

تعیین فراوانی مول مقاوم در مبتلایان به بیماریهای ترفوبلاستیک بارداری

نویسنده:

دکتر زهرا یوسفی *

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد، گروه زنان و مامایی

دکتر فاطمه همایی

متخصص رادیولوژی، انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر زهرا انجالی شرف الدین

پرستار عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه مقاله: ۱۳۸۳/۵/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۱۳۸۳/۶/۸

Evaluation of the Prevalence of Persistent Mole in the Patients With Gestational Trophoblastic Disease.

Abstract:

Objective:

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare disorder which affects the human placenta. GTD includes a wide kind of histological features such as hydatiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site tumor.

Evaluation of BhCG is a sensitive and accessible method in the treatment and follow up of these patients. Most of these cases are treated with suction curettage. The disease may be progressive or persistent in some cases (persistent mole) even though there is no metastasis. These patients may be affected to choriocarcinoma if any treatment is done. Proliferation neoplastic of trophoblasts will be suppressed with suitable chemotherapy in these cases, so they may have normal and natural fertility, and be healthy after the treatment. This study aims to evaluate the persistent mole prevalence in GTD cases in the Gynecologic Tumor Clinic of Ghaem Hospital from 1991 to 2003.

Materials & Methods:

This is a descriptive cross sectional study on 250 GTD cases in Tumor Clinic of Ghaem Hospital from 1991 to 2003. Some information, blood group, gestational age, GTD, type, surgical treatment, chemotherapy regime and rate of cure of the patients were acquired from patients files, and they were analysed and processed with SPSS software after coding by the researcher.

Results:

197 patients among 250 GTD cases had Hydatid form moles while 37.5% of them (75 patients) underwent chemotherapy because of persistent mole. Average age was 25.6 years in persistent mole cases 59.5% of them were 21-30 years old, their blood group was ORh+ in 44.6%, and GTD diagnosis was obtained in 9-12 weeks of gestational age in 43.9%. Management of persistent mole cases included: MTX in 63 cases (86.3%), ACT-D in 2 cases (2.7%), BEP in one case (1.4%) and EMA CO in 5 cases (6.8%). Hysterectomy was done in only 4 cases (6.3%) because of resistance to MTX. In the follow-up of 56 cases the cure rate was 100%.

Conclusion:

We can prevent mole progression to choriocarcinoma with early diagnosis and suitable treatment.

Key words:

GTD (Gestational trophoblastic disease), Hydatiform mole, Choriocarcinoma

آدرس مکاتبه:

* مشهد - بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه زنان، تلفن: ۱۵-۱۲-۸۴۰۶۰۵۱۱، شماره: ۹۶۱۲-۸۴۰۵۱۱-۰
پست الکترونیک: yousefi@mums.ac.ir



مقدمه:

متعددی در مورد GTD گزارش شده است. اما در مورد مول مقاوم، مطالعه کمتر است. لذا این مطالعه در مورد شیوع مول مقاوم، بررسی عوامل اپیدمیولوژیک آن ونحوه برخورد با اینگونه بیماران به صورت گذشته نگر با بررسی پرونده ۲۵۰ بیمار GTD مراجعه کننده به تومورکلینیک زنان بیمارستان قائم (عج) طی مدت ۱۲ سال انجام شده است.

روش کار:

پژوهش انجام شده مطالعه گذشته نگر توصیفی است که با بررسی پرونده ۲۵۰ بیمار GTD مراجعه کننده به تومورکلینیک زنان بیمارستان قائم (عج) طی مدت دوازده سال (۸۲-۱۳۷۰) انجام گرفته است.

این بیماران عمدتاً خانمهای با بیماری تروفوبلاستیک بودند که یادریخش جراحی زنان بیمارستان جهت ختم حاملگی بستری شده بودند و یا بعلت اشکال در سیر بیماری و یا درمان GTD از سایر مراکز به این مرکز ارجاع شده بودند.

