

بررسی بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما حاملگی در بخشهای انکولوژی بیمارستان قائم (عج) و امید مشهد (۱۳۸۰-۱۳۷۰)

نویسندگان:

محمدمسین صالحی*

استاد رادیوتراپی-انکولوژی بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فاطمه همایی

استادیار رادیوتراپی-انکولوژی بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مریم صالحی

پزشک عمومی

تاریخ ارائه: ۸۵/۴/۳ تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۱۸

Evaluation of Gestational Choriocarcinoma In Oncology Departments of Qhaem and Omid Hospitals – Mashad (1991-2001)

Abstract

Introduction: Gestational choriocarcinoma is a rare and life threatening disease, but if patients are treated early in an experienced center, they have chance of cure. This study was done for the goal of ten-year evaluation of gestational choriocarcinoma patients.

Methods and Material: This descriptive retrospective study was done in Oncology Departments in Omid and Ghaem Hospitals of Mashhad between years 1991-2001. The data were collected in a designed questionnaire according to the patient's files and presented by frequency charts, diagrams and statistical indices.

Results: Out of 141 cases of GTD, 41 (23.2%) patients had gestational choriocarcinoma. Among the latter group, 50% were under 30 years old. The most common presenting symptom was vaginal bleeding (84.4%). The response to first line chemotherapy in 68.4% of patients was good, in 10.5% was poor and 21.1% had no response.

Conclusion: Since a great number of these patients were young and curable, it is recommended to start treatment in an experienced center once diagnosis is established.

Keywords: Gestational choriocarcinoma, Gestational trophoblastic disease, Chemotherapy

آدرس:

مشهد، بیمارستان قائم (عج)، بخش رادیوتراپی - انکولوژی

تلفن ۰۵۱۱-۸۰۱۲۲۸۱

پست الکترونیک: salehimh@mums.ac.ir

مقدمه

در این مطالعه سعی شد تا یکی از بیماریهای مهم یعنی کوریوکارسینوما^۱ حاملگی مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرد. بیماری که تشخیص و درمان به موقع آن در طول عمر و پیش آگهی بیمار تاثیر می گذارد. کوریوکارسینوما^۱ یکی از بدخیمی های نسبتاً نادر دستگاه تناسلی زنان است که حتی در موارد کاملاً پیشرفته و متاستاتیک قابل علاج قطعی است. به نظر می رسد در کشور ما بیماریهای تروفوبلاستیک بویژه کوریوکارسینوما نسبت به آمار کشورهای پیشرفته بیشتر باشد^(۱). لذا این مطالعه با هدف بررسی میزان شیوع، فاکتور های همه گیرشناسی، عوامل تأیید کننده پیش آگهی و نتایج درمانهای انجام شده در مبتلایان به این بدخیمی انجام شده است. تا شاید راهکاری برای تشخیص صحیح و بموقع و درمان مناسب این بیماری خطرناک و در عین حال کاملاً قابل علاج باشد.

روش کار

مطالعه حاضر به صورت توصیفی - مقطعی در بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما که طی ۱۰ سال (۱۳۷۰-۱۳۸۰) به درمانگاههای سرطان بیمارستان قائم (عج) و امید مشهد مراجعه کرده اند، انجام شده است. از کل ۳۲۷ مورد بیماری تروفوبلاستیک حاملگی^۲ GTD جدید مراجعه کننده ۱۴۱ مورد آسیب شناسی قابل اعتماد داشتند که ۴۱ مورد کوریوکارسینوما بودند. اطلاعات مربوط به مشخصات فردی خصوصیات بالینی و آسیب شناسی و نتایج درمان و وضعیت باروری و پیگیری بیماران از پرونده های انکولوژی آنان استخراج شد و در پرسشنامه ثبت گردید. پس از ثبت، برای توصیف داده ها از آمار توصیفی، جداول

فراوانی، نمودارهای مربوطه با کمک نرم افزار SPSS (11.5) استفاده شده است.

