptomatology of the patients or the correctly made preoperative suspected diagnosis were collected.

Results

A total of 100 patients were included in the study. Of these, 38 were CHM and 62 were PHM. Sonographic changes were observed in 66 women, of whom 31 were CHM and 35 were PHM. A significant difference was also observed between sonographic parameters within PHM and CHM. When comparing the β -hCG values within the groups, tendencies regarding higher values in CHM could be seen, but a significant difference was not found in the calculations. In 62 cases, no GTD was suspected preoperatively. Retrospectively, however, sonographic changes were visible in 53% of the women, which could have been used to make a tentative diagnosis.

Discussion

In retrospect, sonographic findings were abnormal in 31 cases (82%) in CHM and in 35 cases (57%) in PHM; therefore, the preoperative tentative diagnosis was also correct significantly more often in CHM than in PHM. Overall, the detection rate of all hydatidiform moles was only 38%, emphasizing the importance of histopathologic examination after each abortion. However, in retrospect, the detection rate appears to have increased within the last 5 years, possibly due to improved ultrasound technology and experience.

1 Einleitung

1.1 Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen (GTD)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen, gestational trophoblastic disease (GTD), sind prä-maligne Tumore, welche je nach Unterentität aus dem Synzytiotrophoblast, den Zytotrophoblasten oder dem intermediären Trophoblasten entstehen. Sie umfassen eine Reihe von zytogenetisch und klinisch heterogenen Erkrankungen, die bereits 400 vor Christus von Hippokrates als zystische Vergrößerung des Uterus erkannt und beschrieben wurde. (1) Die Erkenntnis, dass GTD aus der trophoblastären Zelllinie und damit während der Schwangerschaft entstehen, gewann Marchand allerdings erst im Jahre 1895. (2) Aufgrund der potentiellen Letalität bei Nicht-Erkennen dieser Krankheitsgruppe ist das Forschungsinteresse auf diesem Gebiet sehr hoch, da bei adäquater Therapie von allen hydatidiformen Molen (einschließlich der invasiven Mole) heutzutage eine Heilungsrate von bis zu 100% erreicht werden kann. (3)

Trotz der fortgeschrittenen Ultraschalltechnik ist die präoperative Diagnosestellung von hydatidiformen Molen jedoch sehr fordernd. Falsch negative Befundung ist bei dieser Entität keine Seltenheit, weshalb in dieser Diplomarbeit das Augenmerk auf die Diagnostik – insbesondere durch sonographische und biochemische Evaluierung – solcher Erkrankungen gelegt wird.

1.1.1 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Einteilung aus dem Leitlinienprogramm der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) von gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen erfolgt in Anlehnung an die Klassifikation der World Health Organization (WHO).

Die Unterteilung geschieht aufgrund des Vorhandenseins beziehungsweise Fehlens von Zotten in villöse und nicht-villöse gestationsbedingte Trophoblasttumore. Zu den villösen zählt man potentiell prä-maligne hydatidiforme Molen und invasive Molen, welche meist aus Erstgenannten entstehen. Hydatidiforme Molen werden nochmals in Partialmolen (PHM) und komplette Molen (CHM) – auch Blasenmolen genannt – unterteilt.

Plazentabettknoten, hyperplastische Implantationsstellen, Chorionkarzinome, Plazentabett-Tumore und epitheloide Trophoblasttumore werden zu den nicht-

villösen GTD gerechnet. Wobei die letzten drei genannten auch als gestationsbedingte Trophoblastneoplasien (GTN) zusammengefasst werden. Sowohl villöse als auch nicht-villöse GTD schließen benigne und maligne Formationen ein. Auch können anfangs benigne Läsionen entarten und zu bösartigen Gewächsen werden. Als Beispiel sei hier die Entartung von hydatidiformen zu invasiven Molen genannt. (4, 5)

Invasive Molen lassen sich generell nur anhand des Hysterektomiepräparats diagnostizieren. Sie werden durch das Vorkommen von Chorionzotten innerhalb des Myometriums, in Blutgefäßen oder Lymphbahnen charakterisiert. Gelegentlich sind Tumorzellen auch extrauterin in Lunge oder Vagina zu finden. (5)

Chorionkarzinome können sich einerseits nach hydatidiformen Molen, aber auch nach normalen Schwangerschaften oder Schwangerschaftsabbrüchen entwickeln. Sie entstehen zu 50% der Fälle aus villösen GTD, wobei sich nur 2-3% der hydatidiformen Molen zu Chorionkarzinomen transformieren. (6, 7) Hyperplastische Implantationsstellen (EPS), Plazentabettknoten (PSN), Plazentabetttumore (PSTT) und epitheloide Trophoblasttumore (ETT) haben eine Gemeinsamkeit: Sie alle entstehen aus dem intermediären Trophoblasten, wobei PSNs und ETTs nicht-maligne Läsionen auf der choroidalen Seite darstellen, während PSTTs und ETTs als neoplastische Veränderungen gesehen werden. (8) Plazentabettumore sind histologisch gesehen abnormale Proliferationen des intermediären Trophoblasten gepaart mit Riesenzellen. Sie treten mit einem Anteil von 0,2% der GTD wesentlich seltener auf als Chorionkarzinome und weisen aufgrund ihrer unvorhersehbaren Entwicklung und schlechteren Ansprechrate bei Chemotherapien eine mit 16,1% signifikant höhere Mortalität auf. Die Mortalität der hydatidiformen Molen liegt bei 6,5% und jene der Chorionkarzinome bei 13,4%. (9) Epitheloide Trophoblasttumore gehören genau genommen zu den Plazentabetttumoren und entwickeln sich meist erst viele Jahre nach einer Schwangerschaft. (6)

Villöse GTD	Partialmole Komplette Mole (=Blasenmole) Invasive Mole
Nicht-villöse GTD	Chorionkarzinom Hyperplastische Implantationsstelle Plazentabettknoten Plazentabettumor Epitheloider Trophoblasttumor

1.1.2 Epidemiologie

Die Bestimmung der Inzidenz von GTD ist relativ schwer darstellbar und variiert weltweit. Probleme treten unter anderem durch Unterschiede in der Falldefinition und der Risikopopulation und durch das Nicht-Vorhandensein von zentralisierten Datenbanken auf. Auch ist es durch die Seltenheit dieser Krankheit schwierig eine adäquate Kontrollgruppe zu definieren, durch die sich mögliche Risikofaktoren herauskristallisieren könnten. (6, 10) Auch Berkowitz et al. erklären sich die unterschiedlichen Inzidenzraten teilweise durch Diskrepanzen zwischen krankenhausbasierten und populationsbezogenen Daten. (11)

So liegt die Inzidenz in Japan bei 2 - 3 pro 1000 Schwangerschaften, während sie in Nordamerika und Europa zwischen 0,6 - 2 pro 1000 Schwangerschaften geschätzt wird. (11-13) In Großbritannien, wo alle Patientinnen mit hydatidiformen Molen in einem nationalen Register registriert werden, ist die Häufigkeit von CHM geringer als jene von PHM. (14) In anderen Industriestaaten war die Datenlage ähnlich. (15)

Des Weiteren sind die Inzidenzen je nach Entität unterschiedlich. So liegt eine hydatidiforme Mole bei circa 1 von 1 000 - 1 200 Schwangerschaften vor, während das Chorionkarzinom in approximativ 1 von 20 000 - 40 000 Schwangerschaften vorkommt. (16) Es zählt außerdem zu den aggressivsten Formen der GTN. (17)

Durch verbesserte sozioökonomische Bedingungen und veränderte Ernährung konnte ein Rückgang von GTD festgestellt werden. Auch die Ernährung kann

Einfluss auf das Erbgut haben. (18) Studien zeigen beispielsweise einen Zusammenhang von niedriger Karotinzufuhr mit erhöhter GTD-Rate. (19, 20)

1.1.3 Pathophysiologische Hintergründe, Genetische Grundlagen und Risikofaktoren zur Entstehung von GTD

Um die Pathophysiologie hinter dieser Tumorentität zu verstehen, muss zuerst der Aufbau der Plazenta und die Entwicklung des Embryos geklärt werden.

Trotz der Wichtigkeit und Unersetzbarkeit der Plazenta bezüglich neu entstehenden Lebens, zählt die Plazenta dennoch zu den am wenigsten verstandenen Organen des Menschen. Sie ist nicht nur wichtig für die Gesundheit des Kindes, sondern spielt auch eine große Rolle im mütterlichen Leben. (21)

Die Plazenta ist ein in der Schwangerschaft neu gebildetes Organ und besteht aus mütterlichem und embryonalem Gewebe. Der Trophoblast entwickelt sich zwischen dem 5. und 12. Tag der Embryonalentwicklung und bildet die äußere Schicht der Blastozyste. Im weiteren Verlauf differenziert sich der Trophoblast zu Syncytiotrophoblast und Zytotrophoblast, wobei ersterer durch Freisetzung proteolytischer Enzyme in die Zona compacta des Endometriums eindringt. Dieses invasive Wachstum in das Interstitium des Endometriums bezeichnet man auch als interstitielle Implantation. Zum Stoffaustausch dient der mit Blut gefüllte intervillöse Raum, der sich zwischen mütterlicher Dezidua und fetaler Chorionplatte befindet. Bindegewebige Septen teilen diesen Raum in circa 20 Kotyledonen.

Die Plazenta dient nicht nur zum Stoffaustausch, sondern produziert auch für die Schwangerschaft wichtige Hormone, wie humanes plazentares Laktogen (HPL), Progesteron und humanes Choriongonadotropin (hCG). Letzteres ist unter anderem auch bei gestationsbedingten Trophoblasttumoren zumindest im 2. Trimenon pathologisch erhöht und stellt somit einen essentiellen Marker in der Tumordiagnostik nicht nur in Bezug auf GTD dar.

Die sogenannte Plazentaschranke ist eine selektive Barriere und schützt den Embryo vor direktem Kontakt mit mütterlichem Blut. Durch Diffusion gelangen zum Beispiel Wasser, Sauerstoff, Vitamine, aber auch Alkohol oder Medikamente zum Fetus. Aminosäuren, Glukose und Elektrolyte werden über erleichterte Diffusion und aktive Transportprozesse durch die Plazentaschranke in den kindlichen Kreislauf transportiert. Proteine, Fette und für den Nestschutz wichtige IgG-

Antikörper werden über Pinozytose transportiert, während Viren und Bakterien durch Diapedese in den kindlichen Blutkreislauf gelangen. (5, 22)

Molare Schwangerschaften und GTN entwickeln sich aus dem Trophoblasten, wobei hydatidiforme Molen und Chorionkarzinome aus Synzytiotrophoblast und Zytotrophoblast entstehen, während sich Plazentabettumore und epitheloide Trophoblasttumore aus dem intermediären Trophoblasten entwickeln. (7, 15)

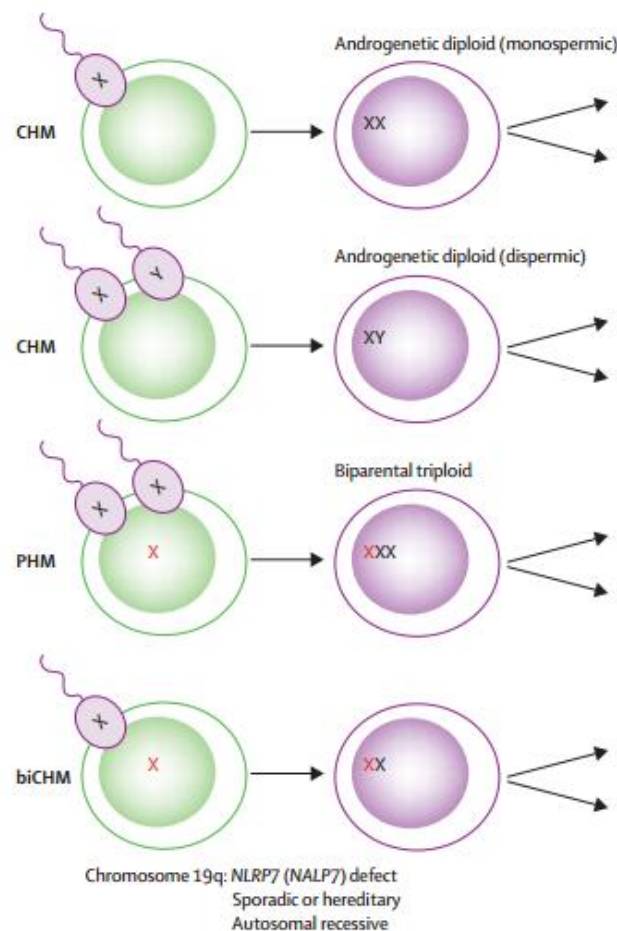


Abbildung 1: Karyotype Derivate von CHM und PHM (15)

CHM entstehen meistens, wenn die Eizelle ohne maternale Chromosomen von einem Spermium befruchtet wird und anschließend seine DNA verdoppelt. Zu circa 80% - 90% entstehen diploide 46,XX androgenetische Karyotypen, welche die Reduplikation vom haploiden Chromosomensatz des Spermiums darstellen. Die restlichen 10% – 20% bilden, durch die Befruchtung von zwei Spermien, einen 46,XY Chromosomensatz. Studien haben ergeben, dass trotz reiner paternaler nukleärer DNA die mitochondriale DNA maternal bleibt. (15, 23) Patientinnen mit wiederkehrenden Molen weisen oftmals einen biparentalen Chromosomensatz auf, was eher für familiäre oder sporadische Mutationen spricht. Bei genetischen Analysen betroffener Familien wurde entdeckt, dass am Chromosom 19q13.3-13.4

eine Mutation des NLRP7-Gens vorlag. Auch bei triploiden PHM wurde gelegentlich solch eine Mutation gefunden, wobei bestätigende Studien derzeit noch ausstehen. (15, 24) Es wird vermutet, dass dieses Gen eine wichtige Rolle bei der Regulation des maternalen Imprintings spielt, da Frauen mit dieser genetischen Veränderung („Familial recurrent hydatidiform mole syndrome (FRHM)), sollten sie Kinder bekommen wollen, auf eine Eizellspende angewiesen sind. (24-26) Die männliche Reproduktion ist hingegen trotz genetischer Mutation nicht betroffen. (27) Perry et al. fanden heraus, dass bei familiären biparentalen hydatidiformen Molen (FBHM) nicht nur das NLRP7-Gen mutieren kann, sondern auch C6orf221.