ابزار مطالعه پرسشنامه بود. اطلاعات حاصل شامل سن بیمار، سن حاملگی در زمان تشخیص بیماری، نوع بیماری تروفوبلاستیک، اولین اقدام درمانی، سابقه حاملگی، سابقه بیماری مول در خود بیمار و یا در خانواده وی، گروه خون مادر، و سبب پیشگیری از حاملگی، محل متاستاز، درمان طبی یا جراحی بعد از تبدیل شدن به فورم بدخیم بیماری و پاسخ معمول به شیمی درمانی بود که بعد از جمع آوری اطلاعات و استفاده از نرم افزار SPSS نتایج مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج توزیع فراوانی بیماران GTD به صورت زیر بود:

۴۹/۲٪ موارد مول هیداتی فورم، ۲۹/۶٪ مول مقاوم، ۲/۷٪ مول مهاجم، ۶/۱۳٪ موارد کوریوکارسینوم و ۰/۴٪ تومور محل جفت (نمودار ۱).

از نظر سن حاملگی بیشترین سن حاملگی در بیماران مول هیداتی فورم (۳۴/۸٪) ۹-۱۲ هفتگی مول مهاجم (۴۲/۸٪) ۸-۵ هفتگی، کوریوکارسینوم (۴۶/۷٪) و تومور محل جفت ۱۶-۱۳ هفتگی بودند.

بیماران مبتلا به مول مقاوم بیشتر در سن حاملگی ۹-۱۲ هفته تشخیص داده شده بودند. میانگین سنی در بیماران مول هیداتی فورم ۲۶/۹ سال، مول مهاجم ۲۸/۱، کوریوکارسینوم ۲۹/۳ سال بود. حداکثر سن بیماران ۵۴ و حداقل ۱۴ سال بود.

از ۱۸۷ بیمار GTD، ۴/۸٪ سابقه خانوادگی بیماری مولار داشتند. در بیماران با مول مقاوم فقط یک بیمار

بیماری تروفوبلاستیک (GTD) Gestational Trophoblastic Disease به عنوان آسیب شناسی مول هیداتی فورم، مول مهاجم، کوریوکارسینوم و تومور محل جفت اشاره دارد و می تواند متعاقب حاملگی طبیعی، سقط، حاملگی خارج رحمی ایجاد شود (۱).

این بیماری کمتر از یک درصد بدخیمی های دستگاه تناسلی زنانه را شامل می شود (۲). منشأ GTD از تروفوبلاست ها است و عمدتاً موزومهای پدری و گاه موزوم در ایجاد آنها دخالت دارند (۳). افزایش سطح هورمون گوناد و تروپین جفتی، BhCG در همه انواع GTD دیده می شود و می توان از آن به عنوان یک تومور مارکر حساس جهت تشخیص، درمان و پیگیری بیماران استفاده کرد. این هورمون معمولاً پس از خاتمه حاملگی تروفوبلاستیک سیر نزولی داشته و در عرض ۸-۱۲ هفته بعد به حد طبیعی بر می گردد (۴).

در برخی از موارد سلولهای تروفوبلاست علیرغم عدم متاستاز به نقاط دیگر، فعالیت مجدد پیدا کرده و یا در طی ۶-۴ ماه پس از تخلیه، به حسد طبیعی بر نمی گردند که در این صورت به عنوان مول مقاوم شناخته می شوند (۵).

اگر GTD در این مرحله از بیماری تشخیص داده شود درمان مناسب شود، باعث خواهد شد که از روند بیماری پیشگیری نموده و بیمار بهبودی خود را به دست آورد. از طرفی بررسی عوامل خطر در بیماران GTD، می تواند تا حدودی پیش گویی کننده تبدیل مول هیداتی فورم به مول مقاوم باشد (۶). لذا در موارد وجود عوامل خطر باید پیگیری دقیقتر باشد. مطالعات متعددی در مورد GTD در نشریات پزشکی وجود دارد. در یک مطالعه شیوع مول مقاوم در آمریکا ۲۰٪ و در انگلیس ۸٪ گزارش شده است (۷).

