

GRAVIDITA PO LIEČBE GESTAČNEJ TROFOBLASTOVEJ CHOROBY

Miroslav Korbel', Zuzana Nižňanská, Jozef Šufliarsky, Ľudovít Danihel, Ján Vojtaššák

Práca prezentuje poznatky o klasifikácii, epidemiológii, diagnostike, liečbe, dispenzarizácii benígnych a malígnych foriem gestačnej trofoblastovej choroby a odporúčané postupy manažmentu následnej tehotnosti po ich liečbe.

Kľúčové slová: mola hydatidóza, invazívna mola, choriokarcinóm, trofoblastový nádor placentárneho lôžka, gravidita

PREGNANCY AFTER GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE TREATMENT

The classification, epidemiology, diagnosis, treatment and follow up of gestational trophoblastic disease together with recommendations for subsequent pregnancy management are presented.

Key words: hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumour, pregnancy

Gynekol. prax 2010; 8 (3): 141-145

Úvod

Gestačná trofoblastová choroba (GTCH) je spektrum tumorov a nádorom podobných zmien s rôznym biologickým správaním. Zahŕňa tumory s nízkym potenciálom malignizácie (parciálnu a kompletnú hydatidózu moly) a gestačné trofoblastové tumory (GTT), ktoré môžu metastázovať a neliečené mať fatálne dôsledky (invazívna mola, choriokarcinóm a veľmi zriedkavý trofoblastový nádor placentárneho lôžka - placental site trophoblastic tumor - PSTT). Ďalšími léziami zo skupiny GTCH sú epiteloidný trofoblastový nádor, zmiešané lézie (exaggerated placental site, placental site nodule or plaque) a neklasifikované trofoblastové lézie. Ak GTT lokálne invadujú alebo metastázujú a hladina beta podjednotky humánneho choriogonadotropínu (β -hCG) pretrváva alebo sa zvyšuje, ide o perzistujúcu GTCH, pre ktorú sa používa aj termín gestačná trofoblastová neoplázia (GTN)^(1,2,3). Gravidita nasledujúca po liečbe GTCH je riziková z hľadiska možnosti rekurencie, recidívy alebo malígneho zvratu ochorenia.

Epidemiológia

Incidenca moly hydatidózy v USA a Európe je 1:1000-2000, v Ázii 1:500 a v Mexiku 1:200 gravidít. Výskyt choriokarcinómu v USA, Mexiku, Európe je 1:20000-50000 gravidít, v Indii, Afrike a Latinskej Amerike 1:500-1000 gravidít^(2,3). Na Slovensku sú každoročne novodiagnostikované a liečené približne 4 pacientky s malígnou formou GTCH^(4,5).

Kompletná mola hydatidóza (KMH)

Makroskopicky pripomína strapeč hrozna, plod nie je prítomný, choriové klky sú hydropticky degenerované s výraznou a difúznou hyperpláziou trofoblastu na povrchu, avaskulárne s tvorbou centrálnych cisterien. Je diploidná a takmer vždy má androgénny pôvod. Môže byť monospermická - homozygotná (80% prípadov) alebo dispermická - heterozygotná (20% prípadov). Heterozygotná KMH má vyšší malígny potenciál ako homozygotná. Zriedkavo môže byť KMH tetraploidná alebo má biparentálny pôvod. V prípade biparentálnej moly je žena nositeľkou mutácie v géne

NLRP 7, ktorý je predispozičným faktorom pre rekurenciu molárnej gravidity a jej familiárny výskyt^(1,2,6-15).

KMH sa manifestuje krvácaním z rodidiel po amenorei a sekundárnou anémiou. V polovici prípadov je maternica väčšia, ako by mala zodpovedať dĺžke tehotnosti. Hladiny hCG v krvi a moči sú vysoké. Ovária sú zväčšené cystami, ktoré zvyčajne spontánne regresujú po evakuácii moly do 2-3 mesiacov. Asi v 1/3 prípadov sa v I. trimestri tehotnosti vyskytuje aj hypereméza, hypertenzia, proteinúria^(1,3,8).

