

Amenorrea da agenti alchilanti

Caso clinico, microbiologia e fisiopatologia del nosode intestinale Morgan-Gaertner

Lavoro presentato al XVI Congresso Nazionale FIAMO - Torino 16 - 18 marzo 2018, riveduto per la pubblicazione.

RIASSUNTO

Nel 2017 sono stimati in oltre 3 milioni e trecentomila gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, di cui circa il 5% di età < 40 anni. I superstiti del trattamento per il cancro sono a rischio di sviluppare effetti collaterali tardivi delle terapie, tra cui l'insufficienza ovarica precoce e l'infertilità sono di grande importanza per la popolazione giovane. In particolare gli agenti alchilanti provocano una distruzione diretta dose-dipendente degli oociti e delle cellule follicolari. Una crescente evidenza indica che il microbioma intestinale modula la risposta dell'organismo agli agenti chemioterapici in tre distinti ambiti: facilitazione dell'effetto farmacologico; compromissione o annullamento degli effetti anti-cancro; modulazione della tossicità. Il microbioma intestinale regola i livelli di estrogeni circolanti attraverso la produzione di β -glucuronidasi, un enzima che deconiuga gli estrogeni nelle loro forme attive. Quando questo processo è alterato dalla disbiosi intestinale, la ridotta attività di deconiugazione provoca una riduzione degli estrogeni circolanti, con aggravamento di patologie correlate a bassi livelli di estrogeni. Dal 1927 sono stati utilizzati terapeuticamente batteri non-lattosio fermentanti inattivati, sotto forma di soluzioni ultradiluite e dinamizzate chiamate "Nosodi Intestinali", che hanno mostrato la capacità di modulare la composizione del microbioma. Si descrive un caso di insufficienza ovarica prematura conseguente a trattamento con agenti alchilanti, trattato con nosode intestinale Morgan-gaertner.

PAROLE CHIAVE

Chemioterapia, agenti alchilanti, amenorrea, menopausa, infertilità, microbioma, nosodi intestinali, Morgan-gaertner.

SUMMARY

Although the incidence of cancer increases each year, cancer-related mortalities have reduced by almost 1% per year since the 1990s. These improved chances for survival have made the long-term effects of therapy more evident. 3.300.000 cancer survivors are estimated in Italy in 2017, and 5% of them are younger than 40 years old. One of the most demoralizing side effects of cancer treatments is destruction of the reproductive system, which in young girls and women <40 years old is frequently associated with premature ovarian failure and infertility. Alkylating agents, the most gonadotoxic chemotherapeutic medications, cause dose-dependent, direct destruction of oocytes and follicular depletion. Evidence is growing that the gut microbiome modulates the host response to chemotherapeutic drugs, with three main clinical outcomes: facilitation of drug efficacy; abrogation and compromise of anticancer effects; and mediation of toxicity. The gut microbiome regulates estrogens through secretion of β -glucuronidase, an enzyme that deconjugates estrogens into their active forms. When this process is impaired through dysbiosis of gut microbiota, characterized by lower microbial diversity, the decrease in deconjugation results in a reduction of circulating estro-

gens, which may influence hypoestrogen-related diseases. Since 1927, non-lactose fermenting bacteria have been therapeutically used in potentized form as "bowel nosodes" and showed the ability to modulate the composition of intestinal microbiome. Morgan-gaertner bowel nosode treatment of alkylating agent induced premature ovarian failure case is discussed.

KEYWORDS

Chemotherapy, alkylating agents, amenorrhea, menopause, infertility, microbiome, bowel nosodes, Morgan-gaertner.