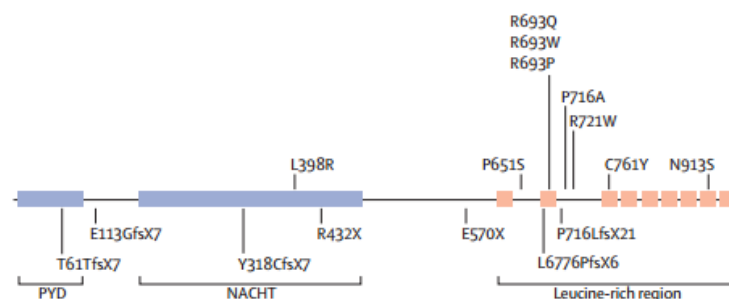


Abbildung 2: NLRP7-Gen mit identifizierter Mutation bei biparentalen repetitiven hydatidiformen Molen (15)

Wissenschaftler vermuten eine Interaktion zwischen NLRP7 und C6orf221, die direkt oder indirekt Einfluss auf das Oozyten-Genom haben. (28) So wurde eine Mutation im NLRP7 Gen bei 48 - 80% und eine C6orf221-Mutation in 10 - 14% bei biparentalen hydatidiformen Molen gefunden. (16) Patientinnen mit PHM sind hingegen fast immer triploid. Sie entstehen entweder durch die Fertilisation von zwei Spermien oder durch ein Spermium, das sich selbst dupliziert hat, wodurch folgende Chromosomensätze entstehen können: 69,XXX (circa 58% der Fälle), 69,XXY (circa 40% der Fälle) oder 69,XYY (circa 2% der Fälle). Triploide Konstellationen mit zwei Sets von maternalen Chromosomen sind keine hydatidiforme Molen. (29) Selten findet man tetraploide PHM mit einem 92,XXXY Karyogramm. (30) PHM kommen häufiger bei spontanen Fehlgeburten vor, während CHM häufiger zu Schwangerschaftsabbrüchen führen. (31)

Die Unterscheidung von hydatidiformen Molen in PHM und CHM ist dahingehend wichtig, da diese mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten entarten. So entstehen aus PHM bis zu 5% postmolare Trophoblastneoplasien, während CHM

zu 10 - 20%, entarten können. (6, 7, 32) Allerdings ist man sich relativ sicher, dass die Entartungswahrscheinlichkeit von PHM unterschätzt wird, da viele frühe PHM schlichtweg nicht entdeckt werden. (33)

Risikofaktoren zur Entstehung von GTD wurden intensiv untersucht, wobei sich folgende zwei Faktoren am stärksten herauskristallisiert haben (6): höheres Alter und eine Vorgeschichte mit hydatidiforme Molen.

Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und Non-Disjunction Mutationen ist schon beim Down-Syndrom länger bekannt und spielt auch bei gestationsbedingten Trophoblasttumoren eine Rolle. Wichtig ist jedoch, dass nicht außer Acht gelassen wird, dass das relative Risiko in diesen Gruppen zwar erhöht ist, aber die absolute Mehrheit der GTD bei Frauen im mittleren Alter auftritt, da Schwangerschaften im extremen Alter doch eher selten sind. (12, 34)

Bei Frauen nach durchgemachter GTD steigt das Risiko um 1 - 2%. Nach bereits zwei molaren Schwangerschaften ist das Risiko eine dritte zu erleiden bei circa 15 - 20%. (29)

Ebenso erhöht eine Vorgeschichte mit Spontanaborten das Risiko um das zwei- bis drei-fache. (6, 35)

Laut einer britischen Fall-Kontroll-Studie zählen künstliche Befruchtungen (IVF) zwar nicht zu den Risikofaktoren, jedoch sind 50% der Zwillingsschwangerschaften mit einem gesunden Fetus und einer hydatidiformen Mole durch in-vitro Fertilisation entstanden. Derzeit ist unbekannt, ob dies aufgrund der gestörten Fertilisation der Mutter oder durch die hormonelle Stimulation passiert.

Häufiger Partnerwechsel scheint keinen Einfluss auf die Entstehung von hydatidiformen Molen zu haben. (25)

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und deren zeitliche Veränderung

In den 1960er und 1970er Jahren, noch bevor die transvaginale Ultraschallkontrolle in die Routineuntersuchungen bei schwangeren Frauen aufgenommen wurde, waren GTD häufiger und das klinische Erscheinungsbild ausgeprägter als heutzutage. (7) Dank der eingeführten Routine-Ultraschalluntersuchungen und der β -hCG Evaluierungen werden hydatidiforme Molen heute viel früher erkannt und führen dadurch zu verminderten symptomatischen Ausprägungen bei Diagnosestellung. (36)

Sun et al. verglichen in einer Kohortenstudie Fälle aus den Jahren 1988 - 1993 versus 1994 - 2013 im New England Trophoblastic Disease Center (NETDC). Hier kamen sie zu dem Schluss, dass erstens der Diagnosezeitpunkt immer früher stattfand und zweitens die Häufigkeit von vaginalen Blutungen signifikant von 84% auf 46% abnahm. (29)

Durch die späte Diagnostik, meist in der 6. - 16. Schwangerschaftswoche, waren Symptome wie Hyperemesis (14%) oder large-for-date Uterusgröße (24%) noch häufig. (7) Hyperthyreose, respiratorische Insuffizienzen, sowie Anämie oder Präeklampsie sind in den 70er Jahren noch mit unter 10% dokumentiert und kommen heutzutage nur mehr ganz selten vor. (7, 29, 30, 37)

Auch eine schwedische Studie aus dem Jahre 2014 bestätigt den Rückgang der Symptomatik und weist darauf hin, dass hydatidiforme Molen sich in unterschiedlichster Weise präsentieren können. (38) In China und Thailand konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden und so die These der veränderten klinischen Präsentation von GTD bekräftigen. (39)

CHM werden im Vergleich zu PHM fast bis zu 3 Wochen früher symptomatisch. Außerdem ist eine Symptomatik in PHM weniger häufig und ausgeprägt als in CHM. (29) Allerdings ist auch hier die vaginale Blutung mit 73% das häufigste Symptom, während etwa vermehrte Uterusgröße oder Präeklampsie mit 4-11% beziehungsweise 1-4% wesentlich seltener vorkommen. (30) Durch die häufig asymptomatischen Verläufe werden PHM meist erst im Rahmen der histologischen Aufarbeitung erkannt. (40)

Trotz der früheren Diagnose von hydatidiformen Molen kam es zu keiner Abnahme von postmolaren Trophoblasttumoren. (16, 41)

1.2 Diagnostik

Für die Diagnostik sind klinische Symptome, serielle und quantitative hCG-Titer und transvaginale Ultraschalluntersuchungen notwendig. Die Problematik der Diagnostik besteht dahingehend, dass durch den frühen spontanen Abgang die meisten GTD als ‚gewöhnliche‘ Fehlgeburt fehlinterpretiert werden, da sich zu dieser Zeit bei einem Großteil der betroffenen Frauen noch keine Symptome zeigen. Durch die Einführung des transvaginalen Ultraschalls in die Routineuntersuchung von Schwangeren ist die Erkennungsrate zwar gestiegen, dennoch bleibt sie eher wenig zufriedenstellend. (32) Die Gesamtsensitivität von Ultraschalluntersuchungen liegt bei hydatidiformen Molen bei einem Prozentsatz von 50 - 86%. CHM werden in 80% der Fälle mittels Ultraschalles erkannt, während PHM fast bis zu 70% unentdeckt bleiben. (30, 42) Aktuell wird noch diskutiert, ob und ab wann transvaginale Ultraschalluntersuchungen sinnvoll in der Diagnostik einsetzbar sind. So sind manche Experten der Meinung, dass die typischen sonographischen Befunde von hydatidiformen Molen, vor allem jene von PHM, nicht vor dem ersten Trimester sichtbar und daher nicht oder nur sehr schwer mittels Ultraschalles diagnostizierbar sind. Andere sind wiederum der Ansicht, dass Ultraschall sehr wohl bei frühen Molen diagnostisch einsetzbar ist. (15, 37, 43, 44) Allerdings steht fest, dass die diagnostische Sicherheit proportional zum Gestationsalter steigt. (45) Fowler et al. untersuchten, ob all jene Fälle, die im Ultraschall nicht detektiert wurden, aufgrund von nicht vorhandenen histomorphologischen Veränderungen oder schlichtweg aus mangelnder Expertise des Untersuchers nicht entdeckt wurden. Ihre Ergebnisse zeigten, dass jene Fälle, die präoperativ mittels Sonographie als molar identifiziert wurden, im Vergleich signifikant größere hydropische Zotten hatten, als jene, die erst in der histopathologischen Untersuchung entdeckt wurden. Dies führte zu dem Schluss, dass trotz langjähriger Erfahrung des Untersuchers ein relativ großer Anteil speziell von PHM, aufgrund ihrer so marginalen Veränderungen sonographisch unentdeckt bleibt. Daher ist es von besonderer Wichtigkeit, sämtliche frühen Spontanaborte histologisch zu evaluieren, um etwaige hydatidiforme Molen zu diagnostizieren. Bei Molen jenseits von 14. Schwangerschaftswoche waren allerdings keine histomorphologischen Unterschiede zwischen sonographisch entdeckten beziehungsweise nicht-entdeckten Molen festgestellt worden, wodurch hier sehr wohl der Expertise des

Untersuchers eine entscheidende Rolle zugesprochen wurde. (45) Auch Johns et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die niedrigen Detektionsraten von frühen Molen aus kaum vorhandenen phänotypischen Unterschieden resultieren. Die Einbeziehung von β -hCG-Werten können die Detektionsrate signifikant erhöhen. (30, 32, 33, 45) Dies ist insofern wichtig, da Verdachtsdiagnosen zunehmend häufiger in früheren Schwangerschaftswochen gestellt werden, wenn histopathologische Untersuchungen oft noch nicht ausreichend möglich sind oder nicht ausreichend Material vorhanden ist (33, 46).

Falsch negative präoperative Befunde sind keine Seltenheit, da diese Krankheitsbilder oft als anembryonale Schwangerschaft oder Fehlgeburt fehlinterpretiert wird.

1.2.1 Humanes Choriongonadotropin (hCG)

Die hCG-Bestimmung im Blutserum und die histologische Untersuchung gehören zu den wichtigsten Parametern zur Festlegung von Therapie, deren Dauer und der Beurteilung des Therapieeffekts.

Humanes Choriongonadotropin ist ein heterodimeres Glykoprotein, bestehend aus zwei Untereinheiten: der α - Untereinheit (α -hCG) mit 92 Aminosäuren und der β - Untereinheit (β -hCG) mit 145 Aminosäuren. Letztere ist spezifisch für das hCG, während die α -Untereinheit auch in anderen Hormonen, wie dem follikelstimulierenden Hormon (FSH), dem luteinisierenden Hormon (LH) und dem Thyreotropin (TSH) vorkommt. Der Aminosäureaufbau von LH ist hingegen auch der β -Untereinheit von hCG sehr ähnlich. Humanes Choriongonadotropin stellt eines der wichtigsten Hormone in der Schwangerschaft dar und wird hauptsächlich in differenzierten Synzytiotrophoblastzellen produziert. Anders als lange Zeit angenommen, ist die hCG-Wirkung nicht endokrin, sondern hauptsächlich para- und autokrin.

Nachdem lange vermutete wurde, dass die Funktion von hCG nur in der Stimulation des Corpus luteum und deren Progesteron-, Estradiol- und Estron-Ausschüttung lag, weiß man heute, dass hCG auch Einfluss auf das Myometrium und den Fetus hat. (47)

Messungen der hCG-Spiegel werden nicht nur für Schwangerschaftstests und pränatale Screeningtests auf genetische Erkrankungen wie Trisomie 21 verwendet, sondern auch als Marker für GTD und andere gynäkologische oder nicht-gynäkologische Tumoren. (48)

In gesunden Schwangerschaften ist hCG intakt und hyperglykosyliert während des ersten Trimesters. In kanzerösen Vorgängen hingegen entstehen mehrere β -hCG Subtypen, weshalb es von besonderer Wichtigkeit ist, bei Verdacht auf malignes Geschehen sämtliche Formen von hCG mitzubestimmen. (15)

Die meisten Immunoassays bestimmen intaktes hCG, die freie β -hCG Untereinheit und eine β -hCG/hCG Ratio. (49)

Während bei einer normalen Schwangerschaft das β -hCG/hCG Verhältnis nach der 5. Schwangerschaftswoche relativ konstant bei 0,5% bleibt, steigt das absolute β -hCG bei Patientinnen mit einem Chorionkarzinom bis zu 280-mal höher an als bei gesunden Frauen, wodurch die β -hCG/hCG Ratio ebenfalls deutlich ansteigt. Bei

Patientinnen mit einer CHM wurden Werte dokumentiert, die zwischen einer normalen Schwangerschaft und einem Chorionkarzinom lagen. (50)

Eine große Studie aus den Niederlanden, die wöchentlich Blutproben von der 7. bis zur 16. Schwangerschaftswoche untersuchte, kam zu dem Schluss, dass β -hCG und die β -hCG/hCG + β -hCG Ratio sich am besten für diagnostische Tests zur Unterscheidung von normaler Schwangerschaft und hydatidiformer Mole eignen. Die Unterscheidung zwischen PHM und CHM kann nur anhand der verschiedenen hCG-Parameter dagegen nicht mit Sicherheit getroffen werden. (49) Allerdings weiß man, dass CHM öfter stark erhöhte hCG-Werte aufweisen als PHM und dadurch Patientinnen mit CHM weitaus häufiger Symptome wie Hyperemesis, Hyperthyreose oder Präeklampsie zeigen. (5)

Durch Langzeituntersuchungen können anhand der hCG-Kurve maligne Veränderungen, sprich postmolare persistierende Trophoblasttumore, festgestellt werden. Als Prädiktwerte für die Entwicklung von persistierenden Trophoblasttumoren bei Blasenmolen wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie die Abfallgeschwindigkeit von hCG in den ersten beiden wöchentlichen Messungen nach Kürettage als die einzigen zwei wichtigen Parameter bestimmt. Die optimalen cut-off Werte lagen hier bei 6288 IU/L und 801 IU/L. (51) Bei Plateaubildung, neuerlichem Anstieg der hCG-Werte oder persistierenden hCG-Werten über sechs Monate nach Kürettage, sollte an eine Persistenz gedacht und eine Re-Kürettage in Betracht gezogen werden. (5)

Die Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) definiert eine postmolar bestehende GTN, basierend auf den hCG-Werten, folgendermaßen:

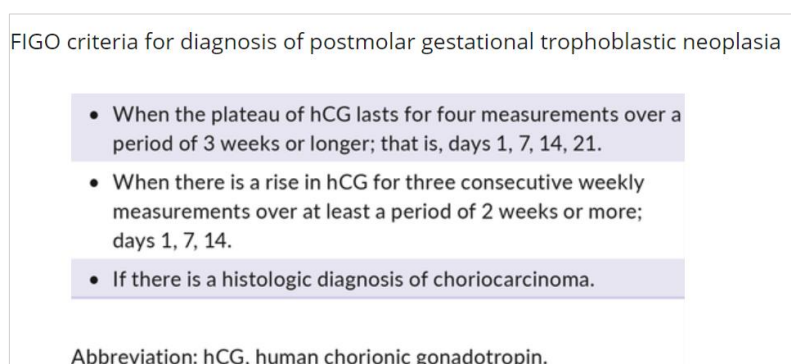


Abbildung 3 - FIGO Kriterien für die Diagnose postmolarer Trophoblastneoplasien (GTN) (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)

