

## مقایسه روشهای مختلف درمان دارویی در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک کم خطر

### *Comparison of different methods of chemotherapy in the Treatment of low Risk gestational Trophoblastic disease*

#### SUMMARY

Low risk gestational trophoblastic disease (LRGTD) has a good prognosis with single-agent chemotherapy.

The goal is to offer a safe, effective, inexpensive, inexpensive and convenient therapy for patients with LRGTD. Puls Actinomycin-D, Puls Methotrexate, 5-day Actinomycin and Methotrexate leucovorin were compared on 54 cases of LRGTD in Mirza Kocak Khan Hospital, through a longitudinal study.

During 2.5 years study patients received puls Actinomycin-D (n=19), puls MTX (n = 13), 5-day Actinomycin (n = 8), MTX leucovorin (n =15).

66.7% (n = 34) achieved remission with first line chemotherapy; remission rate was 100%, and no recurrence was seen after one year of follow up.

Primary response rate was 68.8% (n = 11) for puls Actinomycin, 61.5% (n = 8) for puls MTX, 57.5% (n = 4) for 5-day Actinomycin and 73.3% (n = 11) for MTX and leucovorin. These differences were not significant. The mean time to responses was different among the four groups, with a range of 66-78 days. But the differences were not statistically significant.

The mean course of chemotherapy were twice in puls MTX ( $8.4 \pm 1.8$ ) compared with other groups ( $4.3 \pm 1.5$ ) which is significant ( $p = 0.0001$ ).

**Key Words:** Methotrexate, Actinomycin, Gestational trophoblastic disease.

#### مقدمه

بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی<sup>۱</sup> به عنوان قابل درمان ترین بدخیمی زنان شناخته شده و از معدود تومورهای انسانی حساس به شیمی درمانی می باشد که حتی در صورت متاستازهای گسترده قابل درمان است.

هدف تشخیص به موقع و درمان مناسب بیماران به گونه ای است که پتانسیل باروری آنها را بتوان حفظ کرد و خطر بدخیمی ثانوی را به حداقل رساند.

#### مقایسه روشهای مختلف درمان دارویی در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک کم خطر

دکتر زهرا افتخار

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران - گروه زنان

دکتر فریبا یاروندی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران - گروه زنان

دکتر نوگس مقدسی

دستیار گروه زنان - بیمارستان میرزا کوچک خان

متداول بود، مزایای تجویز آسانتر و مقبولیت بیشتر نزد بیماران و افزایش هزینه - اثربخش این متد را بهتر از دیگر آلترناتیوها نشان داد و به عنوان درمان انتخابی در بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی بدون متاستاز پیشنهاد دادند (۲).

در مطالعه دیگری به ۲۷ بیمار NMGTD متوتروکسیت  $30 \text{ mg/m}^2$  هفتگی داده شد.  $77/8\%$  (۲۱ بیمار) به رمیسیون رفتند و توکسیستی ناچیز بود. ۶ مورد دیگر به آکتینومایسین D پاسخ دادند (۳).

نتایج بررسی ۳۲۷ بیمار NMGTD شامل کوریوکارسینوم و مول مهاجم در مرکز تروفوبلاستیک Brever در سال ۱۹۶۲ تا ۱۹۹۰ نشان داد که ۷۵٪ بیماران (۲۵۳ نفر) با متوتروکسیت  $4 \text{ mg/kg}$  وریدی به مدت ۵ روز که هر ۱۴ روز یکبار تکرار می شد درمان شدند. از ۲۵۳ نفر ۲۷ مورد (۱۰/۷٪) دچار مقاومت دارویی شدند، ۲۲ نفر (۸/۷٪) به داروی دوم (اکتینومایسین D)، ۳ نفر (۱/۲٪) به شیمی درمانی چند دارویی و ۲ بیمار (۰/۸٪) به هیستروکتومی جهت رسیدن به رمیسیون کامل نیاز پیدا کردند. شایعترین عارضه استئوماتیت بود. توکسیستی نیازمند به استفاده از داروی دوم در ۱۲ بیمار (۴/۷٪) اتفاق افتاد. این بررسی نتیجه گرفت که در سری بزرگ از بیماران NMGTD درمان تک دارویی با متوتروکسیت مؤثر بوده و به خوبی تحمل می شود (۴).

