

Metastázujúci choriokarcinóm u 26-ročnej ženy – kazuistika

Metastatic choriocarcinoma in 26-year-old woman – case report

Bôžik M.

RDG oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín, Slovenská republika

Súhrn

Tumory gestačného trofoblastu predstavujú skupinu ochorení od benígnej mola hydatidosa cez invazívnu molu až po vysoko malígnu formu choriokarcinómu. Choriokarcinóm je zriedkavým tumorom a zároveň najzhubnejšou a najagresívnejšou formou malignity zo všetkých neoplázií gestačného trofoblastu. Rastie pomerne rýchlo a metastázuje do pľúc, pečene a menej často do mozgu. Autor prezentuje prípad 26-ročnej ženy, u ktorej je na základe predošlých vyšetrení indikované CT vyšetrenie mozgu s podozrením na tumor. Až na základe doplnenej anamnézy od manžela, vysokej hodnoty β -hCG a gynekologického vyšetrenia bola u pacientky stanovená diagnóza choriokarcinómu s metastatickým postihnutím CNS, obličiek i nadobličiek.

Kľúčové slová

choriokarcinóm – nádory trofoblastu – metastázy – výpočtová tomografia

Summary

Gestational trophoblastic tumors are a group of diseases spanning from a benign hydatidiform mole, through an invasive mole to a highly malignant form of choriocarcinoma. Choriocarcinoma is a rare but the most malignant and aggressive neoplasm of all the gestational trophoblastic diseases. It grows rapidly and metastasizes into the lungs, liver, and, less frequently, to the brain. The author presents a case of a 26-year-old woman who was, based on previous investigations, referred for a CT examination for suspected brain tumour. On the basis of medical history provided by the patient's husband, high β -hCG level and a gynaecological examination, the patient was diagnosed with choriocarcinoma metastasizing into the brain, kidneys and adrenal glands.

Key words

choriocarcinoma – trophoblastic neoplasms – metastases – computed tomography

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Mário Bôžik
RDG oddelenie
Fakultná nemocnica Trenčín
Legionárska 28
911 67 Trenčín
Slovenská republika
e-mail: majobozik@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 1. 11. 2010

Přijato/Accepted: 27. 2. 2011

Úvod

Gestačná trofoblastová choroba (GTCH) je spektrum tumorov a nádorom podobných zmien s rôznym biologickým správaním. Medzi jej najčastejšie formy patrí kompletná mola hydatidosa, parciálna mola hydatidosa a choriokarcinóm. Incidencia moly hydatidosy v USA a Európe je 1 : 1 000–2 000, v Ázii 1 : 500 a v Mexiku 1 : 200 gravidít. Výskyt choriokarcinómu v USA, Mexiku a Európe je 1 : 20 000 až 50 000 gravidít, v Indii, Afrike a Latinskej Amerike 1 : 500–1 000 gravidít. Na Slovensku sú každoročne novo diagnostikované a liečené približne 4 pacientky s malígnou formou GTCH [1]. Spoločným znakom všetkých foriem GTCH je hyperproliferácia buniek trofoblastu s rozdielnym stupňom jadrových atypií a mitotickou aktivitou [3]. Dôležitú úlohu pri ich

vzniku zohráva abnormálna gametogéneza a fertilizácia [5].

Histologická klasifikácia GTCH je uvedená v aktuálnej klasifikácii Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2003 spolu s klinickou klasifikáciou GTCH vydanou Medzinárodnou federáciou gynekológie a pôrodnictva (FIGO 1992) a revidovanou v roku 2001 (tab. 1) [2,3,4,8].

Kompletná mola hydatidosa je vo väčšine prípadov diploidná a androgénneho pôvodu, vzniká pri oplodnení prázdneho vajíčka (0 chromozómov) dvoma spermiami (46XY alebo 49XX) alebo haploidnou spermiou, ktorá sa duplikuje, pričom chromozómy pochádzajú iba od otca, nedochádza k vývoju embrya ani placenty. Namiesto nich sa v dutine maternice nachádzajú klky vzhľadu „bobúl hrozna“. Riziko malígneho zvratu na choriokarcinóm je 4–8%. Klinicky sa prejavuje najčastejšie krvácaním z rodidiel po vynechaní menštruácie. Pri úplnej moly sa zväčšuje maternica a zvyšuje hladina beta podjednotky ľudského choriogonadotropínu (β -hCG) v krvi.

Parciálna mola hydatidosa je triploidná, vzniká patologickou fertilizáciou vajíčka, keď je vajíčko oplodnené dvoma spermiami (69XXY alebo 69XXX). Embryo väčšinou zaniká. Táto forma moly

prakticky nemalignizuje, riziko je 0,01%. Klinicky sa prejavuje najčastejšie ako zamlknutý alebo nekompletný potrat. Hodnoty β -hCG v krvi sú mierne zvýšené, alebo sú v medziach fyziologických hodnôt.

