

# مقایسه متوتروکسات - اسید فولینیک و آکتینوماپسین D ضربانی در درمان نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری مرحله

## I و کم خطر: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر مهری جعفری<sup>۱</sup>، دکتر راضیه وجدانی<sup>۲\*</sup>، دکتر منیژه سیاح ملی<sup>۱</sup>،

دکتر پروین مصطفی قره‌باغی<sup>۱</sup>، دکتر الهه اولاد صاحب مدارک<sup>۳</sup>،

دکتر سیمین آتش خوئی<sup>۴</sup>، دکتر مرتضی قوجازاده<sup>۵</sup>، دکتر علی اصغرزاده<sup>۶</sup>

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. دانشیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. دانشیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۶. پزشک عمومی، دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۶

### خلاصه

**مقدمه:** متوتروکسات و اکتینوماپسین D همچنان برای درمان نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی کم خطر استفاده می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو روش درمانی متوتروکسات- فولینیک اسید و اکتینوماپسین D در بیماران مبتلا به نئوپلاسم تروفوبلاستیک حاملگی کم خطر مرحله I از نظر پاسخ درمانی و عوارض انجام شد. **روش کار:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی سوکور تصادفی شده است که در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به GTN کم خطر مرحله I ارجاع داده شده به درمانگاه انکولوژی زنان دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. ۳۲ نفر به طور تصادفی تحت درمان با ۱/۲۵ میلی گرم/متر مربع اکتینوماپسین D به طور وریدی هر دو هفته و ۳۲ نفر، ۱ میلی گرم/کیلوگرم متوتروکسات به طور عضلانی در روزهای ۱، ۷، ۵، ۳، ۱ و ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم فولینیک-اسید به طور عضلانی در روزهای ۲، ۴، ۶ و ۸ قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های فیشر، یومن ویتنی، تی مستقل و کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** پاسخ به درمان در ۱۹ بیمار (۶۱/۳٪) از گروه MTX-FA و ۲۸ بیمار (۸۴/۸۵٪) از گروه ACT-D مشاهده شد (p=۰/۰۳۲). خطر نسبی شکست درمان با MTX-FA نسبت به ACT-D، ۷۲ برابر بیشتر بود (p=۰/۰۳۲). فاصله شروع درمان تا حصول پاسخ به درمان با ACT-D کوتاه‌تر از MTX-FA بود (p<۰/۰۰۱). سمیت دارو که نیازمند تغییر دارو باشد، فقط در یک بیمار از گروه MTX-FA مشاهده شد. هزینه درمان با ACT-D نسبت به MTX-FA بیشتر بود (p<۰/۰۰۱).

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر راضیه وجدانی؛ گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۱۰۳۸۲۳۳  
پست الکترونیک: Razivejdani2000@gmail.com

نتیجه‌گیری: مصرف اکتینومایسین D به عنوان درمان خط اول، یک داروی مؤثر برای GTN کم‌خطر مرحله I می‌باشد.

کلمات کلیدی: اکتینومایسین D، متوتروکسات، نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی

## مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک بارداری (GTD)<sup>۱</sup> طیف وسیعی از بیماری‌های جفت شامل مول هیداتیفورم کامل، نسی، مول مهاجم، کوریوکارسینوم بارداری و تومور تروفوبلاستیک محل جفت را تشکیل می‌دهد، ولی نئوپلاسم تروفوبلاستیک حاملگی (GTN)<sup>۲</sup> شامل مول مهاجم، کوریوکارسینوم و تومور محل جفتی بوده و به دو دسته متاستاتیک و غیرمتاستاتیک تقسیم می‌شوند. اساساً تمام انواع GTN غیرمتاستاتیک با شیمی درمانی درمان می‌شوند. امروزه GTN به عنوان قابل درمان‌ترین سرطان زنان شناخته شده است. انواع رژیم‌های درمانی تک دارویی با اثرات و عوارض مختلف دارویی برای بیماران غیرمتاستاتیک استفاده شده است. از سال‌ها قبل، ۴ نوع دارو شامل متوتروکسات (MTX)<sup>۳</sup> با یا بدون اسیدفولینیک، آکتینومایسین D (ACT-D)<sup>۴</sup>، اتوپوساید و ۵ فلورواوراسیل مورد استفاده قرار گرفته است. با انفوزیون آهسته داخل وریدی ۵ فلورواوراسیل، میزان پاسخ به درمان اولیه ۹۳-۹۸/۴ درصد گزارش شده است. تهوع، استفراغ، اسهال، سمیت کبد و زخم دهان، از علائم حاد سمی درمان است (۱). بر عکس با تجویز ۵ روزه خوراکی اتوپوساید به میزان ۱۰۰ میلی گرم بر متر مربع، میزان پاسخ اولیه به درمان ۹۸/۳٪ گزارش شده است. آلپوسی، مهار مغز استخوان و سمیت دستگاه گوارش، از علائم سمی داروی اتوپوساید بوده‌اند. یکی از عوارض نادر این درمان، لوسمی حاد میلوژنی است (۲). این داروها به دلیل قیمت بالا و سمیت آن در آمریکا برای GTN غیر متاستاتیک استفاده نمی‌شوند (۳).

متوتروکسات و آکتینومایسین D، شایع‌ترین داروهای مصرفی در GTN بوده و به عنوان داروی انتخابی برای GTN غیرمتاستاتیک پیشنهاد شده‌اند (۴-۸).