اثربخشی و توکسیستی شیمی درمانی تک دارویی در درمان LRMD، بین ۱۹۶۲ تا ۱۹۹۲ بررسی شد. از ۹۲ مورد LRMD، ۶۱ بیمار با متوتروکسیت، ۶ بیمار با اکتینومایسین، ۲۰ بیمار با متوتروکسیت و اکتینومایسین و ۵ بیمار با اکتینومایسین و متوتروکسیت متناوب درمان شدند. رمیسیون اولیه در ۶۲ بیمار (۶۷/۴٪) مشاهده شد.

شایعترین توکسیستی، استئوماتیت بود که در ۳۶ بیمار (۳۹/۱٪) ایجاد شد و هیچ عارضه تهدیدکننده حیات مشاهده نشد. در ۱۰ بیمار (۱۰/۹٪) به علت توکسیستی دارو، تعویض دارو صورت گرفت. تنها یک بیمار (۱٪) به شیمی درمانی چند دارویی نیاز پیدا کرد (۲).

در دو کارآزمایی تصادفی در مورد متوتروکسیت عضلانی هفتگی، پاسخ ۱۲۵ بیمار ارزیابی شد. ارتباط معنی دار آماری بین پاسخ و سن بیمار و میزان  $^3\text{hcG}$  اولیه مشاهده شد. میانگین مدت پاسخ درمانی ۷ هفته (۱۹-۳ هفته) بود. در کارآزمایی اول از

بیمارانی که براساس دسته بندی W.H.O در دسته کم خطر<sup>۱</sup> قرار می گیرند با شیمی درمانی تک دارویی دارای پیش آگهی عالی هستند (۱) (جدول ۱).

جدول ۱- سیستم درجه بندی سازمان بهداشت جهانی

۴	۳	۲	۱	۰	فاکتورهای پیش آگهی دهنده
			$\leq 39$	$\leq 39$	سن
		حاملگی ترم	سقط	H.M	نتیجه حاملگی قبلی
۱۲	۷-۱۲	۴-۶	۱۰۳-۱۰۴	۴	ماههای گذشته از آخرین حاملگی
۱۰۵	۱۰۴-۱۰۵			۱۰۳	(بیت) میزان HCG لیتر
	B	O × A			(مرد × زن) گروه خون
	AB	A × O			
	۵	۳-۵			بزرگترین سائز تومور
	دستگاه گوارش	کبد			محل متاستاز
	کبد	کلیه			
۸	۴-۸	۱-۴			تعداد متاستازها
	بک نوع				شیمی درمانی قبلی
دارو	دارو				

کم خطر:  $4 \leq$  با خطر متوسط: ۵-۷ پرخطر:  $8 \geq$

انواع رژیمهای تک دارویی متوتروکسیت و اکتینومایسین به صورت پالس یا ممتد مؤثر بوده و به نظر می رسد رژیمهای پالس از میزان پاسخ درمانی مساوی و توکسیستی و هزینه کمتر نسبت به رژیمهای ممتد برخوردار باشند و به علت دریافت دارو به صورت سرپایی و (یک تزریق عضلانی هفتگی و یا تزریق داخل وریدی هر دو هفته یکبار) مقبولیت<sup>۲</sup> آنها نیز بیشتر باشد.

در بررسی رژیمهای درمانی در Nonmetastatic molar GTD (NMGTD) نشان داده شد که از ۳۱ بیمار درمان شده با اکتینومایسین ( $1/2 \text{ mg/m}^2$ ) هر دو هفته یکبار وریدی ۲۹ بیمار (۹۴٪) بعد از متوسط  $4/4$  دوره شیمی درمانی (۱۵-۲ روزه) به سمت بهبودی رفتند و ۲ بیمار به درمان آلترناتیو پاسخ دادند. ۹۳ عارضه توکسیک در ۱۳۳ سیکل درمانی وجود داشت که ۹۲٪ آن خفیف تا متوسط و ۸٪ شدید بود. توکسیستی تهدیدکننده حیات دیده نشد. در این بررسی گرچه کارآیی و توکسیستی درمان تک دارویی قابل قیاس با رژیمهای

1. Low nsk gestational trophoblastic disease

2. Compliance

3. Human chorionic gonadotropin

می‌شدند، بود.