Invazívna mola hydatidosa sa prejavuje ako agresívne sa správajúca mola (kompletná, výnimočne i parciálna). Je najagresívnejšou formou moly, jej trofoblast získava nádorový charakter s invazívnym rastom, klky prenikajú do myometria a ciev. Môže metastázovať do pošvy, pľúc alebo mozgu. Klinicky sa manifestuje krvácaním z maternice, kašľom alebo hemoptýzou po evakuácii moly. Hladina β -hCG v krvi úmerne stúpa.

Choriokarcinóm je epitelový nádor vychádzajúci z buniek trofoblastu. Môže vzniknúť z akejkoľvek formy tehotnosti, 50% vzniká z kompletnej moly hydatidosy, v 25% po potrate, v 22,5% po normálnom pôrode a v 2,5% po extrauterinnej gravidite. Typická je infiltrácia a deštrukcia myometria, invázia buniek trofoblastu do cievnych priestorov a rozsiahle ložiská nekróz a krvácania. Prejavuje sa nepravidelným krvácaním z rodidiel, ale aj kašľom, hemoptýzou, hematóriou, neurologickými príznakmi, melénou. Najčastejšie metastázuje do pľúc, pošvy, obličiek, pečene a mozgu. Hladiny β -hCG sú rôzne vysoké.

Tab. 1.

Histologická klasifikácia GTCH, WHO (2003)

Nádory trofoblastu

choriokarcinóm
trofoblastový nádor lôžka placenty
epiteloidný nádor trofoblastu

Molárne tehotnosti

hydatidózna mola

*kompletná

*parciálna

*invazívna

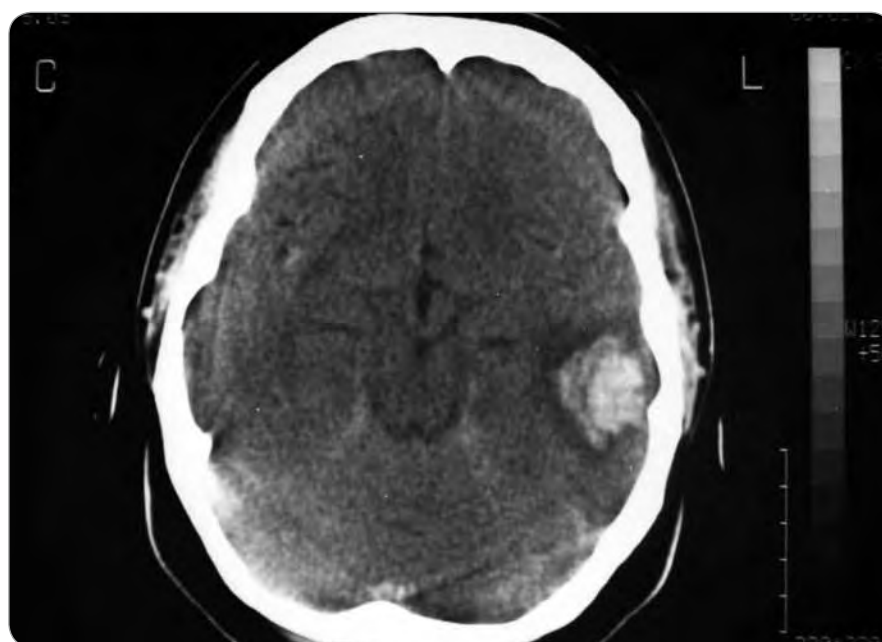
*metastatická

Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu

uzlíky a plaky v mieste implantácie
exaggerated placental site

FIGO klasifikácia GTCH (2001)

Štádium	Postihnutie
I	ochorenie ohraničené na uterus
II	ochorenie presahuje hranice uteru, ale je ohraničené na vnútorný genitál (adnexe, pošva, široké väzy)
III	metastázy pľúc s alebo bez postihnutia vnútorného genitálu
IV	metastázy v ostatných lokalitách



Obr. 1a. Hemoragické ložisko T vľavo s perifokálnym edémom I. stupňa.

Trofoblastový nádor lôžka placenty je pomerne zriedkavý nádor trofoblastu, makroskopicky podobného vzhľadu ako choriokarcinóm. Nádor je vo väčšine prípadov benígny, prevláda jeho expanzívny charakter rastu. Najčastejšie sa manifestuje krvácaním. Hladiny β -hCG sú veľmi variabilné, prevažne nízke.