هرتز و همکاران اولین درمان موفقیت‌آمیز GTN با متوتروکسات را در سال ۱۹۵۶ منتشر کردند. متوتروکسات یک داروی بسیار فعال در ایجاد پاسخ بالینی در تعداد زیادی از بیماران بود. با این حال همان طوری که در مطالعات اولیه نیز تأکید شده است، بهترین روش تجویز متوتروکسات مشخص نشده است (۹). در مطالعات اولیه مصرف متوتروکسات به صورت داخل وریدی یا خوراکی به مدت چند روز، منجر به التهاب مخاطات و مهار فعالیت مغز استخوان شده بود، اما استفاده متناوب متوتروکسات، اثر درمانی بهتر و سمیت کمتری داشت (۱۰). در درمان بیماران بدون متاستاز با متوتروکسایت به مقدار ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم به مدت ۵ روز به صورت عضلانی، مقاومت به درمان ۱۰/۷ درصد گزارش شده است (۱۱). در مطالعه محیط و همکاران (۲۰۰۹) مقاومت به درمان با تزریق عضلانی هفتگی متوتروکسات، ۳۰ میلی گرم/متر مربع در ۳۳ بیمار مبتلا به GTN متاستاتیک و بدون متاستاز کم خطر، ۳۶/۴ درصد گزارش شد (۱۲). روش‌های مختلف درمان با متوتروکسات برحسب مقدار، نحوه تجویز (خوراکی یا تزریقی)، فواصل تجویز و اضافه کردن اسیدفولینیک وجود دارد. برای اولین بار بگشا و وایلد (۱۹۶۴) به منظور کم کردن میزان سمیت متوتروکسات، از روش درمان ۸ روزه تزریق عضلانی متوتروکسات با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم به طور یک روز در میان و تزریق عضلانی فولینیک اسید با دوز ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم به طور یک روز در میان با متوتروکسات استفاده کردند (۱۳). شایع‌ترین روش استفاده در اروپا، درمان توأم متوتروکسات با فولینیک اسید می‌باشد و در مطالعات بزرگ، میزان پاسخ کامل به درمان ۶۹/۵-۸۰ درصد و سمیت جدی از ۴ تا ۱۳/۶ درصد گزارش شده است (۱۷-۱۴).

آکتینومایسین D در سال ۱۹۷۲ جهت درمان اولیه GTN استفاده شد (۱۸). در مطالعات مختلف میزان پاسخ کامل به درمان با این دارو بین ۷۷/۸-۹۴ درصد متغیر بوده است (۱۹-۲۱). اگرچه در مطالعات اولیه، عوارض جانبی جدی گزارش نشده است ولی ادعا شده است که این دارو با سمیت گاستروانیتیسیتینال و آلپوسی

<sup>1</sup> Gestational Trophoblastic Disease

<sup>2</sup> Gestational Trophoblastic Neoplasia

<sup>3</sup> Methotrexate

<sup>4</sup> Actinomycin D

گرفته شد؛ به گونه ای که ۳۲ نفر به صورت تصادفی در هر گروه قرار گرفتند. اختصاص تصادفی بیماران در یکی از دو گروه با استفاده از نرم افزار<sup>۱</sup> Rand List انجام گرفت.

بیمارانی به عنوان GTN غیرمتاستاتیک وارد مطالعه شدند که به دنبال حاملگی‌های مولار قبلی (مول کامل یا ناکامل)، سطح بتاگوناودوتروپین کوریونیک سرم انسانی  $\beta$ -HCG پلاتو یا بالارونده بود و یا در مدت ۴ ماه بعد از تخلیه، سطح آن نرمال نشده بود. پلاتو به صورت تغییر ۱۰ درصد یا کمتر در تیترا  $\beta$ -HCG حداقل در طی ۳ هفته متوالی (۴ آزمایش در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ بعد از تخلیه) و بالارونده به صورت بالا رفتن به میزان بیش از ۱۰ درصد در تیترا  $\beta$ -HCG حداقل در عرض ۲ هفته (۳ آزمایش در روزهای ۱، ۷، ۱۴ بعد از تخلیه) تعریف شد.

بیماران حائز شرایط، GTN کم خطر و درمان نشده‌ای بودند که مرحله بیماری I و نمره پیش‌بینی کننده خطر بیماری آنها بر اساس فدراسیون بین‌المللی زنان و مامایی، ۰-۶ بود (۲۴). فرم رضایت آگاهانه‌ای تهیه شد و از تمام بیماران جهت انجام آزمایشات و شروع درمان رضایت آگاهانه گرفته شد. ضمناً به افراد تحت مطالعه اطمینان داده شد که اطلاعات آنها به صورت محرمانه در فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات نگهداری شده و نتایج به صورت کل جمعیت ارائه خواهد شد. این مطالعه بعد از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: نتیجه هیستولوژی تومور تروفوبلاستی ناحیه جفتی (PSTT<sup>۲</sup>) یا کوریوکارسینوم، عدم تمایل به مصرف ضد بارداری مؤثر در طول مطالعه، وجود هر نوع متاستاز، بیماران پرخطر با نمره پیش‌بینی کننده خطر ۷ یا بالاتر، تمایل به ادامه شیردهی در طی درمان، سایر بدخیمی‌های مهاجم که طول مدت عاری از بیماری کمتر از ۵ سال باشد، منع استفاده از این داروها به دلیل درمان سرطان قبلی و

