

MOLA HİDATİDOSA'DA TEDAVİ VE KONTROL YÖNTEMLERİ

Dr. Suat Kıyan •
Dr. Erdal Ahat ••

ÖZET

Bu çalışmada Mola Hidatidozal hastalarda uterusun nasıl boşaltılması gerektiği, girişim yapıldıktan sonra izlenmesi, proflaksisi ve yeni gebeliğe ne zaman izin verileceği, bu arada geçen sürede gebelikten nasıl korunulacağı, literatür geniş şekilde gözden geçirilerek araştırılmış ve ülkemiz koşullarında nasıl hareket edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

SUMMARY

In this article, we have tried to explain with the extended review of literatures that in patients with hydatiform mole, how the evacuation of uterus has to be performed and the follow up of the patient has to be carried out, and when the patient is permitted for the use of contraceptive methods in between the two periods as well as for a new pregnancy. In addition to these, how such an entity has to be managed in our country is mentioned.

I. GİRİŞ

Son yıllarda kliniğimizde sık olarak mola hidatidosa vakalarına rastlanmaktadır. Çeşitli ülkelerde bu tür vakaların tedavi ve izleme programları belirli bir yöntemle göre yürütülmekte olup aralarında büyük benzerlikler vardır¹. Henüz kuruluş döneminde bulunan fakültemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde bu tür vakaların tedavi ve izlenmelerinde belirli bir yöntemin yerleştirilmesi gereği açıktır. Yaptığımız araştırmalarla, diğer kadın-doğum kliniklerinde de özellikle

-
- Bursa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü Öğretim Üyesi
 - Bursa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü Asistanı

trofoblastik hastalıklarda belirli bir tedavi ve izleme programının henüz oluşturulmadığını gördük. Bu nedenle çeşitli ülkelerde mola hidatidosa vakalarının tedavi ve izlenme yöntemlerini inceleyerek, ülkemiz koşullarında bu hastalıkla karşılaşıldığı zaman nasıl hareket edilmesi gerektiğinin temel ilkelerini saptamaya çalıştık.

2. MOLA HİDATİDOSA VE KORİON EPİTELIOMA

Trofoblastik doku anne organizmasında belirli bir hedefe yönelik gelişme göstererek sonunda plasentayı oluşturur. Plasentanın belirli bir hayat süresi vardır ve doğumdan sonra anne organizmasından atılır. Trofoblastik doku, maternal konaktaki yaşam döneminde bazan normal davranışını değiştirir ve böylece trofoblastik dokunun anne organizmasına yayılmasına kadar gidebilen patolojik durumlar ortaya çıkar.

Günümüzde, trofoblastik dokunun anne organizmasında normal sınırlar dışına yayılmasının hangi mekanizmayla önlenmediği bilinmemektedir. Fetal ve maternal dokuların karşılıklı organizasyonu sonucu oluşan plasentanın hangi mekanizmanın veya mekanizmaların etkisiyle oluştuğu da halen cevaplandırılmamıştır. Ancak, bu mekanizmaların bozulması sonucu trofoblastik dokudan normal plasenta değil, mola hidatidosa, korioadenoma destruens (invasiv mol) ve korion epitelioma gibi patolojik durumlar ortaya çıkar². Bu hastalıklar arasında en iyi huylu olanı mola hidatidosa, en kötü huylu olanıysa korion epiteliomadır. Korion epitelioma çoğu kez mola hidatidosa sonucu oluşur. Diğer bir deyimle, trofoblastik tümörlerin en iyi huylusu olan ve prekanseröz bir niteliği bulunan mola hidatidosa korion epitelmaya dönüşebilir. Marchand³, korion epiteliomalı bir seri hastanın yüzde 50 sinde bu durumun mola hidatidosa temelinde geliştiğini saptamıştır. Sonraları bir çok araştırmacı, Marchand'ın bulgularını doğrulamışlardır.

