

Otrzymano:
28.06.2017
Zaakceptowano:
16.08.2017
Opublikowano:
29.12.2017

Ciąża bliźniacza przebiegająca w postaci zaśniadu groniastego współwystępującego z żywym płodem: rozpoznanie, postępowanie oraz obserwacja po zakończeniu ciąży

A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up

Antonio Braga¹, Bruna Obeica¹, Heron Werner², Sue Yazaki Sun³,
Joffre Amim Júnior¹, Jorge Rezende Filho¹, Edward Araujo Júnior³

¹ Rio de Janeiro Trophoblastic Disease Center, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

² Department of Radiology, Clínica de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro, Brazil

³ Department of Obstetrics, Paulista School of Medicine – Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Adres do korespondencji: Prof. Edward Araujo Júnior, PhD, Rua Belchior de Azevedo, 156 apto. 111 Torre Vitoria, São Paulo – SP, Brazil, CEP 05089-030, tel. +55 11 37965944, e-mail: araujojred@terra.com.br

DOI: 10.15557/JoU.2017.0044

Słowa kluczowe

ciąża bliźniacza,
zaśniad groniasty,
badanie USG,
rezonans magnetyczny,
ocena zaawansowania
zmian

Keywords

twin pregnancy,
hydatidiform mole,
ultrasound,
magnetic resonance
imaging,
staging

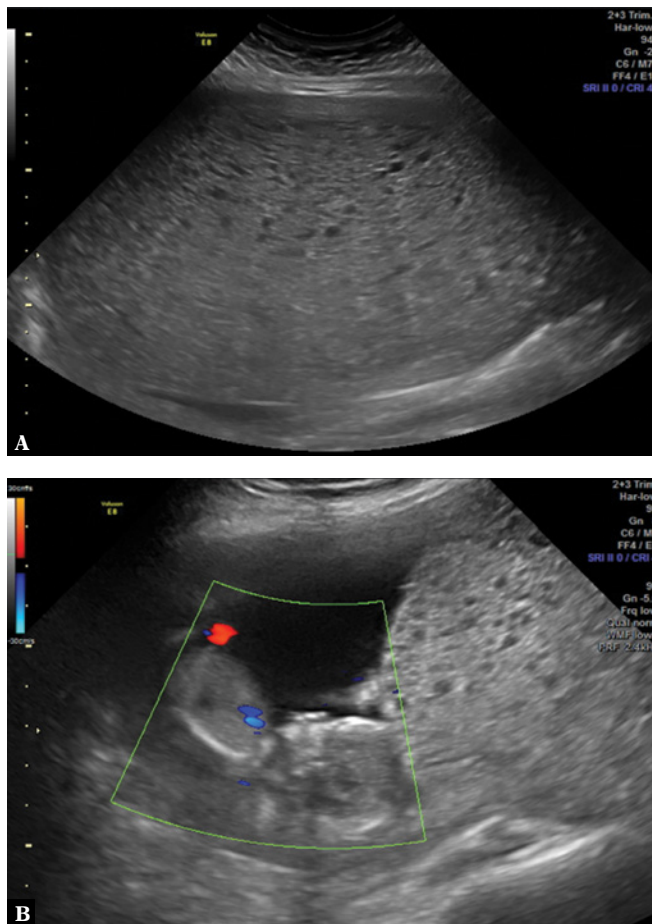
Abstract

Twin molar pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus is a rare form of gestational trophoblastic disease associated with an increased risk of obstetric complications and poor perinatal outcome. Prenatal diagnosis is essential for couple counseling and follow-up in Tertiary Reference Centers. Magnetic resonance imaging is important for the diagnostic differentiation of placental mesenchymal dysplasia and exclusion of myometrial invasion. Here we present a case of twin molar pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus diagnosed at gestational week 14 using two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) ultrasound and magnetic resonance imaging. We also describe the obstetric management and postmolar follow-up.

Wstęp

Zaśniad groniasty stanowi łagodną postać ciąży choroby trofoblastycznej (*gestational trophoblastic disease*, GTD)⁽¹⁾. W Brazylii ciążowa choroba trofoblastyczna stwierdzana jest 5–10 razy częściej⁽²⁾ niż w Stanach Zjednoczonych i Europie^(3,4). Zaśniad groniasty powstaje w wyniku nieprawidłowego zapłodnienia komórki jajowej i może przybierać dwie formy: zaśniadu groniastego całkowitego lub zaśniadu groniastego częściowego⁽¹⁾. Z klinicznego punktu widzenia taka reprodukcja materiału genetycznego może prowadzić do rozwinięcia się ciążyowej neoplazji trofoblastu, która bez wdrożenia właściwego leczenia może skutkować śmiercią kobiety^(1–4).

