

Evaluatie van een versnelde registratie door het College voor Oncologie van gestationele trofoblastziekten in België

S.N. HAN¹, S. VAN BELLE², M. PEETERS³, F. GOFFIN⁴, M. VERBRUGGHE⁵, I. VERGOTE^{1, 6}
NAMENS HET BELGISCH COLLEGE VOOR ONCOLOGIE

Samenvatting

Het Belgisch College voor Oncologie heeft tussen 2005 en 2008 een aantal versnelde registraties uitgevoerd van zeldzame tumoren waarvan de uitkomst op korte termijn ingeschat kan worden. Dit rapport beschrijft een retrospectieve studie die verricht werd om de incidentie, de behandeling en de uitkomst te registreren van vrouwen die behandeld werden voor een gestationele trofoblastziekte.

Er werden in totaal 174 patiënten uit 46 ziekenhuizen geregistreerd. De diagnose werd geregistreerd in 2005 (n = 109; 62,6%), 2006 (n = 54; 31%) en 2007 (n = 10; 5,7%). Er waren 129 (74,1%) patiënten met benigne en 45 (25,9%) patiënten met maligne gestationele trofoblastneoplasie (GTN). De algemene overleving was 100% bij vrouwen met een benigne gestationele trofoblastziekte en 97,8% (44/45) bij vrouwen met GTN. Het aantal patiënten behandeld per ziekenhuis varieerde van 1 tot 22 (gemiddeld 3,3; mediaan 2) voor de totale groep en van 0 tot 12 (gemiddeld 1,6; mediaan 1) voor de vrouwen met GTN, verspreid over drie jaar. Er is een geschatte onderrapportage van 43%.

Deze retrospectieve studie bevestigt dat GTN een zeldzame, zeer chemosensitieve ziekte is met goede overlevingskansen. Tevens wordt aangetoond dat er geen dekkende registratie was van gestationele trofoblastziekten in België. Een prospectieve Belgische registratie is gestart in 2012 (<http://www.mole-chorio-bgog.eu/nl/>).

Inleiding

Gestationele trofoblastziekten ontstaan uit trofoblastweefsel van de zwangerschap en kunnen zich ontwikkelen na iedere soort zwangerschap. Ze worden onderverdeeld in complete en gedeeltelijke mola hydatidosa (waarbij er een risico is op maligne ontaarding van

ongeveer 15% bij complete en van 0,5% tot 1% bij gedeeltelijke mola hydatidosa), een choriocarcinoom, de zeer zelden voorkomende „placental site trophoblastic tumour” (PSTT) en de eveneens zeer zeldzame „epithelioid trophoblastic tumour” (ETT) (1). De incidentiecijfers van complete en gedeeltelijke mola hydatidosa lopen uiteen van respectievelijk 1 per 1.000 zwangerschappen tot 3 per 20.000 zwangerschappen (1). Mogelijke verklaringen voor deze verschillende incidentiecijfers zijn het verschil in rapportage (op basis van de ziekenhuispopulatie of de gegevens van de totale bevolking) en onduidelijkheden in de rapportage (bijvoorbeeld niet consequent vermelden of de incidentie afgezet is tegen het aantal zwangerschappen of het aantal levendgeboren kinderen) (2). Tevens is geweten dat molaire zwangerschappen vaker voorkomen in Azië dan in Europa en de Verenigde Staten.

Het College voor Oncologie heeft in 2005 een project gelanceerd met als vraagstelling of een versnelde

¹ Dienst gynaecologie-verloskunde, UZ Leuven en Leuvens Kanker Instituut, afdeling gynaecologische oncologie, KU Leuven.

² Dienst medische oncologie, UGent.

³ Dienst medische oncologie, UZ Antwerpen.

⁴ Dienst gynaecologische oncologie, CHR Citadelle Luik.

⁵ Verplegingswetenschap en Vroedkunde, Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidskunde, UGent.

