

第 65 回日本産科婦人科学会・学術講演会

教育講演

7. 絨毛性疾患の治療と妊孕性

名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学(産婦人科学)

教授 吉川 史隆

Management of Gestational Trophoblastic Disease Including Fertility Sparing Treatment

Fumitaka KIKKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

はじめに

絨毛性疾患は生殖年齢女性に好発するため、妊孕性の温存を希望する場合が多い。幸いにも、絨毛性疾患に対する化学療法を主体とする治療法および hCG 測定法の進歩は、治癒率を飛躍的に向上させた。化学療法を選択し最後まで手術療法を行わない治療法は、ほとんどの臨床的侵入奇胎症例に、また臨床的絨毛癌に対しても症例を選択して行われるようになってきた。

I. 絨毛性疾患の分類

絨毛性疾患は、胎盤栄養膜細胞(トロホプラスト)の異常を伴う疾患の総称であり、わが国では絨毛性疾患を臨床的に、①胞状奇胎、②侵入胞状奇胎(侵入奇胎)、③絨毛癌、④胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)、⑤類上皮性トロホプラスト腫瘍(ETT)、⑥存続絨毛症の6群に分類している(表1)¹⁾。存続絨毛症は、絨毛性疾患が疑われるが病理学的組織診断の得られない疾患群であり、さらに

(1)奇胎後 hCG 存続症, (2)臨床的侵入奇胎, (3)臨床的絨毛癌に細分類される。

II. 胞状奇胎の診断と治療

1) 診断基準

胞状奇胎とは、絨毛における栄養膜細胞の異常増殖と間質の浮腫を特徴とする病変であり、全胞状奇胎(全奇胎)と部分胞状奇胎(部分奇胎)の2つに分類される。診断は病理検査により行われなければならない。従来、肉眼的に短径が2mmを超える嚢胞化絨毛を認めることが胞状奇胎の診断基準とされていたが、妊娠週数が早期の場合には肉眼的所見のみでは胞状奇胎を見逃したり、水腫様流産と誤って診断する可能性が出てきたため、診断は組織学的所見に基づくことに変更となった。

2) 胞状奇胎の組織学的所見

全奇胎では大部分の絨毛が水腫状変化を示し、輪郭は類円形あるいは貝殻模様や不整形で、その中央に槽を形成する。栄養膜細胞の増殖が広範囲にみられ、栄養膜細胞の封入を認める。全奇胎で

Key Words: Choriocarcinoma, Fertility sparing treatment, Gestational trophoblastic disease, Hydatidiform mole, Invasive mole

今回の論文に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

【表1】 絨毛性疾患の臨床分類（絨毛性疾患取扱い規約第3版, 2011年改訂）

-
- 1) 胞状奇胎 hydatidiform mole
 - (1) 全胞状奇胎（全奇胎） complete hydatidiform mole (complete mole)
 - (2) 部分胞状奇胎（部分奇胎） partial hydatidiform mole (partial mole)
 - 2) 侵入胞状奇胎（侵入奇胎） invasive hydatidiform mole (invasive mole)
 - (1) 侵入全胞状奇胎（侵入全奇胎） invasive complete hydatidiform mole
 - (2) 侵入部分胞状奇胎（侵入部分奇胎） invasive partial hydatidiform mole
 - 3) 絨毛癌 choriocarcinoma
 - (1) 妊娠性絨毛癌 gestational choriocarcinoma
 - a. 子宮絨毛癌 uterine choriocarcinoma
 - b. 子宮外絨毛癌 extrauterine choriocarcinoma
 - c. 胎盤内絨毛癌 intraplacental choriocarcinoma
 - (2) 非妊娠性絨毛癌 non-gestational choriocarcinoma
 - a. 胚細胞性絨毛癌 choriocarcinoma of germ cell origin
 - b. 他癌の分化異常によるもの
choriocarcinoma derived from dedifferentiation of other carcinoma
 - 4) 胎盤部トロホプラスト腫瘍 placental site trophoblastic tumor
 - 5) 類上皮性トロホプラスト腫瘍 epithelial trophoblastic tumor
 - 6) 存続絨毛症 persistent trophoblastic disease
 - (1) 奇胎後 hCG 存続症 post-molar persistent hCG
 - (2) 臨床的侵入奇胎 clinical invasive mole
 - (3) 臨床的絨毛癌 clinical choriocarcinoma
-