Szczególną postacią klinicznego przebiegu ciąży choroby trofoblastycznej jest ciąża bliźniacza, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem. Jest to rzadka jednostka kliniczna, której występowanie szacuje się na 1 : 20 000–100 000 ciąż⁽⁵⁾. Mimo że etiopatogeneza tego typu ciąży pozostaje niejasna, w kilku badaniach wykazano częstszą korelację ciąży bliźniaczej, w której współwystępowały zaśniad groniasty oraz żywy płód, z powikłaniami klinicznymi typowymi dla późnej postaci zaśniadu groniastego niż w przypadku pojedynczego zaśniadu bez współwystępowania żywego płodu. Wiąże się to z większym ryzykiem potencjalnych powikłań śmiertelnych oraz bezpośredniego zagrożenia życia w trakcie ciąży^(6,7).

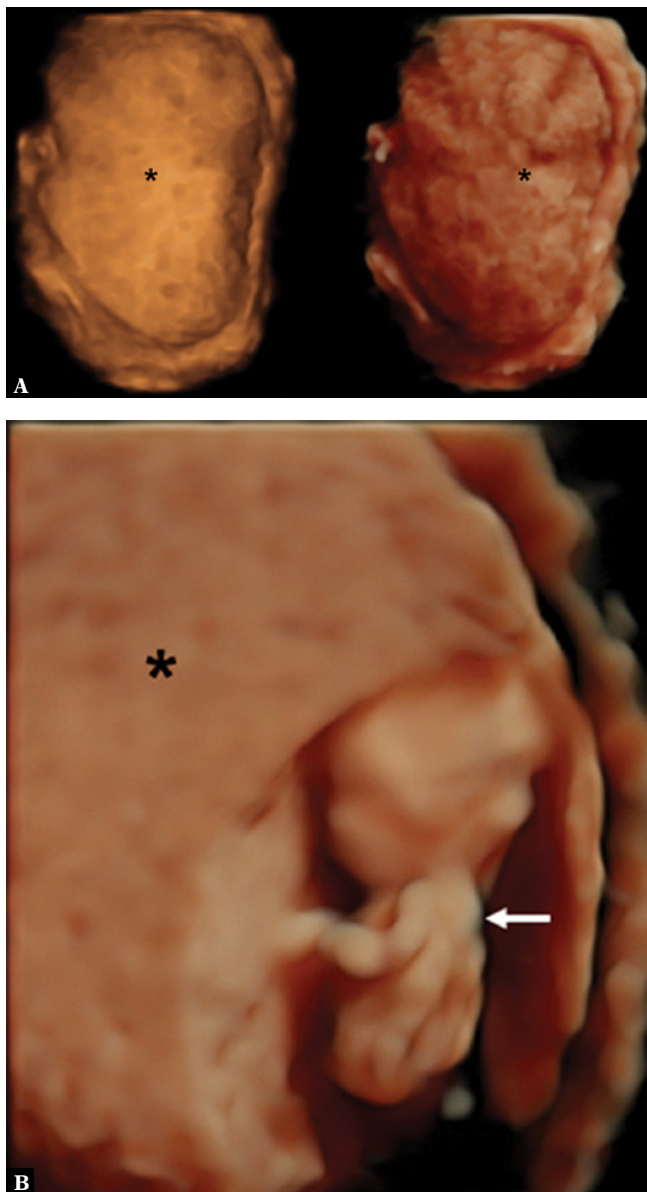


Ryc. 1. A. Dwuwymiarowy obraz USG – widoczna macica wypełniona niejednorodnym echogenicznym materiałem. B. Dwuwymiarowy obraz USG z funkcją kolorowego dopplera – widoczny płód (14. tydzień) oraz zaśniadowy aspekt łożyska

W niniejszej pracy przedstawiamy kliniczne, diagnostyczne i terapeutyczne aspekty przypadku ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępował z żywym płodem.

