

52. BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI

Bệnh nguyên bào nuôi liên quan đến thai kỳ là tên gọi chung cho các bệnh có sự tăng sinh bất thường của các nguyên bào nuôi kết hợp với thai kỳ. Bệnh nguyên bào nuôi được chia làm hai dạng: thai trứng và u nguyên bào nuôi.

PHÂN LOẠI BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI (FIGO – 2002)

1. Thai trứng (TT)

- Toàn phần (TTTP).
- Bán phần (TTBP).

2. U nguyên bào nuôi (UNBN)

- Bệnh nguyên bào nuôi tồn tại.
- Thai trứng xâm lấn (TTXL).
- U nguyên bào nuôi nơi nhau bám.
- Ung thư nguyên bào nuôi (UTNBN): liên quan thai kỳ và không liên quan thai kỳ.

I. Thai trứng

1. Thai trứng toàn phần

1.1 Định nghĩa: toàn bộ các gai nhau đều thoái hóa thành các bọc trứng.

1.2 Chẩn đoán

- Siêu âm: hình ảnh bão tuyết hay hình chùm nho.
- Định lượng β hCG/ máu hay β hCG/nước tiểu: 1000 \rightarrow 1 triệu mIU/ml.
- Thấy mô trứng qua quan sát đại thể bằng mắt thường mẫu mô từ TC ra.
- Giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán là thai trứng toàn phần.

2. Thai trứng bán phần

2.1 Định nghĩa: bên cạnh những bọc trứng còn có các mô nhau thai bình thường hoặc có cả phôi, thai nhi (thường chết, teo đét).

2.2 Chẩn đoán

- Siêu âm: bánh nhau to hơn bình thường, có hình ảnh nang nước trong nhau thai, có túi thai, có thể có hoặc không có thai nhi.
- Định lượng β hCG/ máu hay β hCG/nước tiểu: 100 - > 1 triệu mIU/ml.
- Thấy mô trứng và nhau thai khi quan sát đại thể bằng mắt thường mẫu mô từ TC ra.
- Giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán là thai trứng bán phần.

3. Những yếu tố tiên lượng của thai trứng có nguy cơ diễn tiến thành u nguyên bào nuôi

Bảng điểm phân loại thai trứng có nguy cơ diễn tiến thành UNBN (WHO-1983)

	0	1	2	4
Loại	Bán phần	Toàn phần	Lập lại	
Kích thước TC so với tuổi thai (theo tháng)	=hay < 1	> 1	> 2	> 3
β hCG (IU/L)	< 50.000	> 50.000 < 100.000	> 100.000	> 1 triệu
Nang hoàng tuyến (cm)		< 6	> 6	> 10
Tuổi (năm)		< 20	> 40	> 50
Yếu tố kết hợp	Không có	> 1 yếu tố		

- Yếu tố kết hợp: nghén nhiều, tiền sản giật, cường giáp, rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch, tắc mạch do nguyên bào nuôi
- Nếu số điểm < 4: nguy cơ thấp.
- Nếu số điểm \geq 4: nguy cơ cao.

Chẩn đoán của thai trứng thường có nguy cơ kèm theo.

VD: thai trứng toàn phần nguy cơ cao, hay thai trứng bán phần nguy cơ thấp.

4. Điều trị thai trứng

Nguyên tắc điều trị: Cần xử trí ngay sau khi đã có chẩn đoán bệnh.

4.1 Làm các xét nghiệm cần thiết

- Huyết đồ, nhóm máu, Rh.
- Chức năng gan, thận, tuyến giáp.
- Điện giải.
- X quang tim phổi thẳng.
- Tổng phân tích nước tiểu.

4.2 Chuẩn bị người bệnh

- Tư vấn tình trạng bệnh cho người bệnh và thân nhân: loại bệnh, phương pháp điều trị.
- Khám chuyên khoa các bệnh đi kèm: Khám nội tiết nếu có cường giáp, khám tim mạch nếu có cao HA mãn ...
- Truyền máu: nếu có thiếu máu nặng.
- Xét nghiệm tiền hóa trị 1 ngày trước hay vào ngày vô hóa chất.

4.3 Hút nạo buồng tử cung

- Tiền mê hay gây tê cho người bệnh. Truyền tĩnh mạch Glucose 5% hay Lactat Ringer hay Natriclorua 9 ‰.
- Nếu cổ TC đóng, nong cổ TC đến số 8 – 12, hút thai trứng bằng ống Karman 1 van hay 2 van. Hút sạch buồng TC.
- Sử dụng thuốc co hồi TC: Truyền TM dung dịch có pha Oxytocin.
- Lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm mô học (GPB): mô trứng, mô nhau.
- Sử dụng kháng sinh: Doxycyclin 100mg 1 viên x 2 lần/ngày (5 ngày) hay Cephalexin 500mg 1 viên x 3 lần/ ngày (5 ngày)
- Theo dõi sau hút nạo buồng TC: Tổng trạng, M, HA, co hồi TC, huyết âm đạo, đau bụng.
- Nếu 3 ngày sau, khám lại thấy TC còn to do ứ dịch lòng TC nhiều hay còn mô trứng, nạo kiểm tra lại.

