

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ NGUYÊN BÀO NUÔI NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Hoàng Bảo Nhân, Lê Sỹ Phương, Đinh Thị Phương Minh, Phan Việt Tâm
Bệnh viện Trung ương Huế

Từ khóa: Bệnh ý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao, EMA/CO, mang thai.

Key words: High-risk gestational trophoblastic neoplasia, EMA/CO, pregnancy.

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: 1) Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh lý ác tính tế bào nuôi nguy cơ cao. 2) Nghiên cứu tác dụng của đa hóa trị trong điều trị bệnh lý ác tính tế bào nuôi nguy cơ cao.

Phương pháp nghiên cứu: Theo dõi dọc.

Đối tượng nghiên cứu: 29 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao được điều trị đơn hóa trị tại khoa Sản bệnh viện Trung ương Huế.

Kết quả: Tuổi của mẫu nghiên cứu là $29,3 \pm 7,9$, điểm nguy cơ là $8,4 \pm 0,6$ điểm, số chu kỳ điều trị hóa chất là $7,3 \pm 2,5$, tỉ lệ đáp ứng của hóa trị là 93,1%, tỉ lệ cắt tử cung toàn phần là 27,6%, tỉ lệ biến chứng trong quá trình điều trị là 100%, trong đó thường gặp nhất là rụng tóc. Sau điều trị có 16 bệnh nhân mang thai lại và có tới 43,8% mang thai đến khi đủ tháng.

Kết luận: Đa hóa trị với phác đồ EMA/CO là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả cho những bệnh nhân bệnh lý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao.

Từ khóa: bệnh ý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao, EMA/CO, mang thai.

Abstract

TREATMENT OF HIGH RISK GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA

Objectives: 1) To study signs and symptoms of high risk gestational trophoblastic neoplasia 2) role of multi-agents chemotherapy in treatment of high-risk patients.

Methods: A perspective study.

Materials: 29 patients who had high-risk gestational trophoblastic neoplasia, treated in department of obstetrics and gynecology, Hue central hospital.

Results: age of patients was 29.3 ± 7.9 , risk-score was 8.4 ± 0.6 , number of cycles of chemotherapy was 7.3 ± 2.5 , rate of successful of the regimen was 93.1%, only 27.6% of patients had total hysterectomy,

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Hoàng Bảo Nhân,
email: baonhanob@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 10/06/2016

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
24/06/2016

Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 30/06/2016

100% of patients had side-effects, and the most common was hair-loss. 16 patients were pregnant after treatment, and 43.8% of them reached term pregnancy.

Conclusion: Multi-agents chemotherapy is safe and effective in treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.

Keywords: high-risk gestational trophoblastic neoplasia, EMA/CO, pregnancy.

1. Đặt vấn đề

Bệnh lý tế bào nuôi là nhóm bệnh lý liên quan thai nghén, bao gồm nhóm bệnh lý lành tính, có thai trứng toàn phần, thai trứng bán phần, và nhóm bệnh lý tế bào nuôi ác tính (TBNAT). Bệnh lý TBNAT (Gestational Trophoblastic Disease-GTN) thường là hậu quả sau một thai kỳ thai trứng, cũng có thể sau một thai kỳ bất thường (sẩy thai, thai lưu, thai dị dạng) hoặc thậm chí thai đủ tháng.

Cho đến nay, đây là loại bệnh lý ác tính duy nhất con người có thể điều trị khỏi ngay cả khi bệnh đã di căn xa, phương thức điều trị cho nhóm bệnh lý này khác nhau theo giai đoạn bệnh và điểm nguy cơ được đánh giá khi được chẩn đoán.

Trong đó, nhóm bệnh nhân bệnh lý TBNAT nguy cơ cao nếu được điều trị theo đúng phác đồ được khuyến cáo thì tỉ lệ đáp ứng điều trị có thể trên 80% với liệu trình bước một, và gần trên 90% nếu được điều trị bước hai và ba sau khi bước một thất bại. Việc ứng dụng các phương pháp điều trị theo khuyến cáo ngoài mang lại tỉ lệ điều trị thành công cao, còn có thể giữ lại tử cung phần phụ cho những bệnh nhân trẻ tuổi và còn mong muốn có con lại sau điều trị.