Opis przypadku

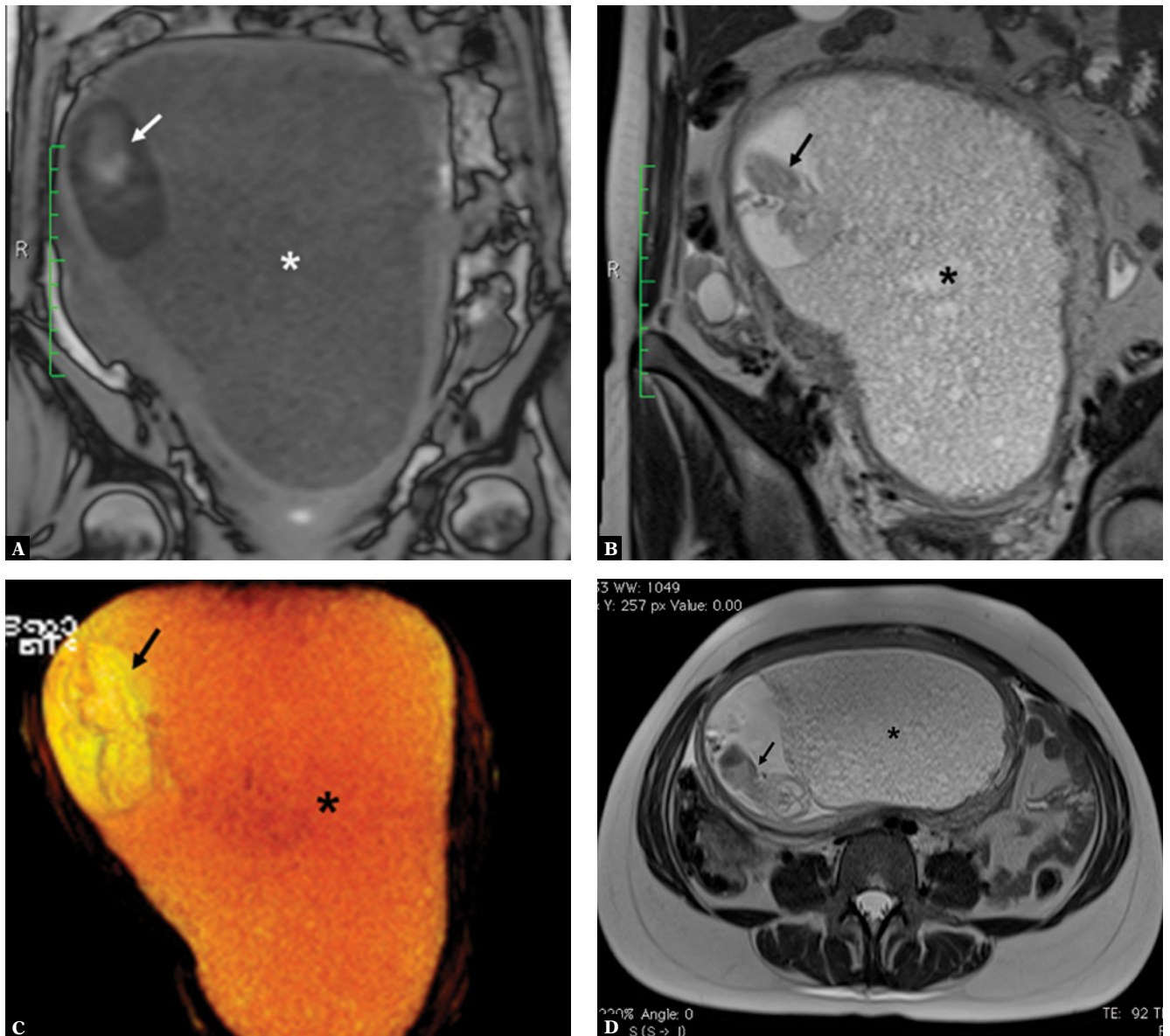
Prezentujemy przypadek 37-letniej pacjentki, Brazylijki, rasy białej, zameżnej, w drugiej ciąży, po przebytych w poprzedniej ciąży samoistnym poronieniu. Oznaczony w poradni lekarza rodzinnego poziom hCG (*human chorionic gonadotropin* – ludzka gonadotropina kosmówkowa) we krwi ciężarnej wynosił 171 IU/l. Pacjentka zgłosiła się do miejscowego szpitala w celu uzyskania opieki położniczej, skarżąc się na krwawienie z pochwy. Badanie USG transwaginalne uwidocznilo ciążarną macicę z pojedynczym płodem o odległości ciemieniowo-siedzeniowej równej 34 mm, odpowiadającej 10. tygodniowi ciąży. Uwidoczniono pogrubiałą doczesną (141 × 44 × 79 mm) wyścielającą dno i trzon macicy oraz niejednorodną echogeniczność z charakterystycznymi małymi ogniskami bezechowymi, sugerującymi zaśniad. Tego samego dnia wykonano w tym



Ryc. 2. A. Trójwymiarowy obraz USG z wykorzystaniem trybu HD live rendering mode – widoczny zaśniad groniasty (gwiazdka). B. Trójwymiarowy obraz USG z wykorzystaniem trybu HD live rendering mode – widoczne: płód (14. tydzień) (strzałka) oraz zaśniadowy proces degeneracyjny (gwiazdka)

samym szpitalu kolejne oznaczenie stężenia hCG, uzyskując wynik 9986 IU/l. Pacjentkę skierowano do Centrum Leczenia Chorób Trofoblastu przy Uniwersytecie Federalnym Rio de Janeiro (UFRJ) z podejrzeniem ciąży choroby trofoblastycznej.

