

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR (GTH) SONRASI GELİŞEN GEBELİKLERDE PROGNOZ

Prof. Dr. S. Sinan Özalp

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Obsetetris ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ssozalp@superonline.com

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar zincirini ifade etmektedir. GTH histopatolojik olarak hidatidiform mol (HM), invaziv mol ve koryokarsinom olarak üç grupta incelenmektedir. HM üzerinde yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda komplet ve parsiyel mol belirlenmiştir. Gestasyonel trofoblastik neoplaziler (GTN) veya gestasyonel trofoblastik tümörler (GTT) genellikle HM sonrası gelişmesine rağmen terapötik veya spontan abortus, ektopik veya term gebeliği de izleyebilmektedir. Molar gebeliği olan kadınlarda molar dokunun transformasyonu sonucunda artmış gestasyonel koryokarsinom riski varken diğer gebelik şekilleri sonrası da gelişen gestasyonel koryokarsinom gerçek neoplazmdir. Günümüzde hCG'nin b subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması nedeniyle GTN hastalığının yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle de HM sonrası malign potansiyelin belirlenmesinde ve hastalığın malign şekli ile saptandığı durumlarda tedavi sonrası izlem önem kazanmaktadır.

Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra genelde kabul edilen izlem süresi 12 aydır. Üç negatif değer elde edilinceye kadar b hCG tayini haftada bir yapılmakta daha sonra ayda bir tayin edilmektedir. Pelvik muayene ile molün boşaltılmasından sonra 3 ay süre ile 2 haftada bir ondan sonraki dönemde ayda bir kez uterin involusyon değerlendirilmelidir. Uterusun subinvolusyonu ve buna eşlik eden anormal uterin kanama persistan hastalık yönünden uyarıcı olmalıdır. Klinik ve fizik muayene bulguları akciğer tutulumunu düşündürüyor ise akciğer grafisi veya tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastalara, negatif bhCG değerleri elde edildikten sonra 12 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Hasta eğer cerrahi sterilizasyon istemiyorsa ilk seçenek oral kontraseptifler olmalıdır. Oral kontraseptiflerle aynı zamanda hCG ile krosreaksiyon yapabilen LH'nın baskılanması sağlanmaktadır. GTT'ler sonrası da yaklaşım aynı prensipleri içermektedir.

HM üretkenlik dönemi hastalığıdır, bu nedenle de üretkenliğini henüz tamamlamamış kadınlarda daha sonraki gebeliklerin prognozu önem kazanmaktadır.^{1,2,3}

Bu yazıda GTH sonrası üreme fonksiyonu gözden geçirilecektir

GTH'DE DAHA SONRAKİ ÜREME FONKSİYONU

Kür sağlanan ve en az bir yıl izlenip gebe kalan 115 olgunun izlendiği seride, 77 mol olgusunda doğal kür sağlanırken, 38 olguda kür kemoterapi sonrası elde edilmiştir. Bir yıllık kontrasepsiyon dönemi sonrasında ortalama gebe kalma süresi 0.8 yıldır. Gebe kalması önerilen olgulardan bir yıl içinde gebe kalanların oranı %51.3 ve 3 yıl içinde gebe kalanların oranı %85.2'dir. GTH'de kür sonrası gebelikler, komplet mol, parsiyel mol ve GTT'de farklı bulunmamıştır. Antepartum ve postpartum komplikasyonlar normal dağılımdan farklı bulunmamıştır. Tekrar eden mol %4.3 olarak saptanmıştır.⁴ Parsiyel mol, komplet mol ve persistan GTT sonrası sırasıyla 195, 1234 ve 504 gebeliğin incelendiği çalışmada daha sonraki gebelik prognozlarının genel populasyon ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Molar gebelik sonrası tekrar molar gebelik riski %1 olarak saptanmış ve en az iki molar gebeliği olan olgularda tekrar molar gebelik olasılığının %23.1 olduğu bildirilmiştir.⁵