は通常、胎児成分は認められない。一方、部分奇胎は浮腫状に腫大した絨毛とほぼ正常大の絨毛の2つから構成される。胎児成分が存在し、胎児の有核赤血球を容れる毛細血管を認めることが多い。妊娠10週までの早期の全奇胎では絨毛間質の浮腫や栄養膜細胞の増殖は軽度であることが多く、部分奇胎あるいは水腫様流産との鑑別が重要になる。

3) 胞状奇胎の補助診断

通常の病理検査のみでは診断が困難な場合には、免疫組織染色や遺伝子検査を行うことが望ましい。細胞遺伝学的には、全奇胎は雄核発生による2倍体で、全ての染色体は父親由来である。一方、部分奇胎は2精子受精による3倍体のことが多く、両親由来の遺伝子を持つ。胞状奇胎と鑑別が必要となる水腫様流産は両親由来の遺伝子を持つ2倍体である。インプリント遺伝子に由来するp57Kip2²⁾³⁾やTSSC3 (tumor suppressing sub-transferrable candidate 3)⁴⁾の免疫組織染色法や、DNA多型解析を利用することにより、全奇胎、部分奇胎、水腫様流産の鑑別が可能である⁵⁾。

4) 検査所見

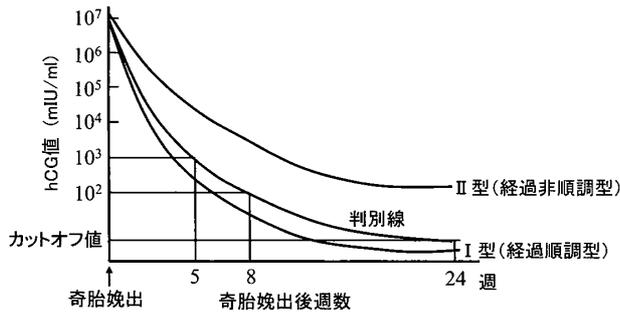
hCGの異常高値と超音波断層法による子宮腔内の多嚢胞像が胞状奇胎を疑う指標となる。奇胎は妊娠6週以前の妊娠早期ではまだ胞状化がはじまっていないため、典型的な嚢胞像を示すとは限らず、流産として取り扱われ手術されることも多い。胎嚢様の液体貯留像を子宮内に認めた後に嚢胞像が明らかになってくる症例の場合、部分奇胎と臨床的に診断せず、組織学的所見に基づいた診断が必要である。

5) 治療

胞状奇胎を疑った場合には、子宮内容除去術を行い、1週間後に2回目の除去術を施行し、子宮内腔の空虚化を確認しておく。

6) 胞状奇胎娩出後の一次管理

胞状奇胎娩出後は、1~2週間隔で血中hCGを測定し下降を確認する。hCGの測定は尿中よりも血中が望ましく、測定単位はmIU/mLを用いる。5週で1,000mIU/mL、8週で100mIU/mL、24週でカットオフ値の3点を結んだ判別線を用い、いずれの時点でもこの線を下回る場合を経過順調型、いずれか1つ以上の時点でこの線を上回る場合を



【図1】 奇胎娩出後のhCG値の推移パターンの分類
奇胎娩出後5週で1,000mIU/ml, 8週で100mIU/ml, 24週で血中hCG値カットオフ値の3点を結ぶ線を判別線 discrimination line とし, いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型 (I型) とし, いずれか一つ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型 (II型) と分類する。

非経過順調型と分類する(図1)¹⁶⁾。非経過順調型の場合には, 超音波断層法やCTなどの画像検査を行い, 病巣の検出に努める。病巣が確認でき, 切除した場合には病理組織学的に診断を行うが, 病理所見が得られない場合には絨毛癌診断スコア(表2)を用いて, 臨床的に侵入奇胎あるいは絨毛癌を診断する。病変を検出できない場合には, 奇胎後hCG存続症として侵入奇胎に準じた治療を行う。しかし, 24週間経過後にカットオフ値に至らない症例でも, hCG値が下降を認めている場合には自然寛解の可能性が示されており, 経過観察することも十分期待できる方法である。

