

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA BETA hCG TỰ DO VÀ hCG TOÀN PHẦN HUYẾT THANH TRONG BỆNH LÝ CHỮA TRỨNG

Mai Trọng Dũng⁽¹⁾, Phạm Huy Hiền Hảo⁽²⁾

(1) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, (2) Trường Đại học Y Hà Nội

DOI 10.46755/vjog.2019.3.1074

Từ khóa: Beta hCG tự do; hCG toàn phần.
Keywords: Free beta hCG; hCG total.

Tóm tắt

Mục tiêu: (1) Khảo sát giá trị của beta hCG tự do và hCG toàn phần trong bệnh chữa trứng. (2) Xác định mối tương quan giữa beta hCG tự do và hCG toàn phần trong bệnh lý chữa trứng.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, theo dõi dọc. Đối tượng nghiên cứu: 90 trường hợp chữa trứng được điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ biến chứng u nguyên bào nuôi của chữa trứng là 20%. Giá trị của β hCG tự do huyết thanh của người bệnh chữa trứng trước khi thực hiện thủ thuật hoặc phẫu thuật là 435 ± 457 IU/L, giá trị của hCG toàn phần huyết thanh là 163.680 ± 148.997 IU/L và có sự khác biệt giữa các nhóm theo kết quả điều trị.

Kết luận: Tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần huyết thanh có thể sử dụng để tiên lượng bệnh chữa trứng, các bệnh nhân có tỷ lệ thấp có ít nguy cơ biến chứng hơn so với các bệnh nhân có tỷ lệ cao.

Từ khóa: Beta hCG tự do; hCG toàn phần.

Abstract

COMMENT ABOUT THE VALUE OF FREE BETA hCG AND hCG TOTAL IN SERUM OF HYDATIDIFORM MOLE

Objectives: (1) Reach the value of free beta hCG and hCG total in serum of hydatidiform mole; (2) Reach the reference between the free beta hCG and hCG total in serum of hydatidiform mole for predictive gestational trophoblastic neoplasia.

Materials and methods: Cross-descriptive study, follow up. Research object: 90 cases hydatidiform mole are treatment at the National Hospital Obstetrics and Gynecology. Results: The rate of hydatidiform mole progressing to gestational trophoblastic neoplasia was 20%. The value of free beta hCG in serum before treatment is 435 ± 457 IU/L, the value of hCG total in serum before treatment is $163,680 + 148,997$ IU/L; follow up after treatment, the value of them has different groups.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Mai Trọng Dũng,

email: maित्रongdung@yahoo.com

Ngày nhận bài (received): 20/04/2019

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):

29/04/2019

Ngày bài báo được chấp nhận đăng

(accepted): 03/05/2019

Conclusion: The rate of free beta hCG and hCG total in serum can be used for predictive gestational trophoblastic neoplasia.

Key words: Free beta hCG; hCG total.

1. Đặt vấn đề

Chửa trứng là hình thái thai nghén bất thường, là một loại bệnh lý của gai rau có nhiều biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và tính mạng người bệnh.

Tỷ lệ chửa trứng chiếm khoảng 1‰ - 3‰ phụ nữ mang thai. Do có tỷ lệ thấp nên bệnh lý chửa trứng cũng ít được chú ý đối người bệnh và cả nhân viên y tế. Vì thế mà quá trình điều trị và theo dõi các biến chứng của chửa trứng càng trở nên khó khăn.

Biến chứng của chửa trứng là sảy thai trứng, băng huyết. Khi thực hiện thủ thuật nạo hút thai trứng dễ có các tai biến như thủng tử cung, sót tổ chức trứng. Biến chứng muộn của chửa trứng là chửa trứng xâm nhập, biến chứng thành u nguyên bào nuôi (UNBN) và di căn đến các cơ quan tổ chức khác của cơ thể và có thể gây tử vong cho người bệnh khi vỡ các nhân di căn. Chính vì vậy mà điều trị chửa trứng và theo dõi sau nạo hút thai trứng là rất quan trọng, đóng vai trò tiên quyết trong việc phát hiện và điều trị sớm khi có các biến chứng xảy ra.