⁶ Correspondentieadres: prof. dr. I. Vergote, dienst gynaecologie-verloskunde, UZ Leuven en Leuvens Kanker Instituut, afdeling gynaecologische oncologie, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: ignace.vergote@uzleuven.be

registratie van geneesbare kankers kon bijdragen tot een verhoging van de kwaliteit van de behandeling. Het College voor Oncologie vroeg aan artsen in Vlaanderen en Wallonië om vrijwillig informatie te verzamelen over patiënten met de diagnose van een gestationele trofoblastziekte. Dit is een zeldzame ziekte met een goede prognose, wat niet belet dat deze met de nodige aandacht bestudeerd moet worden. Het optimaal verzamelen van informatie is een belangrijke stap in het epidemiologische onderzoek. Dit initiatief van het College voor Oncologie tot informatieverzameling gebeurde op basis van directe rapportering naar het College zelf en stond los van de klassieke en gekende lokale en nationale organismen voor kankerinventarisatie, die grotendeels gebeurt via het multidisciplinair oncologisch consult. De aanmelding van patiënten via het multidisciplinair oncologisch consult bij het Belgisch Kankerregister steunt immers grotendeels op histopathologisch onderzoek. Het absolute incidentiecijfer in België voor „kanker van de placenta” bedroeg slechts 3, 1 en 5 voor respectievelijk 2005, 2006 en 2007 (<http://www.kankerregister.org>). Deze onderrapportage van gestationele trofoblastziekten bij het Belgisch Kankerregister heeft twee verklaringen. Ten eerste zijn complete en gedeeltelijke mola hydatidosa benigne vormen van deze pathologie, die daarom niet gerapporteerd worden. Ten tweede gebeurt de diagnose van gestationele trofoblastneoplasmie (GTN) in veel gevallen op basis van een stagnatie of een stijging van het serum-hCG (humaan choriongonadotrofine) na de evacuatie van een molazwangerschap zonder histopathologische diagnostiek, waardoor de rapportage naar het Kankerregister suboptimaal verloopt.

De vraag van de huidige studie was in hoeverre er door een alternatieve en snelle gegevensinzameling een meerwaarde bekomen kon worden in het gegevensbeheer. De vraag had betrekking op het niveau van de kwaliteit van de ingezamelde gegevens, de mogelijkheden tot gegevensopslag, het beheer van de gegevens met inbegrip van gegevenstransformatie en -analyse, alsook op het niveau van de besluiten: eventueel aanbevelingen op het niveau van de behandeling van de patiënt.

Het doel van het onderzoek was nagaan of de doelstellingen bereikt werden met de beschikbare informatie en of de besluiten konden bijdragen tot een optimalisatie van de behandeling. Een vergelijkbare registratie door het College voor Oncologie is in dezelfde periode gebeurd voor seminomen bij de man.

Onderzoeksmethoden

De gegevens over patiënten met een gestationele trofoblastziekte werden gerekruteerd over 46 van de 99 aangeschreven ziekenhuizen in Vlaanderen, Brussel en Wallonië in de periode van 1 januari 2005 tot en met 31 december 2007. De gegevens betreffen zowel demografische als medische gegevens, met een follow-up tot één jaar na de diagnose. De originele gegevens werden bekomen via het invullen van een standaardenquêteformulier door de behandelende arts, dat ter beschikking werd gesteld door het College. De verzamelde gegevens werden verwerkt via Excel. De kwaliteit van de gegevensbank is in hoge mate afhankelijk van ontbrekende waarden die de besluiten uit de analyse bemoeilijken. Bij elk van de resultaten werd het aantal ontbrekende waarden opgegeven.

De complete en de gedeeltelijke mola hydatidosa werden gedefinieerd als benigne gestationele trofoblastziekten en de persisterende mola, het choriocarcinoom en PSTT als maligne gestationele trofoblastziekten (GTN).