Ultrasonografickým (USG) vyšetrením v II. trimestri sa v dutine maternice detekujú rôzne echá pripomínajúce obraz „snehovej búrky“ alebo „včelie plásty“ a chýba plod. Asi v polovici prípadov sú ovária cysticky zmenené. Pri transvaginálnom vyšetrení v I. trimestri sa zobrazuje oválne ohraničená alebo heterogénna masa vo zväčšenom utere, zriedkavejšie je prítomná „klasická“ KMH^(1,3,8,16-19).

Parciálna mola hydatidóza (PMH)

Prejavuje sa častejšie príznakmi zamŕknutého alebo inkompletného potratu. Maternica je menšia - nezodpovedá dĺžke tehotnosti, hladiny hCG sú nižšie ako pri KMH, cysty na ováriách sa vyskytujú zriedkavo. Časť klkov má normálnu štruktúru, časť je hydropticky degenerovaná, pričom hydrops klkov a hyperplázia trofoblastu je menšia ako pri KMH. Plod môže byť prítomný s početnými malformáciami (36,4-92,9%), zvyčajne exituje intrauterine alebo hneď po narodení^(6,7,9,14,21,22). PMH najčastejšie vzniká oplodnením vajíčka dvomi spermiami alebo diploidnou spermiou. Väčšina PMH (60-90%) je triploidná - obsahuje 69 chromozómov, z ktorých 46 pochádza od otca. Ojedinele je PMH diploidná a častejšie prechádza do perzistujúcej gestačnej trofoblastovej choroby. PMH obsahuje aj materskú jadrovú DNA^(7,14,21). Nadmerné zväčšenie uteru pri PMH sa vyskytuje iba v 4-8%, preeklampsia hypereméza, hypertyreóza a théka-luteínové cysty zriedkavo, krvácanie je zvyčajne slabšie. V klinickej praxi sa táto „gravidita“ vedie v 74-92% pod klinickou diagnózou abortus incompletus alebo missed abortion. Riziko výskytu trofoblastovej neoplázie po PMH je podstatne nižšie ako po KMH^(1,9,10,11).

V I. trimestri gravidity dominuje v USG obraze nehomogénny vzhľad choriového tkaniva, jeho výrazné zväčšenie, fokálne alebo difúzne cystické zmeny a subchoriálny echo negatívny priestor. Gestačný vak je pravidelného alebo nepravidelného tvaru, môže byť prázdny alebo obsahovať amorfné echá, pričom pomer priečného a predozadného priemeru je väčší ako 1,5. Ak je plod prítomný, môže byť mŕtvy alebo živý, ale rastovo retardovaný v 67-90%. Vývojové chyby plodu sa vyskytujú v 36-93%. Zvyčajne sa diagnostikujú až po 11. týždni gravidity. Cystické zmeny na ováriách sú zriedkavé. Triploidná PMH má v II. a III. trimestri gravidity abnormálne zmeny na placentе v 29-56%, oligohydramnion v 32-44% a polyhydramnion v 3-5% prípadov^(1,16,20,21,23).

Liečba KMH a PMH

Spočíva v evakuácii dutiny maternice metódou vákuumexhauscie s následnou šetrnou kyretážou. V II. trimestri gravidity (ak je prítomný plod) prichádza do úvahy medikamentózna indukcia potratu. Príprava krčka prostaglandínmi pred evakuáciou moly je možná. Treba sa však vyhnúť prolongovanej aplikácii prostaglandínov pre riziko trofoblastovej embolizácie. Rutinné opakované kyretáže sú neopodstatnené. Indikáciou na rekyretáž je suspektný USG obraz v dutine maternice a krvácanie pri perzistencii alebo elevácii β -hCG. Ovariálne cysty si vyžadujú chirurgickú intervenciu len v prípade torzie alebo ruptúry s krvácaním do brušnej dutiny. Tieto komplikácie sa vyskytujú len v 2-3%. Hysterektómia je indikovaná pri vážnom poranení maternice, nezvládnuteľnom krvácaní a u žien, ktoré neplánujú tehotnosť. U žien s faktorom Rh negatív (anti-D negat.) sa odporúča profylaktické podanie anti-D imunoglobulínu po evakuácii PMH. Imunoprofylaxia nie je indikovaná po evakuácii KMH, pretože hydropicky degenerované klky sú avaskulárne a nemajú anti-D antigén^(1,2,9,10,12).