Tuy nhiên, việc áp dụng các phương pháp điều trị này còn chưa thống nhất, khiến kết quả điều trị đôi khi không như mong muốn, do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

- Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh lý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao.
- Nghiên cứu tác dụng của đa hóa trị phác đồ EMA/CO trong điều trị bệnh lý tế bào nuôi ác tính nguy cơ cao.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng, theo dõi dọc.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Ước tính cỡ mẫu

- Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu dọc.
- Tiêu chí lâm sàng quan trọng nhất: tỉ lệ đáp ứng với đa hóa trị của bệnh lý TBNAT nguy cơ cao, ước tính 70%.

$$\alpha = 0,05; \beta = 0,1, \text{ power} = 0,9, m = 0,2.$$

$$\text{Cỡ mẫu được ước tính: } n \geq (1,96/0,2)20,7 \times 0,3;$$

tức: $n \geq 21$

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý TBNAT.
- Điểm nguy cơ theo FIGO trên 7 điểm.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không được điều trị theo đúng phác đồ, bỏ điều trị hoặc chuyển đơn vị điều trị.
- β hCG ma (phantom β hCG).

2.3. Các bước nghiên cứu

- Đánh giá điểm nguy cơ của bệnh nhân theo bảng điểm nguy cơ và giai đoạn bệnh theo FIGO 2002.
- Tiến hành điều trị theo phác đồ EMA/CO hàng tuần cho đến khi nồng độ β hCG âm tính thì củng cố thêm 2 đợt.

Trước mỗi đợt điều trị, bệnh nhân được chỉ định các xét nghiệm: công thức máu, chức năng gan thận, 10 thông số nước tiểu, X quang phổi, siêu âm bụng. β hCG được xét nghiệm hàng tuần, được gọi là âm tính nếu β hCG trong huyết thanh dưới 3 mIU/L.

Những bệnh nhân thuộc nhóm sau thì coi như điều trị thất bại:

- Biến chứng do điều trị phải ngưng điều trị.
- Không đáp ứng với điều trị.

- Thu thập số liệu bằng phiếu thu thập số liệu được chuẩn bị trước. Sử dụng phần mềm SPSS để xử lý số liệu.

3. Kết quả

Bảng 3.1, Bảng 3.2, Bảng 3.3

Bảng 3.1: Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ
Tuổi		29,3±7,9 tuổi	
Điểm nguy cơ		8,4±0,6 điểm	
Giai đoạn bệnh theo FIGO	I	14	48,3
	II	7	24,1
	III	6	20,7
	IV	2	6,9
Lần mang thai gần nhất	Khoảng thời gian	10,7±5,2 tháng	
	Sảy thai/Thai lưu	12	41,4
	Thai trứng	16	55,2
	Sinh non	1	3,4
Vị trí có nhân	Sinh đủ tháng	0	0
	Phôi	8	27,6
	Gan	0	0
	Lách	0	0
	Não	1	3,4
Điều trị hóa chất trước đó	Cơ quan sinh dục	24	82,8
	Một đợt	13	44,8
	Hai đợt	3	10,3

Bảng 3.2: Quá trình điều trị của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng với điều trị hóa chất bước 1		24	82,8
Đáp ứng với điều trị hóa chất bước 2		3	10,3
Tứ vong		2	6,9
Số đợt điều trị hóa chất (đợt)		7,3±2,5	
Phẫu thuật cắt TCP		8	27,6
Biến chứng trong quá trình điều trị	Chảy máu	1	3,4
	Rung tác	29	100
	Loét đường tiêu hóa	12	41,4
	Suy tủy	3	10,3
	Tăng men gan	7	24,1
	Giảm chức năng thận	0	0

Bảng 3.3: Kết quả điều trị của mẫu nghiên cứu

		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Có thai lại		16	55,2
Tái phát		1	6,3
Thời gian mang thai lại (tháng)		13,7±5,2	
Kết quả thai kỳ sau điều trị	Sảy thai /thai lưu	5	31,2
	Thai bất thường	1	6,3
	Sinh non	3	18,7
	Sinh đủ tháng	7	43,8

4. Bàn luận

Tuổi là một trong các yếu tố đánh giá điểm nguy cơ của bệnh lý TBNAT theo FIGO. Theo đó, những bệnh nhân trong nhóm bệnh lý này được chia làm hai nhóm, dưới 40 tuổi và từ 40 tuổi trở lên. Tuổi của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 29,3±7,9 tuổi. Những nghiên cứu của một số tác giả cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Priyanka KR tại Ấn Độ với 25 bệnh nhân nguy cơ cao thì tuổi trung bình là

28,3 tuổi. Nhóm tác giả này nghiên cứu trong hai năm, từ 2012 đến 2014, và chỉ chọn những bệnh nhân được điều trị phác đồ EMA/CO [19]. Hay nghiên cứu của Hemida REA và cộng sự trên những bệnh nhân bệnh lý tế bào nuôi kháng hóa trị thì tuổi trung bình cũng là 28,7 tuổi (17-50 tuổi) [8].