همراه است (۱۴). گروه انکولوژی زنان (GOG) برای درمان GTN غیرمتاستاتیک از اکتینومایسین D به مقدار ۱/۲۵ میلی گرم/متر مربع به صورت تزریق منفرد وریدی بولوس هر دو هفته استفاده کرده است. در این مطالعه میانگین تعداد دوره‌های درمان ۴/۴ و میزان پاسخ به درمان ۹۴ درصد گزارش شده است (۲۲). مزیت روش تزریق داخل وریدی منفرد نسبت به روش‌های دیگر درمان در سهولت استفاده، راحتی بیشتر مریض و کم بودن هزینه آن می‌باشد. به علاوه خطر ورود دارو به خارج رگ با تزریق منفرد بولوس در مقایسه با تزریق وریدی به مدت ۵ روز کمتر است (۲۲). یارندی و همکاران (۲۰۰۸) برای درمان GTN کم خطر از اکتینومایسین D به طور وریدی با دوز ۱/۲۵ میلی گرم/متر مربع هر ۲ هفته استفاده کردند و میزان پاسخ به درمان را ۹۰ درصد گزارش کردند (۲۳). اگرچه در مطالعات مختلف روش‌های مختلف درمان استفاده شده است ولی تا به حال در مورد بهترین روش درمان اتفاق نظر وجود ندارد. با توجه به اینکه روش رایج درمان GTN غیر متاستاتیک در مرکز ارجاعی انکولوژی الزهراء، رژیم ۸ روزه متوتروکسات- فولینیک اسید می‌باشد، در این کارآزمایی بالینی تصادفی، میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به GTN مرحله I کم خطر و عوارض درمان را با دو روش درمان ACT-D ضربانی و MTX-FA مقایسه شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی تمام بیماران مبتلا به GTN بعد از حاملگی‌های مولار بدون متاستاز ارجاع شده به درمانگاه انکولوژی مرکز آموزشی درمانی الزهراء دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه مقدماتی قبل از شروع تحقیق و با در نظر گرفتن اختلاف ۲۰ درصد بین گروه‌ها در پاسخ به درمان (رسیدن سطح  $\beta$ -HCG سرم به کمتر از ۵ واحد بین المللی) و سطح معنی‌داری ۰/۰۵، توان ۸۰ درصد و با در نظر گرفتن آزمون فرضیه دو دامنه، ۵۶ نفر برآورد شد که جهت افزایش اعتبار مطالعه، ۶۴ نفر در نظر

<sup>1</sup> Rand List Version 1.2, Dating CmbH, Tubingen, Deutschland; seed number: 1901365632

<sup>2</sup> Placental Site Trophoblastic Tumor

یا ۴ تعریف شدند (۲۵). در بیماران گروه ACT-D ضمن انفوزیون سرم، داروی ضد تهوع تجویز می‌شد و آزمایشات عملکرد کلیه و کبد، هماتولوژیک و  $\beta$ -HCG هر هفته انجام می‌گرفت، به منظور درمان نگهدارنده بعد از رسیدن سطح  $\beta$ -HCG به زیر ۵ واحد بین الملل/لیتر، یک دوره اضافی شیمی درمانی انجام می‌گرفت.

در گروه MTX-FA نیز ضمن انفوزیون سرم، داروی ضد تهوع تجویز می‌شد. SGPT, SGOT, CBC و بیلی روبین در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ اندازه‌گیری می‌شد. برای شروع هر شیمی درمانی، مقادیر آزمایشگاهی زیر الزامی بود: مقدار کراتینین سرم ۱/۵ میلی گرم/دسی لیتر یا کمتر، تعداد گلبول های سفید خون (WBC) ۳۰۰۰ میکرولیتر یا بیشتر، تعداد پلاکت‌ها ۱۰۰/۰۰۰ میکرولیتر یا بیشتر، هموگلوبین ۱۰ گرم / دسی لیتر یا بیشتر، SGOT، SGPT و بیلی روبین کمتر از ۱/۲۵ برابر حد بالای نرمال مقادیر آزمایشگاه بیمارستان. اثرات سمی داروها بر روی خون، کبد، کلیه، پوست، معده و روده (تهوع، استفراغ، اسهال و زخم‌های دهان) بر اساس استانداردهای تعریف شده توسط سازمان جهانی بهداشت درجه‌بندی شد (۲۵). در صورت عدم پاسخ به درمان یا بروز اثرات سمی درجه ۳ و ۴ دارو، در صورتی که بیمار با ACT-D درمان می‌شد دارو به MTX-FA و در صورتی که بیمار با MTX-FA درمان می‌شد دارو به ACT-D (به عنوان خط دوم درمان) تغییر می‌یافت. در صورت عدم پاسخ به درمان خط دوم، شیمی درمانی چند دارویی شامل اتوپساید، متوتروکسات، اکتینومایسین D، سیکلوفسفامید، انکونین<sup>۱</sup> شروع می‌شد. بعد از درمان، تمام بیماران با اندازه‌گیری  $\beta$ -HCG سرم ابتدا هر هفته تا ۳ هفته متوالی و سپس هر ماه تا یک سال فالوآپ می‌شدند. پاسخ به درمان وقتی اطلاق می‌شد که به داروهای خط اول شامل ACT-D یا MTX-FA پاسخ ایجاد می‌شد.

پاسخ کامل نهایی وقتی گفته می‌شد که نهایتاً به دنبال داروهای خط اول، خط دوم و چند دارویی، ۳ هفته متوالی  $\beta$ -HCG زیر ۵ واحد بین المللی/لیتر بود. هزینه داروهای مصرف شده در دو گروه تعیین شدند.

در این مطالعه پاسخ به درمان به عنوان پیامد اولیه و عوارض دارو به عنوان پیامد ثانویه در نظر گرفته شدند. انتخاب تصادفی بیماران توسط پرستار بخش و ارزیابی

سابقه شیمی درمانی یا هیستریکتومی برای GTN قبلی بود.