Mola hidatidosa'dan sonra korion epitelioma'ya yakalanma riskinin yüksek olduğu ve bu oranın batı ülkelerinde^{4,5} yüzde 2-3; uzak doğu ülkelerindeyse⁶ yüzde 10 dolaylarında bulunduğu bildirilmiştir. Hertig ve Sheldon⁵, mola hidatidosa vakalarının yüzde 80 inin iyi bir gidiş gösterdiğini, yüzde 16 sının ise invasiv mole dönüştüğünü bildirmişlerdir. Normal bir gebelikten sonra korion epitelioma görülmesi olasılığı, mola hidatidosadan sonra görülmesine göre 1000 kez daha azdır¹.

İnceleyebildiğimiz yayınlarda, ülkemizde mola hidatidosa'dan korion epiteliomaya dönüş oranına ilişkin herhangi bir bilgi elde edemedik. Ama, analog bir yaklaşımla, mola hidati-

dosâ vakalarının en az yüzde 2-3 ünün korion epitelioma tehlikesiyle karşı karşıya bulunduğu söylenebilir.

3. MOLA HİDATİDOSA'NIN TEDAVİ VE İZLENMESİ

Mola hidatidosalı hastalarda iyi bir tedavi ve izleme sonucu korion epitelioma riskinin azaldığı kesinlikle saptanmıştır. Yapılacak tedavi ve izlemenin temel ilkeleri aşağıda belirtilmiştir :

Mola hidatidosâ tanısı kesinleşince yapılacak ilk iş uterusun boşaltılmasıdır. Burada esas amaç anormal trofoblastik dokuyu anne organizmasından uzaklaştırmaktır. Bu boşaltmayı sağlamak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Eğer bir vakaya mola hidatidosâ tanısı konulduğunda şiddetli kanama yoksa ve serviks hala forme ise bu durumda acil bir girişim gerekmez. Böyle vakalarda servikal kanalın açılmaya uygun duruma gelmesini sağlamak gerekir. Bunun için oksitosin indüksiyonu en fazla baş vurulan bir yöntemdir. Ünite/dakika olarak oksitosin dozajı çeşitli kliniklerde değişiklikler gösterir. Kaeser⁷, içinde 20 İ.Ü. oksitosin bulunan serumun 12 saatte verilmesini önerir. J.S.Scott⁸, indüksiyon için logaritmik temele dayanan otomatik bir enjektör kullanılmasını salık verir. 500 cc sıvı içinde 10 İ.Ü. oksitosin dakikada 1 mili ünite gidecek şekilde ayarlanır. Verilen miktar 30 mili ünite/dakikaya kadar çıkarılabilir. Bu araştırıcı, başarıya ulaşılabilme için 40 mili ünite/dakikaya kadar çıkılabileceğini bildirmektedir. Son yıllarda kolluma açılması için Prostaglandinler de kullanılmaktadır. Özellikle prostoglandin E₂ ve F₂ α den sıklıkla yararlanılmaktadır. F₂α nın 50µgr/dakika olarak verilmesi önerilmektedir¹⁰.

Kollumun açıklığı 2-3 cm. ye veya en büyük aspirasyon kanülünün geçişine uygun duruma geldikten sonra, vakum aspirasyonu ile uterus kavitesinin boşaltılması en çok kullanılan yöntemdir. Vakum aspirasyonunun diğer yöntemlere üstünlüğü, bu girişimin az tehlikeli olmasının yanı sıra anormal trofoblastik elemanların yayılabilme tehlikesini azaltmasıdır. Uterus büyüklüğünün ve gebelik süresinin vakum aspirasyonu ile boşaltmada rolü olmadığı anlaşılmıştır. 28 haftalık gebelik büyüklüğüne eşit mola hidatidosâ vakalarının bile başarıyla boşaltıldığı bildirilmiştir¹¹.

Vakum aspirasyonundan sonra kavitenin künt bir küretle kontrolü gerekmektedir. Bazı araştırmacılar, boşaltmayı doğrudan doğruya küretle yapmaktadırlar¹².