Resultaten

Uit 46 ziekenhuizen werden er gegevens ontvangen. Twee patiënten werden uitgesloten (diagnose in 2004 en een kiemceltumor). De totale onderzoeksgroep bedroeg 174 patiënten. De diagnose werd gesteld in 2005 ($n = 109$; 62,6%), 2006 ($n = 54$; 31%) en 2007 ($n = 10$; 5,7%). Het totale aantal patiënten behandeld per ziekenhuis varieerde van 1 tot 22 (gemiddeld 3,3; mediaan 2), verspreid over een periode van drie jaar. Het aantal patiënten met een maligne trofoblastziekte per ziekenhuis varieerde van 0 tot 12 (gemiddeld 1,6; mediaan 1), verspreid over een periode van drie jaar.

De meeste patiënten waren ten tijde van de diagnose jonger dan 39 jaar ($n = 141$; 84%), de leeftijdsgroep van 39 jaar en ouder bedroeg 9,5% ($n = 16$) en bij 6,5% ($n = 11$) ontbrak de leeftijd. In totaal waren er 129 (74,1%) patiënten met een benigne en 45 (25,9%) met een maligne gestationele trofoblastziekte (tabel 1).

De behandeling van een molazwangerschap (compleet dan wel gedeeltelijk) bestond bij het grootste deel van de patiënten uit een curettage ($n = 155/164$; 94,5%), drie (1,8%) patiënten ondergingen na een curettage nog andere typen van chirurgie (niet verder gespecificeerd), drie (1,8%) patiënten ondergingen enkel een ander type chirurgie en één (0,6%) patiënte

TABEL 1

Patiëntkenmerken met onderverdeling per subtype van gestationele trofoblastziekte.

Type trofoblastziekte	Aantal	%
Mola hydatidosa	164	94,3
- compleet	34	
waarvan persisterend	9 (waarvan 1 DCDA-zwangerschap)	
- gedeeltelijk	94	
waarvan persisterend	13	
- niet gespecificeerd	31	
waarvan persisterend	9	
- niet vermeld	7	
waarvan persisterend	4	
GTN na EUZ	1	0,6
Choriocarcinoom	7	4
PSTT	2	1,1
Totaal	174	100

DCDA: dichoriaal-diamnietisch; EUZ: extra-uteriene zwangerschap; GTN: gestationele trofoblastneoplasie; PSTT: „placental site trophoblastic tumour“.

onderging geen chirurgie, maar kreeg een spontane miskraam. Van twee (1,2%) patiënten zijn er geen gegevens gekend betreffende de behandeling.

Maligne ontarding van een molazwangerschap (GTN) werd gezien bij 35/164 (21,3%) patiënten (tabel 1). De 35 patiënten met een persisterende mola kregen de volgende behandelingen: enkel een curettage/chirurgie zonder chemotherapie: $n = 3$ (8,6%), een curettage + methotrexaat in monotherapie: $n = 18$ (51,4%), een curettage + twee lijnen chemotherapie: $n = 10$ (28,6%), een curettage + drie lijnen chemotherapie: $n = 2$ (5,7%) en chirurgie + EMACO (etoposide, methotrexaat en dactinomycine, wkelijks alternerend met cyclofosfamide en vincristine): $n = 1$ (2,9%). Het aantal cycli chemotherapie werd niet gespecificeerd. Er werden verschillende methotrexaattoedieningsschema's gebruikt, waarbij het Bagshaweschema het meest werd toegepast (3).