قبل از شروع شیمی درمانی، تمام بیماران تحت ارزیابی بالینی شامل گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی کامل قرار گرفتند. سطح  $\beta$ -HCG سرم، شمارش سلول های خون (CBC)، آزمایشات عملکرد کلیه (اوره، کراتینین، الکترولیت‌ها)، آزمایشات عملکرد کبد (SGOT, SGPT)، بیلی روبین توتال و فسفاتاز آلکالن، سی تی اسکن لگن و شکم و عکس سینه انجام گرفت. در صورت عدم وجود متاستاز ریه در عکس سینه، سی تی اسکن ریه درخواست شد. در صورت وجود متاستاز ریه، سی تی اسکن یا MRI مغز انجام شد. در هیچ یک از بیماران، کورتاژ رحمی قبل از شروع درمان انجام نگرفت. حین و بعد شیمی از درمانی،  $\beta$ -HCG سرم در بیمارستان با روش رادیوایمنوآسی اندازه‌گیری شد. در این مطالعه برای درمان بیماران از داروی متوتروکسات (ساخت شرکت Ebewe pharma/ اتریش)، داروی فولینیک اسید (ساخت شرکت روناک دارو/ایران) و اکتینومایسین D (ساخت شرکت نانی/ هندوستان/ کمپانی پارس-رضا دارو) استفاده شد.

برای بیماران گروه ACT-D، ۱/۲۵ میلی گرم/متر مربع (در تمام مقاله واحد به فارسی ذکر گردد) دارو به طریق بولوس داخل وریدی (روش ضربانی یا pulse) هر ۲ هفته تزریق شد. برای بیماران گروه MTX-FA، ۱ میلی گرم/کیلو گرم  $\beta$ -HCG به صورت عضلانی در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ و فولینیک اسید ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی در روزهای ۲، ۴، ۶، ۸ تزریق شد و مجدداً دارو تکرار نشد.

در بیماران گروه ACT-D، درمان تا ایجاد پاسخ به درمان یا بروز عوارض درمان هر ۲ هفته ادامه یافت. بیماران گروه MTX-FA در حین درمان از نظر عوارض درمان ارزیابی شدند و سپس هر هفته با اندازه‌گیری  $\beta$ -HCG سرم تا ایجاد پاسخ یا عدم پاسخ به درمان پیگیری شدند.

پاسخ به درمان زمانی بود که سطح  $\beta$ -HCG سرم به کمتر از ۵ واحد بین المللی/لیتر می‌رسید. عدم پاسخ به درمان یا شکست درمان زمانی اطلاق می‌شد که یکی از شرایط زیر ایجاد می‌شد: ۱- سطح  $\beta$ -HCG سرم در عرض ۳ هفته متوالی کمتر از ۱۰ درصد افت می‌کرد. ۲- سطح  $\beta$ -HCG سرم در عرض ۲ هفته متوالی بیشتر از ۱۰ درصد افزایش می‌یافت و ۳- ظهور متاستاز.

عوارض درمان بر اساس استانداردهای تعریف شده توسط سازمان جهانی بهداشت به صورت بروز علائم سمی درجه ۳

<sup>1</sup> Etoposide, Mtx, Dactinomycin, Cyclophosphamide, and Vincristin [EMA-CO]

پيامدها توسط مجرى انجام گرفت. در اين مطالعه فقط بيماران از نوع درمان مطلع نبودند. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از روش‌های آماری توصیفی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار و فراوانی- درصد) و نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون تی برای گروه‌های مستقل و از آزمون یو-من ویتنی در داده غیر نرمال و جهت مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون کای یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از ۶۴ بیمار مبتلا به نئوپلاسم تروفوبلاستیک بارداری کم خطر مرحله I، ۳۲ بیمار به طور تصادفی تحت درمان با MTX-FA و ۳۲ بیمار تحت درمان با ACT-D قرار گرفتند. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، تعداد بارداری، اندازه‌های مختلف توده رحمی، فاصله بین تخلیه حاملگی مول و شروع درمان، سطح  $\beta$ -HCG قبل از درمان، نوع حاملگی مول و نمره پیش‌بینی کننده خطر بیماری مشابه بودند (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات بیماران در دو گروه درمان (\*):

مشخصات بیماران	گروه	MTX-FA (n=32)	ACT-D (n=32)	سطح معنی داری
سن (سال)		۲۶/۶۲ $\pm$ ۷/۶۷	۲۶/۷۶ $\pm$ ۸/۸۲	۰/۷۷
گراویدیتی		۱/۵۶ $\pm$ ۰/۸	۱/۵۲ $\pm$ ۰/۶۱	۰/۳۶
اندازه بزرگترین توده رحمی (سانتی متر)	$3 <$	۱۳(۴۶/۴)	۱۰(۳۱/۲)	۰/۲۹
	$3 < 5$	۷(۲۵)	۹(۲۸/۱)	
	$\geq 5$	۷(۲۸/۶)	۱۳(۴۰/۶۱)	
فاصله تخلیه مول تا شروع درمان (ماه)		۳/۷۳ $\pm$ ۱/۲۳	۳/۴ $\pm$ ۱/۱۰	۰/۲۶
سطح $\beta$ HCG قبل از درمان (IU/L)		۱۰۷۷۲/۱۸ $\pm$ ۱۵۲۳۹/۵۴	۱۵۲۸۶/۵۴ $\pm$ ۲۶۲۵۵/۹	۰/۴۴
نوع حاملگی مول قبلی	مول کامل	۲۶(۸۱/۲)	۲۸(۸۴/۸)	۰/۷۵
	مول ناکامل	۶(۱۸/۸)	۵(۱۵/۲)	
نمره خطر بیماری		۲/۵۹ $\pm$ ۱/۳۸	۲/۵۸ $\pm$ ۱/۳	۰/۹

\*تمام مقادیر برحسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار یا (درصد) تعداد گزارش شده‌اند.