Epiteloidný nádor trofoblastu je veľmi zriedkavý nádor trofoblastu, pôvodne bol nazvaný ako „atypický choriokarcinóm“ a prvýkrát opísaný z metastatických ložísk v pľúcach pacientok, ktoré absolvovali chemoterapiu.

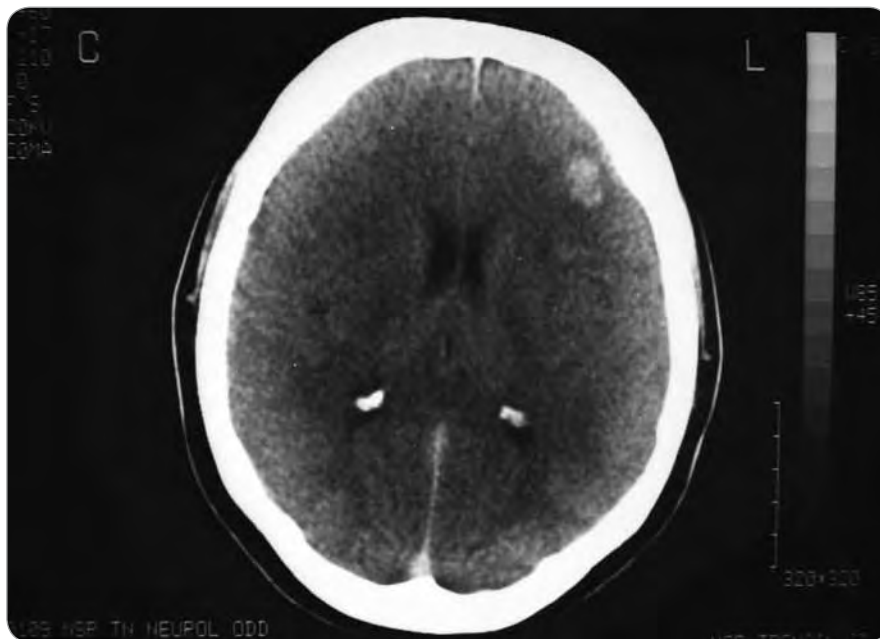
Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu predstavujú benígne lézie trofoblastu endometriálnej sliznice v mieste alebo v okolí implantácie oplodneného vajíčka. Vo väčšine prípadov ide o vystupňovanú trofoblastovú infiltráciu príslušného endometria a myometria [1–7].

Kazuistika

26-ročná pacientka prichádza v januári 2002 na podnet spádového neurológa ku hospitalizácii na neurologické oddelenie k vylúčeniu suspektného tumoru CNS. V predchorobí údaj asi 5 dní trvajúcej depresie, apatie. Pacientka sama udáva, že sa niečo zmenilo, sama nevie čo, je vyčerpaná, nechutí jej jesť, nezvláda domáce práce, aj rodine sa zdá zmenená. Neguje bolesti hlavy a vertigo, nauzeu nemá, nezvracia. Komunikácia s pacientkou je výrazne sťažená pre rozvíjajúce sa neurologické symptómy.

Klinicky je prítomný bradypsychizmus, ľahká, centrálna paréza n. facialis vpravo, RŠO (reflexy šlachovo-okosticové) vpravo s pozitívnymi prejavmi iritácie, anamnéza od pacientky je však chudobná pre sťažený kontakt, intoxikáciu liekmi popiera. Po psychiatrickom vyšetrení so záverom depresívny syndróm apaticko-abulický nešpecifikovaný a ambulantnom neurologickom vyšetrení je pacientka prijatá na neurologické oddelenie. Pre vyslovené podozrenie na tumor mozgu realizované CT vyšetrenie.

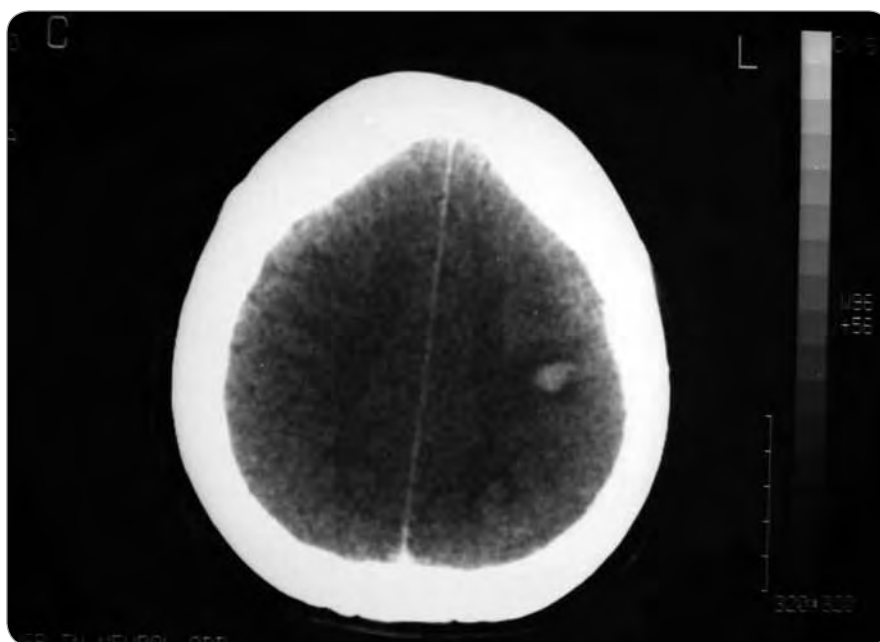
CT vyšetrenie mozgu zobrazuje početnejšie, roztrúsené hyperdenzné, hemoragické ložiská F-T-P vľavo s perifokálnym edémom a difúznym edémom ľavej hemisféry bez presunu stredočiarových štruktúr (obr. 1a–c). V laboratórnych