در بدو بستری، از کلیه بیماران معاینه فیزیکی، عکس ریه و سونوگرافی لگن، BHCG، شمارش سلولهای خونی، اندازه گیری کراتینین سرم و آزمونهای کبدی<sup>۱</sup>، به عمل می‌آمد. در صورت غیرطبیعی بودن هریک از موارد فوق سی تی اسکن کبد و مغز نیز انجام می‌گرفت. اطلاعات مربوط به گروه خونی بیمار. و همسروی، نوع حاملگی قبلی، فاصله از حاملگی قبلی و اندازه تو مومور جمع آوری و سپس درجه بیماری تعیین می‌شد. داشتن WHO score  $\leq 4$  شرط ورود به مطالعه بود. از بسین جامعه مورد مطالعه ۵۴ بیمار دارای شرایط ورود به مطالعه بودند.

تکرار دوره‌های شیمی‌درمانی بیماران مشروط به معاینه فیزیکی نرمال  $Hb = 10 \text{ g/dl}$ ،  $WBC = 3000$ ،  $PMN \geq 1500$ ، کراتینین نرمال، آنزیمهای کبدی کمتر از دو برابر نرمال، بیلی‌روبین نرمال (در مورد اکتینومیاسین)، عدم وجود زخمهای دهانی (مانع دریافت خوراکی)، و سیر کاهنده (حداقل ۵۰٪ کاهش با دو دوره شیمی‌درمانی) بود. در صورت BHCG ثابت بعد از دو دوره شیمی‌درمانی یا تیر فزاینده بعد از یکی دو دوره کموتراپی نوع کموتراپی عوض می‌شد. در صورتی که BHCG به مدت سه هفته متوالی  $< 5 \text{ IU/L}$  باقی می‌ماند ریمیسیون (بهبود) قطعی تلقی می‌شد. جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس، کایدو و تست فیشر استفاده شد.

### نتایج

از ۵۴ بیمار مورد مطالعه ۹۴/۵٪ (۵۱ نفر)  $\leq 39$  سال داشتند.

نوع حاملگی قبلی در ۸۸/۹٪ (۴۸ مورد) مول هیداتفرم کامل، ۳ مورد پارشیال مول و ۳ مورد کوریوکارسینوم بود.

سطح BHCG قبل از درمان در ۴۶/۳٪ بیماران کمتر از  $10000 - 1000 \text{ IU/L}$ ، ۳۳/۳٪ (۱۸ مورد) بین  $10000 - 1000 \text{ IU/L}$ ، ۱۸/۵٪ (۱۰ مورد) بین  $10000 - 1000 \text{ IU/L}$  و ۱/۸٪ (۱ نفر) بیش از  $10000 \text{ IU/L}$  بود.

۵۳ بیمار ۸۱٪ با دوز حداقل متوترکسیت به ریمیسیون کامل رسیدند. در مطالعه دوم با افزایش سریع دوز دارو به  $50 \text{ mg/m}^2$ ، ۷۴٪ به بهبودی کامل دست یافتند، که این بهبودی در ۶۰٪ موارد طی متوسط ۸ هفته حاصل شد (۵).

در مطالعه دیگری، کارآیی، توکسیتی و هزینه - اثربخشی متوترکسیت عضلانی هفتگی بر روی ۶۳ بیمار NMGTD بررسی شد. ۸۱٪ موارد بعد از متوسط ۷ هفته (۱۹ - ۳ هفته) به بهبود کامل دست یافتند. ۱۳ بیمار دچار لکوپنی و ۳ بیمار دچار ترومبوسیتوپنی شدند. این بررسی نشان داد متوترکسیت هفتگی برای درمان NMGTD مؤثر، مقرون به صرفه و دارای حداقل توکسیسیته می‌باشد (۶).

در مطالعه مشابه دیگر اثر متوترکسیت عضلانی هفتگی با دوز  $40 \text{ mg/m}^2$  برای درمان ۲۰ مورد NMGTD بررسی شد. براساس پاسخ یا مقاومت دوز دارو تا حداکثر  $60 \text{ mg/m}^2$  افزایش داده شد. در ۱۲ بیمار (۶۰٪) در متوسط ۸ هفته (۱۲ - ۲ هفته) ریمیسیون ایجاد شد. ۷ بیمار با درمان آلترناتیو به بهبودی کامل دست یافتند. توکسیسیته ماژور مشاهده نشد. در این بررسی نتیجه گرفته شد اثربخشی متوترکسیت قابل مقایسه با دیگر درمانهای متداول است ولی مقبولیت آن بیشتر بوده و هزینه و توکسیسیته کمتری دارد (۷).