نتایج

در ۱۴۱ بیمار مبتلا به GTD که آسیب شناسی قابل اعتماد داشتند با میانگین سنی ۲۷/۷۴ سال و طیف سنی ۵۷-۱۴ سال، ۴۱ مورد کوریوکارسینوما^۱ حاملگی بود (۲۳/۲٪).

بیشترین دهه^۳ سنی مبتلایان دهه ۲ و ۳ بود بطوریکه ۵۰٪ بیماران به کوریوکارسینوما زیر ۳۰ سال سن داشتند و ۷۵٪ مبتلایان زیر ۳۵ سال بودند.

از نظر محل سکونت ۶۱/۹٪ بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما شهری و ۳۸/۱٪ روستایی بودند. در ۲۴ بیمار مبتلا به کوریوکارسینوما با ۲۳/۸ درصد کودکان زنده، ۲/۳۳ جنین زنده، ۰/۶۷ سقط، ۲/۴۶ درصد چند زا و ۳/۲۹ حاملگی متعدد داشته اند.

از نظر علائم و نشانههایی که بیمار به سبب آن به پزشک در ابتدا مراجعه کرده است شایعترین علامت خونریزی^۴ (AUB) (۸۴/۴٪) بویژه در سه ماهه اول بارداری بود. ۶/۳٪ خلط خونی، ۶/۳٪ تهوع و استفراغ و ۲/۱۱٪ موارد کیست لوتینی^۵ علائم بیماران در بدو مراجعه بودند.

طبق مطالعه انجام شده در این مرکز ۴۲/۱٪ از بیماران سابقه حاملگی مولار قبل از ابتلا به کوریوکارسینوما داشتند و ۵۷/۹٪ دیگر بدون سابقه قبلی از مول مبتلا به کوریوکارسینوما شدند.

۴۰/۵٪ از موارد ابتلا به کوریوکارسینوما در این مطالعه بدنبال حاملگی مولار رخ داده است. ۲۹/۷٪ از موارد در پی سقط، ۱۸/۹٪ پس از زایمان طبیعی، ۲/۷٪ بدنبال حاملگی خارج رحمی ایجاد شده است و در ۸/۱٪ موارد بدون سابقه قبلی این بیماری رخ داده است.

1- Chorio Carcinoma

2-Gestational trophoblastic disease

3-Abnormal Uterin Bleeding

درمانی بین ۲-۸ دوره متغیر بود با رژیم های مختلف که در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی رژیمهای شیمی درمانی در بیماران مورد مطالعه ۸۰-۱۳۷۰

داروی شیمی درمانی	تعداد بیماران	درصد
Mtx	۸	۲۰/۰
MAC	۷	۱۷/۵
EMA-CO	۱۷	۴۲/۵
PEB	۲	۵/۰
PVB	۲	۵/۰
Others	۴	۱۰/۰
Total	۴۰	۱۰۰/۰

پاسخ به شیمی درمانی با آزمایش تعیین میزان هفتگی β hCG بررسی شد در ۶۸/۴٪ پاسخ خوب و مناسب بود در ۱۰/۵٪ موارد پاسخ کند بود که مجبور به افزایش مقدار داروهای شیمی درمانی و یا استفاده از دیگر داروهای شیمی درمانی گردیدند و در ۲۱/۱٪ از موارد عدم پاسخ به شیمی درمانی وجود داشت. در این مطالعه ۱۵ بیمار تحت عمل جراحی برداشتن رحم قرار گرفتند که ۱۳ نفر در ابتدای بیماری و در دو بیمار دیگر پس از عدم پاسخ به درمان اولیه انجام شده است. ۷/۳٪ از بیماران این مطالعه پس از درمان با متوسط پیگیری ۲۲ ماه و طیف ۱ تا ۱۲۰ ماه دچار عود بیماری شدند که این موارد عود بطور متوسط ۱۰/۵ ماه پس از ختم شیمی درمانی در ریه و مغز بیماران رخ داده است.