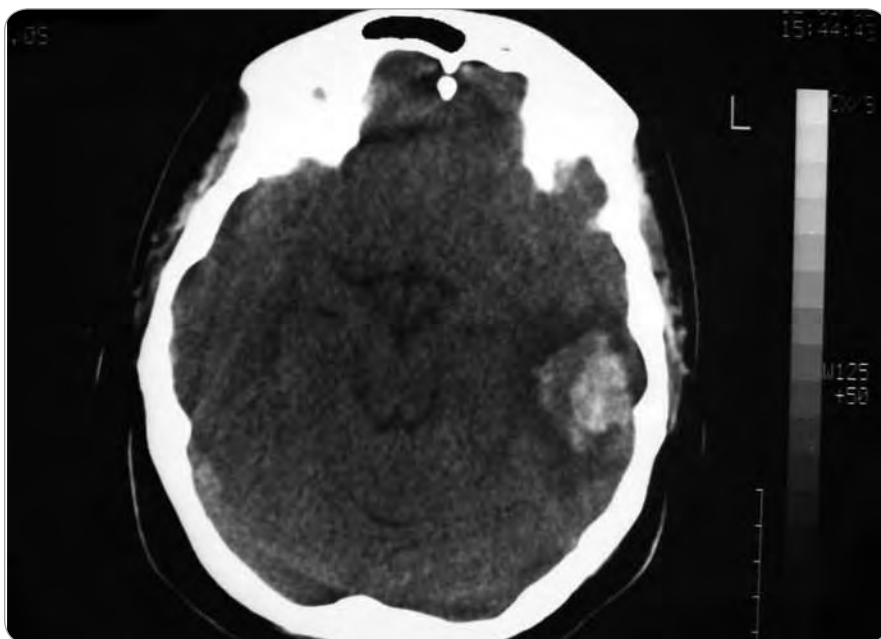
Obr. 1b. Hemoragické ložisko F vľavo.

ukazovateľoch je prítomná vysoká sedimentácia (90/120), anémia, hepatopatia, ktorá progreduje počas hospitalizácie, pozitívny D-dimér a vyšší fibrinogén. RTG hrudníka a EKG bez patologických zmien. Doplnené USG vyšetrenie abdomenu na internej ambulancii, ktoré zobrazuje nehomogénne, tumorózne útvary nasadajúce na horný pól oboch obličiek (lézie v oboch nadobličkách), obdobné

ložisko i v oblasti strednej kolumny ľavej obličky a nehomogénny útvar na vonkajšom okraji pravej obličky. Pre zhoršenie neurologického nálezu, i napriek antiedematózne terapii zostáva pacientka somnolentno-soporózna, afatická s pravostrannou hemiplégiou. Realizované kontrolné CT vyšetrenie nasledujúci deň s obrazom progresie veľkosti krvných kolekcií (najmä P vľavo), zvýrazneným



Obr. 1c. Drobné hemoragické ložisko P vľavo s perifokálnym edémom I. stupňa.



Obr. 2a. Hemoragické ložisko T vľavo so zvýrazneným perifokálnym edémom I.-II. stupňa.

perifokálnym edémom i edémom ľavej hemisféry, s presunom stredočiarových štruktúr doprava a s obrazom subarachnoidálneho krvácania (obr. 2a–c).

Urologické sonografické vyšetrenie zobrazuje ložiskové lézie v oblasti oboch nadobličiek, ktoré môžu byť príčinou mozgovej hemorágie, ale podľa vzhľadu

lézií v ľavej obličke sa najskôr jedná o angiomyolipomatózne zmeny.