FA نسبت به ACT-D ۷۲ برابر بیشتر بود ( $p=0/032$ ;  $99-52\%$ ، درجه اطمینان ۹۵ درصد). میانگین  $\beta$ -HCG قبل از درمان در بیماران گروه MTX-FA که به درمان پاسخ نداده اند  $5697/19 \pm$   $15403/08$  (واحد بین المللی / لیتر) و در گروه پاسخ به درمان  $2566/66 \pm 7993/64$  (واحد بین المللی / لیتر) بود ولیکن این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/08$ ). ولی میانگین  $\beta$ -HCG قبل از درمان در بیماران گروه ACT-D با عدم پاسخ به درمان  $19889/77 \pm 48415/00$  (واحد بین المللی / لیتر) نسبت به گروهی که به درمان پاسخ داده بودند  $3195/45 \pm 9488/60$  (واحد بین المللی / لیتر) به طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p=0/01$ ).

میانگین پاریتی در گروه MTX-FA  $0/53 \pm 0/18$  و در گروه ACT-D  $0/55 \pm 0/23$  بود ( $p=0/75$ ). میانگین تعداد سقط در گروه MTX-FA  $0/34 \pm 0/07$  و در گروه ACT-D  $0/48 \pm 0/01$  بود ( $p=0/41$ ). از ۳۲ بیمار گروه MTX-FA، در یک بیمار به علت سمیت کبدی درجه ۳، درمان قطع و ACT-D شروع شد. از مجموع ۶۴ بیمار، ۴۷ بیمار (۷۳/۴۷٪) به خط اول درمان پاسخ دادند (۱۹ بیمار (۶۱/۳٪) در گروه MTX-FA و ۲۸ بیمار (۸۴/۸۵٪) در گروه ACT-D) و ۱۷ بیمار (۲۷/۵۶٪) عدم پاسخ به درمان خط اول داشتند (۱۲ بیمار (۳۸/۷٪) در گروه MTX-FA و ۵ بیمار (۱۵/۱۵٪) در گروه ACT-D). بر اساس مدل آماری، خطر شکست درمان خط اول با MTX-

III، داروی خط اول MTX-FA قطع و داروی خط دوم ACT-D شروع شد، پاسخ به درمان مشاهده شد. پاسخ کامل نهایی در هر دو گروه ۱۰۰ درصد بود. در هیچ یک از بیماران نیاز به هیستریکتومی نشد و هیچ عود در بیمارانی که به مدت یک سال تحت کنترل بودند مشاهده نشد. کارایی درمان در ۴۷ بیماری که به درمان خط اول پاسخ داده بودند در جدول ۲ نشان داده شده است.

از ۱۲ بیمار مقاوم به درمان در گروه MTX-FA، ۱۰ بیمار به داروی خط دوم ACT-D جواب دادند و ۲ بیمار به دلیل عدم پاسخ، تحت درمان چند دارویی (EMA-CO) قرار گرفتند. از ۵ بیمار مقاوم به درمان خط اول در گروه ACT-D، ۴ بیمار به داروی خط دوم MTX-FA جواب دادند و ۱ بیمار به دلیل عدم پاسخ، تحت درمان چند دارویی (EMA-CO) قرار گرفت. در یک بیمار که به دلیل سمیت کبدی درجه

جدول ۲- مقایسه فاصله شروع درمان تا پاسخ اولیه و هزینه دارو در دو گروه درمان MTX-FA و ACT-D که پاسخ اولیه به درمان دادند

متغیرها	گروه	MTX-FA (n=19)	ACT-D (n=28)	سطح معنی داری
فاصله شروع درمان تا پاسخ اولیه (هفته)		۱۴/۲۳±۷/۰۴	۸/۱۳±۳/۵۶	<۰/۰۰۱
میانگین ± انحراف معیار		۳۱-۱	۱۶-۲	
حداقل - حداکثر				
هزینه دارو (ریال)		۱۸۷۵۰۰۰±۸۰۵۷۲۵	۲۴۳۸۴۸۰±۱۸۴۷۲۷۵	<۰/۰۰۱
میانگین ± انحراف معیار		۳۲۰۰۰۰-۷۰۰۰۰۰	۴۴۸۰۰۰۰-۲۷۰۰۰۰۰	
حداقل - حداکثر				

مدت زمان شروع درمان تا پاسخ به درمان در بیماران گروه ACT-D کمتر از بیماران گروه MTX-FA بود (p<۰/۰۰۱). همانگونه که در جدول ۳ نشان داده شده است تفاوت معنی داری در اثرات سمی داروها بین دو گروه درمان وجود نداشت.