مطالعه ای در تایلند در سال ۱۹۸۶ انجام شده است که پیشنهاد شده در موارد وجود عوامل خطر، جهت کاهش شیوع مول مقاوم شیمی درمانی پیش گیری کننده (پروفیلاکتیک) انجام شود. اما در اکثر مراکز آمریکا معتقدند چون دقیقاً نمی توان پیشگویی کرد که مول مقاوم در چه کسانی ایجاد خواهد شد و از طرفی همه بیماران تحت بررسی اندازه گیری دوره ای BhCG هستند شناسایی موارد مول مقاوم بر اساس میزان تغییرات BhCG است. لذا درمان بر اساس این عوامل خطر نباید صورت گیرد (۸).

در بررسی نشریات پزشکی داخل کشور مطالعات

سابقه خانوادگی GTD داشت. شش بیماریا کوریوکارسینوم و یک بیمار با تومور محل جفت هم سابقه خانوادگی بیماری مولار داشتند. بیشترین نوع گروه خونی بیماران GTD، گروه خونی O و RH مثبت بود (۲۹/۲٪). در بیماران با مول مقاوم هم بیشترین گروه خونی O یا RH مثبت (۴۴/۶٪) بود. روش پیشگیری از حاملگی در طی مدت پیگیری در اکثریت بیماران استفاده از قرصهای ضدحاملگی بود.

اولین اقدام درمانی در بیماران GTD در ۹۵/۶٪ موارد کورتاژ بود. هیستروتومی در ۲ نفر که به علت شکم حاد مراجعه کرده بودند و هیستروتومی در ۲/۶٪ موارد انجام شده بود.

بررسی متاستاز در بیماران GTD نشان داد که کلاً ۲۴ نفر دچار متاستاز شده بودند. شایعترین محل متاستاز در ریه بود (۸۷/۳٪). متاستاز واژن در ۴۱/۷٪، متاستاز مغز در ۸/۳٪ بود. کلیه ها در ۸/۳٪ موارد، کبد در ۴/۱٪ موارد مبتلا بودند (نمودار شماره ۲).

۱۲۸ بیمار GTD نیاز به شیمی درمانی پیدا کردند که از این میان، سه نفر مبتلا به مول هیداتی فورم بودند که شیمی درمانی پروفیلاکتیک دریافت کرده بودند. ۱۸ نفر از بیماران مول مهاجم، ۶۳ بیمار با مول مقاوم و همه بیماران با کوریوکارسینوم و یک بیمار با تومور محل جفت تحت شیمی درمانی قرار گرفتند. برای همه این بیماران طبق جدول Scoring system، آقای Goldstein تقسیم بندی انجام شد و بر اساس نمره (اسکور) به دست آمده به سه گروه کم خطر، باخطر متوسط و پرخطر تقسیم بندی شدند. در گروه کم خطر، رژیم تک دارویی عمدتاً MTX بود و در موارد کمی Act-D استفاده شده بود. تجویز Mtx به صورت روز در میان طی مدت هشت روز انجام می شد.

در افراد با خطر متوسط و یا در رژیم BEP، MAC، EMA-CO، EMA-EP بر حسب نمره اسکور و شرایط بیمار استفاده شده بود.

در بیماران کم خطر یا با خطر متوسط در صورت عدم پاسخ به رژیم های سبک از رژیم EMA-CO و یا در صورت مقاومت از رژیم EMA-EP استفاده می شد. سه نفر از بیماران با کوریوکارسینوم نیاز به شیمی درمانی ترکیبی EMA-EP پیدا کردند.

پنج بیمار با مول مهاجم که سن بیشتر از ۴۰ سال داشتند به علت مقاومت به شیمی درمانی تحت هیسترتومی قرار گرفتند.

هیسترتومی در سه بیمار با کوریوکارسینوم و در یک بیمار با تومور محل جفت و در چهار بیمار با

مول مقاوم هم انجام شده بود.

راديوتراپی مغز در دو بیمار با کوریوکارسینوم انجام شد. بیشترین رژیم شیمی درمانی در بیماران با مول مقاوم MTX بود (نمودار شماره ۳).

در پایان نتایج نشان داد که از ۲۰۱ بیمار که پیگیری مرتب داشتند ۲۰۰ بیمار (۹۹/۵٪) بهبودی کامل پیدا کردند و یک بیمار (۰/۵٪) فوت نموده بود.