Nghiên cứu của Anjana C và cộng sự với 48 bệnh nhân bệnh lý TBNAT nguy cơ cao tại Ấn Độ khi chia nhóm độ tuổi dựa theo mốc 40 tuổi thì có 40 bệnh nhân dưới 40 tuổi và chỉ có 8 bệnh nhân trên 40 tuổi [1]. Nghiên cứu của Maria A và cộng sự, nghiên cứu của Dobson LS, cũng tương tự, tỉ lệ bệnh nhân dưới 40 tuổi là 85,5% [3], [14]. Mặc dù trên 40 tuổi là một yếu tố nguy cơ cho bệnh lý này, nhưng phụ nữ ở độ tuổi này lại ít khi mang thai, dẫn đến tỉ lệ bệnh nhân trong nhóm tuổi này ít hơn so với nhóm trước 40 tuổi.

Điểm nguy cơ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 8,4±0,6, gọi là nguy cơ cao nếu bệnh nhân có giai đoạn bệnh theo FIGO I, II, III và có điểm nguy cơ từ 7 điểm trở lên hoặc bệnh nhân giai đoạn IV [17]. Nghiên cứu của Priyanka KR với những bệnh nhân nguy cơ cao được điều trị theo phác đồ EMA/CO thì phần lớn bệnh nhân có điểm nguy cơ dưới 10 [19].

Việc ứng dụng điểm nguy cơ trong phân nhóm bệnh nhân cũng còn là vấn đề chưa thống nhất. Phân loại của năm 2015 của FIGO thì chia làm hai nhóm, nguy cơ cao và nguy cơ thấp, là sự phối hợp giữa giai đoạn bệnh và điểm nguy cơ [16], [17]. Nhưng một số tác giả vẫn sử dụng phân loại với ba nhóm là nguy cơ thấp, trung bình và cao chỉ dựa đơn thuần vào điểm nguy cơ [19], [20]. Chính sự khác biệt trong từ ngữ này dẫn đến việc ứng dụng điều trị cho nhóm bệnh nhân này hiện vẫn còn nhiều điểm chưa thống nhất.

Ngoài điểm nguy cơ thì giai đoạn bệnh theo FIGO cũng là một yếu tố quan trọng, việc áp dụng cả hai yếu tố này được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân [16], [17], do nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân nguy cơ cao nên giai đoạn bệnh cũng muộn, số lượng bệnh nhân giai đoạn III và IV lần lượt là 20,7% và 6,9%. Một nghiên cứu với tất cả các giai đoạn bệnh thì tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn III và IV lần lượt là 9,7% và 11,3% [14].

Tiền sử của lần mang thai trước đó cũng là một yếu tố quan trọng, 55,2% bệnh nhân có lần mang

thai trước đó là thai trứng, 41,4% sảy thai và thai lưu. Bệnh lý TBNAT thường sau thai trứng, nhưng cũng có thể sau bất kỳ một thai kỳ nào [7], do đó, các tác giả khuyến nên thực hiện xét nghiệm giải phẫu bệnh cho mọi thai kỳ sau khi kết thúc [17], [18], [20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 9 bệnh nhân có nhân di căn, trong đó, 27,6% bệnh nhân di căn phổi, 3,4% bệnh nhân di căn não. Di căn phổi là vị trí di căn thường gặp nhất trong bệnh lý TBNAT [2], [20]. Vì đặc tính tế bào của bệnh lý này là vừa xâm nhập sâu tại chỗ và di căn xa theo đường máu [10], [17], [20]. Nghiên cứu của Maria A và cộng sự cho tỉ lệ di căn phổi lên tới 80% ở những bệnh nhân có nhân di căn xa. Hay nghiên cứu của Hemida RAE thì tỉ lệ di căn phổi cũng là 75% [14]. Tỉ lệ này tương tự như những tổng kết quả những tác giả trước đây [9], nên các tác giả đều khuyến cáo chụp CT scan ngực bụng chậu hoặc ít nhất cũng là X quang phổi trước khi điều trị bệnh nhân trong nhóm bệnh lý này [5], [18], [20].