Pri pátraní po etiológii krvácania do CNS doplnená lumbálna punkcia a EEG, ktoré vylúčilo hemoragickú encefalitídu. Žiadne doplňujúce vyšetrenie nám neprineslo posun v diagnostike príčiny krvácania do CNS. Až po návšteve man-

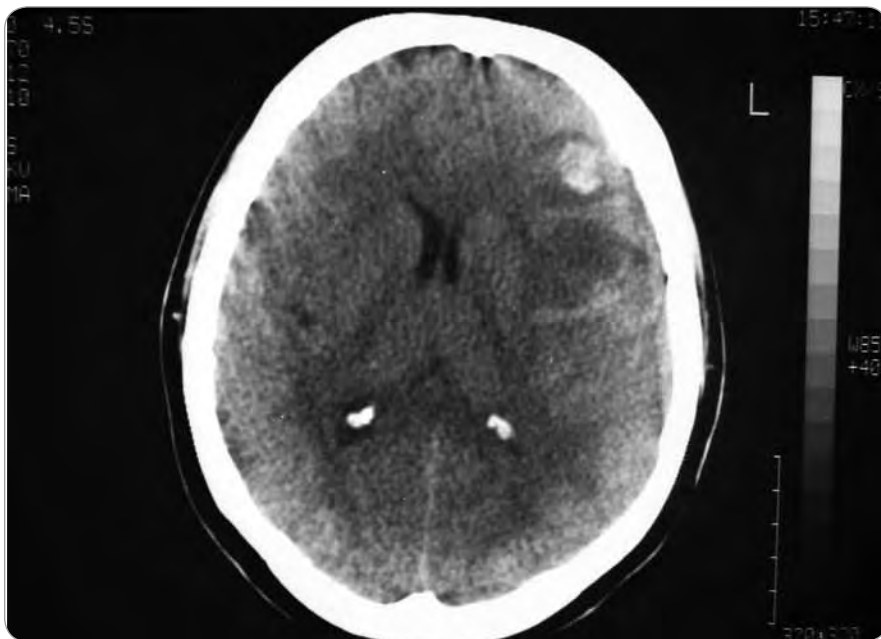
želom doplnená anamnéza pacientky o prekonaných dvoch potratoch za posledný rok. Doplnené β -hCG s hodnotou 504 037 U/l (norma 0–3 U/l) s podozrením na ochorenie trofoblastu, ktoré potvrdzuje i gynekologické vyšetrenie s nálezom plástovitej štruktúry sliznice uteru (mola hydatidosa) a zotretými hranicami sliznice a steny maternice, ktorá je zväčšená a presiaknutá s veľkosťou zodpovedajúcej II.–III. mesiacu gravidity. Vyslovené podozrenie na choriokarcinóm s metastázami do CNS, ľavej obličky a nadobličiek. Následne telefonicky konzultovaný gynekológ pacientky, ktorý potvrdzuje údaj prvého spontánneho potratu v októbri 2000 s histologickými známkami regresie decidua a sekrečného endometria bez trofoblastu. Nasleduje zamknutý potrat vo februári 2001 histologicky s regresívnymi choriovými klkmi a časťami decidua.

Po tomto vyšetrení pacientka preložená na I. ženskú kliniku FN Bratislava do „Centra pre ochorenia trofoblastu“ s diferenciálnou diagnózou choriokarcinómu a s metastatickým postihnutím nadobličiek, ľavej obličky a CNS. Diagnóza choriokarcinómu spätne potvrdená, pacientka však napriek liečbe zomiera pre komplikácie z metastatického postihnutia mozgu.

Diskusia

Gestačné ochorenie trofoblastu vzniká vždy v súvislosti s graviditou. Zahŕňa niekoľko klinických jednotiek, ktoré súvisia s tehotenstvom a vychádzajú z abnormálnej proliferácie trofoblastu. Bunky cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu prenikajú do sliznice maternice. Táto invázia je fyziologický stav každej gravidity a jej výsledkom je detekcia hladiny hormónu β -hCG v krvi. Po skončení gravidity zlikviduje telo elementy trofoblastu za niekoľko dní [6,7].