4.4 Cắt TC

- Nếu bệnh nhân ≥ 40 tuổi, đủ con, có chẩn đoán thai trứng nguy cơ cao.
- Bằng huyết hay không kiểm soát được tình trạng chảy máu nặng từ TC.

4.5 Hóa dự phòng với thai trứng nguy cơ cao: phác đồ đơn hóa trị, 1 đợt duy nhất.

1. Methotrexate và Folinic Acid (MTX-FA)

- Methotrexate 1,0 mg/kg cách mỗi ngày với 4 liều.
- Folinic Acid (Leucovorin) 0,1 mg /kg. Leucovorin dùng 24 giờ sau mỗi liều Methotrexate.
- Đây là phác đồ đơn hóa trị chuẩn, ít gây tác dụng phụ.

2. Actinomycin D 1,25 mg/m² tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 5 ngày. Dùng cho những người bệnh có men gan cao.

3. Metrotrexate 0,4 mg/kg, tiêm bắp trong 5 ngày. Được sử dụng cho những người bệnh không có điều kiện ở BV dài ngày, thể trạng tốt, ít có khả năng có tác dụng phụ.

4.6 Điều kiện hóa trị: Không sử dụng hóa trị khi

- Nếu BC < 3000/mm³, BC đa nhân trung tính <1500/mm³, tiểu cầu < 100000/mm³.
- Men gan: SGOT, SGPT > 100UI/L.

4.7 Các tác dụng phụ của hóa trị

- **Nhiễm độc về huyết học và tủy xương:** Giảm BC, giảm 3 dòng, thiếu máu.
 - + BC giảm: dùng thuốc nâng BC (Neupogen).
 - + Truyền máu: HC lắng, tiểu cầu.
- **Nhiễm độc với đường tiêu hóa:** viêm niêm mạc miệng, viêm dạ dày, viêm ruột hoại tử.
 - + Nuôi ăn bằng đường tĩnh mạch, hay ăn thức ăn lỏng nhiều bữa ăn nhỏ trong ngày.
 - + Kháng sinh, Vitamin.
 - + Truyền dịch và bù điện giải nếu cần.

- **Nhiễm độc với da:** rụng tóc và tăng dị ứng mẫn cảm.
 - + Sử dụng kháng Histamin và Corticoid nếu có dị ứng.
- **Nhiễm độc với gan:** Tăng men gan.
 - + Ngưng hóa trị nếu men gan tăng > 100.
 - + Thuốc bảo vệ tế bào gan: Fortec.

4.8 Theo dõi sau điều trị tại viện

- β hCG/máu mỗi 2 tuần, cho đến khi β hCG/máu < 5mIU/ml 3 lần.
- Sự co hồi TC, kích thước nang hoàng tuyến.
- Tình trạng ra huyết âm đạo, kinh nguyệt.

4.9 Tiêu chuẩn xuất viện

- β hCG/máu < 5mIU/ml 3 lần.
- TC + 2 PP bình thường.
- Không xuất hiện di căn.