مدت زمان شروع درمان تا پاسخ به درمان در بیماران گروه ACT-D کمتر از بیماران گروه MTX-FA بود (p<۰/۰۰۱). هزینه داروی اکتینومایسین D بیشتر از

جدول ۳- مقایسه عوارض جانبی داروها در دو گروه درمانی

عوارض جانبی*	گروه	گروه MTX-FA (درصد تعداد)	گروه ACT-D (درصد تعداد)	سطح معنی داری
تهوع/ استفراغ		۲۲(۶۸/۷۵)	۲۰(۶۰/۶)	p=۰/۴۳
اسهال		۱(۳/۱۲)	-	-
بی‌اشتهایی		۱(۳/۱۲)	۲(۶/۰۶)	-
ترانس آمینازها (SGPT/SGOT)		۷(۲۱/۸۷)	-	-
آلپسی		۸(۲۵)	۵(۱۵/۱۵)	p=۰/۳۶
افزایش رنگدانه های پوست		-	۵(۱۵/۱۵)	-
خونریزی واژینال		-	۲(۶/۰۶)	-
هموگلوبین کمتر از گرم / دسی لیتر ۱۰		-	۳(۹/۰۹)	-
خستگی		۳(۹/۳۷)	۲(۹/۰۹)	-
بی‌حالی		۸(۲۵)	۸(۲۴/۲۴)	p=۰/۱۸

\* به غیر از یک بیمار در گروه MTX-FA که سمیت کبدی درجه III ایجاد شده بود در بقیه عوارض جانبی درجه I و یا II بود.

افزایش رنگدانه های پوست و عوارض هماتولوژیک از قبیل خونریزی واژینال و هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم/دسی لیتر فقط در گروه ACT-D و افزایش آنزیم های کبدی فقط در گروه MTX-FA مشاهده شد. در گروه

افزایش رنگدانه های پوست و عوارض هماتولوژیک از قبیل خونریزی واژینال و هموگلوبین کمتر از ۱۰ گرم/دسی لیتر فقط در گروه ACT-D و افزایش آنزیم های کبدی فقط در گروه MTX-FA مشاهده شد. در گروه

لی و همکاران (۱۹۵۶) برای اولین بار درمان موفقیت‌آمیز GTN با متوتروکسات مشاهده شد (۲۷). بعد از آن رژیم‌های متعدد MTX استفاده شده است. یکی از رژیم‌های استفاده شده، رژیم MTX-FA می‌باشد (۱۶-۱۵).

در مطالعه حاضر دو روش درمانی MTX-FA ۸ روزه با ACT-D ضربانی مقایسه شد. هر دو رژیم در کتاب‌های مرجع اصلی انکولوژی زنان توصیه شده‌اند. رژیم درمانی ۸ روزه MTX-FA برای GTN کم‌خطر در تمام دنیا شایع‌ترین رژیم درمانی بوده و در مرکز انکولوژی ما نیز رژیم درمانی ارجح محسوب می‌شود. رژیم اصلی در مطالعه بگشاو و همکاران (۱۹۸۹) شامل تزریق عضلانی MTX به مقدار ۵۰ میلی‌گرم در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ و فولینیک اسید به مقدار ۶ میلی‌گرم عضلانی در روزهای ۲، ۴، ۶، ۸ هر ۲ هفته بود که با بهبودی ۸۰ درصد، سمیت کم، عدم داشتن خاصیت سرطان‌زایی و عدم تداخل در قدرت باروری بعدی به عنوان روش انتخابی توصیه شد (۱۵). خان و همکاران (۲۰۰۳) در ۲۵۰ بیمار کم‌خطر، ۵۰ میلی‌گرم MTX عضلانی در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ و ۷/۵ میلی‌گرم فولینیک اسید خوراکی در روزهای ۲، ۴، ۶ و ۸ به کار بردند. پاسخ به درمان بدون عود بیماری در ۱۸۰ بیمار (۷۲٪) و سمیت درجه III و IV دارو در ۱۰ بیمار (۴٪) گزارش شد (۱۶). مرکز بیماری‌های تروفوبلاستیک New England، رژیم درمانی فوق را به صورت ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم MTX عضلانی روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ و فولینیک اسید ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم عضلانی در روزهای ۲، ۴، ۶ و ۸ تغییر داد. کارایی این رژیم درمانی بین ۷۳/۶-۸۹ درصد گزارش شده است (۵، ۲۸).

در مطالعه حاضر بعد از خارج کردن یک بیمار از گروه MTX-FA که به دلیل سمیت کبدی درجه III، شیمی‌درمانی وی تغییر پیدا کرد، میزان پاسخ درمانی در بقیه بیماران گروه MTX-FA ۶۱/۳٪ بود. تمام بیماران مقاوم به دارو نیز با شیمی‌درمانی خط دوم و در صورت مقاومت به درمان خط دوم به درمان چند دارویی پاسخ دادند.

ACT-D افزایش رنگدانه‌های پوست در یک بیمار بعد از اولین سیکل و در ۴ بیمار بعد از سومین سیکل درمان شروع شد که بدون هیچ عارضه دیگری بعد از اتمام درمان بهبود یافت. هموگلوبین ۹ گرم / دسی‌لیتر (گرید ۲) در ۲ بیمار در سیکل سوم درمان و ۹/۵ گرم / دسی‌لیتر (گرید ۱) در یک بیمار در سیکل چهارم درمان مشاهده شد که بدون نیاز به ترانسفوزیون بعد از اتمام درمان اصلاح شدند. اختلال در کارکرد کبدی (SGPT/ SGOT بالا) در ۷ بیمار (۲۱/۸۷٪) در گروه MTX-FA ایجاد شد. به جز یک بیمار که در سومین روز درمان دچار افزایش ۶ برابری آنزیم‌های کبدی در حد گرید ۳ شد که درمان قطع و ACT-D شروع شد، در ۵ بیمار اختلال کارکرد کبد گرید ۱ و در یک بیمار گرید ۲ بود که در تمام ۵ بیمار در روز ۸ درمان ظاهر و در عرض ۲ هفته اصلاح شد.