Pacjentka zgłaszała następujące dolegliwości: ból podbrzusza, niepowściągliwe wymioty oraz umiarkowane krwawienie z pochwy. W badaniu klinicznym stwierdzono: błądność (2+/4+), podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (150 × 90 mmHg), tachykardię (czynność serca: 100 uderzeń na minutę), dno macicy powiększone do rozmiarów niewspółmiernych do potwierdzonego wieku ciążowego



Ryc. 3. **A.** Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) (przekrój czołowy, obraz T1-zależny) – widoczne: zaśniadowa degeneracja łożyska (gwiazdka) oraz płód (strzałka). **B.** Obraz MR (przekrój czołowy, obraz T2-zależny) – widoczne: zaśniadowa degeneracja łożyska (gwiazdka) oraz płód (strzałka). **C.** Trójwymiarowa rekonstrukcja z T2-zależnej sekwencji true-FISP (przekrój czołowy) – widoczne: zaśniadowa degeneracja łożyska (gwiazdka) oraz płód (strzałka). **D.** Obraz MR (przekrój czołowy, obraz T2-zależny) – widoczne: zaśniadowa degeneracja łożyska (gwiazdka) oraz płód (strzałka)

(22 cm). Poziom hCG oznaczony w dniu następnym wyniósł już 1 881 508 IU/l. Badanie USG 2D uwidocznilo powiększoną macicę o niejednorodnej echogeniczności oraz żywy płód o rozmiarze odpowiadającym 14. tygodniowi ciąży (ryc. 1).

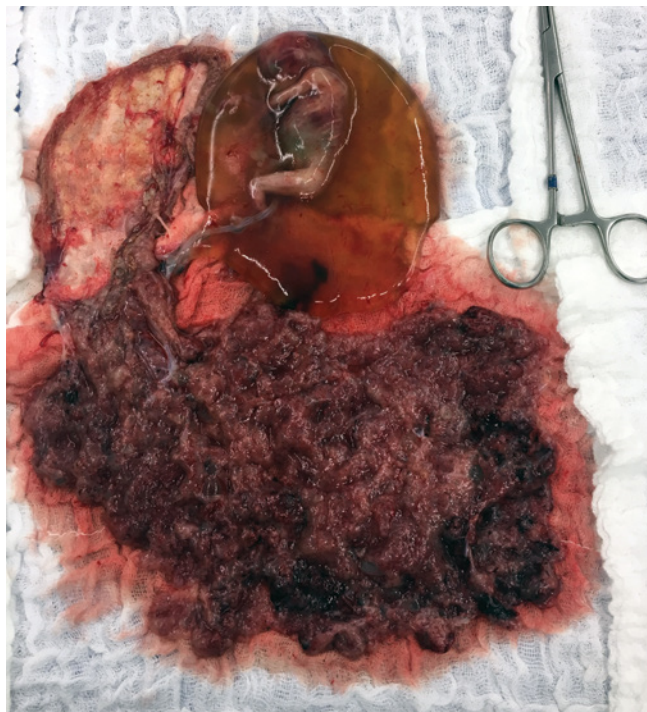
Badanie USG 3D wykonane w trybie HD live realistycznie uwidocznilo płód współwystępujący z zaśniadem groniastym (ryc. 2). Przeprowadzono badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) w celu zweryfikowania relacji pomiędzy żywym płodem a zaśniadem groniastym. Obrazy T1- i T2-zależne ukazały powiększoną macicę wypełnioną amorficznym niejednorodnym materiałem współwystępu-

jącym z żywym płodem (ryc. 3) oraz wyraźne połączenie myometrium oraz tkanki zaśniadowej, jednak bez cech naciekania myometrium. Wyniki te pozwoliły na potwierdzenie rozpoznania ciąży bliźniaczej przebiegającej w postaci zaśniadu groniastego całkowitego współwystępującego z żywym płodem.

Po konsultacji z pacjentką i jej mężem podjęto decyzję utrzymania ciąży. Biopsja kosmówki oraz amniocenteza wykazały łożysko diploidalne o karyotypie 46,XX oraz diploidalny płód o karyotypie 46,XY. Pacjentka została przyjęta na położniczy oddział ratunkowy z powodu silnego krwawienia z pochwy połączonego z wydalaniem



Ryc. 4. Materiał pochodzący z pochwy, makroskopowo zgodny z rozpoznaniem całkowitego zaśniadu groniastego