Bei PHM mit hCG-Negativität und mindestens zwei aufeinanderfolgenden negativen hCG-Bestimmungen liegt die Wahrscheinlichkeit eine Trophoblastpersistenz zu

entwickeln bei weniger als 1:3000. (5) Auch konnten Albright et al. in ihrer Studie darstellen, dass bei Patientinnen, welche innerhalb von 56 Tagen ein normales hCG-Level erreichen, das Risiko einen GTD zu entwickeln bei CHM 0,03% und bei PHM 0,02% beträgt. (52)

Jedoch ist 2009 von der International Society 22 Study of Trophoblastic Diseases (ISSTD) festgehalten worden, dass hydatidiforme Molen auch nach Rückgang der hCG-Konzentration eine postmolare Neoplasie entwickeln können. (15)

Um ein möglichst effektives Monitoring mittels hCG-Kontrollen zu ermöglichen, ist die Verwendung desselben Assays nötig. Bei Extremwerten steigt die Zahl der falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse an. Der sogenannte „Hook-Effekt“ tritt auf, wenn hCG >1.000.000 IU/L ist, da aufgrund der hohen Analyt-Konzentration sämtliche Antikörperbindungsstellen belegt sind und so die zusätzlichen Analyt-Moleküle nicht mehr ermittelt werden. Sollte der Verdacht eines solchen Hook-Effekts bestehen, so ist mittels unterschiedlicher Verdünnungen der wahre Wert ermittelbar. (53) Falsch negative Ergebnisse könnten angezeigt werden, wenn der Assay die vom Tumor sezernierte hCG-Untergruppe nicht misst. Daher wird empfohlen zumindest die Hauptvariationen des hCGs, welche als Folge des Proteindegenerationsprozesses entstehen, zu messen. (12)

1.2.2 Pathomorphologische Veränderungen

1.2.2.1 Komplette Blasenmole

Das am häufigsten beobachtete sonographische Hinweiszeichen ist ein – für das aktuelle Gestationsalter – zu großer Uterus, kombiniert mit dem sogenannten ‚Schneesturm‘-Muster und dem Fehlen fetaler Strukturen. Die Plazenta zeigt sich als ein hyperechogener endometrialer Komplex mit multiplen hypo- und anechogenen Vesikeln, die durch den Blutstau zwischen hydropischen Zotten entstehen. Jedoch sind die erwähnten hydropischen Veränderungen auch in nicht-molaren Schwangerschaften vorzufinden, weshalb sie zwar charakteristisch, aber nicht diagnostisch für CHM sind. (54) Große, normalerweise bilaterale Theca-lutein Zysten, entstanden durch ovarielle Hyperstimulation, können ein Hinweis auf CHM sein und werden in 25-50% der CHM-Schwangerschaften beobachtet (7, 55, 56)

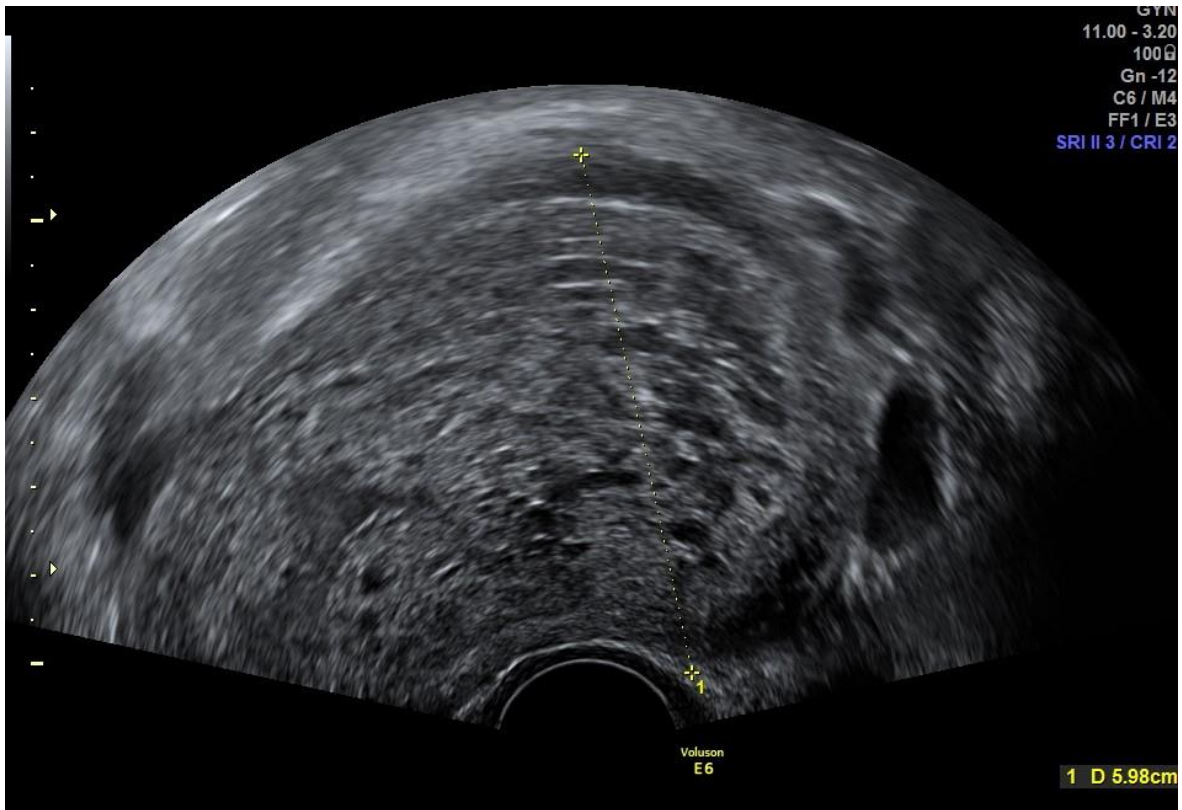


Abbildung 4 - sonographische Darstellung einer CHM

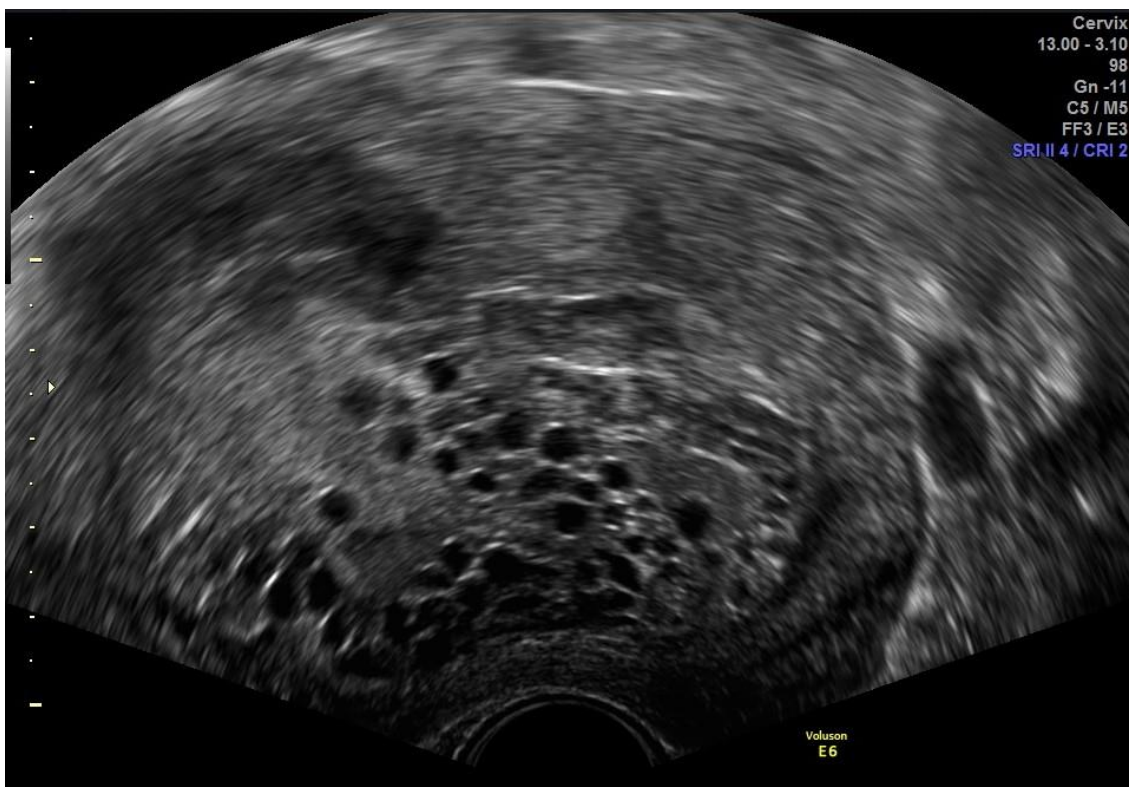


Abbildung 5 - Sonographische Darstellung einer CHM

In Abbildung 4 und 5 kann man den stark vergrößerten Uterus samt an- und hypoechoogenen Vesikeln sehr gut erkennen.

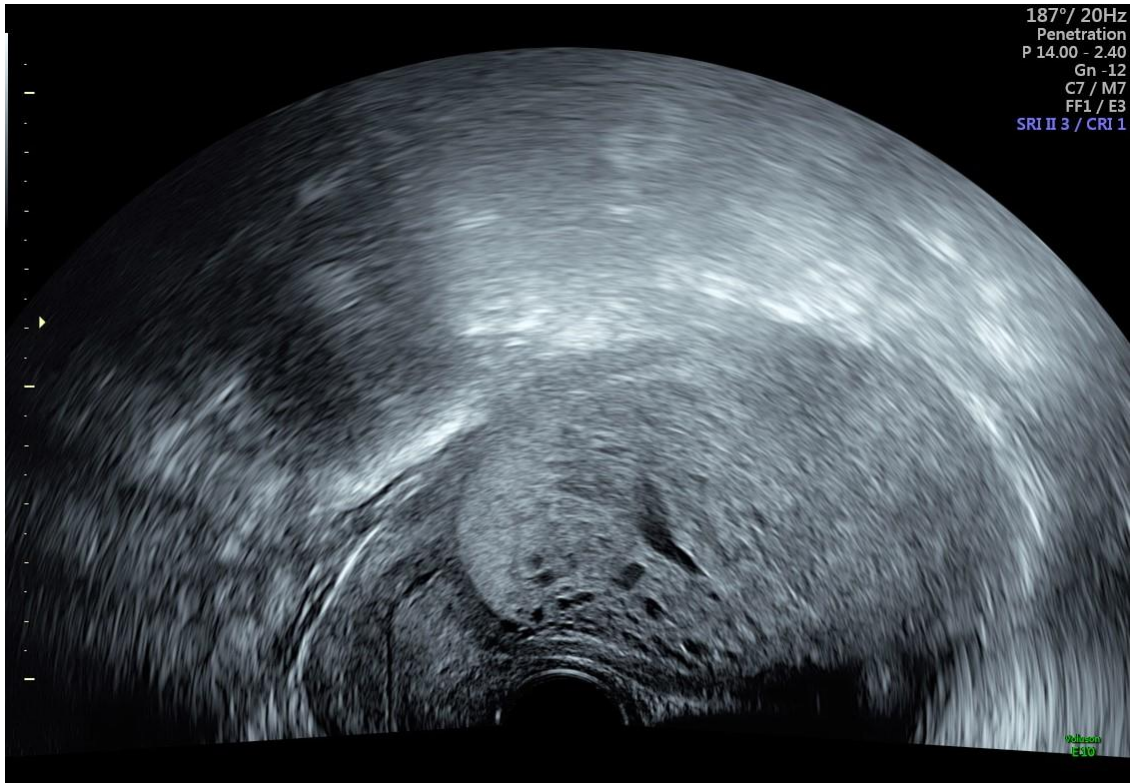


Abbildung 6 - Sonographische Darstellung einer CHM

Auch die Abbildung 6 zeigt die typisch vergrößerte Plazenta bei einer CHM. Theca-lutein-Zysten konnten bei keiner der Patientinnen von der UFK Graz festgestellt werden. Alle Bilder sind aus dem Bilderarchiv PIA der Universitätsfrauenklinik entnommen.

Histologische Merkmale einer CHM sind hydropisch vergrößerte und blasig aufgetriebene Chorionzotten, welche oft als plump und blumenkohlartig beschrieben werden. Ein subtrophoblastärer Bindegewebssaum ist teilweise erhalten und meistens nur sehr schmal. Vereinzelt lassen sich nicht-lumenbildende Gefäße, avaskuläres, zellarmes Stroma und intraepitheliale Mikrozysten im Bindegewebssaum nachweisen. Sehr variabel, aber meist stark ausgeprägt zeigt sich eine Trophoblasthyperplasie des Synzytio- und Zytotrophoblasten unter Ausbildung von intraepithelialer Mikrozysten. Das Zottenstroma ist myxoid mit karyorrhesischen Merkmalen. Einige wenige Blutgefäße sind zu sehen, allerdings nicht mit fetalen Erythrozyten gefüllt, da der Fetus diese vor der Entwicklung eines Zirkulationssystems resorbiert. (57)

Außer bei Zwillingschwangerschaften mit einem gesunden Kind und einer CHM können typischerweise keine fetalen Strukturen festgestellt werden. (29)

Durch die frühzeitige sonographische Diagnose ist allerdings die histologische Befundung oftmals erschwert, da durch den frühen Entwicklungsstand das morphologische Bild sich häufig noch nicht komplett herausgebildet hat. Wichtig ist daher die Kommunikation mit dem/der Pathologen/in, dass ein klinischer Verdacht auf eine Molenschwangerschaft bestünde. (5)

Eine Studie aus dem Jahr 2018 von Jauniaux et al. demonstrierte, dass die klassischen hydropischen Veränderungen mit dem Gestationsalter stärker werden und eine pränatale Ultraschalldiagnose vor der 8. Schwangerschaftswoche fast gar nicht zu stellen ist. (58)

Auch Alhamdam bekräftigt diese Aussage und ist der Meinung, dass diese klassischen Merkmale am besten im späten ersten Trimester (9. - 12. Woche) oder zweiten Trimester zu sehen sind. Die Differenzierung von frühen CHM und degenerierten Chorionzotten ist in frühen Stadien allein durch Ultraschalluntersuchungen schwierig bis nahezu unmöglich. (30)

1.2.2.2 Partialmole

PHM sind generell etwas schwieriger zu detektieren als CHM, weisen aber dennoch einige für sie spezifische Merkmale auf.