INTRODUZIONE

Sebbene l'incidenza del cancro sia in aumento ogni anno, si registra un declino della mortalità cancro-correlata di circa 1% l'anno dal 1990. Nel 2017 sono stimati in oltre 3 milioni e trecentomila gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, rappresentando il 5,4% dell'intera popolazione italiana (1 su 19). Di questi, 1.517.000 sono maschi (46%) e 1.786.000 femmine (54%). Circa il 5% dei superstiti al cancro hanno età < 40 anni¹. Questo aumento della sopravvivenza ha reso più evidenti gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie. Uno degli effetti più demoralizzanti delle terapie per il cancro è la compromissione del sistema riproduttivo, che nelle donne giovani è spesso associato alla insufficienza ovarica precoce e ad infertilità^{2,3}. Questi effetti sono il risultato dell'azione citotossica sul complesso cellulare oocita-granulosa^{4,5}. Gli agenti alchilanti, farmaci chemioterapici che manifestano la maggiore attività gonadotossica, provocano una distruzione diretta dose-dipendente degli oociti e deplezione follicolare, e possono causare fibrosi corticale e danno dei vasi sanguigni ovarici. I tassi riportati di insufficienza ovarica prematura dopo patologie e trattamenti chemioterapici diversi differiscono grandemente, e dipendono maggiormente dal protocollo utilizzato e dall'età delle pazienti⁶. La distruzione patologica degli oociti è stata considerata in passato irreversibile, per il fatto ben noto che gli oociti sono una coorte in numero fisso di cellule che non si duplicano^{7,8}. Sintomi vasomotori e disfunzioni sessuali si manifestano frequentemente in donne che hanno una menopausa improvvisa da chemioterapia o soppressione ovarica.

Tuttavia la fertilità può essere alterata anche in donne con regolare ciclo mestruale dopo chemioterapia⁹.

Una crescente evidenza indica che il microbioma intestinale modula la risposta dell'ospite agli agenti chemioterapici con tre maggiori ricadute cliniche: facilitazione dell'efficacia del farmaco; abrogazione e compromissione dell'effetto anti-cancro; modulazione della tossicità¹⁰.

Il microbioma intestinale regola inoltre il metabolismo degli estrogeni attraverso la produzione di β -glucuronidasi, un enzima che deconiuga gli estrogeni nelle loro forme attive permettendone il riassorbimento a livello intestinale e incrementandone la biodisponibilità. Quando questo processo è alterato dalla disbiosi del microbioma intestinale, caratterizzata da una bassa diversità microbica, la riduzione dell'attività di deconiugazione porta ad una riduzione degli estrogeni circolanti¹¹.

I "Nosodi" sono rimedi omeopatici ottenuti dalla progressiva diluizione e dinamizzazione di materiali patologici infetti (tessuti, escreti o secreti) o direttamente di microrganismi patogeni¹².

Dal 1927, prevalentemente presso l'Ospedale Omeopatico di Glasgow - Scozia, sono stati utilizzati terapeutamente batteri fecali non lattosio-fermentanti inattivati, sotto forma di soluzioni ultradiluite e dinamizzate chiamate "Nosodi Intestinali", che hanno mostrato la capacità di modulare la composizione del microbioma intestinale¹³.

Si descrive un caso di insufficienza ovarica prematura conseguente a trattamento con agenti alchilanti, trattato con nosode intestinale *Morgan-gaertner*.

MATERIALI E METODI

Una donna caucasica di 34 anni, giunta all'osservazione per insufficienza ovarica precoce conseguente a chemioterapia CHEOP per Linfoma T angioimmunoblastico in stadio avanzato, è stata valutata e curata secondo il metodo omeopatico, consistente in:

1. raccolta anamnestica del caso e visita secondo i principi Hahnemanniani¹⁴;
2. repertorizzazione dei sintomi - software *Complete Dynamics* © Edward van Grinsven, *Complete Repertory 2017r1* © Roger van Zandvoort¹⁵;
3. analisi delle Materie Mediche omeopatiche classiche dei rimedi rilevanti identificati¹⁵;
4. prescrizione del rimedio diluito secondo le regole dell'omeopatia classica.