بحث

کوریوکارسینوما یکی از اشکال بیماریهای سرطانی جفت تحت عنوان GTD است. این بیماری تمایل شدید به عود و گسترش در تمام بدن دارد از طرف دیگر کاملاً به شیمی درمانی پاسخ می‌دهد و از دسته سرطانهایی است

خانمهای مبتلا به کوریوکارسینوما در ۵۰٪ موارد گروه خونی O، ۴۱/۷٪ گروه A و ۸/۳٪ گروه B داشتند. متأسفانه وضعیت گروه خونی شوهران این بیماران نامشخص بود.

در مورد تیتراژ β hCG در این بیماران می‌توان گفت قبل از کورتاژ این تیتراژ از ۵۶ تا یک میلیون واحد متغیر بود ولی میانگین آن ۱۳۰/۳۱۸ واحد محاسبه شد. پس از کورتاژ تشخیصی و مشخص شدن کوریوکارسینوما از نظر آسیب شناسی برای تمام بیماران جهت بررسی متاستاز احتمالی به ریه‌ها عکس قفسه سینه انجام شد. سی تی اسکن قفسه سینه سونوگرافی شکم و لگن و یا سی تی اسکن شکم و لگن با ماده حاجب و ریدی و خوراکی در موارد لزوم انجام شد. از ۳۸ بیماری که قبل از شروع درمان سونوگرافی شکم و لگن انجام شده بود، ۶۸/۴٪ موارد بدون ضایعه و ۳۱/۶٪ متاستاتیک گزارش شدند.

سی تی اسکن شکم و لگن فقط در ۹ بیمار انجام شد که در ۲۲/۲٪ آنها همراه با ضایعه بود. سی تی اسکن توراکس نیز تنها در ۶ مورد از بیماران انجام شده بود که در ۸۳/۳٪ آنها متاستاز گزارش شد بیماران طبق سیستم امتیاز بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) طبقه بندی شدند که طیف امتیاز آنها از ۶-۱۴ متغیر بود با میانگین ۱۰/۲۵.

در مورد مرحله بندی این بیماران ۲۸/۱٪ بیماران در مرحله یک بیماری ۳۱٪ در مرحله ۳ بیماری و ۳۱٪ دیگر در مرحله ۴ بیماری قرار داشتند.

در بررسی‌های انجام شده ۶۱/۹٪ بیماران در بدو مراجعه متاستاز داشتند و ۳۸/۱٪ آنها بدون متاستاز بودند که شایعترین محل آن ریه (۵۶٪) بود و پس از آن مغز (۳۶٪)، کبد و دستگاه گوارش (۴٪) و طحال و کلیه (۴٪) محلهای دیگر متاستاز بودند.

تمام بیماران پس از تشخیص بیماری اولیه تحت شیمی درمانی قرار گرفتند تعداد دوره‌های شیمی

که حتی در مراحل بالا نیز قابل علاج می‌باشد (۲). GTD از دسته بیماریهایی است که بیشتر در مناطق جغرافیایی با وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین بروز می‌کند. در این مطالعه با توجه به شرایط خاص منطقه جغرافیایی ما سعی شد تا خصوصیات بالینی و آسیب شناسی این بیماری مورد بررسی قرار بگیرد.

میزان بروز GTD در مناطق مختلف دنیا از ۶۶ در ۱۰۰ هزار در ایتالیا تا ۱۲۱ در ۱۰۰ هزار در آمریکا، ۳۸۹ در ۱۰۰ هزار در آلاسکا و ۴۶۰ در ۱۰۰ هزار در هاوایی متغیر است (۷). در ایران میزان بروز دقیق این بیماری مشخص نیست اما در گزارشی (۷) میزان شیوع آن در خاورمیانه ۵۸۰-۳۲۰ در ۱۰۰ هزار حاملگی ذکر شده است. اطلاعات در مورد آسیا کاملاً متغیر است از ۸۱ در ۱۰۰ هزار حاملگی در چین تا ۱۷۵۴ در ۱۰۰ هزار مورد در اندونزی نیز ذکر شده است (۷).

الگوی جغرافیایی کوریوکارسینوما نیز مشابه بقیه موارد GTD است و حدوداً ۲-۷ در ۱۰۰ هزار حاملگی است (۴).