همه بیماران GTD بجز موارد کوریوکارسینوم بهبودی صد درصد داشتند. بیماران با کوریوکارسینوم در ۹۶/۶٪ توانستند بهبودی کامل خود را به دست آورند.

بحث:

بیماری تروفوبلاستیک در واقع ناشی از فقدان مکانیسم های تنظیم کننده کنترل رفتار بافتی تروفوبلاست ها هست (۹).

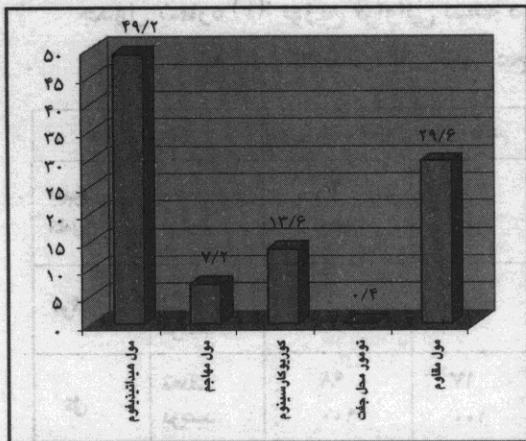
این بیماران اغلب با کورتاژ تخلیه ای درمان می شوند و با اندازه گیری هورمون گونادوتروپین جفتی پیگیری می شوند (۱۰).

در برخی از موارد علیرغم متاستاز به نقاط دیگر میزان این هورمون سیر طبیعی ندارد. مواردی که BhCG پس از ۶-۴ هفته از تخلیه به حد طبیعی برگشت پیدا نکند و یا علیرغم گذشت ۴ هفته مقادیر بیشتر از بیست هزار واحد را نشان دهد و یا در طی دو هفته متوالی افزایش سطح پیدا کند و یا در عرض سه هفته در حد یک نواخت (plateau) باقی بماند، مول مقاوم گفته می شود (۷). در صورت تشخیص به موقع بیماران مول مقاوم و درمان مناسب، بهبودی حاصل می شود و این بیماران می توانند پس از خاتمه درمان و پیگیری مناسب، زندگی عادی و باروری طبیعی داشته باشند.

شیوع مول مقاوم در مطالعات مختلف، متفاوت است. در این مطالعه شیوع مول مقاوم در بیماران مبتلا به GTD ۲۹/۶٪ بود. ۲۷/۵٪ از بیماران با حاملگی مول هیداتی فورم به مول مقاوم تبدیل شدند.

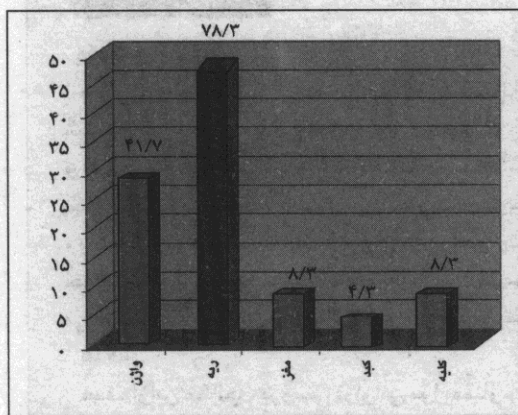
قابل توجه است که همه بیماران مبتلا به مول هیداتی فورم در ابتدا به این مرکز ارجاع نمی شدند. بنابراین در هر مول مقاوم ارجاع شده پس از شروع درمان با لا می رود که درصد فوق در نتیجه کاذب است این نکته باید یادآوری شود.

در مطالعه مشابهی در مرکز دانشگاهی Hactpe ترکیه انجام شد ۲۸٪ از بیماران با حاملگی مولار به مول مقاوم تبدیل شدند (۱۱). در برزیل این میزان ۱۷/۷٪ و در تایلند ۲۸/۸٪ گزارش شده است (۸ و ۱۲).