Signifikant häufig wurde das transversal/anteroposterior Verhältnis des Gestationssackes $>1,5$ mit PHM assoziiert. In bis zu 25% der Fälle durchziehen dünne Septen den Gestationssack. (54) Außerdem zeigt sich die Plazenta stark vergrößert und mit fokalen, unterschiedlich großen Zottenblasen durchsetzt. Auch kann man, im Gegensatz zu CHM, embryonale beziehungsweise fetale Strukturen erkennen. Diese können normal aussehen oder aber auch Anomalien oder Wachstumsretardierungen aufweisen. Der Dottersack ist oftmals ebenso sichtbar. Vor allem in späten PHM (Gestationsalter >11 Wochen) sind Ventrikulomegalie beziehungsweise Hydrozephalus, Holoprosenzephalie, Mikrognathie, erhöhte Nackentransparenz, kardiale oder renale Defekte und Spitzfußstellungen häufig zu beobachten. Solch ein diagnostisches Bild bekommt man heutzutage aber eher selten zu Gesicht, da PHM einerseits schon bald nach der Implantation abortieren und andererseits - dank der Routineultraschalluntersuchungen - mittlerweile schon im (späten) ersten Trimester diagnostiziert und gezielt behandelt werden. (7, 54) PHM von nicht-molaren Fehlgeburten zu differenzieren ist insofern schwer, da sie

sich bis auf die charakteristische fokale Hypertrophie der Plazenta bei PHM bei Sonographie nicht unterscheiden. (15)

Folgende Bilder zeigen, wie in der Literatur beschrieben, eine vergrößerte Plazenta mit vereinzelt Vesikeln. Außerdem lässt sich ein Gestationssack mit embryonalen Strukturen erkennen, wodurch eine CHM ausgeschlossen werden kann. Abbildung 7 und 8 stammen aus dem Bilderarchiv PIA der Universitätsfrauenklinik Graz.



Abbildung 7 - Sonographische Darstellung einer PHM

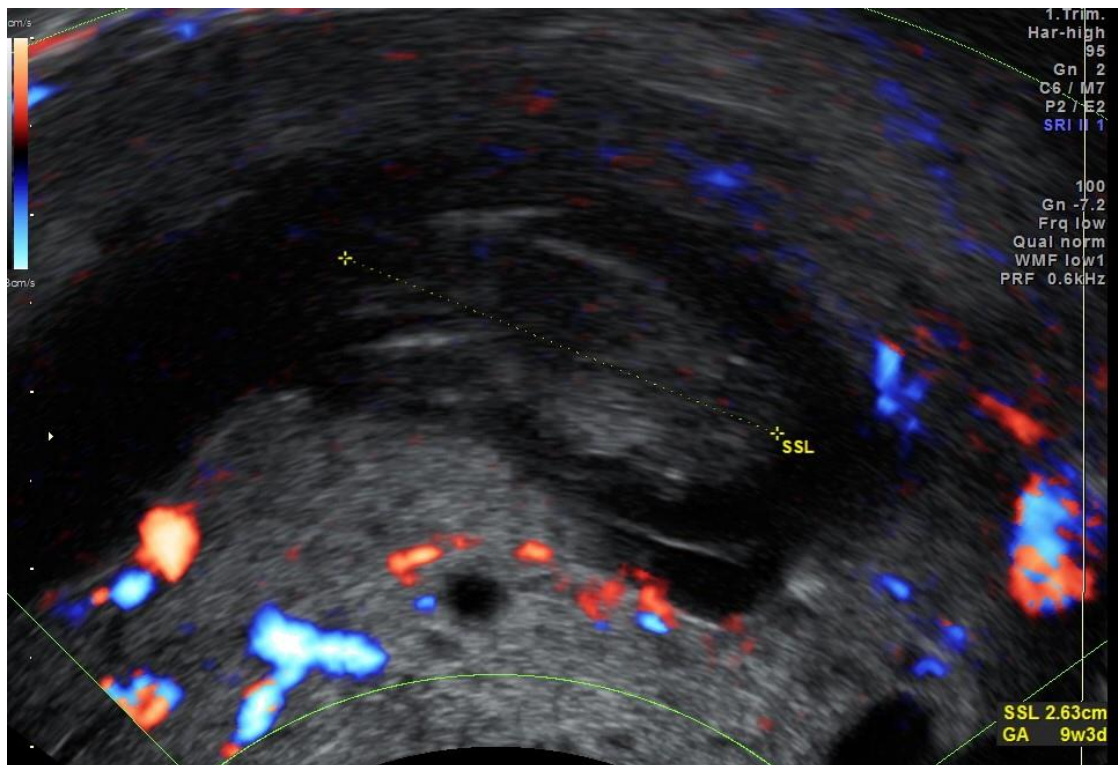


Abbildung 8 - Sonographische Darstellung einer PHM

Histologisch sieht man pathologische Veränderungen des Zottenstromas, bestehend aus Hypervaskularisation, Fibrosierung und hydropischer Degeneration. Einige der Chorionzotten sind stark vergrößert und weisen unregelmäßige Furchen und Epithelinvasionen auf. Auch können endovillöse Inklusionen und fokale Trophoblasthypertrophien vor allem im Synzytiotrophoblasten mit Ausbildung von Epithelzungen und Epithelgirlanden mit Zähnelungen der Zottenoberfläche festgestellt werden. (5, 57)

Neben Erkennung von hydatidiformen Molen ist auch die Differenzierung zwischen CHM und PHM insofern wichtig, da die Entartungswahrscheinlichkeit beider Subtypen unterschiedlich groß ist. Bekannt ist, dass die immunhistochemische Evaluation von p57kip2 eine gute zusätzliche Möglichkeit darstellt, um CHM von PHM zu unterscheiden. (59) Nahezu alle CHM zeigen eine negative Reaktion für p57kip2 in villösen Stroma- und Zytotrophoblastzellen, da das p57kip2 Gen stark paternal geprägt, aber maternal exprimiert ist und wie bereits oben beschrieben, häufig einen androgenetischen Karyotyp aufweisen. Wenn in CHM genetisches Material des mütterlichen Chromosoms 11 enthalten ist, ist auch die Reaktion auf p57kip2 positiv. Dies ist jedoch nur extrem selten der Fall und liegt einer sehr

komplexen Befruchtungsstörung zu Grunde. (5) PHM, hydropische Aborte und Embryonal- und Windmolen hingegen zeigen in über 25% der Fälle positive Ergebnisse. (60) Als Positivkontrolle kann mütterliches Plazentagewebe verwendet werden, da hier alle Kerne p57kip2 exprimieren. Die immunhistochemische Bestimmung von p57kip2 ist neben der aufwendigen Ploidiebestimmung mittels DNA-Zytometrie oder FISH-Analyse ein wichtiges Zusatztool bei der Differentialdiagnose einer CHM. Sie verbessert bei zu Hilfenahme die Genauigkeit von rein histologischen Untersuchungen und ist gerade in Einrichtungen mit begrenzten Ressourcen ein brauchbares Tool, um CHM zu detektieren. Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da CHM mit einer Entartungswahrscheinlichkeit von 15 – 20% jene sind, die mit dem höchsten Risiko persistierende Trophoblasttumore entwickeln. (61) In einer japanischen Studie aus dem Jahre 2009 wurden die klassischen histologischen Kriterien zur Unterscheidung von CHM und PHM näher untersucht. Hier stellte man fest, dass die hydropischen Veränderungen und Formen der Zotten und die Art der Trophoblastproliferationen am hilfreichsten zur Differentialdiagnose von CHM und PHM sind. So ist eine signifikant größere Prävalenz auf Seiten von CHM bei hydropischen Veränderungen und der Proliferation aller drei Trophoblasttypen (Zytotrophoblast, Synzytiotrophoblast und intermediären Trophoblast) zu erkennen. Trophoblastinklusionen sind höchstwahrscheinlich mit PHM assoziiert, konnten allerdings in dieser Studie keine statistische Signifikanz erreichen. (62) Ein weiterer Unterschied ist der Ki-67 Index: bei CHM ist dieser im villösen Stroma und in Trophoblastzellen stark erhöht, hingegen konnte man bei PHM nur niedrige Ki-67 Werte feststellen. (29)

1.3 Therapie

Erstes Ziel der Therapie ist die vollständige Entfernung des Trophoblastgewebes aus dem Cavum uteri. Hierbei wird die Saugkürettage unter sonographischer Kontrolle angeraten, da der Uterus aufgrund der Schwangerschaft besonders aufgelockert und vulnerabel ist. Eine Saugkürette mit 12-14mm Durchmesser wird empfohlen. Oxytozin als intravenöse Infusion während des Eingriffs und ggf. einige Stunden postoperativ fördert die uterine Kontraktilität und senkt so den Blutverlust. Eine rein medikamentöse Therapie ist umstritten, da das Risiko einer Hämorrhagie und die Entwicklung eines Chemotherapie-pflichtigen GTN erhöht sind. (63) Ist die

Patientin bereits in der 16. Schwangerschaftswoche, sind Erythrozytenkonzentrate bereitzustellen, da mit dem Gestationsalter das Blutungsrisiko proportional steigt. (64) Ist der Rhesusfaktor bereits auf dem Trophoblasten exprimiert, müssen Rhesus-Immunglobuline bei Rhesus-negativen Frauen verabreicht werden. Bei Frauen über 40 Jahren kann eine Hysterektomie in Erwägung gezogen werden. Sollte es aber wegen einem Chorionkarzinom, einem Plazentabetttumor oder epitheloiden Trophoblasttumor zur Hysterektomie kommen, so hat nach der aktuellen TNM-Klassifikation die Stadieneinteilung postoperativ zu erfolgen. Eine Lymphgefäßinfiltration, die sogenannte L-Kategorie, liegt vor, wenn einzelne oder in Gruppen vorliegende Tumorzellen innerhalb von mit (Lymph-) Endothelien ausgekleideten Spalträumen identifiziert werden können. Unabhängig von der Ausbreitung der Tumorzellen innerhalb von Spalträumen und von der Infiltration des Nervs selbst, wird die Perineuralscheideninfiltration (Pn) als der Nachweis von Tumorzellen in den perineuralen Spalträumen definiert. Veneninfiltrationen (V1) kann man in makroskopisch sichtbare und histologisch gesicherte Veneninfiltrationen unterscheiden. Im TNM-System ist der histologische Nachweis von bösartigen Zellen innerhalb des Venenlumens und/oder Tumorzellen in der Venenwand als histologisch gesicherte Veneninfiltration (V1) definiert. (5, 65)

TNM-Klassifikation		
TNM-Kategorie	FIGO-Stadium	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	I	Tumor auf den Uterus beschränkt
T2	II	Tumor breitet sich auf andere Genitalstrukturen aus: Vagina, Ovarien, Lig. latum, Tube (Metastasen oder direkte Ausdehnung)
M1a	III	Lungenmetastasen, mit oder ohne Nachweis einer genitalen Lokalisation
M1b	IV	alle anderen Fernmetastasen (z.B. Hirn) mit oder ohne Lungenmetastasen
Gültig für die Blasenmole, die invasive Mole, das Chorionkarzinom, den PSTT und den ETT, nicht jedoch für die Partialmole, den Placental Site Nodule und die Exaggerated Placental Site. N-Kategorie nicht vorgesehen.		

Abbildung 9: Tumor Nodus Metastasen (TNM) – Klassifikation und International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)-Klassifikation der Trophoblasterkrankungen (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)

Sequentielle wöchentliche hCG-Kontrollen nach der Diagnose beziehungsweise der Kürettage sollen durchgeführt werden, um so möglichst früh eine Entwicklung von persistierenden Trophoblasttumoren erkennen zu können. Bei zwei aufeinanderfolgenden hCG-Kontrollen mit Werten ≤ 4 IU/L ist das Risiko eine GTN zu entwickeln sehr gering. (16, 66) Bei CHM sind anschließend weitere monatliche Kontrollen für sechs Monate angezeigt. Die Dauer der wöchentlichen hCG-Kontrollen ist somit einerseits entitätsabhängig und wird andererseits je nach Organisation und Institution anders gehandhabt. (12) Hormonelle Kontrazeption in dieser Zeit sollte vom behandelten Arzt verschrieben werden. Die OEGGG stellt folgende Kriterien für die Diagnostik von persistierenden villösen GTD auf:

1. Vier oder mehr konsekutive hCG-Werte mit einer Plateaubildung
2. Anstieg der hCG-Werte bei zwei konsekutiven Messungen
3. Persistierende hCG-Werte über sechs Monate

Im FIGO Cancer Report 2021 wurde die histologische Diagnose als 4. Kriterium hinzugefügt. (64) Die Begriffe ‚Anstieg‘ und ‚Plateau‘ sind jeweils im Einzelfall zu betrachten, eine Angabe eines allgemeinen Grenzwertes in einer Prozentangabe ist nicht empfehlenswert und wird international unterschiedlich gehandhabt. In einem der weltweit größten Zentren im Vereinigten Königreich für die Behandlung von Trophoblasterkrankungen wird ein hCG-Anstieg mit einer Grenze von 20% definiert. (5, 67) Sollte es tatsächlich zu persistierenden hCG-Werten kommen, kann eine Re-Kürettage vorgenommen werden, um damit Patientinnen eine Chemotherapie zu ersparen. Pezeshki et al. konnten dadurch bei 68% der Patientinnen eine Chemotherapie vermeiden. Fernmetastasen sollen bei Re-Kürettagen vorab mittels Bildgebung ausgeschlossen werden. Prophylaktische Chemotherapien direkt nach dem Eingriff senken das Risiko eine postmolare GTN zu entwickeln um 3% - 8%. Diese Vorgangsweise wird jedoch nicht generell empfohlen und sollte nur bei Patientinnen mit stark erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer GTN durchgeführt werden, da es auch zur Drug-Resistenz und schlechterem Outcome kommen kann. (68) Sollte dennoch eine persistierende GTN auftreten, ist je nach FIGO-Risikoscore ein anderes Chemotherapieschema anzuwenden.

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 ⁶
Anzahl der Metastasen	0	1-4	5-8	>8
Lokalisation der Metastasen	Lunge	Milz/Niere	GI-Trakt	Hirn, Leber
Grösster Tumordurchmesser (cm)		3-5	>5	
Vorangegangene CHXT			Mono-therapie	Kombi-nations-CHXT
Bewertung: 0-6 Punkte → niedriges Risiko (Low-Risk); ≥7 Punkte → hohes Risiko (High-Risk); MS=Molenschwangerschaft; TS=Termenschwangerschaft; CHXT=Chemotherapie; hCG=humanes Choriongonadotropin; GI=Gastrointestinal				

Abbildung 10: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) – Risiko – Score (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)

Während bei Low-Risk-Fällen (FIGO-Score < 7) eine Monotherapie anzustreben ist, sollte bei High-Risk-Fällen (FIGO ≥ 7) eine Polychemotherapie nach dem EMA-CO-Schema angewendet werden.

Methotrexat und Actinomycin D sind beides Chemotherapeutika erster Wahl bei Low-Risk GTN. Schink et al. verglichen in einer prospektiven Studie die Effektivität der Chemotherapeutika und kamen zu dem Schluss, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt. Jedoch ist mit Actinomycin D die Wahrscheinlichkeit höher eine Komplettremission zu erzielen, ohne das Medikament wechseln zu müssen. (69, 70) So ist Methotrexat in einem 8-Tage Regime mit 50mg Gesamtdosis an den Tagen 1, 3, 5, 7 und Folsäure mit 15mg oral 24 Stunden nach der Methotrexatgabe (an den Tagen 2, 4, 6, 8) zu verabreichen. Actinomycin D wird mit einer Dosis von 1,25mg/m² Körperoberfläche intravenös alle 2 Wochen verabreicht.

Sollte es zu Methotrexat Resistenzen kommen, ist ein Umsteigen auf Actinomycin D oder eine Polychemotherapie nach EMA-CO-Schema möglich.