با ملاحظه شیوع قابل توجه بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی در کشورهای آسیایی از جمله ایران و نیاز به اطلاعات کافی برای سیاست‌گذاری درمانی در این زمینه، این مطالعه بر روی بیماران LRGTD بستری در بخش انکولوژی بیمارستان میرزا کوچک‌خان از نیمه دوم ۱۳۷۵ تا پایان ۱۳۷۷ جهت بررسی و مقایسه چهار رژیم مرسوم شیمی‌درمانی تک‌دارویی انجام شد.

### مواد و روش بررسی

جامعه مورد مطالعه شامل بیماران GTD بستری در بخش انکولوژی بیمارستان میرزا کوچک‌خان از نیمه دوم سال ۷۵ تا پایان سال ۷۷، که براساس طبقه‌بندی WHO کم‌خطر تلقی

بیماران در سه گروه دیگر  $\leq 39$  سال بودند و میانگین سنی آنها نیز حدود ۱۰ سال کمتر بود (جدول ۲).

میزان پاسخ درمانی اولیه، در گروههای پالس اکتینومایسین و پالس متوترکسیت ۶۸/۸٪ و ۶۱/۵٪، در گروه اکتینومایسین ۵۷/۱٪ و در گروه متوترکسیت و لوکورین ۷۳/۳٪ بود. حداقل میانگین مدت شیمی درمانی  $24 \pm 66$  روز در گروه اکتینومایسین و حداکثر آن  $29 \pm 78$  روز در گروه متوترکسیت و لوکورین بود (جدول ۲).

میزان پاسخ درمانی اولیه و میانگین مدت شیمی درمانی در چهار گروه فوق فاقد اختلافات آماری معنی دار بود.

میانگین تعداد دوره‌های شیمی درمانی در گروه پالس متوترکسیت  $(1/8 \pm 8/4)$  و تقریباً دو برابر سه گروه دیگر بود (جدول ۲). این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0/00001$ ).

میزان فراوانی پاسخ درمانی اولیه (پاسخ یا عدم پاسخ) برحسب گروههای سنی، سطح BHCG قبل از درمان، گروههای خونی، فاصله از ختم آخرین حاملگی و سایز تومور بررسی شد که در هیچ مورد اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت. هزینه هر روش درمانی در جدول ۳ آورده شده است.

سایز تومور در ۸۵٪ (۴۶ مورد) کمتر از ۳ cm بود.

توزیع فراوانی بیماران برحسب نوع درمان دریافتی چنین بود: ۱۸ مورد پالس اکتینومایسین  $1/25$  mg/kg هر دو هفته یکبار وریدی، ۱۳ مورد پالس متوترکسیت، ۳۰ mg/kg عضلانی هفتگی، ۸ بیمار اکتینومایسین  $12-10$   $\mu$ g/kg به مدت ۵ روز که هر دو هفته یکبار تکرار می شد و ۱۵ بیمار متوترکسیت  $1$  mg/kg عضلانی روزهای ۱ و ۳ و ۵ و ۷ و لوکورین  $1$  mg/kg، ۰/۱ روزهای ۲ و ۴ و ۶ و ۸ که به فواصل ۷ روز تکرار می شد. به علت عدم مراجعه سه بیمار، نتایج مربوط به میزان پاسخ درمانی، تعداد دوره‌های درمانی و میانگین مدت درمان تارمیسون، بر روی ۵۱ بیماری بررسی شد.

چهار گروه تحت درمان از نظر سطح BHCG اولیه، گروه خونی، فاصله از ختم حاملگی قبلی و سایز تومور با یکدیگر اختلاف آماری معنی دار نداشتند.

از نظر سن بین گروهها اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد ( $P = 0.002$ )، این اختلاف آماری مربوط به گروه درمانی اکتینومایسین ۵ روزه، نسبت به سه گروه درمانی دیگر بود. در گروه درمانی اکتینومایسین ۵ روزه، ۳۸٪ (۳ نفر) بیش از ۳۹ سال داشتند و میانگین سنی آنها  $35 \pm 11/4$  بود. در حالی که ۱۰۰٪

جدول ۲- توزیع فراوانی میانگین سنی، مدت شیمی درمانی، تعداد دوره‌های شیمی درمانی برحسب چهار رژیم درمانی در ۵۴ بیمار مبتلا به LRGTD در بخش انکولوژی بیمارستان میرزا کوچک خان از نیمه دوم ۱۳۷۵ تا پایان ۱۳۷۷