Vzhľadom na skutočnosť, že histologická diagnóza je stanovená až po uplynutí optimálnych 72 hodín na Rh imunoprofylaxiu, odporúčame podať anti-D imunoglobulín aj ženám po evakuácii KMH.

Dispenzarizácia po evakuácii KMH a PMH

Ak má gynekológ primárneho kontaktu k dispozícii kvantitatívne stanovenie β -hCG, je dispenzarizácia pacientky po evakuácii KMH a PMH plne v jeho kompetencii. Pokles hladín β -hCG do negativity po KMH aj PMH sa dá očakávať v priebehu troch mesiacov u 98% pacientok^(24,25).

Po evakuácii KMH alebo PMH treba sledovať hladiny β -hCG v týždňových intervaloch až do negativity. Ak hladiny β -hCG klesnú do negativity do 8 týždňov (56 dní), treba ich ďalej sledovať v mesačných intervaloch ešte do 6 mesiacov od evakuácie. Ak hladiny β -hCG neklesnú do negativity do 8 týždňov (56 dní), treba ich sledovať ďalej 6 mesiacov od toho dňa, keď sa stanú negatívne. Pri prvom vyšetrení po evakuácii moly treba urobiť USG malej panvy a rtg pľúc, ak nebol urobený krátko pred evakuáciou^(1,3,9,10,24).

USG vyšetrenie po evakuácii moly je indikované, ak hladiny β -hCG neklesajú (plateau) alebo stúpajú, pri nepravidelnom krvácaní a pri sekundárnej amenorei^(1,24,25).

Ak hladiny β -hCG neklesajú (plateau) počas troch týždňov, stúpajú o 50% a viac počas dvoch týždňov alebo pretrváva pozitivita dlhšie ako 6 mesiacov po evakuácii moly, ide o perzistujúcu gestačnú trofoblastovú chorobu a je indikovaná chemoterapia aj pri absencii histopatologickej diagnózy malignity⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Gravidita po KMH a PMH

Riziko opakovania molárnej gravidity po KMH a PMH je nízke - menej ako 2%. Ak dôjde k rekurencii molárnej gravidity, v 68-80% sa opakuje ten istý histologický typ⁽¹⁾.

Gravidita po KMH a PMH sa odporúča 6 mesiacov po evakuácii dutiny maternice, ak hladiny β -hCG klesli do 8 týždňov. Ak neklesli do 8 týždňov, odporúča sa 6 mesiacov od poklesu do negativity. Cielené USG vyšetrenie je potrebné v nasledujúcej gravidite v 12.-13. týždni gravidity.

Keď hladiny β -hCG klesli do negativity a žena otehotnie pred uplynutím dispenzarizačného obdobia, je pokračovanie gravidity akceptovateľné. Ak je USG nález na konci I. trimestra gravidity normálny, nie je dôvod na prerušenie tehotnosti^(9,10,24,25).

Ak hladiny β -hCG neklesli do negativity a žena otehotnie pred uplynutím dispenzarizačného obdobia, situácia je veľmi kontroverzná. Vtedy treba uvážlivo posúdiť pokračovanie gravidity^(9,10,24,25).

V prípade, že ide o viacplodovú graviditu s normálnym plodom a KMH, prognóza je nepriaznivá. Šanca porodiť živé dieťa je 25%, riziko včasného potratu 40%, predčasného pôrodu 36%, preeklampsie viac ako 20%. Treba informovať matku o rizikách perinatálnej morbidity a mortality. Invazívna prenatalná diagnostika je indikovaná v prípade, keď nie je jasné, či ide o kombináciu KMH s normálnym plodom alebo o PMH, alebo je abnormálny nález na placentе^(1,29,30).