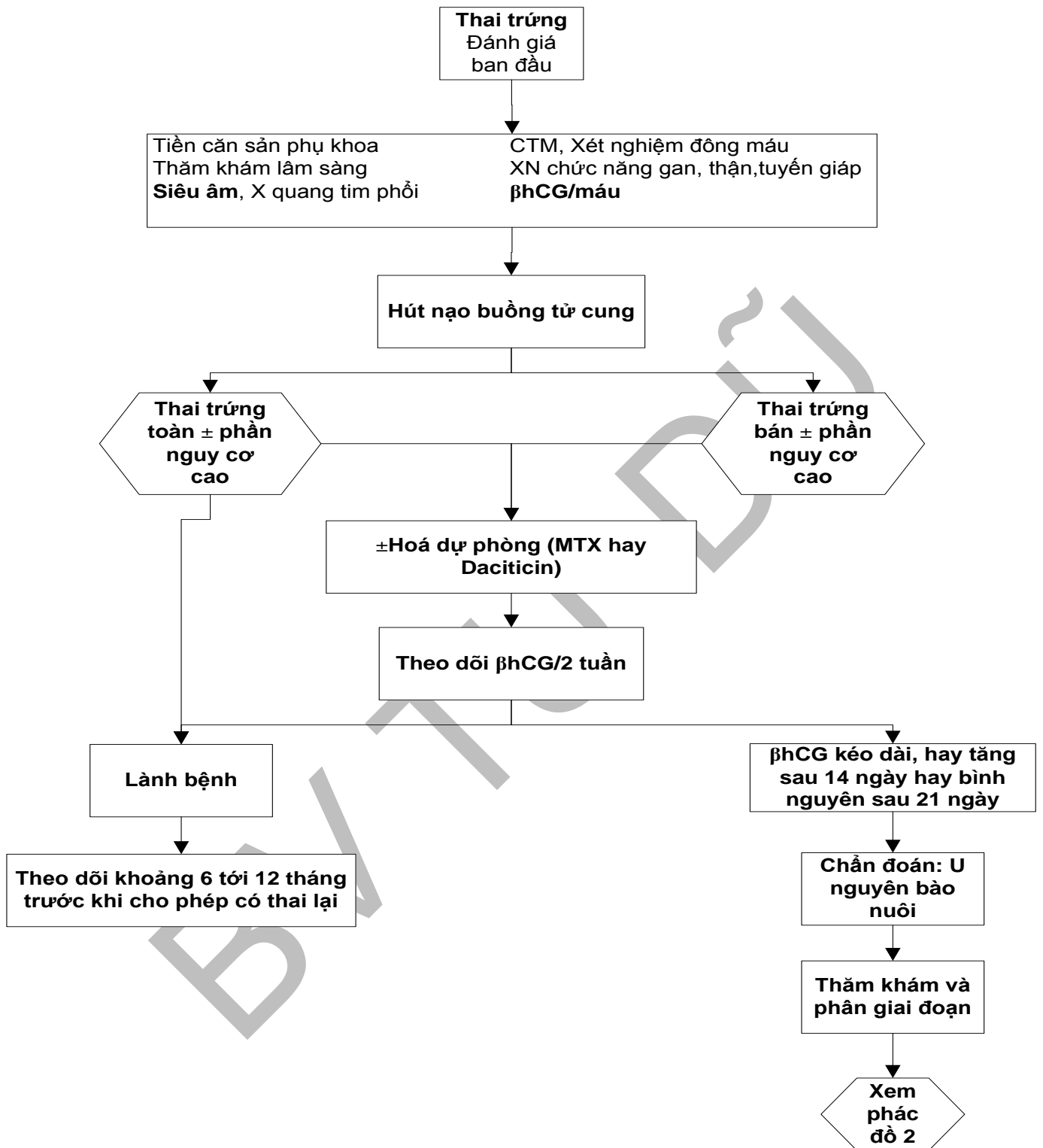
4.10 Các biện pháp tránh thai sử dụng trong thời gian theo dõi sau thai trứng (Xem phác đồ các Biện pháp ngừa thai).

- Thuốc viên tránh thai uống dạng phối hợp nếu không có chống chỉ định sử dụng thuốc.
- Bao cao su.
- Triệt sản.

4.11 Theo dõi sau khi xuất viện và vấn đề có thai lại sau điều trị thai trứng

- β hCG/máu một tháng một lần trong 6 tháng, sau đó 2 tháng một lần trong 6 tháng tiếp theo, và 3 tháng một lần trong vòng 12 tháng.
- Thời gian theo dõi tối thiểu với thai trứng nguy cơ thấp là 6 tháng và thai trứng nguy cơ cao là 12 tháng.
- Sau thời gian theo dõi, người bệnh được có thai trở lại. Khi có dấu hiệu mang thai, cần đi khám thai ngay, chú ý vấn đề theo siêu âm và β hCG/máu để phòng bị thai trứng lặp lại.

Phác đồ 1: Nguyên tắc xử trí Thai trứng



II. U nguyên bào nuôi

U nguyên bào nuôi được chẩn đoán khi có một trong những dấu hiệu sau kèm theo βhCG bất thường.

- Xuất huyết âm đạo không mang tính chu kỳ.
- Nang hoàng tuyến tồn tại kéo dài trên 4 tuần.
- TC thu hồi kém/ không thu hồi về kích thước bình thường sau 4 tuần.

- Dấu hiệu β hCG bất thường: β hCG cao kéo dài, quan trọng nhất, gồm
 - + Không giảm 1 lg (log thập phân) sau mỗi tuần theo dõi hay
 - + Tăng lại: khi β hCG tăng trên 10% so với kết quả trước đó, ít nhất trong 2 lần thử liên tiếp cách nhau 1 tuần.
 - + Có dạng bình nguyên: đi ngang hay tăng < 10% so với kết quả trước đó ít nhất trong 3 lần thử liên tiếp cách nhau 1 tuần.
- Có GPB là UTNBN, TTXL, hay u nguyên bào nuôi nơi nhau bám.
- Có di căn.

1. Bệnh nguyên bào nuôi tồn tại

1.1. Chẩn đoán: Theo Golstein và Berkowitz (1994)

- Nếu β hCG sau hút nạo thai trứng 1 tháng còn trên 20.000mIU/ml, hay
- β hCG không giảm trong 3 tuần liên tiếp.