Trong các biến chứng của chửa trứng thì biến chứng thành UNBN có tỷ lệ chiếm khoảng 10-30%. Việc phát hiện biến chứng UNBN của chửa trứng chủ yếu dựa vào theo dõi các diễn biến lâm sàng, siêu âm và đo nồng độ beta hCG trong máu định kỳ sau khi thực hiện thủ thuật hút thai trứng hoặc sau khi phẫu thuật cắt tử cung ở người bệnh chửa trứng trong đó việc đo nồng độ beta hCG trong máu đóng vai trò quyết định.

Theo một số nghiên cứu trên thế giới thì việc đo nồng độ beta hCG tự do và hCG toàn phần có thể dự báo sớm nguy cơ biến chứng UNBN từ chửa trứng, giúp ích rất nhiều cho việc khuyến cáo, tư vấn theo dõi, điều trị cho người bệnh chửa trứng.

Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: (1) Khảo sát giá trị của beta hCG tự do và hCG toàn phần trong bệnh chửa trứng và mối tương quan giữa beta hCG tự do và hCG toàn phần trong tiền lượng biến chứng của chửa trứng. (2) Xác định tỷ lệ biến chứng u nguyên bào nuôi của chửa trứng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 90 bệnh nhân được chẩn đoán chửa trứng khám và điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương đồng ý tham gia nghiên cứu trong hai năm 2017-2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân được chẩn đoán chửa trứng với các triệu chứng sau:

- Về mặt lâm sàng có biểu hiện có thai: chậm kinh; khám thấy có tử cung to hơn bình thường, mềm; khi nạo hút có tổ chức thai trứng.
- Về siêu âm: có hình ảnh những ổ thưa âm vang đặc trưng của chửa trứng như hình ảnh ruột bánh mì. Đối với chửa trứng toàn phần thì hình ảnh đặc trưng trên siêu âm chiếm toàn bộ buồng tử cung; đối với chửa trứng bán phần thì hình ảnh đặc trưng trên siêu âm chiếm một phần trong cấu trúc cấu trúc rau thai.
- Về xét nghiệm hCG: xét nghiệm hCG nước tiểu dương tính hoặc beta hCG huyết thanh dương tính ($> 5IU/l$).

Tiêu chuẩn vàng để lựa chọn bệnh nhân dựa vào kết quả giải phẫu bệnh. Bệnh phẩm sau khi thực hiện thủ thuật nạo hút hoặc phẫu thuật phải được chẩn đoán là chửa trứng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ khỏi nghiên cứu khi có một trong các trường hợp sau:

- Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các trường hợp đã nạo hút thai trứng hoặc phẫu thuật cắt tử cung cả khối ở cơ sở y tế khác.
- Các trường hợp bỏ theo dõi.
- Các trường hợp có thai lại khi chưa kết thúc quá trình theo dõi.
- Các trường hợp chứa trứng có kèm theo u buồng trứng, nghi ngờ hoặc xác định là khối u thực thể (dự phòng các trường hợp u tế bào mầm tiết hCG).
- Các trường hợp mà chẩn đoán giải phẫu bệnh không phải là chứa trứng.

2.1.3. Tiêu chuẩn đánh giá chứa trứng có biến chứng thành u nguyên bào nuôi

Tiêu chuẩn đánh giá chứa trứng có biến chứng thành UNBN khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Về mặt lâm sàng: có xuất hiện nhân di căn mà kết quả giải phẫu bệnh sau khi bóc u hoặc cắt mô tổ chức chứa nhân di căn khẳng định là u nguyên bào nuôi
- Về xét nghiệm beta hCG:
 - + Nồng độ beta hCG tăng > 10% trong 2 tuần liên tiếp.
 - + Nồng độ beta hCG bình nguyên trong 3 tuần liên tiếp (thay đổi < 10%).
 - + Nồng độ beta hCG > 5 IU/l sau 6 tháng nạo trứng.