Ryc. 5. Obraz makroskopowy ciąży bliźniaczej powiklanej zaśniadem groniastym. Zaobserwowano prawidłowo zapłodnione jajo w postaci rozwijającego się płodu oraz drugie jajo w postaci łożyska zaśniadowego, bez produktu zapłodnienia i towarzyszących struktur, wskazujące na obecność zaśniadu groniastego

pęcherzyków (ryc. 4) oraz ciężkiego stanu przedrzucawkowego (ciśnienie krwi 170×110 mmHg, kreatynina 1,2 mg/l, AST 90 U/l). Poziom hCG przy przyjęciu wynosił 2 220 890 IU/l. Wszczęto terapię siarczanem magnezu w celu zapobiegnięcia rzucawce. Ze względu na pogarszający się stan kliniczny matki zdecydowano o terminacji ciąży. Obumarcie płodu wywołano w 16. tygodniu życia płodowego za pomocą iniekcji 10-procentowego roztworu chlorku potasu do mięśnia sercowego. Następnie dokonano opróżnienia jamy macicy (po jej otwarciu). Z powodu obecności dużych obustronnych torbieli tekaluteinowych odessano również zawartość torbieli.

W badaniu makroskopowym odessanego materiału tkankowego stwierdzono obecność powiększonej masy zaśniadowej oraz męskiego płodu (ryc. 5). Wyniki badania histopatologicznego materiału tkankowego pokrywały się z rozpoznaniem całkowitego zaśniadu groniastego po ukończeniu ciąży w drugim trymestrze, który dodatkowo został potwierdzony wynikiem barwienia immunohistochemicznego w kierunku białka p57^{kip2}, wykonanego przy pomocy testu Neomarkers, Fremont, CA, USA (ryc. 6).

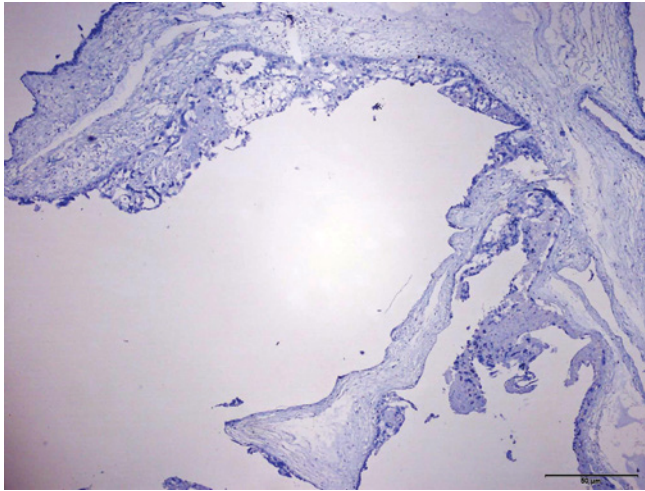
Cotygodniowe pomiary poziomu hCG w krwi były wykonywane w trakcie obserwacji po zakończeniu ciąży. W trzecim tygodniu po zabiegu opróżnienia jamy macicy u pacjentki zaobserwowano trzy rosnące wyniki pomiaru stężenia hCG, co odpowiadało kryteriom FIGO ciążyowej

neoplazji trofoblastu. Ocena zaawansowania choroby wykonana przy pomocy badania TK klatki piersiowej wykazała obecność trzech guzków o średnicy powyżej 1 cm, sugerujących przerzuty do płuc, natomiast stężenie hCG wynosiło na tym etapie 489 000 IU/l. Badanie MRI nie uwidocznilo zmian w mózgu. Rezonans magnetyczny narządów jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej uwidocznili powiększoną macicę ($160 \times 68 \times 80$ mm, 452 cm³) oraz niejednorodną masę w myometrium (6 cm), nieregularnie wysyconą kontrastem, przypominającą guz, umiejscowioną w trzonie i dnie macicy, rozciągającą się na błonę surowiczą, która odpowiednio do tych wyników została zaklasyfikowana jako stadium III:7 (wysokie ryzyko chemoodporności).

Pacjentka poddana została chemioterapii wielolekowej według schematu EMA/CO (etopozyd, metotreksat, aktynomycyna D, cyklofosfamid oraz winkrystyna). Po pięciu cyklach terapii uzyskano remisję, a pacjentka otrzymała trzy dodatkowe cykle chemioterapii konsolidującej. Obecnie pozostaje ona pod obserwacją kliniczną, radiologiczną oraz hormonalną.

Omówienie

Ciąża bliźniacza powikłana zaśniadem groniastym jest rzadką jednostką położniczą, w której zaśniad współwystępuje z potencjalnie zdolnym do przeżycia płodem z prawidłowym łożyskiem, wiążącą się z różnymi powi-



Ryc. 6. Zdjęcie mikroskopowe zgodne z rozpoznaniem całkowitego zaśniadu groniastego w różnych powiększeniach – całkowity brak ekspresji białka p57^{kip2} (Neomarkers, Fremont, CA, USA) w komórkach podścieliska kosmówki i w cytotrofoblastcie, będących produktem diploidii

klaniami, takimi jak poronienie samoistne, śmierć wewnątrzmaciczna, stan przedrzucawkowy oraz nadciśnienie tarczycy, mogący prowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia matki^(8,9).