Uterus büyüklüğünün gebelik ayından daha fazla olduğu

mola hidatidosa vakalarında uterusun ileri derecede yumuşak olması, sadece ağır kanamalara değil müdahale esnasında perforasyonlara da neden olabileceğinden, bazı yayınlarda enerjik intrauterin girişimlerden kaçınılması önerilmektedir. Bunlardan Toyo¹³, oksitosin infüzyonu yanında metrorinter uygulamasıyla mola hidatidosa dokusunun bir blok halinde atılmasının sağlandığını ve bu şekilde kanamanın az olduğu gibi perforasyon tehlikesinin de bulunmadığını bildirmiştir. Yukarıda anlatılan yöntemlerden hangisi kullanılmış olursa olsun, bütün araştırmacılar ilk boşaltmadan 2-10 gün sonra yeniden bir revizyon küretajı yapılmasının gerekli olduğu görüşünde birleşmektedirler. Birinci boşaltma esnasında en tecrübeli hekimlerin bile kanama ve perforasyon korkusuyla tam bir temizleme yapamadıkları kabul edilmektedir. Evvelce boşaltma yöntemi olarak kullanılan histerotomi, büyük risklerle yüklü oluşu yanında, emboli ve metastas tehlikesini de taşıdığından artık günümüzde kullanılmamaktadır. Buna karşın histerektomie artık çocuk yapmayı istemeyen ve kırk yaşını geçmiş kadınlarda baş vurulabilen bir yöntemdir^{14,15,16}.

Mola hidatidosa tedavi ve izlenmesinde önemli olan diğer bir husus da proflastik bir kemoterapiye yer verilip verilmeyeceğidir. Bu konuda birbirinden çok değişik görüşler ileri sürülmektedir. Bazıları proflastik kemoterapinin maligniteye dönüşü önemli ölçüde azalttığını istatistik verilerle kanıtlamışlardır^{17,18}. Tow¹⁴, 1966 da yayınladığı bir araştırmada kemoproflaksi yapılmamış 348 mola hidatidosalı hastanın 53 ünün (% 15.2) malign değişmeye uğradığını, buna karşın kemoproflaksi uygulanan 52 vakadan sadece birinde (% 2) malign değişme saptandığını bildirmiştir. Diğer yandan Koga¹⁹, kemoproflaksi uygulamadığı 37 mola hidatidosa vakasından 3 ünün (% 8.1) malign değişikliğe uğradığını, buna karşın kemoproflaksi uyguladığı 53 vakanın hiç birinde (% 0) malign değişmeye dönüşüm olmadığını yayınlamıştır. Aynı yönde bir çalışma Goldstein²⁰ tarafından yapılmıştır. Bu araştırmada, kemoproflaksi uygulanmayan 116 vakadan 23'ünde (% 20) malign değişikliğe dönüş olduğu, buna karşın kemoproflaksi uygulanan 73 vakadan 6 sında (% 8) malign değişme görüldüğü saptanmıştır. Kaser²¹, bir yıllık süre içerisinde karşılaştığı bütün mola hidatidosa vakalarında kemoproflaksi uygulamış ve hiç birinde maligniteye dönüş tespit edememiştir. Kemoproflakside kullanılan farmakolojik maddenin türü ve dozu üzerinde de görüşler değişiktir. Tow¹⁴ 150 mgr. lık Methotrexat total dozu Koga¹⁹ 50-100 mgr. lık Methotrexat total dozu, Goldstein²⁰ ise 90 mgr. lık total bir Methotrexat dozunu veya 2,7-3,6 mgr. lık Actinomycin D dozunu önerir. Kemoproflaksinin amacı anne kan

dolaşımına geçmeye çok eğilimli olan trofoblastik tümör hücrelerinin, metastaslarına engel olabilmektir. Araştırmalar, normal bir gebelik esnasında, günde 100.000 plasenta hücresinin ve hatta korion villuslarının anne kan dolaşımına geçtiğini göstermektedir^{22,23}. Trofoblastik tümör hücrelerinin anne kan dolaşımına normal trofoblastik hücrelerden daha fazla bir oranda karıştığı gösterilmiştir²⁴.

Operatif girişimlerin mol dokusu elemanlarının anne kan dolaşımına geçmesini artırdığı bildirilmiştir¹⁵. Bu nedenle, araştırmacıların çoğu tarafından kemoproflaksinin operatif girişimden iki gün önce başlayıp üç gün sonraya kadar sürmesi bir ilke olarak benimsenmiştir^{15,21,25}.