اکثر مطالعات در مورد کوریوکارسینوما در آسیا انجام گردیده است و گزارش کوریوکارسینوما در مراکز آسیایی مثل چین، هند، اندونزی و تایلند از ۲۰۲-۶۳ مورد در ۱۰۰ هزار حاملگی متغیر است اما در ژاپن، سنگاپور و فیلیپین این میزان کمتر از ۲۳ در ۱۰۰ هزار حاملگی گزارش شده است متأسفانه در ایران بدلیل اینکه بخشی از حاملگی‌ها بویژه موارد سقط و حاملگی‌های ترم در بیمارستان اتفاق نمی‌افتد لذا میزان شیوع و بروز کوریوکارسینوما قابل محاسبه نمی‌باشد. در مطالعه حاضر نیز این میزان قابل محاسبه نبود ولی از مجموع ۳۲۷ مورد GTD که به مراکز بیماران سرطانی بیمارستانهای قائم و امید مشهد طی سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۰ مراجعه کرده بودند ۴۱ مورد کوریوکارسینوما وجود داشت (۱۲/۱۶٪).

به نظر می‌رسد که فراوانی کوریوکارسینوما در سایر مراکز کمتر است مثلاً در مطالعه‌ای در سنگال این میزان ۵/۵٪ محاسبه شده است (۶). شاید دلیل فراوانی

بیشتر کوریوکارسینوما در مطالعه حاضر به این علت است که این مطالعه در ۲ مرکز اصلی سرطان انجام گرفته است و درصد قابل ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به GTD غیر از کوریوکارسینوما در مراکز بهداشتی دیگر درمان شده‌اند و معرفی به این مراکز نشده‌اند.

در بررسی فوق میانگین سن بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما ۲۰/۹ سال بدست آمد. در مقابل ۲۷/۷۴ سال در کل بیماران GTD. این آنالیز نسبت به آمار گزارش شده در سایر مطالعات و منابع متفاوت است زیرا که ۵۰٪ مبتلایان به کوریوکارسینوما در این مطالعه زیر ۳۰ سال سن داشتند. از طرفی به خوبی شناخته شده است که افزایش سن مادر در هنگام حاملگی یک عامل خطر عمده برای ایجاد بیماریهای تروفوبلاستیک است بطوریکه زنان مسن‌تر از ۴۰ سال ۵-۱۰ برابر بیشتر در معرض ابتلاء به بیماریهای تروفوبلاستیکی پس از حاملگی هستند و این امر احتمالاً ناشی از این است که تخمک این زنان بیشتر از زنان جوان مشکلات ژنتیکی دارد (۲).

در یک تجزیه و تحلیل حاصل از ۱۸ مطالعه در آمریکا، اروپا، آسیا و چین نشان داده شده است که خطر نسبی بین سن و بروز کوریوکارسینوما وجود دارد بطوریکه خطر ابتلا به کوریوکارسینوما بطور پیشرونده در سن بیشتر از ۲۵ سال افزایش می‌یابد و این میزان در زنان مسن‌تر از ۳۹ سال بیشتر می‌شود (۲).

در یک مطالعه مورد شاهدهی بر روی ۱۳۲ بیمار GTD مشخص شده است که خطر GTD در زنانی که شوهران مسن‌تر از ۴۰ سال دارند نیز افزایش می‌یابد (۹)، اما حداقل ۴ مطالعه مورد شاهدهی نشان داده است که سن پدر بعنوان یک عامل مستقل در علت شناسی GTD تاثیر ندارد (۱۰-۱۳) در این مطالعه سن پدر مورد بررسی قرار نگرفت.

سابقه بیماری مولار قبلی دومین عامل خطر شناخته شده برای GTD است بطوریکه خطر ایجاد و بیماری مولار در مواردیکه سابقه دارند ۱٪ است (۸،۷).

در مطالعه حاضر اکثر بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما گروه خونی O داشتند (۵۰٪ موارد).