Daha önce GTH tanısı konulan 5030 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların 275 (%5.5)'i kemoterapi verildiği saptanmıştır. Olgulardan 35 (%0.7)'sinde tekrar molar gebelik gelişmiş ve ikinci kez mol gebelik sonrası kemoterapi gerekenlerin tüm olguların %6'sı olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar ikinci kez mol oluşmasının kemoterapi için endikasyon olmadığını vurgulamışlardır.⁶ Komplet mol sonrası 1239 gebelik gelişmiş ve bunların %74.1'i termde canlı doğum ile, parsiyel mol sonrası ise 205 gebeliğin %68.6'i termde canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bir mol sonrası tekrar mol gelişimi yaklaşık %1 olarak bulunmuştur.⁷ Matsui ve arkadaşlarının çalışmasında, molar gebelik sonrası spontan rezüstasyon olan 891 olgudan 438 (%49.2)'inde 650 gebelik gelişmiştir. Bu seride komplet ve parsiyel mollerde gebelik sonuçları farklı bulunmamış ve genel popülasyona benzer olduğu vurgulanmıştır. Tekrar eden mol komplet mollerde %1.3, parsiyel mollerde ise %1.5 ve genel popülasyonun beş katı olarak saptanmıştır. Tekrar eden komplet mollerde persistan GTT riski artmadığı belirtilmiştir. Daha sonra gebelik gelişenlerde %0.46 ve daha sonra gebeliği olmayanlarda %1.8 yüksek riskli GTT gelişimi bildirilmiştir. Çalışmacılar komplet ve parsiyel mollerde daha sonraki üreme fonksiyonu normal olduğunu ve daha sonra gebeliği olanlarda yüksek riskli GTT gelişimi etkilenmediğini bildirmişlerdir.⁸

Komplet ve parsiyel mol sonrası gebeliklerin sonuçları ve tekrar eden mol oranlarının incelendiği çalışmada 2578 komplet molderden daha sonraki gebelikte 27 (%1.9) olguda mol gelişmiş ve mollerin 22 (%81)'si komplet ve 5 (%19)'i parsiyel molle sonuçlanmıştır. Parsiyel molü olan 2627 olgudan daha sonraki gebelikte 25 (% 1.7) mol oluşmuş ve 17(%68) parsiyel ve 8 (%32) komplet molle sonuçlanmıştır. Tüm olgulardaki genel rekürrens oranı % 1.8 bulunarak 20 kez risk artımı vurgulanmıştır. Tekrar eden 27 eden komplet mol olgusundan 3(%10)'ünde tekrar komplet mol gelişmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre komplet ve parsiyel mollerde diğer gebelik sonuçları, obstetrik popülasyon ile farklı bulunmamıştır.⁹

Uzun süreli yaşamı olup kemoterapi alan 445 GTT olgusunda, tedavi bitimi sonrası gebelik isteyen ve methotraksat uygulanan olguların %97'sinde gebelik ve %86'sında en az bir canlı doğum gerçekleşmiştir. Kombinasyon tedavisi siklofosamid içeren olgularda canlı doğum %79'dur. Üç ve üzeri ilaç uygulananlarda tek methotraksat veya bununla birlikte ikili ilaç alanlarla karşılaştırıldığında canlı doğum olasılığının önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır.¹⁰

Kobayashi ve arkadaşlarının çalışmasında 57 olguda 83 gebelik gelişmiş ve gebeliklerin %66.3'ü term doğum, %4.8'i prematür doğum, %11.3'ü spontan abortus ve %2.4'ü rekürren mol ile sonuçlanmıştır. Kemoterapi alanlar, kemoterapi öncesi gebelikler ve tedavi görmeyen mol olguları ile karşılaştırıldıklarında fetal kayıp ve konjenital anomali farklı değildir. Canlı doğumlarda %6.8 olgu düşük doğum ağırlıklı, %10.2 beklenenden ağır, %83.1 ise gebelik yaşı ile uyumlu ağırlıkta saptanmıştır. Kemoterapötik ajanların fetal büyüme üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.¹¹

Persite mol tanısıyla kemoterapi alan olgularda 522 gebelik oluşmuş ve bunların %68.6'sı termde canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar kemoterapi sonrası üreme fonksiyonu normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Yapılan diğer bir çalışmada gebelik isteği olan 129 olgudan 243'ünde gebelik gelişmiş, gebelik sonuçları genel popülasyonla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada tekrar eden moller %2.1'dir ve beklenenin 7 katıdır.¹²

Türkiye'den yapılan Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sonrası gebe kalan 49 olguda 65 gebelik oluşmuştur. Bu gebeliklerin dağılımı 42 (%64.7) term gebelik, 4 (%6.1) prematür doğum, 1 (%1.5) ölü doğum, 8 (%2.3) spontan düşük, 7 (%10.8) elektif abortus ve 3 (%4.6) tekrar eden molderdir. Bu çalışmada olgularda obstetrik komplikasyon saptanmamıştır.¹³