RISULTATI

A 4 mesi dal termine di chemioterapia secondo schema CHEOP per Linfoma T angioimmunoblastico stadio IIIA, IPI2, associata a terapia di profilassi antibiotica con trimetoprim-sul-

fametossazolo, la paziente riferiva amenorrea della durata di 6 mesi, sintomi vasomotori (vampate di calore e sudorazione notturna), rigidità e dolori articolari (soprattutto alle ginocchia, con difficoltà alla flessione e all'estensione dopo flessione prolungata), ritenzione di liquidi. Erano inoltre presenti alopecia e neuropatia periferica secondarie a chemioterapia.

L'anamnesi fisiologica (relativa al periodo pre-chemioterapia) evidenziava:

- alvo regolare;
- appetito conservato, alcune esclusioni alimentari per sintomi di gonfiore addominale (sostituzione del frumento con Kamut® e altri grani antichi), evitamento dei cibi istamino-liberatori per mastocitosi;
- cicli mestruali regolari da circa 4 anni, dopo sospensione dell'assunzione di pillola estroprogestinica durata circa 6 anni per micropolicistosi ovarica ed oligomenorrea.
- Tensione mammaria non dolorosa prima del mestruo.

L'anamnesi patologica remota evidenziava:

- faringo-tonsilliti ricorrenti nell'infanzia, nei mesi invernali, con tosse generalmente secca, raramente produttiva;
- appendicectomia all'età di 6 anni;
- mastoplastica riduttiva all'età di 21 anni;
- dall'età di 29 anni in terapia cronica con citirizina;
- ipotiroidismo autoimmune dall'età di 31 anni, ben compensato da terapia ormonale sostitutiva con levotiroxina.

L'anamnesi patologica prossima evidenziava:

- comparsa nell'ultimo anno di astenia associata a gonfiore dei linfonodi cervicali;
- dopo circa 6 mesi effettuato esame istologico su linfonodo laterocervicale, risultato non patologico;
- dopo circa 7 mesi ricovero tramite Pronto Soccorso per imponente gonfiore cervicale e sottomandibolare e sintomi di soffocamento. Diagnosi istologica su linfonodo sovraclaveare e laterocervicale di linfoma T angioimmunoblastico. Stadiazione: stadio IIIA, IPI2. Prescritta chemioterapia secondo schema CHEOP associata a terapia di profilassi antibiotica con trimetoprim-sulfametossazolo.

L'esame obiettivo mostrava:

- pallore cutaneo.
- Piccole macule brunastre-violacee diffuse soprattutto agli arti e all'addome.
- Pastosità addominale nelle fosse iliache con peristalsi regolare e organi ipocondriaci nei limiti. Lingua rosea, improntata, indurito lieve bianco-perlaceo.
- Presenza di numerose otturazioni dentali in amalgama.
- Piccolo linfonodo palpabile, mobile, sottoangolomandibolare sinistro.

- Cicatrici chirurgiche del collo regolari, morbide.
- Peso 60Kg (riferito incremento ponderale di 5Kg negli ultimi 3 mesi).

Gli esami di laboratorio mostravano segni di ipogonadismo primitivo ed esaurimento della riserva ovarica: LH=51,9 UI/l; FSH=82,1 UI/l; 17beta Estradiolo=9 pg/ml; AMH<0,1 ng/ml. L'endocrinologo consultato pose diagnosi d'insufficienza ovarica prematura irreversibile e prescrisse una terapia sostitutiva menopausale con estradiolo/diidrogestosterone, rifiutata dalla paziente.

In lacrime, provata dalla diagnosi di linfoma, dalla intensa chemioterapia e dalla recente diagnosi di menopausa precoce irreversibile, la paziente visualizzava se stessa come un cuore rosso in mezzo alle macerie.