یکی دیگر از عوامل خطر برای ایجاد GTD وضعیت اقتصادی اجتماعی بد است نویسندگان در طرح پرسشنامه سعی کردند تا درآمد بیماران مورد سوال قرار گیرد ولی متأسفانه قابل استفاده نبود لذا محل زندگی بیماران که آیا شهری یا روستایی است به عنوان یک معیار برای وضعیت اقتصادی اجتماعی در نظر گرفته شد که ۶۱/۹٪ بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما ساکن شهر بودند و تنها ۳۸/۱٪ آنان در روستا زندگی می‌کردند.

در بدو مراجعه ۶۱/۹٪ بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما، متاستاتیک بودند در مطالعات دیگر نیز عمدتاً تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به کوریوکارسینوما در مرحله بندی اولیه متاستاتیک هستند که خود نشانه قابلیت بالای تهاجم و گسترش بیماری کوریوکارسینوما است بطوریکه در مطالعه دانشگاه داکار^۱ میزان متاستاز ۵۱٪ گزارش شده است (۶).

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر شایعترین محل متاستاز مشابه سایر بررسیها ریه بود (۵۶٪)، و با شیمی درمانی و سایر درمانهای سرطان در ۶۸/۴٪ بیماران پاسخ کامل و مناسب بدست آمد که قابل انتظار است (۱ و ۲). در نهایت بنظر می‌رسد شیوع بیماریهای تروفوبلاستیک در منطقه جغرافیایی ما نسبتاً بالا باشد. میزان کوریوکارسینوما نیز بالاتر از سایر گزارشات است (۱۲/۶٪) عوامل مستعد کننده برای کوریوکارسینوما مثل سن بالای مادر، میزان باروری بالا در بیماران این مطالعه مطابق با سایر آمار نبود اما سابقه بیماری مولار قبلی و گروه خونی A از عوامل خطری هستند که در بیماران مورد این مطالعه نیز وجود داشتند.

و به نظر می‌رسد که خطر بیماری مولار در مواردیکه بیش از یک مورد مول در سابقه طبی آنها وجود دارد ۲۵٪ افزایش می‌یابد (۱۰۷).

در ۲ مطالعه مشخص شده است که خطر ایجاد بیماری مولار بدنال مول کامل بیشتر از مول ناقص است (۱۰٪ در مقابل ۲٪) و اما در مطالعه‌ای دیگر در بین این ۲ گروه هیچ اختلافی مشاهده نشده است (۷). بخش عمده‌ای از موارد کوریوکارسینوما عمدتاً پس از حاملگی مولار بروز می‌کند. بطوریکه در هنگام وجود بیماری مولار قبلی شانس ایجاد کوریوکارسینوما ۲۰۰۰-۱۰۰۰ برابر می‌شود (۸). در مطالعه حاضر نیز در ۴۰/۵٪ موارد کوریوکارسینوما سابقه بیماری مولار قبلی وجود داشته است که به نظر می‌رسد حائز اهمیت است.

در اکثر منابع عامل خطر دیگر برای ایجاد GTD میزان باروری بیماران است اما نتایج مطالعات مختلف متفاوت است بطوریکه حداقل در ۳ مطالعه مورد شهادی در GTD خطر نسبی ۱-۶/۰ برای ایجاد بیماری در زنان چندزا نسبت به زنان بدون حاملگی ذکر شده است در ۲ مطالعه دیگر هیچ همراهی بین این دو مشخص نشده است (۱۰-۱۵).

در مورد کوریوکارسینوما در یک مطالعه مورد شهادی، خطر ایجاد بیماری در افراد چندزا بیشتر بوده است اگرچه این همراهی فقط در بیشتر از ۵ تولد مشخص است (۶، ۱۶).

در این مطالعه در ۲۴ بیمار اطلاعات مربوط به باروری قابل اعتماد بود که میانگین تعداد حاملگی‌ها ۳/۲۹ و تعداد زایمانها ۲/۴۶ بود با طیف ۰-۱۳ و ۰-۱۱ و به علت اینکه مطالعه حاضر از نوع مورد شهادی نبود احتمال خطر ایجاد کوریوکارسینوما با میزان باروری قابل بررسی نیست.

GTD عمدتاً در خانمهای با گروه خونی A یا AB بیشتر از موارد با گروه خونی O, B تظاهر می‌کند بویژه در موارد مول کامل (۱۴، ۷، ۲، ۱).