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

Abkürzungen: MTX=Methotrexat; AD=Actinomycin D

Tabelle 1 – Chemotherapie-Schemata bei Low-Risk Risikoscore nach FIGO (entnommen aus AWMF-Registriernummer 032/049, Version 6.0, Februar 2022)

hCG-Kontrollen vor jedem Zyklus sind angezeigt, um bei einem Anstieg oder Plateau auf eine Chemotherapie nach EMA-EP oder BEP-Schema umzusteigen. Die Dauer der Chemotherapie wird durch das Erreichen von wöchentlich gemessenen, zumindest drei aufeinanderfolgenden, negativen hCG-Werten bestimmt und sollte noch drei Zyklen, nach Erreichen der hCG-Negativität aufrechterhalten werden. Nach Beendigung der Zyklen sind monatliche hCG-Titer noch für weitere 6 Monate zu bestimmen. Frühzeitiges Absetzen der Chemotherapie erhöht das Risiko einer Therapieresistenz. EMA-CO beziehungsweise Cisplatin-Schemata sind bei high-risk Situationen beziehungsweise nach MTX-Resistenz äquieffektiv.

Bei low-risk-Fällen, welche mit Monochemotherapie behandelt wurden, konnte in einer Studie von Osborne et al. ein Gesamtüberleben von 100%, sowohl in der Methotrexat als auch in der Actinomycin D Therapie verzeichnet werden. Polychemotherapien werden in high-risk Situationen verwendet. Das EMA-CO Schema (bestehend aus Etoposid, Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Vincristin) führte zu einem Rückgang der Todesfälle von 7% auf 0,7%. Vollremission bei Patientinnen mit einem FIGO Risiko-Score ≥ 7 erreichte man mit der EMA-CO Therapie in circa 80%. (64)

Tag 1	
Etoposid	100mg/m ² iv über 30min
Actinomycin D	0,5mg iv Bolus
Methotrexat	100mg/m ² iv Bolus 200mg/m ² iv über 12h
Tag 2	
Etoposid	100mg/m ² iv über 30min
Actinomycin D	0,5mg iv Bolus
Folsäure	15mg im oder po alle 12h für 4 Dosen
Tag 8	
Vincristin	1mg/m ² iv Bolus
Cyclophosphomid	600mg/m ² iv über 30min

Tabelle 2 – EMA-CO Schema bei high-risk GTN

Bei Ultra-High-Risk Fällen mit einem Risiko-score > 12 kann eine Induktionschemotherapie mit ein bis drei Zyklen Etoposid 100mg/m² an Tag 1, 2 und Cisplatin 20 mg/m² an Tag 1, 2 q7 starke Blutungen, metabolische Azidosen oder Septikämien reduzieren.

Nichtsdestotrotz treten unter Chemotherapien auch ungewollte Nebenwirkungen auf, die den Patientinnen zum Teil schwer zusetzen. Symptome wie Fieber, Nausea, Diarrhoe und renale Toxizität sind häufiger bei EMACP Therapien zu beobachten. Anämien, Neurotoxische Schäden oder hepatische Komplikationen treten häufiger bei Patientinnen mit EMA-CO auf. Derartige Nebenwirkungen könnten durch frühzeitige Erkennung und Behandlung von hydatidiformen Molen vermieden werden, da dann meist keine Chemotherapien notwendig wird. (5)

2 Material und Methoden

Diese Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von Patientinnen mit gestationsbedingten Trophoblasttumoren die an der Universitätsfrauenklinik (UFK) Graz im Zeitraum von 2009 bis 2019 vorstellig wurden.

2.1 Literaturrecherche

Zur Erörterung der Grundlagen sowie des aktuellen Standes der Wissenschaft wurde neben Fachbüchern auf nationale und internationale Fachstudien, Publikationen und Artikel aus Fachzeitschriften zurückgegriffen. Verwendet wurden zur Literaturrecherche hauptsächlich elektronische Datenbanken wie PubMed, UpToDate und Google Scholar.

2.2 Datenerhebung

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie, insbesondere mit OÄ Dr. Eva F. Karpf, sind sämtliche Fälle mit Diagnose einer hydatidiformen Mole aus dem Archiv gefiltert worden. Anschließend extrahierten wir sämtliche Informationen aus den Datenbanken PIA/ViewPoint (elektronisches Schwangerschafts- und Geburtendokumentationssystem) und OPEN MEDOCS (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser). Um den Datenschutz zu gewähren, wurden die Patientinnen pseudonymisiert. Aus einer präliminären Abfrage der Krankheitsfrequenz an der UFK Graz ergab sich eine erwartbare Fallzahl von circa 100 bis 120 Patientinnenfällen. Um herauszufinden, ob bereits eine präoperative Verdachtsdiagnose bestand, wurden sämtliche Befunde und Arztbriefe analysiert worden. In die Studie wurden Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 18 und 50 Jahren und mit histopathologisch bestätigter Diagnose einer hydatidiformen Mole inkludiert. Sonderfälle, wie tetraploide PHM, und jene Fälle mit nicht vorhandenen Ultraschalldokumentationen wurden ausgeschlossen. Folgende Daten wurden erhoben und in eine Microsoft Exceltabelle eingetragen:

- Zur demographischen Analyse – Alter bei Diagnosestellung, Parität, Zustand nach gestationsbedingtem Trophoblasttumor, Abort oder Geburt unmittelbar vor GTD
- Schwangerschaftswoche bei Diagnosestellung (Gestationsalter, GA)
- Diagnose: CHM oder PHM
- Beschwerden bei Erstvorstellung: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Blutung
- Präoperative Verdachtsdiagnose
- Präoperativ vorliegendes β -hCG – wenn ja, wurde der Maximalwert verwendet
- Sonographische Daten
- Therapie: Kürettage, Vakuumaspiration mit Nachkürettage, Hysterektomie
- Therapiekomplicationen: Perforation, Infektion, starke Blutung mit Erythrozytenkonzentrat-Gabe
- Trophoblastpersistenz: Erhöhte β -hCG > 6 Monate / Plateaubildung / Anstieg
- Chemotherapie
- Re-operation
- Überleben
- Neuerliche Schwangerschaften

Die gespeicherten Ultraschallbilder wurden retrospektiv abermals von einem Spezialisten analysiert und anschließend nach folgenden Kriterien beurteilt:

- Uterus vergrößert ja/nein
- Plazenta volumsvergrößert ja/nein
- Plazenta blasig verändert ja/nein
- Ovarialzysten vorhanden ja/nein
- Embryonalanlage vorhanden ja/nein

Eine CHM wurde suspiziert, wenn ein vergrößerter Uterus mit blasig aufgetriebener Plazenta vorlag, allerdings ohne Embryonalstrukturen zu erkennen, während bei vergrößertem Uterus und vereinzelt Zottenblasen zusammen mit einem leeren Embryonalsack oder einer Fehlanlage auf eine PHM geschlossen wurde. (71) Verwendet wurden damals Ultraschallgeräte der Marke Voluson E6 – E10. Patientinnen mit Verdacht auf eine hydatidiforme Mole wurden entweder mittels Vakuumaspiration und Nachkürettage oder mittels reiner Kürettage therapiert und

das Material zur histopathologischen Diagnose eingeschickt. An der UFK Graz wird routinemäßig das verfügbare trophoblastäre Material der hier behandelten Fehlgeburten histopathologisch untersucht, auch wenn initial kein Verdacht auf eine hydatidiforme Mole besteht. Sowohl Patientinnen ohne präoperativen Verdacht und mit positivem histopathologischen Befund als auch diejenigen Fälle, wo bereits präinterventionell der Verdacht bestand, wurden mit den sonographischen Befunden verglichen. Die Detektionsraten für CHM und PHM, sowie das Gestationsalter wurden verglichen. Auf Therapie und etwaige Komplikationen, wie Infektion, Blutung mit Erythrozytenkonzentrat-Gabe oder Perforation wurde geachtet. Auch das Überleben der Patientin und eventuelle neuerliche Schwangerschaften wurden dokumentiert.

2.3 Statistische Aufarbeitung

Für die statistische Analyse wurde die Software „IBM SPSS statistics 26“ verwendet. Um Signifikanzen nachzuweisen, untersuchten wir die erhobenen Daten anhand verschiedener Testverfahren.

Anfangs wurde auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests oder Shapiro-Wilk-Test getestet und anschließend, je nach der zu testenden Variable, der passende Test – Mann-Whitney U-test oder t-Test für unabhängige und normalverteilte Merkmale – ausgewählt. Der Chi-Quadrat-Test kam bei binären Variablen zum Einsatz. Deskriptiv wurden bei metrischen Daten, abhängig von der Verteilung entweder der Mittelwert mit dazugehöriger Standardabweichung oder der Median mit Range berechnet, bei ordinalen Daten wurde der Median bestimmt, für kontinuierliche Daten die Standardabweichung.

Das statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 festgelegt.

2.4 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. (EK-Nummer: 32-586 ex 19/20)

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Patientinnencharakteristik

Die Studie analysierte die Daten von Jänner 2009 bis Jänner 2020. In diesem Zeitraum wurden 112 Patientinnen mit hydatidiformen Molen an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz betreut, wobei 11 Patientinnen aufgrund fehlender Ultraschallbilder ausgeschlossen wurden. Auch eine Patientin mit der histopathologischen Diagnose einer tetraploiden PHM wurde zur besseren Übersicht ausgeschlossen.

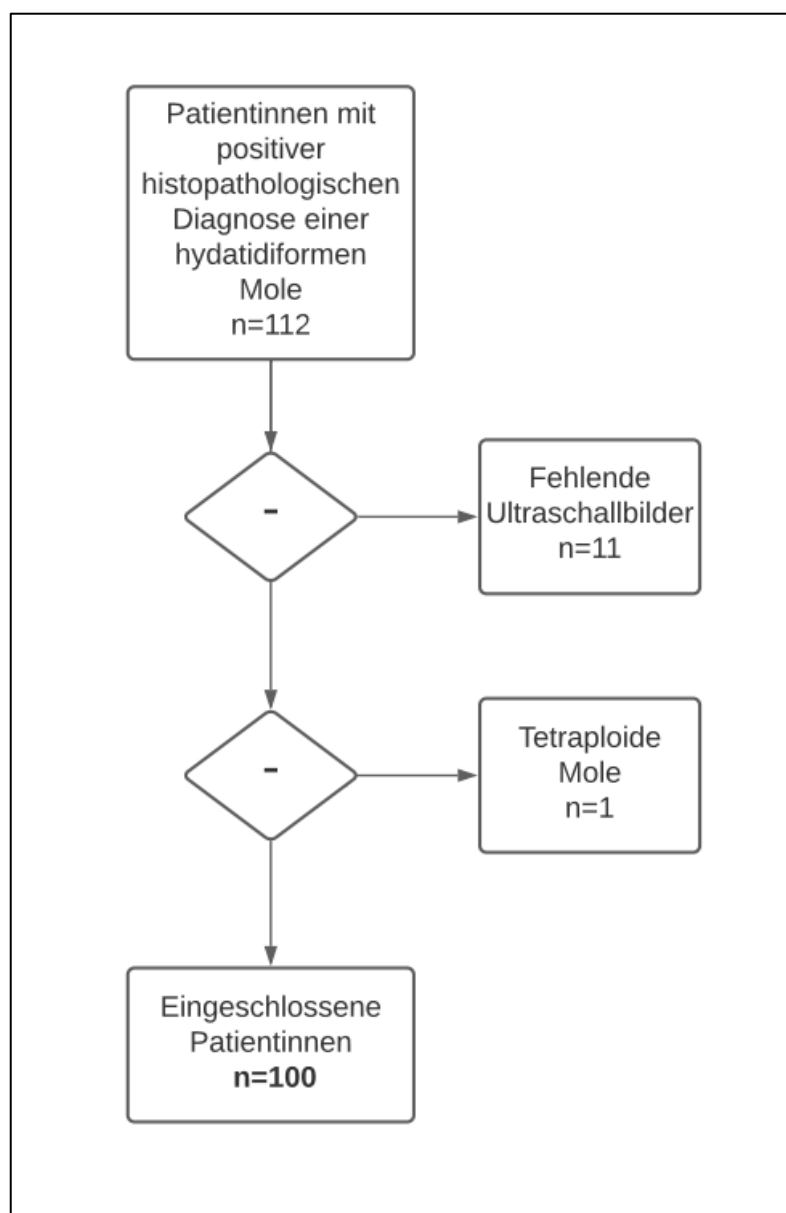


Abbildung 11 – Patientinnenkollektiv

Teilt man die gestationsbedingten Trophoblasttumore in ihre Unterentität, so erhält man von insgesamt 100 Fällen 62 PHM (62%) und 38 CHM (38%).

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs lag bei 30,22 ± 6,24 Jahren. In der Gruppe der PHM lag das mittlere Alter bei 30,85 Jahren, während Patientinnen mit einer CHM durchschnittlich 29,18 Jahre alt waren.

Die Verteilung des Gestationsalters schlüsselt sich wie folgt auf: Ungeachtet der weiteren Aufteilung in PHM und CHM, lag der Median bei 11 Wochen mit einem Minimum von 6 Wochen und einem Maximum von 22 Wochen. Der BMI der Patientinnen war nicht normalverteilt. Hier war der Median bei 22,6 kg/cm² mit einer Range von 16,7 kg/cm² bis 36,8 kg/cm². Bei 41 Frauen war der dokumentierte Fall ihre erste Schwangerschaft, während 59 Patientinnen bereits Mehrgebärende waren.

70 Patientinnen (70%) wiesen keinerlei Symptome auf. 22 Frauen (22 %) gaben leichte Blutungen an. Schmerzen wurden in 13 Fällen (13 %) angegeben. Über Übelkeit klagte nur eine Patientin (1%).

N*	100 (100)
Alter, Jahre [#]	30,2 (6,24)
Gestationsalter, Wochen [§]	11 (6-22)
BMI, kg/cm ² [§]	22,6 (16,7-36,8)
Gravida*	
Primigravida	41 (41)
Multigravida	59 (59)
Symptome*	
Blutung	22 (22)
Schmerzen	13 (13)
Übelkeit	1 (1)
Keine	70 (70)

* Daten angegeben als Anzahl (%)

§ Daten angegeben in Median (Range)

Data angegeben in Mittelwert (SD)

Tabelle 3 - Patientinnencharakteristik

3.2 Sonographische Veränderungen

Bei allen eingeschlossenen Fällen wurde präinterventionell eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt und die Ultraschallbilder in der Datenbank PIA hinterlegt. Diese wurden retrospektiv von einem Ultraschallspezialisten reevaluiert und folgendermaßen aufgeschlüsselt: Insgesamt hatten 34 Patientinnen keine sonographischen Veränderungen, wovon 27 PHM und nur 7 CHM waren. Ein vergrößerter Uterus wurde bei 28 Fällen (74%) der CHM festgestellt. Die Plazenta war bei 30 Frauen (79%) mit einer CHM volumsvergrößert, 28 Patientinnen (74%) wiesen eine eindeutig blasige Veränderung der Plazenta auf. In 2 Fällen (5%) waren funktionelle Ovarialzysten zu sehen. Wie zu erwarten, war bei keiner Patientin mit CHM eine Embryonalanlage sichtbar.

