

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**TRẦN QUANG HÙNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHÚNG  
TRONG U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2020**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**TRẦN QUANG HÙNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHÚNG  
TRONG U TẾ BÀO MÀM ẮC TÍNH BUỒNG TRÚNG**

**Chuyên ngành : Ung thư**

**Mã số : 62720149**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS-TS. TẠ VĂN TỜ**

**HÀ NỘI - 2020**

## ***LỜI CẢM ƠN***

Để hoàn thành bản luận án này, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến:

Các thầy cô giáo Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã giảng dạy, tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi được học tập tại Bộ môn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS Lê Văn Quảng**, phó trưởng bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, Giám Đốc Bệnh viện K, người Thầy đã gắn bó, động viên, khích lệ, dìu dắt tôi từ những bước đi đầu tiên vào chuyên ngành Ung thư.

Tôi xin được trân trọng cảm ơn **PGS.TS Tạ Văn Tờ**, Giám Đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K, Thầy hướng dẫn khoa học, đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn tôi trong quá trình nghiên cứu, tạo mọi điều kiện học tập, trao tài liệu để tôi hoàn thành bản luận án này.

Tôi xin được trân trọng cảm ơn các Thầy giáo, Cô giáo trong Hội đồng chấm luận án tiến sĩ. Các Thầy, Cô đã cho tôi rất nhiều ý kiến nhận xét quý giá về học thuật, về nghiên cứu khoa học và phương pháp luận, giúp tôi hoàn thiện luận án tốt nghiệp, với mong muốn được học tập nhiều hơn nữa để phục vụ người bệnh.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn đến Ban giám hiệu, Phòng sau đại học, Thư viện trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Đốc Bệnh viện K đã cho phép và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất để tôi được tham gia học tập tại Bệnh viện.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phòng Kế hoạch tổng hợp, Khoa Ngoại phụ khoa, Khoa Khám bệnh, Khoa Nội 5, Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử và các khoa, phòng chức năng Bệnh viện K Trung ương, đã hết sức ủng hộ và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ, động viên tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu; tôi xin gửi lòng cảm ơn sâu sắc tới các bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã giúp tôi có được thông tin quý báu để hoàn thành bản luận án này.

Cuối cùng, tôi xin được dành tặng kết quả học tập của mình tới những người thân yêu nhất trong gia đình, luôn đồng hành cùng tôi trong sự nghiệp và cuộc sống!

*Hà Nội, ngày tháng năm 2020*

*Bác sĩ Trần Quang Hưng*

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Quang Hưng, nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Tạ Văn Tờ.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 2 tháng 3 năm 2020*

**Tác giả luận án**

**Trần Quang Hưng**

## DANH MỤC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AFP	Alpha feto-protein	Kháng nguyên ung thư bào thai
BN		Bệnh nhân
BM		Biểu mô
BT		Buồng trứng
CLVT		Cắt lớp vi tính
DFS	Disease free survival	Thời gian sống thêm không bệnh
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	Hiệp hội sản phụ khoa quốc tế
HE		Nhuộm hematoxylin và eosin
HMMD		Hóa mô miễn dịch
$\beta$ -hCG	$\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin	
MBH		Mô bệnh học
LDH	Lactate Dehydrogenase	
NC		Nghiên cứu
OS	Overall Survival	Thời gian sống thêm toàn bộ
PT		Phẫu thuật
TB $\pm$ SD		Trung bình $\pm$ độ lệch
TNM	Tumor - Node - Metastasis	U - Hạch - Di căn
UNM		U nghịch mầm
UQKTT		U quái không thành thực
UTNH		U túi noãn hoàng
UTBMMĐ		Ung thư biểu mô màng đệm
UTBMP		Ung thư biểu mô phôi
UHH		U hỗn hợp
UT		Ung thư
UTBM		U tế bào mầm
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. NGUỒN GỐC CỦA U TẾ BÀO MÀM</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. DỊCH TỄ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3. CHẨN ĐOÁN U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG</b> .....	<b>5</b>
1.3.1. Lâm sàng .....	5
1.3.2. Cận lâm sàng .....	7
1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn.....	22
<b>1.4. ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG</b> .....	<b>24</b>
1.4.1. Điều trị phẫu thuật.....	24
1.4.2. Điều trị hóa chất bổ trợ .....	25
1.4.3. Điều trị u tế bào mầm ác tính buồng trứng tái phát. ....	30
<b>1.5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG</b> .....	<b>32</b>
1.5.1. Tuổi .....	32
1.5.2. Giai đoạn bệnh .....	33
1.5.3. Típ mô bệnh học.....	33
1.5.4. Các mức độ phẫu thuật và vết hạch ổ bụng .....	34
1.5.5. Marker ung thư và dấu ấn hóa mô miễn dịch .....	35
<b>1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG</b> .....	<b>36</b>
1.6.1. Các nghiên cứu trong nước. ....	36
1.6.2. Một số nghiên cứu ở nước ngoài .....	37
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> ...	<b>40</b>
<b>2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:</b> .....	<b>40</b>
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	40
<b>2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>40</b>

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Cỡ mẫu .....	40
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	41
2.2.4. Các dữ kiện trong mô hình nghiên cứu.....	42
2.2.5. Phần thuật.....	44
2.2.6. Điều trị hóa chất.....	45
2.2.7. Xét nghiệm giải phẫu bệnh thường quy.....	47
2.2.8. Xét nghiệm hoá mô miễn dịch:.....	48
2.2.9. Theo dõi định kỳ .....	50
2.2.10. Các chỉ số nghiên cứu .....	52
<b>2.3. THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU:</b> .....	<b>57</b>
<b>2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>57</b>
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG</b> .....	<b>59</b>
3.1.1. Tuổi .....	59
3.1.2. Tiền sử bệnh nhân .....	60
3.1.3. Triệu chứng cơ năng .....	60
3.1.4. Triệu chứng thực thể .....	61
3.1.5. Các dấu hiệu trên siêu âm .....	61
3.1.6. Các dấu hiệu trên chụp cắt lớp vi tính .....	62
3.1.7. Chẩn đoán bằng Xquang và nội soi .....	62
3.1.8. Phần thuật.....	63
3.1.9. Giai đoạn bệnh .....	64
3.1.10. Đặc điểm mô bệnh học.....	65
3.1.11. Các loại marker ung thư trước mổ .....	65
3.1.12. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch .....	66
<b>3.2. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ</b> .....	<b>66</b>
3.2.1. Số đợt hóa trị bổ trợ .....	66
3.2.2. Theo dõi tái phát, di căn sau điều trị.....	67

3.2.3. Theo dõi thời gian sống thêm.....	67
<b>3.3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI SỐNG THÊM .....</b>	<b>70</b>
3.3.1. Sống thêm theo các đặc điểm sản khoa và đặc điểm lâm sàng.....	70
3.3.2. Sống thêm theo các đặc điểm cận lâm sàng.....	84
3.3.3. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm	106
<b>Chương 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>107</b>
<b>4.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG .....</b>	<b>107</b>
4.1.1. Tuổi .....	107
4.1.2. Các đặc điểm sản khoa và tiền sử gia đình .....	109
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng .....	110
4.1.4. Xét nghiệm cận lâm sàng .....	112
<b>4.2. PHẪU THUẬT .....</b>	<b>116</b>
<b>4.3. GIAI ĐOẠN BỆNH.....</b>	<b>117</b>
<b>4.4. MÔ BỆNH HỌC .....</b>	<b>119</b>
<b>4.5. KẾT QUẢ NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH .....</b>	<b>120</b>
<b>4.6. HÓA TRỊ BỔ TRỢ VÀ KẾT QUẢ.....</b>	<b>122</b>
4.6.1. Hóa trị bổ trợ.....	122
4.6.2. Kết quả điều trị và tái phát, di căn .....	122
<b>4.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM .....</b>	<b>123</b>
4.7.1. Với sống thêm toàn bộ.....	123
4.7.2. Với sống thêm không bệnh .....	125
<b>4.8. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SỐNG THÊM .....</b>	<b>125</b>
4.8.1. Đặc điểm lâm sàng liên quan đến sống thêm.....	125
4.8.2. Đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến sống thêm.....	133
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>140</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>142</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Liên quan giữa loại mô học và các marker ung thư.....	9
Bảng 1.2. Phân giai đoạn bệnh .....	22
Bảng 1.3. Các chỉ định điều trị theo giai đoạn và tít MBH .....	26
Bảng 2.1. Các biến số về thông tin hành chính và triệu chứng cơ năng	52
Bảng 2.2. Các biến số về triệu chứng thực thể.....	53
Bảng 2.3. Các biến số về xét nghiệm cận lâm sàng .....	53
Bảng 2.4. Các biến số về tổn thương trong phẫu thuật .....	54
Bảng 2.5. Các biến số về chẩn đoán giai đoạn và giải phẫu bệnh.....	55
Bảng 2.6. Các biến số về điều trị hóa chất hỗ trợ .....	55
Bảng 2.7. Các biến số về đánh giá sống thêm.....	56
Bảng 3.1. Tiền sử sản khoa và gia đình .....	60
Bảng 3.2. Triệu chứng cơ năng khi vào viện .....	60
Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể .....	61
Bảng 3.4. Hình ảnh âm vang u trên siêu âm .....	61
Bảng 3.5. Các dấu hiệu trên cắt lớp vi tính .....	62
Bảng 3.6. Đặc điểm khối u trong mổ .....	63
Bảng 3.7. Các mức độ xử trí tổn thương PT .....	64
Bảng 3.8. Giai đoạn bệnh sau mổ theo FIGO .....	64
Bảng 3.9. Phân loại mô bệnh học .....	65
Bảng 3.10. Kết quả marker trước mổ dương tính với các tít MBH.....	65
Bảng 3.11. Kết quả bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch dương tính ...	66
Bảng 3.12. Số bệnh nhân hóa trị theo các đợt.....	66
Bảng 3.13. Thời gian xuất hiện tái phát di căn .....	67

Bảng 3.14. Các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ theo phân tích đa biến bằng mô hình Cox .....	106
Bảng 4.1. Độ tuổi của một số nghiên cứu .....	108
Bảng 4.2. Tỷ lệ giai đoạn bệnh theo một số tác giả .....	118
Bảng 4.3. Tỷ lệ các tít mô bệnh học theo các tác giả .....	119
Bảng 4.4. Tỷ lệ bộc lộ một số dấu ấn HMMD .....	121
Bảng 4.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các nghiên cứu.....	124
Bảng 4.6. Các bệnh nhân tử vong .....	137

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố BN theo độ tuổi .....	59
Biểu đồ 3.2. Vị trí tái phát .....	67
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	68
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không bệnh .....	69
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi .....	70
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi .....	71
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ tuổi có kinh lần đầu .....	72
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo độ tuổi có kinh lần đầu .....	73
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng có con.....	74
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng có con	75
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các mức độ đau .....	76
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không bệnh theo các mức độ đau..	77
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ với mức dịch ổ bụng trong mô .....	78
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không bệnh với mức dịch ổ bụng trong mô .....	79
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh .....	80
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh ...	81
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ PT .....	82
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm không bệnh theo mức độ PT .....	83
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker AFP .....	84
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker AFP .....	85
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker $\beta$ -hCG trước mô ..	86

Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker $\beta$ -hCG trước mổ .....	87
Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker LDH trước mổ .....	88
Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker LDH trước mổ .....	89
Biểu đồ 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tít mô bệnh học .....	90
Biểu đồ 3.26. Sống thêm bệnh không bệnh theo các tít mô bệnh học ..	91
Biểu đồ 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo PLAP .....	92
Biểu đồ 3.28. Thời gian sống thêm không bệnh theo PLAP .....	93
Biểu đồ 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ theo D2-40 .....	94
Biểu đồ 3.30. Thời gian sống thêm không bệnh theo D2-40 .....	95
Biểu đồ 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo $\beta$ -hCG .....	96
Biểu đồ 3.32. Thời gian sống thêm không bệnh theo $\beta$ -hCG .....	97
Biểu đồ 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ theo Oct4 .....	98
Biểu đồ 3.34. Thời gian sống thêm không bệnh theo Oct4 .....	99
Biểu đồ 3.35. Thời gian sống thêm toàn bộ theo CD117 .....	100
Biểu đồ 3.36. Thời gian sống thêm không bệnh theo CD117 .....	101
Biểu đồ 3.37. Thời gian sống thêm toàn bộ theo p53 .....	102
Biểu đồ 3.38. Thời gian sống thêm không bệnh theo p53 .....	103
Biểu đồ 3.39. Thời gian sống thêm toàn bộ theo Ki-67 .....	104
Biểu đồ 3.40. Thời gian sống thêm không bệnh theo Ki-67 .....	105

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Các giai đoạn chính của chu trình tế bào .....	21
Hình 2.1: Máy nhuộm HMMD tự động Ventana.....	49

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là ung thư đứng thứ 2 trong các bệnh ung thư phụ khoa ở nữ giới [1] gồm 3 nhóm mô bệnh học chính là ung thư biểu mô, u tế bào mầm (UTBM) ác tính và u mô đệm sinh dục, trong đó UTBM ác tính chiếm 2-3% các trường hợp [2], đứng hàng thứ 2 và thường xuất hiện ở người trẻ.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2014, UTBM ác tính buồng trứng (BT) được chia thành các típ: u nghịch mầm (Dysgerminoma), u quái không thành thực (Immature Teratoma), U túi noãn hoàng (Yolk Sac Tumor), ung thư biểu mô phôi (Embryonal Carcinoma), ung thư biểu mô màng đệm ngoài thai kỳ (Non-gestational choriocarcinoma) và u hỗn hợp (Mixed germ cell tumour) [3]. Trong mỗi típ mô bệnh học còn có các phân típ nhỏ. Chẩn đoán UTBM ác tính BT dựa vào các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng, trong đó chẩn đoán giải phẫu bệnh có vai trò quyết định trong việc xác định bệnh và định hướng điều trị. Điều trị UTBM ác tính BT chủ yếu là phẫu thuật (PT) và hóa trị, trong đó PT có vai trò quan trọng. Phẫu thuật bảo tồn được đặt lên hàng đầu vì bệnh thường gặp ở các bệnh nhân trẻ còn có nhu cầu sinh đẻ, ngay cả với các giai II, III. Giai đoạn IV, phẫu thuật công phá u tối đa giúp cho hóa trị phát huy tác dụng. Trong khoảng 3 thập kỷ gần đây, với những tiến bộ về hóa trị, kết quả điều trị bệnh rất khả quan, trong đó thành tựu quan trọng nhất đó là đưa phác đồ BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) thành tiêu chuẩn điều trị bệnh UTBM ác tính BT. Điều trị hóa chất bổ trợ với phác đồ BEP đã mang lại kết quả khả quan, ngay cả với giai đoạn muộn. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị PT và hóa trị đạt từ 86,2% đến 88,8% [4],[5]. Theo một số nghiên cứu, kết quả điều trị phụ thuộc vào loại mô học, giai đoạn bệnh, mức độ phẫu thuật. Các bệnh nhân phát hiện giai đoạn sớm có kết quả điều trị rất tốt. Tuy nhiên vẫn có một số bệnh nhân tái phát, di căn, tiến triển dẫn đến tử vong ngay cả đối với giai đoạn sớm, được điều trị đầy đủ. Điều này đặt ra yêu cầu cần tìm

được các yếu tố tiên lượng mới có ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Bên cạnh phương pháp chẩn đoán mô học kinh điển dựa vào nhuộm hematoxylin và eosin (HE), ngày nay nhờ những tiến bộ khoa học, sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch, các nhà giải phẫu bệnh có thể phân tích mô bệnh học chính xác hơn, đồng thời cung cấp cho các nhà lâm sàng thông tin bệnh học liên quan đến tiên lượng và điều trị. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch đang được sử dụng hiện nay là PLAP, D2-40,  $\beta$ -hCG, Oct4, CD117, p53, Ki-67, SALL4. Đồng thời đã có những nghiên cứu đánh giá bước đầu về giá trị tiên lượng của một số dấu ấn như Ki-67, Oct4, CD117, SALL4, p53 đối với bệnh lý u tế bào mầm ác tính [6],[7],[8],[9].

Tại bệnh viện K Trung ương đã sử dụng một số dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán phân biệt các tít mô bệnh học của UTBM ác tính BT nhưng chưa có nghiên cứu nào đi sâu tìm hiểu về ý nghĩa một số đặc điểm lâm sàng cũng như các dấu ấn sinh học mới như PLAP, D2-40,  $\beta$ -hCG, Oct4, CD117, p53, Ki-67 trong tiên lượng bệnh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị tiên lượng của chúng trong u tế bào mầm ác tính buồng trứng”** với hai mục tiêu:

- 1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u tế bào mầm ác tính buồng trứng.*
- 2. Tìm mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với thời gian sống thêm của nhóm nghiên cứu.*

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. NGUỒN GỐC CỦA U TẾ BÀO MÂM**

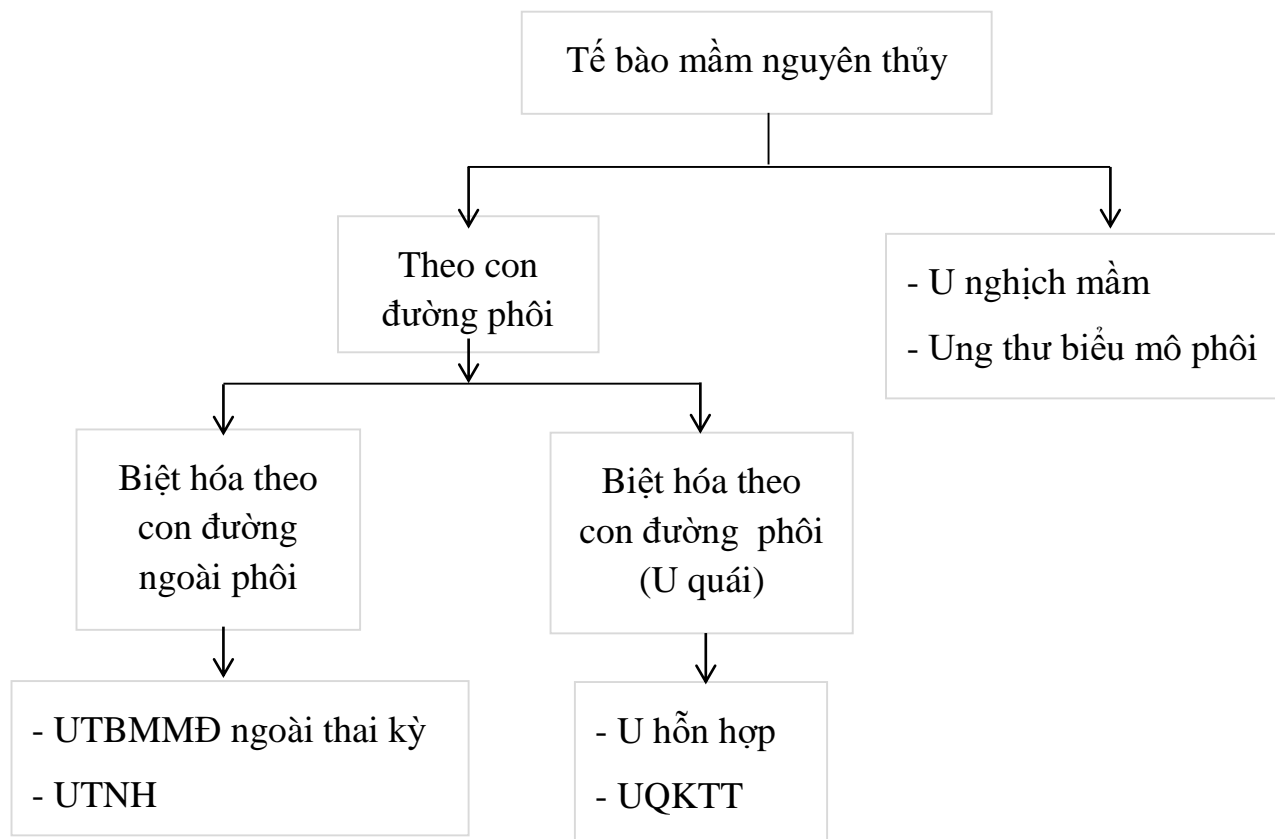
Các UTBM của cơ quan sinh dục chiếm tỷ lệ hơn 2% các khối u ác tính ở trẻ em. Nguồn gốc của các UTBM có liên quan đến sự bất thường khi di chuyển của các tế bào (TB) mầm, và khối u có thể phát sinh trên quãng đường di chuyển đó. Các UTBM ác tính là kết quả của sự chuyển dạng ác tính của các TB mầm nguyên thủy [10],[11].

Các TB mầm nguyên thủy được coi là có nguồn gốc túi noãn hoàng, từ vị trí này các TB mầm nguyên thủy di chuyển vào nhu mô phía dưới và trở thành dây sinh dục nguyên thủy. Các TB nguyên thủy phát triển vào trong các nang nguyên thủy hoặc các nang sinh tinh ở dây sinh dục nguyên thủy. Các TB mầm cũng có thể phát triển ngoài cơ quan sinh dục do sự di chuyển này không đúng chỗ. Những UTBM ngoài cơ quan sinh dục cũng mang theo những mô giống như gặp ở cơ quan sinh dục. Từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 8, túi noãn hoàng được cuốn vào gần trung tâm của bào thai. U tế bào mầm biểu hiện tính chất đa dạng về hình ảnh bệnh học theo tính chất đa năng của các tế bào u, vì thế có đến 1/3 khối u có thành phần hỗn hợp [10],[12].

Các UTBM có thể xuất hiện ở BT, vùng cùng cụt, âm đạo, sau phúc mạc, khung chậu, mạc treo hay trung thất. U ngoài sinh dục và trung thất thường gặp ở trẻ dưới 3 tuổi. U ở cơ quan sinh dục hay gặp ở độ tuổi trong và sau dậy thì. Các típ mô bệnh học (MBH) chính bao gồm u nghịch mầm (UNM), ung thư biểu mô phôi (UTBMP), u túi noãn hoàng (UTNH), ung thư biểu mô màng đệm ngoài thai kỳ (sử dụng viết tắt là UTBMMĐ), u quái không thành thực (UQKTT), u hỗn hợp (UHH).



### Sơ đồ phân hướng và phân loại u tế bào mầm [11],[13],[14]



### 1.2. DỊCH TỄ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG

Hầu hết u BT được chẩn đoán ở trẻ em và vị thành niên là UTBM. U tế bào mầm chiếm khoảng 20% các khối u BT và UTBM ác tính BT chiếm 2-3% các khối u ác tính BT [1],[15],[16],[17]. Típ mô bệnh học chiếm tỷ lệ cao nhất là UNM, chiếm gần 50% các loại u TB mầm ở phụ nữ. Tỷ lệ mắc cao nhất là ở phụ nữ trẻ hoặc trẻ gái vị thành niên và khối UTBM chiếm 58% của tất cả các khối u buồng trứng ở phụ nữ trẻ dưới 20 tuổi [18],[19]. Trong báo cáo của tác giả Lockley M, UTBM ác tính BT chiếm 50% các bệnh ung thư ở phụ nữ nhóm tuổi 15-20 [20].

Tại Mỹ, tỷ lệ mắc chuẩn theo độ tuổi của UTBM ước tính khoảng 0,34-0,41/100.000 người và thường gặp ở xung quanh độ tuổi 30 [21].

Sự khác biệt về sắc tộc và chủng tộc đã được ghi nhận trong một phân tích từ chương trình dịch tễ học ung thư, tỷ lệ mắc UTBM ác tính BT tăng cao hơn gấp 3 lần ở phụ nữ Châu Á và da đen so với phụ nữ da trắng và tiên lượng thường xấu hơn [13].

Nguyễn Thị Ngọc Phượng năm 2002 NC trên 2.421 BN có u BT tới khám tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ, có xét tới sự liên quan với tuổi mãn kinh, kết quả là có 43 trường hợp UTBM ác tính (1,7%), tất cả các bệnh nhân (BN) này đều chưa mãn kinh [22]. Nguyễn Cảnh Hiệp năm 2012 NC tập trung vào nhóm UTBM thu được 524 BN, trong đó có 44 BN UTBM ác tính BT [23].

### **1.3. CHẨN ĐOÁN U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

#### **1.3.1. Lâm sàng**

##### ***1.3.1.1. Tuổi***

U tế bào mầm gặp ở 20% các loại u ở BT và với 97% là lành tính, chỉ có 3% là ác tính. Theo kết quả của chương trình dịch tễ học ung thư từ các báo cáo về UTBM ác tính BT từ 1973 - 2002, nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 15 - 19 tuổi [13],[24],[25]. Bệnh chủ yếu gặp ở người trẻ nhưng cũng có những bệnh nhân cao tuổi. Trong báo cáo của tác giả Mangili G, nghiên cứu 123 BN, cao tuổi nhất là 76 tuổi [5]; Magdy M Saber báo cáo BN cao tuổi nhất là 68 [26].

##### ***1.3.1.2. Tiền sử sản phụ khoa và gia đình***

Tuổi dậy thì trung bình của trẻ em gái Việt Nam trong khoảng 13-16 tuổi [27]. Biểu hiện của dậy thì là lần có kinh đầu tiên, chưa có những dữ liệu cụ thể liên quan giữa độ tuổi có kinh lần đầu với bệnh lý UTBM ác tính BT. Khối u thường gặp ở lứa tuổi sinh đẻ nên có thể gặp trong lúc có thai. UNM và UQKTT là nhóm hay gặp nhất trong thai kỳ hoặc sau khi sinh [13].

Trong UT biểu mô BT, bệnh thường xuất hiện ở độ tuổi mãn kinh [28], việc có thai và nuôi con bú có ý nghĩa quan trọng như là một yếu tố bảo vệ

làm giảm tỷ lệ mắc [29][30]. Đối với UTBM ác tính BT, các thông tin về ảnh hưởng của việc sinh con và nuôi cho con bú chưa được đề cập trong các báo cáo trước đây.

Nhóm UNM có khoảng 5% liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể giới tính Y, khoảng 95% các trường hợp còn lại không thấy những bất thường nào về kiểu gen [27],[31]. Trong báo cáo của tác giả Isabelle Ray-Coquard, các trường hợp UTBM ác tính BT có chia sẻ những đặc điểm chung về kiểu gen với các BN UT buồng trứng, u mầm tinh hoàn, u mầm ngoài hệ thống sinh dục và có liên quan đến bất thường của nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 12 [32]. Trong báo cáo của tác giả Stefan W. Faulkner nghiên cứu về kiểu gen của các BN mắc UTBM ác tính BT thấy có nhiều đột biến điểm trên các cặp nhiễm sắc thể khác nhau, tuy nhiên đột biến ở nhánh ngắn cặp nhiễm sắc thể số 12 chiếm tỷ lệ cao nhất [33]. Từ những kết quả này, UTBM ác tính BT có thể liên quan đến tiền sử gia đình có bệnh lý ung thư, trong đó có ung thư vú hoặc buồng trứng.

### ***1.3.1.3. Triệu chứng cơ năng:***

Giai đoạn sớm: Bệnh tiến triển âm thầm, rất khó phát hiện vì không có hoặc triệu chứng không rõ ràng. Bệnh nhân thường có triệu chứng đau do căng và xoắn dây chằng rộng ngay khi u còn khu trú tại buồng trứng và 70% BN được chẩn đoán ở giai đoạn I của bệnh [28].

Giai đoạn tiến triển: Triệu chứng hay gặp là đau vùng hạ vị và có thể sờ thấy u (có thể thấy ở 85% số BN), cùng với thấy căng vùng hạ vị (gặp 30% số BN), sốt (10% số BN), ra máu âm đạo bất thường (10% số BN). Một số trường hợp đau dữ dội do xoắn u, có thể gặp đến 10% ở phụ nữ trưởng thành nhưng ít hơn 2% ở trẻ em [1],[21],[34],[35]. Đánh giá mức độ đau bằng thang điểm đo độ đau chia làm các mức độ: không đau, đau ít, đau nhiều [36].

#### ***1.3.1.4. Triệu chứng thực thể:***

Giai đoạn sớm: khám vùng tiểu khung có thể sờ thấy khối u mật độ cứng hay chắc, nắn đau tức hoặc không đau [37]. Với bệnh nhân trẻ tuổi, khám qua trực tràng để đánh giá kích thước và độ di động của khối u.

Ở giai đoạn muộn u có thể lan ra toàn bộ vùng tiểu khung, có thể sờ thấy qua khám trực tràng, âm đạo.

Dịch ổ bụng có thể thấy ngay cả với UT giai đoạn sớm còn giới hạn ở BT 2 bên, khám thấy bụng căng, nắn bụng có dấu hiệu sóng vỗ [38]. Trong NC của De la Motte Rouge về các yếu tố tiên lượng liên quan đến UTNH ở nam giới đã chỉ ra rằng dịch ổ bụng cũng là 1 yếu tố tiên lượng có ý nghĩa đối với nhóm có dịch và không có dịch ổ bụng [39].

#### **1.3.2. Cận lâm sàng**

Một số xét nghiệm có thể phân biệt UT BT nói chung và UTBM nói riêng. Một số dấu hiệu trên X-quang, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ ổ bụng có thể định hướng cho chẩn đoán u quái. Một số xét nghiệm sinh hóa cũng có thể định hướng cho chẩn đoán UTBM ác tính BT.

##### ***1.3.2.1. Xét nghiệm marker ung thư***

Các marker ung thư có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi tiến triển của các khối UTBM ác tính BT, dùng để kiểm tra sự thuyên giảm hoặc tái phát bệnh. Một phụ nữ trẻ có khối u tiểu khung và xét nghiệm marker ung thư là AFP hoặc  $\beta$ -hCG tăng cao thì định hướng nhiều đến chẩn đoán là UTBM ác tính BT [35], và chúng còn được dùng để phát hiện sự tái phát sớm sau điều trị.

##### **\* Kháng nguyên ung thư bào thai: Alpha-Fetoprotein (AFP)**

AFP là một loại protein được gan tổng hợp ở giai đoạn phát triển của bào thai, khi thai nhi ra đời thì gan ngừng tổng hợp và biến mất vài ngày sau sinh. Một số loại UTBM ác tính BT có tiết ra AFP và bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ đã giúp phát hiện AFP với nồng độ tăng cao trong máu, ở người bình thường

chỉ số AFP là 3,4 ng/ml huyết thanh, giới hạn cao nhất là 10 ng/ml [40],[41]. Trong NC của Talerman A, chỉ số AFP từ 20-60 ng/ml được coi là tăng nhẹ, chỉ số trên 60 ng/ml là tăng có ý nghĩa [42].

AFP được dùng chủ yếu để theo dõi tái phát và tiến triển bệnh. De la Motte Rouge nghiên cứu giá trị tiên lượng của nồng độ AFP giảm sớm trong quá trình điều trị UTNH thấy ở nhóm có AFP giảm thuận lợi có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 100% so với nhóm giảm không thuận lợi là 49%,  $p < 0,001$  [39].

#### **\* $\beta$ -hCG (Human Chorionic Gonadotropin).**

$\beta$ -hCG là một glycoprotein có 244 acid amin và có trọng lượng phân tử khoảng 36.700 dalton [40], nồng độ bình thường trong máu thấp hơn 5UI/ml, thời gian bán hủy từ 24-36 giờ [41]. Không chỉ rau thai hay u tế bào lá nuôi có liên quan đến thai nghén mới tiết ra  $\beta$ -hCG mà trong một số UTBM ác tính BT cũng sản xuất ra  $\beta$ -hCG, người ta thấy nồng độ  $\beta$ -hCG cao trong máu của những BN này [43]. Talerman A [42] và Nakamura K [44] đã tìm thấy nồng độ  $\beta$ -hCG cao trong huyết thanh cũng như trong mô u ở những BN ung thư biểu mô màng đệm, UT biểu mô phôi, u quái không thành thực. Tuy nhiên nồng độ  $\beta$ -hCG không cao trong UNM, UTNH. Marker ung thư cũng góp phần phân loại mô bệnh học các khối UTBM ác tính BT. Một bệnh nhân có khối u BT và có nồng độ AFP,  $\beta$ -hCG cao hướng đến khối u này không phải UNM. Trong NC của tác giả Park JY, báo cáo kết quả điều trị 171 bệnh nhân UTBM ác tính BT bằng PT bảo tồn và hóa chất phác đồ BEP, có đánh giá chỉ số  $\beta$ -hCG, với ngưỡng dương tính là 3UI/ml và không thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm có tăng  $\beta$ -hCG so với nhóm không tăng [45].

**\* Xét nghiệm định lượng Lactate Dehydrogenase (LDH)**

LDH là men cần thiết cho sự chuyển hóa Glucose, trị số trung bình trong huyết thanh là  $328 \pm 60$  U/l [39]. Men này tăng cao trong một số bệnh, với UTBM ác tính BT men này tăng cao trong u nghịch mầm. Men này có giá trị như một dấu ấn ung thư, theo dõi sự tái phát, tiến triển của bệnh sau điều trị. Pressley đã sử dụng LDH làm dấu ấn theo dõi cho 1 BN 22 tuổi chẩn đoán u nghịch mầm, được PT bảo tồn, điều trị hóa chất phác đồ VAC (Vincristin, Actinomycin-D và Cyclophosphamid), chỉ số LDH trong máu giảm nhanh sau PT và các chu kỳ hóa trị. Theo dõi sau 6 tháng, chỉ số LDH tăng cao và chẩn đoán hình ảnh là tái phát khối u trong tiểu khung, BN đã được điều trị 6 đợt hóa chất BEP cho kết quả tốt [46].

**Bảng 1.1. Liên quan giữa loại mô học và các marker ung thư [15][35][43].**

Mô học	AFP	$\beta$ -hCG	LDH
U nghịch mầm	-	$\pm$	+
U túi noãn hoàng	+	-	+
U quái không thành thực	$\pm$	-	$\pm$
Loại hỗn hợp	$\pm$	$\pm$	$\pm$
Ung thư biểu mô màng đệm	-	$\pm$	$\pm$
Ung thư biểu mô phổi	$\pm$	+	$\pm$

**1.3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh**

**a) Siêu âm ổ bụng**

- Siêu âm là phương pháp chẩn đoán bằng hình ảnh được áp dụng từ những năm 50-60 của thế kỷ 20. Tại Việt Nam siêu âm được áp dụng trong chẩn đoán từ năm 1975, với nhiều ưu điểm như:

- + Nhanh, rẻ, không độc hại cho các tạng của cơ thể.
- + Có thể làm đi làm lại nhiều lần.

- Siêu âm ổ bụng thường được sử dụng để đánh giá tính chất các khối u BT, sử dụng thang màu xám để đánh giá khối u [47],[48],[49]. Ở những khối UT trên hình ảnh siêu âm hay gặp những dấu hiệu bờ không đều, đậm độ âm khác nhau bởi có sự hiện diện của các thành phần dịch, đặc, nhú trong u. Siêu âm được xem có giá trị tương đồng với cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ trong chẩn đoán phân biệt khối u ác tính BT với các khối u lành tính [50].

Siêu âm ổ bụng cũng có giá trị trong việc đánh giá tình trạng dịch ổ bụng cũng như tìm kiếm bằng chứng về sự di căn xa tới các cơ quan khác trong ổ bụng đặc biệt là việc đánh giá tình trạng di căn gan.

Siêu âm qua đầu dò âm đạo dễ thực hiện và có hiệu quả rất cao trong việc đánh giá tính chất, mức độ lan tràn, xâm lấn của khối u tại tiểu khung.

Do buồng trứng nằm sâu trong tiểu khung, bình thường không sờ thấy được nên siêu âm còn có vai trò như một xét nghiệm được sử dụng trong việc sàng lọc, phát hiện sớm UTBT và được tiến hành thường qui trong quá trình khám sức khoẻ định kỳ.

#### **- Siêu âm Doppler màu**

Với những bác sĩ có kinh nghiệm, siêu âm đen trắng là phương pháp tốt để đánh giá khối u là lành tính hay ác tính. Siêu âm Doppler dùng phổ mạch phân biệt một số trường hợp là u đặc hay xuất huyết trong u.

#### ***Các nghiên cứu trong nước về giá trị của siêu âm.***

\* Lý Thị Bạch Như, NC đối chiếu các chẩn đoán trước mổ - trong mổ với chẩn đoán giải phẫu bệnh của 340 BN. Kết quả sử dụng siêu âm kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng khác đánh giá gợi ý đến ác tính từ 66-94% là ác tính. Trong 13 BN UTBM ác tính, siêu âm nghi ngờ UT là 11 ca (84,6%) [51].

\* Trần Quang Tuấn nghiên cứu u BT ở trẻ em và tuổi vị thành niên tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương với 245 BN có kết quả trên siêu âm thì u BT ác

tính thường thấy ở dạng mật độ hỗn hợp âm (84,2%), kích thước u rất to > 15 cm và khó xác định được vị trí [52].