Er was één patiënte met een laag-risico-gestationele trofoblastziekte na een extra-uteriene graviditeit, waarvoor er een tubectomie werd verricht. Nadien was er sprake van een stijgend serum-hCG over een periode van drie weken. Ze werd behandeld met vier cycli methotrexaat in monotherapie en was na één jaar in complete remissie. Er waren twee patiënten met PSTT en zeven met een choriocarcinoom. De kenmerken per patiënt zijn vermeld in tabel 2. Er is één overlijden te vermelden van een patiënte die

minder dan vier maanden postpartum de diagnose van een choriocarcinoom kreeg met ongunstige prognostische factoren: hCG-waarde bij de diagnose $> 10^5$ IU/l, grootste tumor > 5 cm en metastasen in de milt, de nier, het gastro-intestinale stelsel, de lever en de hersenen. Ze kreeg combinatiechemotherapie (EMACO), maar overleed na drie maanden.

De algemene overleving was 100% in de groep vrouwen met een benigne en 97,8% (44/45) in de groep met een maligne gestationele trofoblastziekte.

Bespreking

Deze gegevensbank werd opgesteld en geanalyseerd om na te gaan of er een meerwaarde bekomen kon worden met betrekking tot het behandelen en het opvolgen van gestationele trofoblastziekten. Een mogelijke meerwaarde kon gezocht worden op twee domeinen: epidemiologisch qua beschrijving van het voorkomen van de pathologie en de demografische gegevens, alsook op het niveau van de behandeling qua beschrijving van de relaties tussen verschillende variabelen met als doel de evolutie van het ziekte- en het genezingsproces beter te kunnen opvolgen.

De drie meest opvallende vaststellingen op basis van de resultaten betreffen de ongebalanceerde verdeling in incidentiecijfers over de jaren, de verscheidenheid aan toegepaste chemotherapieschema's en het lage aantal patiënten behandeld per ziekenhuis.

De ongebalanceerde verdeling in incidentiecijfers over de jaren suggereert een onderrapportage voor de jaren 2006 en 2007, ondanks herhaalde bevragingen. Op basis van de geboortecijfers wordt er in België een incidentie van 100 tot 120 molazwangerschappen en twee choriocarcinomen per jaar verwacht, hetgeen vrij goed overeenkomt met het aantal vrouwen geregistreerd in 2005 ($n = 109$). Grofweg kan dus geschat worden dat in de huidige studie 306 vrouwen met een gestationele trofoblastziekte geregistreerd hadden kunnen worden. Dit komt neer op een onderrapportage van 43% ($n = 174$). Deze aanzienlijke onderrapportage vormt een belangrijke beperking voor de huidige studie, waardoor deze studieopzet niet geschikt is voor epidemiologisch onderzoek.

De twee andere opvallende bemerkingsen van deze studie zijn sterk verbonden met elkaar, namelijk de verscheidenheid aan chemotherapieschema's en het lage aantal patiënten behandeld per ziekenhuis. Er werd gemiddeld per drie jaar en per ziekenhuis slechts één patiënt met GTN behandeld bij wie

TABEL 2
Patiënten gediagnosticeerd met PSTT of een choriocarcinoom.

Patiënt	Histopathologie	Leeftijd	Voorgaande zws	Interval	hCG	Grootste tumor	Metastasering	Behandeling Chirurgie	Chemotherapie	Follow-up
1	PSTT	> 39 jaar	à terme zws	4-6 mnd	> 10 ⁵	< 3 cm	neen	curettagie	methotrexaat 4 mnd	CR na 1 jaar
2	PSTT	< 39 jaar	à terme zws	> 12 mnd	< 10 ³	3-5 cm	neen	ja	geen	CR na 1 jaar
3	CC	> 39 jaar	abortus	7-12 mnd	> 10 ⁵	> 5 cm	neen	ja	EMACO	CR na 1 jaar
4	CC	> 39 jaar	-	> 12 mnd	> 10 ⁵	< 3 cm	neen	ja	geen	in leven na 1 jaar
5	CC	< 39 jaar	à terme zws	< 4 mnd	> 10 ⁵	> 5 cm	milt, nier, gastro-intestinaal stelsel, lever en hersenen	ja	EMACO	DOD na 3 jaar
6	CC	< 39 jaar	geen	-	-	-	-	-	-	geen FU meer na 3 mnd
7	CC	< 39 jaar	-	< 4 mnd	10 ³ -10 ⁴	< 3 cm	long (>8)	-	EMACO 6-8 wk	CR na 1 jaar
8	CC	< 39 jaar	abortus	< 4 mnd	10 ³ -10 ⁴	< 3 cm	long (>8)	-	EMACO 6 x	-
9	CC	< 39 jaar	à terme zws	4-6 mnd	10 ³ -10 ⁴	3-5 cm	long, letsel presacraal, doorgroei door uterus en invasie parametrium links	ja	MTX-ETO HD	CR na 1 jaar