Bazı araştırmacılar mola hidatidosalı hastaların çok büyük bir bölümünün spontan iyileşmesi nedeniyle kemoproflaksiye taraftar değillerdir^{26,27,28}. Kemoproflaksinin çoğu kez boşuna yapıldığını ve kısa süre verilen ilacın ilerde hastalık meydana çıkarsa rezistansa sebep olarak elde bulunan tek tedavi olanığının kaybolabileceğini bildirmişlerdir. Hatta kullanılan sitostatiklerin teratojen tesiri olabileceği yazılmıştır²⁹. Ancak bu araştırmacıların ileri sürdükleri görüşler kanıtlanmamıştır. Trofoblastik hastalıktan sonra, uzun süre yüksek doz sitostatik almış hastaların sağlıklı ve normal doğum yaptıkları bildirilmiştir³⁰. Kemoproflaksinin yapılmamasını salık veren araştırmacılar mole hidatidosanın boşaltılmasından sonra vakaların çok sıkı ve programlı bir şekilde izlenmesini ve en ufak bir malignite şüphesi karşısında hemen kemoterapiye başlanmasını yazmaktadırlar^{26,27,28,29}.

Mola hidatidosanın boşaltılmasından sonra, kemoproflaksi yapılsın veya yapılmıyın, vakaların ciddi olarak izlenmesi gerektiği, tüm araştırmacılar tarafından benimsenmektedir. Boşaltılmış mola hidatidosalı vakaların izleniminde esas human chorionic gonadotropin (HCG) yapım miktarının kontrolüdür. Normal, sağlıklı ve gebe olmayan bir kadında HCG seviyesi sıfırın biraz üzerindedir. Çünkü, ölçme sonucu normal miktarda salgılanan luteinisan hormon (LH) saptanmaktadır. Bu hipofiz hormonu, ovulasyon zamanında 24 saatlik idrarda 100-150 İ.Ü. miktarında bulunur³¹. Bu durumun bilinmesinde pratik yarar vardır. Hassas testlerle yapılan hipofizer LH seviyesi 25-100 İ.Ü. HCG/gün olarak saptanırsa bu durum esasta HCG seviyesinin sıfır olduğunu gösterir.

Bu gün için mola hidatidosalı hastalarda HCG ölçülmesi tamamen radio immunoessay yöntemiyle yapılmaktadır. Zira, gebelik testlerinde HCG seviyesi, mililitrede ancak 1 ünitenin üzerinde bulunduğu zaman saptanabildiği halde radioimmuntest mili-

litrede 0.01 ünitenin altındaki bir HCG değerini bile saptayabilir. Bu husus çok önemlidir. Zira mola hidatidosa geçirdikten sonra basit gebelik testleri negatif bulunan 137 kadından sekizinde chorio karsinom ve onunda invasiv mol saptanmıştır^{32,33}. Latent trofoblast tümörlü hastalarda HCG değerleri 1-2 ay süre ile 0.02-0.08 İ.E./ml. dir²⁹. Latent dönemde erken tanı ancak radioimmün testle mümkündür. Bu radioimmün hassas testlerle HCG ölçmelerinde seviye normale ininceye kadar haftalık kontrol; normale indikten sonra 6-12 ay süre ile aylık kontrol ve daha sonraki sene ise 3 aylık kontroller yapılmalıdır^{12, 29,31,34}. Bu ölçmeler esnasında HCG seviyesi 3 hafta devamlı plato çizerse veya boşaltmadan 8 hafta geçmiş olmasına rağmen, oldukça yüksek değerler gösterirse hemen kemoterapiye başlanması gerektiği ileri sürülmektedir^{16,20,24}. Vakaların izlenmesinde ağırlık noktası HCG ölçümü olmakla beraber buna ek olarak belirli aralıklarla toraksın radyolojik kontrolü ve HCG seviyesi normalin üstünde olduğu sürece aylık jinekolojik muayeneler, gerektiğinde pelvik anjiyografi, bazal temperatür kontrolü yapılmalıdır. Bifazik menstruel siklusun görülmesi prognos yönünden iyidir.