Choriokarcinóm je zriedkavým tumorom a zároveň najzhubnejšou a najagresívnejšou formou malignity zo všetkých neoplázií gestačného trofoblastu, pričom súvisí s akýmkoľvek predošlým normálnym alebo patologickým tehotenstvom. Vysoké hodnoty β -hCG a včasný rozsev metastatických ložísk sú jeho prioritou. Najčastejšou lokalizáciou metastáz sú pľúca a vulvo-vaginálna oblasť,

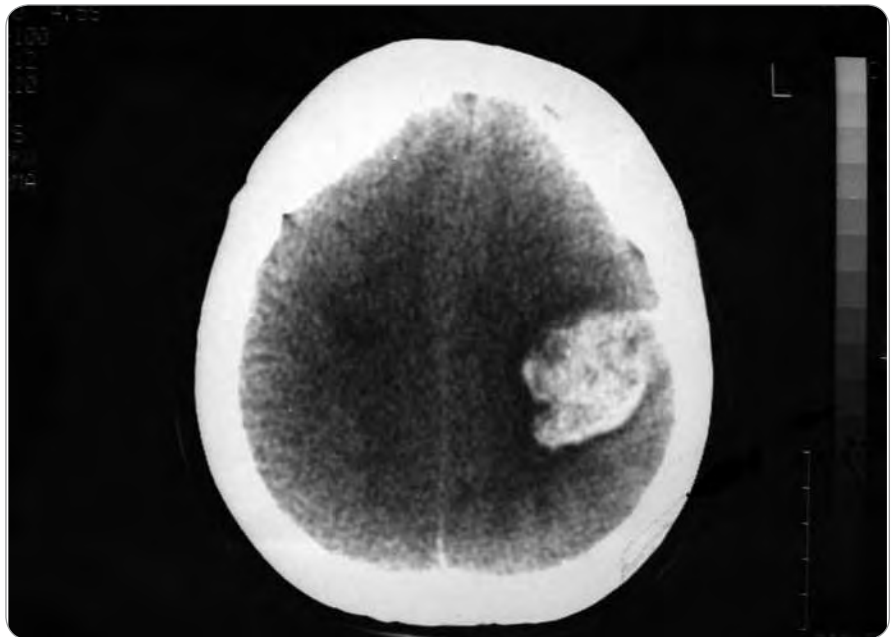


Obr. 2b. Hemoragické ložisko F vľavo so zvýrazneným edémom ľavej hemisféry, presunom stredočiarových štruktúr doprava a kolekciami SAH T-P vľavo.

zriedkavejšie mozog a pľúca, extrémne zriedkavo metastázuje do kože, gastrointestinálneho traktu, obličiek, prsníka alebo kostí [9,10]. Mozgové metastázy komplikujú 3–28 % prípadov gestačného choriokarcinómu, ktoré sú zároveň zlým prognostickým faktorom. V niekoľkých publikovaných prípadoch metastatického choriokarcinómu nebola dokázaná prítomnosť tumoru v oblasti panvy najskôr z dôvodu spontánnej regresie panvového choriokarcinómu po metastázovaní [10]. Majú vysokú tendenciu ku vzniku intrakraniálnej hemorágie so signifikantným zvýšením morbidity a mortality ochorenia [11].

Diagnostika choriokarcinómu sa okrem zobrazovacích metód (USG, CT a MRI) spája najmä so zvýšenou hladinou β -hCG v sére. Pre dôkaz metastatického postihnutia CNS je dôležité okrem CT vyšetrenia aj pomer hladiny β -hCG sérum : cerebrospinálny mok. Pomer menší ako 60 : 1 je citlivý indikátor metastatického postihnutia mozgu [11,13,14]. Hladina sérového β -hCG je taktiež dôležitá jednak pri odhalení recidívy ochorenia a samozrejme ako prognostický faktor účinnosti liečby [8].

V literatúre sa stretávame s niekoľkými prácami, ktoré popisujú vaskulárne komplikácie mozgových metastáz, ako sú mozgový infarkt pri embolizácii tumorom, karoticko-kavernózna fistula, subdurálny hematóm, intrakraniálne krvácanie a subarachnoidálne krvácanie pri ruptúre onkotickej aneuryzmy. Onkotická aneuryzma vzniká na základe mikroskopickej invázie cievnej steny drobným embolusom z tumoru cestou vasa vasorum pričom postupne dochádza k deštrukcii vnútornej elastickej vrstvy steny cievy [10–14]. Autori Zairi et al (2011) publikujú prípady 20 pacientok s onkotickými aneuryzmami, ktoré boli riešené v rokoch 1962–2010. Viac ako 90 % aneuryziem boli lokalizované vo vetvení arteria cerebri media (MCA). 16 žien z celkového počtu podstúpilo neurochirurgický zákrok, 14 žien zomrelo [10,14]. Staršia práca autorov Suresh et al (2001) sumarizuje prípady 10 pacientok vo fertilnom veku, u ktorých sa vo väčšine prípadov prejavuje metastatické postihnutie mozgu ako hemoragické ložisko (8/10), pričom v dvoch



Obr. 2c. Významná progresia hemoragickej kolekcie P vľavo v porovnaní s predošlým CT vyšetrením.

prípadoch sa pri CT vyšetrení mozgu zisťujú dobre ohraničené, prstencovité, postkontrastne sa sýtiace lézie. Najčastejšia lokalizácia je v parietálnom a frontálnom laloku. Prioritne sú prítomné iba solitárne lézie, iba v 3 prípadoch sa zobrazujú mnohopočetné ložiská. 8 pacientiek podstúpilo neurochirurgický zákrok, pričom 2 pacientky zomreli pred chirurgickým zákrokom a 2 pacientky po zákroku [15].