Tỉ lệ di căn đến các cơ quan khác thường ít được ghi nhận hơn so với di căn phổi, di căn đại trực tràng là di căn hiếm gặp. Tác giả Ghaemmaghami F đã mô tả một trường hợp đặc biệt với di căn đại trực tràng và đã điều trị thành công [6]. Bệnh nhân này đã được phẫu thuật sau đó điều trị hóa chất phác đồ EMA/EP.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số chu kỳ hóa chất chúng tôi sử dụng cho bệnh nhân là $7,3 \pm 2,5$ chu kỳ. Trong bệnh lý TBNAT, không có quy định số chu kỳ hóa chất sử dụng cho bệnh nhân, liệu trình được áp dụng cho đến khi nồng độ β hCG trong máu bệnh nhân về âm tính và điều trị củng cố thêm hai đợt sau đó [18], [20].

Ung thư tế bào nuôi là loại ung thư duy nhất và cũng là sớm nhất mà con người có thể điều trị khỏi, kể các khi bệnh có di căn xa [4], [8], [20]. Vì TBNAT là loại tế bào rất nhạy cảm với hóa chất [16], [20]. Chỉ khi có di căn não, do hạn chế nồng độ hóa chất trong dịch não tủy, và vai trò của phẫu thuật và xạ trị trong những trường hợp này cũng hạn chế nên việc điều trị sẽ rất khó khăn, và phần lớn bệnh nhân sẽ tử vong [9], [10], [13].

Tỉ lệ đáp ứng với hóa chất bước một trong nghiên cứu của chúng tôi là 82,8%, với hóa chất bước hai là 10,3%. Nghiên cứu của nhóm tác giả

Maria A và cộng sự với nhóm nghiên cứu bao gồm tất các bệnh nhân bệnh lý TBNAT thì tỉ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao tương đối thấp, chỉ 56% (14/25 bệnh nhân), tuy nhiên tác giả này phân nhóm bệnh nhân có điểm nguy cơ 8 điểm trở lên là nguy cơ cao, còn nhóm có điểm nguy cơ 5-7 là nguy cơ trung bình [14], chính điều này dẫn đến sự khác biệt kết quả so với nghiên cứu của chúng tôi. Hơn nữa, nhóm nghiên cứu này chỉ định cả những can thiệp thủ thuật như nạo buồng tử cung, phẫu thuật. Tỉ lệ phải cắt TCTP ở nghiên cứu của tác giả này là 11,3% (7/62 bệnh nhân) [14]. Còn tỉ lệ cắt TCTP trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,6%.

Các khuyến cáo đều cho rằng không nên tiến hành phẫu thuật ở những bệnh nhân bệnh lý TBNAT cho đến khi hoàn thành ít nhất hai chu kỳ hóa chất [4], [9]. Do đặc tính di căn theo đường máu rất dễ dàng nên việc can thiệp phẫu thuật sẽ làm dễ cho quá trình di căn xa [18], [20]. Nên trong nghiên cứu này, chúng tôi hầu như rất ít chỉ định phẫu thuật cắt TCTP khi bệnh nhân không có biến chứng chảy máu. Đây là việc làm quan trọng, vì những bệnh nhân trong bệnh lý này đều còn rất trẻ và việc bảo tồn tử cung sẽ cho họ có cơ hội có thêm con sau khi điều trị mà không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với phác đồ điều trị EMA/CO thì 100% bệnh nhân sẽ gặp một trong các tác dụng phụ của hóa chất. Thường gặp nhất là rụng tóc, sau đó là viêm loét đường tiêu hóa, tăng men gan, suy tủy. Đây là các tác dụng phụ thường gặp khi điều trị đa hóa trị ở bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân bệnh lý TBNAT nói riêng [12], [18], [19].

Tỉ lệ vô sinh ở những bệnh nhân bệnh lý TBNAT vào khoảng 7%, tỉ lệ lặp lại bệnh lý này tăng khoảng 1/1000-1/100 so với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản [15], với một nghiên cứu theo dõi dọc đa trung tâm với 2.657 bệnh nhân được điều trị hóa chất trước đó thì phần lớn có lần mang thai lại thành công, với 76,7% sinh con đủ tháng, 5,3% sinh non, 1,3% thai chết trong tử cung và 14,2% sảy thai. Đặc biệt chỉ có 37 trẻ (1,8%) có dị tật bẩm sinh [16].

Một câu hỏi đặt ra là bao lâu sau khi điều trị bệnh lý TBNAT thì bệnh nhân có thể mang thai

lại. Phần lớn các khuyến cáo trước đây cho rằng khoảng thời gian này là hai năm [9], [11], tuy nhiên hiện nay vẫn chưa có bằng chứng thuyết phục cho các khuyến cáo này. Gần đây, trong hướng dẫn năm 2015 của FIGO, thời gian này có thể là 12 tháng, tuy nhiên mức độ của khuyến cáo chỉ là mức độ C [17].