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, war bei den PHM nur zu 50% der Uterus vergrößert. Bei 55% der Frauen war das Plazentavolumen erhöht. In 45% der Fälle konnte man blasige Strukturen in der Plazenta erkennen. Ovarialzysten waren in der Gruppe der PHM nicht vorhanden, während eine Embryonalanlage bei 53 Patientinnen (85%) zu sehen war. (Anmerkung: Da einige Patientinnen mehrere positive Parameter aufwiesen, ergibt die Summe der Prozente mehr als 100%.)

Sonographische Veränderungen	CHM (n=38)	PHM (n= 62)	Gesamt (n= 100)
Uterus vergrößert (n,%)	28 (74%)	31 (50%)	59 (59%)
Plazenta volumsvergrößert (n,%)	30 (79%)	34 (55%)	64 (64%)
Plazenta blasig (n,%)	28 (74%)	28 (45%)	56 (56%)
Embryonalanlage (n,%)	0 (0%)	53 (85%)	53 (53%)
Ovarialzyste (n,%)	2 (5%)	0 (0%)	2 (2%)
keine (n,%)	7 (18%)	27 (44%)	34 (34%)

Tabelle 4 - Sonographische Veränderungen

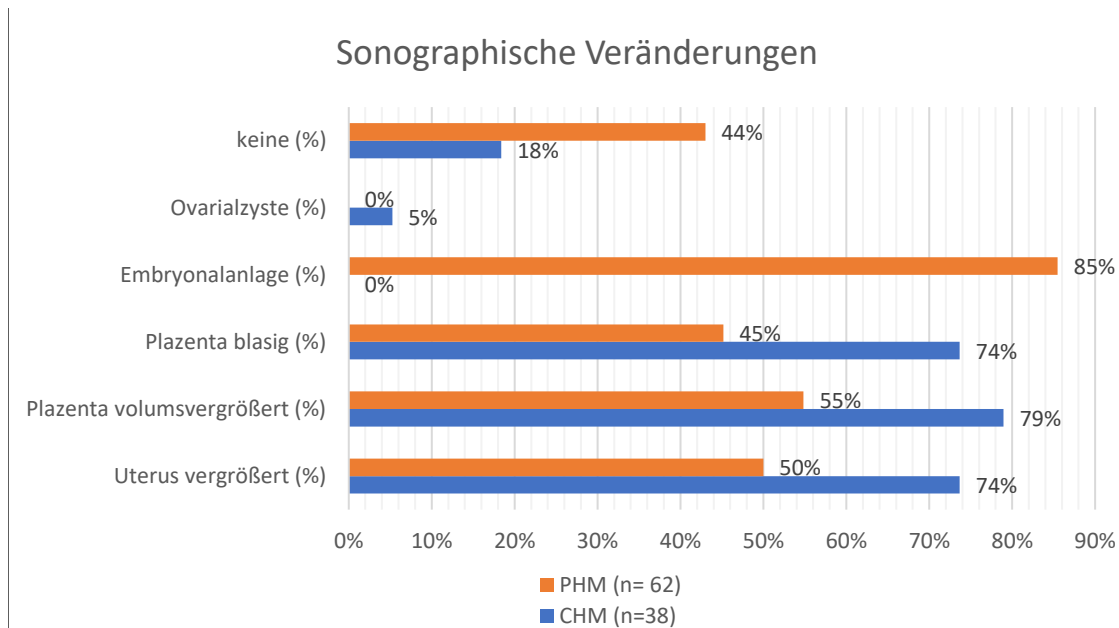


Abbildung 12 - Sonographische Veränderungen

Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen den sonographischen Parametern und den Unterentitäten PHM und CHM vorliegt, wurde, nachdem eine Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov ausgeschlossen wurde, der Chi-Quadrat Test durchgeführt.

	Value	df	P	Phi-Koeffizient (ϕ)
Uterus vergrößert	5,463	1	0,019	-0,234
Plazenta volumsvergrößert	5,943	1	0,015	-0,244
Plazenta blasig	7,779	1	0,005	-0,279
Embryonalanlage	69,115	1	<0,001	0,831
Ovarialzyste	3,33	1	0,068	0,182
keine	6,629	1	0,01	-0,257

Tabelle 5 - Chi-Quadrat-Test zu den sonographischen Unterschieden zwischen CHM und PHM

Ausgenommen des Parameters „Ovarialzyste“ ist sämtlichen Einflussgrößen ein signifikanter Unterschied mit einem $p < 0,05$ zuzuschreiben. Zusätzlich wurde die Effektstärke mittel Phi-Koeffizient (ϕ) berechnet. Der kleinste Effekt bei den positiven Signifikanzen ist bei dem Parameter „Uterus vergrößert“ mit $-0,234$ zu verzeichnen. Den stärksten Zusammenhang weist der Parameter „Embryonalanlage“ mit $\phi = 0,831$ auf.

3.3 Humanes Choriongonadotropin (hCG)

Präoperative hCG Werte waren in insgesamt 49 Fällen vorliegend (31 CHM und 18 PHM). Der Median lag bei den CHM bei 94.953 IU/mL mit einer Range von 344 IU/mL bis 400.814 IU/mL, während der Median bei den PHM bei 71.517 IU/mL (3.887 IU/mL – 256.258 IU/mL) lag.

Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum
CHM	31	94.953	344	400.814
PHM	18	71.517	3.887	256.258

Tabelle 6 - deskriptive Parameter des humanen Choriongonadotropins (IU/mL)

Teilt man nun die β -hCG Werte in 100.000er Schritte ein, so ergibt sich folgende Tabelle:

		CHM (n,%)		PHM (n,%)	
β -hCG (IU/mL)	<100.000	17	54,8%	11	61,1%
	100.000 - 200.000	6	19,4%	5	27,8%
	200.000 - 300.000	4	12,9%	2	11,1%
	300.000 – 400.000	3	9,7%	0	0,0%
	400.000 – 500.000	1	3,2%	0	0,0%

Tabelle 7 - Vergleich der β -hCG Veränderungen bei hydatidiformen Molen

Mehr als die Hälfte (61%) der β -hCG Werte bei PHM lag unter 100.000. Fünf Frauen (28%) waren in einem Bereich von 100.000 bis 200.000 IU/mL und nur zwei Frauen, also circa 11%, hatten einen β -hCG Spiegel zwischen 200.000 und 300.000 IU/mL. Bei CHM hingegen fanden sich tendenziell höhere Werte des β -hCG. In dieser Gruppe waren 17 Frauen (55%) unter 100.000IU/mL. Bei 6 Patientinnen lag der maximale β -hCG Spiegel zwischen 100.000 IU/mL und 200.000 IU/mL und bei 13% in einem Bereich von 200.000 IU/mL bis 300.000 IU/mL. Drei Frauen lagen mit dem β -hCG Wert zwischen 300.000 IU/mL und 400.000IU/mL und eine Patientin hatte sogar ein maximales β -hCG mit über 400.000IU/mL. Im Gegensatz dazu wiesen Patientinnen mit PHM bei keiner Messung über 300.000 IU/mL auf.

Veranschaulicht in einer Grafik kann man erahnen, dass es einen Trend bezüglich höherer β -hCG Werte bei den CHM gibt.

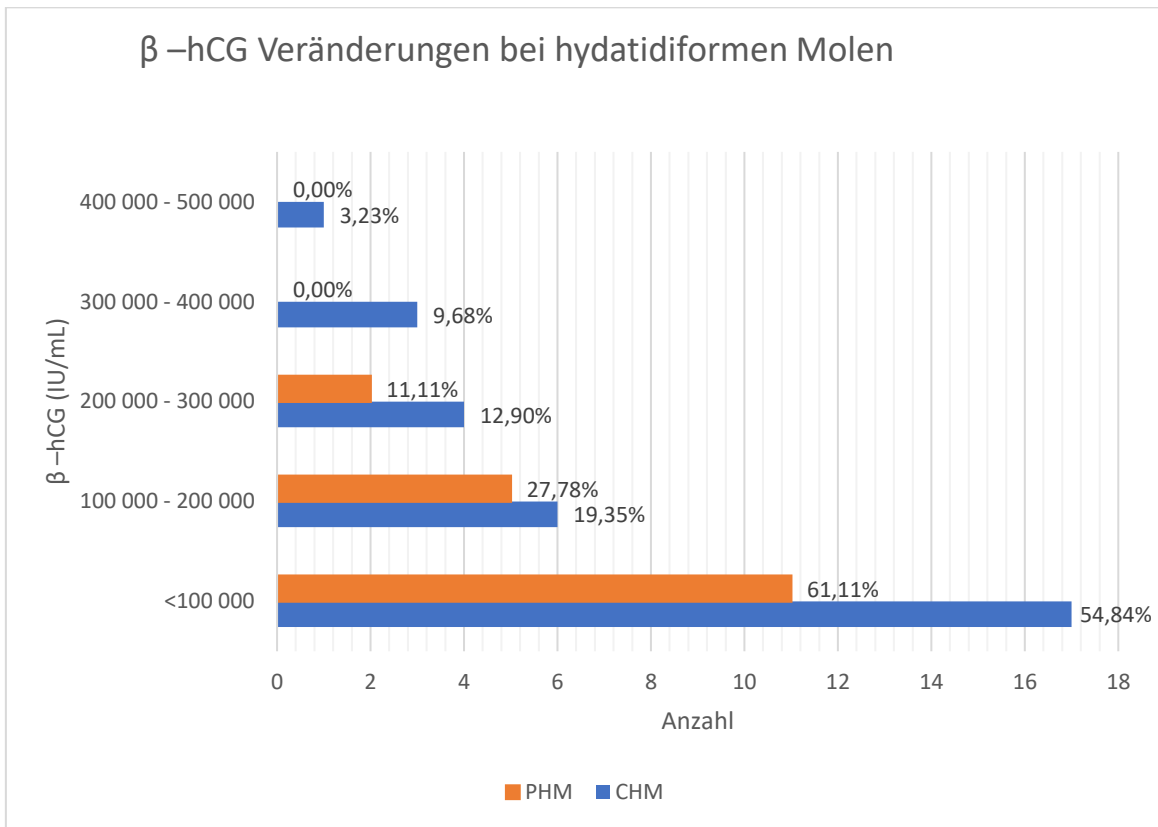


Abbildung 13 - β –hCG Veränderungen bei hydatidiformen Molen

Berechnet man nun ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der β-hCG Werte und den Unterentitäten der hydatidiformen Molen vorliegt, so ergibt sich mit einem p von 0,41 kein signifikanter Unterschied.

Auch wenn man einen Cut-off-Wert von 200.000 IU/mL festlegt, erhält man keinen signifikanten Unterschied. (p=0,22)

In Zusammenschau mit dem Gestationsalter lässt sich in dieser Studie auch kein signifikanter Zusammenhang mit niedrigeren beziehungsweise höheren β-hCG Werten feststellen.

3.4 Verdachtsdiagnose

Neben sonographischen, laborchemischen und demographischen Parametern wurde erhoben, ob bei den jeweiligen Fällen eine präoperative Verdachtsdiagnose gestellt worden ist oder nicht. Ungeachtet der Unterentität wurde von 100 Patientinnen in nur 38 Fällen (38%) bereits vor der histologischen Aufarbeitung die richtige Verdachtsdiagnose, sei es anhand der sonographischen Veränderungen oder der abnormal hohen β -hCG Werte, gestellt. Vergleicht man nun die gestellten oder nicht gestellten Verdachtsdiagnosen mit dem Vorhandensein sonographischer Hinweise, kommt man zu folgendem Schluss: Bei den insgesamt 38 gestellten prätherapeutischen Verdachtsdiagnosen lieferten bei 33 Fällen (87%) die sonographischen Bilder bei retrospektiver Analyse einen Hinweis auf die Erkrankung, während bei 5 Fällen (13%) die Verdachtsdiagnose trotz fehlender sonographischer Hinweise gestellt wurde. In 62 Fällen des Gesamtkollektivs wurde prätherapeutisch kein Verdacht auf eine hydatidiforme Mole gehegt, allerdings waren bei 33 Patientinnen (53%) dennoch retrospektiv sonographische Hinweise vorhanden. Bei 29 Frauen (46%) lieferten die Ultraschallbilder keinen Hinweis auf eine hydatidiforme Mole.

	Verdachtsdiagnose	
	ja (n=38)	nein (n=62)
Sonographischer Hinweis: ja	33 (86,8%)	33 (53,2%)
Sonographischer Hinweis: nein	5 (13,2%)	29 (46,8%)

Tabelle 8 – Vergleich von Häufigkeiten retrospektiv analysierter sonographischer Auffälligkeiten bei korrekt gestellter Verdachtsdiagnose vs. Fehlinterpretation

Betrachtet man nun die sonographischen Hinweise näher, schlüsselt diese in die einzelnen Parameter auf und stellt sie der gestellten Verdachtsdiagnose gegenüber, ergibt sich folgende Tabelle:

	Verdachtsdiagnosen			
	ja (n=38)		nein (n= 62)	
Uterus vergrößert (n,%)	30	78,9%	29	46,8%
Plazenta volumsvergrößert (n,%)	33	86,8%	31	50,0%
Plazenta blasig (n,%)	31	81,6%	25	40,3%
Embryonalanlage (n,%)	12	31,6%	50	80,7%
Ovarialzyste (n,%)	2	5,3%	0	0,0%
keine (n,%)	5	13,2%	29	46,8%

Tabelle 9 - Gegenüberstellung von sonographischen Veränderungen und Verdachtsdiagnosen beim Gesamtkollektiv

Der Uterus war in 79% und die Plazenta in 87% all jener Fälle mit positiver Verdachtsdiagnose vergrößert. Eine blasig veränderte Plazenta war bei 31 Patientinnen (82%) notiert. Embryonalanlagen waren bei 12 Frauen (32%) zu sehen und Ovarialzysten hatten 2 Schwangere (5%). Überhaupt keine sonographischen Veränderungen wurden in 5 Fällen (13%) verzeichnet. (Anmerkung: Aufgrund der Möglichkeit mehrere Veränderungen innerhalb eines Falls zu haben, ist der Gesamtprozentsatz > 100%.)

Betrachtet man nun die insgesamt 62 Fälle, bei welchen erst durch den histologischen Nachweis die Diagnose gestellt wurde, so kommt man auf jene Ergebnisse: In 33 Fällen (53%) wurde keine Verdachtsdiagnose gestellt, obwohl retrospektiv dennoch sonographische Hinweise vorhanden waren. Genauer gesagt war in 29 Fällen (47%) der Uterus und in 31 Fällen (50%) die Plazenta vergrößert. Tatsächlich blasige Veränderungen waren retrospektiv bei 25 Frauen (40%) zu erkennen. Bei 50 Frauen (81%) war eine Embryonalanlage sichtbar. Ovarialzysten waren nirgends zu sehen. Bei 29 Frauen (47%) waren keine sonographischen Hinweise darstellbar.

Der Chi-Quadrat-Test untersucht die Assoziation zwischen den Veränderungen der Ultraschallbilder und der präoperativ gestellten oder nicht-gestellten, Verdachtsdiagnose. Die Nullhypothese lautet: Es besteht kein Unterschied in der Häufigkeit der sonographischen Veränderungen bezüglich Verdachtsdiagnose „ja“ oder „nein“. Das Signifikanzniveau (α) ist mit 0,05 festgesetzt. Die Erwartungswerte sind in jeder Zelle > 5, womit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test erfüllt sind.