7) 胞状奇胎娩出後の二次管理

hCGがカットオフ値に至るまでの間は, おもに侵入奇胎の発見と治療を目的とした一次管理となるが, その後も続発性疾患(おもに絨毛癌)を早期に発見するための二次管理が必要となる。二次管理中は, 血中hCGを定期的に測定しカットオフ値以下であることを確認し, 期間は約4年とする。胞状奇胎患者の追跡調査⁷⁾では, 侵入奇胎の97.8%が奇胎娩出後から6カ月目に診断されたのに対して, 絨毛癌診断の累積百分率が94.3%に達したのが4年であった(図2)。カットオフ値到達後6カ月間異常を認めなければ妊娠許可とするが, 妊娠終了後には血中hCG値が再びカットオフ値以下に戻ることを確認する。

III. 絨毛性腫瘍の診断と治療

1) 絨毛癌診断スコア

胞状奇胎後の管理において, 血中hCG値が経過非順調型であり, 病理診断ができない場合には絨毛癌診断スコア(表2)を用いて臨床的侵入奇胎か臨床的絨毛癌かを診断する。画像診断により病巣が確認できなかった場合は, 奇胎後hCG存続症とする。また, あらゆる妊娠の終了後あるいは絨毛性腫瘍の治療後にhCGの上昇を認め, 画像により病巣を認めるが病理所見が得られない場合にも, 絨毛癌診断スコアを用いて臨床的診断を行う。手術により病理診断が得られた場合には, 侵入奇胎あるいは絨毛癌と診断される。なお, 子宮内容掻爬物のみによる組織学的診断は原則的に確定診断としない。日本産科婦人科学会絨毛性疾患登録委員会による全国の施設からの登録成績によれば, 組織学的に診断された侵入奇胎459例と絨毛癌350例について, 絨毛癌診断スコアを適用した結果, 合計スコア4点以下の場合, 臨床的侵入奇胎の正診率は94.1%(432/459)であり, 5点以上の場合, 臨床的絨毛癌の正診率は91.4%(320/350)であった⁸⁾。正診率93%と臨床的に用いるスコアとしては治療方針の決定に有用である⁹⁾。

2) 化学療法レジメンの選択

化学療法が必要となる主な疾患は, ①侵入奇胎, ②絨毛癌, ③存続絨毛症であり, PSTTやETTについては稀な疾患でもあるため化学療法の有効性については確立されていない。化学療法は, 非絨毛癌群(侵入奇胎, 臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症)と絨毛癌群(絨毛癌および臨床的絨毛癌)に分けてレジメンを選択する。侵入奇胎や絨毛癌が子宮病変のみで, 妊孕性温存の希望がなければ子宮全摘術を行ってもよいが, 術後には化学療法が必要である。

3) 非絨毛癌群の治療

非絨毛癌群にはメトトレキサート(MTX)あるいはアクチノマイシンD(ACTD)を用いた単剤化学療法を実施する。初回治療に抵抗性あるいは有害事象をきたした場合には, MTXであればACTDに, ACTDであればMTXに変更するが,

【表2】 絨毛癌診断スコア

スコア 〔絨毛癌である 可能性〕	0 (~50%)	1 (~60%)	2 (~70%)	3 (~80%)	4 (~90%)	5 (~100%)
先行妊娠 ^{※1}	胞状奇胎	—	—	流産	—	満期産
潜伏期 ^{※2}	~6カ月	—	—	—	6カ月~3年	3年~
原発病巣	子宮体部 子宮傍結合織 腔	—	—	卵管 卵巣	子宮頸部	骨盤外
転移部位	なし・肺 骨盤内	—	—	—	—	骨盤外
肺 直径	~20mm	—	—	20~30mm	—	30mm~
転移 大小不同性 ^{※3}	なし	—	—	—	あり	—
巣 個数	~20	—	—	—	—	20~
尿中 hCG 値	~10 ⁶ mIU/mL	10 ⁶ ~10 ⁷ mIU/mL	—	10 ⁷ mIU/mL~	—	—
BBT ^{※4} (月経周期)	不規則・一側性 (不規則)	—	—	—	—	二相性 (整調)