1.2 Xử trí: được xếp vào giai đoạn I của ung thư nguyên bào nuôi, xem phần điều trị của ung thư nguyên bào nuôi.

2. Thai trứng xâm lấn

2.1 Định nghĩa: là sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào cơ tử cung, có thể gây thủng TC hay chảy máu nặng từ TC. Có đặc tính của ung thư là tiềm năng xâm lấn tại chỗ, di căn xa, có sự tồn tại của lông nhau

2.2. Chẩn đoán: Sau hút nạo thai trứng nhiều tuần hay vài tháng.

- Rong huyết kéo dài.
- TC và nang hoàng tuyến còn to gây đau do chèn ép.
- β hCG thường cao, 20.000 – 30.000mIU/ml.
- Giải phẫu bệnh của cơ TC: có nhiều nang trứng trong cơ TC.

2.3 Xử trí: chủ yếu là phẫu thuật (xem phần điều trị của ung thư nguyên bào nuôi)

- Bóc hay xén vùng thai trứng xâm lấn.
- Phẫu thuật cắt TC kết hợp với hóa trị (xem phần điều trị của ung thư nguyên bào nuôi).

3. U nguyên bào nuôi nơi nhau bám

3.1 Định nghĩa: Xuất phát từ vùng nhau bám, do các nguyên bào nuôi trung gian gây nên.

3.2 Chẩn đoán

- Thường xảy ra sau sinh.
- Rong huyết kéo dài.
- β hCG thường thấp, 16 – 400mIU/ml.
- Giải phẫu bệnh của TC sau phẫu thuật cắt TC.

3.3 Điều trị: Phẫu thuật cắt TC, không nhạy với hóa trị.

4. Ung thư nguyên bào nuôi

4.1 Chẩn đoán

- Tiền căn thai nghén: Thường sau thai trứng toàn phần. Có thể xuất hiện sau TTBP, sau sanh – sảy thai.
- Ra huyết âm đạo kéo dài.
- Siêu âm: Khối tăng sinh mạch máu ở TC hoặc ở ngoài TC.
- β hCG thường cao, dạng bình nguyên, hay giảm chậm.
- Di căn: Có nhân di căn âm đạo, hình ảnh bong bóng ở X quang tim phổi.
- Giải phẫu bệnh mô nạo BTC, TC: có tế bào nuôi dị dạng, không có hình ảnh lông nhau.

4.2 Phân giai đoạn ung thư nguyên bào nuôi (FIGO – 2002)

- **Giai đoạn I** Bệnh khu trú ở tử cung.
- **Giai đoạn II** Bệnh đã di căn ra ngoài tử cung nhưng vẫn còn giới hạn ở đường sinh dục.
- **Giai đoạn III** Bệnh di căn đến phổi.
- **Giai đoạn IV** Tất cả những vị trí di căn khác.

• Bảng điểm tiên lượng của ung thư nguyên bào nuôi (theo FIGO và WHO - 2006)

FIGO (WHO) thang điểm yếu tố nguy cơ theo xếp giai đoạn FIGO	0	1	2	4
Tuổi	<40	≥ 40	—	—
Tiền căn thai	Thai trứng	Bỏ thai	Đủ tháng	—
Số tháng cách lần có thai trước đó	<4	4 – 6	7 – 12	>12
β hCG trước điều trị (mUI/ml)	$<10^3$	$10^3 - 10^4$	$>10^4 - 10^5$	$>10^5$
Kích thước bướu lớn nhất kể cả TC	—	3 – 4 cm	≥ 5 cm	—
Vị trí những di căn kể cả tử cung	Phổi	Lách, Thận	Dạ dày – ruột	Não, Gan
Số điểm di căn được phát hiện	—	1 – 4	5 – 8	>8
Hóa trị liệu thất bại trước đó	—	—	Đơn hóa trị	Đa hóa trị

- Nguy cơ thấp: ≤ 6 điểm.
- Nguy cơ cao: ≥ 7 điểm.

4.3 Điều trị: hóa trị, phẫu trị

4.3.1 Chuẩn bị người bệnh

- Tư vấn tình trạng bệnh cho người bệnh và thân nhân: loại bệnh, phương pháp điều trị
- Khám chuyên khoa các bệnh đi kèm: Khám nội tiết nếu có cường giáp, khám tim mạch nếu có cao HA mãn...
- Truyền máu: nếu có thiếu máu nặng.
- Xét nghiệm tiền hóa trị 1 ngày trước hay vào ngày vô hóa chất.

4.3.2 Làm các xét nghiệm tiền hóa trị

- Huyết đồ, nhóm máu, Rh.
- Chức năng gan, thận, tuyến giáp.
- Điện giải.
- X quang tim phổi thẳng.
- Tổng phân tích nước tiểu.