آلوپسی در گروه MTX-FA شایع‌تر از گروه ACT-D بود که همگی گرید ۱ بودند، ولی در ۵ بیمار گروه ACT-D آلوپسی به صورت متوسط و تکه‌ای بود که همه موارد آلوپسی بعد از اتمام درمان اصلاح شدند. در هیچ کدام از گروه‌های درمانی، نارسایی تخمدان و اختلال در فونکسیون کلیه، علائم تنفسی، اختلال عصبی و قلبی و آلرژیک مشاهده نشد.

## بحث

مقایسه نتایج درمان در بیماران مبتلا به GTN کم‌خطر مرحله ۱ از یک طرف به دلیل ناهمگون بودن گروه‌های درمان و از طرف دیگر به دلیل متنوع بودن روش‌های درمان مشکل می‌باشد. مطالعه حاضر به دلیل همگون بودن بیماران در دو گروه درمان در مقایسه با سایر مطالعات از قدرت بالایی برخوردار می‌باشد. رژیم‌های درمانی متعددی به عنوان درمان تک‌دارویی خط اول برای GTN کم‌خطر گزارش شده است ولی به دلیل وجود بحث و جدل در کارایی، سمیت و سهولت مصرف داروها، هنوز انتخاب بهترین رژیم دارویی مورد سؤال می‌باشد. کارایی شیمی‌درمانی تک‌دارویی برای درمان GTN کم‌خطر در مطالعات متعددی گزارش شده است (۱۲، ۲۳، ۲۶). در مطالعه



اکتینومیاسین D ضربانی پاسخ نشان دادند. ولی نتایج این مطالعه به دلیل تعداد کم حجم نمونه، قابل تعمیم به عموم نمی‌باشد. لذا انجام مطالعات دیگر با حجم نمونه بیشتر لازم است.

در مطالعه حاضر میانگین زمان شروع دارو تا حصول پاسخ به درمان در گروه ACT-D به طور معنی‌داری کوتاه‌تر از گروه MTX-FA بود و در مطالعه یارندی و همکاران (۲۰۰۸) زمان شروع درمان تا پاسخ به درمان در بیمارانی که ACT-D ضربانی گرفته بودند، طولانی‌تر از گروهی بود که MTX ضربانی گرفته بودند (۲۳).

در مطالعه حاضر با وجود اینکه مقدار HCG قبل از درمان در دو گروه درمانی مشابه بود ( $p=0/44$ )، ولی سطح HCG قبل از درمان در بیماران گروه ACT-D که به درمان پاسخ داده بودند کمتر از بیمارانی بود که به درمان پاسخ نداده بودند. این نتیجه با نتایج مطالعه کانگ و همکاران (۲۰۱۰) همخوانی داشت؛ کانگ و همکاران سطح بالای HCG قبل از درمان را عامل پیش‌بینی کننده مهمی در شکست درمان خط اول گزارش کردند (۱۷).

### نتیجه‌گیری

بطور کلی نتایج مطالعه ما میزان پاسخ خوبی به اکتینومیاسین ضربانی را نشان می‌دهد. این رژیم درمانی با پاسخ بالا، سمیت دارویی کم و مدت زمان حصول پاسخ به درمان کوتاهتری همراه می‌باشد. نویسندگان این مقاله اکتینومیاسین D ضربانی را بعنوان درمان خط اول در بیماران مبتلا به GTN کم خطر ترجیح می‌دهند با وجود این مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالایی لازم است انجام گیرد تا بهترین روش درمانی این بیماری مشخص شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان در قالب پایان نامه خانم دکتر راضیه وجدانی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و ریاست محترم مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان بیمارستان

در مطالعه حاضر تهوع و استفراغ، شایع‌ترین عارضه MTX-FA بود که در ۲۲ بیمار (۶۸/۷۵٪) از ۳۲ بیمار مشاهده شد، ولی نیازی به تغییر و یا تأخیر درمان نشد. سمیت کبدی در ۷ بیمار (۲۱/۸۷٪) از ۳۲ بیمار، عارضه شایع دیگری در گروه MTX-FA بود. در یک بیمار به دلیل سمیت کبدی درجه III، دارو تغییر یافت و در بقیه بیماران عارضه در عرض ۲ هفته اصلاح شد. مک‌نیش و همکاران (۲۰۰۲) به منظور بهبود التهاب مخاطات، دوز فولینیک اسید را از ۷/۵ میلی‌گرم به ۱۵ میلی‌گرم خوراکی روزانه افزایش دادند و نتایج خوبی گزارش کردند (۲۹). یافتن اینکه آیا با افزودن دوز عضلانی فولینیک اسید بتوان عوارض گوارشی و کبدی را بهبود بخشید، نیازمند انجام مطالعات بیشتری می‌باشد.

در مطالعه حاضر پاسخ به درمان خط اول در گروه ACT-D (۸۴/۸۵٪) بیشتر از گروه MTX-FA (۶۱/۳٪) بود. در این گروه سمیت شدید که باعث به تأخیر انداختن یا تغییر درمان باشد، مشاهده نشد. در کارآزمایی بالینی فاز II گروه انکولوژی زنان، پتریلی و همکاران (۱۹۸۷) با استفاده از اکتینومیاسین D تک دوز برای ۳۱ بیمار مبتلا به GTN غیرمتاستاتیک پاسخ به درمان در ۲۹ بیمار (۹۴٪) با میانگین ۴ دوره درمان گزارش کردند. در مجموع ۱۳۳ دوره درمان، ۹۳ مورد (۶۹/۹۲٪) علائم سمیت دارو ظاهر شد. اکثر علائم سمی، خفیف تا متوسط بود و فقط ۸ درصد شدید بود و هیچکدام تهدید کننده زندگی بیماران نبود (۲۲). در مطالعه یارندی و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به GTN کم خطر انجام شد، پاسخ کامل به درمان در ۹۰ درصد بیمارانی که اکتینومیاسین D ضربانی می‌گرفتند گزارش شد. میانگین تعداد دوره‌های درمان جهت کسب پاسخ کامل ۴/۸ دوره بود (۲۳).