Rubriche considerate (Fig.1 - Complete Dynamics © Edward van Grinsven, Complete Repertory 2017r1 © Roger van Zandvoort):

1. Mind; delusions, imaginations; alone, is (57)
2. Mind; delusions, imaginations; deserted, forsaken (76)
3. Head; baldness (39)
4. Head; baldness; young people, in (5)
5. Head; baldness; patches, in (16)
6. Head; falling out, hair, alopecia (230)
7. Female; menses; absent, amenorrhea (288)
8. Extremities; discoloration; nails (127)
9. Extremities; tingling, prickling (379)
10. Extremities; stiffness (506)
11. Extremities; stiffness; motion; agg.; beginning (22)
12. Extremities; stiffness; joints, articulations; motion; agg.; beginning (11)
13. Extremities; stiffness; knees (155)
14. Extremities; swelling; edematous (239)

15. Generalities; climacteric period agg. (292)
16. Generalities; heat; flushes of (549)
17. Generalities; heat; flushes of; climacteric period, in (83)
18. Generalities; inflammation; joints, arthritis (278)
19. Generalities; pain; climacteric period, in (51)
20. Generalities; pain; motion; amel.; continued (54)
21. Generalities; stiffness, rigidity; morning; waking, on (51)

Estratto da Paterson J, The Bowel Nosodes - Morgan¹⁶:
 ...la nota chiave per l'intero gruppo Morgan (Nosodi Morgan Pure e Morgan-gaertner - nde) è contenuta nella parola "congestione".

Testa: cefalee congestizie con vampate al viso...

Mentali: introspettivo, ansioso e apprensivo sullo stato di salute; irritabilità; evita la compagnia ma manifesta spesso sintomi di ansia se lasciato solo. Depressione, spesso con tendenza al suicidio. Apparato Genito-urinario: cefalee congestizie, dismenorrea congestizia... sintomi vasomotori del periodo menopausale.

Cute: è qui da ricercare l'eccezionale azione dei batteri appartenenti al gruppo Morgan. Morgan è il nosode indicato quando è presente congestione della cute con eruzione pruriginosa, aggravata dal calore...

Estratto delle rubriche repertoriali da Complete Repertory 2017r1 © Roger van Zandvoort 15- Morgan:

- Mind; delusions, imaginations; alone, is (57)
- Mind; delusions, imaginations; alone, is; world, in (10)
- Mind; weeping, tearful mood; telling about ones illness, when (36)
- Head; falling out, hair, alopecia (232)
- Head; falling out, hair, alopecia; spots, in, alopecia areata (39)
- Head; pain, headache; climacteric period, in (45)
- Neck; lymphatic tissue, cervical (281)
- Neck; swelling; lymphatic tissue, cervical (241)
- Extremities; stiffness; legs (87)
- Extremities; swelling; edematous (243)
- Extremities; tingling, prickling; upper limbs (266)