4.3.3 Điều kiện hóa trị: Không sử dụng hóa trị khi

- Nếu BC < 3000/mm³, BC đa nhân trung tính < 1500/mm³, tiểu cầu < 100000/mm³.
- Men gan: SGOT, SGPT > 100UI/L.

4.3.4 Phẫu thuật

- Chỉ định cắt tử cung chủ yếu cho những người bệnh không muốn thêm con nữa.
 - + Tuổi ≥ 40.
 - + Tuổi < 40 mà có ≥ 3 con, hay không muốn có con.
 - + Băng huyết.
 - + Vỡ nhân chorio.
 - + Cầm máu khó khăn trong phẫu thuật bóc nhân chorio ở TC.
 - + Không đáp ứng hóa trị.
- Phẫu thuật bảo tồn: Bóc hay xén cơ TC vùng ung thư nguyên bào nuôi gây dọa vỡ.
 - + < 40 tuổi, mong có thêm con, đáp ứng với hóa trị.

4.3.5 Hóa trị: với tất cả người bệnh có chẩn đoán UTNBN.

a. Đơn hóa trị: nguy cơ thấp, lặp lại mỗi 2 tuần với βhCG giảm 1 Log /tuần

- Methotrexate và Folinic Acid (MTX-FA): Đây là phác đồ đơn hóa trị chuẩn, ít gây tác dụng phụ.
 - + Methotrexate 1,0 mg/kg cách mỗi ngày với 4 liều.
 - + Folinic Acid (Leucovorin) 0,1 mg /kg. Leucovorin dùng 24 giờ sau mỗi liều Methotrexate.
- Actinomycin D 1,25 mg/m² da tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 5 ngày. Dùng cho những người bệnh có men gan cao.

- Metrotrexate 0,4 mg/kg, tiêm bắp trong 5 ngày. Được sử dụng cho những người bệnh không có điều kiện ở BV dài ngày, thể trạng tốt, ít có khả năng có tác dụng phụ.

Nếu β hCG tăng, hay bình nguyên hay giảm chậm, hoặc xuất hiện nhân di căn → Đa hóa trị

b. Đa hóa trị

- **Phác đồ EMA-CO:** Có 5 loại hóa chất dễ chấp nhận và hiệu quả nhất được áp dụng trong phác đồ này
 - + Etoposite.
 - + Methotrexate.
 - + Actinomycin D.
 - + Cyclophosphamide.
 - + Oncovin (Vincristine).

Cách thức và liều dùng như sau: Phác đồ này được chia thành hai phần: EMA và nối tiếp với CO

- Kỳ đầu gồm

Ngày 1:

- + Actinomycin D 0,5 mg TM.
- + Etoposite 100 mg/ m² da trong 20 ml dung dịch sinh lý / > 30 phút
- + MTX 100 mg/m² da TM.
- + MTX 200 mg/m² da truyền TM trong 12giờ.

Ngày 2:

- + Actinomycin D 0,5mg TM.
- + Etoposite 100 mg/ m² da trong 200 ml dung dịch sinh lý/ > 30 phút.
- + Folinic Acid 15 mg TB 2 lần/ ngày x 4 ngày sau MTX 24 giờ.
- + Nghỉ không dùng thuốc 5 ngày trước khi vào kỳ 2. Làm lại xét nghiệm tiền hóa trị một ngày trước hay vào ngày vô thuốc của kỳ 2. Nếu không đủ điều kiện hóa trị, không được tiếp tục hóa trị, tùy nguyên nhân mà điều trị. Nếu thời gian ngưng điều trị > 6 ngày, phải điều trị lại từ đầu.

- Kỳ thứ hai

Ngày 8: Oncovin (Vincristin) 1mg/ m² da TM, tối đa 2 mg.

Cyclophosphamide 600 mg/ m² da truyền TM / > 20phút.

- + Phác đồ này lập lại sau 2 tuần.
- + Khi β hCG < 5mIU/ml, phác đồ EMA-CO được củng cố 3 lần nữa rồi ngưng.
- + Khi có biểu hiện kháng thuốc, điều trị không đáp ứng chuyển qua phác đồ EP-EMA.

- **Phác đồ EMA – EP:** thay thế ngày điều trị CO bằng EP.

- + Cisplatin 70 – 80mg pha trong 1 lít truyền TM hơn 12 giờ.
- + Etoposide 100mg/ m² da được truyền tĩnh mạch hơn 1 giờ.

- **Phác đồ BEP:** công thức này thường áp dụng cho những trường hợp kháng với EMA-CO hay EMA-EP, lập lại sau 3 tuần

- + Cisplatin 20mg /m² da truyền TM.
- + Etoposid 100mg /m² da truyền TM vào ngày 1 – 4.
- + Bleomycin 30 đv tiêm TM hàng tuần.