Do 50. rokov minulého storočia sa udávala mortalita na malígne formy GTCH 90–100 %. Nová éra liečby sa začala v roku 1956, keď Li et al informovali o kompletnej remisii metastatického choriokarcinómu u 3 žien liečených metotrexátom (MTX). Ďalší pokrok priniesol aktinomycín D (Act-D). Počas 60. rokov sa ukázala nevyhnutnosť zavedenia kombinovanej chemoterapie u pacientok s rozsiahlym metastatickým postihnutím, vysokými hladinami sérového β -hCG, resp. s omeškaním v diagnostike GTCH [16]. V súčasnosti je uvádzaná kurabilita malígnych foriem GTCH 75–100 % v závislosti od štádia ochorenia a použitej modality liečby [17]. V liečbe GTCH je preferovaná chemoterapia, ktorá sa individuálne dopĺňa alebo kombinuje s chirurgickou liečbou a rádioterapiou. Podľa štádia ochorenia

a prognostického skórovacieho systému FIGO 2000 modifikovaného WHO sa pacientky s nízkym rizikom v prvej línii liečia monochemoterapiou (metotrexát, aktinomycín D), pacientky stredného a vysokého rizika sú liečené v I. línii polychemoterapiou, ktorá zahŕňa kombináciu MAC (metotrexát, aktinomycín D, cyklofosamid), EMA/CO (etoposid, metotrexát, aktinomycín D, etoposid, cisplatina). V druhej línii sú pacientky liečené záchrannou chemoterapiou v schéme VIP (vepesid, ifosfamid, cisplatina) [16]. V literatúre sa najčastejšie pacientky s metastatickým choriokarcinómom liečia protokolom EMA/CO, pretože je spojený s najvyššou efektivitou liečby pre pacientky zaradené v skupine s vysokým rizikom a taktiež s dĺžkou prežívania až do 80 % [8,10,11,14,18–20].

Na Slovensku sa liečba GTCH sústreďuje do Centra pre trofoblastvú chorobu Slovenskej republiky v Bratislave. V období rokov 1993–2007 bolo v centre evidovaných 285 prípadov GTCH, z ktorých 134 bolo liečených. Malígnych foriem bolo 61, z toho 18 prípadov choriokarcinómu. Štyrom pacientkam s metastázami v mozgu sa aplikovala aj intratekálna chemoterapia [17].

Rádioterapia má v prípade mozgových metastáz nielen tumoricídne účinky, ale uplatňuje sa aj svojím hemostatickým účinkom. Spolu s chemoterapiou redukuje riziko vzniku spontáneho mozgového krvácania [18]. Chang et al (2008) vo svojej práci uvádzajú, že pacientky, ktoré podstúpili chemoterapiu spolu s rádioterapiou, majú dlhšie obdobie prežívania ako pacientky liečené len chemoterapiou. Kombinácia chemoterapie a rádioterapie je vysoko efektívna najmä u pacientok s choriokarcinómom a mnohopočetnými mozgovými metastázami [14].

Rýchly rast metastáz mozgu a edém spôsobujú útlak intrakraniálnych štruktúr, čím dochádza k postupnému zvyšovaniu vnútrolebečného tlaku a zvýrazneniu neurologickej symptomatológie. V týchto prípadoch zohráva dôležitú úlohu urgentná dekompresívna kraniotómia. Neurochirurgický zákrok je najmä indikovaný v prípade veľkých, intrakraniálnych hematémov, ktoré ohrozujú pacientku na živote. Nemenej dôležitou úlohou je zmenšenie veľkosti tumoru pred chemoterapiou [10,19].

Záver

Ohraničená hemoragická lézia v parenchýme mozgu spolu s perifokálnym edémom by nás mala viesť, najmä u mladých žien v reprodukčnom veku, ku diferenciálnej diagnóze metastatického choriokarcinómu. Veľmi dôležité je v úvode nepodceniť anamnestické údaje pacientky, ako sú údaj o predchádzajúcej tehotnosti, zväčšená maternica a nepre-

videlné krvácanie (triáda Acosta-Sisonovej) [17]. V našom prípade bola komunikácia s pacientkou veľmi obmedzená pre rozvíjajúcu sa neurologickú symptomatológiu. Posun ku správnej diagnóze nastáva až po doplnení anamnézy od manžela, vyšetrení sérovej hodnoty β -hCG a gynekologickým vyšetrením.