***b) Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng.***

Chụp cắt lớp vi tính là phương pháp chẩn đoán hình ảnh tương đối khách quan và chính xác. Chụp CLVT ổ bụng đánh giá tổng quát tình trạng ổ bụng, kích thước khối u, tỷ trọng u, thông qua tỷ trọng của u mà các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có thể định hướng khối u có nghi ngờ UT hay không. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) cũng được sử dụng như xét nghiệm tiếp theo sau siêu âm để đánh giá thêm các khối u phụ khoa mà siêu âm không khẳng định được.

Đối với u quái không thành thực, trên CLVT có thể thấy các hình ảnh cản quang do xương, răng trong khối u [53].

Chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang giúp tăng khả năng chẩn đoán bệnh, đồng thời đánh giá sự tăng sinh của mạch máu vào khối u giúp định hướng nghi ngờ khả năng ác tính; đánh giá các tổn thương di căn nếu có.

***c) Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác.***

- Chụp X-quang lồng ngực thẳng, nghiêng là xét nghiệm thường quy được tiến hành với mục đích tìm dịch màng phổi trong hội chứng Demons-Meigs, và UTBM ác tính BT có đặc tính hay di căn phổi và trung thất.

- Nội soi dạ dày, đại tràng ống mềm để phân biệt UT BT với các khối u di căn BT từ dạ dày, đại tràng nếu có theo kiểu Krukenberg.

- Chụp bụng không chuẩn bị, được chỉ định trong các trường hợp ung thư BT có biến chứng tắc ruột hoặc vỡ tạng rỗng.

***1.3.2.3. Chẩn đoán mô bệnh học***

Theo phân loại mô bệnh học của WHO-2014 các khối UTBM BT gồm các típ chính sau [3],[37]:

- U nghịch mầm
- U túi noãn hoàng



- Ung thư biểu mô phôi
- Ung thư biểu mô màng đệm ngoài thai kỳ
- U quái không thành thực
- U hỗn hợp

#### \* **U nghịch mầm**

U nghịch mầm là những u của TB mầm nguyên thủy không thể hiện sự biệt hóa. Đây là nhóm u thường gặp nhất của UTBM ác tính BT, nhưng chỉ chiếm tỷ lệ 1-2% các loại u ác tính BT [3],[54].

Độ tuổi trung bình là 22, thường gặp ở trẻ em và phụ nữ trẻ. Lâm sàng thường biểu hiện với tình trạng chướng bụng và đau âm ỉ kèm theo có khối hạ vị. Khối u này rất nhạy cảm với xạ trị và hoá trị. Nồng độ LDH thường cao và 3-5% BN có tăng  $\beta$ -hCG mức độ nhẹ. Khoảng 10% BN có u to ở 2 bên BT [55].

- Đại thể: u thường có đường kính > 10 cm với bề mặt cắt rắn, màu hồng hoặc trắng. Có thể xuất hiện các ổ xuất huyết, hoại tử hoặc thoái hóa nang [3].

- Về vi thể: U nghịch mầm đặc trưng gồm các mảng hoặc ổ của các tế bào đa giác với giàu tế bào chất ưa eosin hoặc trong suốt và màng tế bào rõ. Ít phổ biến hơn có thể gặp các dây, bè, ống rắn, giả tuyến và một mô đệm sợi nổi bật thường. Các tế bào u đồng đều hạt nhân có kích thước trung bình với nhiễm sắc tố và hạt nhân nổi bật.

- Hóa mô miễn dịch: Các tế bào u bộc lộ màng và bào tương với chất nhuộm PLAP; màng bộc lộ với CD117 và D2-40. Hạt nhân nhuộm dương tính với Oct4, NANOG và SALL4. Các TB không lộ nhuộm dương tính với  $\beta$ -hCG [3].

#### \* **U xoang nội bì (U túi noãn hoàng)**

U túi noãn hoàng là một khối u tế bào mầm nguyên thủy với những phần biểu hiện sự biệt hóa thành các cấu trúc nội tiết, từ ruột nguyên thủy và trung

mô đến các dẫn xuất của phôi ngoài. Hầu hết gặp ở tuổi dưới 30 (chủ yếu ở trẻ em và tuổi thiếu niên). U biệt hoá thành các cấu trúc nội bì nhưng có thể kết hợp các thành phần khác.

- Về đại thể: Các khối u thường lớn, có vỏ rõ, diện cắt có vùng vàng xám do hoại tử, xuất huyết và các nang. Có thể kết hợp với các nang lành tính hoặc u hỗn hợp, thường thành phần thứ hai là u nghịch mầm.

- Vi thể: Có từ 2 hoặc nhiều thành phần thường gặp trong u, phổ biến nhất là dạng lưới, các kênh được lót bởi các tế bào nguyên thủy mở rộng để tạo thành các vi nang được lót bởi các tế bào biểu mô không điển hình. Ở dạng cổ điển, có những cấu trúc xơ hóa tạo nhú, trong có các mạch máu trung tâm được bao bọc bởi các tế bào u.

- Hóa mô miễn dịch: Tế bào u bộc lộ với AFP (thường ở dạng ồ), glypican-3 (mạnh hơn AFP nhưng ít đặc hiệu). Tế bào u thường âm tính với Oct4, SOX2, D2-40 và CD30 [3].

#### **\* Ung thư biểu mô phôi**

Đây là một loại UTBM hiếm, nguyên phát, có hình thái giống hệt với ung thư biểu mô phôi gặp ở tinh hoàn. U hay gặp ở trẻ em hoặc thiếu niên.

- Đại thể: u thường ở 1 bên BT kích thước lớn có thể hơn 15 cm, diện cắt u mềm có những nang với nhiều kích thước, các vùng hoại tử và chảy máu.

- Vi thể: khối u phát triển trong các bè hay ổ với các ổ tuyến khác nhau, ít gặp hơn là các dạng nhú. Các tế bào đa giác có các hạt nhân với nhiễm sắc thể thô, ưa ba rơ và một hoặc hai hạt nhân nổi bật. Các màng tế bào được xác định rõ và tế bào chất rất dồi dào và thường có tính lưỡng tính.

- Hóa mô miễn dịch: các tế bào u dương tính đặc trưng (khá đặc hiệu) với CD30, Oct4, SALL4; âm tính với  $\beta$ -hCG [3].

**\* U quái không thành thực:**

U quái không thành thực chứa số lượng khác nhau của các mô chưa trưởng thành, điển hình nhất là mô thần kinh. Đây là nhóm u hay gặp thứ hai của UTBM ác tính BT và có thể là thuần nhất hoặc phối hợp của nhiều loại tế bào mầm khác nhau. Bệnh thường gặp ở 3 thập niên đầu của tuổi đời, dấu hiệu hay gặp nhất là nổi khối u vùng hạ vị. Nồng độ AFP thường thấp khi xét nghiệm máu.

- Về đại thể: Khối u đặc trưng ở 1 bên, kích thước lớn, chủ yếu là rắn, thịt, màu xám nâu và có thể chứa u nang, xuất huyết và hoại tử.

- Vi thể: Mô u bao gồm các loại mô chưa trưởng thành khác nhau, chủ yếu là tế bào thần kinh đệm xếp thành hình ống hoặc hình hoa hồng. Thường có mặt của mô sụn chưa trưởng thành, mô mỡ, mô xương và mô cơ. Các cấu trúc nội tiết bao gồm mô gan, đường tiêu hóa chưa trưởng thành, mô thận thì ít gặp hơn.

- Hóa mô miễn dịch: Các yếu tố ruột non và thần kinh chưa trưởng thành dương tính với SALL4. Sox2 và glypican 3 dương tính trong biểu mô thần kinh. AFP có thể bắt màu với các u tuyến đường tiêu hóa chưa trưởng thành [3].

**\* Ung thư biểu mô màng đệm ngoài thai kỳ**

Là khối UTBM ác tính BT có nguồn gốc từ đơn bào nuôi và hợp bào nuôi. U rất hiếm gặp, chiếm tỷ lệ <1% của các khối UTBM ác tính BT. U thường có các thành phần phối hợp, thường rất ác tính. Bệnh thường gặp ở trẻ em và phụ nữ trẻ, hiếm khi gặp ở tuổi mãn kinh. Phần lớn BN có triệu chứng dậy thì giả sớm, ra máu âm đạo và/hoặc dấu hiệu chửa lạc chỗ. Xét nghiệm  $\beta$ -hCG tăng cao trong khoảng từ 100->2.000.000 UI/ml.

- Đại thể: Khối u lớn với tổ chức đặc hoặc đặc kết hợp với nang trên mặt cắt, thường có các ổ hoại tử hoặc chảy máu.

- Ví thể: các đơn bào nuôi và hợp bào nuôi tế bào được sắp xếp trong một mẫu đặc trưng, thường gặp xuất huyết; sau này có thể chiếm ưu thế. Ung thư biểu mô màng đệm hiếm khi có thể được nhìn thấy kết hợp với UT biểu mô.

Kết quả điều trị của UTBMMĐ ngoài thai kỳ có tiên lượng xấu hơn UTBMMĐ trong thai kỳ [3].

#### **\* Ung thư tế bào mầm hỗn hợp**

Là những khối u với hai hoặc nhiều loại UTBM ác tính. Thành phần hay gặp nhất là u nghịch mầm và u túi noãn hoàng. Loại ung thư này gặp khoảng 8% các UTBM ác tính BT. Độ tuổi trung bình hay gặp là 16 và 1/3 số trẻ bệnh có dậy thì sớm. Nồng độ LDH, AFP,  $\beta$ -hCG thường tăng cao.

Ví thể: Các thành phần riêng lẻ có thể được gắn kết mật thiết hoặc tạo thành các vùng tương đối rời rạc trong khối u. Thành phần u quái có thể kết hợp với u túi noãn hoàng. Các dấu ấn Oct4, CD30, glypican 3 và GDF3 hữu ích cho phân loại các thành phần khối u giúp cho chẩn đoán [3].

#### ***1.3.2.4. HMMD trong chẩn đoán và tiên lượng u tế bào mầm ác tính***

Điều trị UTBM ác tính BT khác với điều trị UT biểu mô BT, giữa các típ MBH của UTBM ác tính BT cũng khác nhau trong phác đồ điều trị và tiên lượng. Do vậy việc chẩn đoán chính xác các típ MBH, độ mô học của UTBM ác tính BT là hết sức quan trọng, góp phần định hướng điều trị và tiên lượng bệnh. Bên cạnh phương pháp chẩn đoán mô học kinh điển dựa vào nhuộm HE, ngày nay nhờ những tiến bộ khoa học, sử dụng các dấu ấn sinh học, các nhà giải phẫu bệnh có thể phân típ mô bệnh học chính xác hơn, đồng thời cung cấp cho các nhà lâm sàng các thông tin bệnh học liên quan đến tiên lượng và điều trị. Hóa mô miễn dịch (HMMD) sử dụng các kháng thể để phân biệt sự khác nhau về kháng nguyên giữa các loại tế bào. Những sự khác nhau này có thể giúp nhận biết một cách đặc hiệu dòng tế bào. Chìa khoá của HMMD là tính đặc hiệu của kháng thể với các kháng nguyên tương ứng. Với mục tiêu ban đầu

góp phần để phân loại các típ MBH, hiện nay một số dấu ấn miễn dịch đang được nghiên cứu như là các yếu tố tiên lượng bệnh đối với UTBM ác tính BT [56]. Những nghiên cứu về giá trị tiên lượng của các dấu ấn miễn dịch đối với các khối UTBM ác tính BT trong thời gian qua còn rất ít. Trong báo cáo của Sever M về mức độ bộc lộ của CD117 trong UNM buồng trứng cũng đặt ra vấn đề sử dụng CD117 như là một yếu tố tiên lượng của bệnh [9]. Tác giả He L báo cáo về mức độ biểu hiện của Karyopherin 2 và SALL4 trong bệnh UTBM ác tính BT có giá trị tiên lượng bệnh đã cho thấy vai trò của 2 dấu ấn này. Trong đó, BN có mức độ biểu hiện cao của dấu ấn sẽ có thời gian sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ thấp hơn nhóm BN có mức độ biểu hiện thấp, sự khác biệt rất có ý nghĩa với  $p < 0,05$  [57]. Với những kết quả ban đầu về vai trò của một số dấu ấn miễn dịch, nghiên cứu tìm hiểu giá trị của những dấu ấn khác mà trước đây thường được sử dụng để chẩn đoán phân biệt các khối UTBM ác tính BT cần được mở rộng hơn nữa. Tại Bệnh viện K Trung ương hiện đang sử dụng các dấu ấn PLAP, D2-40,  $\beta$ -hCG, Oct4, CD117 để chẩn đoán phân biệt nguồn gốc các khối u BT; cũng như các dấu ấn p53, Ki-67 để tiên lượng bệnh.

### **Một số xét nghiệm hoá mô miễn dịch sử dụng:**

#### **\* Oct4**

Oct4 còn được gọi là POU5F1, là một yếu tố phiên mã đã được công nhận là cơ bản trong việc duy trì tính đa tiềm năng của tế bào gốc và tế bào mầm nguyên thủy. Đã được đề xuất như một dấu hiệu hữu ích cho các tế bào mầm thể hiện tính đa năng, cụ thể với nhóm UNM và UTBMP [58].

Kaspar HG sử dụng các xét nghiệm HMMD để phân biệt một số loại mô học của UTBM ác tính BT thấy rằng Oct4 rất nhạy và đặc hiệu với u nghịch mầm. Kết quả dương tính với gần như tất cả các trường hợp; nhưng không bắt màu với u túi noãn hoàng và UT biểu mô màng đệm [59].

Cheng L NC giá trị của Oct4 trong chẩn đoán phân biệt giữa 33 BN u nghịch mầm với 111 BN không phải u nghịch mầm BT thấy kết quả: tất cả các trường hợp u nghịch mầm đều dương tính mạnh với Oct4, tất cả các trường hợp không phải u nghịch mầm đều âm tính với Oct4 [60].

Trịnh Tiến Đạt nhuộm HMMD để chẩn đoán các khối UTBM ác tính BT thấy nhóm u nghịch mầm dương tính rất cao (3+) với Oct4, tỷ lệ 21/25 trường hợp (84%), nhóm u túi noãn hoàng (31BN) và u quái không thành thực (31BN) thì hoàn toàn không bắt màu khi nhuộm Oct4 31/31 trường hợp (100%) [56].

Như vậy, Oct4 là một dấu ấn có độ nhạy cao trong chẩn đoán phân biệt giữa UTBM đa tiềm năng, UTBM tại chỗ với các loại UTBM khác.

**\* *Placental alkaline phosphatase (PLAP)***

PLAP là một trong sáu enzym phát phát kiềm đặc hiệu cơ quan, được sản xuất bởi hợp bào nuôi của nhau thai và được phát hiện trong huyết thanh ngay từ tuần thứ 9 của thai kỳ và tăng đáng kể ở nửa sau của thai kỳ [61]. Cấu tạo PLAP là một phân tử glycoprotein gồm hai tiểu đơn vị trọng lượng phân tử là 64kDa. PLAP là một dấu ấn cho tế bào mầm đặc biệt cho UNM và UTBMP.

Kaspar HG trong báo cáo tổng hợp các NC về sử dụng HMMD trong chẩn đoán phân biệt các khối u sinh dục đã tổng kết rằng PLAP có tỷ lệ dương tính cao với các khối UNM và UTBMP [59].

Nogales FF trong báo cáo tổng kết về cập nhật thông tin về UTBM ác tính BT năm 2012 có nêu rằng PLAP có thể sử dụng để chẩn đoán các khối u nghịch mầm. Tuy nhiên độ tin cậy không cao và còn dương tính trong nhóm bệnh u túi noãn hoàng [62].

Nguyễn Cảnh Hiệp NC sử dụng PLAP để phân biệt cho các khối UTBM ác tính: u nghịch mầm, u túi noãn hoàng, u quái không thành thực, u hỗn hợp. Kết quả: dương tính mạnh ở nhóm u nghịch mầm và u hỗn hợp, yếu hơn ở nhóm u túi noãn hoàng, âm tính ở nhóm u quái không thành thực [23].

**\* CD117**

CD117, còn được gọi là proto-oncogene c-Kit hoặc tyrosine-protein kinase Kit, là một thụ thể cytokine xuyên màng thể hiện trên bề mặt của các tế bào gốc tạo máu và các loại tế bào khác. Nó là thường được phosphoryl hóa và kích hoạt bằng cách liên kết với phối tử của nó yếu tố tế bào gốc và có liên quan đến một số bệnh ung thư ở người [9][63]. Biểu hiện của CD117 được đánh giá bằng phương pháp bán định lượng.

Trong NC của Trịnh Tiến Đạt, nhuộm với CD117 dương tính mạnh ở nhóm u nghịch mầm với 17/25 BN (68%). Trong nhóm u túi noãn hoàng tất cả đều dương tính, trong đó có 2/31 BN kết quả dương tính mạnh (6,5%), số còn lại nhuộm dương tính với mức độ biểu hiện yếu hơn [56].

Nguyễn Cảnh Hiệp sử dụng CD117 để phân biệt cho các khối UTBM ác tính: u nghịch mầm, u túi noãn hoàng, u quái không thành thực, u hỗn hợp. Kết quả: dương tính mạnh ở nhóm u nghịch mầm (100%), các nhóm khác tỷ lệ dương tính thấp [23].

Trong NC của Sever M, nhuộm HMMD với CD117 cho 30 BN u nghịch mầm có 26 BN dương tính, chiếm tỷ lệ 87% [9].

**\* D2-40**

D2-40 còn được gọi là Podoplanin, là một kháng thể đơn dòng phản ứng với kháng nguyên màng tế bào được gọi là M2A [64]. Kháng nguyên M2A có mặt ở các tế bào tinh hoàn, tế bào nội mô bạch huyết và tế bào trung biểu mô [65],[66],[67]. Vì vậy, D2-40 hiện diện trên bề mặt vỏ glycoprotein liên quan với các tế bào mầm tân sản và tế bào sinh dục bào thai.

D2-40 được mô tả đầu tiên bởi Marks và cs (1999); được chứng minh là phản ứng miễn dịch lựa chọn cho nội mô bạch mạch vào năm 2002 bởi Kahn và CS. Kể từ đó, mục đích lâm sàng chính của D2-40 là xác định sự xâm nhập

bạch mạch của các tế bào u nguyên phát và sử dụng như một dấu ấn nhận biết bạch mạch một cách chắc chắn.

Chẩn đoán phân biệt các khối UTBM ác tính BT rất quan trọng vì sự khác nhau trong tiên lượng giữa các nhóm mô học. Các UTBM ác tính BT cũng có phân loại mô học giống với ở tinh hoàn, nên D2-40 cũng được áp dụng để chẩn đoán phân biệt [68]. Các NC về bộc lộ dấu ấn D2-40 hiện tại mới chủ yếu tập trung vào nhóm u tinh bào, các loại mô học khác còn rất ít.

**\* Human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG)**

$\beta$ -hCG là một glycoprotein có cấu trúc tương tự như các hormon glycoprotein của tuyến yên, trọng lượng phân tử 36.700 dalton. Không chỉ rau thai hay u tế bào lá nuôi có liên quan đến thai nghén mới tiết ra  $\beta$ -hCG mà trong một số u tế bào mầm BT cũng sản xuất ra  $\beta$ -hCG. Người ta thấy nồng độ  $\beta$ -hCG cao trong máu của những BN này [45]. Trong các UTBM  $\beta$ -hCG nhuộm dương tính với bào tương của các nguyên bào nuôi trong UT nguyên bào nuôi.

Ronald S. Gibbs [69] và Nakamura K [44] đã tìm thấy nồng độ  $\beta$ -hCG cao trong huyết thanh cũng như trong mô ở những BN ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô phôi, u quái không thành thực. Tuy nhiên, nồng độ  $\beta$ -hCG không cao trong u nghịch mầm, u túi noãn hoàng.

Nguyễn Cảnh Hiệp NC sử dụng nhuộm  $\beta$ -hCG để phân biệt cho các khối UTBM ác tính: u nghịch mầm, u túi noãn hoàng, u quái không thành thực, u hỗn hợp, kết quả tất cả đều âm tính với  $\beta$ -hCG [23].

**\* p53**

Protein p53 là protein kiểm chế khối u tiêu biểu nhất có khối lượng 53 kDa, tuy nhiên gần đây phát hiện thêm nhiều protein thuộc nhóm này có khối lượng 28-53 kDa. Ở người, protein p53 được mã hóa bởi gen TP53. Protein p53 là một yếu tố phiên mã có khả năng đáp ứng với nhiều rối loạn của tế bào như đứt gãy DNA, thiếu oxy máu, thay đổi sự kết dính của tế bào. p53 có liên quan



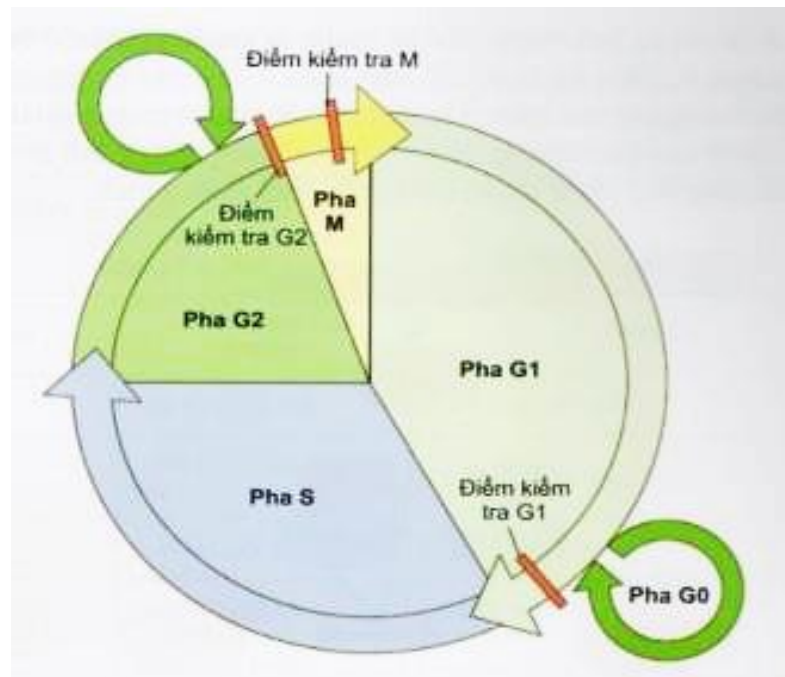
đến chết tế bào theo chương trình bằng cách hoạt hóa một protein có chức năng thúc đẩy tế bào đi vào sự chết theo chương trình. Đột biến gen TP53 làm tế bào mất khả năng kiểm soát sự tăng trưởng của tế bào. Tổng hợp các kết quả của Hội Hệ gen Ung thư Quốc tế cho thấy gen TP53 là gen thường xuyên bị đột biến nhất (50%) trong các dạng ung thư ở người [70].

Đột biến gen TP53 tạo ra các sản phẩm protein tích tụ trong nhân tế bào và có thể phát hiện qua nhuộm HMMD và thường liên quan đến tiên lượng xấu.

Nghiên cứu về đột biến gen p53 trong bệnh UT buồng trứng loại biểu mô đã được tiến hành khá kỹ, tuy nhiên trong UTBM ác tính BT thì mức độ biểu hiện không cao. Theo Liu FS trong u tế bào mầm ác tính, tỷ lệ đột biến gen TP53 cao hay gặp trong u nghịch mầm, u túi noãn hoàng. Tác giả đã NC sự bộc lộ của p53 ở 22 BN có UTBM ác tính BT thấy chỉ có 3 trường hợp hạt nhân bắt màu thuốc nhuộm (<5% có 1 BN u quái không thành thực, 5-10% có 2 BN u túi noãn hoàng) [71].

#### \* **Ki-67**

Kháng nguyên Ki-67, gồm hai đồng phân protein với trọng lượng phân tử 345 và 395 kDa, ban đầu được xác định bởi Scholzer và Gerdes vào đầu những năm 1980. Protein Ki-67 có chu kỳ bán rã chỉ khoảng 1-1,5 giờ. Nó có mặt trong tất cả các pha hoạt động của chu trình tế bào (G1, S, G2 và M), nhưng là vắng mặt trong các tế bào nghỉ (G0). Biểu hiện của protein Ki-67 là liên kết với hoạt động tăng sinh của quần thể tế bào nội tại trong các khối u ác tính, cho phép nó được sử dụng như một dấu hiệu của khối u xâm lấn. Giá trị tiên lượng của Ki-67 đã được xem xét trong một số NC với tiềm năng là một dấu hiệu đáng tin cậy đã được chứng minh trong các bệnh ung thư vú, mô mềm, phổi, tuyến tiền liệt, cổ tử cung và hệ thần kinh trung ương [72],[73].



**Hình 1.1. Các giai đoạn chính của chu trình tế bào**

### **Một số NC về Ki-67 trong UTBM ác tính BT:**

Do biểu hiện phổ biến của nó trong tất cả các tế bào tăng sinh và giá trị tiên lượng của chỉ số Ki-67 ở nhiều ung thư, Ki-67 là một mục tiêu hấp dẫn trong điều trị bệnh ung thư và các chiến lược làm bất hoạt Ki-67 là một phương pháp triển vọng chống tăng sinh, với khả năng ứng dụng rộng rãi [73]. Tác giả Liu FS nghiên cứu về biểu hiện tăng sinh của Ki-67 cho 31 bệnh nhân UTBM ác tính BT thấy có sự biểu hiện của Ki-67 ở các khối u tuy nhiên cường độ biểu hiện rất khác nhau. Kết quả chưa có giá trị tiên lượng liên quan đến tái phát và sống thêm [7]. Trong UT biểu mô BT, tác giả Battista M.J nghiên cứu vai trò của Ki-67 thấy đây là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ [72].

### 1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh sau mổ dựa trên các thông tin ghi nhận tổn thương trong mổ, xếp giai đoạn theo bảng phân loại của FIGO được sửa đổi năm 2014, đối chiếu với các giai đoạn theo TNM [74],[75].

**Bảng 1.2. Phân giai đoạn bệnh**

Phân loại lâm sàng TNM (T - U nguyên phát)					
TNM		FIGO			
		2003	2014		
<b>TX</b>					Không thể đánh giá được U nguyên phát.
<b>T0</b>					Không có bằng chứng U nguyên phát.
<b>T1</b>		<b>I</b>			U giới hạn ở BT.
	<b>T1a</b>		<b>IA</b>	<b>IA</b>	U giới hạn ở một BT vỏ còn nguyên vẹn, không có u trên mặt BT, không có tế bào trong dịch rửa phúc mạc.
	<b>T1b</b>		<b>IB</b>	<b>IB</b>	U giới hạn 2 bên BT, vỏ còn nguyên vẹn, không có u trên bề mặt BT, không có tế bào trong dịch rửa phúc mạc.
	<b>T1c</b>		<b>IC</b>		U giới hạn ở một hoặc 2 bên BT với một trong những yếu tố sau
				<b>IC1</b>	U vỡ khi PT
				<b>IC2</b>	Vỏ bị phá vỡ vỏ hoặc u trên bề mặt
			<b>IC3</b>		Tế bào ác tính trong dịch ổ bụng hoặc trong dịch rửa màng bụng.
<b>T2</b>		<b>II</b>			U xâm lấn 1 hoặc 2 bên BT với sự xâm lấn đến chậu hông.
	<b>T2a</b>		<b>IIA</b>	<b>IIA</b>	Lan tỏa và/hoặc cấy vào tử cung và/hoặc vòi trứng, không có tế bào ác tính trong dịch axit hoặc trong nước rửa ổ bụng.
	<b>T2b</b>		<b>IIB</b>	<b>IIB</b>	Xâm lấn kéo dài đến tổ chức khác của chậu hông.

<b>T3</b> và/hoặc <b>N1</b>		<b>III</b>		U xâm lấn 1 hoặc 2 bên BT với xác nhận di căn màng bụng ngoài chậu hông và /hoặc di căn hạch sau phúc mạc.	
	<b>T3a</b>		<b>IIIA</b>	<b>IIIA1</b>	Di căn hạch sau phúc mạc.
				<b>IIIA1(i)</b>	Hạch kích thước <10mm
			<b>IIIA1(ii)</b>	Hạch kích thước >10mm	
			<b>IIIA2</b>	Di căn vi thể ngoài khung chậu có/không di căn hạch sau phúc mạc.	
	<b>T3b</b>		<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>	Đại thể di căn màng bụng ngoài chậu hông kích thước lớn nhất dưới 2 cm, có/không di căn hạch sau phúc mạc.
	<b>T3c</b>		<b>IIIC</b>	<b>IIIC</b>	Di căn màng bụng ngoài chậu hông lớn hơn 2 cm có/không di căn hạch sau phúc mạc(bao gồm u xâm lấn bề mặt gan, lách nhưng không có xâm lấn nhu mô).
<b>IV</b>		<b>IV</b>	<b>IV</b>		Di căn xa (trừ di căn màng bụng).
				<b>IVA</b>	Tràn dịch màng phổi có tế bào ung thư
				<b>IVB</b>	Di căn mô đặc và di căn các tạng ngoài ổ bụng (bao gồm hạch bẹn và hạch ngoài bụng).

Phân loại sửa đổi năm 2014 chia nhỏ giai đoạn IC thành 3 mức liên quan đến tình trạng vỡ vỏ của khối u khu trú BT khi phẫu thuật có hay không. Giai đoạn IIC của năm 2003 được gộp lại cùng với giai đoạn IIB. Giai đoạn IIIA chia nhỏ đánh giá kích thước hạch chậu có di căn. Giai đoạn IV chia thêm IVA có tế bào ung thư trong dịch màng phổi. Trong NC này, chúng tôi vẫn sử dụng bảng phân loại theo FIGO 2003 vì có những BN hồi cứu được phân loại theo bảng phân loại cũ và đánh giá các kết quả liên quan theo giai đoạn chung I, II, III, IV.

## **1.4. ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

Điều trị UTBM ác tính BT là sự kết hợp đa mô thức, trong đó PT đóng vai trò rất quan trọng. Phẫu thuật đóng vai trò điều trị triệt căn, xác định chính xác giai đoạn bệnh, công phá u tối đa với bệnh ở giai đoạn muộn giúp cho điều trị hoá chất có hiệu quả hơn [1]. Các BN được phát hiện sớm, hoá trị dựa trên nền tảng Platin có hiệu quả cao, do đó phẫu thuật bảo tồn chức năng sinh sản được cân nhắc nhiều hơn [76].

### **1.4.1. Điều trị phẫu thuật**

Nguyên tắc phẫu thuật tương tự như phẫu thuật ung thư biểu mô BT với quan điểm bảo tồn luôn được đặt lên hàng đầu vì bệnh hay gặp ở phụ nữ trẻ tuổi còn có nhu cầu sinh đẻ [25],[28],[77],[78]. Các UTBM ác tính BT (trừ u nghịch mầm) hiếm khi biểu hiện di căn sang đối bên do vậy việc bảo tồn BT đối bên có thể được đặt ra đối với các BN ở độ tuổi sinh đẻ, có nhu cầu sinh con. Mục tiêu quan trọng của PT là cung cấp các thông tin cho việc chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh [79]. Theo tác giả Parkinson CA 60-70% BN UTBM ác tính BT gặp ở giai đoạn I, 25-30% ở giai đoạn II, III; BN giai đoạn IV hiếm gặp [80]. Susan C. Modesitt cũng thống kê rằng 60% khối UTBM ác tính BT khu trú tại buồng trứng [21].

- Giai đoạn I: Chỉ cắt bên phần phụ tổn thương bảo tồn tử cung và phần phụ bên kia nếu BN có nhu cầu sinh con + cắt mạc nối lớn.

- Giai đoạn II, III: Cắt toàn bộ tử cung + phần phụ 2 bên. Lấy bỏ tối đa các khối u, tránh cắt bỏ các phần của hệ tiết niệu. Đối với phụ nữ có nhu cầu sinh con bức thiết có thể xem xét bảo tồn tử cung và phần phụ bên kia.

- Giai đoạn IV: Cắt toàn bộ tử cung + phần phụ 2 bên. Lấy bỏ tối đa các tổn thương di căn, tránh cắt bỏ các phần của hệ tiết niệu.

**\* Phân loại mức độ phẫu thuật:**

- Phẫu thuật tối ưu bao gồm: PT cắt phần phụ bảo tồn 1 bên buồng trứng + cắt mạc nối lớn; PT cắt TC toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn + lấy bỏ tối đa tổn thương di căn để lại kích thước  $u < 1$  cm.

- Phẫu thuật không tối ưu: Phẫu thuật cắt TC toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn + lấy bỏ tối đa tổn thương di căn để lại kích thước  $u > 1$  cm.

**1.4.2. Điều trị hóa chất hỗ trợ**

Trước giữa những năm 1960, hầu như tất cả phụ nữ mắc UTBM ác tính BT nhóm không nghịch mầm tiến triển đều chết. Ngay cả đối với các BN được xạ trị. Sau khi hóa trị liệu hỗ trợ được sử dụng đã mang lại những cải thiện đáng kể về tiên lượng cho UTBM ác tính BT. Kết quả này phần lớn được ngoại suy từ kinh nghiệm điều trị các khối u tế bào mầm tinh hoàn. Nhiều thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đối với tế bào mầm tinh hoàn đã cung cấp một cơ sở bằng chứng mạnh mẽ cho việc ra quyết định điều trị trong UTBM ác tính BT. Những tiến bộ về hóa trị liệu kết hợp sử dụng vincristine, dactinomycin và cyclophosphamide (Phác đồ VAC) có thể đạt tỷ lệ chữa khỏi 86% ở những phụ nữ mắc u không phải nghịch mầm giai đoạn FIGO I, nhưng những BN bị di căn có tỷ lệ tử vong 50-70%. Bước đột phá trong điều trị bệnh UTBM ác tính đó là sự ra đời của thuốc Cisplatin. Phác đồ đầu tiên được sử dụng là PVB (Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin) đã đem lại kết quả điều trị đầy hứa hẹn cho các BN ung thư tinh hoàn, sau đó đã được áp dụng cho bệnh nhân UTBM ác tính BT, tuy nhiên phác đồ này lại có quá nhiều độc tính thần kinh cho BN. Năm 1987, Williams và cộng sự đã báo cáo kết quả điều trị UTBM ác tính BT khi thay thế Vinblastin bằng Etoposid đã thấy sự cải thiện kết quả điều trị, đặc biệt là giảm các độc tính của phác đồ [81],[82],[83]. Từ kết quả này, phác đồ BEP (Bleomycin, Etoposide và Cisplatin) đã được áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh UTBM ác tính BT, kết quả là tỷ lệ sống sót 5 năm lên tới 100% đối với u nghịch mầm và 85% đối với u không phải nghịch mầm [17],[76]. Với những

bệnh nhân có chức năng hô hấp hạn chế có thể bỏ Bleomycin, chỉ dùng 2 thuốc là Etoposide và Cisplatin (phác đồ EP). Có thể thay Cisplatin bằng Carboplatin (phác đồ EP) hoặc dùng đơn chất Carboplatin [25].

Các phác đồ lựa chọn trong điều trị:

- VAC (Vincristine, Dactinomycin và Cyclophosphamide)
- PVB (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin)
- BEP (Bleomycin, Etoposide và Cisplatin)
- EP (Etoposide / Cisplatin)
- Etoposide / Carboplatin
- Carboplatin.

#### 1.4.2.1. Chỉ định điều trị

**Bảng 1.3. Các chỉ định điều trị theo giai đoạn và tít MBH [25]**

Giai đoạn	Phẫu thuật (bảo tồn nếu có chỉ định)	Hóa trị	Theo dõi đơn thuần
<b>U nghịch mắt</b>			
IA	x		x
IB-IC	x	3-4 chu kỳ	Khuyến cáo
IIA-IV	x	3-4 chu kỳ	-
<b>U quái không thành thực</b>			
IA, độ 1	x		x
IA, độ 2-3	x	3-4 chu kỳ	Khuyến cáo
IB-IC	x	3-4 chu kỳ	Khuyến cáo
IIA-IV	x	4-6 chu kỳ	-
<b>U túi noãn hoàng</b>			
IA-IB	x	3-4 chu kỳ	x
Giai đoạn khác	x	4-6 chu kỳ	-
<b>Các loại mô học khác</b>			
	x	4-6 chu kỳ	-

Ghi chú: x = chỉ định điều trị

- = không chỉ định

### 1.4.2.2. Các loại hóa chất sử dụng

#### \* Bleomycin

- Bleomycin là một hỗn hợp kháng sinh glycopeptid có tác dụng độc tế bào, đóng lọ 15, 20,30 đơn vị dược điển Mỹ (đơn vị USP) [84].

- Cơ chế tác dụng: làm đứt các đoạn DNA, một phần do thuốc liên kết trực tiếp với DNA và một phần do tạo thành các gốc tự do. Do ức chế sự tổng hợp DNA nên có tác dụng ức chế sự phân chia và tăng trưởng của tế bào khối u.