CC: choriocarcinoom; CR: complete remissie; DOD: „dead of disease“; EMACO: etoposide, methotrexaat en dactinomycine, wekelijks alternerend met cyclofosfamide en vincristine; FU: follow-up; hCG: humaan choriongonadotrofine; mnd: maanden; MTX-ETO HD: methotrexaat-etoposide in hoge dosis; PSTT: „placental site trophoblastic tumour“; wk: weken; zws: zwangerschap.

chemotherapie aangewezen was. Door de zeldzaamheid van de ziekte kan er weinig klinische ervaring worden opgebouwd en is het per arts en per ziekenhuis ook moeilijker om op de hoogte te blijven van nieuwe ontwikkelingen betreffende gestationele trofoblastziekten en om adequate behandelingsprotocollen op te stellen. Met een kans van ongeveer 15% op maligne ontaarding na een complete molazwangerschap is er indicatie voor een adequate histopathologische diagnosestelling op het curettageweefsel en voor een nauwgezette opvolging van het β -hCG tot normalisatie. Om de β -hCG-opvolging zo betrouwbaar mogelijk te laten verlopen, bestaat er sinds 1973 in Groot-Brittannië een centrale molaregistratie. De β -hCG-opvolging wordt gecoördineerd door één van drie speciaal hiervoor aangewezen centra. Indien patiënten in dit protocol opgevolgd worden, kan een stijging of een stagnatie van het β -hCG meteen opgemerkt worden en is er een risico van slechts 1/2.000 om maligne ontaarding te missen (4). Voorgaande studies hebben aangetoond dat vrouwen met een late diagnose van GTN een significant hogere kans hebben op morbiditeit en verwikkelingen, alsook vaker chirurgie en combinatiechemotherapie nodig hebben in vergelijking met vrouwen die gediagnosticeerd waren op basis van een stijgend of een stagnerend β -hCG op het moment waarop zij nog asymptomatisch waren (5). Op dit moment bestaat er nog geen test om na een curettage te voorspellen welke vrouwen een hoog risico hebben op het ontwikkelen van GTN.

GTN is zeer chemosensitief. Hierdoor kunnen bijna alle vrouwen curatief behandeld worden sinds de ontwikkeling van methotrexaat in de jaren 1950. Voorheen was er een mortaliteit van 15% bij persistente mola hydatidosa en van vrijwel 100% bij een choriocarcinoom. Tegenwoordig is het een van de best behandelbare typen van maligniteit met een genezingskans van meer dan 90% (6). Deze verbetering in de overleving is te danken aan verschillende factoren: de ontwikkeling van chemotherapie en combinatieschema's, de verbetering van de β -hCG-assays, de centralisatie van de zorg, de ontwikkeling van een prognostisch scoringssysteem om de behandeling te kunnen individualiseren op basis van het risico en tevens de combinatiebehandeling van chemotherapie, chirurgie en radiotherapie voor de vrouwen met het hoogste risico (7-11).