4.3.3 Điều trị bằng tia xạ: di căn xa như não, gan và những khối di căn to và sâu trong tiểu khung.

4.4.4 Theo dõi điều trị

- Các dấu hiệu ra huyết âm đạo, kích thước TC, nang hoàng tuyến, nhân di căn âm đạo nếu có.
- Biểu đồ βhCG.
- Xét nghiệm huyết đồ, chức năng gan, điện giải: phát hiện nhiễm độc hóa chất.

4.4.5 Nhiễm độc hóa chất (xem phần thai trứng)

4.4.6. Tiêu chuẩn xuất viện

- βhCG/máu < 5mIU/ml 3 lần liên tiếp.
- TC + 2 PP bình thường.
- Các khối di căn biến mất.

4.4.7 Các biện pháp tránh thai sử dụng trong thời gian theo dõi (Xem phác đồ các biện pháp ngừa thai).

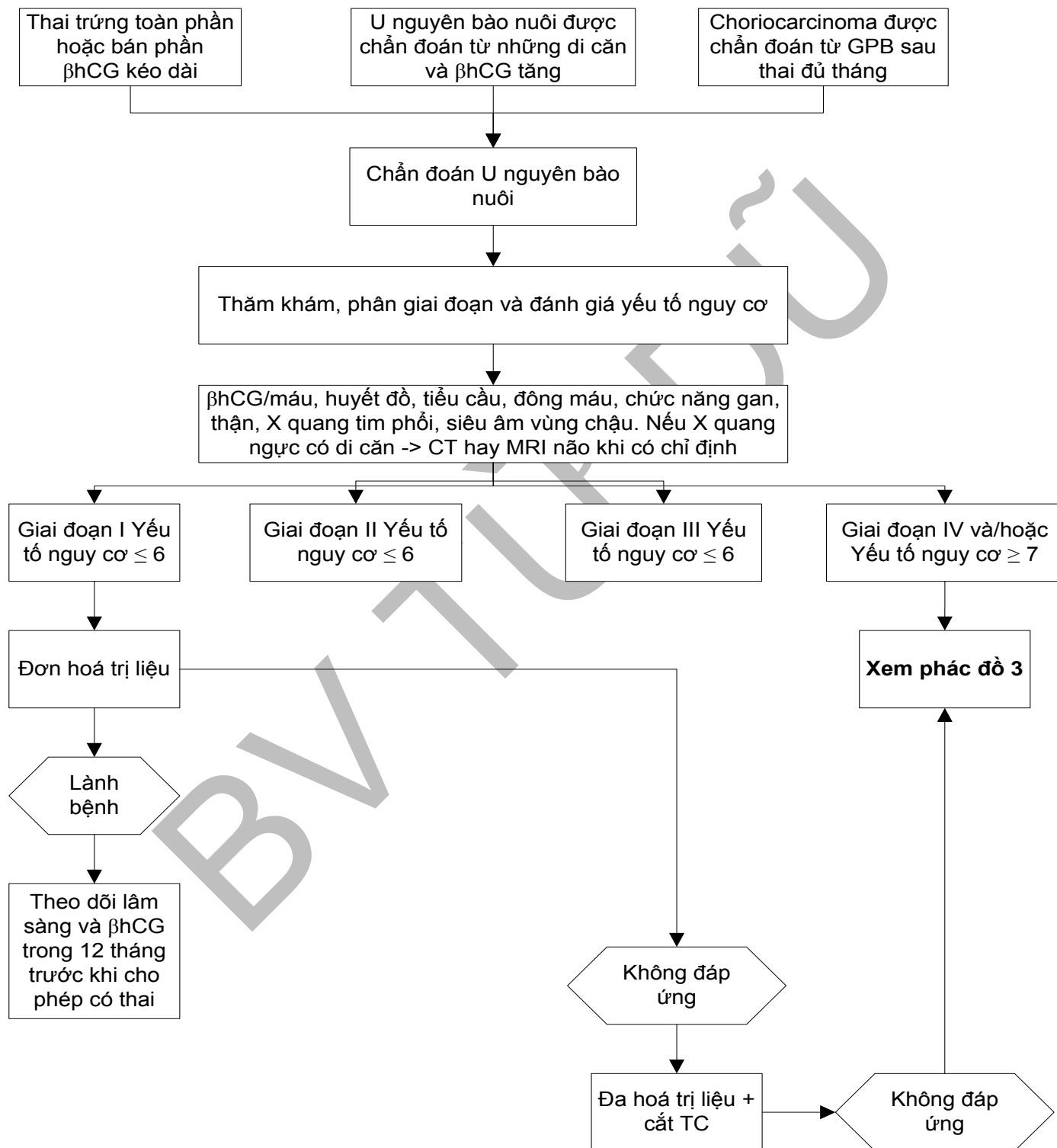
- Thuốc viên tránh thai uống dạng phối hợp nếu không có chống chỉ định sử dụng thuốc.
- Bao cao su.