- Liều lượng: Truyền đường tĩnh mạch, liều 20 đơn vị USP/m<sup>2</sup> da (tối đa 30 đơn vị USP). Ở trẻ em có thể giảm liều dùng 15 đơn vị USP/m<sup>2</sup> da [85].

Tổng liều điều trị tích lũy không được vượt quá 400 đơn vị USP.

- Độc tính:

+ Huyết học: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu.

+ Độc tính hô hấp: Quan trọng nhất là với phổi, có thể gặp trên 25% những người bệnh đã điều trị. Khoảng 10 - 15% trường hợp này tiến triển thành xơ hóa phổi, quá trình này có thể dẫn đến tử vong. Mức độ nhạy cảm của từng cá thể rất khác nhau, nhưng có nguy cơ cao trong trường hợp sử dụng tổng liều trên 200 đơn vị USP. Đặc biệt lưu ý khi dùng cho người già, tổng liều trên 400 đơn vị USP, hoặc có kết hợp với tia xạ.

+ Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, viêm miệng, chán ăn, sút cân.

+ Da: Nổi ban, rụng tóc, đổi móng, nhiễm sắc tố, da dày lên, mụn nước.

#### \* Etoposide

- Etoposide là một chất chống ung thư (dẫn chất podophyllotoxin).

- Cơ chế tác dụng: Có tác dụng làm ngừng giai đoạn trung kỳ.

- Cách dùng: Etoposid được dùng đường tĩnh mạch, nên truyền chậm (thường hơn 30-60 phút), để tránh tụt huyết áp do truyền nhanh.



- Liều dùng: Liều tiêm tĩnh mạch Etoposide là 50-60 mg/m<sup>2</sup>/ngày, 5 ngày liên tiếp, cách 2-3 tuần. Tổng liều thường không nên quá 400 mg/m<sup>2</sup> mỗi đợt [84].

- Độc tính:

+ Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu (nhất là giảm bạch cầu hạt). Số bạch cầu hạt thấp nhất vào ngày 7-14 sau khi điều trị và thường phục hồi trở lại vào ngày 21-28. Giảm tiểu cầu ít xảy ra, phục hồi sau 20 ngày hoặc lâu hơn.

+ Trên hệ tiêu hóa: Thường thấy có buồn nôn và nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày.

+ Rụng tóc: rụng tóc hồi phục được.

+ Trên tim mạch: Hạ huyết áp (1-2% do truyền nhanh).

### \* Cisplatin

- Là thuốc chống ung thư chứa Platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa học tương tự như các chất alkyl hóa.

- Cơ chế tác dụng: Thuốc tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi ADN, nên làm thay đổi cấu trúc ADN và ức chế tổng hợp ADN.

- Tương tác: Các thuốc độc với thận và tai như các kháng sinh aminoglycosid hoặc các thuốc lợi niệu có tác dụng trên quai Henle làm tăng tác dụng độc trên thận và trên tai của Cisplatin.

- Cách dùng: Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Phải truyền nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để đảm bảo bài niệu tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Trước dùng thuốc phải truyền 1-2 lít dung dịch huyết thanh trong vòng 8-12 giờ. Sau khi truyền thuốc phải truyền thêm dịch, lợi tiểu trong vòng 24 giờ.

+ Liều dùng: Liều thông thường trong phối hợp đa hóa trị liệu là 20mg/m<sup>2</sup> diện tích da cơ thể, truyền 5 ngày liên tục.

- Độc tính:

+ Độc tính trên thận liên quan với liều. Khi suy thận thuốc sẽ bị tích lũy, gây hoại tử ống thận và phù kẽ [86].

+ Tai: Û tai, giảm thính lực. Thường xảy ra khi thuốc tích lũy hoặc dùng liều cao, tổn thương nặng có thể không hồi phục.

+ Máu: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu) thường ở mức vừa phải và hồi phục.

### \* Vincristin

- Dạng thuốc và hàm lượng: Lọ 1 mg, 2 mg, 5 mg bột đông khô.

- Cơ chế tác dụng: còn chưa biết thật chi tiết, nhưng vincristin là chất ức chế mạnh tế bào. Thuốc liên kết đặc hiệu với tubulin là protein ống vi thể, phong bế sự tạo thành các thoi phân bào cần thiết cho sự phân chia tế bào.

- Chống chỉ định: Người bệnh quá mẫn cảm với alkaloid hoặc tá dược.

- Tác dụng phụ: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu; tăng huyết áp hoặc giảm huyết áp; táo bón, liệt ruột, đau bụng; rụng tóc, đau xương, đau vùng xương hàm trên và hàm dưới, đau cổ và họng; mất các phản xạ sâu, dị cảm, mất cảm giác ở ngón tay, ngón chân, mất đồng vận.

- Liều lượng và cách dùng:

+ Cho người lớn: Tiêm tĩnh mạch 10 - 30 microgam/kg thể trọng hoặc 400 microgam tới 1,4 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể, mỗi tuần tiêm 1 lần.

+ Cho trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 1,5 - 2 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể, mỗi tuần tiêm 1 lần. Với trẻ từ 10 kg trở xuống, liều khởi đầu là 50 microgam/kg, mỗi tuần 1 lần.

+ Cách dùng: Hòa loãng bột vincristin trước khi tiêm trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% tới nồng độ từ 0,01 mg/ml đến 1 mg/ml.

Vincristin chỉ được tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da.

### \* Cyclophosphamide

- Dạng thuốc, hàm lượng: bột pha tiêm: Lọ 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 g, 2 g.

- Dược lý và cơ chế tác dụng: Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hóa kìm tế bào, thuộc nhóm oxazaphosphorin. Cyclophosphamid ức chế chung sự phân chia của tất cả các tế bào đang tăng sinh, vì vậy gây ra những tác dụng không mong muốn trên nhiều cơ quan và mô.

- Chỉ định: Cyclophosphamid được sử dụng rộng rãi và thường phối hợp với nhiều thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính khác nhau gồm: Các u lympho ác tính, đa u tủy xương, các bệnh bạch cầu như thể lympho mạn tính, u sùi dạng nấm, ung thư buồng trứng...

- Tác dụng phụ:

- + Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
- + Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, viêm niêm mạc.
- + Da: Ngoại ban, ban da, đỏ bừng mặt, nổi mề đay, rụng tóc lông.
- + Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang vô khuẩn, đái máu vi thể và đại thể.
- + Mắt: Viêm kết mạc.
- + Gan: Vàng da.

Liều thấp: 80 - 240 mg/m<sup>2</sup> (2 - 6 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch, hoặc chia liều.

Liều trung bình: 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> (10 - 15 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch.

Liều cao: 800 - 1600 mg/m<sup>2</sup> (20 - 40 mg/kg) liều duy nhất tiêm tĩnh mạch.

#### 1.4.3. Điều trị u tế bào mầm ác tính buồng trứng tái phát.

Bệnh nhân sau khi hoàn thành liệu trình điều trị phẫu thuật, hóa chất được theo dõi định kỳ bằng khám lâm sàng, làm các xét nghiệm như: siêu âm, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, định lượng các marker ung thư như AFP, LDH,  $\beta$ -hCG.

Các BN được chẩn đoán tái phát khi hoàn thành điều trị phẫu thuật và hóa chất phác đồ BEP sau 6 tháng. Các kết quả xét nghiệm kết luận bệnh tái phát: chẩn đoán hình ảnh phát hiện u tái phát và các marker ung thư tăng cao. Việc quyết định phẫu thuật lại hay điều trị hóa chất tiếp theo từng trường hợp cụ thể. Phẫu thuật lấy tối đa các tổn thương tái phát giúp cho điều trị hóa chất đạt hiệu quả cao nhất. Phác đồ hóa chất thường được sử dụng bao gồm:

- TP (Paclitaxel, Carboplatin) [87],[88].
- TIP (Paclitaxel / Ifosfamide / Cisplatin), kèm theo dự phòng thuốc nâng bạch cầu nguyên phát G-CSF.
- Cisplatin / Etoposide;
- Docetaxel;
- Docetaxel / Carboplatin
- Paclitaxel;
- Paclitaxel / Ifosfamide
- Paclitaxel / Gemcitabine
- VIP (Vincristin / Ifosfamide / Cisplatin)

**\* Thuốc Paclitaxel:**

- Dược lý: Paclitaxel làm tăng quá trình trùng hợp các dime tubulin tạo thành các vi quản và làm ổn định các vi quản do ức chế quá trình giải trùng hợp.

- Chỉ định: Điều trị ung thư buồng trứng di căn khi các biện pháp điều trị thông thường bằng các muối anthracyclin, và muối platinum đã thất bại hay bị chống chỉ định.

- Liều lượng và cách dùng: liều 175mg/m<sup>2</sup> da cơ thể. Thuốc được pha với dung dịch Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5% với nồng độ paclitaxel là 0,3 - 1,2 mg/ml truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày.

**\* Thuốc Carboplatin:**

- Dược lý: Carboplatin có tác dụng độc tế bào, chống ung thư và thuộc loại chất alkyl hoá. Carboplatin tạo thành liên kết chéo ở trong cùng một sợi

hoặc giữa 2 sợi của phân tử DNA, làm thay đổi cấu trúc của DNA, nên ức chế sự tổng hợp DNA. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ phân chia tế bào.

- Liều lượng và cách dùng: Thuốc được pha với dung dịch Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5% để có dung dịch nồng độ thuốc 0,5 mg/ml. Liều lượng được sử dụng tùy theo mức lọc cầu thận, trong khoảng 300 - 450mg/m<sup>2</sup> da cơ thể, chu kỳ 21 ngày.

## **1.5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

Mục tiêu của điều trị các bệnh ung thư là giúp kéo dài thời gian sống cho người bệnh. Có những triệu chứng mà căn cứ vào đây thầy thuốc có thể tiên lượng kết quả điều trị gọi là các yếu tố tiên lượng của bệnh. Bởi vì bệnh khá hiếm gặp nên xác định các yếu tố tiên lượng trong bệnh UTBM ác tính BT có nhiều khó khăn, có một số nghiên cứu đã đánh giá các triệu chứng có ý nghĩa tiên lượng như: độ tuổi mắc bệnh, giai đoạn bệnh, kích thước u còn tồn dư sau phẫu thuật, tít MBH, nồng độ cao của các marker ung thư trước mổ [2],[65],[89].

### **1.5.1. Tuổi**

Bệnh UTBM ác tính BT thường gặp ở độ tuổi trẻ, với đỉnh tuổi từ 15 - 19 tuổi [13],[24]. Trong một số báo cáo, các tác giả có đưa ra kết quả về giá trị tiên lượng của độ tuổi mắc bệnh. Độ tuổi mắc bệnh trên 40 thì có thời gian sống thêm ngắn hơn nhóm trẻ tuổi và trong nhóm tuổi trẻ thì không có sự khác biệt về thời gian sống thêm.

Tác giả Mangili nghiên cứu điều trị 123 bệnh nhân UTBM ác tính BT, bằng phân tích đơn biến có kết quả độ tuổi > 45 là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ, nguy cơ tử vong ở nhóm > 45 tuổi cao gấp 6,12 lần nhóm < 45 tuổi,  $p = 0,003$  [5].

Trong báo cáo của tác giả Solheim O, ranh giới độ tuổi 40 có ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Ở cả 2 nhóm u nghịch mầm và không phải u nghịch mầm, ranh giới độ tuổi mắc bệnh 40 có ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ 5 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$  [90].

Trong báo cáo của tác giả Tangjitgamol S, tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển 5 năm và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở 2 nhóm có độ tuổi mắc bệnh  $< 20$  và  $\geq 20$  không có sự khác biệt với  $p = 0,179$  và  $p = 0,445$  [91].

### **1.5.2. Giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh là một yếu tố tiên lượng quan trọng đã được nhiều tác giả đánh giá trong các nghiên cứu. Giai đoạn I có tiên lượng tốt nhất, thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm dao động từ 95,6% đến 100% [5],[45],[65]. Trong nhóm bệnh giai đoạn I có tít MBH là u quái không thành thực giai đoạn 1A độ mô học 1 và tít u nghịch mầm giai đoạn 1A chỉ cần phẫu thuật cắt u mà không có chỉ định điều trị hóa chất bổ trợ có tỷ lệ tái phát rất thấp. Các nhóm bệnh nhân ở giai đoạn bệnh muộn hơn có tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm thấp hơn. Trong NC của Mangili G, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của giai đoạn I là 95,6%, giảm xuống còn 73,2% ở giai đoạn từ II-IV [5]. Tác giả Murugaesu N NC điều trị 113 trường hợp UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị bổ trợ có kết quả thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm giai đoạn I, II, III, IV tương ứng là: 100%, 85%, 79%, 71% [65].

### **1.5.3. Tít mô bệnh học**

Trong các báo cáo về kết quả điều trị UTBM ác tính BT, tít MBH là một yếu tố tiên lượng quan trọng.

Theo tác giả Mangili G, tít UTNH là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống toàn bộ 5 năm. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở tít UTNH là 69,6 so với 94,2 % ở các tít mô học khác [5].

Tác giả Park JY và cộng sự báo cáo kết quả điều trị 171 bệnh nhân UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị bổ trợ thấy tít UTNH là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ, với  $p = 0,003$  [45].

Trong NC của Tangjitgamol S, tỷ lệ phần trăm sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm UNM cao hơn nhóm không phải UNM tương ứng là 97,8% so với 89,4%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,16$  [91].

Trong báo cáo tổng hợp của nhiều nghiên cứu về điều trị UTBM ác tính BT, tác giả Lin K.Y đưa ra kết quả là tít UTNH có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn các tít mô học khác,  $p = 0,01$  [92].

Như vậy, trong bệnh UTBM ác tính BT, tít UTNH có tiên lượng xấu nhất, thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm thấp nhất so với các tít MBH khác.

#### **1.5.4. Các mức độ phẫu thuật và vết hạch ổ bụng**

Thông qua kết quả của một số nghiên cứu đã được thực hiện, các mức độ phẫu thuật có ảnh hưởng đến sống thêm của bệnh UTBM ác tính BT. Các PT tối ưu được coi là cắt bỏ hoàn toàn hoặc tổn thương để lại có kích thước lớn nhất  $< 1\text{cm}$ , các PT tổn thương để lại  $> 1\text{cm}$  là không tối ưu [24].

Tác giả Park JY nghiên cứu kết quả điều trị 171 bệnh nhân UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị bổ trợ thấy rằng PT cắt toàn bộ có vết hạch ổ bụng có thời gian sống thêm không bệnh 5 năm dài hơn so với nhóm PT cắt toàn bộ không có kèm theo vết hạch ổ bụng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,023$ . Đồng thời phẫu thuật công phá u tối đa kích thước tổn thương còn lại lớn nhất  $< 1\text{cm}$  cũng có ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh 5 năm [45].

Tác giả Kumar S nghiên cứu 1346 bệnh nhân được chẩn đoán UTBM ác tính, có 613 BN được PT có vết hạch ổ bụng, 683 BN được PT không vết hạch ổ bụng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm được PT vết hạch cao hơn nhóm không được vết hạch tương ứng là 94% so với 89%,  $p = 0,03$ . Ở 613 bệnh

nhân được PT vét hạch bụng thấy tỷ lệ di căn hạch là 18,1% (111/613 BN) và nhóm không có di căn hạch có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cao hơn nhóm có di căn hạch tương ứng là 95,7% so với 82,8%,  $p < 0,001$  [93].

Trong nghiên cứu của Mangili G, phẫu thuật công phá u tối đa để lại tổn thương kích thước  $< 1\text{cm}$  giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tỷ lệ 91,5% so với 65,7% ở nhóm để lại tổn thương  $> 1\text{cm}$ ,  $p = 0,018$  [5].

Tác giả Liu Q nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật bảo tồn cho 92 BN UTBM ác tính BT, chia 2 nhóm 50% thực hiện cắt phần phụ 1 bên, mạc nối lớn và vét hạch sau phúc mạc hệ thống; 50% thực hiện cắt phần phụ 1 bên, đánh giá các tổn thương trong ổ bụng, chỉ cắt và vét hạch khi có nghi ngờ thu được kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở 2 nhóm tương ứng là 92% so với 97%,  $p = 0,575$ ; tỷ lệ sống thêm không bệnh là 87% so với 97%,  $p = 0,115$ . Các kết quả khác như thời gian PT, lượng máu mất trong mổ và tỷ lệ biến chứng của nhóm PT có vét hạch ngay cao hơn nhóm chỉ vét hạch khi có nghi ngờ [94].

Như vậy, vét hạch giúp phân giai đoạn chính xác giai đoạn bệnh và giúp cải thiện tiên lượng bệnh nhưng thường không được thực hiện bởi các biến chứng và thời gian phẫu thuật kéo dài, nguy cơ chảy máu trong mổ [13],[94]; còn PT tối ưu có liên quan đến sống thêm của bệnh.

#### **1.5.5. Marker ung thư và dấu ấn hóa mô miễn dịch**

Các Marker ung thư trước mổ như AFP,  $\beta$ -hCG đã được ghi nhận như là yếu tố tiên lượng của bệnh trong một số nghiên cứu trước đây [19].

Tác giả Murugaesu N nghiên cứu kết quả điều trị 113 bệnh nhân UTBM ác tính BT, phân tích vai trò tiên lượng của AFP,  $\beta$ -hCG thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm BN có nồng độ của cả 2 marker này đều tăng thấp hơn ở nhóm chỉ có 1 trong 2 marker này tăng, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,009$  [65].

Nếu xét riêng vai trò tiên lượng của từng loại marker này thì chưa thấy ý nghĩa tiên lượng bệnh như trong kết quả nghiên cứu của Park JY, tỷ lệ sống



thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm nồng độ AFP,  $\beta$ -hCG tăng hay không tăng không có sự khác biệt [45].

Về các dấu ấn HMMD đối với bệnh UTBM ác tính BT đang được nghiên cứu như là một yếu tố tiên lượng. Một số dấu ấn đã được đánh giá như Ki-67, p53 là yếu tố tiên lượng của bệnh. Tác giả Liu FS nghiên cứu 31 trường hợp UTBM ác tính BT, nhuộm HMMD với dấu ấn Ki-67 thấy rằng dấu ấn dương tính có giá trị dự báo tái phát và tử vong tốt hơn giai đoạn bệnh [7]. Đối với dấu ấn p53, tác giả Shukullaev A.T nghiên cứu 30 BN có kết quả bước đầu thấy rằng nhóm BN bộc lộ p53 dương tính mạnh có tỷ lệ tiến triển nhanh, tái phát di căn sớm và số đợt hóa chất điều trị nhiều hơn nhóm BN không có bộc lộ p53 [95].

## **1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

### **1.6.1. Các nghiên cứu trong nước.**

U tế bào mầm ác tính BT có tỷ lệ thấp, ít gặp, tuy nhiên đã được NC cùng với u BT tại một số trung tâm lớn.

Nguyễn Thị Ngọc Phượng năm 2002 NC trên 2.421 BN có u BT tới khám tại Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ, có xét tới sự liên quan với tuổi mãn kinh, kết quả là có 43 trường hợp UTBM ác tính BT, tất cả BN này đều chưa mãn kinh [96].

Nguyễn Mạnh Quốc (2003) trong 5 năm đã NC được 168 BN UTBM ác tính BT, trong đó có 61,2% ở giai đoạn sớm, 39,6% giai đoạn IA, loại mô học gặp nhiều nhất là UQKTT (53%), AFP là dấu ấn ung thư quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị. Trong nhóm NC 71 BN được mổ tại BV Ung Bướu TP HCM, 45 BN được PT bảo tồn(63,4%), có 39 BN được điều trị hóa chất, 13 BN được xạ trị tất cả đều là UNM. Tuy nhiên NC chưa đưa được kết quả theo dõi sống thêm của nhóm BN NC [97].

Tạ Văn Tờ NC một số đặc điểm mô học của UTBM ác tính BT thấy bệnh đa số u nghịch mầm, u quái không thành thực, u túi noãn hoàng gặp ở giai đoạn I. Nhuộm HMMD thấy 80% UNM dương tính với CD117, 82,2% u quái không

thành thực dương tính với CK7, các nhóm khác nhuộm không dương tính [98].

Nguyễn Cảnh Hiệp (2012) đã NC đặc điểm mô học của các UTBM BT có kết quả 44 u ác tính/524 BN UTBM các loại, tác giả đã NC sự bộc lộ các dấu ấn HMMD của UTBM ác tính cho kết quả kết hợp một số dấu ấn có giá trị chẩn đoán chính xác một số typ u: PLAP và CD117 có giá trị chẩn đoán các u nghịch mầm tỷ lệ dương tính mạnh từ 66,7% đến 100%; PLAP và AFP có giá trị chẩn đoán u túi noãn hoàng với tỷ lệ dương tính mạnh 100% và 58,35 [23].

Nguyễn Thị Hương Giang (2013) NC kết quả điều trị 99 BN UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị phác đồ BEP tại Bệnh viện K trung ương có kết quả: 91,9% BN ở giai đoạn I,II,III; có 82,8% BN được PT ở mức tối ưu; các BN được điều trị hóa chất phác đồ BEP, hạ bạch cầu độ 4 gặp 26 BN(26,3%), đều được xử trí an toàn; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 84,1%; tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 73,8%. Các BN được bảo tồn BT, sau hoàn thành điều trị có 9 trẻ được sinh ra khỏe mạnh [99].

Tổng hợp lại các NC về UTBM ác tính BT tại Việt Nam thấy một quá trình điều trị đi từ thống kê tỷ lệ mắc bệnh, chẩn đoán, điều trị. Chưa có NC về giá trị tiên lượng của các dấu ấn miễn dịch để dự đoán và điều trị tái phát sớm.

### **1.6.2. Một số nghiên cứu ở nước ngoài**

Hentze JL và nhóm NC tại Đan Mạch từ năm 2004 đã tiến hành 1 thử nghiệm lâm sàng tiên cứu nhằm tìm ra các yếu tố tiên lượng mới liên quan đến phát hiện sớm và dự báo tái phát của các BN UT BT từ 18 tuổi trở lên. NC đang thực hiện tuyển bệnh, chưa có báo cáo kết quả. Đây là một tín hiệu mới, tích cực trên hành trình đấu tranh với bệnh UT [100].

Murugaesu N tại Anh (2006), NC hồi cứu về điều trị UTBM ác tính BT cho 113 BN từ 1977-2003 để tìm hiểu các yếu tố tiên lượng có kết quả: tuổi trung bình là 24, các BN được PT + hóa chất hỗ trợ. Phân tích giá trị tiên lượng của độ tuổi, giai đoạn bệnh,  $\beta$ -hCG và AFP đối với sống thêm toàn bộ (OS) thấy rằng:

độ tuổi không có liên quan đến OS, giai đoạn bệnh có liên quan đến OS và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; sự kết hợp tăng cao của  $\beta$ -hCG và AFP là yếu tố tiên lượng rất xấu so với bộ đôi dấu ấn này ở mức bình thường, khác biệt có ý nghĩa thống kê [65].

Tangjitgamol S tại Thái Lan (2010) NC điều trị 130 BN UTBM ác tính BT trong 10 năm 1996-2007 có kết quả: tuổi trung bình là 21 (4 - 44), lý do vào viện chính là tự sờ thấy u bụng và thấy bụng to ra, nhóm u nghịch mầm, u túi noãn hoàng, u quái không thành thực chiếm tỷ lệ cao nhất, giai đoạn I, II, III chiếm 97,6%. Có 95 BN được PT bảo tồn. Kết quả điều trị: thời gian theo dõi trung bình 63,6 tháng, OS 5 năm 92,4% [95%CI,(87,6-97,2%)], DFS 5 năm 82,4% [95%CI (75,4-89,5%)]; Dấu ấn ung thư là dấu hiệu duy nhất để theo dõi tái phát u [91]. Anita A.N tại Malaysia (2010) NC điều trị 44 BN UTBM ác tính BT được PT bảo tồn và hóa trị trong 10 năm từ 2000-2010 có kết quả: tuổi trung bình 19,8, nhóm mô học chính là nhóm u nghịch mầm, u túi noãn hoàng, u quái không thành thực. 33 BN được điều trị hóa chất bổ trợ, 11 BN theo dõi đơn thuần. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 87,9% với thời gian theo dõi trung bình 45,2 tháng, u túi noãn hoàng là nhóm bệnh có tiên lượng xấu nhất. Kết thúc thu thập số liệu có 5 trẻ sinh ra khỏe mạnh, 3 BN bị sảy thai [101].

Tamauchi S tại Nhật Bản (2018) NC về chức năng sinh sản sau PT bảo tồn UTBM ác tính BT có kết quả: trong 30 năm từ 1986-2016 có 105 BN < 40 tuổi được PT bảo tồn và điều trị hóa chất, thời gian theo dõi trung bình 10,3 năm, tuổi trung bình 22,8. Có 57/72 BN có kinh sau hóa trị bổ trợ, thời gian có kinh trung bình khoảng 6 tháng, 40 BN sinh con được 56 trẻ khỏe mạnh. Tại thời điểm thu thập số liệu có 3 BN bị suy BT sớm trước 40 tuổi [102].

He L với mục đích tìm một dấu ấn miễn dịch hữu ích trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh đã nghiên cứu mức độ bộc lộ của Karyopherin 2 trong UTBM

ác tính BT thấy rằng mức độ bộc lộ cao là yếu tố tiên lượng xấu đối với cả thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ [57].

Mặc dù bệnh có kết quả điều trị rất tốt bằng PT và hóa trị nền tảng là Platinum, tuy nhiên vẫn có tỷ lệ tái phát và kháng với điều trị bước 2 bằng PT và các phác đồ hóa chất khác. Hiện nay có nhiều thử nghiệm lâm sàng tiến hành NC tác dụng của thuốc miễn dịch ức chế PD-L1 trên các BN UTBM ác tính của tinh hoàn, và đây cũng là hướng mong đợi của các BN UTBM ác tính BT [103],[104].

Như vậy, các NC về UTBM ác tính BT trên thế giới đã đưa ra nhiều kết quả về điều trị, tuy nhiên vẫn còn ít thông tin về giá trị tiên lượng của các yếu tố hóa mô miễn dịch.

## **Chương 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:**

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân UTBM ác tính BT được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 10 năm 2017.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

Các BN trong NC phải có đầy đủ những tiêu chuẩn sau:

- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ ghi nhận đầy đủ các thông tin.
- Được phẫu thuật cắt u buồng trứng tại khoa Ngoại phụ khoa, có chẩn đoán sau mổ là UTBM ác tính BT được điều trị hoá chất hỗ trợ sau mổ, được theo dõi định kì đầy đủ bằng khám lâm sàng và cận lâm sàng.
- Có khối nén để làm xét nghiệm HMMD.
- Không có các bệnh nội khoa nặng gây gián đoạn quá trình điều trị.
- Không mắc bệnh ung thư thứ 2.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các BN không có đầy đủ hồ sơ bệnh án điều trị,
- Các BN mất thông tin trong quá trình theo dõi.
- Bệnh nhân không tuân thủ phác đồ điều trị.

#### **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

##### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả vừa hồi cứu vừa tiền cứu theo dõi dọc.

##### **2.2.2. Cỡ mẫu**

Số lượng BN nghiên cứu đủ tiêu chuẩn được lấy trong khoảng thời gian 1/2009-10/2017 theo công thức.

Cỡ mẫu của nghiên cứu được xác định theo công thức, giả thiết rằng nghiên cứu có độ tin cậy 95%, độ sai lệch kết quả là 1% thì số BN cần nghiên cứu dựa vào công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho nghiên cứu mô tả là [105]:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 P \times q}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: là số BN cần nghiên cứu.

$Z_{(\alpha/2)}$  là giá trị tới hạn của phân bố chuẩn với mức ý nghĩa hai phía (ở sai lầm  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{(1-\alpha/2)}$  tương ứng = 1,96).

p: tỷ lệ trong nghiên cứu trước.

q = 1- p

$\Delta$ : là khoảng sai lệch mong muốn ( $\Delta = 0,08$ )

\* Lấy tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm trong nghiên cứu của Neeyalavira V là 0,852 [4]. Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu n = 76 BN.

\* Lấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm trong nghiên cứu của Neeyalavira V là 0,862. Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu n = 71 BN.

Tổng hợp 2 tỷ lệ sống thêm, lấy cỡ mẫu tối thiểu cần thực hiện của nghiên cứu là 76 bệnh nhân. Chúng tôi đã thu thập được 84 bệnh nhân, trong đó:

Số bệnh nhân hồi cứu từ 1/2009 đến 12/2013: 34

Số bệnh nhân tiền cứu từ 1/2014 đến 12/2017: 50

### **2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.**

#### **2.2.3.1. Nhóm bệnh nhân hồi cứu**

- Lấy danh sách bệnh nhân từ sổ lưu bệnh phẩm của Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, lấy số bệnh án để rút bệnh án nghiên cứu;

- Rút bệnh án nghiên cứu và ghi nhận thông tin trong bệnh án theo phiếu thu thập số liệu in sẵn;

- Lấy khối nên lưu trữ tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, cắt và nhuộm với các dấu ấn miễn dịch;

- Liên lạc với bệnh nhân bằng thư hoặc số điện thoại để thu thập thông tin về tình trạng bệnh.

#### **2.2.3.2. Nhóm bệnh nhân tiên cứu**

- Danh sách BN được thu thập trực tiếp tại khoa phẫu thuật phụ khoa;
- Các thông tin được ghi nhận trực tiếp trong quá trình điều trị;
- Nhuộm HMMD để đánh giá các yếu tố tiên lượng;
- Ghi nhận các diễn biến tình trạng bệnh, tình trạng sống còn;
- Ghi nhận các kết quả tái khám định kỳ của BN.

#### **2.2.4. Các dữ kiện trong mô hình nghiên cứu**

Tiến hành ghi nhận thông tin của BN theo bệnh án mẫu in sẵn gồm:

➤ Đặc điểm đối tượng NC :

- Tuổi;
- Lý do vào viện;
- Tuổi có kinh nguyệt;
- Đã có gia đình, đã có con;
- Tiền sử gia đình có người bị ung thư vú, buồng trứng.

➤ Các triệu cơ năng:

- Đau bụng các mức độ: tức nặng hạ vị, đau bụng ít, đau bụng nhiều;
- Bụng to lên, sờ thấy u;
- Rối loạn kinh nguyệt hay ra máu bất thường, ra máu sau mãn kinh;
- Toàn thân: Gầy sút, mệt mỏi, sốt, cổ chướng.

➤ Các triệu chứng thực thể:

- Vị trí khối u: Khối u BT ở một bên hoặc hai bên;

- Kích thước u, bờ rõ hoặc không, bề mặt nhẵn hay gồ ghề, đau hay không đau;
- Mức độ đau cấp tính;
- Độ di động khối u: khối u di động hay không;
- Tình trạng dịch ổ bụng: ổ bụng có dịch hay không, đánh giá bằng khám có dấu hiệu gõ đục vùng thấp;
- Thăm khám sự liên quan của khối u với các tạng khác trong ổ bụng như tử cung, trực tràng.
  - Các xét nghiệm cận lâm sàng:
    - Siêu âm: ghi kết quả siêu âm có u, kích thước u, số lượng u, tính chất âm vang của u, tình trạng dịch ổ bụng, tình trạng hạch, xâm lấn tạng.
    - Chụp X-quang phổi: ghi kết quả chụp là bình thường hay có tổn thương dạng di căn.
    - Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng: đánh giá chính xác kích thước u, số lượng u BT, các tổn thương khác trong ổ bụng.
    - Nội soi đại trực tràng: đánh giá các tổn thương nếu có của đường tiêu hóa.
    - Định lượng AFP trước mổ. Lấy 20 ng/ml làm mốc dương tính của xét nghiệm [42].
    - Định lượng  $\beta$ -hCG trước mổ: lấy mốc dương tính là 4 UI/l [65].
    - Định lượng LDH trước mổ: lấy mốc dương tính là 390 U/l [40].
  - Phẫu thuật:
    - Ghi nhận các tổn thương tạng trong ổ bụng
    - Trình tự phẫu thuật và các mức độ xử lý tổn thương tuân thủ theo quy trình kỹ thuật bệnh viện
  - Điều trị hóa chất hỗ trợ
    - Lựa chọn phác đồ theo quy trình bệnh viện.



- Khám định kỳ
  - Khám định kỳ 2-4 tháng/lần trong 2 năm đầu; các năm tiếp theo 1 lần/năm [24].
- Chẩn đoán tái phát, di căn
  - Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, các marker để đánh giá tình trạng bệnh, nếu bệnh xuất hiện lại 6 tháng sau khi kết thúc điều trị hóa chất được xác định là tái phát.
- Điều trị tái phát
  - Theo phác đồ điều trị bệnh tái phát của Bệnh viện K Trung ương
- Xét nghiệm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn để đánh giá yếu tố tiên lượng.

### 2.2.5. Phẫu thuật

Có thể sử dụng phương pháp mổ mở hoặc mổ nội soi tùy theo tình trạng bệnh. Các bước tiến hành phẫu thuật theo quy trình kỹ thuật của Bệnh viện K Trung ương.

#### *\* Trình tự phẫu thuật mổ mở*

Sử dụng đường trắng giữa đủ rộng để đánh giá toàn bộ ổ bụng, các tổn thương nguyên phát và di căn trong ổ bụng, đánh giá tổn thương BT hai bên, sinh thiết các tổn thương nghi ngờ theo trình tự tránh bỏ sót tổn thương.

- Đánh giá ổ bụng có dịch hay không và lấy dịch làm xét nghiệm tế bào học để xếp giai đoạn. Ghi nhận số lượng dịch ổ bụng khi hút ra trong mổ, không tính lượng dịch rửa bụng.

- Đánh giá kích thước khối u lớn nhất, tình trạng bề mặt khối u để xếp giai đoạn.

- Kiểm tra các tạng trong ổ bụng theo chiều từ phải qua trái, từ dưới lên trên, bắt đầu từ góc hồi manh tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang, bề mặt

gan, vòm hoành 2 bên, hố lách, đại tràng xuống. Kiểm tra 2 mặt của ruột non và mạc treo cũng như hạch dọc theo bó mạch chủ bụng.

- Các tổn thương đánh giá giai đoạn I: cắt buồng trứng và phần phụ 1 bên và cắt mạc nối lớn.

- Các tổn thương đánh giá lâm sàng ở giai đoạn II, III: Cắt toàn bộ tử cung + phần phụ 2 bên. Lấy bỏ tối đa các khối u, tránh cắt bỏ các phần của hệ tiết niệu. Đối với phụ nữ có nhu cầu sinh con bức thiết có thể xem xét bảo tồn tử cung và phần phụ bên kia.

- Giai đoạn IV: Cắt toàn bộ tử cung + phần phụ 2 bên. Lấy bỏ tối đa các tổn thương di căn, tránh cắt bỏ các phần của hệ tiết niệu.

- Sinh thiết phúc mạc ở các vị trí: rãnh đại tràng 2 bên, vòm hoành 2 bên để đánh giá giai đoạn.

- Vết hạch ổ bụng nếu có nghi ngờ.

#### **\* Phẫu thuật nội soi**

Được áp dụng đối với BN có khối u nhỏ < 10cm và yêu cầu về thẩm mỹ.

Các bước thực hiện phẫu thuật nội soi giống với mổ mở.

### **2.2.6. Điều trị hóa chất**

#### **2.2.6.1. Điều trị hỗ trợ**

\* Phác đồ VAC:

- Vincristin: 1,5mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và 15

- Dactinomycin: 0,3mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

- Cyclophosphamide: 150mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

Chu kỳ 28 ngày, điều trị 3-4 chu kỳ.

\* Phác đồ PVB:

- Cisplatin: 20mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

- Vinblastin: 12mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1

- Bleomycin: 20UI/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15 (tối đa 30UI)

Chu kỳ 21 ngày, điều trị 3-4 chu kỳ.

\* Phác đồ BEP:

- Bleomycin: 20UI/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15 (tối đa 30UI)
- Etoposid: 100mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5
- Cisplatin: 20mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5

Chu kỳ 21 ngày; điều trị 3 - 6 chu kỳ.

Từ chu kỳ thứ 5, loại bỏ Bleomycin vì tác dụng phụ gây xơ hóa phổi và tổng liều tích lũy không quá 400 đơn vị USP.

\* Phác đồ EP: loại bỏ Bleomycin

\* Phác đồ Etoposid/ Carboplatin,

- Etoposide: 120mg/m<sup>2</sup> diện tích da, ngày 1-3
- Carboplatin: 400mg/m<sup>2</sup> diện tích da, ngày 1

Chu kỳ 28 ngày, điều trị 3 - 4 chu kỳ.

\* Phác đồ Carboplatin đơn thuần

Trong các phác đồ trên, ưu tiên lựa chọn phác đồ BEP, nếu có chống chỉ định của loại thuốc nào của phác đồ thì xem xét chuyển phác đồ khác.