De centralisatie van de zorg verbetert de uitkomsten voor deze groep jonge vrouwen (6, 12-14). Dit is dan ook een van de voornaamste doelstellingen van

de „European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease” (EOTTD). In navolging van de centrale molaregistratie in Groot-Brittannië, die reeds veertig jaar bestaat, bestaat er in Nederland sinds 1977 en recenter ook in Frankrijk en Zwitserland een centrale molaregistratie. De Nederlandse incidentie van molazwangerschappen ligt tussen 120 en 140 per jaar, waarvan er ongeveer 20 maligne ontaarden en verdere behandeling nodig hebben. Het Belgische register is gestart sinds juli 2012. Het register wordt bijgehouden op vrijwillige basis en krijgt de steun van de „Belgian Gynaecological Oncology Group” (BGOG), de „Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie” (VVOG), de „Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique” (GGOLFB) en de EOTTD. De doelstellingen van deze registratie zijn ten eerste het verbeteren en het standaardiseren van de diagnostiek en de behandeling van gestationele trofoblastziekten en ten tweede het verzamelen van gegevens over de epidemiologie van mola hydatidosa in België. Het register omvat twee meldingspunten: voor Vlaanderen het UZ Leuven en voor Franstalig België het CHR Citadelle te Luik. Patiënten kunnen aangemeld worden via <http://www.mole-chorio-bgog.eu/nl/> (op de website is tevens patiëntinformatie beschikbaar) (fig. 1). Voor deelname is de schriftelijke toestemming van de patiënte aangewezen. Na de registratie worden de pathologiecoupes centraal gereviseerd en het verloop van de β -hCG-regressie wordt opgevolgd. In geval van een stijging of een stagnatie van de β -hCG-waarden en dus maligne ontaarding zal er met de behandelende arts overleg plaatsvinden over de verdere behandeling. In de eerste negen maanden sinds het register van start is gegaan, werden reeds 79 vrouwen geregistreerd. Prospectieve registratie heeft dan ook de voorkeur.

Besluit

Deze retrospectieve studie bevestigt dat gestationele trofoblastneoplasie (GTN) een zeer chemosensitieve ziekte is met goede overlevingskansen. Tevens wordt aangetoond dat er in België geen dekkende registratie is van gestationele trofoblastziekten door het Belgisch Kankerregister. Door de zeldzaamheid van de ziekte zijn de diagnose, de behandeling en het opvolgingsbeleid niet altijd optimaal. Het uitbreiden en systematisch opvolgen van de inzameling van de gegevens zal de kwaliteit van de patiëntenzorg en het



Fig. 1: Printscreen van <http://www.mole-chorio-bgog.eu/nl>

onderzoek ten goede komen. Hiervoor is er in België een nationale registratie gestart. Het register beoogt ondersteuning te bieden om de behandeling te optimaliseren en meer informatie te verkrijgen over het voorkomen van de ziekte in België.

Dankwoord

De auteurs en het College voor Oncologie danken de deelnemende artsen van de volgende ziekenhuizen: Heilig-Hartziekenhuis Lier, Sint-Andriesziekenhuis Tielt, AZ Groeninge Kortrijk, AZ Sint-Dimpna Geel, Sint-Trudo Ziekenhuis Sint-Truiden, Grand Hôpital de Charleroi, AZ Glorieux Ronse, O.L.V. Van Lourdes Ziekenhuis Waregem, ZNA Jan Palfijn Merksem, CHU Tivoli La Louvière, Ziekenhuis Oost-Limburg Genk, Europa Ziekenhuizen Brussel, AZ Sint-Jan Brugge, CHU de Charleroi, AZ Sint-Blasius Dendermonde, Iris Ziekenhuizen Zuid Brussel, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Stedelijk Ziekenhuis Roeselare, Heilig-Hartziekenhuis Roeselare-Menen, Centre Hospitalier Régional de Namur, GasthuisZusters Antwerpen, UZ Brussel, AZ Turnhout, Clinique Saint-Joseph Arlon, AZ Lokeren, RZ Heilig Hart Tienen, AZ Sint-Maarten Duffel, AZ Maria Middellares Gent, Clinique Saint-Joseph Mons, AZ Sint-Elisabeth Herentals, Clinique Saint-Jean Bruxelles, Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst, Centre Hospitalier