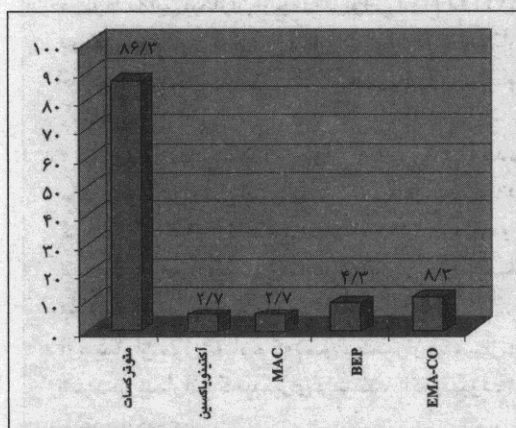
نوع GTD

نمودار (۱): توزیع فراوانی انواع GTD در بیماران مبتلا به بیماریهای تر فوبلاستی حاملگی مراجعه کننده به تومور کلینیک بیمارستان قائم (عج) طی مدت ۱۲ سال از سال ۸۲-۱۳۷۰



محل متاستاز

نمودار (۲): توزیع فراوانی محل های متاستاز در بیماران GTD مراجعه کننده به تومور کلینیک بیمارستان قائم (عج) طی مدت ۱۲ سال از سال ۸۲-۱۳۷۰



نوع شیمی درمانی

نمودار (۳): توزیع فراوانی انواع رژیم های شیمی درمانی در بیماران مبتلا به مول مقاوم مراجعه کننده به تومور کلینیک بیمارستان قائم (عج) طی مدت ۱۲ سال در سالهای ۸۲-۱۳۷۰

میانگین سنی بیماران GTD مورد مطالعه ما، ۲۶/۹٪ سال بود که قابل مقایسه با سن متوسط بیماران GTD در تونس ۷/۲۱ سال و در آفریقای جنوبی ۷/۳۱ سال بود (۱۴ و ۱۳).

بیشترین فراوانی سنی بیماران مول مقاوم در گروه سنی ۲۰-۲۱ سال بوده که برخلاف مطالعه ای است که در ژاپن صورت گرفته و بیشتر بیماران بین سنین Teenage و بالای چهل سال است می باشد (۱۵). از کل بیماران مورد مطالعه ۴/۶٪ مبتلا به متاستاز GTD بودند که بیشترین محل متاستاز در ریه بود (۷۸/۳٪) که مشابه مطالعات دیگران بود (۱۶). ولی متاستاز کلیه در بیماران ما شیوع بیشتری داشت (۱۷). درمان بیماران GTD جراحی و شیمی درمانی است که بر اساس مرحله بندی بیماری صورت می گیرد (۱۸).

در این مطالعه بیماران با مول مقاوم در ۹۶/۳٪ با شیمی درمانی درمان شدند و در ۵/۴٪ به علت مقاومت به شیمی درمانی با جراحی درمان شدند. پیگیری بیماران با اندازه گیری دوره ای BhCG است. در بررسی ما، نتایج نشان داد که ۹۹/۵٪ از بیماران GTD که پیگیری دوره ای داشتند بهبود یافتند و تنها یک نفر فوت کرده بود و قابل مقایسه با پژوهش های دیگران است که بهبودی بیماران GTD را ۹۵-۱۰۰٪ گزارش کرده اند (۱۹).

همچنین بهبودی درصد در صد بیماران با مول مقاوم که پیگیری داشتند، دیده شد.

نتیجه گیری:

بیماران با مول مقاوم با شیمی درمانی بهبودی صد درصد داشتند، با توجه به این نکته می توان با تشخیص به موقع و درمان لازم از عواقب تبدیل شدن آن به کوریوکار سینوم جلوگیری کرد.