2.1.4. Tiêu chuẩn khỏi bệnh đối với theo dõi sau nạo trứng

- Về lâm sàng: khám toàn thân và bộ phận sinh dục không còn dấu hiệu của có thai; không có nhân di căn.
- Về siêu âm: không có dấu hiệu sót tổ chức thai trứng trong buồng tử cung.
- Về xét nghiệm beta-hCG: trở về ngưỡng bình thường (< 5IU/l).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Là nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc: lấy máu đo nồng độ beta hCG tự do và hCG toàn phần huyết thanh sau đó theo dõi bệnh nhân đến khi khỏi bệnh hoặc khi có biến chứng UNBN nhằm tìm mối liên quan giữa xét nghiệm với biến chứng UNBN.

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong hai năm 2017-2018. Các xét nghiệm đo beta hCG tự do và hCG toàn phần được thực hiện tại khoa Sinh hóa và Trung tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 16.0.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm)	: 29,5±8,99 (17-53)
Tuổi thai (tuần)	: 9,3±2,02 (7-15)
Theo dõi sau nạo trứng (ngày):	50,2±15,9 (17-86)
Chưa có con	: 38,9 %
Hai con trở lên	: 38,5 %

Riêng về đặc điểm tuổi thai thì có 16,6% số ca không xác định được tuổi thai, có 75 ca tương ứng với tỷ lệ 83,4% số ca xác định được tuổi thai.

74/90 ca chứa trứng được thực hiện thủ thuật hút thai, chiếm tỷ lệ 82,2%; 16/90 ca chứa trứng là các trường hợp lớn tuổi, đủ con được chỉ định cắt tử cung cả khối.

Theo kết quả giải phẫu bệnh, tỷ lệ chứa trứng toàn phần chiếm 77,8% ; tỷ lệ chứa trứng bán phần là 22,2% số ca theo dõi. Nhiều trường hợp có sự khác biệt giữa chẩn đoán lâm sàng và kết quả giải phẫu bệnh lý.

3.2. Tỷ lệ các biến chứng u nguyên bào nuôi của chứa trứng theo phương pháp điều trị

Bảng 1. Biến chứng của chứa trứng

Nội dung	Khỏi	Biến chứng UNBN	Tỷ lệ biến chứng UNBN (%)	Tổng
Hút thai trứng	61	13	17,6	74
Cắt tử cung cả khối	11	5	31,2	16
Tổng	72	18	20	90

Tỷ lệ biến chứng UNBN của chứa trứng là 18/90 ca tương ứng 20%. Trong 20 ca chứa trứng bán phần chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào bị biến chứng UNBN.

Trong số 16 ca được chỉ định cắt tử cung cả khối thì có 5 ca được xác định là chứa trứng xâm

nhập, trong số 11 ca mà kết quả giải phẫu bệnh là không xâm nhập có 5 ca có biến chứng UNBN.

3.3. Kết quả xét nghiệm hCG trong huyết thanh trước khi điều trị

Bảng 2. Kết quả trung bình hCG huyết thanh trước điều trị

Nội dung	Khởi (n=72)	Chửa trứng xâm lấn (n=5)	Biến chứng UNBN (n=18)	Tính chung (n= 90)
Giá trị β hCG tự do (IU/l)	273 \pm 208 (0,4-784)	1.113 \pm 846 (163-1.751)	869 \pm 561 (76-1.675)	435 \pm 457 (40-1.751)
Giá trị hCG toàn phần (IU/l)	143.430 \pm 131.009 (117-615.593)	381.300 \pm 286.480 (60.055-664.270)	178610 \pm 120278 (4.970-424.950)	163.680 \pm 148.997 (117-664.270)
Tỷ lệ (%)	1,90	2,92	4,87	2,7

Giá trị trung bình của β hCG tự do huyết thanh ở nhóm không có biến chứng UNBN là 273 \pm 208 IU/l, của nhóm có biến chứng chửa trứng xâm nhập là 1.113 \pm 846 IU/l, của nhóm có biến chứng UNBN là 869 \pm 56 IU/l. So sánh giá trị của tỷ lệ β hCG tự do/ hCG toàn phần trong huyết thanh giữa các nhóm thấy có sự khác biệt với $p < 0,01$.