4.4.8 Theo dõi sau khi xuất viện và vấn đề có thai lại sau điều trị

- Tái khám + theo dõi βhCG/máu một tháng một lần trong 6 tháng, sau đó 2 tháng một lần trong 6 tháng tiếp theo, và 3 tháng một lần trong vòng 12 tháng, tiếp theo 6 tháng một lần
- Thời gian theo dõi là 5 năm.
- Sau thời gian theo dõi, người bệnh được có thai trở lại.
- Yêu cầu người bệnh ít nhất 2 năm sau khi điều trị khối u nguyên bào nuôi mới có thai trở lại.
- Khi có dấu hiệu mang thai, cần đi khám thai ngay, chú ý vấn đề theo siêu âm và βhCG/máu để phòng thai trứng lập lại.

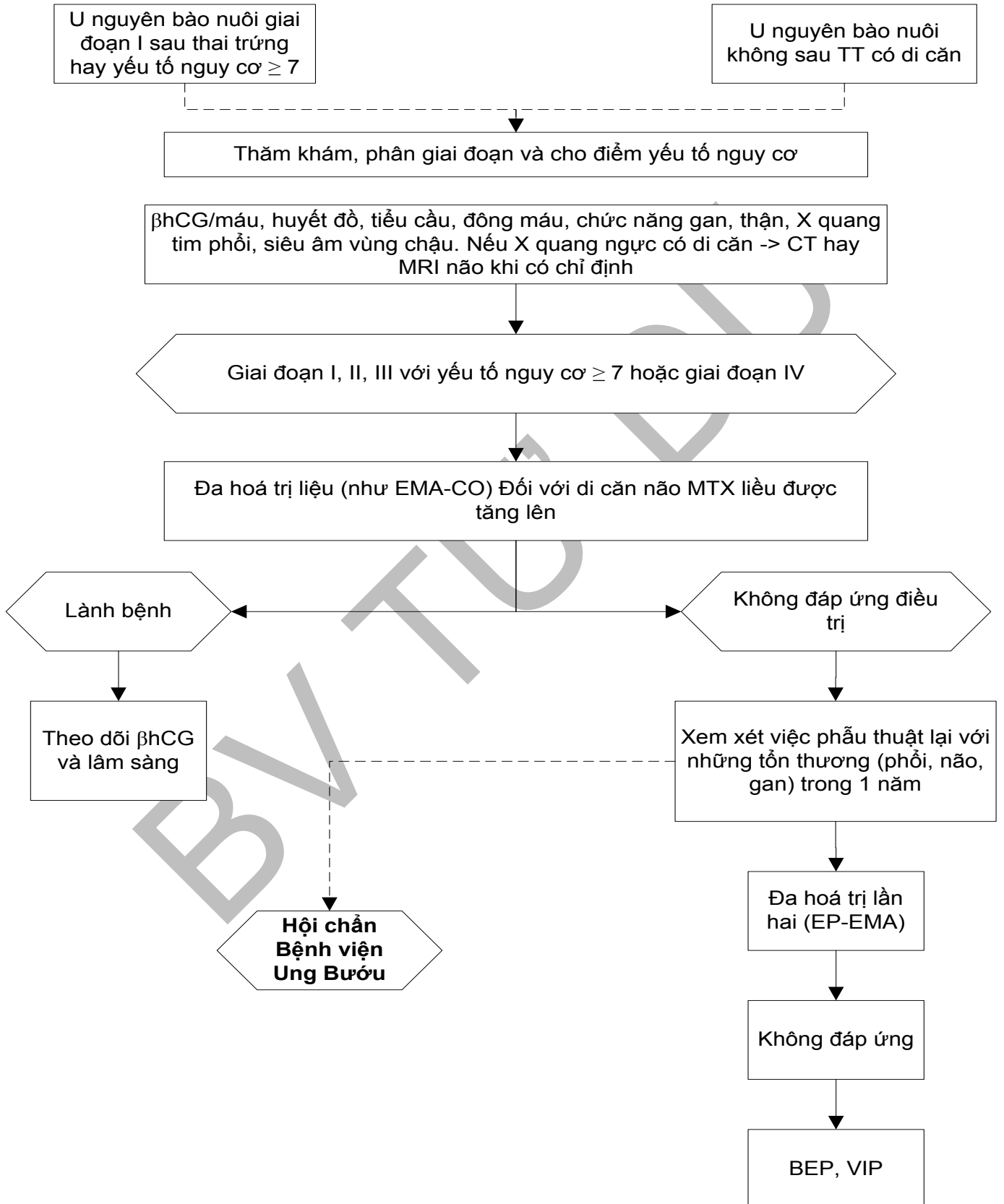
Phác đồ 2: Những nguyên tắc xử trí của khối u nguyên bào nuôi