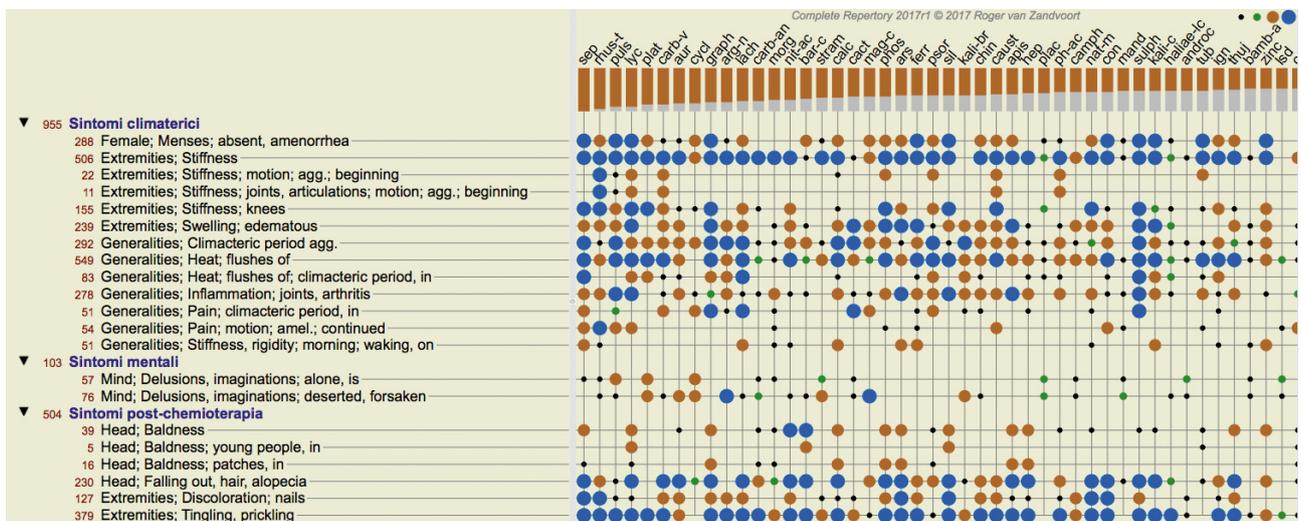


Fig. 1. Repertorizzazione dei sintomi

Extremities; tingling, prickling; lower limbs (238)
 Skin; eruptions; allergic (55)
 Skin; eruptions; blotches (193)
 Skin; eruptions; patches (75)
 Skin; swelling; edematous (138)
 Generalities; climacteric period agg (293)
 Generalities; heat; flushes of (551)
 Generalities; pain; climacteric period, in (51)
 Sulla base della valutazione clinica, della repertorizzazione omeopatica (fig. 1), del dato anamnestico di assunzione protratta di terapia antibiotica a largo spettro, dell'analisi comparativa delle Materie Mediche dei rimedi rilevanti e dell'esperienza dell'autore nel trattamento dei sintomi menopausali è stato selezionato il nosode intestinale *Morgan-gaertner*, somministrato in diluizione 200 centesimale alla dose di 5 gocce per via orale ogni 12 ore.

Durante le 48 ore seguenti la prima assunzione del nosode intestinale, tutti i sintomi climaterici sono progressivamente e definitivamente regrediti.

Gli esami di laboratorio a 3 mesi mostravano livelli di: FSH normale (5 mUI/ml), LH in lieve eccesso (18,7 mUI/ml); 17beta Estradiolo francamente elevati (1113 pg/ml). La diagnosi endocrinologica fu di sospetta somministrazione fraudolenta di estrogeni nascosti nel rimedio omeopatico o di gravidanza in atto.

Gli esami di laboratorio a 4 mesi mostravano livelli normali di: FSH (4,2 mUI/ml), LH (3 mUI/ml) 17beta Estradiolo (148 pg/ml), beta-HCG (<0,1 UI/l).

Dopo 5 mesi dall'inizio dell'assunzione del nosode intestinale, si è ristabilito un regolare ciclo mestruale, ed è stata sospesa la somministrazione del nosode.

Gli esami di laboratorio a 7 mesi mostravano livelli di: FSH normale (12,1 mUI/ml), LH normale (9,2 mUI/ml), 17beta Estradiolo normale (99 pg/ml) e beta-HCG normale (<0,1 UI/l).

Il follow-up a 12 mesi non mostrava segni clinici, laboratoristici o radiologici di patologia.

Il follow-up a 16 mesi mostrava livelli molto ridotti di AMH (<0,1 ng/ml).

24 mesi dopo la prima somministrazione del rimedio è iniziata una regolare gravidanza. L'ecografia morfologica ha rilevato un feto normale (fig. 2).

Durata del follow-up 31 mesi.