HCG ölçümleriyle izlendikleri süre boyunca vakaların gebe kalmamaları gerekir. Bu husus çok katı bir ilke olarak ele alınmamalıdır. Çocuk yapma isteği çok fazla ise, buna ne zaman izin verilmelidir? Bu husustaki görüşler birbirine oldukça yakındır. Käser ve Vetter³⁴, HCG değerlerinin normale dönmesinden bir yıl sonra gebeliğe izin verilebileceğini bildirmektedirler. Bunlar bu süre içerisinde bir rezidiv ihtimalinin kolayca bertaraf edilebileceğini ve kemoproflaksiye başvurulmuş ise sitostatik ajanların teratojenik etkisine maruz kalması olasılığı olan ovositlerinde bu süre içinde elimine olacakları görüşündedirler. Yapılan yayınlarda, intensiv ve başarılı kemoterapilerden sonra hastaların gebe kalabildikleri ve doğan çocukların anomali oranlarının normale nazaran pek değişik olmadığı belirtilmektedir^{30,35,36,37,38}. Gebeliğe izin verilmeyen bir yıllık süre, şiddetle çocuk isteyen yaşlı hastalarda altı aya indirilebilir³¹. Ancak bu iznin verilebilmesi için aktivitesini sürdüren anormal trofoblastik dokuya ait hiç bir belirtinin kalmadığının kesinlikle anlaşılması gerekir. Gebeliği önleyici önlemlerden biri oral kontraseptiflerdir. Oral kontraseptif kullanılmasının sakıncası, hastanın kontrolünde önemli bir parameter olan bifazik siklusun bu ilaç tarafından önlenmesidir. Diğer yandan hipofizer LH'ı inhibe ederek, sadece HCG ölçülmesini olanaklı kıldıkları için bir kontrol kolaylığı sağlarlar. Gebelik önleyici diğer bir yöntem olan intra uterin spiral, daha önce geçi-

rilmiş olan mola hidatidosa nedeniyle meydana gelen endometrial hassasiyet dolayısıyla uterin kanamaların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu durum, hasta izlenmesinde karışıklıklar doğurur. Bu yüzden, gebeliği önleyici en uygun yöntem olarak vaginal diafragmayla beraber spermid bir krem salık verilmektedir³¹.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mola hidatidosa vakalarında uterus boşaltılmadan önce oksitosin veya prostaglandin infüzyonu indüksiyonu yapılarak kollumun açılmasının sağlanması, 2-3 cm. açıldıktan sonra da uterus kavitesinin vakum aspirasyonu ile boşaltılması yöntemi çoğunluk tarafından benimsenmiştir. Bu yöntemle perforasyon tehlikesi azaldığı gibi trofoblastik dokunun yayılabilme tehlikesi de azaltılmış olmakta, ayrıca hastanın müdahale esnasında fazla kan kaybetmesi önlenmektedir. Yöntem, bu yönleriyle Hegar'la dilatasyon ve normal küretaj yönteminden üstündür. Bu nedenlerle, Hegar ve laminarya ile dilatasyon daha az kullanılmaktadır. Histerotomi artık kullanılmaktadır. Burada araştırmacıların birleştikleri bir husus da, ilk boşaltmadan 2-10 gün sonra yeniden bir revizyon küretajı yapılmasıdır. Mola hidatidosa'nın izlenme ve tedavisinde proglaktik bir kemoterapiye yer verilip verilmeyeceği henüz tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar profilaksi tavsiye etmekte ve bu şekilde maligniteye dönüş oranının düşeceğini savunmaktadırlar. Buna karşın diğer bazı araştırmacılar, mola hidatidosa geçiren hastaların ufak bir kısmının trofoblastik tümör hastalığına tutulduğunu büyük kısmına boş yere tedavi yapıldığını ve ilaçların istenmeyen yan etkileri olabileceğini belirtmektedirler. Fakat kemoprofilaksi aleyhindekilerin görüşleri kanıtlanmadığı gibi, uzun süre yüksek doz sitostatik almış hastaların normal ve sağlıklı çocuk doğurdıkları bildirilmiştir. Profilaksiyi salık vermeyenler, hastaların HCG tاینlerinin radyoimmunolojik olarak yapılmasının gereği üzerinde durmaktadırlar. Bu şekilde malignitenin başladığının çok erken dönemde anlaşılabilceğini belirtmektedirler. Kanımıza göre, bu yöntem çok iyi olmakla beraber, ülkemizde gerek hastanın düzenli bir şekilde kontrole gelmemesi ve gerekse radyoimmun yöntemle, HCG ölçme olanaklarının çok sınırlı olması nedeniyle profilaksi gereklidir. Yayılmayı önlemek bakımından da tedavi girişiminden iki gün önce başlamak ve girişimden üç gün sonraya kadar devam etmek sitostatik tedavisinin temel ilkesine çok uygundur.