Primárne i metastatické tumory mozgu môžu spôsobovať intracerebrálne krvácanie. Oveľa častejšie sa s krvácaním stretávame u metastatických tumorov ako u primárnych. Jedná sa najmä o choriokarcinóm, bronchogénny karcinóm, malígny melanóm, karcinóm obličky a karcinóm štítnej žľazy [15]. Prognóza mozgových metastáz je veľmi zlá. Preto je včasná diagnostika a následná správna a rýchla liečba dôležitým faktorom pre vyliečenie pacientky a zlepšenie prežívania.

Literatúra

1. Korběl M, Nižňanská Z, Šufliarsky J et al. Gravidita po liečbe gestačnej trofoblastovej choroby. *Gynekol Prax* 2010; 8(3): 141–145.
2. Danihel L, Černá A, Šišovský V et al. Súčasná klasifikácia a morfológická charakteristika nádorov trofoblastu. *Onkologická (Bratislava)* 2008; 3(4): 230–232.
3. Repiská V, Vojtaššák J, Böhmer D et al. Algoritmus diferenciálnej diagnostiky gestačnej trofoblastovej choroby. *Prakt Gynek* 2009; 16(1): 15–18.
4. Šufliarsky J, Korběl M, Ilavská I et al. Klinická klasifikácia a liečba malígnych foriem gestačnej trofoblastovej choroby. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10(2): 95–99.
5. Danihel L, Korběl M, Palkovič M et al. Súčasný pohľad na klasifikáciu gestačnej trofoblastovej choroby a charakteristika základných foriem. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10(2): 75–80.
6. Ježová M, Hotárková S, Múčková K et al. Fetopatologie a vývojová patológia embrya a plodu. *Hypertextový atlas fetální patologie* [cited 2010 September]. Dostupné z: http://atlases.muni.cz/atlases/feto/atl_cz/main+fetopatologie+patolplac.html#gesttrofoblneom+molahyd_id_221.

7. Rob L. Gestační trofoblastická nemoc. *Česká onkologická společnost ČLS JEP* [cited 2007 January 4]. Dostupné z: http://www.linksos.cz/pacienti/gyn_clanek4.php#6.
8. Sierra-Bergua B, Sánchez-Martel M, Cabrerizo-García JL et al. Choriocarcinoma with pulmonary and cerebral metastases. *Singapore Med J* 2008; 49(10): e268–e288.
9. Lee JH, Park CW, Chung DH et al. A case of lumbar metastasis of choriocarcinoma masquerading as an extraosseous extension of vertebral hemangioma. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47(2): 143–147.
10. Zairi F, De Saint Denis T, Thines L et al. Ruptured cerebral oncotic aneurysm from choriocarcinoma: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153(2): 353–357.
11. Singhal M, Kudesia S, Bhat K et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage as initial presentation of gestational choriocarcinoma in a young woman: a case report and review of literature. *Int J Pathol* 2010; 10(2).
12. Tasdemir Serhan M, Aktas A, Tasdemir N et al. Gingival metastase and intracerebral haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma: a case report. *J Int Dent Med Res* 2010; 3(2): 79–81.
13. Rocque G B, Baskaya KM. Spontaneous acute subdural hematoma as an initial presentation of choriocarcinoma: A case report. *J Med Case Rep* 2008. Available from: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/2/1/211>.
14. Chang IB, Cho BM, Park SH et al. Metastatic choriocarcinoma with multiple neoplastic intracranial microaneurysms: case report. *J Neurosurg* 2008; 108(5): 1014–1017.
15. Suresh TN, Santosh V, Shastri Kolluri VR et al. Intracranial haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma metastasis. *Neurol India* 2001; 49(3): 231–236.
16. Ilavská I, Korběl M, Šufliarsky J et al. Výsledky liečby malígnych foriem gestačnej trofoblastovej choroby v Slovenskej republike. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10: 70–74.
17. Korběl M, Danihel L, Vojtaššák J et al. Centrum pre trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky – 15 rokov činnosti. *Slov Gynek Pôrod* 2010; 17: 129–132.
18. Hashemi Amouzegar F, Ghaemmaghami F, Behtash N. Unusual presentation of gestational neoplasm: Report of two cases. *Iran J Radiat Res* 2006; 3(4): 199–202.
19. Semple LP, Denny L, Coughlan M et al. The role of neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(1): 157–161.
20. Bilgin T, Ozan H, Ozuysal S et al. Successful salvage therapy of resistant gestational trophoblastic disease with etoposide, methotrexate, actinomycin-D, etoposide, cisplatin (EMA/EP). *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(2): 159–160.