Fig. 2. Ecografia uterina. XII settimana gestazionale

DISCUSSIONE

Insufficienza ovarica precoce ed infertilità sono effetti collaterali a lungo termine frequenti ed invalidanti della chemioterapia in donne giovani che sopravvivono al cancro. I tassi di recupero della funzione ovarica e della fertilità in donne in menopausa dopo trattamento con agenti alchilanti sono estremamente variabili, e dipendono particolarmente dalla patologia trattata, dalle dosi somministrate e dall'età delle pazienti, rendendo difficile la valutazione prognostica nel singolo caso⁹. In uno studio di Hiroki K et al., le donne con amenorrea permanente dopo ciclofosfamide erano quelle che avevano ricevuto circa 4 g di ciclofosfamide in aggiunta alla dose somministrata prima dell'insorgenza di amenorrea, indicando la dose totale somministrata di 10g come capace di indurre invariabilmente amenorrea permanente in donne giapponesi quarantenni 16. La paziente descritta aveva manifestato amenorrea dopo la seconda infusione chemioterapica, ricevendo circa 5 g di ciclofosfamide dopo la comparsa di amenorrea ed una dose complessiva di circa 7 g di ciclofosfamide all'età di 34 anni. Inoltre, secondo i dati riportati da Letourneau et al. il 38% di donne di 34 anni non sono fertili dopo chemioterapia per linfoma NH, malgrado il ripristino di un ciclo mestruale regolare 16. Nel caso descritto, il dosaggio dell'ormone antimulleriano a 4 e 20 mesi dopo il termine della chemioterapia riportava valori totalmente soppressi (AMH <0,1 ng/ml) indicando una profonda compromissione della capacità riproduttiva.

Particolare importanza riveste il microbioma intestinale nel regolare i livelli di estrogeni attivi circolanti. Estrogeni e fitoestrogeni coniugati secreti nella bile sono deconiugati dal microbioma intestinale attraverso la produzione batterica di β -glucuronidasi. Questo processo permette agli estrogeni e fitoestrogeni deconiugati di essere riassorbiti dall'intestino ed accedere alla circolazione sanguigna sistemica. La disbiosi del microbioma intestinale altera questo

processo omeostatico, con conseguenze sul metabolismo degli estrogeni. Una riduzione della diversità del microbioma intestinale porta ad una riduzione degli estrogeni circolanti, provocando od aggravando le patologie correlate ad ipoestrogenemia.

L'utilizzo prolungato di antibiotico-profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo può aver contribuito, attraverso l'alterazione del microbioma intestinale, all'alterazione endocrina dalla paziente dello studio, manifestata con i ben noti sintomi vasomotori.

Osservare i sintomi caratteristici del paziente, spesso evidenti come modalità peculiari di presentazione e pertanto definiti "sintomi peculiari", distinguendoli dai sintomi tipici della malattia di cui il paziente è affetto, cosiddetti "sintomi patognomonici", è tipico del processo di selezione del rimedio omeopatico. La presenza di sintomi iatrogeni, conseguenza di protocolli chemioterapici aggressivi, può mascherare gli elementi sintomatologici peculiari caratteristici del paziente, sovrastati dai più evidenti effetti farmaco-indotti, rendendo più incerto lo studio omeopatico. Inoltre, in tali condizioni, la forza vitale del paziente risulta spesso meno reattiva alla stimolazione omeopatica con rimedi costituzionali, richiedendo un approccio bifasico, orientato inizialmente alla patologia e agli organi colpiti e successivamente alla costituzione generale del paziente.