4. Bàn luận

4.1. Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Về độ tuổi của người mẹ: Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tuổi người bệnh là 29,5 \pm 8,99, tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Quốc Tuấn 29,6 \pm 9,5 tuổi [1], có ít khác biệt so với nghiên cứu của Phạm Huy Hiền Hào là 25,3 \pm 1,0 tuổi [2]. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy chủ yếu là do các chọn mẫu, chúng tôi đã chọn tất cả các bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu để lấy mẫu trong đó có cả nhóm chửa trứng lớn tuổi, do vậy mà độ tuổi trung bình cao hơn nghiên cứu của Phạm Huy Hiền Hào.

Về tuổi thai: Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tuổi thai trung bình khi thực hiện thủ thuật hay phẫu thuật thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam. Nghiên cứu như của Nguyễn Quốc Tuấn là 14,2 \pm 4,8 tuần [1], của Phạm Huy Hiền Hào có tuổi thai trung bình khi nạo là 15,1 \pm 1,1 tuần [2]. Chúng tôi cho rằng việc phát hiện sớm các trường hợp chửa trứng so với trước đây là do ý thức chăm sóc sức khỏe sinh sản của người dân tăng lên, mạng lưới y tế được mở rộng cũng như có sự phát triển của siêu âm và các phương pháp xét nghiệm để chẩn đoán sớm chửa trứng.

Về thời gian sau nạo hút trứng hoặc phẫu thuật chửa trứng để hCG trở về bình thường: Kết quả của chúng tôi 50,2 \pm 15,9 ngày, thấp hơn so với các báo cáo của Hiệp hội Bệnh lý nguyên bào nuôi thế giới là 56 ngày [3]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của chúng tôi có bao gồm các bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung cả khối, các bệnh nhân này có diễn biến beta hCG huyết thanh sau mổ giảm nhanh làm cho thời gian theo dõi ngắn đi.

Về số con của người bệnh: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chửa trứng xảy ra ở tất cả các nhóm chưa có con, một con hay hai con trở lên với tỷ lệ gần tương đương nhau (38,9%, 25,6%, 38,5%) và có khác biệt so với nghiên cứu của Phạm Huy Hiền Hào (57,4% chưa có con). Chúng tôi cũng cho rằng sự khác biệt này chủ yếu là do cách chọn mẫu.

Về phương thức thực hiện điều trị đối với chửa trứng và biến chứng của chửa trứng: Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hút thai trứng là 82,2%, phẫu thuật cắt tử cung cả khối là 17,8%. Tỷ lệ này khác nhau tùy từng nghiên cứu do phụ thuộc vào các lấy mẫu.

Về phân loại chửa trứng theo kết quả giải phẫu bệnh: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ chửa trứng toàn phần và chửa trứng bán phần lần lượt là 77,8% và 22,2% tương tự như các nghiên cứu khác tại Việt Nam với đặc điểm là tỷ lệ chửa trứng toàn phần nhiều hơn nhiều so với chửa trứng bán phần như nghiên cứu của Nguyễn Mỹ Hương là 79,1% và 20,9% [4]; nghiên cứu của Tô Thiên Lý là 60,8% và 39,2% [5]. Tuy nhiên so với các nghiên cứu nước ngoài thì có phần ngược lại: nghiên cứu của Melissa tỷ lệ chửa trứng toàn phần là 6%, tỷ lệ chửa trứng bán phần là 93,5% [6]; nghiên cứu của Lindholm cũng cho tỷ lệ chửa trứng bán phần cao hơn chửa trứng toàn phần [7]. Điều này một phần do yếu tố địa dư, một phần do chúng ta đã bỏ sót, không làm xét nghiệm mô bệnh học các trường hợp chửa trứng mà hình thái đại thể không rõ ràng như sẩy thai, thai lưu, ... Qua đó chúng ta cũng thấy việc chẩn đoán chính xác chửa trứng là khó, đòi hỏi nhiều kỹ năng.