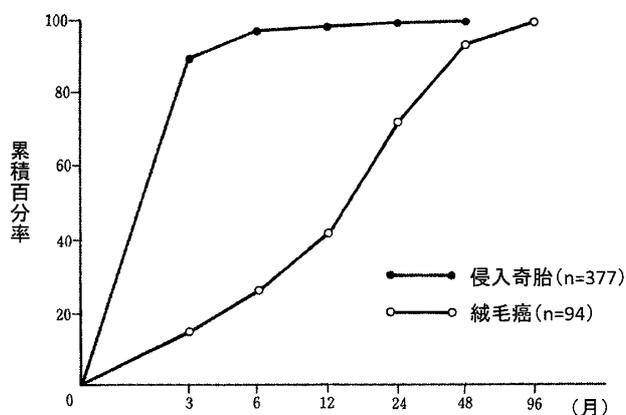
合計スコア { 4点以下…臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎と診断する。
5点以上…臨床的絨毛癌と診断する。

(註) ※1 直前の妊娠とする。

※2 先行妊娠の終了から診断までの期間とする。

※3 肺陰影の大小に直径1cm以上の差がある場合に大小不同とする。

※4 先行妊娠の終了から診断までの期間に少なくとも数カ月以上続いてBBT(基礎体温)が二相性を示すか、あるいは規則正しく月経が発来する場合に整調とする。なお、整調でなくともこの間に血中hCG値がカットオフ値以下であることが数回にわたって確認されれば5点を与える。



【図2】 胞状奇胎娩出より侵入奇胎、絨毛癌診断までの期間(文献7より)

さらに薬剤抵抗性となる場合にはエトポシド(ETP)単独療法または絨毛癌群に用いる多剤併用療法を行う。レジメンの変更により、ほぼ全例寛解に至る。血中hCG値がカットオフ値以下に至ってから、2~3コース追加化学療法を施行し、再上昇のないことを確認した時点で寛解と判定する。寛解より1年間hCG値の上昇を認めない場合に、妊娠許可とする。

4) 絨毛癌群の治療

子宮病巣の筋層浸潤による子宮穿孔や腹腔内出血を認める場合や、PSTTなどとの鑑別診断が必要な場合には子宮摘出術が必要となるが、それ以外の症例では妊孕性温存の希望があれば、化学療法による治療開始が可能である。絨毛癌群にはMTX, ACTDおよびETPを含む多剤化学療法であるMEA療法やシクロフォスファミド(CPA)、ビンクリスチン(VCR)を併用するEMA/CO療法が第一選択として用いられる¹⁰⁾。寛解率はいずれも約80%であり、絨毛癌の約20%の症例は薬剤変更を要し、治療後再発をきたすこともある。難治性絨毛癌に対しては、EP/EMA療法¹¹⁾、FA療法¹²⁾、TE/TP療法¹³⁾などが用いられ、これらの初回および2次化学療法により、絨毛癌全体の生存率は86~91%と報告されている。出血がコントロールできない場合の子宮全摘、化学療法に抵抗性の肺転移巣摘出および脳圧亢進症状を伴う脳転移巣の摘出などの手術療法、肝転移巣からの出血に対する塞栓術や脳転移巣に対する放射線治療など、難治症例に対しては集学的治療を行う。血中hCG

【表3】 FIGO 2000 staging/risk scoring system for gestational trophoblastic neoplasia

Staging				
Stage I	病巣は子宮に限局			
Stage II	病巣が子宮外に進展, ただし付属器, 膣, 広靱帯に限局している			
Stage III	肺転移の存在, ただし内性器の病巣の有無は問わない			
Stage IV	その他の部位への転移の存在			
Scoring				
Score	0	1	2	4
年齢 (歳)	<40	≥40	—	—
先行妊娠	胎状奇胎	流産	正期産	—
潜伏期 (ヵ月)	<4	4~<7	7~<13	≥13
治療前血中 hCG 値 (IU/L)	<10 ³	10 ³ ~<10 ⁴	10 ⁴ ~<10 ⁵	≥10 ⁵
腫瘍最大径 (cm)	<3	3~<5	≥5	—
転移部位	肺	脾臓 腎臓	消化管	肝臓 脳
転移の数 (個)	—	1~4	5~8	>8
効果不良の既往化学療法	—	—	単剤療法	2剤または多剤療法

GTN, gestational trophoblastic neoplasia ; hCG, human gonadotrophin hormones

値がカットオフ値以下に至ってから, 4~6 コース追加化学療法を施行し, 再上昇のないことを確認した時点で寛解と判定する. 寛解より1年間 hCG 値の上昇を認めない場合に, 妊娠許可とする. 化学療法後の妊娠を1年間待つ理由は, ①ほとんどの再発症例は治療後1年以内が多く, 腫瘍による hCG の上昇が新規妊娠によりマスクされるため, ②抗癌剤による卵子への影響の可能性, ③妊娠により再発リスク上昇の危険性のため, の3点が挙げられる¹⁴⁾. 当院では侵入奇胎, 絨毛癌ともに治療後は最低でも4年間の経過観察を行っている. 妊娠終了時には血中 hCG がカットオフ値以下になったことを確認してから, 妊娠を許可する.