Na uwagę zasługują pewne szczególne cechy opisywanego w niniejszej pracy przypadku. Pierwszą z nich jest fałszywie niski poziom hCG, charakterystyczny dla efektu wysokiej dawki (*high-dose hook effect* – efekt haka)^(10,11). Ujemne bądź fałszywie niskie wyniki pomiaru stężenia hCG są rzadkim zjawiskiem biochemicznym, paradoksalnie występującym u pacjentek z niezwykle wysokim poziomem hCG we krwi (zazwyczaj powyżej 1 000 000 IU/l), utrudniającym właściwie oznakowanie stężenia tego hormonu i opóźniającym rozpoznanie zaśniadu. W przypadku wątpliwości można przeciwdziałać zafałszowaniu wyników poprzez rozcieńczenie próbki osocza krwi w stosunku 1 : 10 – 1 : 1000, co pozwoli na poprawne oznaczenie poziomu markera zaśniadu. U opisywanej pacjentki po wykonaniu oznaczenia tą właśnie metodą wykryty poziom hCG wzrósł w ciągu dwóch dni z 171 IU/l do 1 881 508 IU/l.

Kolejną kwestią zasługującą na uwagę jest obecność kilku poważnych powikłań klinicznych, w tym krwawienia, stanu przedrzucawkowego oraz nadciśnienia tarczycy⁽¹²⁾. Wysoki poziom hCG prowadzi do supresji TSH, stymulując równocześnie wydzielanie hormonów tarczycy, jako że podjednostka α hormonu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej to homolog podjednostki α TSH. W podobnych przypadkach istotne są monitorowanie czynności tarczycy oraz terapia lekami przeciwtarczycowymi i β -blokerami w celu kontroli zaburzeń obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy oraz zapobiegnięcia przełomowi tarczycowemu.

Rozpoznanie ciąży, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem, stanowi wyzwanie kliniczne. Należy

rozróżnić tę jednostkę kliniczną od częściowego zaśniadu groniastego, którego rozpoznanie w badaniu USG w pierwszym trymestrze ciąży jest utrudnione (czułość na poziomie 18–49%)⁽¹³⁾, oraz mezenchymalnej dysplazji łożyska, charakteryzującej się obecnością przerostu łożyska z licznymi torbielami znaczących rozmiarów, o prostopadłej orientacji w stosunku do płyty łożyskowej, bez atypowej proliferacji trofoblastycznej^(14,15). W przebiegu częściowego zaśniadu groniastego mamy do czynienia z niezdolnym do życia płodem, co skutkuje koniecznością zakończenia ciąży. Z drugiej strony mezenchymalna dysplazja łożyska oraz ciąża bliźniacza powikłana zaśniadem groniastym mogą przebiegać z obecnością prawidłowego, zdolnego do przeżycia płodu. W takich przypadkach ciąża może być kontynuowana. Należyta diagnoza różnicowa jest zatem niezbędna w celu zapobiegnięcia niepotrzebnemu przerwaniu ciąży.

Rozpoznanie ultrasonograficzne ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem, staje się możliwe pod koniec pierwszego trymestru⁽¹⁶⁾. Badanie MR ma zasadnicze znaczenie dla rozróżnienia ciąży bliźniaczej powikłanej zaśniadem groniastym współwystępującym z żywym płodem oraz mezenchymalnej dysplazji łożyska, w której rokowanie jest pomyślniejsze. Himoto i wsp.⁽¹⁷⁾ przeanalizowali trzy przypadki ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępował z żywym płodem, oraz trzy przypadki mezenchymalnej dysplazji łożyska. Badanie MR wykazało, że ciąża bliźniacza powikłana zaśniadem groniastym rozwijała się w pozazarodkowej jamie ciała i towarzyszył jej śród- bądź zewnątrzzaśniadowy krwotok, podczas gdy mezenchymalna dysplazja łożyska rozwijała się w worku owodniowym i przebiegała bez krwotoku. Wu i wsp.⁽¹⁸⁾ opisali przypadki ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępował z żywym 20-tygodniowym płodem. Badanie MR uwidocznilo wyraźne połączenie tkanki zaśniadowej oraz myometrium, bez naciekania myometrium macicy, tak samo jak w opisywanym przez nas przypadku.