de Mouscron, AZ Jan Palfijn Gent, AZ Sint-Lucas Gent, UZ Gent, ZNA Stuivenberg Antwerpen, AZ Klina Brasschaat, Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, UZ Antwerpen, Hôpital Erasme Bruxelles, Centre Hospitalier Régional de Huy, Jan Yperman Ziekenhuis Ieper, Centre Hospitalier Chrétien Liège en AZ Heilige Familie Rumst.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Gestational trophoblastic disease in Belgium: retrospective registration study

The Belgian College of Oncology has performed a number of registrations over the years 2005-2008 on rare tumors of which the outcome could be evaluated after a limited follow-up period. This report describes a retrospective registration study of the incidence, treatment and outcome of women treated for gestational trophoblastic disease in Belgium.

In total, 174 patients from 46 hospitals were registered: 2005: n = 109 (62.6%), 2006: n = 54 (31%) and 2007: n = 10 (5.7%). 129 (74.1%) patients had a benign trophoblastic disease, with a survival rate of 100% after one year. 45 (25.9%) patients were treated for gestational trophoblastic neoplasia (GTN), with a survival rate of 97.8% (44/45). The median number of all patients treated per hospital was two (range: 1 to 22) per three years, and the median GTN treated per hospital was one (range: 0 to 12) per three years. Based on the general incidence rates, underreporting of the current study was estimated at 43%.

This retrospective study confirms that GTN is a rare, but chemosensitive malignancy that may be considered as a highly curable disease. Nevertheless, the registration method is not optimal. A prospective registration was initiated in 2012 in Belgium (<http://www.mole-chorio-bgog.eu/nl/>).

Literatuur

1. SECKL MJ, SEBIRE NJ, BERKOWITZ RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; *376*: 717-729.
2. TEN KATE-BOOIJ MJ, LOK CAR, VERHEIJEN RHM, MAS-SUGER LFAG, VAN TROMMEL NE. Trofoblastziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; *152*: 2219-2224.
3. MCNEISH IA, STRICKLAND S, HOLDEN L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002; *20*: 1838-1844.
4. SEBIRE NJ, FOSKETT M, SHORT D, et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG* 2007; *114*: 760-762.
5. SECKL MJ, GILLMORE R, FOSKETT M, SEBIRE NJ, REES H, NEWLANDS ES. Routine terminations of pregnancy--should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet* 2004; *364*: 705-707.
6. HOEKSTRA AV, LURAIN JR, RADEMAKER AW, SCHINK JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2008; *112*: 251-258.
7. KOHORN EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; *11*: 73-77.
8. KOHORN EI. Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Cancer* 2007; *17*: 1124-1130.
9. ALIFRANGIS C, WILKINSON MJ, STEFANOUC DC, VIRK JS, ANDERSON J, SECKL MJ. Role of thoracotomy and metastectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med* 2012; *57*: 350-358.
10. HAN SN, AMANT F, LEUNEN K, DEVI UK, NEVEN P, VERGOTE I. EP-EMA regimen (etoposide and cisplatin with etoposide, methotrexate, and dactinomycin) in a series of 18 women with gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2012; *22*: 875-880.
11. HAN SN, AMANT F, LEUNEN K, et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with weekly high-dose methotrexate-etoposide. *Gynecol Oncol* 2012; *127*: 47-50.
12. LYBOL C, CENTEN DW, THOMAS CM, et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; *119*: 1465-1472.
13. LURAIN JR, HOEKSTRA AV, SCHINK JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). *J Reprod Med* 2008; *53*: 535-540.
14. DANTAS PR, MAESTÁ I, CORTÉS-CHARRY R, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med* 2012; *57*: 305-309.