#### **2.2.6.2. Điều trị tái phát**

Sử dụng trong các phác đồ sau:

\* TP (Paclitaxel, Carboplatin):

- Paclitaxel: liều 175mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Carboplatin: liều 400 mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

\* TIP (Paclitaxel / Ifosfamide / Cisplatin), kèm theo dự phòng thuốc nâng bạch cầu nguyên phát G-CSF và thuốc lợi tiểu và bồi phụ nhiều nước, tối thiểu 2 lít dịch uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch mỗi ngày. Dùng một thuốc bảo vệ bàng quang như mesna, để phòng viêm bàng quang chảy máu.

- Paclitaxel: liều 175mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Carboplatin: liều 400 mg/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Ifosfamide: liều 1,2g/m<sup>2</sup> diện tích da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

- \* Cisplatin / Etoposide;
- \* Docetaxel;
- \* Docetaxel / Carboplatin
- \* Paclitaxel;
- \* Paclitaxel / Ifosfamide
- \* Paclitaxel / Gemcitabine
- \* VIP (Vincristin / Ifosfamide / Cisplatin)

### **2.2.7. Xét nghiệm giải phẫu bệnh thường quy**

Chẩn đoán xác định các típ MBH của UTBM ác tính BT bằng phương pháp nhuộm hematoxylin và eosin (HE)

\* Phân loại mô bệnh học theo WHO - 2014 [3] UTBM ác tính BT gồm các típ sau:

- U quái không thành thực;
- U nghịch mầm;
- U túi noãn hoàng;
- Ung thư biểu mô phôi;

- Ung thư biểu mô màng đệm ngoài thai kỳ. Trong NC này không lấy BN có thai, sau đây gọi là ung thư biểu mô màng đệm.

- U hỗn hợp

#### **2.2.8. Xét nghiệm hoá mô miễn dịch:**

- Các khối nén được cắt nhuộm hoá mô miễn dịch với các dấu ấn:

+ CD117

+ PLAP

+ D2-40

+  $\beta$ -hCG

+ Oct4

+ p53

+ Ki-67

- Nhuộm hoá mô miễn dịch được thực hiện trên máy nhuộm HMMD tự động của Ventana.

- Các kháng thể sử dụng của Ventana.

- Các tiêu bản được đọc dưới kính hiển vi quang học với các độ phóng đại khác nhau.

\* **Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch:** Tất cả các trường hợp đều được nhuộm HMMD với các dấu ấn CD117, PLAP, D2-40,  $\beta$ -hCG, Oct4, p53 và Ki-67.

- Quy trình nhuộm HMMD được thực hiện tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K trung ương trên máy nhuộm HMMD tự động Ventana. Các dấu ấn miễn dịch sử dụng được pha loãng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.



**Hình 2.1: Máy nhuộm HMMD tự động Ventana**

Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch gồm các bước

- + Chuẩn bị tiêu bản: cắt mỏng mẫu mô 3-5 micromet rồi đặt vào khay đựng tiêu bản mang điện tích dương.
- + Khởi động máy vi tính, máy nhuộm HMMD tự động;
- + Chạy chương trình máy chung đã cài đặt sẵn trong máy;
- + Cài đặt chương trình xử lý và quy trình nhuộm HMMD cho máy;
- + Chọn kháng thể thứ nhất để nhuộm;
- + Khử Paraffin bằng dung dịch Ezpred (hóa chất chuyên dụng cho máy);
- + Bộc lộ kháng nguyên bằng dung dịch CC1 ở 95<sup>0</sup>C trong thời gian 30 phút;
- + Phủ kháng thể trên mô với từng loại và tỷ lệ kháng thể thích hợp;

- + Hiện thị màu bằng bộ kit DAB;
- + Sau khi kết thúc quy trình nhuộm, lấy tiêu bản ra và rửa bằng dung dịch xà phòng để loại bỏ lớp dầu LCS phủ trên tiêu bản;
- + Nhuộm nhân bằng Hematoxylin;
- + Dán la men;
- + Đọc kết quả dưới kính hiển vi quang học.
- \* Âm tính: màng hoặc bào tương không bắt màu.
- \* Dương tính [106]:
- + Đối với D2-40: khi  $\geq 10\%$  màng tế bào u bắt màu nâu
- + Đối với CD117: khi  $\geq 10\%$  màng tế bào u bắt màu nâu
- + Đối với PLAP: khi  $\geq 10\%$  màng tế bào u bắt màu nâu
- + Đối với hCG: khi  $\geq 10\%$  màng tế bào u bắt màu nâu
- + Đối với Oct4, p53 và Ki-67: mức độ nhân bắt màu
  - Âm tính: nhân tế bào u không bắt màu
  - Dương tính: nhân tế bào u bắt màu

***Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm:***

- *Kiểm chứng dương:* Sử dụng tiêu bản đã chắc chắn là dương tính làm chứng dương.
- *Kiểm chứng âm:* Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản.

**2.2.9. Theo dõi định kỳ**

Sau khi kết thúc liệu trình điều trị, BN phải được khám theo dõi định kỳ mỗi 2-4 tháng / lần trong 2 năm đầu, 1 lần / năm trong những năm tiếp theo.

**\* Khám lâm sàng:**

- Toàn thân: Tình trạng toàn thân, da niêm mạc

- Khám thực thể: Khám đánh giá ổ bụng, khám phụ khoa.

**\* Xét nghiệm:**

- + Siêu âm: Đánh giá tình trạng ổ bụng như u tái phát, dịch ổ bụng
- + Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng nếu có tổn thương nghi ngờ tái phát.
- + Chụp Xquang phổi: Đánh giá tình trạng có di căn phổi hay không.
- + Xét nghiệm máu: Công thức máu, hoá sinh máu, AFP,  $\beta$ -hCG, LDH.

**\* Cách thức thu thập thông tin về thời gian sống thêm:**

- Liên lạc trực tiếp với BN qua số điện thoại, hoặc
- Gửi thư đề nghị trả lời theo mẫu in sẵn.

**\* Đánh giá thời gian sống thêm**

Theo phương pháp Kaplan–Meier, trong đó:

+ Thời gian sống thêm không bệnh là khoảng thời gian được tính từ lúc kết thúc phẫu thuật tới khi BN xuất hiện tái phát di căn.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ là khoảng thời gian được tính từ lúc kết thúc phẫu thuật tới khi BN tử vong hoặc kết thúc lấy số liệu.

+ Thời điểm ghi nhận tái phát được tính từ sau 6 tháng khi BN kết thúc điều trị hóa chất, được khẳng định về lâm sàng và cận lâm sàng là không có bằng chứng của bệnh đến khi được chẩn đoán về lâm sàng, cận lâm sàng các biểu hiện xuất hiện trở lại tại chỗ, tại vùng (ổ bụng, móm cụt âm đạo...). Các khẳng định này được thu thập qua bệnh án khi BN nhập viện lại do tái phát hoặc các thông tin trong sổ khám bệnh của BN.

Thu thập thông tin: Dựa vào bệnh án, sổ khám bệnh định kỳ, gọi điện thoại, gửi thư, qua y tế cơ sở.



## 2.2.10. Các chỉ số nghiên cứu

### 2.2.10.1. Các đặc điểm lâm sàng

**Bảng 2.1. Các biến số về thông tin hành chính và triệu chứng cơ năng**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Tuổi	Định lượng, phân phối chuẩn	Năm Tính tròn năm, không tính lẻ tháng.
Lý do vào viện	Định tính	Sờ thấy u bụng; thấy bụng to ra; ra máu âm đạo bất thường; siêu âm phát hiện u.
Tuổi có kinh lần đầu	Định lượng	Năm
Đã có gia đình	Định lượng	Có/không
Số con	Định lượng	Số
Tiền sử gia đình có UT	Định tính	Có/không; ghi rõ bệnh
Mức độ đau bụng hạ vị	Định tính	Không đau hay đau ít; đau nhiều
Bụng to lên, sờ thấy u	Định tính	Có/không

**Bảng 2.2. Các biến số về triệu chứng thực thể**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Vị trí khối u	Định tính	U bên phải; bên trái; cả 2 bên
Kích thước khối u	Định lượng, phân phối không chuẩn	cm
Độ di động của khối u	Định tính	Di động dễ; di động hạn chế; không di động
Khám âm đạo thấy u	Định tính	Có/không
Khám trực tràng thấy u	Định tính	Có/không

**2.2.10.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng****Bảng 2.3. Các biến số về xét nghiệm cận lâm sàng**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Siêu âm ổ bụng	Định tính	Tăng âm; giảm âm; hỗn âm; đồng âm; nụ sùi
Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng	Định tính	Tăng tỷ trọng; đồng tỷ trọng; giảm tỷ trọng; hỗn hợp tỷ trọng. Dịch ổ bụng không có; có ít; có trung bình; có nhiều.
Định lượng AFP trước mổ	Định lượng	Giá trị: ng/ml Phân loại: âm tính $\leq 20$ ng/ml dương tính $> 20$ ng/ml
Định lượng $\beta$ -hCG trước mổ	Định lượng	Giá trị: U/l Phân loại: âm tính $\leq 4$ U/l dương tính $> 4$ U/l
Định lượng LDH trước mổ	Định lượng	Giá trị: U/l Phân loại: âm tính $\leq 390$ U/l dương tính $> 390$ U/l

### 2.2.10.3. Phẫu thuật

**Bảng 2.4. Các biến số về tổn thương trong phẫu thuật**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Dịch ổ bụng	Định lượng	Giá trị: ml Phân loại: Không có dịch; có ít dịch < 200ml; có nhiều dịch 200-1000ml; có rất nhiều dịch > 1000ml.
Kích thước khối u lớn nhất	Định lượng, phân phối không chuẩn	cm
Vị trí khối u	Định tính	Bên phải; bên trái; lan tỏa.
Hình ảnh đại thể u	Định tính	Còn vỏ/vỡ vỏ.
Các mức độ xử lý tổn thương	Định tính	- Cắt u; cắt buồng trứng 1 bên + mạc nối lớn; - Cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn; - Cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại tổn thương < 1 cm hay > 1 cm.

#### 2.2.10.4. Chẩn đoán giai đoạn và xét nghiệm giải phẫu bệnh

**Bảng 2.5. Các biến số về chẩn đoán giai đoạn và giải phẫu bệnh**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Chẩn đoán giai đoạn theo FIGO 2003	Định tính	Đối chiếu theo bảng 1.2
Chẩn đoán mô bệnh học	Định tính	Theo tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học của WHO năm 2014
Nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn: D2-40, CD117, PLAP, $\beta$ -hCG, Oct4, p53, Ki-67.	Định tính	âm tính, dương tính

Chúng tôi sử dụng bảng phân loại giai đoạn theo FIGO 2003 vì trong NC có BN hồi cứu phân loại giai đoạn theo FIGO 2003, khi phân tích số liệu phải gộp để tính theo giai đoạn I, II, III, IV.

#### 2.2.10.5. Điều trị bổ trợ

**Bảng 2.6. Các biến số về điều trị hóa chất bổ trợ**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Điều trị hóa chất bổ trợ	Định lượng, phân phối không chuẩn	Phác đồ Số đợt từ 3 - 6

### 2.2.10.6. Phân tích mối liên quan đến sống thêm

**Bảng 2.7. Các biến số về đánh giá sống thêm**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Sống còn	Định tính	Sống/chết
Thời gian sống thêm toàn bộ từ lúc hoàn thành phẫu thuật đến khi tử vong	Định lượng, phân phối không chuẩn	Tháng (trung bình)
Thời gian sống thêm không bệnh từ lúc hoàn thành phẫu thuật đến khi bệnh tái phát.	Định lượng, phân phối không chuẩn	Tháng (trung bình)
Phân tích các yếu tố tiên lượng liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ: tuổi, mức độ đau, lượng dịch ổ bụng trong mổ, giai đoạn bệnh, cách thức xử lý tổn thương, loại mô học, các dấu ấn miễn dịch D2-40, CD117, PLAP, Oct4, $\beta$ -hCG, p53, Ki-67	Xác suất cộng dồn	Kiểm định Log-rank với $p < 0,05$
Phân tích các yếu tố tiên lượng liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh: tuổi, mức độ đau, lượng dịch ổ bụng trong mổ, giai đoạn bệnh, cách thức xử lý tổn thương, loại mô học, các dấu ấn miễn dịch D2-40, CD 117, PLAP, Oct4, $\beta$ -hCG, p53, Ki-67	Xác suất cộng dồn	Kiểm định Log-rank với $p < 0,05$
Phân tích đa biến tìm yếu tố tiên lượng độc lập	Xác suất cộng dồn	Phân tích hồi quy theo mô hình Cox, $p < 0,05$ .

### 2.3. THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU:

Số liệu NC được thu thập theo mẫu bệnh án, mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán để phân tích số liệu:

- **Kiểm định T với mẫu cặp** (Paired - samples T-Test) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị.

- **Phân tích phương sai** (Analysis of variance = ANOVA) được sử dụng để so sánh trung bình khi mẫu số lớn hơn 2.

- **Kiểm định Khi - bình phương** ( $\chi^2$  Test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số giữa các phân nhóm.

- **Tỷ suất chênh lệch** (Odds ratio = OR) được sử dụng để đánh giá khác biệt giữa hai nhóm của một biến số.

- **Thời gian sống và tỷ lệ sống** ở từng thời điểm được tính theo phương pháp thiết lập đường cong sống của Kaplan-Meier và **Test log - rank** được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ sống của các phân nhóm.

- **Phân tích đơn biến** (univariate analysis) và **phân tích đa biến** (multivariate analysis) sử dụng **mô hình hồi quy Cox** (Cox regression model) được áp dụng để đánh giá vai trò của các yếu tố tiên lượng đối với các thời gian sống thêm, tìm ra yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập (khi yếu tố có ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến).

- Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ .

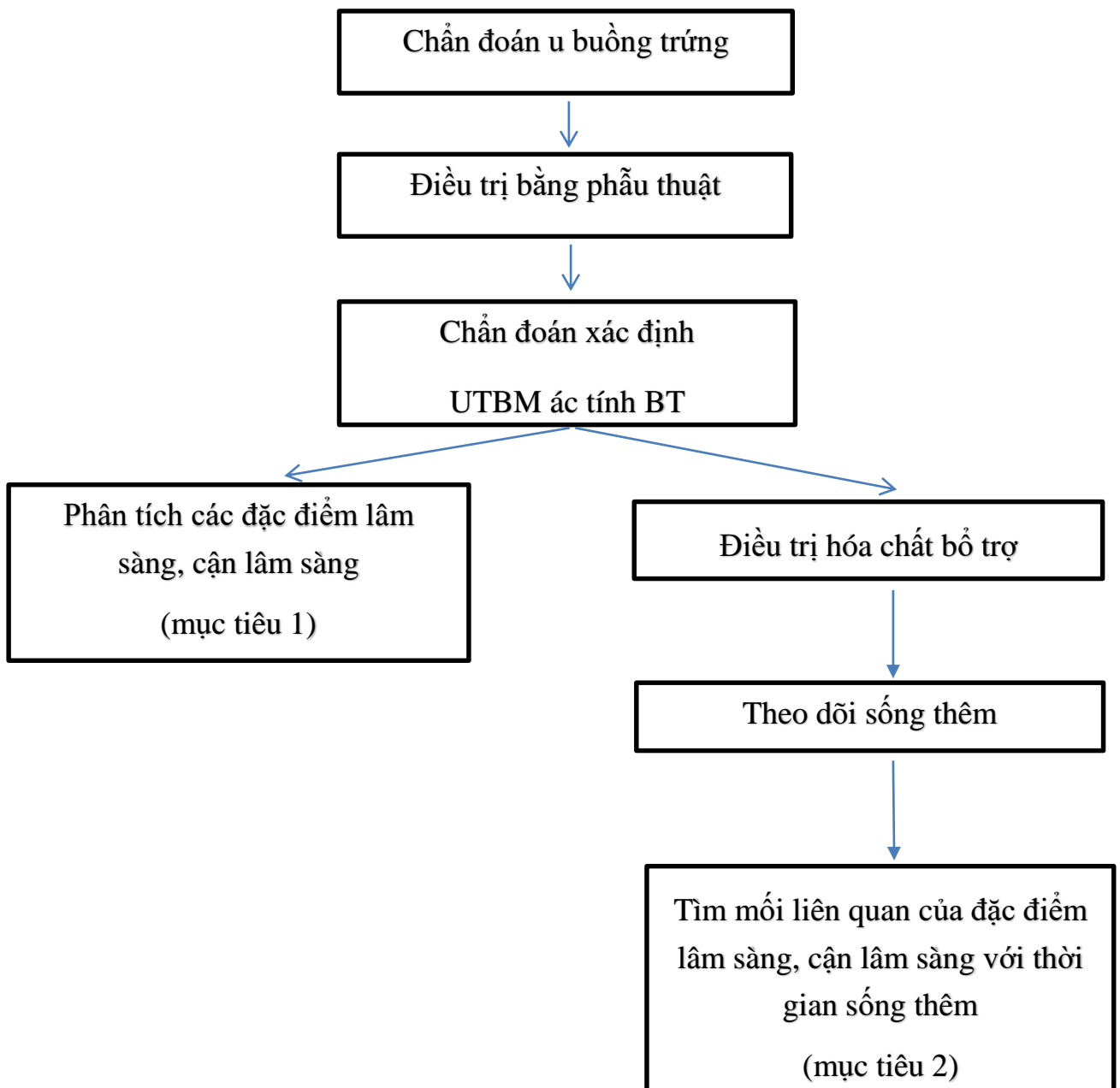
### 2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K Trung ương, một trung tâm điều trị các bệnh ung thư uy tín trên toàn quốc. Các bước điều trị theo đúng phác đồ của Bệnh viện đã soạn thảo và ban hành.

Quá trình thực hiện nghiên cứu và thu thập số liệu không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị cũng như tuân thủ các phác đồ điều trị đã được hội chẩn tiểu ban. Số liệu công bố trong đề tài là trung thực, chính xác, khách quan.

Các thông tin về BN được đảm bảo giữ bí mật, các kết quả NC được sử dụng để nâng cao chất lượng điều trị.

**\* Sơ đồ nghiên cứu**



### Chương 3

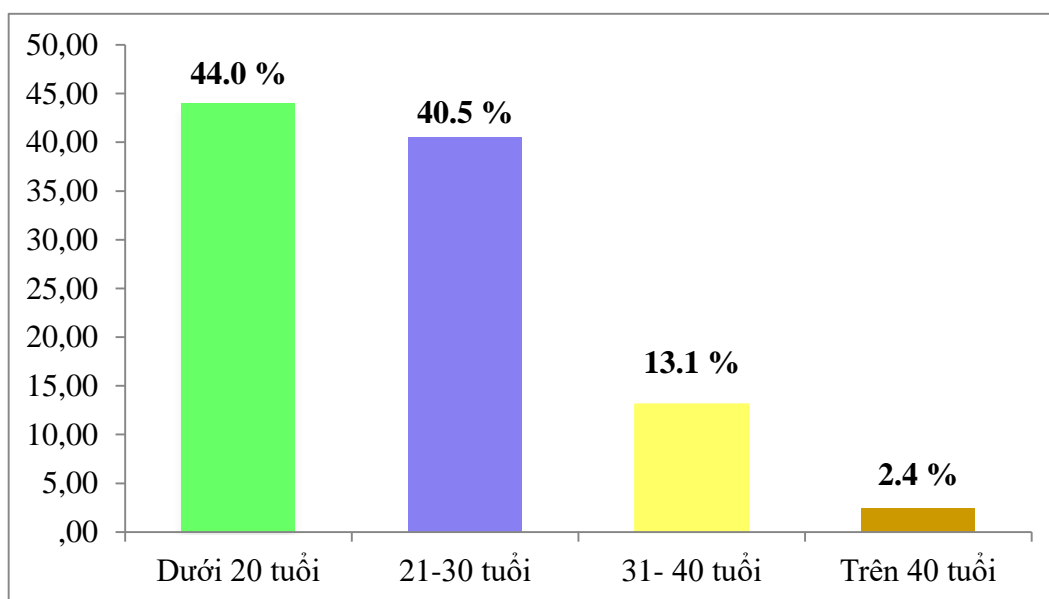
## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu 84 BN UTBM ác tính BT được điều trị phẫu thuật và hóa chất phác đồ BEP tại Bệnh viện K từ tháng 1/2009 đến tháng 10/2017, chúng tôi thu được kết quả như sau:

- Số BN hồi cứu: 34 BN (từ 1/2009 đến 12/2013)
- Số BN tiến cứu: 50 BN (từ 1/2014 đến 10/2017).

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

#### 3.1.1. Tuổi



**Biểu đồ 3.1. Phân bố BN theo độ tuổi**

#### Nhận xét:

- Tuổi trung bình  $22,7 \pm 7,7$  tuổi.
- Trẻ nhất là 9 tuổi, lớn nhất là 44 tuổi.
- Độ tuổi gặp nhiều nhất là dưới 20 tuổi chiếm 44,0%, ít gặp nhất là độ tuổi trên 40 tuổi, (2 BN, chiếm 2,4%).



### 3.1.2. Tiền sử bệnh nhân

**Bảng 3.1. Tiền sử sản khoa và gia đình**

		Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi có kinh lần đầu	<13 tuổi	3	3,6
	13 – 16 tuổi	79	84,0
	> 16 tuổi	2	2,4
Có con và cho con bú	Chưa có con	54	64,0
	Đã có con	30	36,0
Tiền sử gia đình có người mắc UT	Có	0	0
	Không	84	100
<b>Tổng</b>		<b>84</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Đa số BN có kinh lần đầu trong độ tuổi 13-16 chiếm 84%; có 30 BN đã sinh con và có cho con bú (36,0%); không có BN nào trong gia đình có người mắc ung thư.

### 3.1.3. Triệu chứng cơ năng

**Bảng 3.2. Triệu chứng cơ năng khi vào viện**

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Thấy bụng to ra	71	84,5
Tự sờ thấy u vùng hạ vị	69	82,1
Đau nhẹ	62	73,8
Đau nhiều	19	23
Ra máu âm đạo bất thường	3	3,6
Không triệu chứng	0	0,0
<b>Tổng</b>	<b>84</b>	

**Nhận xét:**

- Triệu chứng cơ năng khi vào viện chủ yếu là bụng to ra (84,5%), tự sờ thấy u bụng vùng hạ vị (82,1%), đau bụng âm ỉ vùng hạ vị mức độ nhẹ (73,8%).

### 3.1.4. Triệu chứng thực thể

**Bảng 3.3. Triệu chứng thực thể**

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Khám bụng thấy u	72	85,7	
Dịch ổ bụng	37	44,0	
Tính chất u	Di động dễ	23	27,4
	Di động hạn chế	51	60,7
	Không di động	10	11,9
Thăm âm đạo thấy u	39	46,4	
Thăm trực tràng sờ thấy u	78	92,9	
<b>Tổng</b>	<b>84</b>		

#### Nhận xét:

- Hầu hết các trường hợp khám thấy u trên lâm sàng 72/84 BN (85,7%).
- Có 37 BN khám thấy có dịch ổ bụng chiếm 44%, đa số BN có u di động hạn chế chiếm 60,7%.
- Phần lớn khối u sờ thấy qua khám trực tràng (92,9%).

### 3.1.5. Các dấu hiệu trên siêu âm

**Bảng 3.4. Hình ảnh âm vang u trên siêu âm**

	Số BN	Tỷ lệ %	
Hình ảnh siêu âm	Tăng âm	4	6,2
	Giảm âm	7	10,8
	Hỗn âm	51	78,5
	Đồng âm	2	3,1
	Nụ sùi	1	1,5
<b>Tổng</b>	<b>65</b>	<b>100,0</b>	

**Nhận xét:** Có 65 BN được làm siêu âm trước mổ, hình ảnh tổn thương gặp nhiều nhất là hỗn âm (78,5%).

### 3.1.6. Các dấu hiệu trên chụp cắt lớp vi tính

**Bảng 3.5. Các dấu hiệu trên cắt lớp vi tính (47 BN)**

		Số BN (n=47)	Tỷ lệ %
Tỷ trọng u	Tăng tỷ trọng	1	2,1
	Đồng tỷ trọng	1	2,1
	Giảm tỷ trọng	6	12,8
	Hỗn hợp	39	83,0
Tổn thương tạng khác		2 (gan)	4,2
Dịch ổ bụng	Không có	32	68,1
	Ít	3	6,4
	Trung bình	9	19,1
	Nhiều	3	6,4

#### Nhận xét:

- Có 47 BN được chụp cắt lớp vi tính, tỷ trọng u dạng hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (83,0%).

- Cắt lớp vi tính phát hiện 2 BN có di căn gan (4,2 %), 32 BN không có dịch ổ bụng (68,1%), 3 BN có nhiều dịch ổ bụng (6,4%).

### 3.1.7. Chẩn đoán bằng Xquang và nội soi

- Chụp X-quang tim phổi cho 84 BN không phát hiện tổn thương di căn.

- Nội soi đại trực tràng cho 55 BN không phát hiện thấy các tổn thương.

### 3.1.8. Phẫu thuật

Tất cả BN được phẫu thuật theo chương trình, có chuẩn bị, được giải thích về các khả năng PT bảo tồn.

**Bảng 3.6. Đặc điểm khối u trong mổ**

		Số BN	Tỷ lệ (%)
<b>Kích thước u</b>	< 10 cm	8	9,5
	10 - 20 cm	50	59,5
	> 20 cm	26	31,0
	TB±SD: 18,3 ± 8,9 cm		
<b>Vị trí u</b>	Bên phải	30	35,7
	Bên trái	37	44,0
	Lan tỏa	17	20,2
<b>Dịch ổ bụng</b>	Không có	19	23,8
	Ít dịch < 200 ml	27	32,1
	Nhiều dịch 200 - 1000 ml	19	22,6
	Rất nhiều dịch > 1000 ml	18	21,4
<b>Tính chất dịch ổ bụng</b>	Vàng chanh	33	39,3
	Hồng nhạt	18	21,4
	Máu đỏ	13	15,5
<b>Hình ảnh đại thể u</b>	U còn nguyên vỏ	11	13,1
	U phá vỡ vỏ	73	86,9
<b>Tổng</b>		84	100

Kích thước khối u trung bình: 18,3 ± 8,9 cm, u lớn nhất 50 cm.

#### Nhận xét:

- Khối u có kích thước > 10 cm chiếm tỷ lệ lớn (90,5%).
- U bên phải và bên trái gần tương đương nhau (35,7% với 44,0%).
- Khối u còn nguyên vỏ (giai đoạn IA, IB) chiếm 13,1%.

**Bảng 3.7. Các mức độ xử trí tổn thương PT**

Các mức độ xử lý tổn thương	Số BN	Tỷ lệ %
<b>Phẫu thuật tối ưu (73 BN)</b>		
PT cắt u + BT 1 bên + mạc nối lớn	40	47,6
PT cắt tử cung + 2 phần phụ + mạc nối lớn	16	19,1
PT cắt tử cung + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại < 1 cm	17	20,2
<b>Phẫu thuật không tối ưu (11 BN)</b>		
PT tử cung + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại > 1cm	11	13,1
<b>Tổng</b>	84	100

**Nhận xét:**

- Có 73 BN được PT tối ưu (86,9%), trong đó có 1 BN được PT cắt u và BT 1 bên, không cắt mạc nối lớn (1,2%).
- Số BN được PT bảo tồn chiếm gần ½ (47,6%).
- Có 33 BN được PT cắt triệt căn, trong đó có 17 BN phải PT công phá u tối đa để lại u < 1 cm (20,2%).
- Có 11 BN được PT triệt căn và công phá u tối đa để lại u > 1cm không tối ưu (13,1%).

**3.1.9. Giai đoạn bệnh****Bảng 3.8. Giai đoạn bệnh sau mổ theo FIGO**

Giai đoạn	Số BN	Tỷ lệ
Giai đoạn I	37	44,0
Giai đoạn II	19	22,6
Giai đoạn III	24	28,6
Giai đoạn IV	4	4,8
<b>Tổng</b>	84	100,0

**Nhận xét:** BN thường gặp ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) chiếm 44,0%, giai đoạn IV chiếm tỷ lệ thấp với 4,8%.

### 3.1.10. Đặc điểm mô bệnh học

**Bảng 3.9. Phân loại mô bệnh học**

Loại mô học	Số BN	Tỷ lệ (%)
U quái không thuần thực	35	<b>41,7</b>
U nghịch mầm	15	17,9
U túi noãn hoàng	32	<b>38,1</b>
Ung thư biểu mô màng đệm	1	1,2
U mầm hỗn hợp	1	1,2
<b>Tổng số</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>

#### Nhận xét:

- Loại mô bệnh học phổ biến là không phải UNM, trong đó thường gặp nhất là u quái không thành thực chiếm 41,7%.

- U nghịch mầm chiếm 17,9%.

### 3.1.11. Các loại marker ung thư trước mổ

**Bảng 3.10. Kết quả marker trước mổ dương tính với các típ MBH**

Típ MBH	AFP		β-hCG		LDH	
	(+)	%	(+)	%	(+)	%
UQKTT (n=35)	26	39,4	15	31,3	13	35,2
UNM (n=15)	8	12,2	15	31,3	8	21,6
UTNH (n=32)	30	45,4	16	33,3	15	40,5
UTBMMĐ (n=1)	1	1,5	1	2,1	1	2,7
UHH (n=1)	1	1,5	1	2,1	0	0,0
<b>Tổng (n=84)</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>	<b>37</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ kết quả xét nghiệm marker ung thư trước mổ dương tính cao nhất ở típ UTNH. Các típ MBH khác cũng có kết quả dương tính nhưng tỷ lệ thấp hơn.

### 3.1.12. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch

**Bảng 3.11. Kết quả bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch dương tính**

Loại mô học	Dấu ấn p53		PLAP		CD117		Oct4		D2-40		β-hCG		Ki-67	
	(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%	(+)	%
UQKTT(n=35)	14	<b>40,0</b>	1	2,8	2	5,6	1	2,8	1	2,8	0	-	12	34,3
UNM(n=15)	8	<b>53,3</b>	12	<b>80,0</b>	11	<b>73,3</b>	14	<b>93,3</b>	7	<b>46,7</b>	2	13,3	6	40,0
UTNH(n= 32)	16	<b>50,0</b>	12	<b>37,5</b>	5	15,6	2	6,3	13	<b>40,6</b>	5	<b>15,6</b>	<b>15</b>	<b>46,9</b>
UTBMMĐ(n=1)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0	0
UHH(n=1)	1	-	1	-	0	-	1	-	1	-	1	-	1	-
<b>Tổng</b>	<b>39</b>		<b>26</b>		<b>18</b>		<b>18</b>		<b>22</b>		<b>9</b>		<b>34</b>	

#### Nhận xét:

- UNM dương tính mạnh với các dấu ấn PLAP, CD117, Oct4
- UQKTT và UTHN âm tính với các dấu ấn PLAP, CD117, Oct4, D2-40.
- Tỷ lệ p53 dương tính cao ở nhóm UTHN (16/32), UNM (8/15) và cuối cùng là UQKTT (14/35). Các nhóm còn lại số lượng ít nên chưa đủ đánh giá.
- Tỷ lệ Ki-67 dương tính cao nhất là UNM, UQKTT, UTHN. Các nhóm còn lại có tỷ lệ thấp

## 3.2. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ

### 3.2.1. Số đợt hóa trị bổ trợ

**Bảng 3.12. Số bệnh nhân hóa trị theo các đợt**

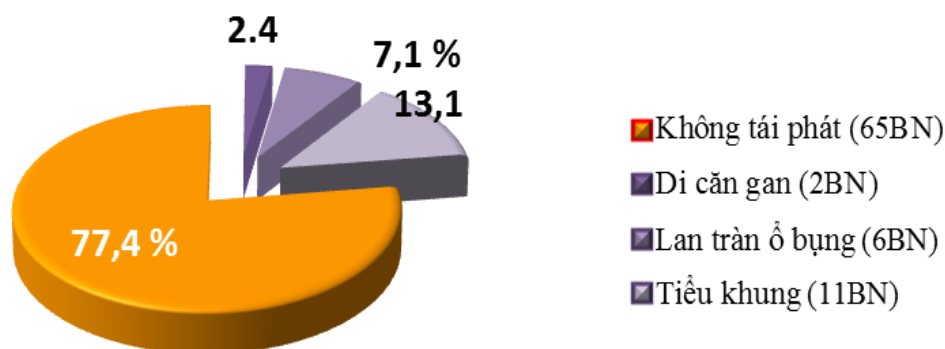
Số đợt	Giai đoạn				Tổng
	I	II	III	IV	
3	22	8	0	0	25
4	15	11	9	0	32
5	0	0	10	2	2
6	0	0	5	2	25
<b>Tổng</b>	<b>37</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	<b>84</b>

#### Nhận xét:

- Bệnh nhân giai đoạn I, II được điều trị bổ trợ từ 3 - 4 đợt, không có BN

nào điều trị đến 6 đợt. Bệnh nhân giai đoạn III, IV được điều trị từ 4 - 6 đợt hóa chất. Số đợt hóa chất trung bình là  $4,3 \pm 1,1$  đợt

### 3.2.2. Theo dõi tái phát, di căn sau điều trị



**Biểu đồ 3.2. Vị trí tái phát**

**Nhận xét:** Có 65 BN không còn tổn thương trên lâm sàng sau khi kết thúc điều trị chiếm 77,4%. Có 19 BN tái phát chiếm 22,6 %, trong đó có 2 BN di căn gan (2,4%). 4 BN điều trị sau tái phát đạt kết quả đáp ứng hoàn toàn.

**Bảng 3.13. Thời gian xuất hiện tái phát di căn**

Thời gian tái phát	Số BN	Tỷ lệ (%)
Dưới 12 tháng	9	47,4
Từ 13 đến 24 tháng	8	42,1
Trên 24 tháng	2	10,5
<b>Tổng</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** Có 19 BN xuất hiện tái phát, di căn sau khi kết thúc điều trị.

- Đa số bệnh nhân bị tái phát di căn trong vòng 2 năm đầu.

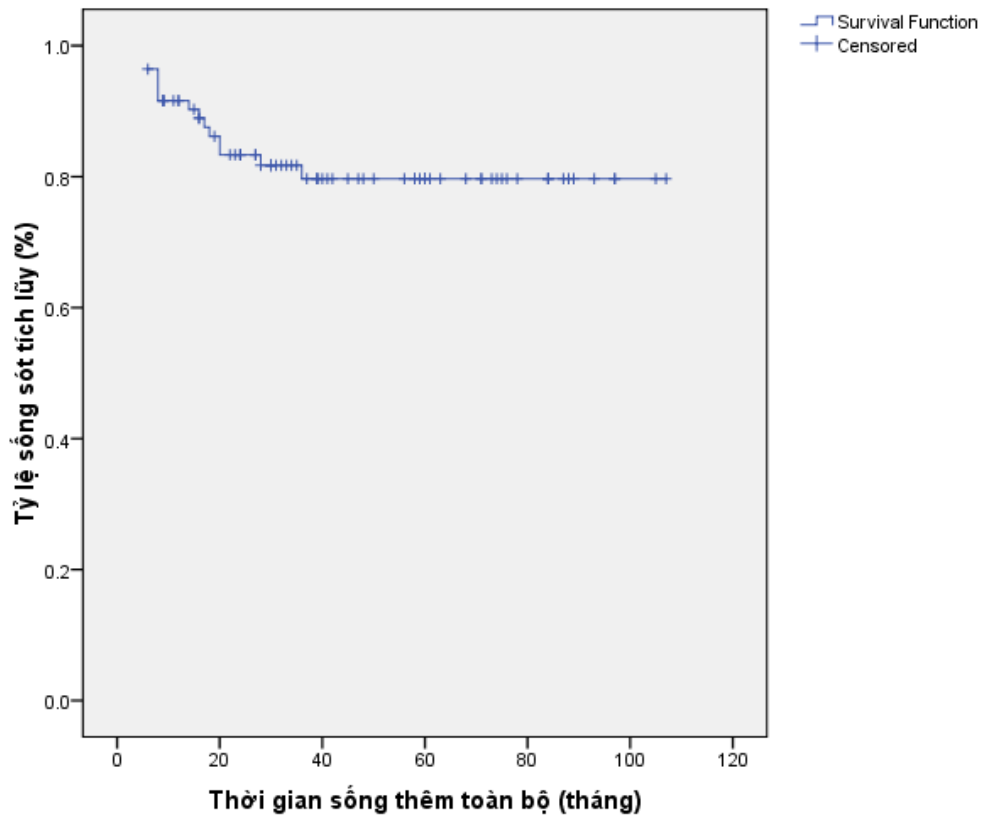
### 3.2.3. Theo dõi thời gian sống thêm

- Có 84 BN được theo dõi sống thêm sau điều trị, trong đó tại thời điểm kết thúc thu thập số liệu có 69 BN còn sống chiếm 82,1%, 15 BN tử vong liên



quan đến bệnh chiếm 17,9%. Thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 107 tháng, với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $88,49 \pm 4,32$  tháng [95% CI= 80,0-96,9].