Hastanın izlenmesinde radyoimmun yöntemle HCG ölçümü yapanlar, seviye normale ininceye kadar haftalık, normale

indikten sonra 6-12 ay süre ile aylık ve ikinci yılda 3 ayda bir kontrolü salık vermektedirler. Biz, bu olanağa sahip olmayan klinikler içinde basit gebelik testleriyle kontrolün test negatif oluncaya kadar haftalık ve sonra aylık olarak bir süre devam etmesini uygun görmekteyiz. Buna ek olarak belirli aralıklarla toraksın radyolojik kontrolü, jinekolojik muayeneler, bazal temperatür kontrolü yapılmalıdır. Bazal temperaturun bifazik oluşu prognoz yönünden iyidir. HCG etkisinde olanlarda bifazik durum görülmez.

Mola hidatidosa geçirmiş hastaların tekrar gebe kalabileceği süre 6-12 ay arasında değişmektedir. Burada esas olan, anormal trofoblastik doku aktivitesine ait hiç bir belirtinin bulunmaması gereğidir. Oral kontraseptifler bifazik siklusu bozduğu, kontrolü güçleştirdiği, intrauterin spiral ise uterin kanamalarına neden olduğu için salık verilmemektedir.

Ülkemizde bazal temperatür ölçtürme yöntemi çok az kişiye uygulattırılabilmişinden, en iyisi hastalara oral kontraseptiv tavsiye edilmesidir. Bazal temperatür ölçülebilir hastalara da ovulasyon gününe göre korunma veya koruyucu etkisi az olmasına rağmen spermisidler salık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. HOLZMANN, K.: Die Blasenmole Geburtsh.u. Frauenheilk. 33:338, 1973.
2. SCOTT, J.S.: in: Gynaekology und Geburtshilfe, ed:by O. Kaeser, V. Friedberg, J. Zander, Thieme, Stuttgart, Band I 1969, p. 760
3. MARCHAND, F.: On malignant chorion epithelioma J. Obstet. Gynaec Brit. Emp. 4:74, 1903.
4. DELFS, E.: Chorionic Gonadotropin determinations in patients with Hydatidiform mole and choriocarcinoma Ann.N. Acad. Sci. 80:125, 1959.
5. HERTIG, A.T., SHELDON, W.H.: Hydatidiform mole. A Pathologica clinical correlation of 220 cases Amer. J. obstet. Gynec. 53:1. 1947.
6. ISHIZUKA, N.: Registry and management of trophoblastic neoplasia following molar pregnancy the 7 years results in Aichi Prefecture Proc. 5th Asian Congr. Gynec. Obstet Djakarta, Indonesia, 1971, p. 252
7. KAESER, O.: Die Blasenmole Geburtsh. u. frauenheilk 33:338, 1973.