Badania cytogenetyczne są niezbędne dla ustalenia rozpoznania ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem. Biopsja kosmówkowa w połączeniu z amniocentezą pozwala na pobranie materiału genetycznego z łożyska oraz od prawidłowo rozwijającego się płodu⁽¹⁹⁾. W opisywanym przez nas przypadku różnica płci miała zasadnicze znaczenie dla ustalenia odrębności pochodzenia genetycznego produktów zapłodnienia. W przypadkach, gdy płeć jest taka sama, jedynie ustalenie pochodzenia rodzicielskiego materiału genetycznego może pozwolić na rozpoznanie całkowitego zaśniadu groniastego. Interesującą alternatywą dla oceny pochodzenia rodzicielskiego materiału genetycznego jest barwienie immunohistochemiczne w kierunku białka p57^{kip2}. Manifestacja białka p57^{kip2} łączy się z genetycznymi cechami allelu ojcowskiego pochodzenia matczyne i może być wykorzystywana w różnicowaniu pomiędzy zaśniadem groniastym całkowitym a częściowym⁽²⁰⁾. Jako że całkowity zaśniad groniasty ma pochodzenie androgenetyczne, allele matczyne nie są obecne w jego materiale genetycznym, zatem w przypadkach całkowitego zaśniadu groniastego brak jest ekspresji białka p57^{kip2}. W naszym przypadku wy-

nik barwienia immunohistochemicznego w kierunku białka p57^{kip2} był ujemny, co potwierdziło pochodzenie materiału genetycznego od tylko jednego z rodziców, skutkujące diploidalnym kariotypem, a tym samym jednoznacznie potwierdziło rozpoznanie całkowitego zaśniadu groniastego.

Podejrzenie bądź potwierdzenie rozpoznania ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem, skutkuje możliwością zastosowania dwóch różnych sposobów postępowania: terminacji ciąży, ze względu na wysokie ryzyko dla życia matki, bądź wszechstronną opieką prenatalną, sprawowaną w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności specjalizującym się w ciąży chorobie trofoblastycznej. W przeprowadzonym niedawno badaniu nad predyktorami przeżycia płodu i pomyślnego zakończenia ciąży ustalono, że rokowanie jest najpomyślniejsze, gdy poziom hCG nie przekracza 400 000 IU/l⁽⁸⁾. Wystąpienie powikłań u matki przed 20. tygodniem ciąży zwiększa ryzyko, co skutkuje częstszą koniecznością interwencji⁽⁵⁾ oraz wiąże się z wystąpieniem przetrwałej neoplazji trofoblastu⁽⁹⁾.

W przypadkach, w których istnieje wskazanie do zakończenia ciąży, istotny jest wybór właściwej techniki, z uwagi na fakt, że aspiracja nie może być stosowana powyżej 12. tygodnia ciąży z powodu obecności układu kostnego płodu. Ponadto zastosowanie mizoprostolu w ciążach powikłanych zaśniadem groniastym wiąże się z większym prawdopodobieństwem rozległej trofoblastycznej zatorowości płucnej i następczej konieczności zastosowania chemioterapii^(21,22). W opisywanym przypadku po laparotomii otwarto macicę, jako że nie było czasu na eliminację płodu mizoprostolem ze względu na gwałtownie pogarszającą się stan kliniczny matki.

Po zabiegu operacyjnym pacjentka została poddana koniecznej obserwacji, której zasadniczym elementem były cotygodniowe pomiary poziomu hCG przy jednoczesnym bezwzględnym zaleceniu antykoncepcji^(1-5,23). Pomimo że wyniki dostępne w literaturze przedmiotu nie są jednoznaczne, większość autorów nie stwierdziła podwyższo-

nego ryzyka przetrwałej choroby trofoblastycznej u kobiet z ciążą bliźniaczą, w której zaśniad groniasty współwystępował z żywym płodem^(5,9,24-26). Niemniej jednak obecność takich objawów jak torbiele tekaluteinowe, podwyższony poziom hCG oraz powikłania kliniczne związane z zaśniadem groniastym również stanowi czynnik ryzyka rozwinięcia się choroby trofoblastycznej⁽⁵⁾.

Leczenie choroby trofoblastycznej wywołanej ciążą bliźniaczą, w której zaśniad groniasty współwystępował z żywym płodem, przeprowadzono zgodnie z zaleceniami FIGO 2000⁽²⁷⁾. Należy zaznaczyć, że wyleczalność w neoplazji trofoblastu wynosi >98%, nawet przy wystąpieniu licznych przerzutów, leczenie jednak należy prowadzić w odpowiednim ośrodku referencyjnym^(2,28,29).