### a) Sống thêm toàn bộ

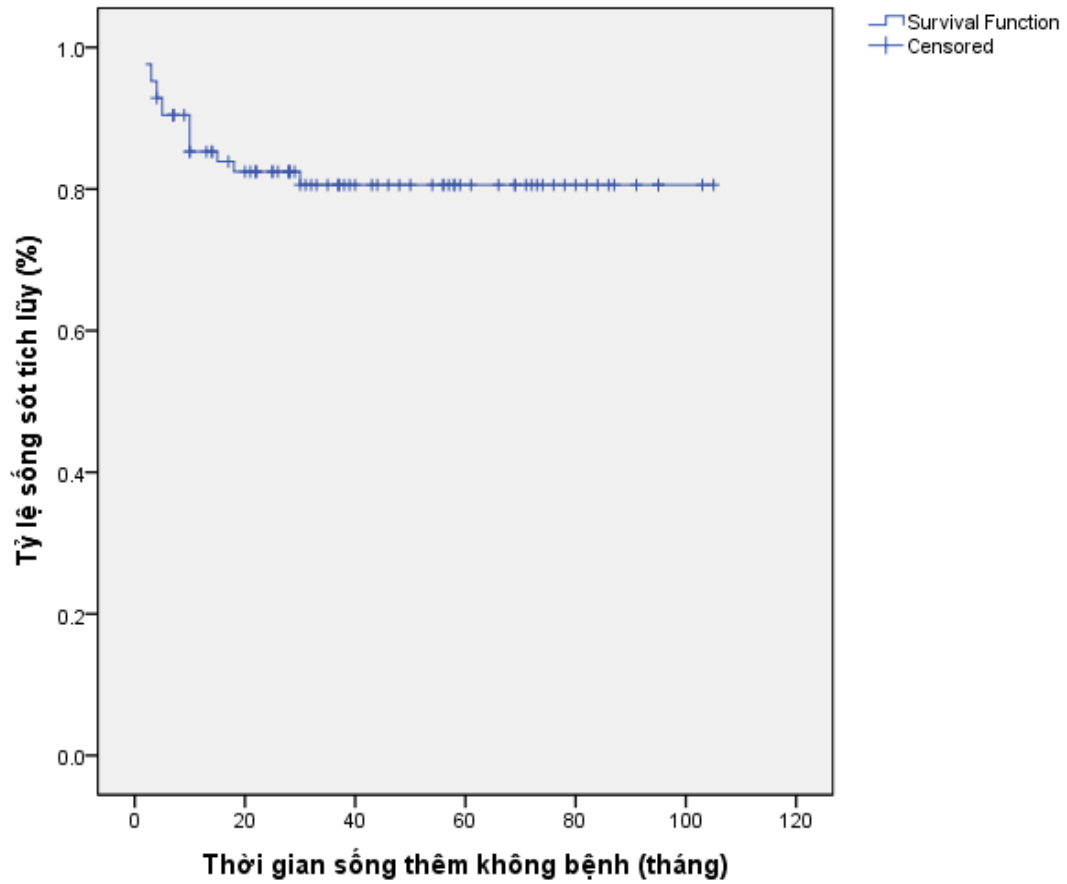


**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ**

### Nhận xét

- Có 84 BN được theo dõi.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 82,1%.
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $88,49 \pm 4,30$  tháng [95% CI= 80,05 - 96,94].

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không bệnh**

### Nhận xét:

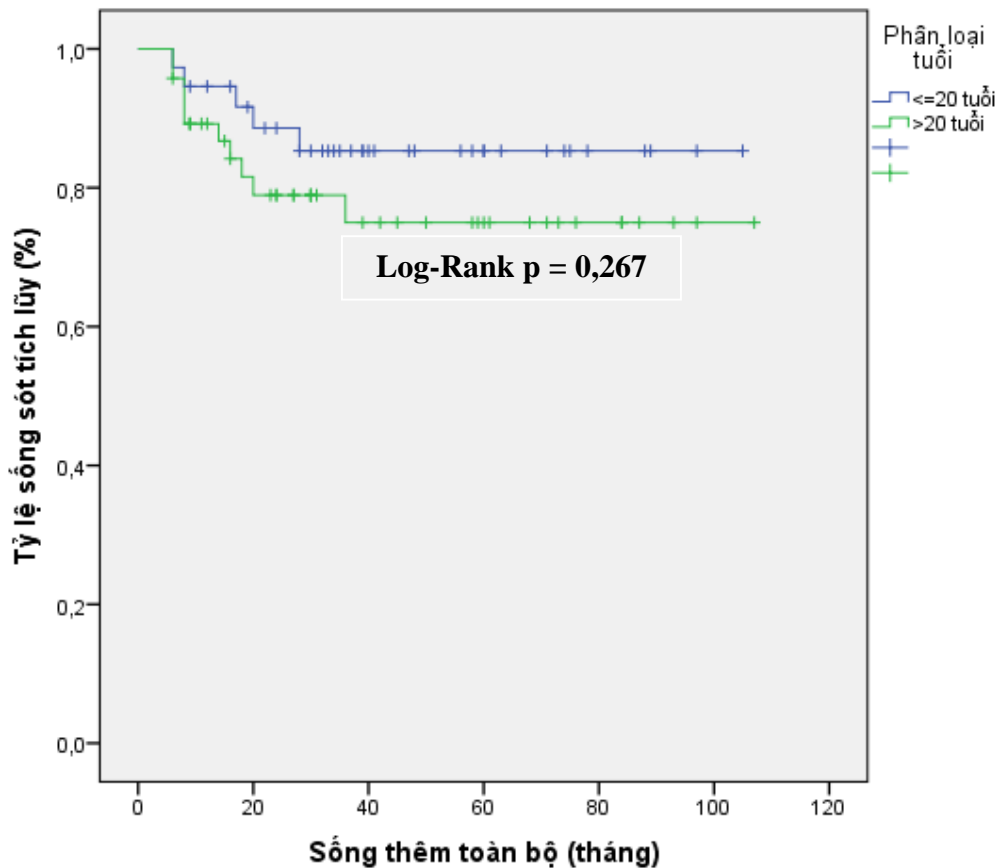
- Có 69 BN sống thêm không bệnh tiến triển hoặc tái phát, di căn sau 5 năm.
- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $86,49 \pm 4,32$  tháng [95%CI = 78,02 - 94,96].

### 3.3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI SỐNG THÊM

#### 3.3.1. Sống thêm theo các đặc điểm sản khoa và đặc điểm lâm sàng

##### 3.3.1.1. Tuổi mắc bệnh

##### a) Sống thêm toàn bộ



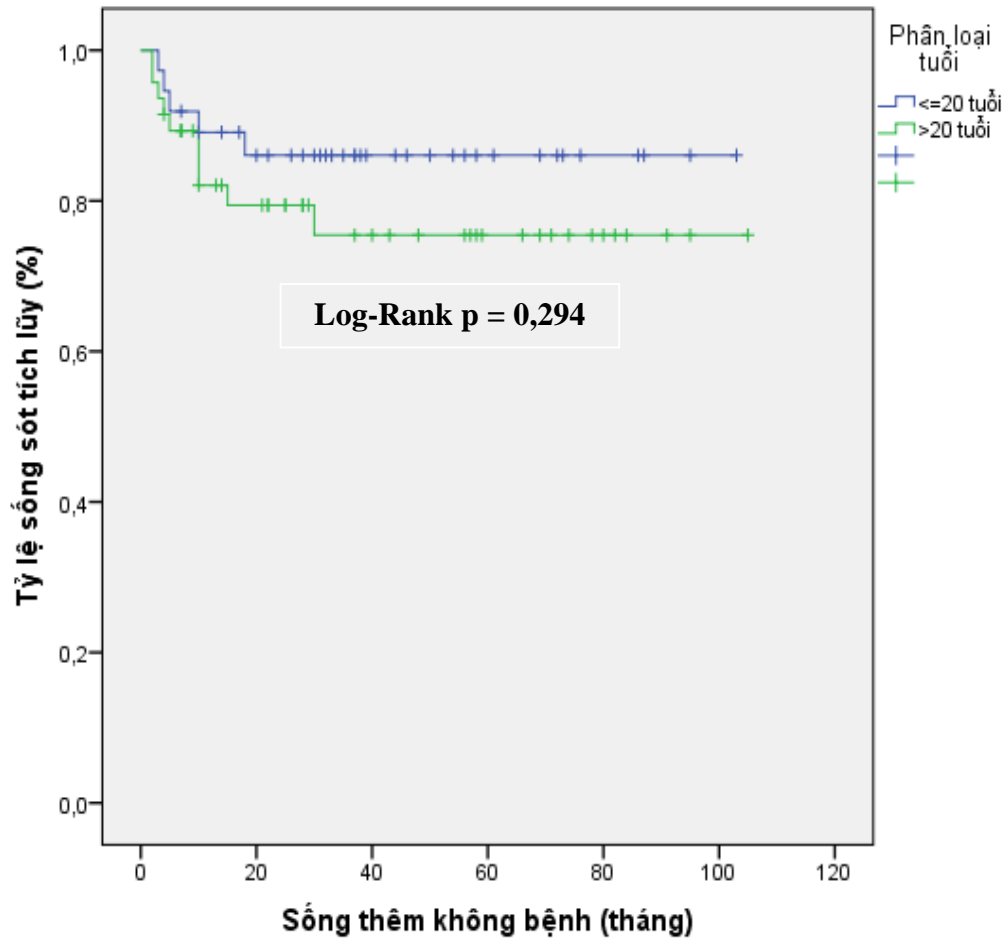
**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

##### Nhận xét:

- Nhóm BN dưới 20 tuổi và trên 20 tuổi có thời gian sống thêm toàn bộ không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,276$ .

- Nhóm BN dưới 20 tuổi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $91,97 \pm 5,39$  tháng [95% CI = 81,39 - 102,55] so với  $84,18 \pm 6,35$  tháng [95% CI = 71,71 - 96,64] tháng ở nhóm trên 20 tuổi.

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**

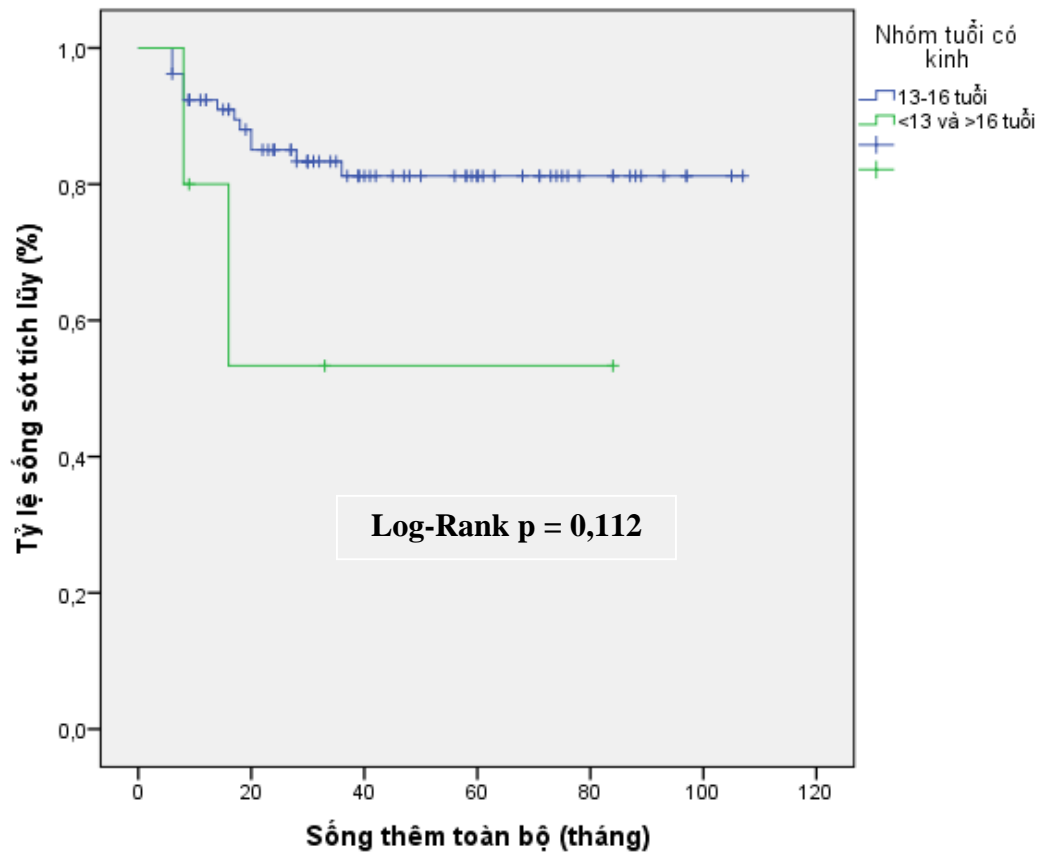
### Nhận xét:

- Nhóm BN dưới 20 tuổi và trên 20 tuổi có thời gian sống thêm không bệnh không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,294$ .

- Nhóm BN từ 20 tuổi trở xuống, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $89,77 \pm 5,49$  tháng (95% CI = 78,99 - 100,54) so với  $81,87 \pm 6,47$  tháng (95% CI = 69,19 - 94,56) ở nhóm trên 20 tuổi.

### 3.3.1.2. Sống thêm theo tuổi có kinh nguyệt

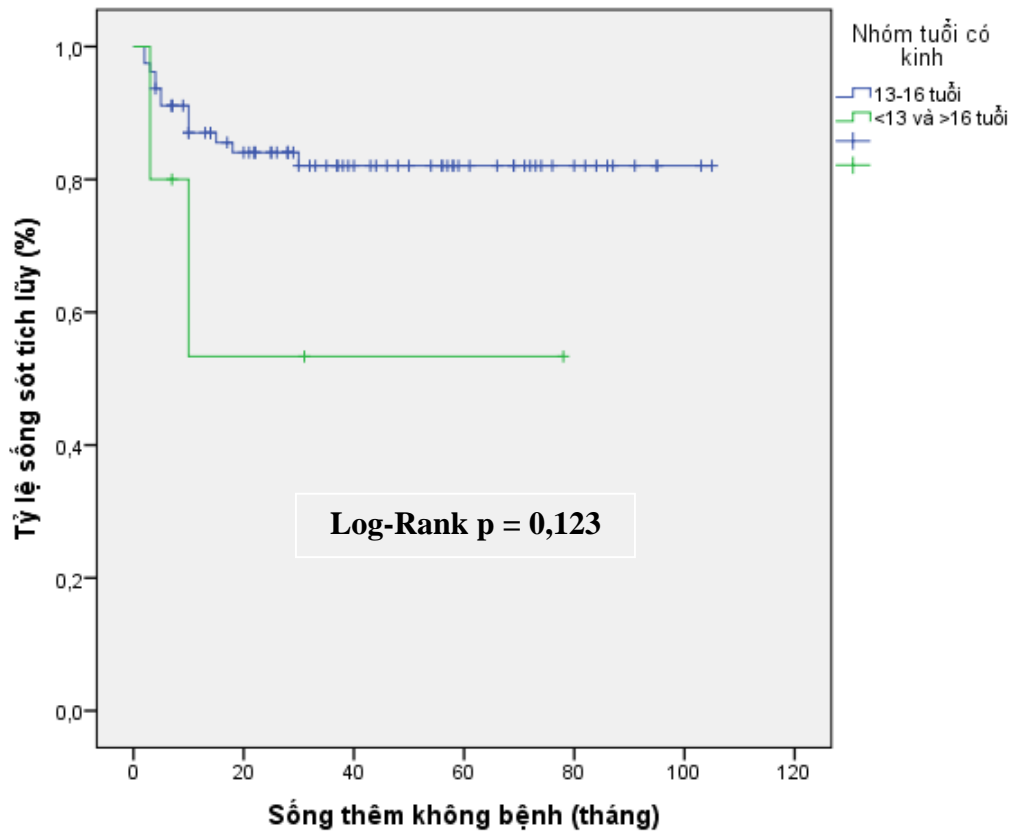
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ tuổi có kinh lần đầu**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi có kinh từ 13-16 tuổi là:  $89,97 \pm 4,30$  tháng cao hơn so với  $50,67 \pm 17,61$  tháng của nhóm <13 và >16 tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,112$ .

## b) Sống thêm không bệnh

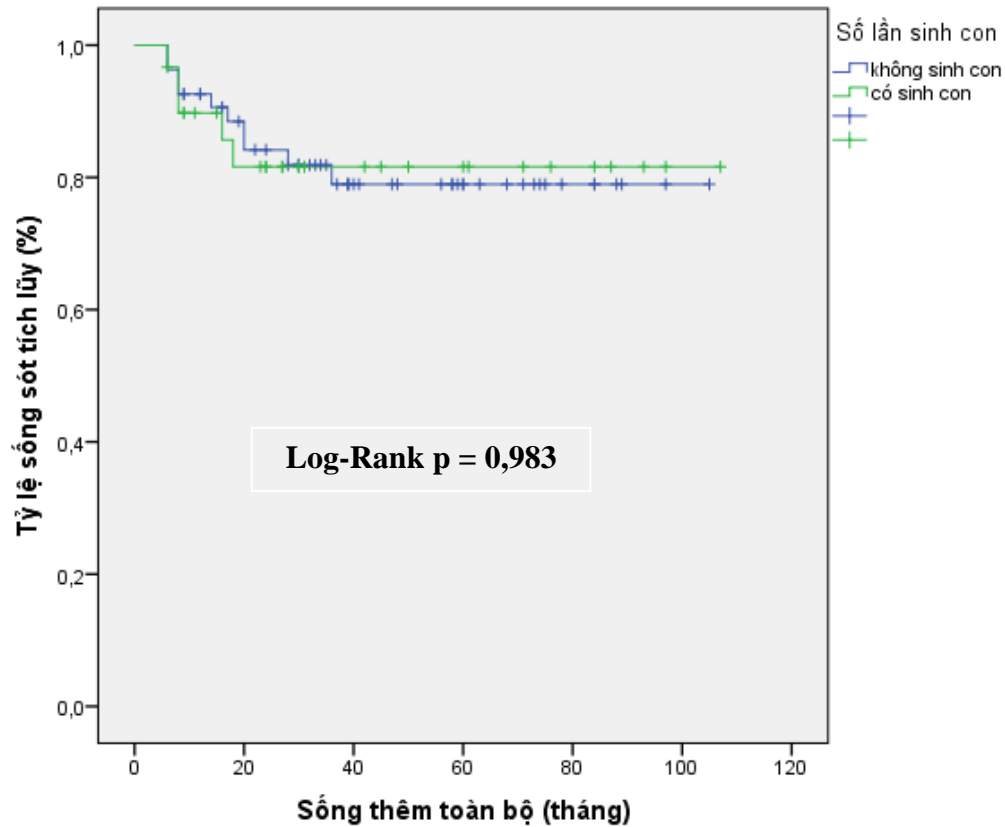


**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo độ tuổi có kinh lần đầu**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi có kinh từ 13-16 tuổi là:  $87,97 \pm 4,31$  tháng cao hơn so với  $44,87 \pm 17,52$  tháng của nhóm <13 và >16 tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,123$ .

### 3.3.1.3. Sống thêm theo tiền sử sản khoa

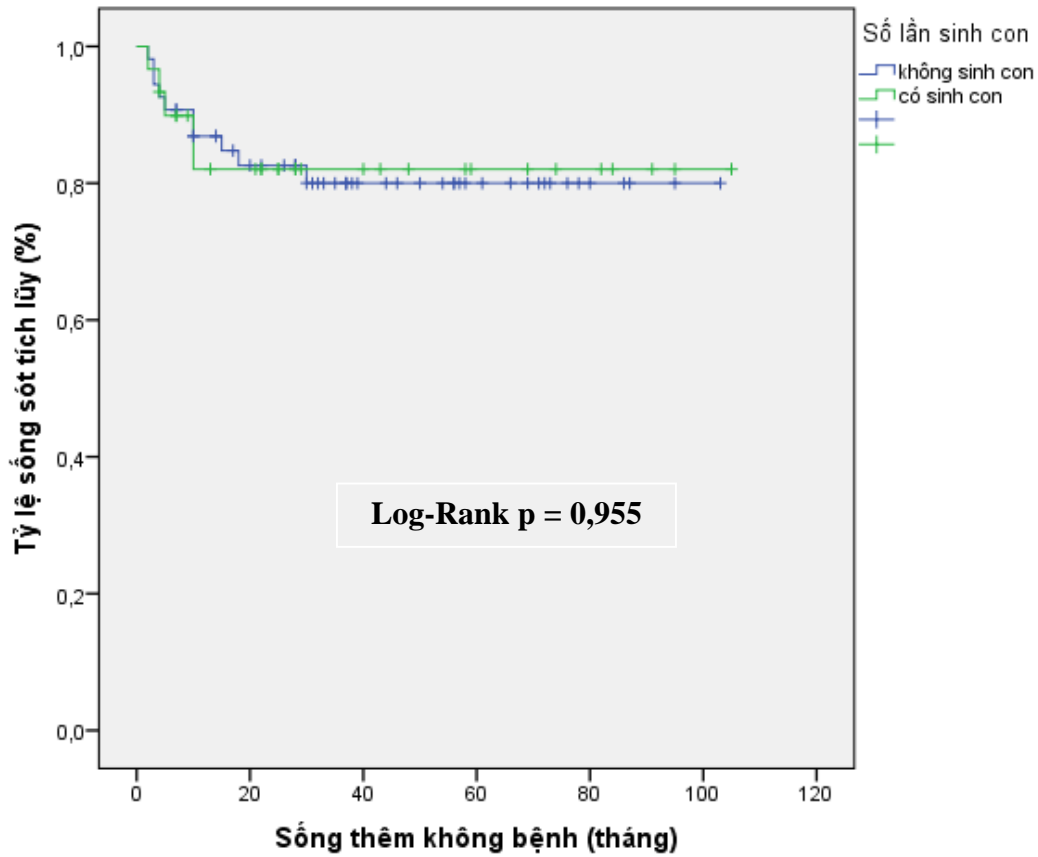
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng có con**

**Nhận xét:** thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm đã sinh con và nhóm chưa sinh lần nào lần lượt là :  $89,45 \pm 7,12$  so với  $86,62 \pm 5,21$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,983$ .

## b) Sống thêm không bệnh



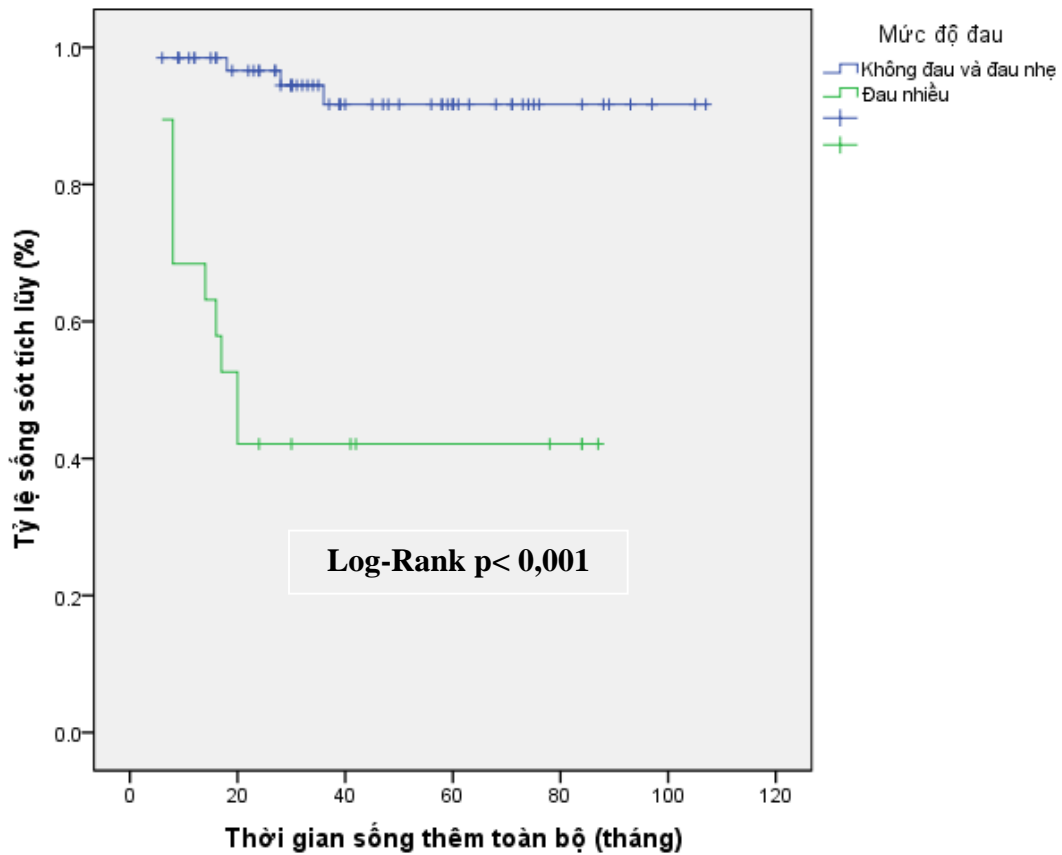
**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng có con**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm đã sinh con và nhóm chưa sinh lần nào lần lượt là  $87,59 \pm 5,24$  so với  $87,31 \pm 7,19$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,955$ .



### 3.3.1.4. Sống thêm theo các mức độ đau khi vào viện

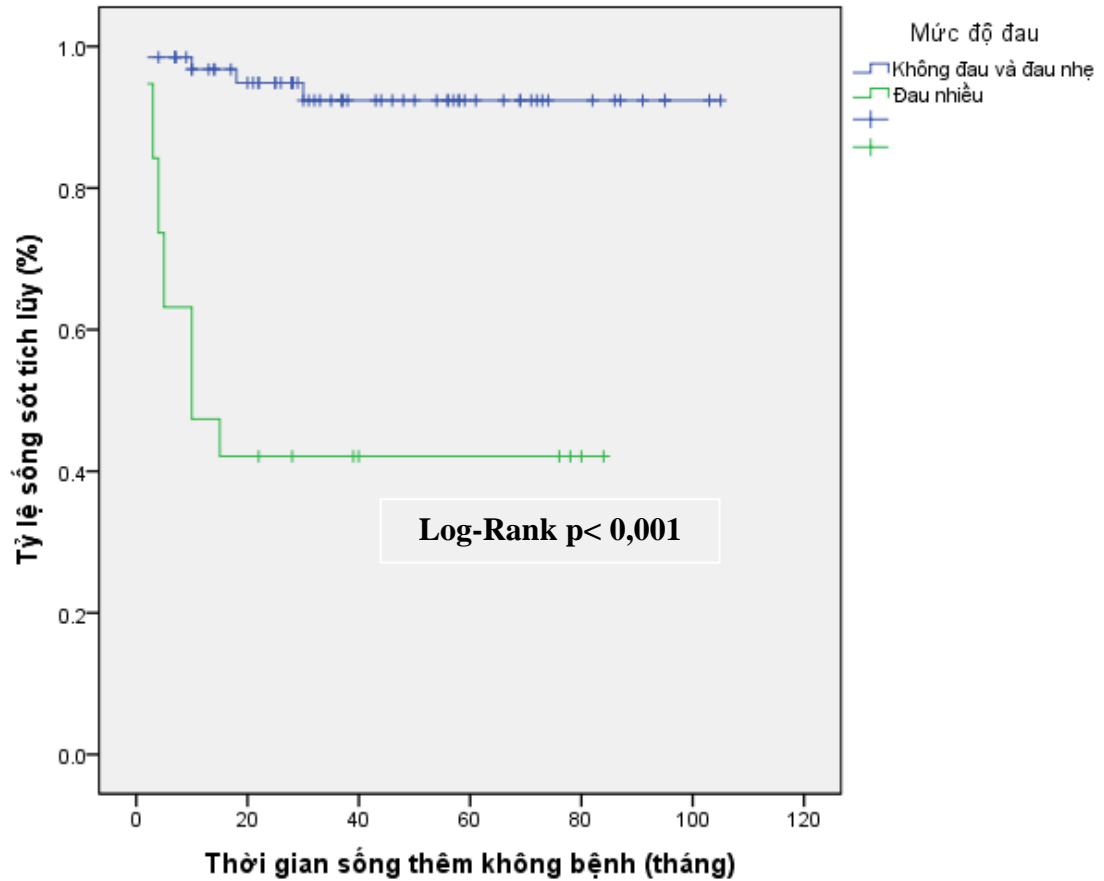
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các mức độ đau**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không đau và đau nhẹ là  $100,12 \pm 3,32$  tháng (95% CI là 93,61 - 106,63) dài hơn nhóm đau nhiều là  $43,52 \pm 8,55$  tháng (95% CI là 26,75 - 60,29). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

## b) Sống thêm không bệnh

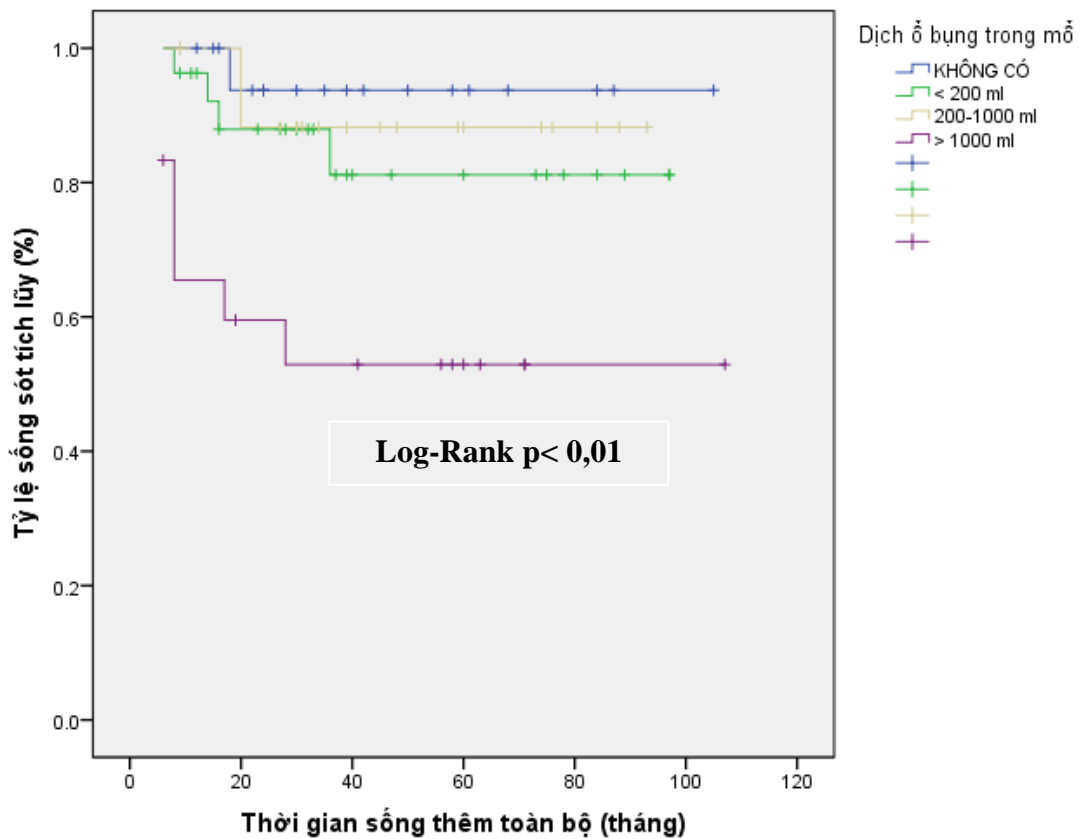


**Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không bệnh theo các mức độ đau**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm không đau và đau nhẹ là  $98,28 \pm 3,24$  tháng (95%CI là 91,91 - 104,64) dài hơn nhóm đau nhiều là  $39,10 \pm 8,81$  tháng (95%CI là 21,83 - 56,37). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.3.1.5. Sống thêm theo mức độ dịch ổ bụng trong mổ

#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ với mức dịch ổ bụng trong mổ**

#### Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm:

Không có dịch ổ bụng là  $99,56 \pm 5,26$  tháng (95% CI là 89,24 - 109,88)

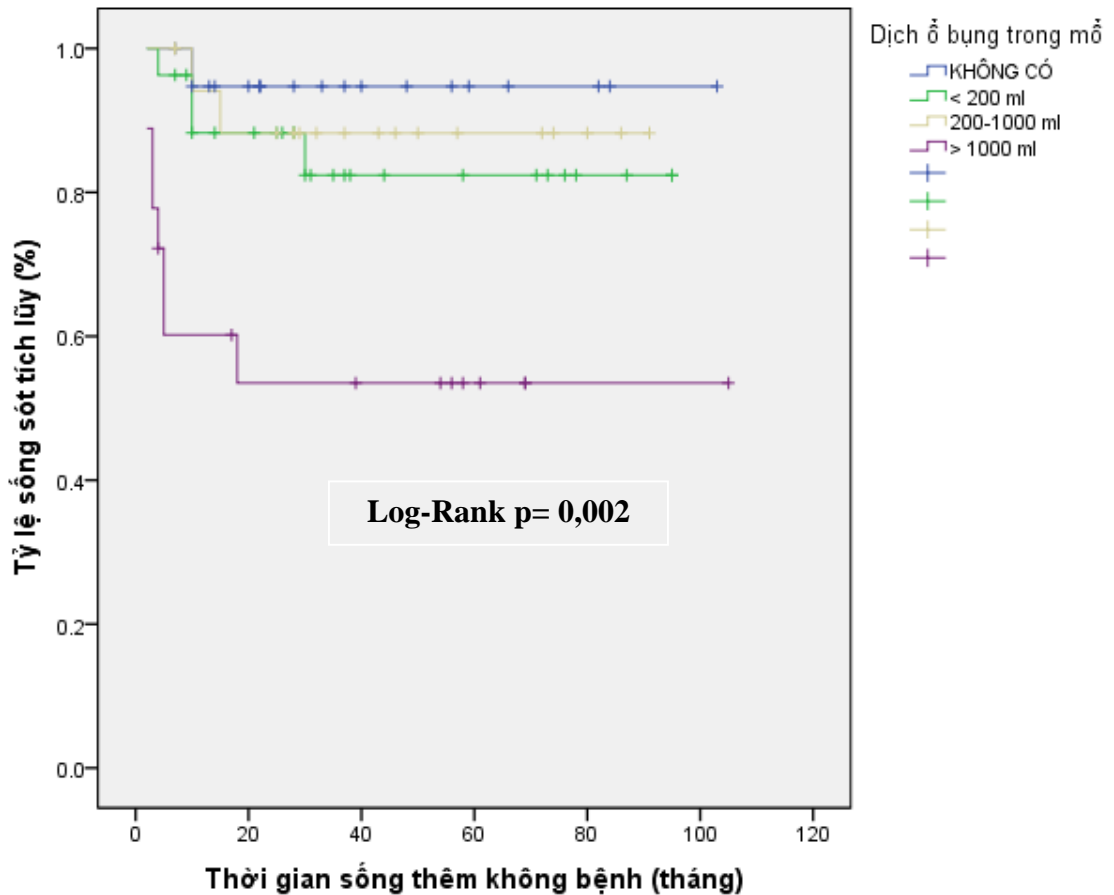
Dịch ổ bụng < 200 ml là  $82,71 \pm 6,54$  tháng (95% CI là 69,89 - 95,53)

Dịch ổ bụng 200 - 1000 ml là  $84,41 \pm 5,70$  tháng (95% CI là 73,23 - 95,59)

Dịch ổ bụng > 1000 ml là  $61,90 \pm 11,72$  tháng (95% là 38,91 - 84,89)

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không bệnh với mức dịch ổ bụng trong mổ**

### Nhận xét:

Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm

Không có dịch ổ bụng là  $98,10 \pm 4,76$  tháng (95%CI là 88,76 - 107,44)

Dịch ổ bụng < 200 ml là  $80,98 \pm 6,42$  tháng (95%CI là 68,38 - 93,58)

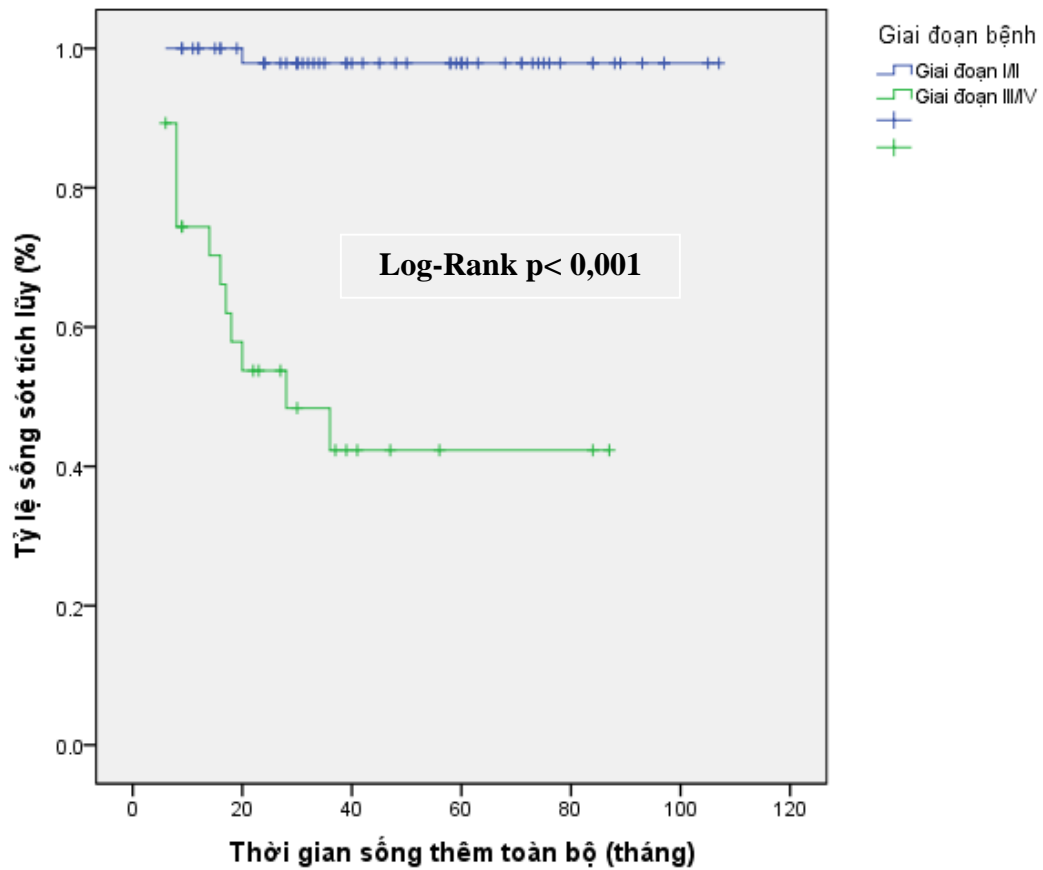
Dịch ổ bụng 200 - 1000 ml là  $81,76 \pm 6,13$  tháng (95%CI là 69,73-93,79)

Dịch ổ bụng > 1000 ml là  $58,75 \pm 12,09$  tháng (95% là 35,05 - 82,46)

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ .

### 3.3.1.6. Sống thêm theo giai đoạn bệnh

#### a) Sống thêm toàn bộ

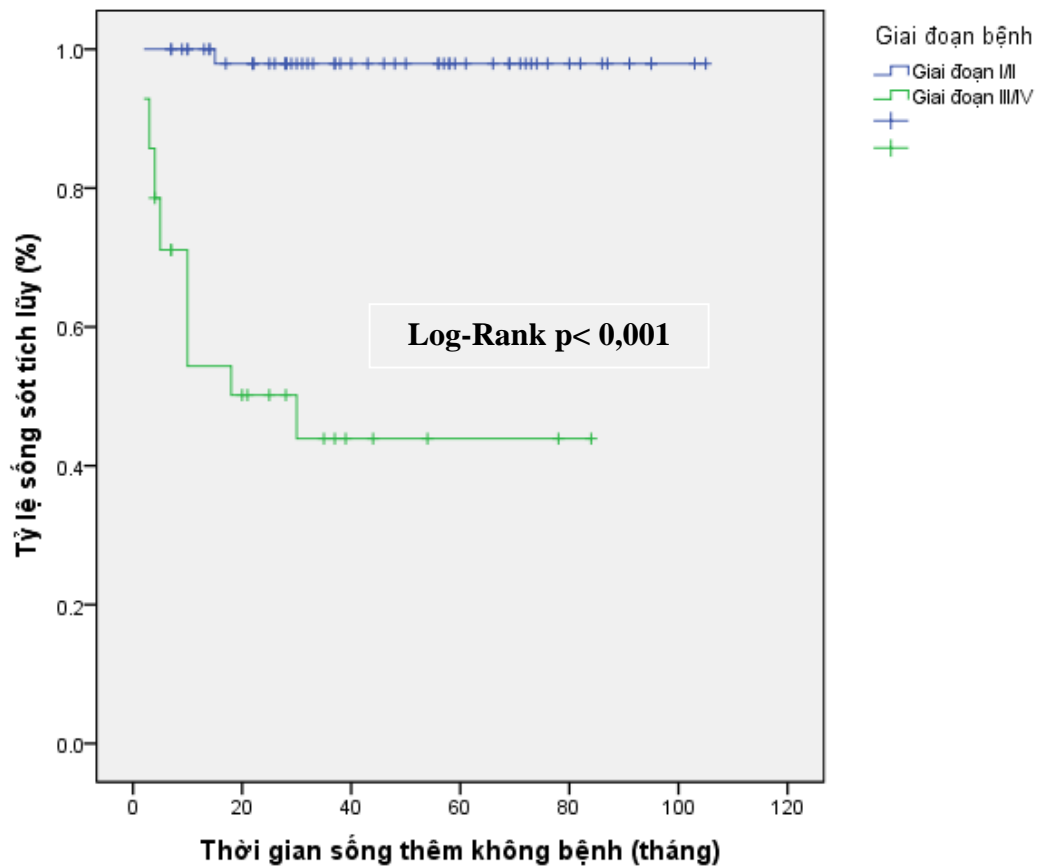


**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh**

#### Nhận xét:

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là:
  - + Nhóm BN giai đoạn I/II:  $105,14 \pm 1,83$  tháng [95% CI = 101,56 - 108,73];
  - + Nhóm BN giai đoạn III/IV:  $45,84 \pm 7,44$  tháng [95% CI=31,25 - 60,43];
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .
  - + Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của giai đoạn I/II so với giai đoạn III/IV là: 97,6% so với 42,1%,  $p < 0,001$ .

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh giảm dần theo giai đoạn:

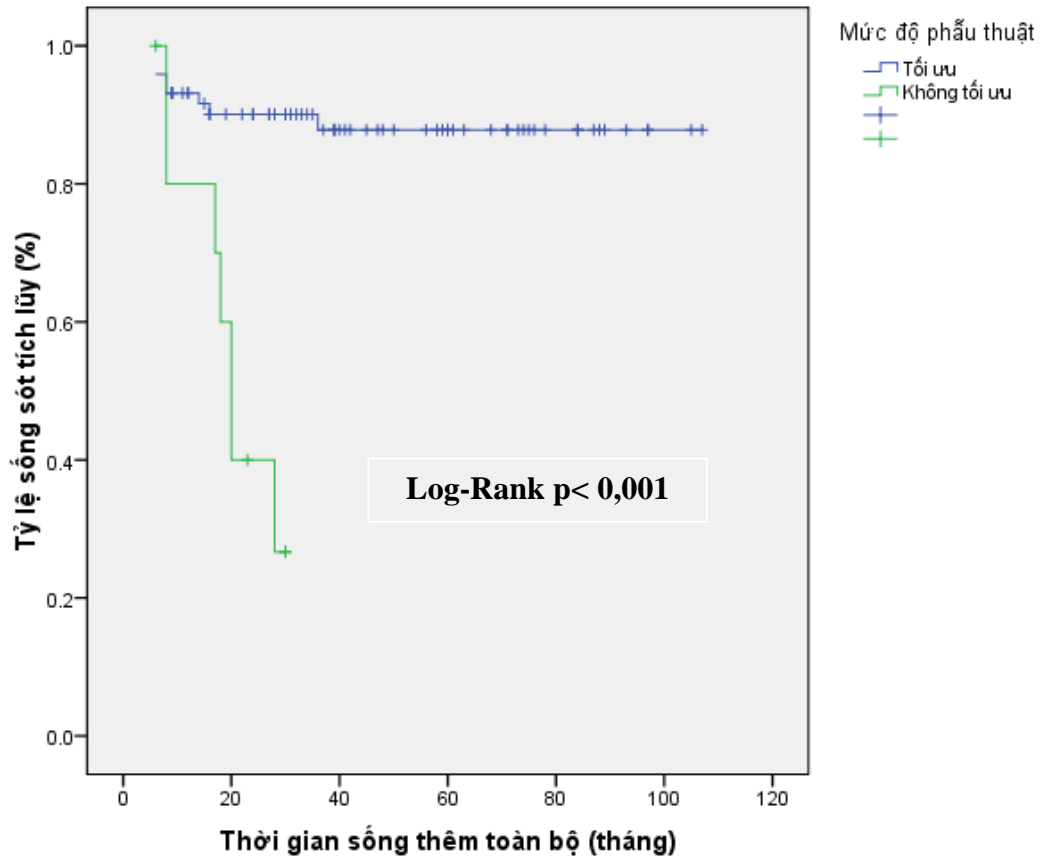
Giai đoạn I/II là  $103,12 \pm 1,85$  tháng (95% CI = 99,48 - 106,76)

+ Giai đoạn III/IV là  $42,20 \pm 7,66$  tháng (95% CI = 27,17 - 57,23)

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

### 3.3.1.7. Sống thêm theo mức độ phẫu thuật

#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ PT**

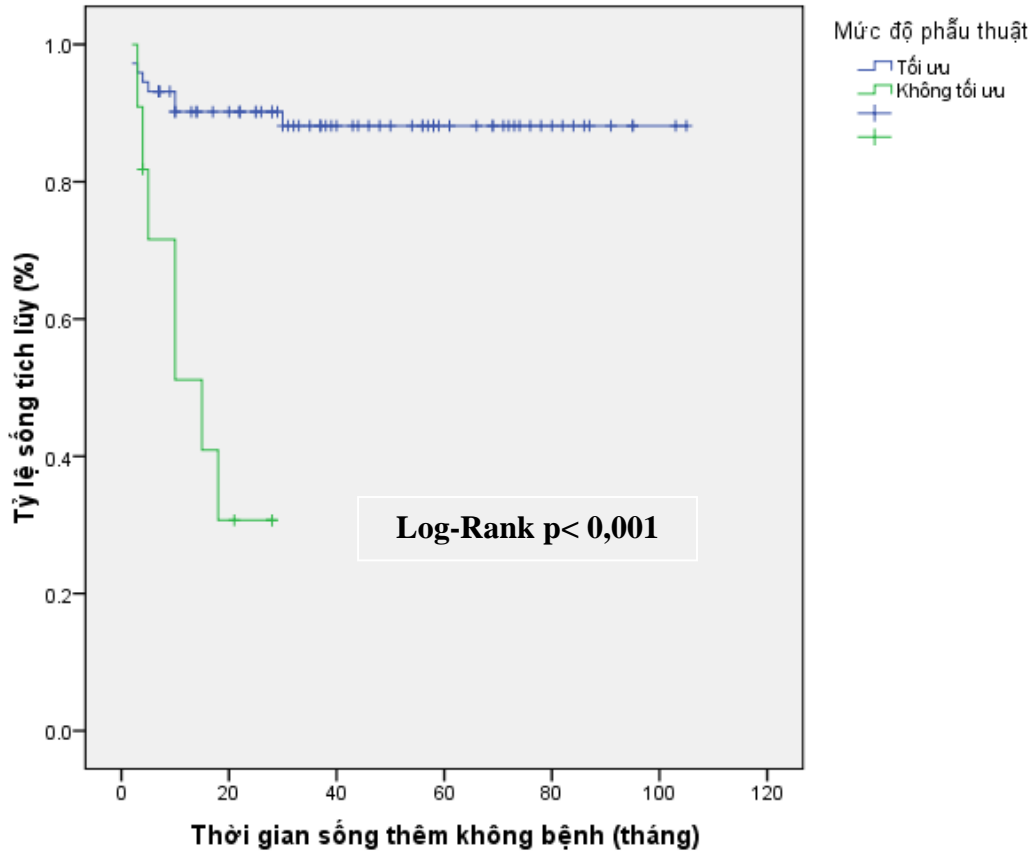
#### Nhận xét:

- Nhóm BN được PT tối ưu và không tối ưu có thời gian sống thêm toàn bộ khác nhau.

- Nhóm BN được PT tối ưu, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $95,72 \pm 3,73$  tháng [95% CI = 88,31 - 103,14] so với  $20,83 \pm 2,54$  tháng [95% CI = 15,84 - 25,85] ở nhóm BN được PT không tối ưu.

- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm không bệnh theo mức độ PT**

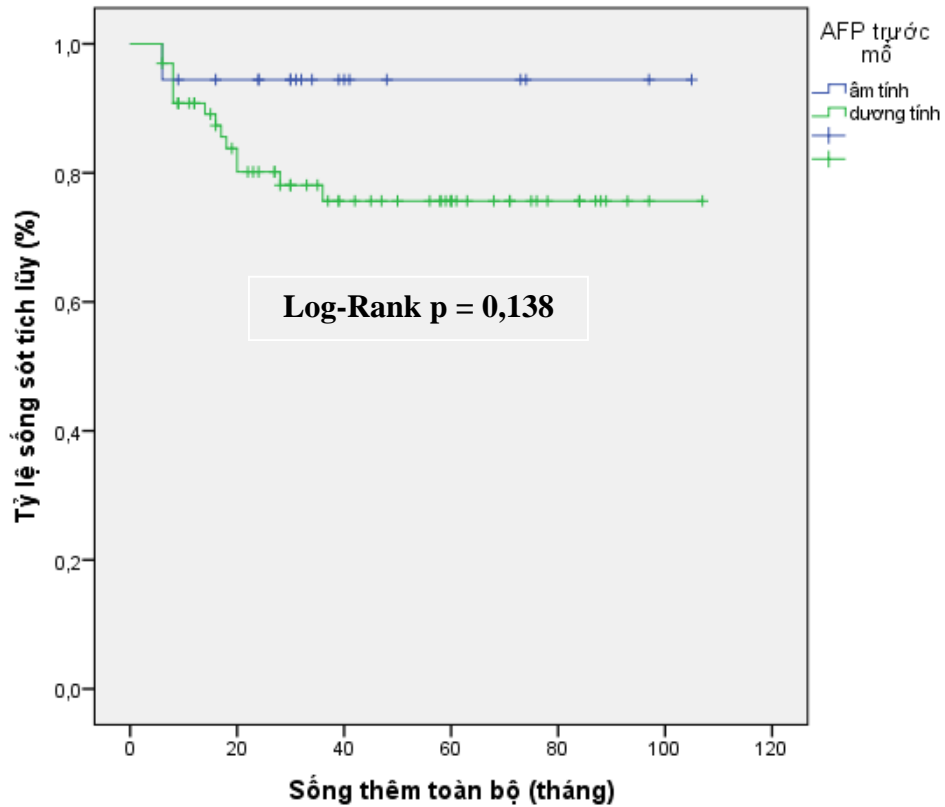
**Nhận xét:** Nhóm BN được PT tối ưu và không tối ưu có thời gian sống thêm không bệnh khác nhau rõ rệt. Nhóm BN được PT tối ưu, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $93,72 \pm 3,84$  tháng [95% CI = 86,33 - 101,11] so với  $15,22 \pm 3,01$  tháng [95% CI = 9,31 - 21,13] ở nhóm được PT không tối ưu. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



### 3.3.2. Sống thêm theo các đặc điểm cận lâm sàng

#### 3.3.2.1. Sống thêm theo marker AFP trước mổ

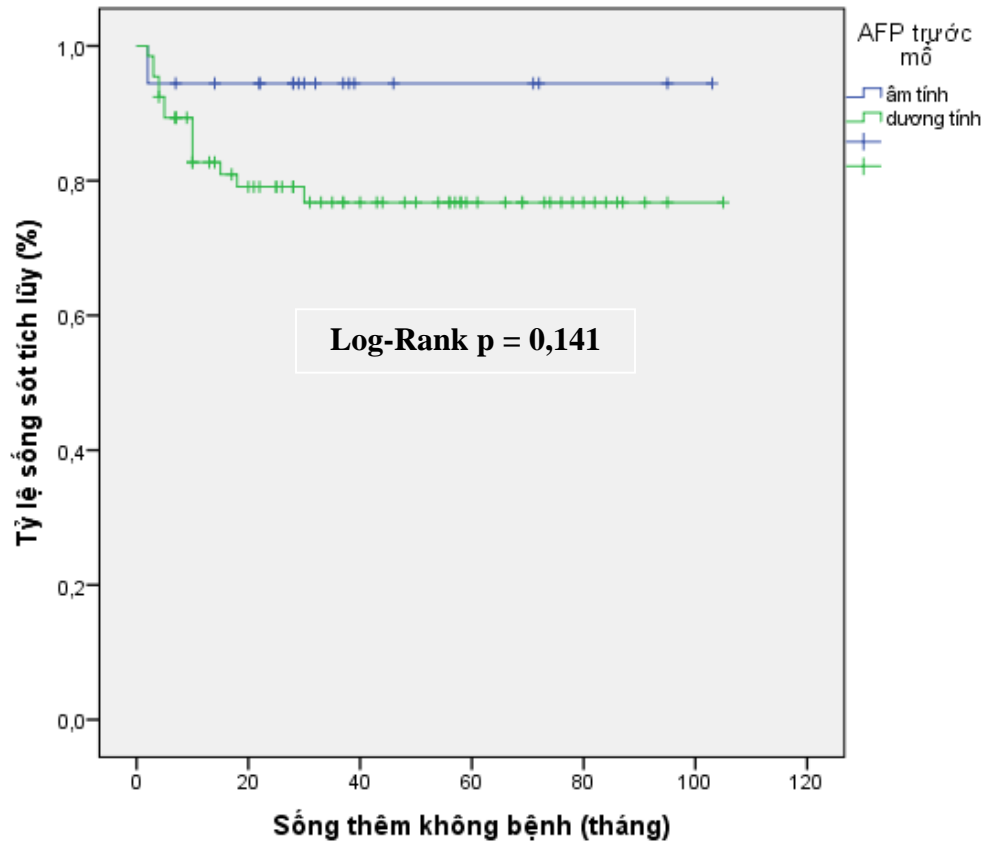
##### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker AFP**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có marker AFP âm tính và dương tính tương ứng là  $99,50 \pm 5,34$  so với  $84,94 \pm 5,18$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,138$ .

### b) Sống thêm không bệnh

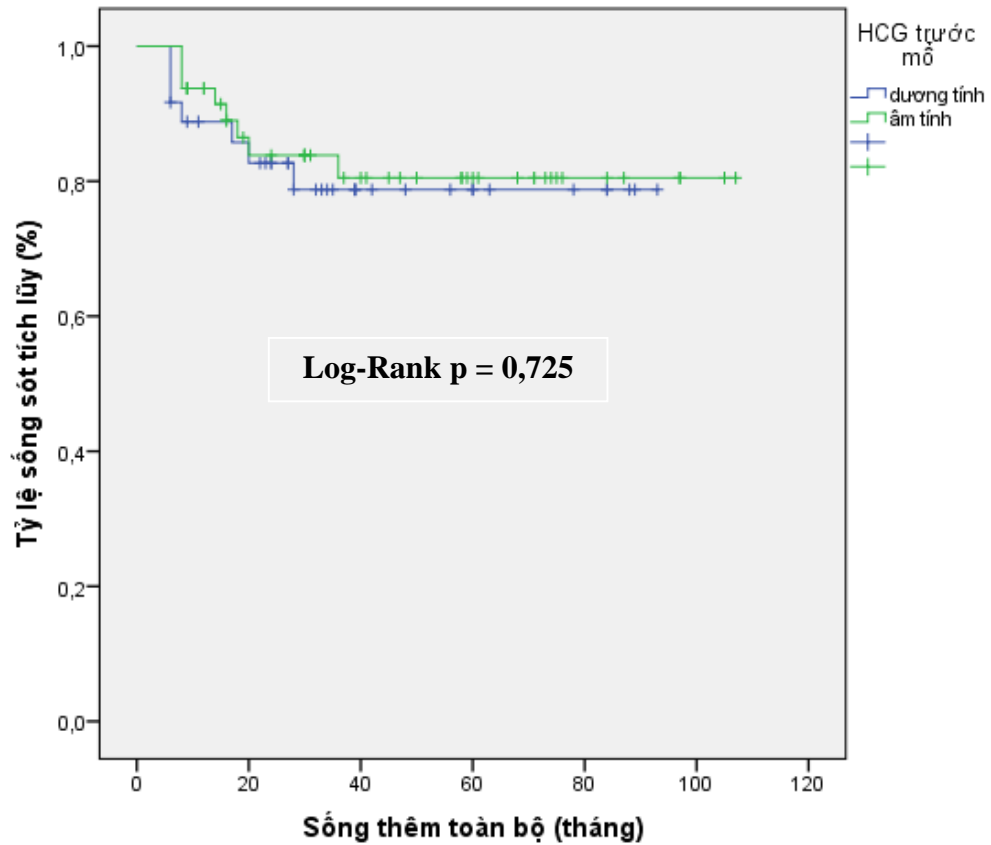


**Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker AFP**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có marker AFP âm tính và dương tính tương ứng là  $97,39 \pm 5,45$  so với  $82,96 \pm 5,20$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,141$ .

### 3.3.2.2. Sống thêm theo marker $\beta$ -hCG trước mổ

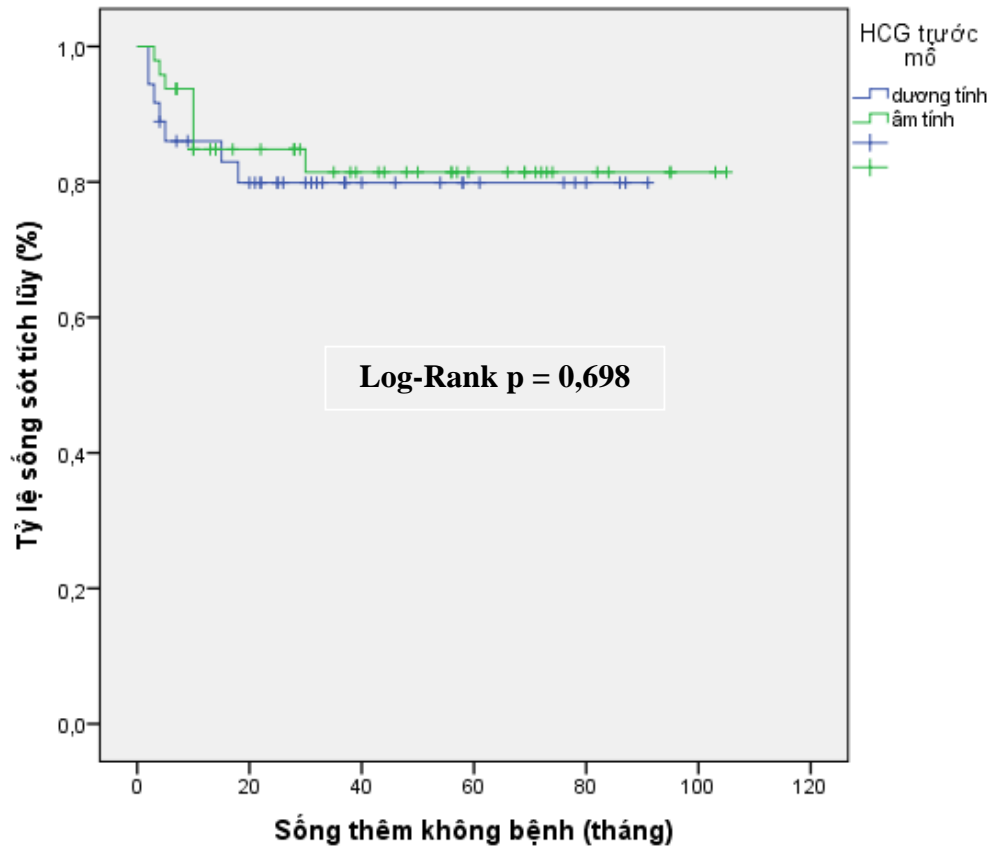
#### a) Sống thêm toàn bộ



#### Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker $\beta$ -hCG trước mổ

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có marker  $\beta$ -hCG âm tính và dương tính tương ứng là  $89,52 \pm 5,60$  so với  $76,19 \pm 5,68$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,725$ .

## b) Sống thêm không bệnh

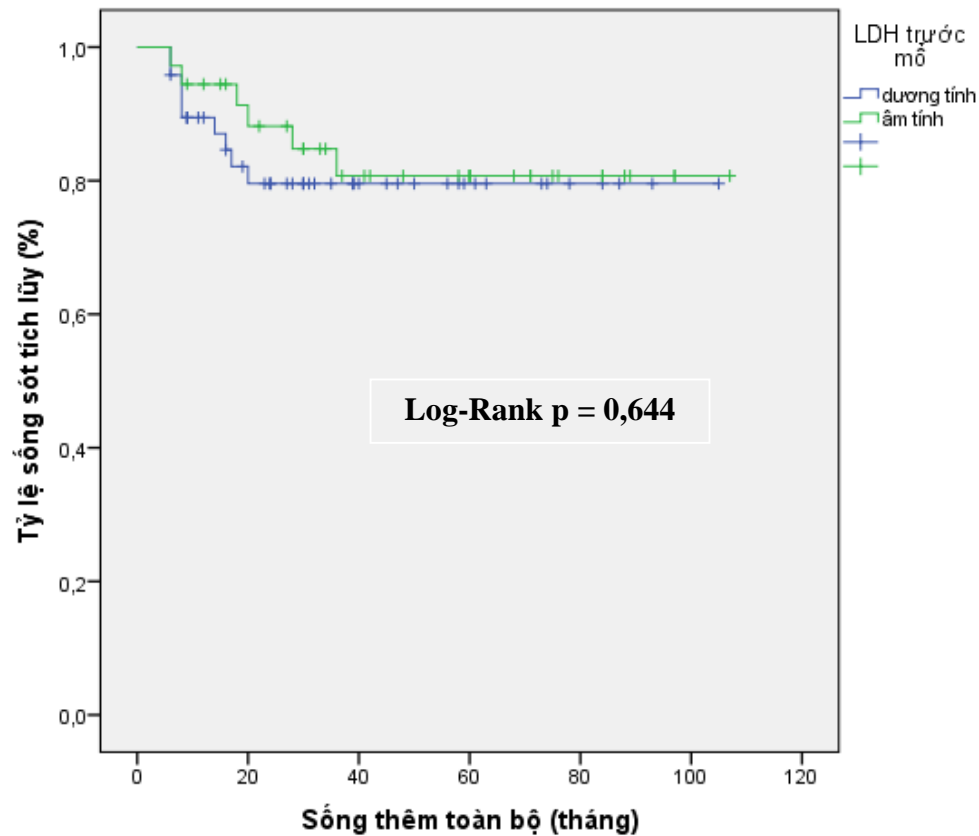


**Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker  $\beta$ -hCG trước mổ**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có marker  $\beta$ -hCG âm tính và dương tính tương ứng là  $87,66 \pm 5,58$  so với  $74,15 \pm 5,71$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,698$ .

### 3.3.2.3. Sống thêm theo marker LDH trước mổ

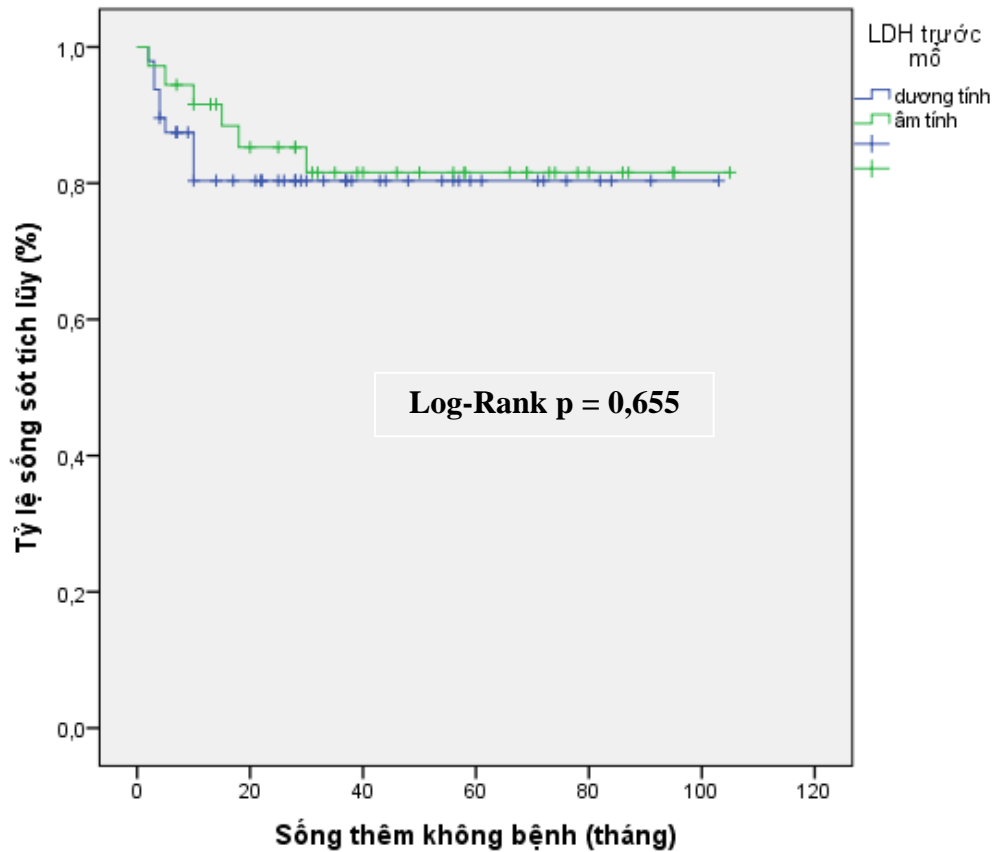
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo marker LDH trước mổ**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có marker LDH âm tính và dương tính tương ứng là  $90,36 \pm 6,15$  so với  $85,95 \pm 5,69$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,644$ .

## b) Sống thêm không bệnh

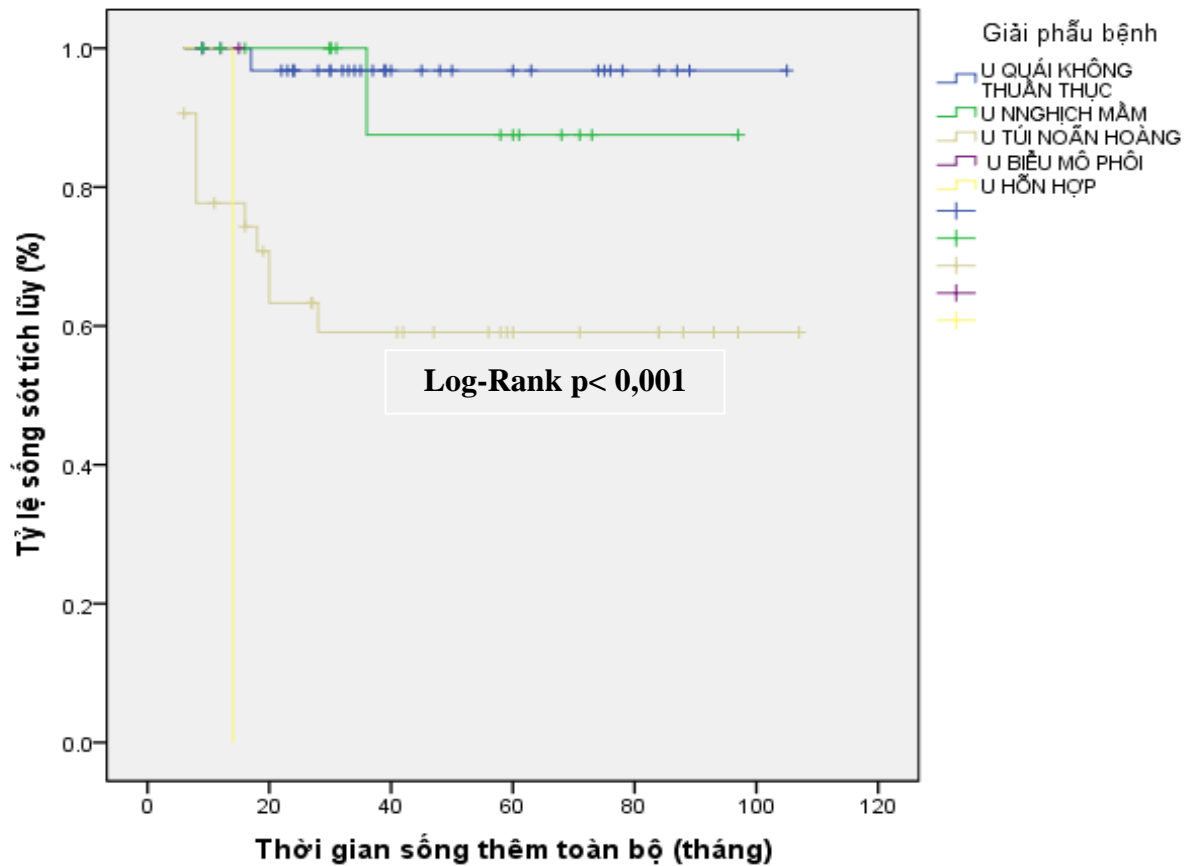


**Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm không bệnh theo marker LDH trước mổ**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có marker LDH âm tính và dương tính tương ứng là  $88,27 \pm 6,20$  so với  $83,92 \pm 5,72$  tháng, không khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,655$ .