Prenatálna starostlivosť v prípade normálnych nálezov sa nelíši od postupov pri fyziologickej tehotnosti a je v kompetencii gynekológa primárneho kontaktu.

Kvantitatívne stanovenie β -hCG je indikované 6 týždňov po každej nasledujúcej gravidite po KMH alebo PMH. Odporúča sa aj histopatologické vyšetrenie materiálu tejto následnej gravidity - placenta, tkanivo potratu, ektopickej gravidity. Cielené USG vyšetrenie je indikované v prípade krvácania v šestonedelí^(1,2,10,24,25,28).

Gestačná trofoblastová neoplázia (GTN)

Je charakterizovaná lokálnou inváziou alebo metastázovaním, pričom hladina β -hCG pretrváva alebo stúpa. Môže vzniknúť po každej forme gravidity^(1,2).

Pri **invazívnej mole** sa hydropicky degenerované klky s hyperpláziou trofoblastu alebo bunky trofoblastu nachádzajú hlboko v myometriu alebo v cievnych priestoroch v extrauterinnej lokalizácii. V myometriu môžu byť aj ložiská hemorágie a tkanivovej nekrózy. Klinicky sa mani-

festuje krvácaním z maternice, kašľom alebo hemoptýzou po evakuácii moly hydatidózy. Maternica je zväčšená, prešiaknutá a ovária môžu byť cysticky zväčšené. USG vyšetrením sa detekujú echá ako pri kompletnej mole, ktoré však zasahujú rôzne hlboko do myometria. Ovária sú zvyčajne cysticky zmenené. Na invazívnu molu upozorní perzistencia alebo stúpanie hladín β -hCG po evakuácii KMH alebo PMH po ich predchádzajúcom poklese. Metastázy sa vyvíjajú v 24-40 % prípadov. Najčastejšou lokalizáciou metastáz sú pľúca, pošva, vulva a široké väzy maternice. Úmrtnosť na lokálne hemoragické komplikácie pred érou chemoterapie bola 4-15 %^(1,2,4,9,10,12,20).

Choriokarcinóm tvorí zmiešaná populácia buniek, prevažne cyto- a syncytio- menej intermediárneho trofoblastu, choriové klky nie sú prítomné. Typická je infiltrácia a deštrukcia myometria, invázia buniek trofoblastu do cievnych priestorov a rozsiahle ložiská nekroz a krvácania. Prejavuje sa nepravidelným krvácaním z rodidiel, ale aj kašľom, hemoptýzou, hematúriou, neurologickými príznakmi, hemoperitoneom, melénou. Najčastejšie metastázuje do pľúc, pošvy, obličiek, pečene a mozgu. Môže mať dlhý čas latencie - aj viac ako 10 rokov od predchádzajúcej tehotnosti. Môže vzniknúť z každej formy tehotnosti - v 50 % vzniká z hydatidózneho moly, v 25 % po potrate, v 22 % po pôrode a v 3 % po extrauterinnej gravidite. Pri USG vyšetrení môže mať vzhľad myomatózneho uzla alebo sa manifestuje rôzne

sýtymi echami v utere, ktoré zasahujú do myometria. Hladiny β -hCG sú rôzne vysoké^(1,2,4,9,20).

Trofoblastový nádor placentárneho lôžka tvoria prevažne bunky intermediárneho trofoblastu, ktoré rastú väčšinou expanzívne a roztláčajú svalové bunky myometria. Choriové klky nie sú prítomné. Medzi nádorovými bunkami a v stene ciev sú depozity fibrinoidu. Klinický priebeh je veľmi variabilný, najčastejšie sa manifestuje krvácaním. Hladiny hCG sú tiež veľmi variabilné, prevažne nízke. Vo väčšine prípadov je benígny, ale v 15-20 % sa správa maligne. Môže vzniknúť z akejkolvek formy tehotnosti^(1,2,4,9).