	Value	df	P	Phi-Koeffizient (ϕ)
Uterus vergrößert	10,082	1	0,001	0,318
Plazenta volumsvergrößert	13,88	1	<0,001	0,373
Plazenta blasig	16,275	1	<0,001	0,403
Embryonalanlage	24,075	1	<0,001	-0,491
Ovarialzyste	3,33	1	0,068	0,182
Keine	11,865	1	0,001	0,344

Tabelle 10 – Chi-Quadrat-Test zu den Häufigkeiten sonographischer Unterschiede bei korrekter vs. inkorrektter Diagnosestellung

Bei allen Parametern, ausgenommen der Ovarialzysten, konnte eine Signifikanz von $< 0,05$ festgestellt werden. Der Phi-Koeffizient, welcher die Effektstärke zwischen zwei binären Variablen darstellt, kann einen Wert zwischen 0 (kein Zusammenhang) und 1 bzw. -1 (großer Effekt) annehmen. Er liegt bei den Parametern „Uterus vergrößert“, „Plazenta volumsvergrößert“, „Plazenta blasig“ und „keine sonographischen Veränderungen“ über 0,3, was als mittlerer Effekt bezeichnet werden kann.

Des Weiteren wurden die Verdachtsdiagnosen bezüglich der Unterentitäten CHM und PHM verglichen.

		CHM (n=38)		PHM (n=62)	
Verdachtsdiagnose (n,%)	Ja	26	68,4%	12	19,4%
	Nein	12	31,6%	50	80,7%

Tabelle 11 – Vorliegen einer sonographischen Verdachtsdiagnose bei CHM vs. PHM vor Einleitung einer Therapie

Im Falle einer CHM wurde bei 26 Frauen (68%) eine präoperative Verdachtsdiagnose gestellt, während PHM nur mit einem Anteil von 19% präoperativ vermutet wurden.

Um einen möglichen Zusammenhang diesbezüglich zu überprüfen, wurde der Chi - Quadrat Test durchgeführt.

Bei einem $p < 0,001$ ist ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Parameter Verdachtsdiagnose und CHM beziehungsweise PHM festzustellen. Der Phi-Koeffizient liegt bei -0,491 und weist daher auf eine mittlere Effektstärke hin.

Somit liegt bei einer CHM signifikant häufiger eine entsprechende Verdachtsdiagnose vor bevor eine Therapie eingeleitet wurde.

3.5 Gestationsalter

Unterteilt man die Patientinnengruppe in ihre Unterentitäten nach CHM und PHM, bekommt man folgende Ergebnisse: Bei CHM ist die Diagnosestellung wesentlich früher erfolgt als bei PHM. So wurden 5 (13%) CHM bereits in der 6. - 7. Schwangerschaftswoche erkannt, während in der Gruppe der PHM keine einzige in diesem Zeitraum diagnostiziert wurde. Die meisten CHM wurden in den Schwangerschaftswochen 8 - 11 erkannt – jeweils 13 Patientinnen (34%) wurden in diesen Zeiträumen auf der Klinik vorstellig. Vier Patientinnen aus der Gruppe der CHM wurden in der 12. - 13. Schwangerschaftswoche detektiert und nur zwei Patientinnen (8%) waren über der 14. Schwangerschaftswoche.

PHM wurden signifikant später entdeckt. In der 8.-9. Schwangerschaftswoche stellten sich 8 Patientinnen (knapp 13%) in der Klinik vor. In 20 Fällen (32%) erfolgte die Diagnosestellung in der 10. - 11. Woche. Bei 28 Patientinnen (45%) erkannte man den prämaligen Tumor erst in der 12. beziehungsweise 13. Schwangerschaftswoche und 6 Patientinnen (knapp 10%) erhielten die Diagnose erst in der 14. Schwangerschaftswoche oder später.

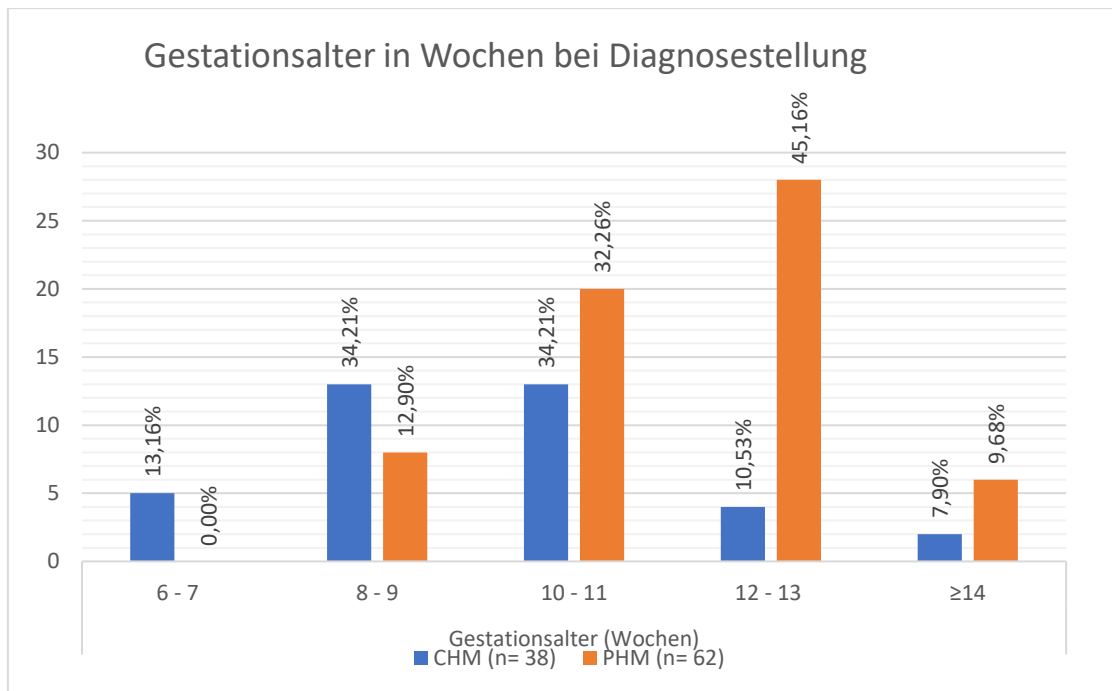


Abbildung 14 - Gestationsalter bei Diagnosestellung

Wir prüften, ob ein Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter bei Diagnosestellung und der Unterentität vorliegt: Zuerst wurde getestet, ob die Variablen normalverteilt sind. Dies ist mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt worden und zeigte ein $p < 0,001$. Da die Nullhypothese bei diesem Test „Die Variablen sind normalverteilt“ lautet, muss diese Annahme verworfen werden und die Alternativhypothese „Die Variablen sind nicht normalverteilt“ angenommen werden. Aufgrund der nicht-Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet, um zu testen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Unterentität gibt. Bei einem p-Wert von $< 0,001$ mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,425 wird ein signifikanter Unterschied festgestellt. Dies bedeutet, dass PHM signifikant später diagnostiziert werden als CHM. In der Gruppe der CHM lag der Median in der 10. Schwangerschaftswoche mit einer Range von 6. SSW – 17. SSW, während bei den PHM der Median erst 2 Wochen später in der 12. Schwangerschaftswoche bei einer Range von 8. SSW – 22. SSW lag.

Gruppe	N	Median*	Range*
CHM	38	10	6 - 17
PHM	62	12	8 - 22

* Daten in Wochen

Tabelle 12 - Gestationsalter bei Diagnosestellung

3.6 Symptomatik

In dieser Diplomarbeit sind die Symptome in die Untergruppen Blutung, Schmerzen, Übelkeit beziehungsweise keine Symptomatik eingeteilt worden. Vergleicht man wiederum die CHM mit den PHM, erhält man folgendes Bild:

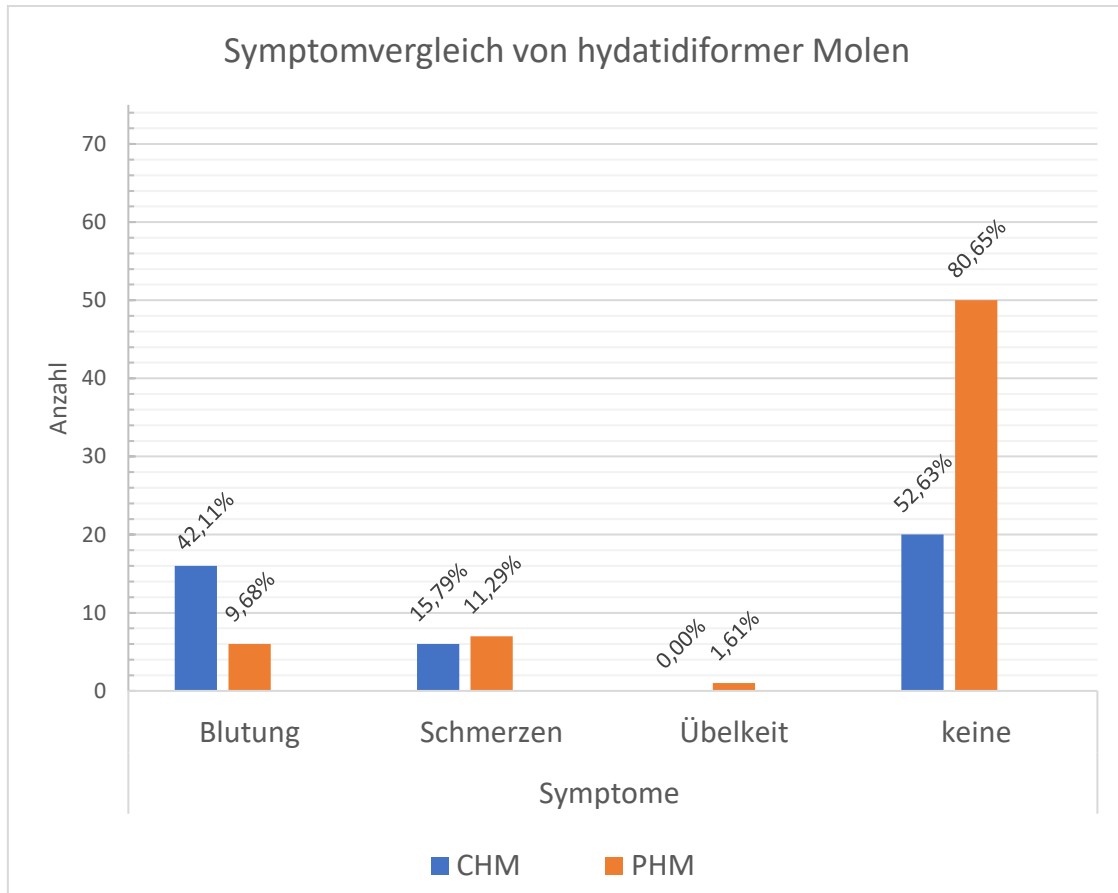


Abbildung 15 - Symptomvergleich hydatidiformer Molen

In der Gruppe der PHM waren 50 Patientinnen (knapp 81%) asymptomatisch. 11% klagten über Schmerzen, 10% gaben an, eine Blutung gehabt zu haben und 2% litten an Übelkeit. (Anmerkung: Da einige Patientinnen mehr als nur ein Symptom aufwiesen, ergibt die Summe der Prozente mehr als 100%.)

Analysiert man die Frauen mit CHM, hatten 20 Frauen (53%) keine Symptome, während 16 Frauen (42%) Blutungen und 6 Frauen (16%) Schmerzen angaben. Von Übelkeit berichtete in dieser Entität keine Patientin.

3.7 Therapie und Komplikationen

Der Großteil der Patientinnen wurde mittels Vakuumaspiration und Nachkürettage behandelt. In der Gruppe der CHM waren dies 30 Frauen (79%) und in der Gruppe mit PHM 58 Frauen (94%). Eine reine Kürettage erhielten 5 Patientinnen (13%) mit CHM und 2 Patientinnen (3%) mit PHM. Insgesamt wurden 3 Patientinnen mittels Misoprostol und Nachkürettage behandelt, wovon 2 Patientinnen (3%) eine PHM und eine Frau (3%) eine CHM hatten. Bei einer Patientin mit CHM bestand ursprünglich der Verdacht auf eine Extrauterin gravidität, weshalb eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt wurde. Eine Patientin in der Gruppe der CHM lehnte die empfohlene Therapie ab.

		Hydatidiforme Molen			
		CHM (n= 38)		PHM (n=62)	
Therapie (n,%)	VA & NC	30	78,9%	58	93,6%
	Kürettage	5	13,2%	2	3,2%
	Misoprostol & NC	1	2,6%	2	3,2%
	diagn. Laparoskopie	1	2,6%	0	0,0%
Komplikationen (n,%)	Ja	2	5,3%	3	4,8%
	Nein	36	94,7%	59	95,2%

Tabelle 13 - Therapie und Komplikationen

Wie man in Tabelle 11 erkennen kann, sind bei 36 Frauen (knapp 95%) mit CHM keine Komplikationen aufgetreten. 2 Frauen (5%) hatten postoperative Komplikationen. Auch in der Gruppe der PHM konnten 59 Frauen (95%) komplikationslos therapiert werden. Gleich wie bei den CHM lag die Komplikationsrate bei den PHM auch bei 5%. Schlüsselst man jene Fälle mit Komplikationen weiter auf, so ergibt sich folgende Tabelle:

		Hydatidiforme Molen			
		CHM (n= 38)		PHM (n= 62)	
Komplikationen (n,%)	Blutung mit EK	1	2,3%	1	1,6%
	Infektion	2	5,3%	0	0,0%
	Plazentarest	0	0,0%	2	3,2%
	keine	36	94,7%	59	95,2%

Tabelle 14 - Komplikationen

Eine Patientin mit einer CHM hatte sowohl eine starke Blutung, bei welcher auch Bluttransfusionen notwendig waren, als auch eine Infektion. Eine weitere Patientin entwickelte ebenso eine Infektion. 36 Patientinnen (95%) hatten keine dokumentierte Komplikation.

Bei den PHM war einmal (2%) eine Transfusion notwendig. Zwei Patientinnen (3%) mussten aufgrund eines Plazentarests nochmals kürettiert werden.

3.8 Follow-up

6 (16%) Trophoblastpersistenzen sind dokumentiert worden, welche nur bei CHM auftraten. Vier Patientinnen, ebenfalls nur Frauen mit CHM, erhielten eine Chemotherapie mit Methotrexat und Folinsäure. Zu Reoperationen kam es bei 2 Patientinnen (5%) mit CHM und einer Patientin (2%) mit einer PHM.

Überlebt haben glücklicherweise alle Patientinnen. 21 Frauen (55%) mit CHM und 43 Frauen (69%) sind aufgrund neuerlicher Schwangerschaften im Landeskrankenhaus Graz erneut vorstellig geworden.