Etoposid ile tedavi edilen düşük riskli GTT'lerde gebe kalmak isteyenlerin %92.3'ünde gebelik ve %91.7'sinde en az yaşayan bir canlı doğum gerçekleşmiştir. Gebeliklerden 42 (%75.0)'si term canlı doğum, yedisi (%12.5) birinci trimester spontan düşük, biri (%1.8) ikinci trimester düşüğü, dördü (%7.1) terapötik abortus ve ikisi (%3.6) tekrar eden mol ile sonuçlanmıştır. Bu seride ölü doğum yoktur. Yenidoğanın fiziksel gelişimi genel popülasyonla uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak da düşük riskli GTT'de tek ajan etoposidin fertilite ve gebelik üzerine olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir.¹⁴ Etoposid içeren kemoterapi gören ve gebe kalmak isteyen 74 kadından 57 (%77.0)'sinde en az bir canlı doğum ve %6.8'inde devam eden gebelik bildirilmiştir. Gebe kalmayan sekiz kadından ikisinde daha önce GTH ile sonuçlanan infertilite öyküsü vardır. Bildirilen 79 canlı doğum içinde bir fetal ölüm mevcuttur. BU çalışmada etoposidin fertilite üzerine uzun süreli etkisini uzak olasılık olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵

EMA-CO sonrası 18 olguda regüler menses, 3 olguda amenore gelişmiş ve 14 olguda gebelik isteği olup bunlardan 12 olguda 21 gebelik oluşmuştur. Gebeliklerin dağılımı, 16 term doğum, iki düşük, iki prematür doğumdur. Bu çalışmada EMA-CO sonrası gebe kalmak isteyenlerin %86'sında gebelik geliştiği belirtilmiştir. Düşük oranı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır.¹⁶

Kemoterapinin uzun süreli etkilerini araştıran çalışmalarda vardır. Fertilitenin korunduğu 269 olgudan 198 (%79.5)'inde tedavi sonrası 396 gebelik oluşmuştur. 396 gebelikten 295 (%74.5)'i term canlı doğum, 51 (%12.9)'i spontan abortus ve dördü (%1) rekürren molle sonuçlanmıştır. 18 aylık oluncaya kadar izlenen 101 çocuğun boy ve kiloları ulusal değerlerden farklı bulunmamıştır. Çalışmada yedi yıla kadar izlenen 54 çocukta mental gelişimde belirgin gerilik olmadığı rapor edilmiş ve GTH'lerde kemoterapinin güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁷

GTH'LERDE KEMOTERAPİ SONRASI BİR YIL İÇİNDE GEBE KALANLARDA GEBELİK RİSKLERİ

Genellikle kabul edilen molar gebeliklerde klinik ve biyokimyasal remisyona ulaşıldıktan sonra bir yıl süre ile gebe kalınmamasıdır. Bu süre kemoterapi gören hastalar içinde bir yıldır. Bazı klinikler bu süreyi kemoterapi gören yüksek riskli hastalar için iki yıl olarak kabul etmektedir. Bu süreler geçtikten sonra gebe kalındığında malign potansiyelin ortaya çıkışının ihmal edilecek düzeylerde olmasıdır. Standard 6 aylık HCG izlemine bitirmeden gebe kalan 67 olgu (%52.2 parsiyel ve %47.8 komplet mol), incelenmiş ve HCG negatif olmasından yeni gebeliğe kadar geçen süre parsiyel molde 3.1 ay ve komplet molde 3.4 ay olarak saptanmıştır. Gebeliğin devam ettiği 44 olgudan 33 (%75.0)'ü canlı doğum, 10'unda spontan abortus ve birinde ektopik gebelik saptanmıştır. Canlı doğum parsiyel molde %83.3 ve komplet molde %65.0 olarak bulunmuştur. Postmolar persistan GTT gelişen olgu yoktur. Araştırmacılar sonuç olarak hCG izlem süresi tamamlanmadan hCG'si negatif olup gebe kalanlarda persistan GTT riskinin düşük olduğunu ve bu olgularda yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verilebileceğini bildirmişlerdir.⁸