Liečba GTN

Liečba GTN je prísne individuálna a sústredená do špecializovaných centier. V liečbe je preferovaná chemoterapia, ktorá sa individuálne dopĺňa alebo kombinuje s chirurgickou liečbou a rádioterapiou. Chemoterapia je hlavnou metódou liečby a riadi sa štádiom ochorenia a prognostickým skórovacím systémom FIGO 2000 modifikovaným WHO⁽²⁶⁾. Podľa prognostického skóre je indikovaná monochemoterapia alebo polychemoterapia. Kurabilita GTN dosahuje 95 %, v štádiu mozgových metastáz 50-75 %^(1,2,9,26). Chirurgická liečba zahŕňa širokú škálu výkonov od najjednoduchších (kyretáž a vákuumexhauscia) cez jednoduchú hysterektómiu alebo hysterektómiu s panvovou lymfodektómiou až po exstirpácie metastáz a resekcie alebo

exstirpácie orgánov. Hysterektómia je indikovaná pri konzervatívne nezládnuteľnej metrorágií, pri poranení uteru (iatrogénnom alebo rastom nádoru), na redukcii nádorových mäs zistených v maternici, najmä pri ich rezistencii na chemoterapiu po zohľadnení veku a fertility ženy. Chirurgická intervencia je indikovaná pri solitárnych metastázach v prípade, že sú rezistentné na chemoterapiu alebo sú príčinou krvácania. Diagnostické exstirpácie metastáz v rôznych lokalitách sa neodporúčajú (vysoké riziko nezládnuteľného krvácania). Rádioterapia je indikovaná na liečbu metastáz v mozgu a pečeni (20-30 Gy) v kombinácii s chemoterapiou a chirurgickou liečbou^(1,2,9,26). PSTT sa často vylieči kyretážou, ale ak perzistuje alebo metastázuje, je málo citlivý na chemo- aj rádioterapiu. Metódou voľby je hysterektómia a exstirpácia metastatických ložísk v priaznivej lokalizácii. Prežívanie žien pri pokročilom PSTT je len 30 %⁽³⁾.

V SR sa liečba pacientok s GTN sústreďuje do Centra pre trofoblastovú chorobu (CTCH SR).

Dispenzarizácia GTN

Dispenzarizácia po liečbe GTN trvá 5 rokov, potom sa žena považuje za vyliečenú. Sleduje sa klinický stav, gynekologický nález, hladiny β -hCG, ultrazvukové vyšetrenie vnútorného genitálu, hematologické a biochemické parametre (podľa toxicity liečby), rtg hrudníka. Prvý rok po liečbe sa sleduje β -hCG v týždňových intervaloch, až kým nie sú 4 hodnoty negatívne. Potom sa v mesačných intervaloch sleduje β -hCG jeden rok u pacientok nízkeho rizika a 2 roky u pacientok vysokého rizika. Dispenzarizačné postupy sa podľa priebehu ochorenia a liečby individualizujú. Ak je β -hCG negatívne 1 rok, riziko rekurencie GTN je menej ako 1 %. Riziko sekundárnych malignómov po liečbe kombinovanou chemoterapiou (najmä etoposidom) je zvýšené. V SR, tak ako vo väčšine svetových centier, preferujeme celoživotnú dispenzarizáciu žien po liečbe GTN^(1,2,4).

Gravidita po liečbe GTN

Gravidita po skončení chemoterapie je možná po 1 roku u žien nízkeho rizika a po 2 rokoch u žien vysokého rizika. Počas tohto obdobia sa neodporúča otehotnieť, pretože by bolo ťažké oddiferencovať recidívu alebo malígnu zvrät ochorenia.

Ženy, ktoré otehotneli do 12 mesiacov po skončení chemoterapie, majú vyššie riziko spontánneho potratu, intrauterinného odumretia plodu a recidívy GTN oproti tým, ktoré otehotneli 12 mesiacov po skončení liečby. Infertilita alebo neschopnosť otehotnieť po 12 mesiacoch sa udáva 3,6 %. Výskyt placenta accreta je niekoľkonásobne vyšší (0,91 %) ako v ostatnej populácii (0,18 %). Prispieva sa to skôr deštrukcii endometria vlastným ochorením alebo agresívnej kyretáži ako vplyvu chemoterapie^(1,2,5,31-34).