Phác đồ 2: Những nguyên tắc xử trí của khối u nguyên bào nuôi

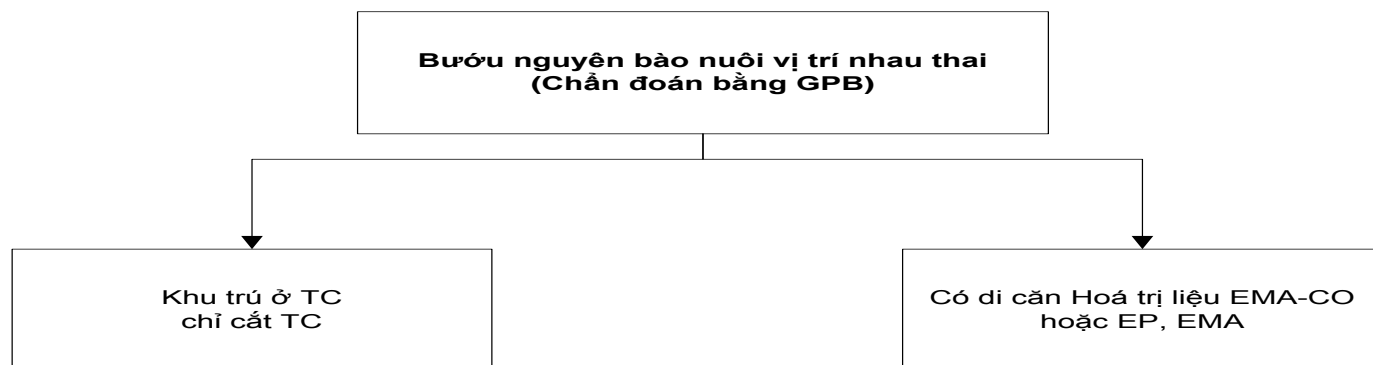


Phác đồ 3: Nguyên tắc xử trí của u nguyên bào nuôi

Phác đồ 3: Nguyên tắc xử trí của u nguyên bào nuôi



Phác đồ 4: Nguyên tắc xử trí của u nguyên bào nuôi ở vị trí nhau bám



Lời dặn dò BN khi xuất viện

- Ngừa thai an toàn trong thời gian theo dõi là 2 năm nếu có di căn (giai đoạn II, III hay IV) và 1 năm nếu không bị di căn (giai đoạn I hay thai trứng nguy cơ cao). Phương pháp ngừa thai khuyến dùng là bao cao su tránh thai, thuốc uống ngừa thai. Các phương pháp khác không nên áp dụng.
- Tái khám theo đúng ngày hẹn và nơi tái khám được ghi trong giấy.
- Nhập viện ngay khi có
 - + Xuất huyết âm đạo bất thường.
 - + Đau ngực, khó thở, ho khan dai dẳng hay ho máu.
 - + Đau bụng nhiều, choáng.
 - + Có khối u bất thường ở vùng âm đạo.
 - + Hoặc có bất thường khác gây lo lắng.

Việc quản lý bệnh nhân đã xuất viện tái khám ngoại trú hay cho về sau hóa trị cần phải được tuân thủ theo một số qui định sau

- Có cam kết của BN hay thân nhân về khả năng thực hiện việc theo dõi ngoại trú.
- Xây dựng được cách thức liên lạc tốt nhất có thể có giữa BN với cơ sở tái khám và với bệnh viện Từ Dũ.
- Trở lại BV Từ Dũ hay cơ sở quản lý ngoại trú ngay khi có bất thường.
- Các cơ sở y tế trong hệ thống quản lý BN các cấp phải luôn giữ liên lạc và thông tin về BN một cách đầy đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Phương Mai (2005) "Bệnh nguyên bào nuôi do thai nghén" trong Bệnh học Ung Thư Phụ Khoa, tr. 124 – 153.
2. Đinh Thế Mỹ (2006) Bệnh nguyên bào nuôi, trong Bài Giảng Sản Phụ Khoa, dùng cho sau đại học, tr.281 – 299.
3. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2006, "Trophoblastic disease" "Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers", L Denny, NF Hacker, J Gori, HW Jones III, HYS Ngan, S Pecorelli, p.122-141
4. John R. Lurain, 2006, "Gestational Trophoblastic Neoplasia" Oncology - An Evidence-Based Approach, chapter 51.
5. Berkowitz RS and Donald P. Goldstein (2007) Gestational Trophoblastic Disease, chapter 37, in Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition
6. Berkowitz RS and Donald P. Goldstein (2009) Molar pregnancy and Gestational trophoblastic neoplasms, chap. 28, Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 5th Edi.
7. Berkowitz RS and Donald P. Goldstein (2010) "Gestational Trophoblastic Neoplasia", Berek and Hacker's Gynecologic Oncology, 5th edition, 2010.