Kemoterapi sonrası bir yıldan daha kısa sürede gebe kalanlarda gebelik prognozu 22 olguda değerlendirilmiştir. Bu gebelikler dokuz termde doğum, bir prematür doğum, altı isteğe bağlı terminasyon, altı endikasyonlu terminasyon (bir tekrarlayan mol, bir intrauterin ölüm, bir kaçınılmaz düşük, üç düşük tehdidi) olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada fetal kayıp oranı %27.1 (6/22), GTH oranı %9.1 (2/22) ve GTT oranı %4.5 (1/22)'dir. Term gebeliklerde kemoterapi ile gebeliğe kadar geçen süre 10.25 ay iken, fetal kayıplarda kemoterapiden gebeliğe kadar geçen süre 5.86 aydır ve fark önemli bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda GTT'lerde başarılı kemoterapi sonrası 1 yıl sürenin geçmesinin gerektiği, ancak bir yıldan daha erken dönemde gebe kalanlarda gebeliğin sonlandırılması gerekli olmadığı ancak bu gebeliklerin daha yakın izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.¹⁹

Kemoterapi sonrası remisyona giren ve en az bir gebeliği olan 137 (19 yüksek riskli ve 118 düşük riskli) olguda gebelikler değerlendirilmiştir. GTT tedavisi sonrası ilk gebeliklerin sonuçları genel popülasyonla uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak 6 ay içinde gebe kalanlarda anormal gebelikler (spontan abortuslar ölü doğum, tekrarlayan mol) %37.5 oranında iken, bu oran 12 aydan sonra gebe kalanlarda %10.5 olarak saptanmış ve fark önemli olarak bulunmuştur. Çalışmacıların sonucuna göre, kemoterapi sonrası üreme fonksiyonu normaldir, altı ay içinde olan gebeliklerde anormal gebelik oranı yüksektir bu nedenle de GTT'de kemoterapi sonrası gebeliğe kadar geçen sürenin en az altı ay olması gerektiği rapor edilmiştir.²⁰

GTT tanısıyla kemoterapi görmüş 31 (%72.1) komplet mol ve 12 (%27.9) parsiyel mol olan 43 olgunun değerlendirildiği çalışmada HCG remisyonu ile yeni gebelik arası süre 6.3 (1-11) ay olarak saptanmıştır. Olgulardan onunda elektif terminasyon uygulanmış ve dört olgu izleme gelmemiştir. Geriye kalan 29 olguda, 22 (%75.9) canlı term gebelik, üç (%10.3) preterm doğum, üç (%10.3) spontan abortus, bir (%3.5) tekrar eden mol, saptanmıştır. Akciğer koryokarsinomu gelişen bir olguda 28 haftada sezaryen ile normal fetus doğurtulmuş ve plasentada koryokarsinom saptanmamıştır. Çalışmacıların görüşü, hastaların tümör relapsında geçikmiş teşhis riski hakkında bilgilendirilmeleri şartıyla yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verileceğidir. HCG izlemi tamamlanmadan gebe kalanlarda 1 (%3.5) olguda tekrar eden mol saptanmıştır.²¹

Çoklu ajan uygulanan 779 olgudan 77 (%10)'si erken gebe kalmış, ikisinde (%2.5) relaps oluşmuş, gebe kalmayanlarda relaps %5.6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 230 erken gebelikte 164 (%71)'ü term doğum,

35 (%15)'i terminasyon, 26 (%11)'si spontan abortus, üç (%1.3)'ü yeni mol, iki (%1)'i ölü doğum ile sonuçlanmıştır. Tek ajan uygulananlarda erken gebelikler daha yüksek oranda saptanırken , çoklu ajan uygulananlarda spontan abortus ve terminasyonlar daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, tek ve çoklu kemoterapi sonrası relaps riskinin artmadığı, ilk bir yılda gebelik önerilmediği halde, gebe kalanlarda yakın izlem koşulu ile bu gebeliklerin devamının önerilebileceği vurgulanmıştır.²²

GTH'LERDE KEMOTERAPİ GÖRENLERDE DAHA SONRAKİ GEBELİKLERDE ANOMALİ RİSKİ

HM sonrası gelişen gebeliklerde fetal anomali riski artmamaktadır. Mol sonrası standard altı aylık HCG izlemine bitirmeden gebe kalanlarda da fetal anomali saptanmamıştır.¹⁸