### 3.3.2.4. Sống thêm theo các típ mô bệnh học

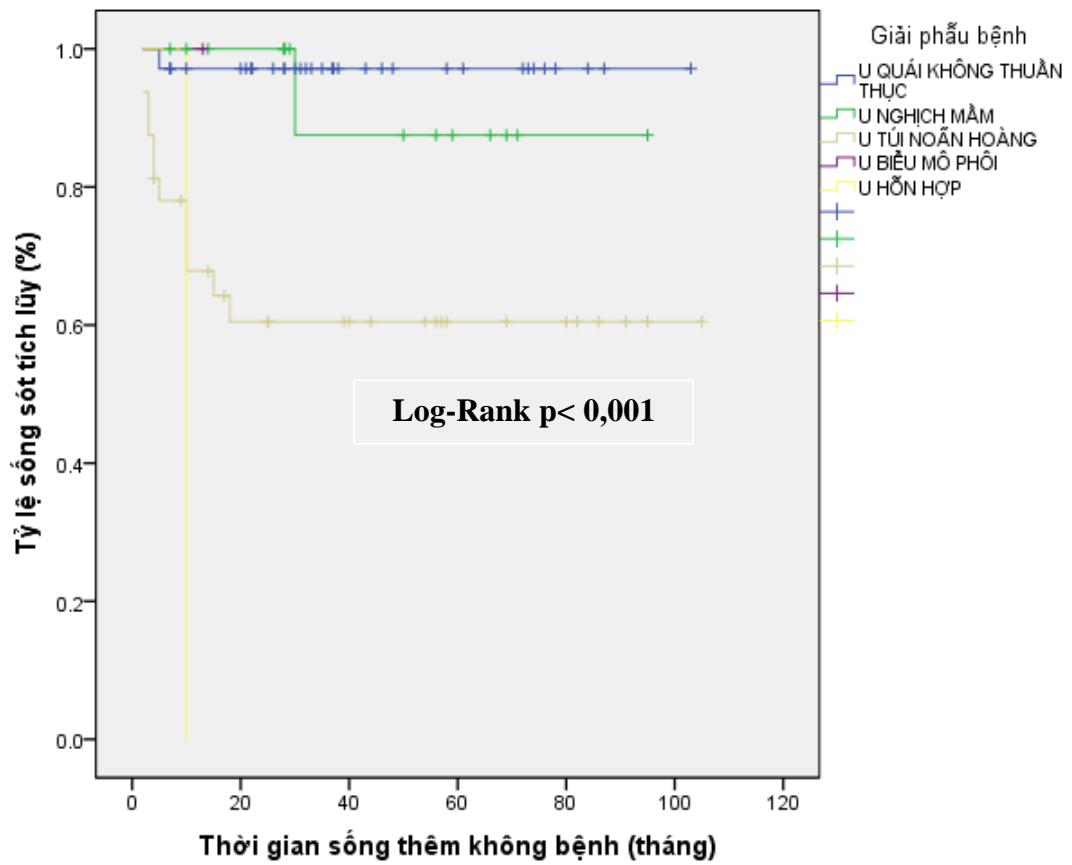
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo típ mô bệnh học**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở típ mô học UQKTT, UNM cao hơn các loại mô học khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

## b) Sống thêm không bệnh



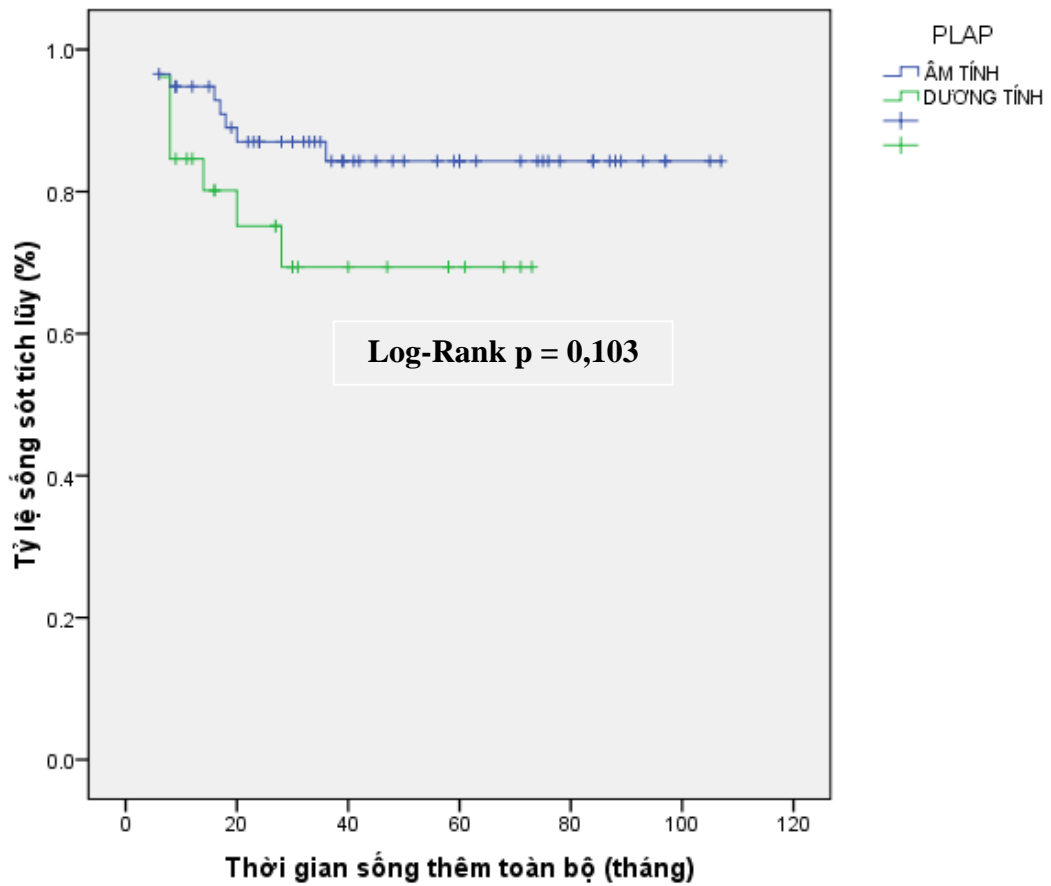
**Biểu đồ 3.26. Sống thêm bệnh không bệnh theo các típ mô bệnh học**

**Nhận xét:** Sống thêm bệnh không bệnh ở típ mô học UQKTT, UNM cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



### 3.3.2.5. Sống thêm theo nhuộm PLAP

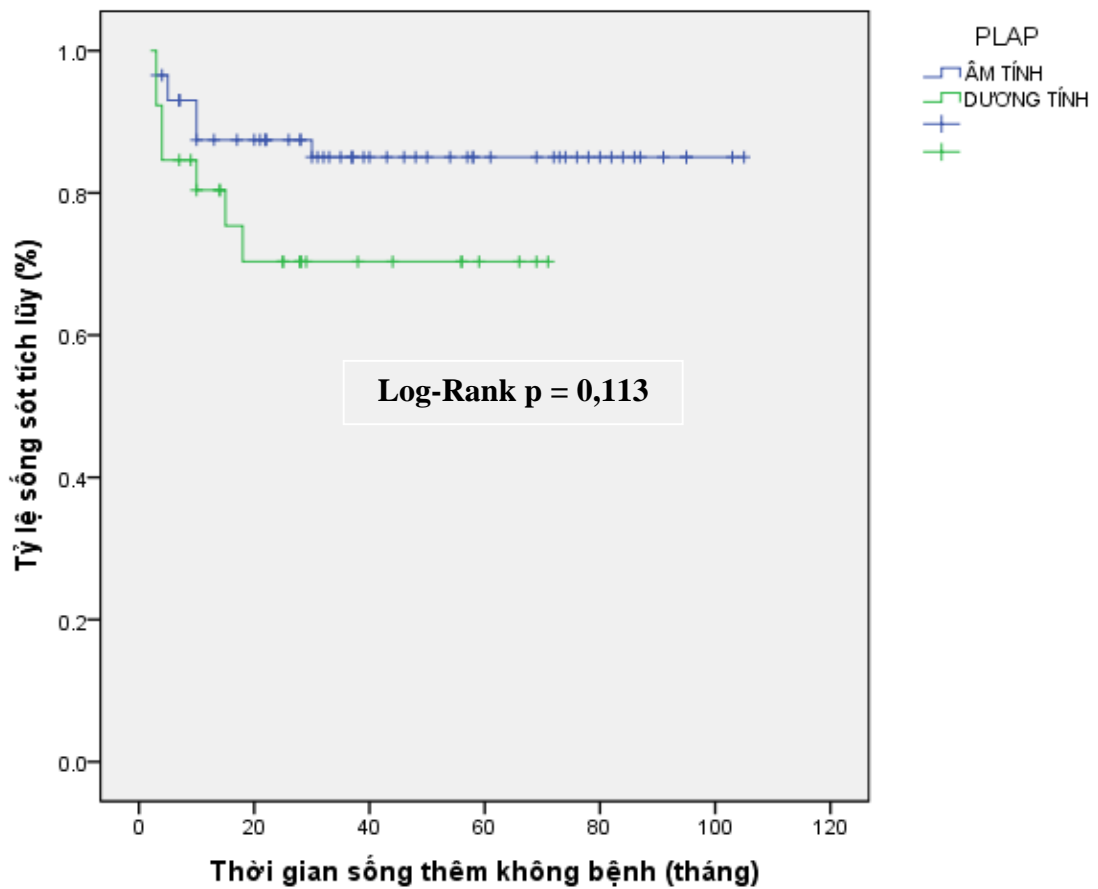
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo PLAP**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có PLAP âm tính và nhóm PLAP dương tính ( $p = 0,103$ ).

## b) Sống thêm không bệnh

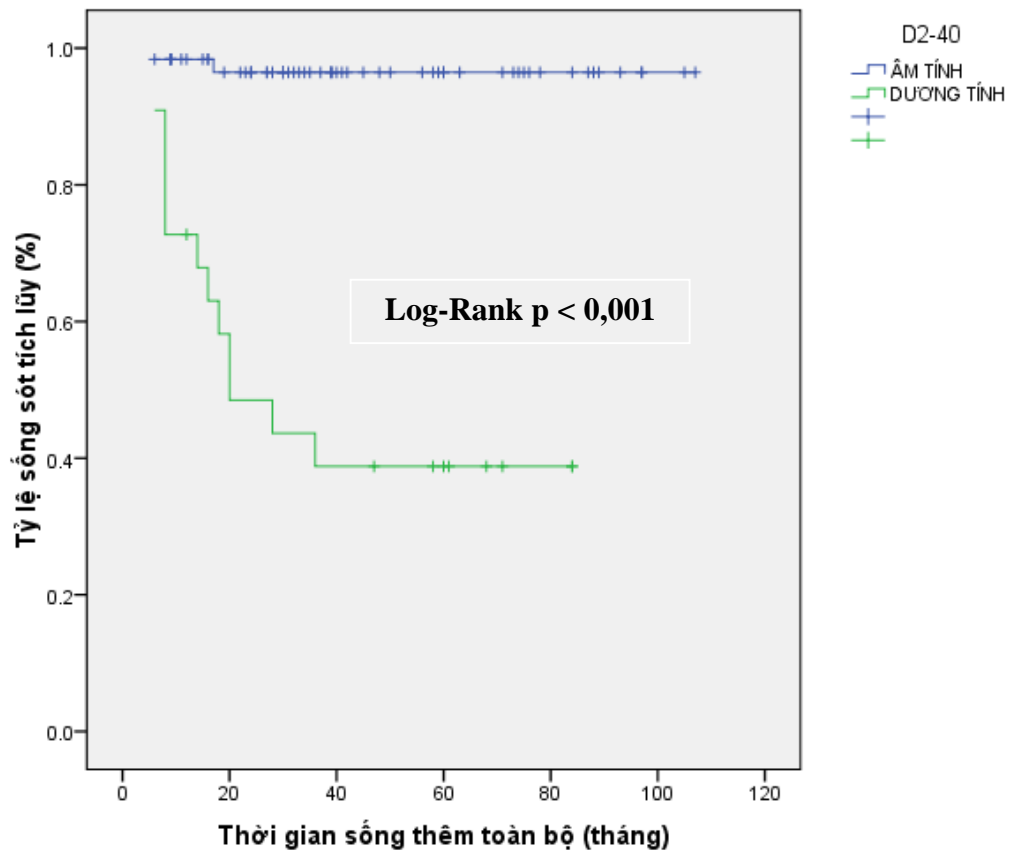


**Biểu đồ 3.28. Thời gian sống thêm không bệnh theo PLAP**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có PLAP âm tính và nhóm dương tính ( $p = 0,113$ ).

### 3.3.2.6. Sống thêm theo nhuộm D2-40

#### a) Sống thêm toàn bộ

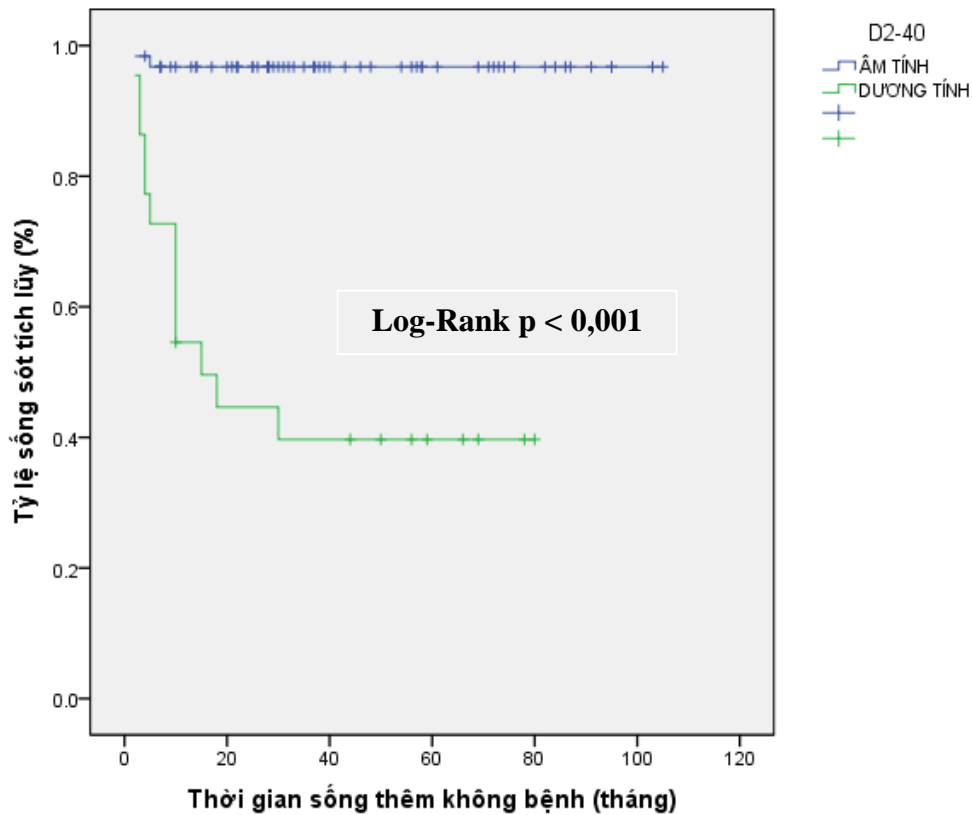


**Biểu đồ 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ theo D2-40**

#### Nhận xét:

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có D2-40 âm tính và nhóm BN có D2-40 dương tính ( $p < 0,001$ ).
- Thời gian sống trung bình của nhóm D2-40 âm tính là  $103,63 \pm 2,34$  tháng [95% CI=99,04 - 108,22].
- Thời gian sống trung bình của nhóm D2-40 dương tính là  $41,95 \pm 7,43$  tháng [95% CI=27,37 - 56,53].

## b) Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.30. Thời gian sống thêm không bệnh theo D2-40**

### Nhận xét:

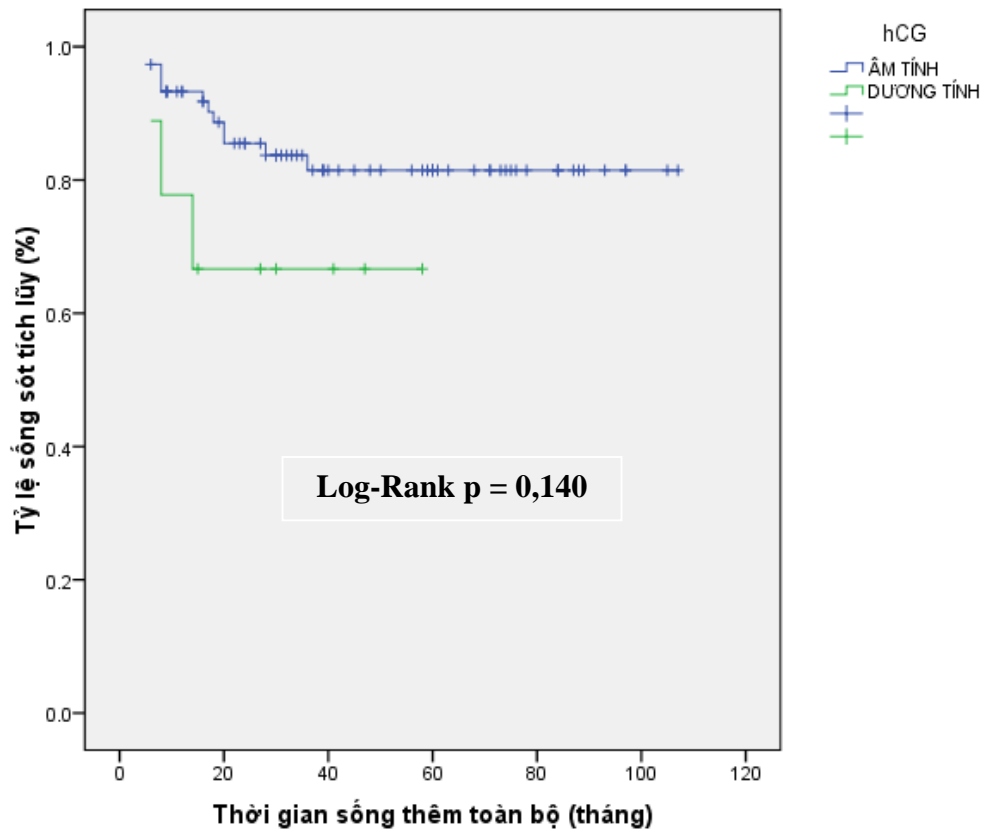
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có D2-40 âm tính và nhóm BN có D2-40 dương tính ( $p < 0,001$ ).

- Thời gian sống không bệnh trung bình của nhóm D2-40 âm tính là  $101,69 \pm 2,29$  tháng [95% CI = 97,18 - 106,19].

- Thời gian sống không bệnh trung bình của nhóm D2-40 dương tính là  $37,63 \pm 7,54$  tháng [95% CI = 22,85 - 52,41].

### 3.3.2.7. Sống thêm theo nhuộm $\beta$ -hCG

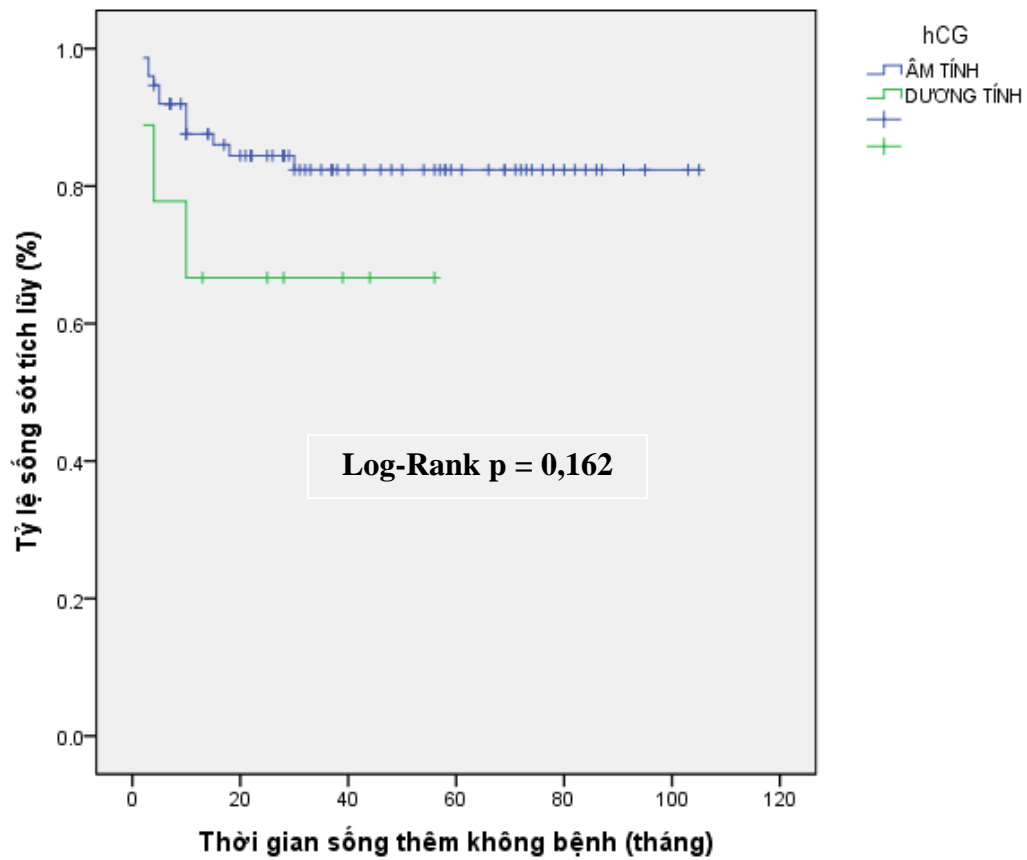
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo  $\beta$ -hCG**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có  $\beta$ -hCG âm tính và nhóm BN có  $\beta$ -hCG dương tính ( $p = 0,140$ ).

## b) Sống thêm không bệnh

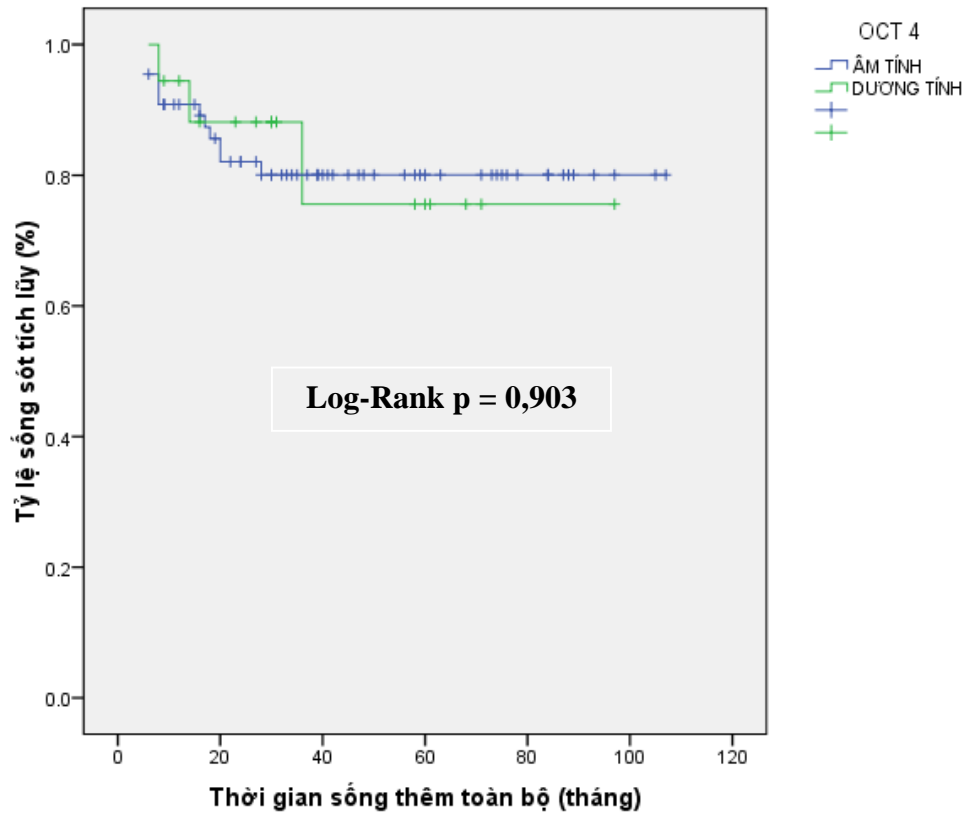


**Biểu đồ 3.32. Thời gian sống thêm không bệnh theo  $\beta$ -hCG**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có  $\beta$ -hCG âm tính và nhóm BN có  $\beta$ -hCG dương tính ( $p = 0,162$ ).

### 3.3.2.8. Sống thêm theo nhuộm Oct4

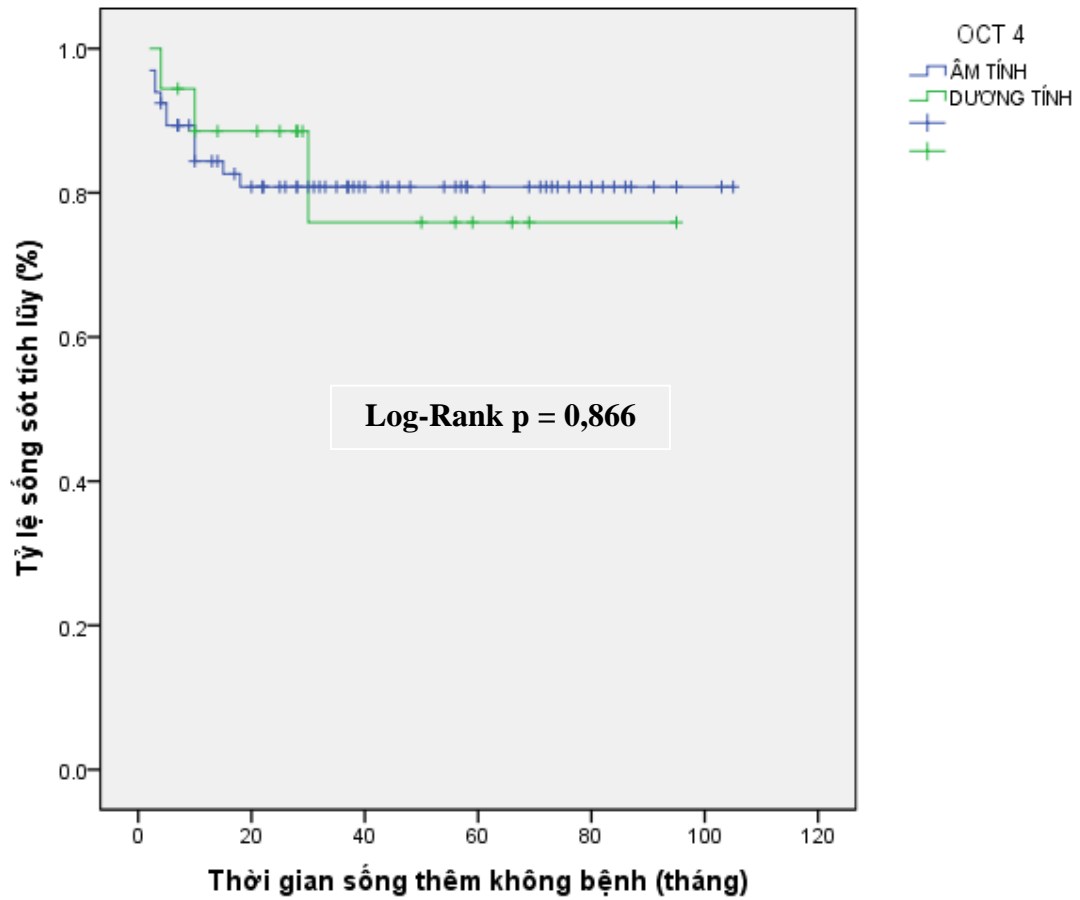
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ theo Oct4**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có Oct4 âm tính và nhóm có Oct4 dương tính ( $p = 0,903$ ).

## b) Sống thêm không bệnh



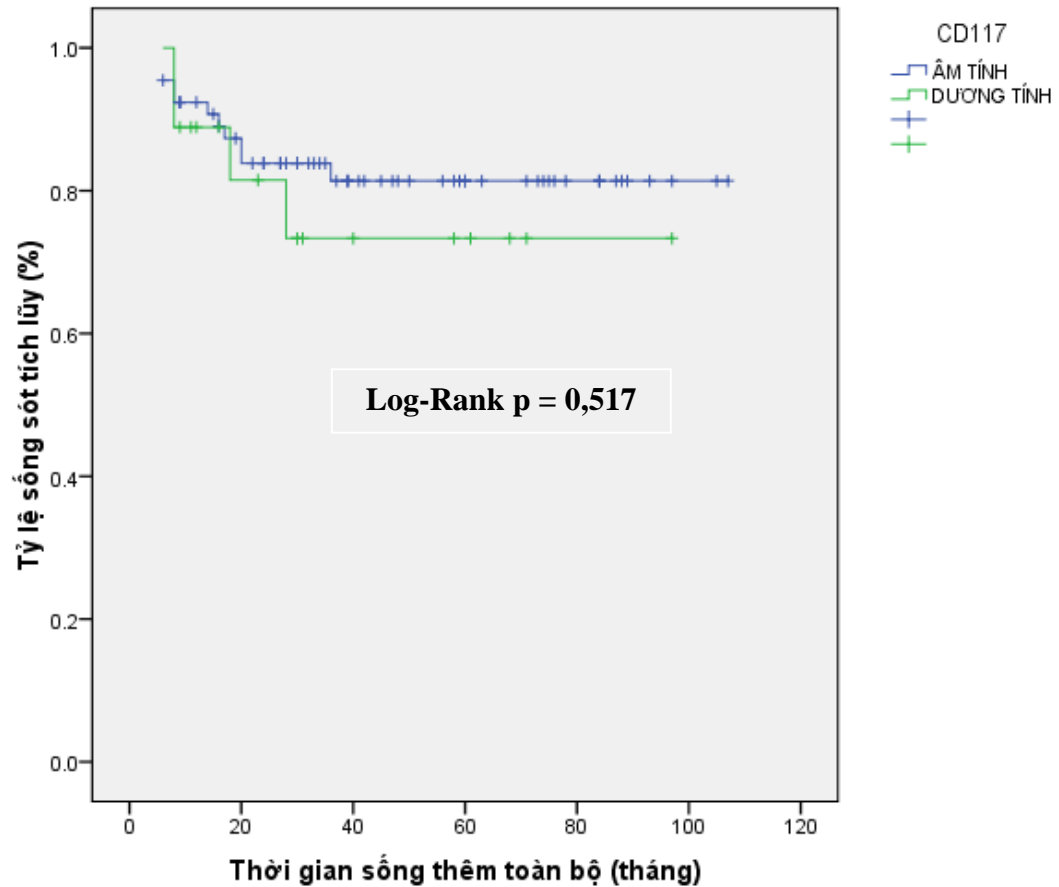
**Biểu đồ 3.34. Thời gian sống thêm không bệnh theo Oct4**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có Oct4 âm tính và nhóm có Oct4 dương tính ( $p = 0,866$ ).



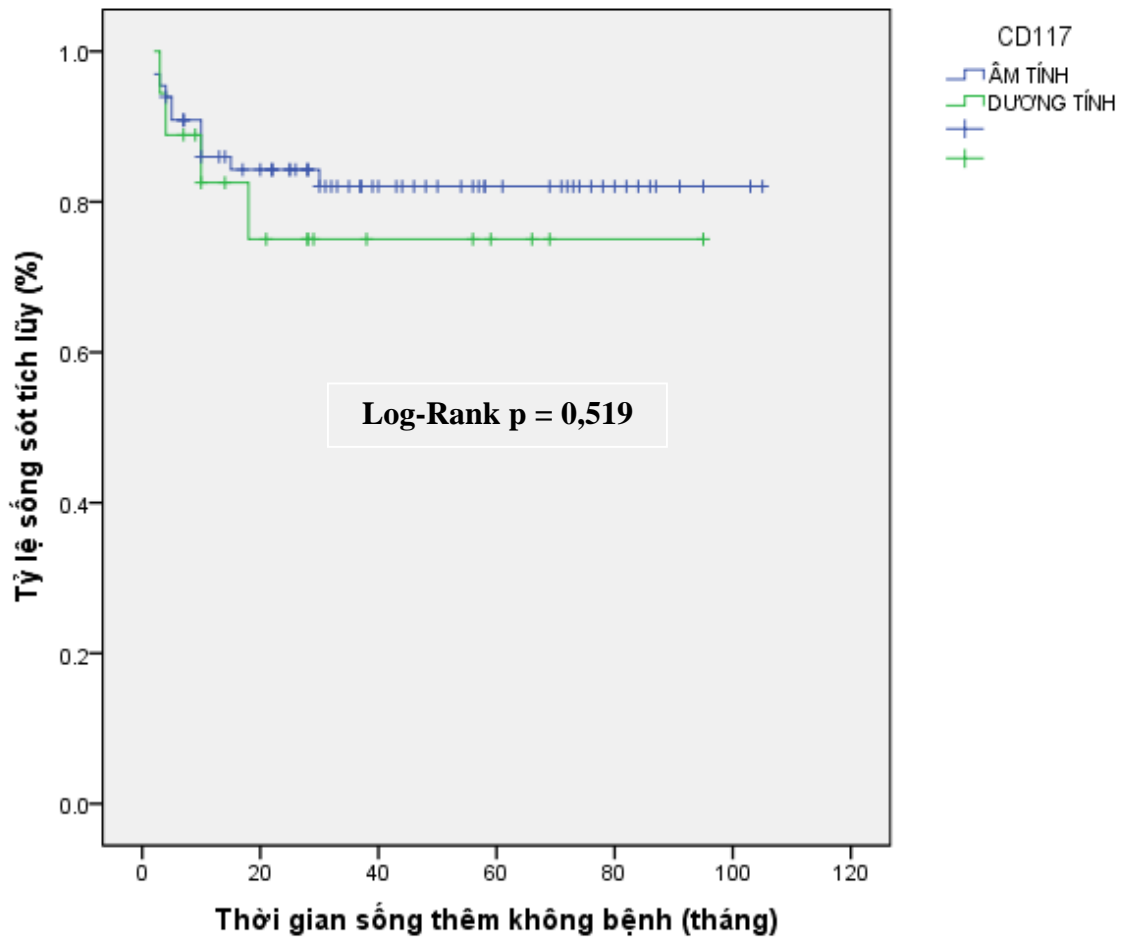
### 3.3.2.9. Sống thêm theo nhuộm CD117

#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.35. Thời gian sống thêm toàn bộ theo CD117**

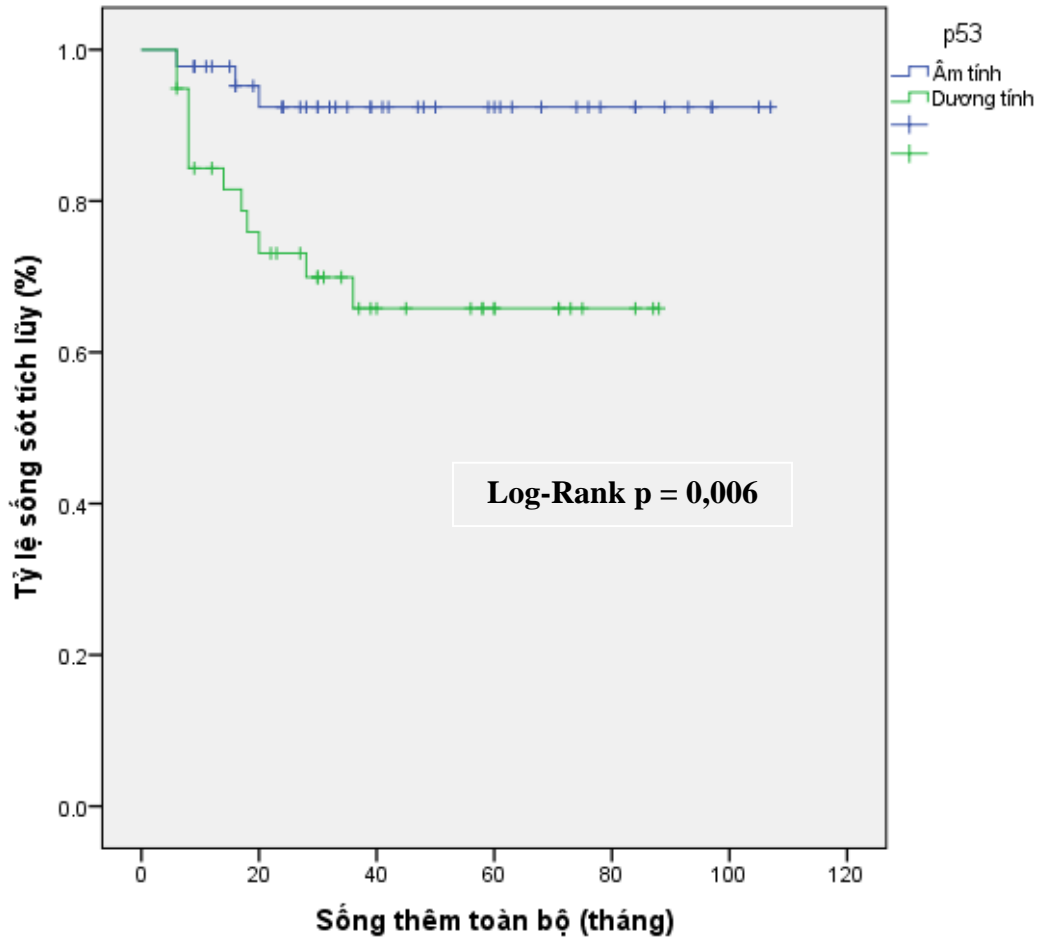
**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có CD117 âm tính và nhóm BN có CD117 dương tính ( $p = 0,517$ ).

**b) Sống thêm không bệnh****Biểu đồ 3.36. Thời gian sống thêm không bệnh theo CD117**

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có CD117 âm tính và nhóm BN có CD117 dương tính ( $p = 0,519$ ).

### 3.3.2.10. Sống thêm theo nhuộm p53

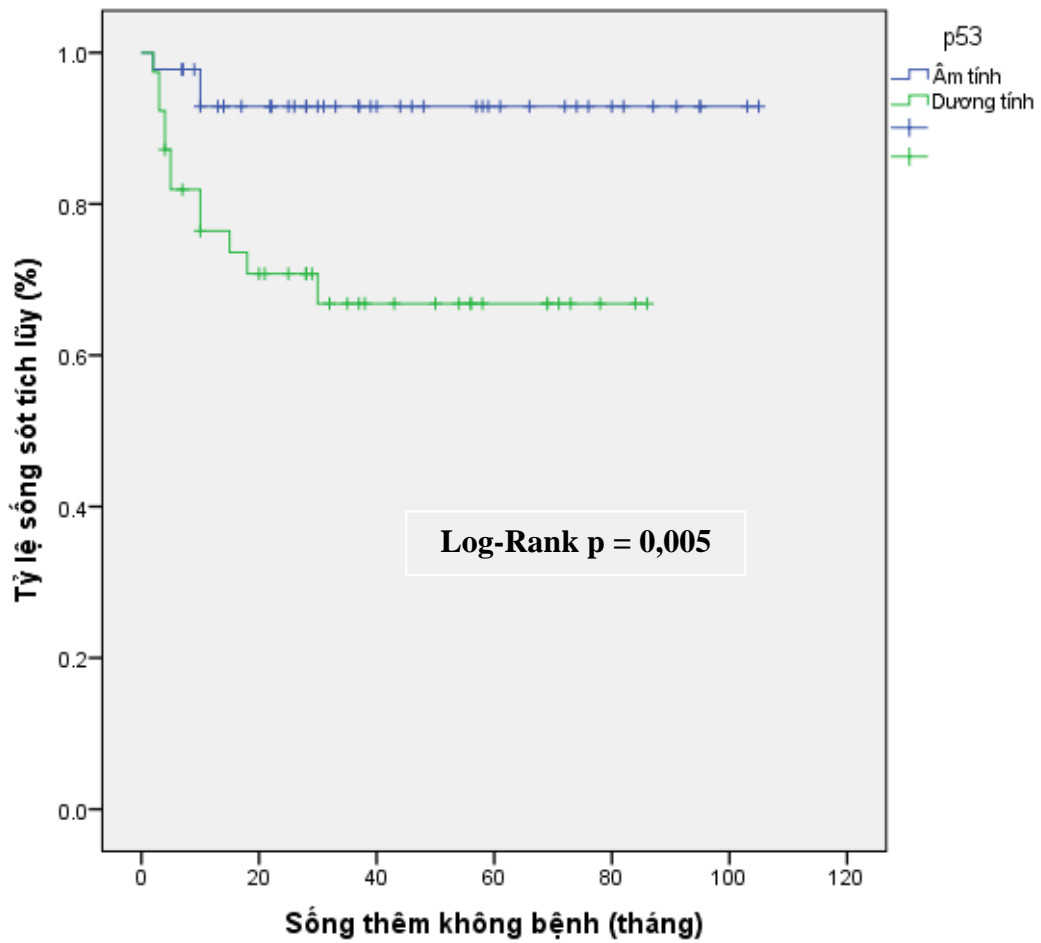
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.37. Thời gian sống thêm toàn bộ theo p53**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có p53 âm tính và dương tính tương ứng là  $99,98 \pm 3,91$  so với  $63,36 \pm 5,86$  tháng, khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,006$ .