نام متغیر	پالس اکتینومایسین n = 18	اکتینومایسین ۵ روزه n = 8	پالس متوترکسیت n = 13	متوترکسیت و لوکورین n = 15	سطح معنی داری *
سن	$27/3 \pm 4/66$	$35 \pm 11/38$	$23 \pm 5/16$	$23/3 \pm 4/87$	$P = 0/002$
مدت شیمی درمانی	$66 \pm 24$	$70 \pm 41$	$71 \pm 19$	$18 \pm 29$	$P = 0/76$
تعداد دوره‌های شیمی درمانی	$4/5 \pm 1/6$	$4/5 \pm 1/9$	$8/4 \pm 1/8$	$3/9 \pm 1/5$	$P = 0/00001$

اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است.

جدول ۳- هزینه هر دوره از رژیمهای شیمی درمانی در ۵۴ بیمار تحت بررسی در بخش انکولوژی بیمارستان میرزا کوچک خان نیمه دوم ۱۳۷۵ تا پایان ۱۳۷۷

هزینه کل	هزینه IV-IM (ریال)	هزینه دارو (ریال)	پروتکل درمانی
$2880 \times 2$	۵۰۰	۲۳۸۰	پالس متوترکسیت
۲۵۵۰۰	۲۴۰۰	$770 \times 3$ یا $4$	پالس اکتینومایسین
۴۳۵۲۰	$500 \times 8$	$(2380 \times 4) + (3750 \times 8)$	تزریق متتد متوترکسیت
۵۰۵۰۰	$2400 \times 5$	$7700 \times 5$	تزریق متتد اکتینومایسین

**بحث و نتیجه گیری**

در این مطالعه، میزان پاسخ درمانی اولیه، طول مدت شیمی درمانی تا بهبودی و تعداد روزهای شیمی درمانی در چهار گروه درمانی (پالس اکتینومايسين، پالس متوتروکسیت، اکتینومايسين ۵ روزه و متوتروکسیت و لوکورین) در ۵۱ بیمار دچار بیماری تروفوبلاستیک حاملگی کم خطر مقایسه شد.

میزان پاسخ درمانی اولیه در گروه پالس اکتینومايسين ۶۸/۸٪ بود، در حالی که در مطالعه<sup>۱</sup> GOG این میزان ۹۴٪ گزارش شده است (۲). در مورد پالس متوترکسات رقم فوق ۶۲٪ در مطالعه ما و ۶۰ تا ۸۰٪ در مطالعات دیگران بوده است (۳ الی ۸). برای توجیه این اختلاف در میزان پاسخ درمانی، نیاز به مطالعات جامع تری می باشد.

میانگین مدت درمان تا حصول رمیسیون (بهبود) در مطالعه ما انکسکی بیش از مطالعات دیگر بود. در گروه پالس متوترکسیت، میانگین این مدت در بیماران ما، حدود ۱۰ هفته و در سایر مطالعات ۸-۶ هفته گزارش شده است (۸ و ۷ و ۶).

تأخیر مکرر بیماران در مراجعه بعدی و دیر آماده شدن جواب BHCG می تواند سبب طولانی شدن دوره درمان در مطالعه ما شده باشد.

در این مطالعه، میانگین دوره های شیمی درمانی در گروه پالس اکتینومايسين ۴/۵ دوره و در مطالعه GOG ۴/۴ دوره بوده

است که نتایج مشابه می باشد (۱). ما در مطالعه خود ارتباطی بین میزان پاسخ درمانی اولیه با سن بیمار و میزان BHCG اولیه پیدا نکردیم. در دو کارآزمایی انجام شده در مورد روش ترکیب غضلانی هفتگی نیز ارتباط معنی دار آماری بین میزان پاسخ و میزان hcG اولیه و سن بیمار پیدا نشد (۶).

در بین ۵۱ بیمار مورد مطالعه ما، تنها دو مورد (۳/۹٪) با عارضه جانبی روبرو شدیم که هر دو مربوط به درمان با پالس متوترکسیت بود. در یک مورد لکوپنی و در دیگری افزایش آنزیمهای کبدی بیش از ۲/۵ برابر نرمال مشاهده شد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد روشهای شیمی درمانی تک دارویی به صورت پالس قابل قیاس با روشهای متداول ممتد می باشد با توجه به این نکته که در مورد پالس اکتینومايسين از هزینه و تعداد مراجعات کمتری نیز برخوردار است.