Trong nghiên cứu này, có 16 bệnh nhân có thai lại sau khi hoàn tất quá trình điều trị. Chúng tôi chỉ theo dõi và mô tả những bệnh nhân có thai lại mà không quan tâm tới các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến khả năng có thai cũng như quá trình phát triển của thai do nghiên cứu này còn quá nhỏ, không thể loại trừ các yếu tố khác được.

Trong đó, có tới 43,8% bệnh nhân mang thai cho đến đủ tháng.

Số bệnh nhân tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 1 bệnh nhân, các nghiên cứu theo dõi đều cho thấy những bệnh nhân bệnh lý TBNAT khi tỉ lệ tái phát là 5% ở những bệnh nhân nguy cơ thấp và tới 20% nếu là nguy cơ cao [9], [11], [15].

5. Kết luận

Đa hóa trị với phác đồ EMA/CO là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả cho những bệnh nhân bệnh lý TBNAT nguy cơ cao. Tỉ lệ cắt TCTP không cao, và nếu không cắt TCTP thì bệnh nhân vẫn có thể mang thai lại sau khi kết thúc điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Anjana C, Ava D, Shilpa P, Anila K, Sonali G, Kalpana D (2007) High risk gestational trophoblastic tumors, *J Obstet Gynecol India*, 57(3):221-226.
2. Deep JP, Sedhai LB, Napit J, Pariyar J (2013) Gestational trophoblastic disease, *Journal of Chitwan Medical College*, 3(4):4-11
3. Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW (2000) Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease, *British Journal of Cancer*, 82(9):1547-1552.
4. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA (2003) Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy, *Gynecologic Oncology*, 9:1552-1557.
5. Gerulath AH, Ehlen TG, Bessette P, Gerulath AH, Jolicoeur L, Savoie R (2002) Gestational trophoblastic disease, SOGC clinical practice guidelines, Number 114.
6. Ghaemmaghami F, Sohrabvand F, Ayatollahi H, Modarres M (2005) Successful treatment of gestational trophoblastic neoplasm metastatic to the colon: Case report, *Cancer Therapy*, 3:551-554.
7. Hanna RK, Soper JT (2010) The Role of Surgery and Radiation Therapy in the Management of Gestational Trophoblastic Disease, *The Oncologist*, 15:593-600.
8. Hemida RAE, Toson E, Shalaby H, Refaie E, Eldin DS (2011) Chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia, 5-years experience of Mansoura University Hospital, Egypt, *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1:153-157.
9. Ilancheran A (1998) Optimal Treatment in Gestational Trophoblastic Disease, *Ann Acad Med Singapore*, 27:698-704.
10. Jones WB, Cardinale C, Lewis JL (1997) Management of high-risk gestational trophoblastic disease - Memorial Hospital experience, *Int J Gynecol Cancer*, 7:27-33.
11. Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ (1998) Subsequent Reproductive Experience after Treatment for Gestational Trophoblastic Disease, *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, 71:108-112.
12. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK (1998) Risk Factors for the Prediction of Treatment Failure in Gestational Trophoblastic Tumors Treated with EMA/CO Regimen, *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*, 71:247-253.
13. Lurain JR (2010) The role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia, *Cytoreductive Surgery in Gynecologic Oncology: A Multidisciplinary Approach*, 2010: 153-160.
14. Maria A, El-Shebiney M, Sadaka E, Ramadan M (2012) Treatment Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia, *Journal of American Science*, 8(11):261-267.
15. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S (2002) Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour, *Human Reproduction*, 17(2): 469-472.
16. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS (2011) Current Chemotherapeutic Management of Patients with Gestational Trophoblastic Neoplasia, *Chemotherapy Research and Practice*, 2011:1-12.
17. Ngan HYS, Kohorn EI, Cole LA, Kurman RJ, Kim SJ, Lurain JR, Seckl MJ, Sasakih S, Soper JT (2012) Trophoblastic disease, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 119S2(2012): S130-S136.
18. Ngan HYS, Michael J. Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Goller F, Sekharan PK, Lurain JR (2015) Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131(2015): S123-S126.
19. Priyanka KR, Pariseema DS (2015) High risk gestational trophoblastic diseases: Diagnosis and primary management with EMACO chemotherapy, *Asian Pac. J. Health Sci.*, 2(4):82-86.
20. Soper JT (2006) Gestational Trophoblastic Disease, *Obstet Gynecol*, 108:176-187.