4.2. Tỷ lệ biến chứng của chửa trứng

Về biến chứng của chửa trứng: Đối với nhóm nạo hút thai trứng thì tỷ lệ biến chứng UNBN của

chúng tôi là 17,6% tương tự so với nghiên cứu của Phạm Huy Hiền Hào là 20,2% [2]. So sánh với các nghiên cứu quốc tế chúng tôi thấy có sự khác nhau về tỷ lệ biến chứng UNBN của chửa trứng: nghiên cứu của Berkowitz năm 2009 cho tỷ lệ biến chứng UNBN là 15% [8]; nghiên cứu của Lybol năm 2011 là 11,6% [9]; nghiên cứu của Sun trong giai đoạn 1988-1993 là 23% và trong giai đoạn 1994-2013 là 19% [10]. Chúng tôi cho rằng có sự khác nhau này là do chửa trứng và biến chứng UNBN của chửa trứng có tính chất khác nhau phụ thuộc vào chủng tộc và Việt Nam chúng ta là nước nằm trong vùng có tỷ lệ chửa trứng cao so với thế giới. Ngoài ra sự khác nhau về tỷ lệ còn phụ thuộc vào cách lấy mẫu, phương thức phát hiện biến chứng và sự tuân thủ theo dõi sau nạo trứng của bệnh nhân.

Về tỷ lệ biến chứng UNBN của nhóm bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt tử cung cả khối: Với tỷ lệ biến chứng tới 31,2% chúng tôi cho rằng tỷ lệ này tăng cao là do đây là nhóm có nhiều nguy cơ. Các bệnh nhân lớn tuổi thường có kinh nguyệt không đều đặc biệt trong giai đoạn tiền mãn kinh, khi người bệnh chửa trứng đến viện thì tuổi thai thường đã lớn và vì vậy nguy cơ biến chứng tăng lên. Điều này cũng phù hợp với các báo cáo quốc tế như báo cáo của Stone và Bagshawe năm 1979 [11]; báo cáo của Murad năm 1990 [12]; báo cáo của Ayhan năm 1996 [13]. Trong báo cáo nghiên cứu của Savage năm 2013: tỷ lệ chửa trứng có biến chứng UNBN tăng dần theo tuổi và cao nhất ở độ tuổi trên 50 với tỷ lệ biến chứng là 30,5% [14].

4.3. Kết quả xét nghiệm và mối tương quan của beta hCG tự do, hCG toàn phần huyết thanh trong tiên lượng biến chứng của chửa trứng hCG huyết thanh trước điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả về giá trị β hCG tự do và hCG toàn phần ở nhóm khỏi bệnh là 273 ± 208 và 143.430 ± 131.009 IU/L; nhóm chửa trứng xâm lấn là 1.113 ± 846 và 381.300 ± 286.480 IU/L; nhóm có biến chứng UNBN là 869 ± 561 và 178.610 ± 120.278 IU/L. Về mặt tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa các nhóm với $p < 0,01$ trong đó nhóm khỏi bệnh có tỷ lệ thấp

nhất là 1,9%; nhóm chửa trứng xâm nhập là 2,92% và cao nhất là nhóm biến chứng UNBN là 4,87%. So sánh với các nghiên cứu trước đây chúng tôi thấy có sự tương đồng về mặt tỷ lệ này giữa các nhóm. Trong nghiên cứu của Berkowitz thì tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần của thai thường là 0,4%, của chửa trứng bán phần là 1,04%, của chửa trứng toàn phần là 2,39% và có xu hướng tăng lên theo mức độ nghiêm trọng của bệnh lý chửa trứng [15]. Trong nghiên cứu của Harvey và kết quả của chúng tôi thấy rằng tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần huyết thanh hoàn toàn có thể ứng dụng để tiên lượng biến chứng của chửa trứng. Kết quả nghiên cứu của Harvey cho thấy tỷ lệ β hCG tự do và hCG toàn phần của nhóm chửa trứng xâm nhập là 4,66%; của nhóm có biến chứng choriocarcinoma là 8,73%; của nhóm UNBN vùng rau bám là 16,7% [16]. So sánh với nghiên cứu này chúng tôi thấy về mặt xu hướng thì tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần tăng dần khi bệnh nhân có biến chứng nặng dần, có thể dựa vào tỷ lệ này để dự báo được nguy cơ biến chứng của chửa trứng. Tuy nhiên về mặt con số chính xác thì có sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của Harvey. Chúng tôi cho rằng có sự khác biệt này là do cỡ mẫu ở các nhóm có biến chứng của chúng tôi chưa đủ, cần bổ sung thêm số liệu đặc biệt là ở nhóm cắt tử cung để xác định tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần của chửa trứng xâm lấn cho chính xác hơn.