۱- MAC: متوترکسات

۲- Act-D: D-اکتینوما سین

۳- اکتینوما سین + سیکلوفسفامید + متوترکسات

۴- BEP اتوپوساید و سیس پلاتین + بلئوما سین

۵- EMA-CO - اتوپوساید + متوترکسات + اکتینوما سین + سیکلوفسفامید و اینکریستین

۶- EMA-EP - اتوپوساید + متوترکسات

+ اکتینوما سین + اتوپوساید و سیس پلاتین

جدول شماره (۱): توزیع فراوانی نتیجه درمان برحسب نوع GTD در بیماران مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان قائم (عج) طی مدت ۱۲ سال در سالهای ۸۲ - ۷۰

نتیجه درمان	مول هیداتیدiform	مول مهاجم	کوریوکارسینوم	تومور محل جفت	مول مقاوم	کل	بهبودی	
							تعداد	درصد
بهبودی کامل	۹۸	۱۷	۲۸	۱	۵۶	۱۰۰	۹۹/۵	
	۱۰۰	۱۰۰	۹۶/۶	۱۰۰	۱۰۰			
مرگ	-	-	۱	-	-	۱	-	۰/۵
	-	-	۳/۳	-	-			
کل	۹۸	۱۷	۲۹	۱	۵۶	۲۰۱	۱۰۰	
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰			

خلاصه:

مقدمه:

بیماری تروفوبلاستیک بارداری (GTD) طیف نادری از اختلالات است که جفت انسان را درگیری کند و از نظر بافت شناسی شامل مول هیداتیدiform، مول مهاجم، کوریوکارسینوم و تومور محل جفت است. استفاده از روش حساس و قابل دسترس اندازه گیری β hCG در تشخیص، درمان و پیگیری بیماران موثر می باشد. اغلب این بیماران با ساکشن کورتاژ جهت درمان قرار می گیرند. در برخی از موارد علیرغم متاستاز به نقاط دیگر میزان β hCG ثابت و یا پائین آمده است (مول مقاوم) که در صورت عدم پیگیری و درمان مناسب تبدیل به کوریوکارسینوم خواهد شد. فعالیت مجدد سلولهای تروفوبلاست در مول مقاوم با شیمی درمانی مناسب سرکوب شده و این بیماران می توانند زندگی عادی و همچنین باروری ثانویه پس از درمان بیماری داشته باشند.

هدف:

هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی مول مقاوم در طی سالهای ۸۲-۱۳۷۰ در بیماران GTD مراجعه کننده به تومورکلینیک زنان بیمارستان قائم (عج) می باشد.

روش کار:

روش مطالعه انجام شده در این پژوهش مقطعی، توصیفی است که بر روی پرونده ۲۵۰ بیمار مبتلا به GTD که طی سالهای ۸۲-۱۳۷۰ به تومورکلینیک زنان بیمارستان قائم (عج) مراجعه کردند، انجام شده است. اطلاعات مربوط به این بیماران از جمله فراوانی انواع GTD، سن حاملگی در زمان تشخیص، سن بیمار، گروه خون، نوع درمان جراحی، فراوانی متاستاز و انواع متاستازها، انواع رژیم های شیمی درمانی و نتیجه درمان بود. سپس اطلاعات توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج:

نتایج نشان داد که ۱۹۷ بیمار از ۲۵۰ مورد GTD، مبتلا به مول هیداتیدiform بودند و ۷۴ بیمار دارای مول مقاوم بودند. میانگین سنی این بیماران ۲۵/۶ سال بود. ۵۹/۵٪ بیماران بین ۲۰-۳۰ سال سن داشتند. ۴۴/۶٪ این بیماران گروه خونی O و RH مثبت داشتند و ۴۲/۹٪ آنها در سن حاملگی ۱۲-۹ هفته تشخیص داده شده بودند. روش های شیمی درمانی بکار رفته در بیماران مول مقاوم به صورت زیر بود: ۸۷/۳٪ موارد با متوترکسات، ۲/۷٪ پلاکینومایسین D، ۲/۷٪ موارد با MAC و ۱/۴٪ موارد با BEP و ۶/۸٪ با EMA-CO درمان شدند. تنها ۷/۳٪ از بیماران مول مقاوم که سن بیشتر از ۴۰ سال داشتند به علت عدم پاسخ به شیمی درمانی، هیستریکتومی شدند. در بیمارانی که پیگیری داشتند ۵۶ نفر بهبودی کامل (۱۰۰٪) داشتند.

نتیجه گیری:

با تشخیص و درمان به موقع بیماران مول مقاوم از تبدیل شدن آنها به کوریوکارسینوم پیشگیری خواهد شد.