**پیشنهادات**

- ۱- انجام کارآزمایی های بالینی تصادفی در سطح وسیعتر multicentric و با همکاری متخصصین زنان و زایمان جهت مقایسه رژیمهای تک دارویی در درمان LRGTD.
- ۲- درمان بیماران در مراکز خاص تروفوبلاست به منظور اجتناب از انجام شیمی درمانی های چند دارویی و نامناسب در مراکز مختلف درمانی.

## خلاصه

مواردی از بیماری تروفوبلاستیک حاملگی که براساس طبقه‌بندی WHO در دسته کم خطر قرار می‌گیرند با شیمی‌درمانی تک‌دارویی دارای پیش‌آگهی عالی هستند.

به‌منظور یافتن مؤثرترین، کم‌عارضه‌ترین و کم‌هزینه‌ترین روش شیمی‌درمانی در میان روشهای مرسوم، در یک مطالعه طولی، اثرات درمانی اکتینومايسين و متوترکسیت به‌صورت پالس و متحد<sup>۱</sup>، بر روی ۵۴ مورد LRGTD در بیمارستان میرزا کوچک‌خان بررسی شد.

۱۸ بیمار پالس اکتینومايسين، ۱۳ بیمار پالس متوترکسیت، ۸ مورد اکتینومايسين ۵ روزه و ۱۵ مورد متوترکسیت و لکورین دریافت کردند.

۶۶/۷٪ (۳۴ نفر) با اولین خط شیمی‌درمانی<sup>۲</sup> بهبودی یافتند. ۱۰۰٪ بیماران تحت مطالعه بهبود یافتند و هیچ‌موردی از عود طی یک سال پیگیری دیده نشد.

میزان پاسخ درمانی در گروه پالس اکتینومايسين ۶۸/۸٪ (۱۱ نفر)، پالس متوترکسیت ۶۱/۵٪ (۸ نفر)، اکتینومايسين ۵ روزه ۵۷/۱٪ (۴ نفر) و متوترکسیت و لکورین ۷۳/۳٪ (۱۱ نفر) بود.

میانگین مدت شیمی‌درمانی تا حصول بهبودی در چهار گروه مود مداخله، ۶۶ الی ۷۸ روز و بدون اختلاف معنی‌دار آماری بود.

میانگین تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی در گروه پالس متوترکسیت  $(1/8 \pm 8/4)$  حدود دو برابر دیگر گروههای درمانی بود  $(1/5 \pm 4/3)$ . این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود  $(P = 0/0001)$ .

کلمات کلیدی: متوترکسات، اکتینومايسين، بیماری تروفوبلاستیک حاملگی.

## REFERENCES

- Disaia, k Cresaman: Gynecologic oncology, Fourth edition. Gestational throphoblastic disease p: 210-213.
- Homesley-H: Single agent therapy for nonmetastatic and Low-risk Gestational trophoblastic dis. J. Reprod Med 1998; 43 (1) 69-74.
- Lurain. J MD, Elfstrand. E MD: Single-agent methotreate chemotherapy for the treat of nonmetastatic gestational trophoblastic tumor. American Journal obst & Gynecology 1995: 172 574-9.
- New lands ES, Rustin GJS, Lutz-J-M, et al: Chemotherapy for gestational trphoblastic tumor (GTT) may increase the incidence of second tumors and may Cause premature menopause (abstr). Proc of the 32nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncologists. Philadelphia, May 18-21, 1996.
- Mgan H, Chan F, Cheng P, et al: Clinical outcome of micrometastases in the Lung in stage IA presistent trophoblastic disease (abstr). Proc of VIIIth World Congress on Gestational trophoblastic disease Seoul, November 1996.
- Howard D. Homesley, MD, John A. Blessing, Ph. D, Mark Petternmaker, MD, et al, Weekly intramuscular Methotrexate for Nonmetastatic gestational throphoblastic Disease. Gynecology & Oncology 1998, 72: 413-17.
- Mitchel. S: Hoffran, James V. Firrica, Noreen C. Gleeson et al. A single institution Experience with weekly intramuscular Methotrexate for NMGTd.1 Gynecology & Oncology 1996 61: 292-3.