استفاده از اکتینومیاسین D ضربانی به عنوان خط دوم درمان در بیماران GTN کم خطر که به متوتروکسات پاسخ نمی‌دهند، با نتایج خوبی گزارش شده است (۳۱-۲۹). این نتایج مشابه نتایج مطالعه حاضر است که از ۱۲ بیمار مقاوم به درمان MTX-FA، ۱۰ بیمار (۸۳/۴٪) به

داشتند و از تمام بیماران شرکت کننده در مطالعه که بدون موافقت آنان انجام تحقیق میسر نمی‌شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

الزهراء که انجام این مطالعه را در قالب طرح تحقیقاتی میسر ساختند و از زحمات خانم حاج قنبری (پرستار بخش زنان) که در انتخاب تصادفی بیماران همکاری

### منابع:

- 1) Sung HC, Wu PC, Wang YB. Re-evaluation of 5-fluorouracil as a single agent for gestational malignant trophoblastic neoplasms. *Adv Exp Med Biol* 1984; 176:355-67.
- 2) Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 1986 Jul 1; 58 (1): 14-17.
- 3) John Soper, William T. Creasman, Gestational trophoblastic disease. In: Philip J. Disaia, William T. Creasman, editors. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 201-233.
- 4) Abrao RA, de Andrade JM, Tiezzi DG, Marana HR, Candido dos Reis FJ, Clagnan WS. Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 2008 Jan;108(1):149-53. Epub 2007 Oct 10.
- 5) Lertkachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Jul; 19(5):985-8.
- 6) Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD007102. Review.
- 7) Chen YX, Shen YM, Qian JH, Xie X. Effects of primary chemotherapy with single methotrexate on lowrisk gestational trophoblastic neoplasia and influencing factors thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005 Aug 10;85(30):2109-12.
- 8) Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1988 Sep;72(3 Pt 1):413-8.
- 9) Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956 Nov;93(2):361-6.
- 10) Li MC. The historical background of successful chemotherapy for advanced gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Sep 15;135(2):266-72.
- 11) Lurain JR, Elfstrand. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2 Pt 1):574-9.
- 12) Mohit M, Sarraf Z, Sheikhi G, Robati M, Vasheghani-Farahani A. Weekly intramuscular methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Nov; 280(5): 775-80. Epub 2009- ar 5.
- 13) Bagshawe KD, Wilde CE. Infusion Therapy for pelvic trophoblastic tumours. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1964 Aug;71:565-70.
- 14) Osborne R, Gerulath A. What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med* 2004 Aug;49(8):602-16.
- 15) Bagshawe KD, Dent J, Newlands E9, Begent RH, Rustin GJ. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *Br J Obstet Gynaecol* 1989 Jul;96(7):795-802.
- 16) Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer* 2003 Dec 15;89(12):2197-201.
- 17) Kang WD, Choi HS, Kim SM. Weekly methotrexate (50mg/m<sup>2</sup>) without dose escalation as a primary regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2010 Jun;117(3):477-80. Epub 2010 Mar 29.
- 18) Goldstein DP, Winig P, Shirley RL. Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation. *Obstet Gynecol* 1972 Mar;39(3):341-5.
- 19) E.I. Kohorn. Decision making for chemotherapy administration in patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer* 1996; 6 (4): 729-85.
- 20) Osathanondh R, Goldstein DP, Pastorfide GB. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1975 Sep;36(3):863-6.
- 21) Petrilli ES, Morrow CP. Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease: a comparison of the five-day course to single-dose administration. *Gynecol Oncol* 1980 Feb;9(1):18- 22.
- 22) Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NH, Curry S. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. A prospective phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1987 Nov 1;60(9):2173-6.
- 23) Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, Kanani S, Sharifi A, Hanjani P. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Oct;103(1):33-7. Epub 2008 Jul 16.
- 24) FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Jun;77(3):285-7.

- 25) World Health Organization. Hand Book for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication No. 48. Geneva, Switzerland: WHO; 1979:16-21. trophoblastic neoplasia. J Reprod med 1992;36: 49.
- 26) Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. Curr opin oncol 2007; 19(5): 486-91.
- 27) Li M.C., Hertz R, Spencer D.B. Effect of Methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. Proc soc Exp Biol Med 1956; 43: 361-69.
- 28) Srisom boon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, Treatment results of Methotrexate and folinic acid as primary chemotherapy for non metastatic gestational throphoblastic neoplasia. J Med Assoc Thai 2005; 88: 886-90.
- 29) Mcneish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GLS, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low Risk persistent gestational trophoblastic disease: Outcome after intial treatment with low-dose methotrexate and Folinic acid from 1992 to 2000. J clin oncol 2002; 20(7): 1838-44.
- 30) Lurain IR, Chapman- Daris E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotreate- failed Low-risk gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med 2012; 57 (7-8): 283-287.
- 31) Chapman- Davis E, Hoskstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic Low- risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single- agent methotrexate chemotherapy. Gynecal oncol 2012; 125 (3): 572-575. doi: 522-575. doi: 10. 1016/ j. ygyno 2012. 03.039. Epub 2012 Mar 23.