8. SCOTT, J.S.: Drug therapy in labour and reduction of the induction delivery interval Proc. Roy. Soc. Med 65:698, 1972.
9. KAESER, O., CASTANO, A., ALMENDRAL, A.: Die Gestation bedingten Throphoblast Erkrankungen Der Gynekologe 10:192, 1977.
10. ISHIZUKA, N.: Die Blasenmole Geburtsh u Frauenheilk 33:341, 1973.
11. KAESER, O.: Die Blasenmole Geburtsh u frauenheilk 33:339, 1973.
12. HÖRMANN, G.: Die Blasenmole Geburtsh u Frauenheilk 33:341, 1973.
13. TOJO, S.: Molar pregnancy Acta obstet gynec Japonica 81:17, 1970.
14. TOW, W.S.H.: The influence of the primary treatment of hydatidiform mole on its subsequent course J.Obstet Gynaec Brit. Cwlth 73:544, 1966.
15. BREWER, J.L., TOROK, E.E., WEBSTER, A., DOLKART, R.E.: Hydatidiform mole Amer, J.Obstet Gynec 10y:557, 1968.
16. GOLDSTEIN, P.D.: The chemotherapy of gestational trophoblastic disease Jama 220:209, 1972.
17. GOLDSTEIN, P.D.: Prevention of gestational trophoblastic disease by use of Actinomycin D in molar pregnancy Obstet Gynec 43:475, 1974.
18. LEWIS, J.L.: Current status of treatment of gestational trophoblastic disease Cancer 38:620, 1976.
19. KOGA, M., MAEDA, K.: Chemotherapeutic prophylaxis against the development of choriocarcinoma following the removal of hydatidiform mole In "Choriocarcinoma" Transactions of a congress of the International Union against Cancer. Springer, Berlin-Heidelberg-New York. 1967.
20. GOLDSTEIN, P.D.: Five year's experience with the prevention of trophoblastic tumors by the prophylactic use of chemotherapy in patients with molar pregnancy Clin. Obstet Gynec. 13:945, 1971.
21. KAESER, O.: Die Blasenmole Geburtsh u. Frauenheilk 33:343, 1973.
22. IKLE, F.A.: Trophoblastenzellen im strömenden Blut Schweiz, Med. Wschr 91:943, 1961.

23. IKLE, F.A.: Dissemination von syncytiotrophoblastenzellen im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft Schweiz, Akad, Wiess 20:62, 1964.
24. Schwangerschafts bedingte Trophoblastische tumoren Geburtsh u Frauenheilk. 32:269, 1972.
25. GALTTHAAR, E., BENZ, J.: Gheckliste Gynaekologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977.
26. ISHIZUKA, N.: Chemotherapy of trophoblastic neoplasia Proc. 5th. Asian Congr. Gynec Obstet Djakarta Indonesia, 1971, p.247
27. SCOTT, J.S.: Blasenmole und Chorionepitheliom In: ed: by Gynaekologie und Geburtshilfe O.Kaeser, V.Friedberg. J. Zander Thieme Stuttgart Bd I, 1969, p.762
28. TOJO, S.: Chemotherapy of trophoblastic disease Proc. 5th Asian Congr of Gynec Obstet Djakarta Indonesia. 1971, p.232
29. BAGSHAWE, K.D., GOLDING, P.R., HILARY, ORR A.: Chorio carcinome after hydatidiform mole studies related to effectiveness of follow-up practice after hydatidiform mole Brit. Med. J. 3:733, 1969.
30. FETTING, O., SIEVERS, R., GNANN, G.: Geburt nach Zytostatikatherapie eines metastasierenden chorionepithelioms Geburtsh u. Frauenheilk 36:52, 1976.
31. SCOTT, J.S.: Die blasenmole Geburtsh u.Frauenheilk, 33: 346, 1973.
32. BREWER, J.I., GERBIE, A.B., DOLKART, R.E., SKOM, J.H., NAGLE, R.G., TORAK, E.E.: Chemotherapy in trophoblastic disease Amer, J. Obstet Gynec 90:566, 1964.
33. GERBIE, A.B., BREWER, J.I.: Hydatidiform mole. Discussion. Amer. J. Obstet. Gynec 101:561, 1968.
34. VETTER, L.: Die Blasenmole Geburtsh u.Frauenheilk 33: 345, 1973.
35. MANAHAN, C.P., ABAD, R., LOPEZ, A.M.: On the Prevention and treatment of choriocarcinoma In: "Choriocarcinoma" Transactions of a Congress of the International Union against cancer. Springer Berlin 1967.
36. HERTZ, R.: Eigenschaften Behandlung des Chorionkarzinoms und verwandter Trophoblast-Tumoren bei Frauen Geburtsh.u. Frauenheilk. 28:809, 1968.

37. BAGSHAVE, K.D.: Chorio carcinoma Ed by Edward Arnold (Publishers) Ltd. London 1969.
38. THIEL, D.H., VAN ROSS, G., LIPSETT, M.P.: Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasma Obstet. Gynec surv. 26:264, 1971.