5. Kết luận

5.1. Giá trị của β hCG tự do huyết thanh của người bệnh chửa trứng trước khi hút/phẫu thuật là 435 ± 457 IU/L, giá trị của hCG toàn phần huyết thanh là 163.680 ± 148.997 IU/L và có sự khác biệt giữa các nhóm theo kết quả điều trị.

5.2. Tỷ lệ giữa β hCG tự do và hCG toàn phần huyết thanh có thể sử dụng để tiên lượng bệnh chửa trứng, các bệnh nhân có tỷ lệ thấp có ít nguy cơ biến chứng hơn so với các bệnh nhân có tỷ lệ cao. Tỷ lệ biến chứng UNBN của chửa trứng là 20% trong đó tỷ lệ biến chứng ở nhóm nạo hút trứng là 17,6%; tỷ lệ biến chứng ở nhóm cắt tử cung cả khối là 31,5%.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Quốc Tuấn. Nghiên cứu về một số đặc điểm th-ường gặp trên bệnh nhân chứa trứng và các yếu tố liên quan đến biến chứng. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2003.
2. Phạm Huy Hiền Hòa. Vai trò của beta hCG huyết thanh trong theo dõi sau nạo trứng, điều trị u nguyên bào nuôi và một số yếu tố liên quan đến tái phát. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2004.
3. Coyle C, Short D, Dayal L et al. Time to hCG normalization in patients with hydatidiform molar pregnancy and risk of persistent gestational trophoblastic disease. XVII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. 2013.
4. Nguyễn Mỹ Hương. Nghiên cứu một số đặc điểm và sự tiến triển của các hình thái chứa trứng điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ năm 1998 đến năm 2002. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2003.
5. Tô Thiên Lý. Nhận xét tình hình điều trị chứa trứng tại bệnh viện phụ sản trung ương từ tháng 01/2003 đến tháng 6/2001. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Hà Nội. 2006.
6. Melisa Lelic, Ermina Iljazovic, Sergije Markovic et al. Challenges in the Routine Praxis Diagnosis of Hydatidiform Mole: a Tertiary Health Center Experience. *Med Arch*. 2017; 71(4): 256-260.
7. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 78(1):6-9.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*. 2009; 112 (3), 654-662.
9. Lybol C, Thomas CM, Bulten J et al. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2011; 121 (2), 334-338.
10. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol*. 2015; 138 (1), 46-49.
11. Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1979; 86: 782-792.
12. Murad TM, Longley JV, Lurain Jr et al. Hydatidiform mole: clinicopathologic associations with the development of postevacuation trophoblastic disease. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 1990; 32: 59-367.
13. Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H et al. Predictors of persistent disease in women with complete hydatidiform mole. *Journal of Reproductive Medicine*. 1996; 441: 591-594.
14. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33(4), 406-411.
15. Berkowitz R., Ozturk M, Gold Stein D et al. Human Chorionic Gonadotropin and Free Subunits' Serum Levels in Patients With Partial and Complete Hydatidiform Moles. *Obstetrics & Gynecology*. 1989; 74 (2), 212-216.
16. Harvey RA, Pursglove HD, Schmid P et al. Human chorionic gonadotropin free beta-subunit measurement as a marker of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*. 2008; 53(8), 643-648.