Kemoterapi gören olgularda konjenital anomalinin saptanmadığını (13,14) ve konjenital anomalide artış olmadığını bildiren¹⁰ çalışma da vardır. Bir diğer çalışmada bir (%1.7) olguda konjenital anomali saptanmış ve kemoterapi alanlar, kemoterapi öncesi gebelikler ile karşılaştırıldıklarında konjenital anomali farklı bulunmamıştır¹¹ Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında dört (%1.3) olguda malformasyon gözlenmiştir.¹⁷ Minör ve major anomali %2.5 olarak bildirilen⁷, term gebeliklerde %1.8 konjenital anomali rapor eden²² çalışmalarda vardır. Kemoterapi gören 29 olgudan ikisinde biri geçişli polidaktili diğeri hidronefroz olmak üzere fetal anomali saptanmıştır.²¹

Etoposid içeren kemoterapi sonrası bildirilen 79 canlı doğum içinde bir konjenital anomali olduğu bildirilmiştir.¹⁵ EMA-CO tedavisi sonrası 12 olguda 21 gebelik oluşmuş ve gebeliklerin ikisi konjenital anomalili prematür doğumla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle EMA-CO tedavisi ile konjenital anomali arasında ilişki kurulamadığını belirtilmiştir.¹⁶

SONUÇ

GTH'da daha sonraki gebeliklerde mol gelişme riski arttığı için bu gebelikleri birinci trimesterde ultrasonografi ile değerlendirmek gerekir. Gerek HM mol sonrası spontan iyileşme sağlanan olgularda gerekse kemoterapi uygulanan kadınlarda daha sonra gelişen gebeliklerde obstetrik komplikasyonlarda artış yoktur. Yine gerek HM mol sonrası spontan iyileşme sağlanan olgularda gerekse kemoterapi uygulanan kadınlarda daha sonra gelişen gebeliklerde konjenital anomali riski artmamaktadır. HCG izlem süresi tamamlanmadan hCG'si negatif olup gebe kalanlarda persistan GTT riski düşük olduğunu için bu olguların yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verilebilir. Tek ve çoklu kemoterapi ile tedavi sonrası bir yıl tamamlanmadan gebe kalanlarda relaps riskinin artmaması nedeniyle yakın izlem koşulu ile bu gebeliklerin devamı önerilebilir.

References

1. Özalp, S.: Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Anadolu Üniversitesi, Eğitim Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları No. 76, Anadolu Üniversitesi Basım Evi, 1989.
2. Ayhan A, Özalp S: Trofoblastik neoplazilerde tedavi sonrası üreme sorunu. Fertilite ve İnfertilite Derneği Bülteni, 1983; 6(21):1-2.
3. Tuncer, Z.S.: Trofoblastik hastalıklarda kontrasepsiyon ve tedavi sonrası üreme fonksiyonu. (İçinde) Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, Özalp S (ed.) Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir :1997:183-191.
4. Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 1998; 71:108-12.
5. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. Reprod Med. 1998; 43:81-6.
6. Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. Gynecol Oncol. 2000; 78:288-92.
7. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. Semin Oncol. 2000; 27:678-85.
8. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Seki K, Sekiya S. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. Hum Reprod. 2001; 16:1274-7.
9. Sebire NJ, Fisher RA, Foscett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. BJOG. 2003; 110:22-6.
10. Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Br Med J (Clin Res Ed). 1984; 288:103-6.

11. Kobayashi O, Matsui H, Takamizawa H. Analysis of pregnancy outcome after chemotherapy of trophoblastic disease, *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1986; 38:181-6.
12. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Hum Reprod*. 2002; 17:469-72.
13. Ayhan A, Ergeneli MH, Yuce K, Yapar EG, Kisnisci AH. Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1990; 35:522-4.
14. Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Pregnancy outcome after treatment with etoposide (VP-16) for low-risk gestational trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer*. 1999; 9:166-169.
15. Adewole LF, Rustin GJ, Newlands ES, Dent J, Bagshawe KD. Fertility in patients with gestational trophoblastic tumors treated with etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986; 22:1479-82.
16. Lok CA, van der Houwen C, ten Kate-Booij MJ, van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG*. 2003; 110:560-6.
17. Suzuki I, Goto S, Yamada A, Tomoda Y. Pregnancy after chemotherapy for trophoblastic diseases and psychosomatic development in the progeny. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1993; 19:407-15.
18. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Lu KH, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1999; 94:588-90.
19. Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor: a clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol*. 2001; 83:146-8.
20. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*. 2004; 49:531-4.
21. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:345-7.
22. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer*. 2002; 86:26-30.