V SR je rozhodnutie o ďalšej gravidite po chemoterapii GTN v kompetencii CTCH SR. Sledovanie tehotnosti je v kompetencii gynekológa primárneho kontaktu, v spolupráci s CTCH SR. Pôrod možno viesť v rajónnom za-

riadení. Šesť týždňov po ukončení gravidity nasledujúcej po liečbe GTN (pôrod, potrat, extrauterinná gravidita) treba skontrolovať hladinu β -hCG^(1-4,9,28).

Odporúčané postupy v gravidite nasledujúcej po GTCH

1. po evakuácii KMH a PMH

- gravidita možná o 6 mesiacov, ak sú hladiny β -hCG negatívne do 8 týždňov
- ak hladiny β -hCG nie sú negatívne do 8 týždňov, gravidita je možná o 6 mesiacov odo dňa, keď bolo β -hCG prvýkrát negatívne
- pokračovanie gravidity je akceptovateľné, aj keď žena otehotnie pred uplynutím dispenzarizačného obdobia, ak β -hCG kleslo do negativity
- prísne individuálne posúdiť pokračovanie gravidity ak β -hCG nekleslo do negativity a žena otehotnie pred uplynutím dispenzarizačného obdobia (konzultovať CTCH SR)
- ciele USG vyšetrenie v nasledujúcej gravidite po KMH a PMH v 12.-13. týždni (vylúčiť rekurenciu molárnej gravidity)
- pri nekomplikovanom priebehu je sledovanie gravidity po KMH a PMH v kompetencii gynekológa primárneho kontaktu podľa platných postupov pre fyziologickú tehotnosť
- v prípade viacplodovej gravidity s normálnym plodom a KMH informovať matku o rizikách perinatálnej morbidity a mortality (nepriaznivá prognóza)

2. po chemoterapii GTN

- gravidita možná o 1 rok pri GTN nízkeho rizika a o 2 roky pri GTN vysokého rizika
- sledovanie nekomplikovanej gravidity po liečbe GTN je v kompetencii gynekológa primárneho kontaktu v súčinnosti s CTCH SR podľa platných postupov pre fyziologickú tehotnosť

3. sledovanie po skončení následnej tehotnosti po KMH, PMH, GTN

- šesť týždňov po ukončení každej následnej gravidity po KMH, PMH, GTN stanoviť hladinu β -hCG
- vhodné je histopatologické vyšetrenie materiálu následnej gravidity (placenta, tkanivo potratu, extrauterinnej gravidity)

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Miroslav Korbef, CSc.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
tel.: 02/68672725
e-mail: miroslav.korbef@post.sk

MUDr. Zuzana Nižňanská, PhD.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB

MUDr. Jozef Šufliarsky
Národný onkologický ústav Bratislava

prof. MUDr. L. Danihel, CSc.
Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB

prof. RNDr. Ján Vojtaššák, CSc.
Ústav lekárskej biológie a genetiky LF UK

Literatúra

1. The management of Gestational trophoblastic disease. RCOG Green-top Guideline No. 38. February 2010.
2. Hernandez E. Gestational Trophoblastic Neoplasia. Update Mar 16, 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/279116>.
3. SOGC clinical practice guidelines No. 114. Gestational Trophoblastic disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24 (5): 434-439.
4. Korbeľ M: Gestačná trofoblastová choroba. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Prínčipy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 1921-1923.
5. Korbeľ M, Danihel L, Vojštašák J, a spol. Centrum pre trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky - 15 rokov činnosti. *Slov Gynek Pôrod* 2010; 17 (3): in press.
6. Danihel L, Korbeľ M, Palkovič M, a spol. Súčasný pohľad na klasifikáciu gestačnej trofoblastovej choroby a charakteristika základných foriem. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10 (2): 75-80.
7. Vojštašák J, Korbeľ M, Böhrner D, a spol. Mechanizmus vzniku moly hydatidózy. *Slov Gynek Pôrod* 10; 2003 (2): 81-86.
8. Korbeľ M, Nižňanská Z, Redecha M, a spol. Kompletná a parciálna mola hydatidóza - etiopatogenéza, diagnostika, liečba a dispenzarizácia. *Gynekol prax* 2007; 5 (2): 106-112.
9. Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, et al (Eds). *Gestational Trophoblastic Disease*. 3rd Ed. London: International Society for the Study of Trophoblastic Disease; 2003. www.isstd.org/isstd/book.html.
10. Rose PG. Hydatiform Mole: Diagnosis and Management. *Semin Oncol* 22: 1995: 149-156.
11. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 356; 2000: 36-39.
12. Rob J, Bauer J, Citterbart K a spol. Chirurgická liečba gestačnej trofoblastovej nemoci. *Čs Gynek* 58; 1993 (2): 80-84.
13. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 93; 1986: 582-585.
14. Lindor NM, Ney JA, Gaffey TA, et al. A genetic review of complete and partial hydatidiform moles and nonmolar triploidy. *Mayo Clin Proc* 67; 1992: 791-799.
15. Slim R, Mehio A. The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease. *Clin Genet* 2007; 71 (1): 25-34.
16. Debaz BP, Lewist TJ. Imaging of Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol* 22; 1995: 130-141.
17. Garden A. Abnormalities of the placenta and membranes. In: Twinning P, McHugo JM, Pilling DW. *Textbook of Fetal Abnormalities*. 1st Ed. London: Churchill Livingstone 2000: 445-455.
18. Kashimura Y, Tanaka M, Harada N, et al. Twin Pregnancy Consisting of 46, XY Heterozygous Complete Mole Coexisting with a Live Fetus. *Placenta*, 22; 2001: 323-327.
19. Kurjak A. *An Atlas of Transvaginal Color Doppler: The Current State of the Art*. 1st Ed. London: The Parthenon Publishing Group 1994: 368p.
20. Korbeľ M, Nižňanská Z, Redecha M, a spol. Ultrazvuková diagnostika gestačnej trofoblastovej choroby. *Slov Gynek Pôrod* 10; 2003 (2): 87-94.
21. Jauniaux E. Partial Moles: from Postnatal to Prenatal Diagnosis. *Placenta* 20; 1999: 379-388.
22. Ming Ie, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5th Ed. New York: Springer Verlag 2002: 1193-1247.
23. Jauniaux E, Campbell S. Ultrasonographic assessment of placental abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 163; 1990: 1650-1658.
24. Korbeľ M, Šufliarsky J, Ilavská I, a spol. Gestačná trofoblastová choroba - dispenzarizácia. *Slov Gynek Pôrod* 10; 2003 (2): 100-103.
25. Rob L, Robová H, Pluta M, a spol. Regrese hladiny hCG u rôznych typů molárního těhotenství - klinický průběh a prognóza. *Čes Gynek* 66; 2001: 230-235.
26. International Federation of Obstetrics and Gynecology Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-287.
27. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol* 108; 2006: 176-187.
28. Rob L, Robová H, Pluta M, a spol. Gestační trofoblastická nemoc. *Mod Gynek Porod* 9; 2000 (4): 706-716.
29. Sebire NJ, Fosskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twins pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twins. *Lancet* 359; 2002: 2165-2166.
30. Wee I, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twins pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenat Diagn* 25; 2005: 772-776.
31. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Risk of abnormal pregnancy completing chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 2003; 88 (2): 104-107.
32. Newlands ES. „When is safe to get pregnant after having complete or partial mole, or persistent trophoblastic disease?“ Opinion 3. *Trophobl Dis Upd* 1998; 2: 7-8.
33. Mock JE. „When is safe to get pregnant after having complete or partial mole, or persistent trophoblastic disease?“ Opinion 4. *Trophobl Dis Upd* 1998; 2: 8-9.
34. Loretdemola J R, Goldfarb JM. Reproductive Performance of Patients After Gestational Trophoblastic Disease. *Semin Oncol* 1995; 22: 193-197.