کلمات کلیدی:

بیماری تروفوبلاستی بارداری (GTD)، مول هیداتیدiform، مول مهاجم، دریاوسینوم



Reference:

- 1-Davita V , Hellman s , Rosenberg S . Cancer principles and practice of oncology , 6th ed . Philadelphia : Lippincott williams and wilkins , 2001 , 1594-97 .
- 2-Hoskins WJ , Perez CA , Young RC . Principles and practice of Gynecology Oncology , 3rd ed , Piladelphia : Lippincott Williams and Wilkins , 2000 , 1117-39 .
- 3- Soper Jt , Lewis JL , Hammond CB . Gestational Trophoblastic disease . in : Hoskins WJ Perez CA Young RC . Principles and practice of Gynecologic oncology . 2nd ed , Piladelphia : Lippincott Raven publishers , 1996 , 1039-65 .
- 4-Berkowitz R , Oztrok M , and Goldstein D. et al: Human chorionic gonadotropin and free subunits serum level in patient with partial and complete hydatidform moles . Obstet .Gynecol , 2002 14 (1) , 33-38 .
- 5-Cunnigham FG, Gant NF, Wensturm KD, Levine, et al . Gestational trophoblastic disease. Willam's obstetrics 21st ed . New York : McGraw-Hill , 2001 , 835-47 .
- 6-Gerulath AH, Ehlen TG, Bessette P, et al .Gestational trophoblastic disease.J.Obst Gynecol .Can , 2002 24(5) , 434-46 .
- 7-Kendall A, Gilmore R, Newlands E, Chemotherapy for trophoblastic disease. Current standurds. Curr opin Obstet Gynecol , 2002 14(1) , 33-38 .
- 8-Tangtrakut S.Srisupndit S, Linasmita V.Bullangpoti S , B hamara pravati Y . The risk factors in the development of persistent trophoblastic disease following by hydatidform mole . Med Assoc Thai , 1990 Feb 73 Suppl 1 , 33-6 .
- 9-John T,Soper MD.Gestational trophoblastic disease . Clinical Obstet.Gynecol , 2003 46(3) , 511-541 .
- 10-Abelloff M , Armitage J , Lichter A , Niderbuber J .Clinical oncology . 2 nd ed , New York : Churchill Livingestone , 2000 2040 -50 .
- 11-A Yhan A, Tuncer ZS . Halizade H, Kucukaler T. Predictors of persistent disease in women with complete hydatidform mole .J .reprod Med , 1996 41(8) , 591-4 .
- 12-Uberti EM ,Diestel MdoC,Guimaraes FE, Goloub Kovat , et al .Gestational trophoblastic disease one more risk in adolescent pregnancy .Acta Obstet . Gynecol Scand , 2002 Apr ; 81(4) , 356-63 .
- 13- Chechia A, Kuubaa A .Makhlouf T. et al. Molar pregnancy. Retrospective study of 60 cases in Tunisia Tunis Med , 2001 79(8-9) , 441-6 .
- 14-Moodley M, Tunkyi K , Moodley J .Gestational Trophoblastic syndrom .an audif of 112 patients.A Sout African experience .Gynecol Cancer , 2003 13(2) , 234-9 .
- 15- SmithHaKim SJ . Epidemiology . in : Hancock B W . New Lands ES , Berk witz RS.Cde LA . et al. Gestational trophoblastic disease . 2nd ed . London : Champan and Hall Medical , 2003 , 39-77 .
- 16- Steven G, Gabbe MD, Joh NT .Soper .Trophoblastic disease updata. Clinical Obstetric and Gyncology , 2003 46(3) , 513-611 .
- 17-Janson Wright MD, David G, Mutch MD .Treatment of high risk gestational trophoblastic tumors. Clinical obstetrics Gynecology , 2003 46(3) , 593-605 .
- 18-Kaya Dk . Gestational trophoblastic disease following complete hydatid form mole in Mulage Hospital kampala Uganda .Afr.Health Sci . 2002 Agu ; 2(2) , 47-5 .
- 19-Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H .et al . Prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patient with complete hydatidform mole . Obstet Gynecol 1986 67, 690-705.