1- Dakar

خلاصه

مقدمه: کوریوکارسینومای حاملگی بیماری نادر و کشنده ای است ولی اگر بیماران در مراحل اولیه در یک مرکز باتجربه درمان گردند، شانس درمان قطعی دارند. این مطالعه با هدف ارزیابی ده ساله بیماران مبتلا به کوریوکارسینوم حاملگی انجام شده است.

روش کار: این مطالعه به روش توصیفی گذشته نگر در سالهای ۱۳۷۰-۱۳۸۰ در بخشهای انکولوژی بیمارستان قائم (عج) و امید مشهد انجام شده است. اطلاعات طبق پرسشنامه تنظیمی از پرونده بیماران جمع آوری شده است و برای توصیف داده‌ها از جداول فراوانی، نمودار و شاخص‌های آماری استفاده شد.

نتایج: از میان ۱۴۱ بیمار مبتلا به GTN در این مطالعه ۴۱ مورد کوریوکارسینومای حاملگی بوده است (۲۳/۲٪). ۵۰٪ موارد گروه اخیر سن زیر ۳۰ سال داشتند، شایعترین علامت مراجعه بیماران خونریزی واژینال (۸۴/۴٪) بود. پاسخ بیماران به شیمی درمانی خط اول در ۶۸/۴٪ خوب، در ۱۰/۵٪ ضعیف بوده و در ۲۱/۱٪ هیچگونه پاسخی نداشته است.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه تعداد زیادی از این بیماران جوان بوده و قابل درمان هستند، لذا توصیه می شود مادام که تشخیص این بیماری محرز گردید، درمان در یک مراکز با تجربه انجام گردد.

کلمات کلیدی: کوریوکارسینومای حاملگی، بیماری تروفوبلاستیک، شیمی درمانی

References:

- Muggia FM, Burke TW, Small S. Gestational Trophoblastic Diseases. In: Devita VT, Ellman SH, Rosenberg SA. Cancer Principles and practice of oncology. 7th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins ; 2005. 1360-1364.
- Disaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. USA: Mosby; 2002. 185-210.
- Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecology Oncology. USA: William's and Wilkins; 1989. 441-469.
- Altieri A. Epidemiology and aetiology of gestational tropho blastic diseases. Lancet Oncol 2003; 4 (1): 670-678.
- Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF. Willims Obstetrics. 20th ed. USA: Prentice – Hall; 1997.669-693.
- Cisse CT, Lo N, Gaye F, Moreau JC, Mendz V. Epidemiology, prognosis and prevention of choriocarcinoma in University Haspital of Dakar. Dakar med 2004; 49 (2): 143-9.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Diseases. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's Gynecology. 12th ed. Canada: Williams and Wilkins; 1996. p. 1261-1283.
- Buckley JD. Choriocarcinoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer epidemiology and prevention. 2nd ed. Philadelphia: Oxford University Press; 1996. 835-856.
- Vecchia C, Parazzini F, Decarli A. Age of parents and risk of gestational trophoblastic disease. J Natl Cancer Inst 1984; 73: 639-642.
- Matsuura J, Chiu D, Jacobs PA, Szulman AE. Complete hydatidiform mole in Hawaii. Genet Epidemiol 1984; 1: 271-284.
- Syen B, Mahon M. Epidemiologic features of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1968; 101:126-132.
- Messerli ML, Lilienfeld AM, Parmley T. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. Am J obstet Gyneol 1985; 153: 294-300.
- Brinton LA, Wangs W. A case – control study from the people's Republic of China. Am J obstet Gynecol 1989; 161: 121-7.
- Vecchia Cl, Franceschi S, Parazzini F. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. Am J Epidemiol 1985; 121: 457- 467.
- Parazzini F, Vecchia CL, Spampalona A. Reproductive patterns and risk of gestationl trophoblastic disease. Am J obstet Gynecol 1985; 52: 866-870.
- Ha MC, Cordier S, Bard D. Agent orange and the risk of gestotional trophoblastic disease. Arch Environ Health 1996; 51: 368-374.