	Hydatidiforme Molen			
	CHM (n=38)		PHM (n=62)	
Trophoblastpersistenz (n,%)	6	15,8%	0	0,0%
Chemotherapie (n,%)	4	10,5%	0	0,0%
Reoperation (n,%)	2	5,3%	1	1,6%
Überleben (n,%)	38	100,0%	62	100,0%
Neuerliche Schwangerschaft (n,%)	21	55,3%	43	69,4%

Tabelle 15 - Follow up

4 Diskussion

In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass strukturelle Veränderungen bei CHM und bei PHM mittels Ultraschalls bereits im ersten Trimester sichtbar sein können. Es ist jedoch unklar, ob der Ultraschall präzise genug ist, um hydatidiforme Molen akkurat zu erkennen. So liegt die Gesamt-Detektionsrate auch in anderen Arbeiten zwischen 44% und 86% abhängig von Gestationsalter, den sonographischen Veränderungen und der Ultraschallexpertise des Untersuchers. (30) Auch besteht innerhalb der zwei Entitäten (CMH/PMH) ein großer Unterschied bezüglich sonographischer Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Wie erwartet sind auch in dieser Studie sonographische Veränderungen in Form von large-for-date Uterus, vergrößerter beziehungsweise blasiger Plazenta oder Ovarialzysten bei CHM (82%) signifikant häufiger aufgetreten als bei PHM (57%). Letztgenannte präsentieren sich oftmals als verhaltener Abort im ersten Trimester und werden deshalb meist zufällig im Zuge einer histologischen Untersuchung entdeckt. Problematisch hierbei ist, dass bei insuspekten Aborten nicht überall eine histopathologische Untersuchung routinemäßig möglich ist, wodurch PHM nicht immer diagnostiziert werden und aufgrund dessen nicht leitliniengerecht therapiert werden. Die Entartungswahrscheinlichkeit bei PHM ist mit etwa 5% zwar relativ gering (66), allerdings könnten Komplikationen, welche durch persistierende Trophoblasttumore entstehen, fatal enden und sollten daher möglichst vermieden werden. Korrelierend zu den häufigeren sonographischen Veränderungen bei CHM wurden diese auch signifikant häufiger prätherapeutisch diagnostiziert als PHM. Die Gesamtdetektionsrate in dieser Studie beträgt 38%. Bei den CHM ist in 68% und bei den PHM in 19% präinterventionell die Verdachtsdiagnose gestellt worden. Verglichen mit anderen Studien ist hier die Detektionsrate etwas geringer, was eventuell an der niedrigen Fallzahl liegen kann. Nichtsdestotrotz scheint es laut Fowler et al. zu einer Verbesserung bezüglich der präoperativen Diagnosestellung zu kommen. So lag die Detektionsrate in deren Studie aus dem Jahre 2005 bei 44%, während sie in einer ähnlichen, aber kleineren Studie von Sebire et al. aus dem Jahr 2000 noch bei 34% lag. Die Dopplersonographie könnte möglicherweise einen weiteren Fortschritt ermöglichen. (32, 72) Die niedrige Detektionsrate unterstreicht den Wert einer histologischen Aufarbeitung nach jedem Abort, um so das Risiko einer malignen Transformation zu einer GTN bestmöglich zu vermeiden. (66)

Nachteilig ist allerdings, dass eine solche Vorgehensweise aufwändig und teuer ist und mit einem erhöhtem Interventionsaufkommen in den Kliniken zu rechnen ist. Weiters entscheidet sich mittlerweile ein signifikanter Anteil der Patientinnen für eine medikamentöse Therapie bei verhaltener Fehlgeburt als erprobte Alternative zur Kürettage. Überdies werden aufgrund des zunehmend besseren und häufigeren Routineultraschalls, verhaltene Fehlgeburten viel früher diagnostiziert, weshalb auch histologische Veränderungen bei jüngerem Gestationsalter seltener auftreten beziehungsweise schwieriger zu erkennen sind, da sich die Histopathologie im ersten Trimester von jener im zweiten Trimester unterscheidet. (33) Ungeachtet dessen kommen einige Studien zu dem Schluss, dass sämtliche Aborte einer histologischen Abklärung unterzogen werden sollten mit dem Ziel, hydatidiforme Molen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erkennen, um in weiterer Folge der Patientin eine optimale Therapie anbieten zu können. (30, 46, 66, 72)

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob sonographisch tatsächlich keine Veränderungen sichtbar sind und dessentwegen die Detektionsrate so gering ausfällt, oder ob die Untersucher Ultraschallbilder fehlinterpretieren. Bei insgesamt 100 Patientinnen konnten in dieser Studie bei 66 Frauen retrospektiv ein sonographischer Zusammenhang festgestellt werden. In nur 33 Fällen (50%) wurde aber prätherapeutisch eine Verdachtsdiagnose gestellt, was die Vermutung aufstellen lässt, dass den Untersuchern an spezifischer Erfahrung oder „Awareness“ mangelt. Benson et al. untersuchten retrospektiv 24 sonographische Befunde von hydatidiformen Molen und verglichen ihre Neuinterpretation mit den damals gestellten Verdachtsdiagnosen. CHM wurden demnach beim Review öfter diagnostiziert als bei der initialen Beurteilung. Als mögliche Interpretation stellten sie die Hypothese auf, dass, wie bei allen sonographischen Techniken, erfahrene Untersucher eine höhere diagnostische Treffsicherheit erreichen als eher unerfahrene Untersucher, welche allerdings häufig die primäre Untersuchung durchführen. (37) Dennoch scheint die Detektionsrate sich in den letzten Jahren verbessert zu haben.

Trotz der niedrigen Detektionsrate steigt die Sterblichkeit allerdings nicht an, da in den meisten Fällen bei Frauen nach Abort eine Kürettage vorgenommen wird und die Inzidenz der malignen Entartung so niedrig ist, dass dies keinen signifikanten Unterschied macht.

Bezüglich des Gestationsalters bei Diagnosestellung ist festgestellt worden, dass CHM signifikant früher detektiert werden als PHM. Der Median der CHM lag in der 10. SSW, während die meisten PHM in der 12. SSW diagnostiziert wurden. Generell werden aufgrund der Routineultraschalluntersuchungen abnorme Schwangerschaften früher diagnostiziert, wodurch einerseits die Symptomatik der Patientinnen in den letzten Jahren stark abgenommen hat und andererseits auch die sonographischen Anhaltspunkte bei hydatidiformen Molen oftmals noch nicht stark genug ausgeprägt sind, um vom Untersucher erkannt zu werden. Lazerus et al. untersuchten 21 Fälle von CHM in der 4. - 18. SSW, wovon 100% der molaren Schwangerschaften über 13. SSW prätherapeutisch diagnostiziert wurden, während bei nur 50% der CHM aus dem ersten Trimester die richtige Verdachtsdiagnose gestellt wurde. Dies hebt wiederum die Wichtigkeit der histologischen Untersuchung bei Abort hervor. (56)

Eine weitere Unterstützung bei der Diagnosestellung ist, vor allem bei Patientinnen mit atypischen Sonographiebefunden, die Bestimmung des β -hCGs. Johns et al. zeigten, dass speziell bei CHM erhöhte β -hCG Werte messbar sind. Aber auch bei PHM ist ein Unterschied mit 10-60 MoM (Vielfache des Medians) des β -hCGs im Vergleich zu verhaltenen Fehlgeburten festgestellt worden. (33)

In dieser Studie ist bei 49 Fällen ein β -hCG Wert abgenommen worden, wovon 31 CHM und 18 PHM waren. Überraschenderweise ist hier allerdings kein signifikanter Unterschied bei der Höhe der β -hCG-Werte zwischen CHM und PHM festgestellt worden, was eventuell an der niedrigen Fallzahl innerhalb der Studienpopulation liegen könnte. Postmolare Trophoblastneoplasien werden jedoch anhand der β -hCG Werte diagnostiziert, weshalb diese Bestimmung nicht außer Acht gelassen werden darf.

Abschließend lässt sich sagen, dass die transvaginale Sonographie und die Bestimmung des β -hCGs bei einer kombinierten Detektionsrate von knapp 40% nicht besonders überzeugend sind zur Diagnosestellung von hydatidiformen Molen. Vor allem bei PHM ist die Diagnose häufig als Zufall zu sehen, da sowohl die klinische Symptomatik, die sonographischen Veränderungen als auch das Serum β -hCG einer verhaltenen Fehlgeburt gleichen. Nichtsdestotrotz sind beide diagnostischen Tools eine wichtige Unterstützung, um möglichst viele hydatidiforme Molen prätherapeutisch von verhaltenen Fehlgeburten zu unterscheiden. Somit

könnten Patientinnen treffsicherer einer entsprechenden Therapie zugeteilt werden um das Risiko einer sekundären gestationsbedingten Neoplasie zu reduzieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Ober WB, Fass RO. The early history of choriocarcinoma. *J Hist Med Allied Sci.* 1961;16:49-73.
2. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 1998;11(5):367-77.
3. <<Die>> Gynäkologie. 3., vollständig überarbeite und erweiterte Auflage ed. Kaufmann M, editor. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
4. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670-8.
5. Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guideline of DGGG, OEGGG and SGGG. AWMF Registry No 032/049, S2k Level. February 2022.
6. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-9.
7. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics.* 2017;37(2):681-700.
8. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(1):31-47.
9. Feng X, Wei Z, Zhang S, Du Y, Zhao H. A Review on the Pathogenesis and Clinical Management of Placental Site Trophoblastic Tumors. *Front Oncol.* 2019;9:937.
10. Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(12):1123-35.
11. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. *Cancer.* 1995;76(S10):2079-85.

12. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. *Gynecol Oncol*. 2021.
13. Eysbouts YK, Bulten J, Ottevanger PB, Thomas CMG, ten Kate-Booij MJ, van Herwaarden AE, et al. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic Oncology*. 2016;140(1):70-5.
14. Newlands ES, Paradinas FJ, Fisher RA. RECENT ADVANCES IN GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1999;13(1):225-44.
15. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.
16. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):355-70.
17. Smith H. Gestational Trophoblastic Disease Epidemiology and Trends. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2003;46:541-56.
18. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*. 2004;20(1):63-8.
19. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1985;152(8):1016-20.
20. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1988;158(1):93-9.
21. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*. 2014;35(5):303-4.

22. Huppertz B, Ghosh D, Sengupta J. An integrative view on the physiology of human early placental villi. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2014;114(1):33-48.
23. LAGE JM, MARK SD, ROBERTS DJ, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR, BERKOWITZ RS. A Flow Cytometric Study of 137 Fresh Hydropic Placentas: Correlation Between Types of Hydatidiform Moles and Nuclear DNA Ploidy. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;79(3):403-10.
24. Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet*. 2006;38(3):300-2.
25. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(10):1043-50.
26. Fisher RA, Maher GJ. Genetics of gestational trophoblastic disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;74:29-41.
27. Wang C, Dixon P, Decordova S, Hodges M, Sebire N, Ozalp S, et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *Journal of medical genetics*. 2009;46:569-75.
28. Parry DA, Logan CV, Hayward BE, Shires M, Landolsi H, Diggle C, et al. Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate c6orf221 as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *Am J Hum Genet*. 2011;89(3):451-8.
29. Niemann I, Vejerslev LO, Froding L, Blaakaer J, Maroun LL, Hansen ES, et al. Gestational trophoblastic diseases - clinical guidelines for diagnosis, treatment, follow-up, and counselling. *Dan Med J*. 2015;62(11):A5082.
30. Alhamdan D, Bignardi T, Condous G. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(4):565-73.

31. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1991;164(5):1270-7.
32. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):56-60.
33. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2005;25(5):493-7.
34. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002;109(1):99-102.
35. Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, Negri E, Bocciolone L, Fasoli M. Risk factors for gestational trophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles. *Obstet Gynecol*. 1991;78(6):1039-45.
36. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):775-9.
37. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2000;16(2):188-91.
38. Joneborg U, Marions L. Current Clinical Features of Complete and Partial Hydatidiform Mole in Sweden. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59:51-5.
39. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):3-5.
40. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66(5):677-81.
41. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al. Changing presentation of

- complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: Does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecologic Oncology*. 2015;138(1):46-9.
42. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):76-80.
43. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1989;73(3 Pt 1):414-8.
44. Jauniaux E, Nicolaides KH. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9(1):17-21.
45. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007;29(1):76-80.
46. Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res*. 2003;23(2c):1723-8.
47. Heidegger H, Jeschke U. Human Chorionic Gonadotropin (hCG)-An Endocrine, Regulator of Gestation and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1502.
48. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: Biological Functions and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2037.
49. Nienke EvT, Fred CGJS, Charles PTS, Leon FAGM, Chris MGT. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG α - and β -subunits, and their ratios. *European Journal of Endocrinology eur j endocrinol*. 2005;153(4):565-75.
50. Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, Bellet D, Wands JR. Differential production of human chorionic gonadotropin and

- free subunits in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):193-8.
51. Mousavi AS, Karimi S, Modarres Gilani M, Akhavan S, Rezayof E. Does Postevacuation β -Human Chorionic Gonadotropin Level Predict the Persistent Gestational Trophoblastic Neoplasia? *ISRN Obstet Gynecol.* 2014;2014:494695-.
52. Albright BB, Shorter JM, Mastroyannis SA, Ko EM, Schreiber CA, Sonalkar S. Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):12-23.
53. Al-Mahdili HA, Jones GR. High-dose hook effect in six automated human chorionic gonadotrophin assays. *Ann Clin Biochem.* 2010;47(Pt 4):383-5.
54. Cavoretto P, Cioffi R, Mangili G, Petrone M, Bergamini A, Rabaiotti E, et al. A Pictorial Ultrasound Essay of Gestational Trophoblastic Disease. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2020;39(3):597-613.
55. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med.* 2008;53(8):629-33.
56. Lazarus E, Hulka C, Siewert B, Levine D. Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 1999;18(9):589-94.
57. Blaustein A, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York, NY: Springer; 2011. xv, 1246 p. p.
58. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta.* 2018;62:28-33.
59. Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunohistochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med.* 2002;47(5):342-6.

60. Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS, Malhotra RK, Moehlenkamp C, Joste NE. p57KIP2 immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Human Pathology*. 2005;36(2):180-6.
61. Kaur B, Sebire N. p57KIP2 immunostaining for diagnosis of hydatidiform mole. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(10):1234-.
62. Ishikawa N, Harada Y, Tokuyasu Y, Nagasaki M, Maruyama R. Re-evaluation of the histological criteria for complete hydatidiform mole: Comparison with the immunohistochemical diagnosis using p57KIP2 and CD34. *Biomed Res*. 2009;30(3):141-7.
63. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2000;78(3 Pt 1):309-12.
64. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):86-93.
65. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*. 2010;31(5):331-2.
66. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett M, Sebire NJ, Rees H, Newlands ES. Routine terminations of pregnancy—should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *The Lancet*. 2004;364(9435):705-7.
67. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24:vi39-vi50.
68. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med*. 2001;46(2):110-6.
69. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic

neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(7).

70. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, Tidy J, Winter M, Carter J, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/GOG 275. *Gynecologic Oncology*. 2020;158(2):354-60.

71. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):70-5.

72. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2001;18(6):662-5.