I nosodi sono rimedi omeopatici indicati nel trattamento di squilibri funzionali ed organici conseguenti a terapie farmacologiche mal tollerate. Per questo, nell'analisi omeopatica repertoriale dei sintomi della paziente si è data maggiore importanza ai rimedi appartenenti al gruppo dei nosodi. Inoltre, nel sospetto di una profonda alterazione del microbioma intestinale, conseguente all'assunzione antibiotica prolungata, si è attribuita ulteriore importanza repertoriale a quei rimedi appartenenti al gruppo dei nosodi intestinali, dei quali è noto l'effetto di modulare selettivamente la composizione qualitativa e quantitativa dei batteri fecali. È stato pertanto selezionato per la somministrazione il nosode intestinale *Morgan-gaertner* alla diluizione 200 centesimale, consistente in una soluzione ultradiluita secondo il metodo omeopatico di una miscela dei batteri fecali inattivati *Morganella morgani* e *Salmonella enterica*. La somministrazione di trimetoprim-sulfametossazolo è proseguita secondo protocollo oncologico, ed è terminata circa un mese dopo l'inizio della somministrazione del nosode omeopatico.

La rapida scomparsa dei sintomi vasomotori dopo appena 48 ore dalla somministrazione del rimedio e l'anomalo incremento dei livelli di estrogeni circolanti osservato, sono difficilmente spiegabili da un ragionamento che non consideri il microbioma intestinale come importante regolatore endocrino. L'utilizzo di antibiotico-profilassi con trimetoprim-sulfa-

metossazolo è in grado di ridurre la presenza dei batteri del genere *Escherichia* nel colon umano, favorendo l'emergenza di specie competitive antibiotico-resistenti, tra cui i generi *Proteus*, *Morganella* e *Providencia*, appartenenti alla sottofamiglia di *Enterobacteriaceae* denominata *Proteaceae*. L'inibizione della crescita di batteri opportunisti ed un rapido e marcato incremento numerico di batteri coliformi fecali della specie *Escherichia coli* produttori di β -D-glucuronidasi, con riequilibrio del microbioma intestinale, è il meccanismo d'azione ipotizzabile del nosode *Morgan-gaertner* nel caso studiato. Più oscura risulta l'interpretazione del recupero della fertilità osservato malgrado livelli di ormone antimulleriano stabilmente soppressi.

CONCLUSIONI

Nel caso studiato, l'utilizzo del nosode intestinale *Morgan-gaertner* si è dimostrato utile nel trattamento di sintomi climaterici precoci conseguenti a chemioterapia con agenti alchilanti. Ulteriori studi, che valutino la composizione del microbioma intestinale durante terapia con nosodi intestinali, sono necessari per confermare i meccanismi d'azione ipotizzati.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pinto C, Nicolis F. I numeri del cancro in Italia 2017 - AIOM. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2017.
- 2 Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update. 2001;7(6):535-543.
- 3 Wenzel L, Dogan-Ates A, Habbal R, et al. Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):94-98.
- 4 Gulyas BJ, Mattison DR. Degeneration of mouse oocytes in response to polycyclic aromatic hydrocarbons. Anat Rec. 1979;193(4):863-882.
- 5 Byskov AG. Follicular atresia. In: Jones RE, editor. The Vertebrate Ovary. New York, NY: Plenum Press; 1987. pp. 533-562.
- 6 Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Jun;26(3):379-90.
- 7 Zuckerman S. The number of oocytes in the mature ovary. Recent Prog Hormone Res. 1951;6:63-109.
- 8 Zuckerman S, Baker T. The development of the ovary and the process of oogenesis. Ovary. 1977;1:41-67.
- 9 Letourneau MJ, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer. 2012 April 1; 118(7): 1933-1939.
- 10 Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jun;14(6):356-365.
- 11 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas 103 (2017) 45-53.
- 12 Klein L. Miasms and Nosodes. Kander: Narayana Publishers; 2010.
- 13 John Saxton. Bowel Nosodes in Homeopathic Practice. Kander: Narayana Publishers. Saltire Books; 2008.
- 14 Hahnemann S. Organon dell'arte del guarire. VI edizione. Como: Edizioni red; 1985. 15 <http://www.completedynamics.com>
- 16 Paterson J. The Bowel Nosodes. New Delhi: B. Jain Publishers; 2005:6-7.
- 17 Hiroki K, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 39: 1403-1409, 1977.