5) FIGO2000 staging and risk scoring system

国際的には, 2000年に International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) が新しい進行期・予後因子システムとして, FIGO 2000 staging and risk scoring system for gestational trophoblastic neoplasia (FIGO 2000 system) (表3) を提言し, 広く適用されている¹⁵⁾¹⁶⁾. 胎状奇胎を除く化学療法あるいは摘出手術が必要な絨毛性腫瘍について, GTN という名称で包括的にとらえている. low risk GTN (risk score 6点以下) と high risk GTN (risk score 7点以上) の二つのグループに分類し, low risk GTN には単剤による化学療法を,

high risk GTN には多剤併用療法を推奨している. GTN は, 本邦の分類の侵入奇胎, 絨毛癌, 存続絨毛症のすべてを包括している名称であるが, FIGO 2000 system は治療方針選択のためのリスク分類であり, 病理学的診断は考慮されていない点が本邦の絨毛癌診断スコアとは異なる. わが国の絨毛癌診断スコアによる侵入奇胎群はおおむね low risk に, 絨毛癌群はおおむね high risk に一致すると考えられる.

6) 絨毛性腫瘍の再発

侵入奇胎そのものの予後は良好であるが, 再発時には絨毛癌とみなすべきである. 当院において1957~1979年までに治療した侵入奇胎320症例中17例(5.3%)が再発しており, 再発後に手術あるいは剖検で組織が得られた13症例のうち, 分類不能であった1例を除くすべての症例において絨毛癌の病理診断が得られた⁷⁾. 組織学的に確認された侵入奇胎では135例中7例(5.2%), 臨床的侵入奇胎では185例中10例(5.4%)と再発率に差は認めていない.

IV. 化学療法後の妊娠転帰について

1) 化学療法に伴う卵巣機能不全

抗がん剤は卵巣に対して毒性があり, 卵巣機能や妊孕性への障害をもたらすことがある. 卵巣に

対する毒性の強さを表4に示す¹⁷⁾¹⁸⁾。GTNの治療に用いられる抗癌剤の中で、卵巣に対する毒性が最も強く長期的な排卵障害がある薬剤はCPAであり、治療の中心に用いられるMTX, ACTD, ETPなどの毒性は低いと考えられている。CPAの卵母細胞および顆粒膜細胞障害は用量依存性であり、永久的な卵巣機能不全をもたらす総蓄積投与量は20歳台で20g, 30歳代で9g, 40歳で5gといわれている¹⁸⁾。妊孕性温存希望の絨毛癌患者の場合にはEMA/COよりMEA療法を選択するなどの配慮も考えられる。

単剤治療後、または多剤療法であっても非絨毛癌群に対する治療後には早発閉経は認めにくく、続発性不妊症は3.2~4.4%と報告を認める¹⁴⁾こと

【表4】 卵巣機能障害を起こしやすい抗がん剤
(文献17, 18を改変)

機能障害を起こす可能性	薬剤名 (商品名)
High risk	Cyclophosphamide Ifosfamide Nitrogen mustard
Intermediate risk	Cisplatin Adriamycin Doxorubicin Carboplatin Etoposide
Low/no risk	Methotrexate 5-Fluorouracil Vincristine Bleomycin Actinomycin D

から影響は比較的少ない。一方、high risk group (絨毛癌群)に対する多剤療法では、EMA/CO療法後の患者のほとんどに治療後無排卵時期を認め、不妊期間は年齢に依存すると考えられる¹⁹⁾。化学療法中あるいは治療後に卵巣機能不全による下垂体性hCGの影響によって寛解判定ができない場合には、エストロゲンとプロゲステロン合剤の投与により下垂体性hCGの抑制を行う。