Wnioski

Pomimo rzadkości ciąży bliźniaczej, w której zaśniad groniasty współwystępuje z żywym płodem, jej rozpoznanie powinno być brane pod uwagę przez położników sprawujących opiekę prenatalną. Współwystępowanie prawidłowo rozwijającego się płodu z łożyskiem zaśniadowym powinno wzbudzić należytą czujność. Poza dostępnością wszelkich niezbędnych badań obrazowych, histopatologicznych oraz genetycznych, koniecznych do wstępnej oceny stanu pacjentek, opieka sprawowana w centrach referencyjnych pozwala również na jego systematyczne monitorowanie po zakończeniu ciąży z obecnością zaśniadu groniastego, umożliwiając przeciwdziałanie progresji choroby do poroneniowej ciąży neoplazji trofoblastu oraz w razie potrzeby zastosowanie odpowiedniej chemioterapii, dającej dużą szansę wyleczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- 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: 531-539.
- Braga A, Uberti EM, Fajardo Mdo C, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM *et al.*: Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med* 2014; 59: 241-247.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C *et al.*: Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): vi39-vi50.
- Berkowitz RS, Goldstein DP: Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 3-5.
- Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RPV *et al.*: Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 88-95.
- Bajaj SK, Misra R, Gupta R, Nisha B, Thukral BB: Complete hydatidiform mole with coexisting twin fetus: usefulness of MRI in management planning. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64: 9-13.
- Sun SY, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Mattar R, Maestá I *et al.*: Maternal near miss according to World Health Organization classification among women with a hydatidiform mole: Experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1994-2013. *J Reprod Med* 2016; 61: 210-214.
- Suksai M, Suwanrath C, Kor-Anantakul O, Geater A, Hanprasertpong T, Atjimakul T *et al.*: Complete hydatidiform mole with co-existing fetus: predictors of live birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 212: 1-8.
- Sebire NJ, Foksett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D *et al.*: Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002; 359: 2165-2166.
- Nodler JL, Kim KH, Alvarez RD: Abnormally low hCG in a complete hydatidiform molar pregnancy: the hook effect. *Gynecol Oncol Case Rep* 2011; 1: 6-7.
- Nigam A, Kumari A, Gupta N: Negative urine pregnancy test in a molar pregnancy: is it possible? *BMJ Case Rep* 2014; 2014.

12. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho Jd, Elias K *et al.*: Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 984–990.
13. 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: 56–60.
14. Starikov R, Goldman R, Dizon DS, Kostadinov S, Carr S: Placental mesenchymal dysplasia presenting as a twin gestation with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 445–449.
15. Marusik C, Frykholm C, Ericson K, Wikström J, Axelsson O: Diagnosis of placental mesenchymal dysplasia with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 410–412.
16. Sheik S, Al-Riyami N, Mathew NR, Al-Sukaiti R, Qureshi A, Mathew M: Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and a coexisting live fetus: rare entity. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015; 15: 550–553.
17. Himoto Y, Kido A, Minamiguchi S, Moribata Y, Okumura R, Mogami H *et al.*: Prenatal differential diagnosis of complete hydatidiform mole with a twin live fetus and placental mesenchymal dysplasia by magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1894–1900.
18. Wu TC, Shen SH, Chang SP, Chang CY, Guo WY: Magnetic resonance experience of a twin pregnancy with a normal fetus and hydatidiform mole: a case report. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 415–417.
19. Marcorelles P, Audrezet MP, Le Bris MJ, Laurent Y, Chabaud JJ, Ferec C *et al.*: Diagnosis and outcome of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 21–27.
20. Madi JM, Braga A, Paganella MP, Litvin IE, Da Ros Wendland EM: Accuracy of p57KIP2 compared with genotyping for the diagnosis of complete hydatidiform mole: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016; 5: 169.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Management of Gestational Trophoblastic Disease. Green-Top Guideline No. 38. RCOG 2010. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_38.pdf.
22. 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: 309–312.
23. Braga A, Maestá I, Short D, Savage P, Harvey R, Seckl MJ: Hormonal contraceptive use before hCG remission does not increase the risk of gestational trophoblastic neoplasia following complete hydatidiform mole: a historical database review. *BJOG* 2016; 123: 1330–1335.
24. Matsui H, Sekiya S, Hando T, Wake N, Tomoda Y: Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: A national collaborative study in Japan. *Hum Reprod* 2000; 15: 608–611.
25. Massardier J, Golfier F, Journet D, Frappart L, Zalaquett M, Schott AM *et al.*: Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus: obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143: 84–87.
26. Niemann I, Sunde L, Petersen LK: Evaluation of the risk of persistent trophoblastic disease after twin pregnancy with diploid hydatidiform mole and coexisting normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 45.e1–45.e5.
27. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucchi GC, Pecorelli S *et al.*: Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 175–177.
28. Kohorn EI: Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014; 59: 145–153.
29. Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV *et al.*: Influence of hydatidiform mole follow-up setting on post-molar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med* 2012; 57: 305–309.