2) 化学療法後の妊娠転帰

国内および英国からの報告を表5にまとめる。Blagdenら¹⁴⁾の報告では、GTN治療後の再発までの期間は1年以内がほとんどで、単剤治療後では65%、多剤治療後では82%であったが、治療後から妊娠までの期間と妊娠転帰に差は認めなかった。流産率や先天奇形発生率は一般の妊娠と変わらないが、単剤に比べ多剤治療後では流産と中絶が有意に多かった。Gotoら¹⁷⁾は、薬剤による妊娠および胎児への影響について、絨毛癌患者21例中に認めた先天奇形3例はすべて心奇形であり、これらの患者ではMTX総投与量が有意に多かったと報告している。

おわりに

絨毛性腫瘍は妊孕性温存可能な予後良好疾患となってきた。しかし、多発転移を伴う絨毛癌の中には難治症例もあり、適切な治療法の選択や治療後の妊娠許可判断および妊娠終了後の経過観察には慎重な対応が必要である。

【表5】 絨毛性疾患治療後の妊娠転帰について (文献14, 17)

日本			英国		
Goto S (1965 ~ 2001年)			Blagden SP (1969 ~ 1998年)		
GTN治療後の489妊娠			GTN治療後1年以内の230妊娠		
	非絨毛癌 (446例)	絨毛癌 (43例)		単剤治療 (153例)	多剤治療 (77例)
満期分娩	330 (74.0%)	34 (79.1%)	満期分娩	120 (78%)	44 (57%)
自然流産	57 (12.8%)	4 (9.3%)	自然流産	12 (8%)	14 (18%)
中絶	33 (7.4%)	4 (9.3%)	中絶	17 (11%)	18 (23%)
早産	9 (2.0%)	0 (0%)	死産	2 (0.9%)	0 (0%)
先天奇形	0 (0%)	3 (7.0%)	先天奇形	1 (0.7%)	2 (2.6%)

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会, 編. 絨毛性疾患取扱い規約—2011年改訂第3版—. 東京: 金原出版; 2011
- 2) Fukunaga M. Immunohistochemical Characterization of p57KIP2 expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol* 2002; 33: 1188—1192
- 3) Kihara M, Matsui H, Seki K, Nagai Y, Wake N, Sekiya S. Genetic origin and imprinting in hydatidiform moles. Comparison between DNA polymorphism analysis and immunoreactivity of p57KIP2. *J Reprod Med* 2005; 50: 307—312
- 4) Kato H, Matsuda T, Hirakawa T, Ueda K, Inoue T, Miyanari Y, Asanoma K, Nakano H, Wake N. Differential diagnosis between complete and partial mole by TSSC3 antibody completely correlates to DNA diagnosis. *Diagn Mol Pathol* 2005; 14: 164—169
- 5) Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 411—415
- 6) Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Criteria for initiating chemotherapy in patients after evacuation of hydatidiform mole. *Tumour Biol* 2003; 24: 140—146
- 7) 友田 豊, 後藤節子. 絨毛性疾患の診断と治療. 大阪: 永井書店; 1996
- 8) 絨毛性疾患登録委員会報告. *日産婦誌* 1987; 39: 871—880
- 9) 石塚直隆, 友田 豊, 可世木成明. 絨毛癌と侵入奇胎の臨床的診断に関する「絨毛癌診断コア」の検討. *日産婦会誌* 1984; 36: 459—462
- 10) 山本英子, 井篁一彦, 吉川史隆. 絨毛性疾患の化学療法. *臨床婦人科産科* 2008; 62: 751—755
- 11) Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 854—859
- 12) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Salvage combination chemotherapy with 5-fluorouracil and actinomycin D for patients with refractory, high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 2002; 95: 1051—1054
- 13) Osborne R, Covens A, Mirchandani D, Gerulath A. Successful salvage of relapsed high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients using a novel paclitaxel-containing doublet. *J Reprod Med* 2004; 49: 655—661
- 14) Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, Seckl MJ. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002; 86: 26—30
- 15) Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, Soper JT, Wong LC. Workshop Report: Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 84—88
- 16) Ngan HY. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 202—205
- 17) Goto S, Ino K, Mitsui T, Kikkawa F, Suzuki T, Nomura S, Mizutani S. Survival rates of patients with choriocarcinoma treated with chemotherapy without hysterectomy: effects of anticancer agents on subsequent births. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 529—535
- 18) Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251—266
- 19) Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 519—535