**b) Sống thêm không bệnh**

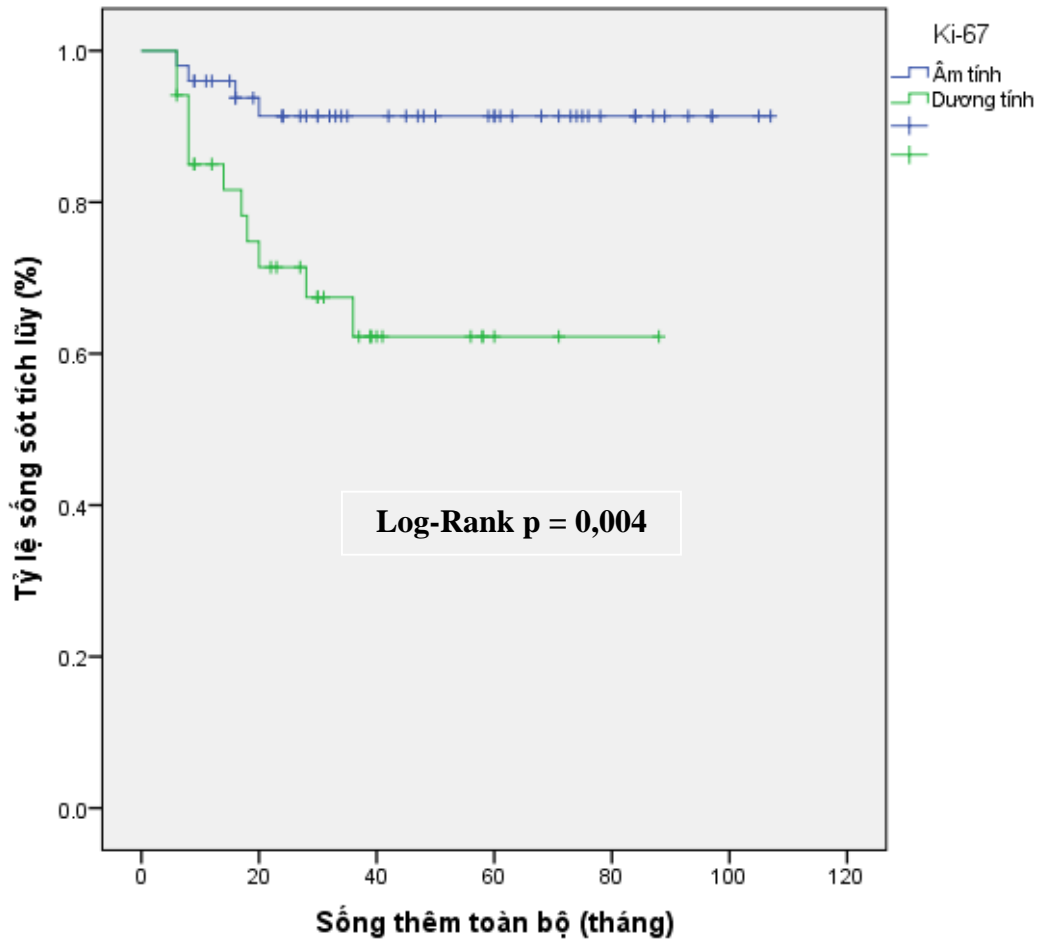


**Biểu đồ 3.38. Thời gian sống thêm không bệnh theo p53**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có p53 âm tính và dương tính tương ứng là  $98,07 \pm 3,86$  so với  $60,82 \pm 6,02$  tháng, khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,005$ .

### 3.3.2.11. Sống thêm theo nhuộm Ki-67

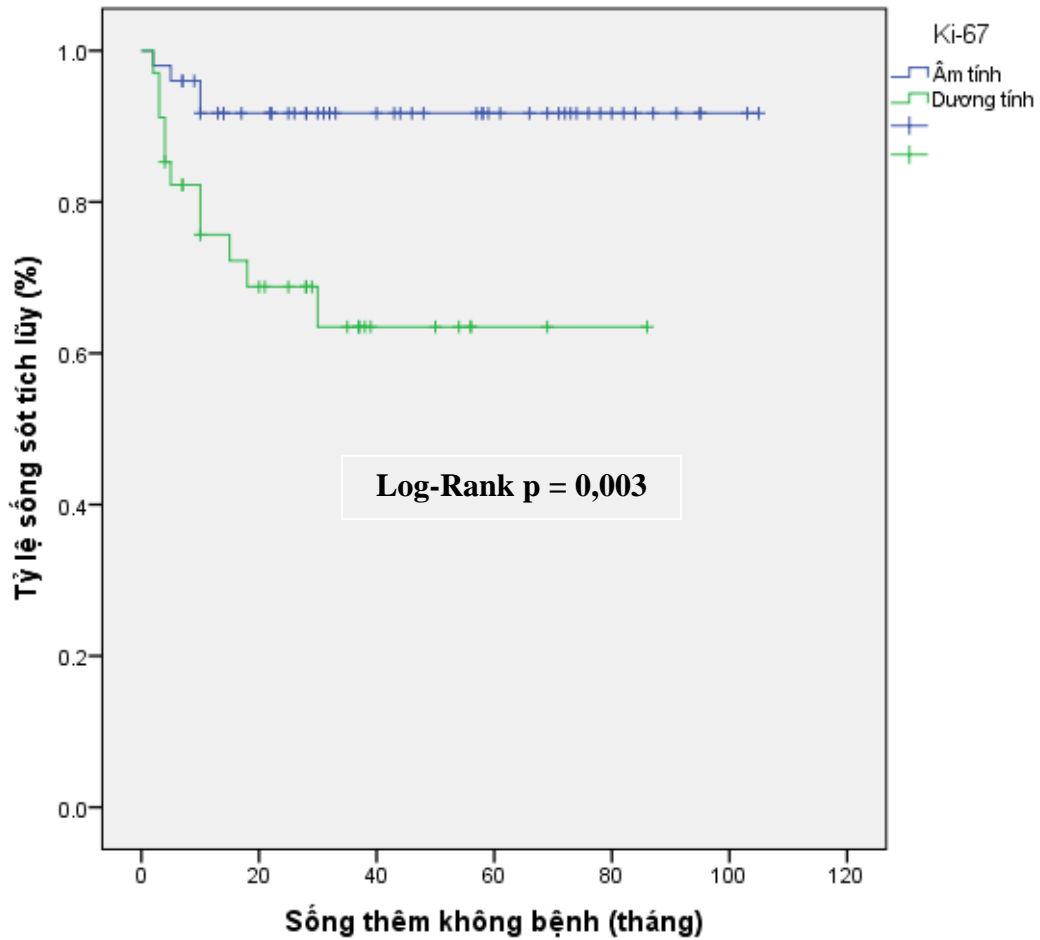
#### a) Sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.39. Thời gian sống thêm toàn bộ theo Ki-67**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có Ki-67 âm tính và dương tính tương ứng là  $98,88 \pm 3,89$  so với  $61,19 \pm 6,52$  tháng, khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,004$ .

**b) Sống thêm không bệnh**



**Biểu đồ 3.40. Thời gian sống thêm không bệnh theo Ki-67**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có Ki-67 âm tính và dương tính tương ứng là  $96,88 \pm 3,89$  so với  $58,61 \pm 6,73$  tháng, khác nhau có ý nghĩa,  $p = 0,003$ .

### 3.3.3. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm

Phân tích đa biến bằng mô hình Cox đối với thời gian sống thêm

**Bảng 3.14. Các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ theo phân tích đa biến bằng mô hình Cox**

Phân tích đa biến bằng mô hình Cox		n	Sống thêm toàn bộ		Sống thêm không bệnh	
			OR (95%CI)	P	OR hiệu chỉnh (95%CI)	P
PLAP	Âm tính	58	1,071	0,923	1,079	0,915
	Dương tính	26	(0,265-4,327)		(0,269-4,330)	
D2-40	Âm tính	62	29,857	<b>0,000</b>	3,728	<b>0,003</b>
	Dương tính	22	(6,295-141,624)		(1,543-9,007)	
hCG	Âm tính	75	1,124	0,885	1,086	0,883
	Dương tính	9	(0,233-5,412)		(0,360-3,283)	
Oct4	Âm tính	66	0,334	0,128	2,248	0,157
	Dương tính	18	(0,081-1,371)		(0,732-6,901)	
CD117	Âm tính	66	0,838	0,818	0,765	0,635
	Dương tính	18	(0,185-3,785)		(0,253-2,312)	
p53	Âm tính	45	1,384	0,454	1,210	0,655
	Dương tính	39	(0,592-3,239)		(0,525-2,786)	
Ki-67	Âm tính	50	1,024	0,584	1,039	0,388
	Dương tính	34	(0,940-1,116)		(0,953-1,133)	
Giai đoạn	III/IV	28	0,018	<b>0,000</b>	0,735	0,397
	I/II	56	(0,002-0,150)		(0,360-1,499)	
Giải phẫu bệnh	UQKT	35	13,600	<b>0,002</b>	0,461	<b>0,018</b>
	Khác	49	(1,694-109,180)		(0,243-0,875)	
Mức độ phẫu thuật	Không tối ưu	11	0,488	<b>0,233</b>	0,420	<b>0,156</b>
	Tối ưu	73	(0,150-1,589)		(0,127-1,391)	
Tuổi	> 20	53	0,827	0,752	1,177	0,563
	≤20	31	(0,254-2,688)		(0,678-2,042)	

#### Nhận xét:

- D2-40, giai đoạn bệnh, giải phẫu bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập với khả năng sống thêm toàn bộ với  $p < 0,002$ .

- D2-40, giải phẫu bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập với khả năng sống thêm không bệnh, với  $p < 0,02-0,003$ .

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG**

##### **4.1.1. Tuổi**

U tế bào mầm ác tính BT có đặc điểm là thường gặp ở trẻ em và phụ nữ trẻ dưới 20 tuổi [17],[19]. Trong NC của chúng tôi, 84 BN có tuổi trung bình là  $22,7 \pm 7,7$  tuổi, trong đó nhóm dưới 20 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 37 BN (44%), độ tuổi trên 40 có 2 BN (2,4%). Các tác giả khác tại Việt Nam NC về UTBM ác tính BT cũng có kết quả về tuổi nhóm BN tương tự. Theo Trần Thị Tuyết Lan, tuổi mắc bệnh trung bình của u tế bào mầm BT ác tính là 23 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là dưới 20 tuổi (60,5%). Nhóm tuổi trên 40 cũng chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ là 7% [107], Nguyễn Văn Tuyên NC kết quả điều trị cho 44 BN UTBM ác tính BT tại bệnh viện K Trung ương từ 2007 - 2011 có tuổi trung bình nhóm BN là  $24,9 \pm 9,9$  (12 đến 62 tuổi) [108], Võ Thị Ngọc Diệp nghiên cứu điều trị 57 BN UTBM ác tính BT có tuổi trung bình là 18 (từ 6 đến 36 tuổi) [109]. Nguyễn Thị Ngọc Phượng NC về u BT có liên quan đến tuổi mãn kinh tại bệnh viện Phụ Sản Từ Dũ thấy rằng ở nhóm bệnh UTBM có 41/43 BN chưa mãn kinh (95,3%) [21].

Các tác giả khác NC về UTBM ác tính BT tại một số nước châu Á như: Lai C.H nghiên cứu 93 BN có độ tuổi trung bình là 23 (7 đến 64) [88]; Magdy M Saber NC 19 BN trong 5 năm có tuổi trung bình là 23 (18 đến 68 tuổi), trong đó phần lớn BN (18 BN) có tuổi dưới 40 [26]; Tangjitgamol S NC 130 BN UTBM ác tính BT cũng có tuổi trung bình là 21 tuổi (4 đến 44 tuổi) [91]. Tamauchi S báo cáo đa trung tâm tại Nhật Bản điều trị cho 110 BN có tuổi trung bình là 22,8 (5 đến 39 tuổi) [102]. Trong một số báo cáo của các tác giả châu Âu NC về UTBM ác tính BT có kết quả về độ tuổi như: Mangili G NC



123 BN có độ tuổi trung bình là 24 (từ 11-76 tuổi) [5]. Tác giả Solheim O trong 1 báo cáo tổng hợp loạt bài về UTBM ác tính BT ở nhiều quốc gia Châu Âu (2.541 BN) thấy rằng tuổi trung bình là 22 và độ tuổi mắc bệnh dưới 40 chiếm tỷ lệ lớn đến 91% [90].

Trong các báo cáo về dịch tễ thì tỷ lệ mắc bệnh UTBM ác tính BT có sự khác nhau giữa các chủng tộc và quốc gia nhưng độ tuổi mắc lại tương đồng tập trung nhiều ở nhóm dưới 40 tuổi và nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 15-19 tuổi [13]. Theo tác giả Solheim O, độ tuổi 40 là thời kỳ chuyển tiếp trong sinh lý người phụ nữ từ tuổi trẻ sang tuổi già [90]. Vậy trong NC của chúng tôi, độ tuổi của BN cũng tương đồng với các tác giả khác, chúng tôi gặp chủ yếu ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi trong độ tuổi sinh đẻ. Ở nhóm BN này, nhu cầu sinh con vẫn còn nên phẫu thuật bảo tồn luôn được đặt lên hàng đầu.

**Bảng 4.1. Độ tuổi của một số nghiên cứu**

Tác giả	Tuổi trung bình	Tuổi nhỏ nhất	Tuổi lớn nhất
Lai CH	23	7	64
Tangjitgamol S	21	4	44
Tamauchi S	22,8	5	39
Mangili G	24	11	76
Nguyễn Văn Tuyên	24,9	12	62
Võ Thị Ngọc Diệp	18	6	36
Magdy M Saber	23	18	68
Chúng tôi	<b>22,7</b>	<b>9</b>	<b>44</b>

Kết quả trên cho thấy nhóm BN của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả khác trong và ngoài nước về độ tuổi mắc bệnh. Tuổi cao nhất trong các nhóm có sự khác nhau, tuy nhiên số BN tuổi cao chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp. Có sự khác nhau về tuổi mắc bệnh của UTBM ác tính BT với UT BT, đó là UT BT

thường ở nhóm phụ nữ cao tuổi trên 50, không còn nhu cầu sinh đẻ nên trong quá trình PT hầu hết BN được cắt triệt căn. Sự khác nhau này giúp các phẫu thuật viên có quyết định phù hợp khi xử lý tổn thương.

#### **4.1.2. Các đặc điểm sản khoa và tiền sử gia đình**

##### **4.1.2.1. Tuổi có kinh lần đầu**

Trong nhóm nghiên cứu, hầu hết BN đều đã có hành kinh, 1 BN trẻ nhất là 9 tuổi. Trong số BN đã có hành kinh thì có 79 BN có kinh trong độ tuổi 13-16 tuổi, đây là độ tuổi dậy thì của trẻ em gái Việt Nam [27]. Như vậy, trong NC của chúng tôi, các BN UTBM ác tính BT không có sự khác biệt về độ tuổi dậy thì so với quần thể chung.

##### **4.1.2.2. Tiền sử gia đình**

Trong NC của chúng tôi không có BN nào có tiền sử gia đình có bệnh UT vú, UT buồng trứng. Kết quả này có thể là do số lượng BN của chúng tôi chưa đủ lớn. Theo tác giả Poynter J.N nghiên cứu về vấn đề liên quan giữa tiền sử gia đình mắc ung thư nói chung với bệnh lý UTBM ở trẻ em gái và trẻ trai không thấy có mối liên quan. Ở trẻ trai có sự gia tăng đáng kể khi gia đình có người mắc ung thư trước tuổi 40, tuy nhiên ở trẻ em gái lại thấy mối quan hệ nghịch đảo về tiền sử gia đình có người mắc UT buồng trứng hay tử cung [110]. Theo NC của tác giả Isabelle Ray-Coquard thì UTBM buồng trứng có liên quan đến những bất thường ở nhánh ngân nhiễm sắc thể 12 [32]. Như vậy, với UTBM ác tính BT, tiền sử gia đình có người mắc ung thư, đặc biệt là UT vú và buồng trứng vẫn cần NC sâu thêm để có những kết quả về dự báo nguy cơ mắc bệnh.

##### **4.1.2.3. Tình hình có con trước khi bị bệnh**

Trong NC của chúng tôi có 30 BN đã có con trước khi được chẩn đoán bệnh chiếm 36%, còn lại 54 BN chưa có con (64%). Kết quả này là phù hợp với các NC của các tác giả khác đó là bệnh thường gặp ở nữ giới trẻ tuổi và

trong độ tuổi sinh đẻ. Kết quả này cũng phù hợp với báo cáo của tác giả Solheim O trong 1 NC lớn về các yếu tố tiên lượng trong UTBM ác tính BT thấy số BN chưa lập gia đình chiếm số lượng lớn 71 % [90]. Như vậy, trong NC của chúng tôi các BN cũng khá tương đồng về yếu tố dịch tễ với các tác giả khác.

### **4.1.3. Đặc điểm lâm sàng**

#### **4.1.3.1. Triệu chứng cơ năng**

Cũng như các bệnh UT khác, UTBM ác tính BT giai đoạn sớm cũng thường không có triệu chứng hay triệu chứng rất mơ hồ. Các triệu chứng đầu tiên thường gặp là lý do để BN đi khám bệnh đó là: tự sờ thấy u bụng, thấy bụng to ra và đau âm ỉ hạ vị. Trong NC của chúng tôi gặp với tỷ lệ cao, chiếm từ 82,1% - 84,5%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với NC của Mangili G có 100 BN (80,3%) vào viện vì đau tức hạ vị [5]. Với đặc điểm của khối u là phát triển nhanh nên BN thường tự sờ thấy khối u và bụng to ra, cùng với triệu chứng đau âm ỉ hạ vị. Đau bụng là do khối u to nhanh, làm căng bề mặt BT, dây chằng rộng mặc dù u vẫn khu trú tại BT. Các dấu hiệu đau bụng âm ỉ thường có sớm nhưng đa số BN không đi khám ngay, đến khi sờ thấy khối u vùng hạ vị mới đi khám. Các mức độ đau có liên quan đến kết quả sau điều trị hay không vẫn chưa được các tác giả trong và ngoài nước đề cập đến, chúng tôi phân độ đau theo cảm giác chủ quan của BN để tìm mối liên quan này. Đa số BN của chúng tôi có mức độ đau vừa và nhẹ (73,8%), 1 BN đau bụng cấp tính do u bị xoắn và vỡ, đây là một đặc điểm của nhóm UTBM do to nhanh và ít dính nên dễ dẫn đến xoắn cấp tính. Trong NC của Lý Thị Bạch Như gặp 5/51 BN chiếm 9,8%, tuy nhiên triệu chứng này cũng gặp ở u lành BT với tỷ lệ 11,9% và không có sự khác biệt [51].

Về triệu chứng rối loạn kinh nguyệt, chúng tôi gặp 3 BN có rối loạn kinh nguyệt trong nhóm chiếm tỷ lệ (3,6%), 3 BN này chưa thấy có đặc điểm chung, gặp ở nhóm BN có típ MBH là UNM, UTNH và UTBMMĐ. Trong NC của Lý

Thị Bạch Như có 5/51 BN (9,8%) UT buồng trứng và 25/244 BN (10,2%) u lành BT có rối loạn kinh nguyệt, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,92$  [51]. Trong NC của Mangili G có 14,6% BN có rối loạn kinh nguyệt [5]. Như vậy, trong bệnh lý UTBM ác tính BT, rối loạn kinh nguyệt có thể gặp nhưng không là triệu chứng điển hình của bệnh, đây cũng là dấu hiệu khó đánh giá vì bệnh thường gặp ở nhóm phụ nữ trẻ trong độ tuổi còn kinh nguyệt.

#### **4.1.3.2. Triệu chứng thực thể**

Một đặc điểm của UTBM ác tính BT là tiến triển tăng về kích thước nhanh, từ đó gây lên các triệu chứng đau bụng, mức độ từ đau âm ỉ đến đau quặn liên tục vùng hạ vị. Chúng tôi gặp 84,5% BN thấy bụng to ra, trong số này có 82,1% BN tự sờ thấy u, tuy nhiên, BN thường trì hoãn, chậm đi khám bệnh. Trong NC của chúng tôi, có 1 trường hợp (1,2%) có triệu chứng đầu tiên của bệnh là đau bụng cấp, BN này do xoắn khối u gây đau. Không có BN nào chẩn đoán là viêm ruột thừa cấp, kết quả này cũng phù hợp với nhận định của tác giả Carolyn R về triệu chứng đau bụng trong bệnh lý UTBM ác tính BT [111].

Khám bụng sờ thấy u gặp ở phần lớn số BN (85,7%), do đặc điểm phát triển nhanh, ít xâm lấn xung quanh nên mặc dù u kích thước lớn nhưng thường di động dễ khi khám bụng phối hợp thăm âm đạo. Có 92,9% các trường hợp thăm trực tràng thấy u, và chỉ có 46,4% BN khám u qua đường âm đạo do bệnh thường gặp ở phụ nữ trẻ, thậm chí chưa có gia đình hoặc sinh con. Các tác giả khác cũng có kết quả tương đồng NC của chúng tôi. Có 23 BN u di động dễ chiếm 27,4%, đây thường là các BN UT giai đoạn sớm, khối u chưa có xâm lấn. Kết quả này cũng phù hợp với NC của Lê Quang Vinh về điều trị u BT tại BV Phụ sản Trung ương năm 2007 có 18/56 BN UT BT có u di động dễ (32,1%) [112].

Trần Chánh Thuận NC cứu trên 27 trường hợp u nghịch mầm được điều trị tại bệnh viện Từ Dũ, cũng nhận thấy BN đến khám chủ yếu do đau bụng

chiếm 70,3%, 11,1% phát hiện u khi đang có thai [113]. Theo Daniela đau bụng và sờ thấy u bụng gặp 85%, khoảng 10% các trường hợp đau bụng cấp do xoắn, vỡ u hoặc chảy máu trong u, cảm giác bụng to ra 35%, sốt 10%, ra máu âm đạo 10%; đôi khi chẩn đoán nhầm viêm ruột thừa với u túi noãn hoàng hoặc u tế bào mầm hỗn hợp [83].

#### **4.1.4. Xét nghiệm cận lâm sàng**

##### **4.1.4.1. Siêu âm ổ bụng**

Siêu âm là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đơn giản, rẻ tiền, dễ thực hiện để phát hiện các khối u BT; dùng được cả cho sàng lọc và chẩn đoán chuyên sâu tính chất các khối u [114]. Ngày nay với những tiến bộ về siêu âm giúp làm tăng khả năng chẩn đoán chính xác, phát hiện các nguy cơ ung thư, giúp cho siêu âm có giá trị chẩn đoán và độ tin cậy cao trong việc thăm dò các khối u vùng chậu và khả năng dự đoán được các khối u ác tính.

Trong NC của chúng tôi, có 65 BN được làm siêu âm ổ bụng trước mổ, trong đó có 51 BN có hình ảnh siêu âm là hỗn âm (78,5%), như vậy, UTBM ác tính BT cũng có những biểu hiện ác tính rõ rệt trên siêu âm chiếm đến 78,5%. Các dấu hiệu khác như tăng âm (6,2%), giảm âm (10,8%) có thể gặp trong các khối u BT lành tính, hình ảnh không đặc hiệu cho tổn thương ung thư. Lý Thị Bạch Như NC đánh giá giá trị chẩn đoán của siêu âm cho 340 BN U BT ác tính thấy có 13 BN UTBM ác tính BT, trong đó 11 BN có số điểm phù hợp giữa siêu âm với MBH ác tính sau mổ chiếm 84,6% [51].

Tác giả Vũ Kim Chi NC giá trị của siêu âm trong chẩn đoán UT BT cho 306 BN có u BT thấy 79 BN UT BT. Hình ảnh siêu âm thường gặp là type V, có chồi nhú bên trong u [115].

Tác giả Huỳnh Thụy Thảo Quyên NC giá trị của siêu âm 2D để chẩn đoán độ lành ác của các khối u BT cho 225 BN thấy có 20 người UTBM ác

chiếm 8,9% và hình ảnh siêu âm của nhóm UTBM ác chủ yếu là hình ảnh nhú trong u [116]. Siêu âm có tỷ lệ dự báo dương tính rất cao (88,6%) và giá trị dự báo âm (96,8%).

Như vậy qua các NC đã được thực hiện thấy rằng siêu âm rất hiệu quả trong chẩn các khối u BT; với nhóm UTBM ác tính BT thì tỷ lệ phát hiện và định hướng tính chất ác tính của siêu âm đạt từ 84,6% đến 88,6%.

Với giá trị chẩn đoán rất cao của siêu âm như vậy, một BN nữ trẻ tuổi, vào viện với chẩn đoán khối u BT, hình ảnh siêu âm có dấu hiệu hỗn âm, nụ sùi trong u thì khả năng rất cao đó là khối UTBM ác tính BT.

#### ***4.1.4.2. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng***

Chụp CLVT phương pháp chẩn đoán hình ảnh tương đối khách quan và chính xác. Chụp CLVT ổ bụng đánh giá tổng quát tình trạng ổ bụng, kích thước khối u, tỷ trọng u. Trong NC của chúng tôi, có 47 BN được làm xét nghiệm chụp CLVT ổ bụng chiếm 55,9% (bảng 3.5). Tỷ lệ BN được làm xét nghiệm này chưa cao bởi vì trong thực hành lâm sàng, để chẩn đoán u BT chỉ cần làm siêu âm ổ bụng đã đánh giá được khá chính xác tình trạng khối u, CLVT chỉ được làm khi khó chẩn đoán. Trong báo cáo của Lê Hoài Chương, NC về nhóm BN được PT nội soi cắt u BT tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2010 chỉ có 2,1% BN được chụp CLVT [117]. Cắt lớp vi tính là xét nghiệm khách quan, đánh giá được toàn bộ ổ bụng, phát hiện được các tổn thương di căn có kích thước nhỏ. Trong 47 BN thì chiếm phần lớn (39 BN-83,0%) có hình ảnh khối u là hỗn hợp tỷ trọng, kết quả này cũng tương đồng cao với siêu âm. Trong 27 BN có hình ảnh CLVT là hỗn hợp tỷ trọng thì có 24 BN kết quả siêu âm là hỗn âm, như vậy có sự phù hợp cao của 2 phương pháp chẩn đoán hình ảnh đối với bệnh lý UTBM ác tính BT. Hai phương pháp này có thể thay thế, bổ trợ nhau trong chẩn đoán các khối u ổ bụng nói chung cũng như đánh giá nguy cơ ung thư đối với các khối u BT.

Trong các NC về u BT nói chung và UTBM ác tính BT nói riêng, xét nghiệm CLVT còn khá ít, tuy nhiên vai trò của CLVT trong chẩn đoán, đánh giá xâm lấn, di căn luôn được khẳng định.

#### **4.1.4.3. Các marker ung thư và các típ MBH trước mổ**

Trong số các marker ung thư, nồng độ AFP,  $\beta$ -hCG, LDH trong huyết thanh thường được xác định trước khi điều trị vì chúng góp phần chẩn đoán các bệnh UTBM ác tính BT. AFP thường tăng cao trong u túi noãn hoàng,  $\beta$ -hCG tăng cao trong UTBM phôi, LDH thường tăng trong các khối u nghịch mầm. Các trường hợp khác tăng cao có thể là do các khối u hỗn hợp.

Trong NC của chúng tôi, các marker ung thư được sử dụng để góp phần chẩn đoán các khối UTBM ác tính BT là AFP,  $\beta$ -hCG, LDH. Trước một BN nữ trẻ có khối u BT cần làm xét nghiệm các marker ung thư để định hướng chẩn đoán. Tại bảng 3.10, có 66 BN AFP mức dương tính, trong đó có 30/32 BN u túi noãn hoàng, các típ MBH khác sự tăng của AFP chiếm tỷ lệ không cao. Theo tác giả De la Motte Rouge, nghiên cứu giá trị tiên lượng của AFP đối với UTNH thấy rằng nồng độ AFP tăng rất cao trước mổ ở các BN và sự suy giảm nồng độ của nó ngay sau mổ hoặc sau điều trị hóa chất hỗ trợ có giá trị tiên lượng độc lập đối với khả năng sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh [39]. Như vậy, một BN nữ trẻ tuổi có khối u BT, xét nghiệm định lượng marker ung thư AFP có giá trị định hướng chẩn đoán là UTNH, giúp cho các phẫu thuật viên có quyết định xử lý phù hợp.

Với marker ung thư  $\beta$ -hCG, theo kết quả bảng 3.10, nồng độ  $\beta$ -hCG tăng cao dương tính ở 48 BN, trong đó có 15/15 BN ở típ UNM. Ở 2 típ MBH là UQKTT và UTNH nồng độ  $\beta$ -hCG có tăng, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm dương tính và nhóm âm tính. Tác giả Murugaesu N nghiên cứu 113 BN UTBM ác tính BT từ năm 1977 - 2003 có kết quả 39 BN (34,5%)  $\beta$ -hCG tăng

cao, 17 BN (15%) tăng cao cả  $\beta$ -hCG và AFP. Tác giả chưa phân chia riêng theo các típ MBH [65]. Theo y văn,  $\beta$ -hCG tăng cao ở típ UTBM phôi, các típ khác có thể tăng nhưng không cao; trong NC này nồng độ  $\beta$ -hCG tăng không cao nên chưa có giá trị nhận diện được típ MBH trước mổ.

Nồng độ LDH tăng cao dương tính ở 37 BN, tuy nhiên không tập trung vào nhóm nào nhiều nhất, không có ý nghĩa phân loại típ MBH sớm trước phẫu thuật. Như vậy, các kết quả xét nghiệm marker ung thư trước mổ thường được sử dụng để định hướng u ác tính đối với các khối u BT ở BN nữ trẻ tuổi.

#### ***4.1.4.4. Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh khác***

Trong nhóm NC của chúng tôi, các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh khác là chụp X-quang lồng ngực, nội soi đại trực tràng chưa phát hiện thấy các tổn thương di căn hay tổn thương khác. Chụp X-quang lồng ngực là 1 xét nghiệm cơ bản để đánh giá tình trạng chung, đồng thời tìm các tổn thương di căn phổi nếu có. Đối với UTBM ác tính BT, di căn phổi có thể gặp tuy nhiên với tỷ lệ không cao. Trong NC của Võ Thị Ngọc Diệp, có 2/57 BN có di căn phổi, chiếm 3,5% [109]. Cũng như UT BM BT, trong UTBM ác tính BT cũng có một tỷ lệ BN UT đường tiêu hóa di căn vào BT mà triệu chứng ban đầu lại là đau vùng hạ vị. Trong NC của chúng tôi, có 55 BN được nội soi đại trực tràng trước mổ, tất cả đều không thấy có tổn thương.



## 4.2. PHẪU THUẬT

Phẫu thuật là bước đầu tiên trong quá trình điều trị UTBM ác tính BT, giúp loại bỏ khối u ra khỏi cơ thể người bệnh, đánh giá chính xác giai đoạn. Nguyên tắc PT trong UTBM ác tính BT cũng giống như UT BM buồng trứng nhưng do bệnh thường gặp ở phụ nữ trẻ trong độ tuổi sinh đẻ và giai đoạn sớm nên PT bảo tồn được áp dụng rộng rãi. Đồng thời bệnh rất nhạy với hóa trị, đặc biệt từ khi tìm ra phác đồ BEP có tỷ lệ đáp ứng cao ngay cả giai đoạn muộn [45]. Trong NC của chúng tôi, 40 BN được PT bảo tồn cắt BT 1 bên cùng với cắt mạc nối lớn chiếm 47,6%. Nhóm BN này có giai đoạn bệnh I và II được tiến hành PT bảo tồn phù hợp với chỉ định. Tác giả Park JY NC điều trị PT bảo tồn cho 171 BN UTBM ác tính BT tại Hàn Quốc có 143 BN giai đoạn I và II (83,6%) [45]. Tỷ lệ này cao hơn của chúng tôi bởi tác giả lựa chọn nhóm NC chỉ toàn các ca bệnh được PT bảo tồn.

Đối với những BN giai đoạn muộn III, IV thì PT cắt toàn bộ tử cung, 2 phần phụ và mạc nối lớn là chỉ định chính, tuy nhiên ở giai đoạn này PT bảo tồn vẫn được thực hiện và nhiều NC đã chứng minh tính an toàn, nhận định này cũng phù hợp với tác giả Nasioudis D [118]. Chúng tôi thực hiện PT bảo tồn cho 3 BN giai đoạn III (3,6%), sau khi kết thúc điều trị 5 đợt hóa chất BEP, cả 3 BN đều còn sống khỏe mạnh. Như vậy, PT bảo tồn với các BN giai đoạn III vẫn thực hiện được và đảm bảo tính an toàn. Tác giả Ghalleb M đã thực hiện thành công PT bảo tồn cho 1 bệnh nhân 23 tuổi ở giai đoạn IIIC, theo dõi sau 15 năm không có dấu hiệu bệnh tái phát [119]. Có 4 BN giai đoạn IV trong NC được PT cắt toàn bộ tử cung, 2 phần phụ và mạc nối lớn (có 2 BN được cắt tổn thương di căn gan) cùng với công phá lấy tối đa tổn thương ung thư lan tràn để lại tổn thương kích thước lớn hơn 1 cm không tối ưu. Trong cả nhóm nghiên cứu có 11 BN được xử lý PT mức không tối ưu, chiếm 13,1%. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với tác giả Tangjitgamol S, kết quả điều trị 130 BN

UTBM ác tính BT tại Thái Lan cũng có các mức độ PT xử lý tổn thương đa dạng, tỷ lệ PT công phá u tối đa mức không tối ưu 18 BN (13,8%) [91]. Theo Park JY, giai đoạn muộn không phải là chống chỉ định của PT bảo tồn vì không phải tất cả các BN giai đoạn muộn đều có u xâm lấn BT 2 bên [45].

Phẫu thuật giúp đánh giá chính xác kích thước khối u, mức độ lan tràn tổn thương, tình trạng dịch ổ bụng từ đó xếp giai đoạn bệnh. Trong NC của chúng tôi, kích thước u trung bình là  $18,3 \pm 8,9$  cm. Một BN có u lớn nhất tới 50 cm, BN này xuất hiện khối u bụng 1 năm, to dần, đau tức vùng hạ vị, thời gian cuối to lên nhanh. Kết quả này cũng tương đồng với Võ Thị Ngọc Diệp khi NC 57 BN UTBM ác tính BT có kích thước u đa số từ 10 - 20 cm, lớn nhất là 40 cm [109]. Trong NC của Lai C.H có 93 BN UTBM ác tính BT được PT và điều trị hóa chất hỗ trợ, kích thước u trung bình là 16 cm [88].

### **4.3. GIAI ĐOẠN BỆNH**

Phẫu thuật là bước đầu tiên của quá trình điều trị UTBM ác tính BT, PT giúp loại bỏ tối đa tổ chức ung thư ra khỏi cơ thể và đánh giá giai đoạn bệnh chính xác. Đánh giá các tạng trong ổ bụng theo một trình tự sẽ tránh bỏ sót tổn thương, giúp cho xác định đúng giai đoạn, chúng tôi sử dụng bảng xếp giai đoạn theo FIGO năm 2003 vì trong NC có 34 BN hồi cứu, đã được phân loại theo bảng cũ, đồng thời bảng phân loại 2003 để áp dụng lâm sàng hơn bảng sửa đổi năm 2014. Trong NC của chúng tôi có 84 BN được PT, xếp giai đoạn theo FIGO 2003, kết quả theo bảng 3.8 có 56 BN giai đoạn I+II chiếm 66,6% (giai đoạn I có 37 BN, 44%), 28 BN giai đoạn III+IV chiếm 33,4%. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm của bệnh là thường gặp ở giai đoạn sớm do khối u to lên nhanh.

**Bảng 4.2. Tỷ lệ giai đoạn bệnh theo một số tác giả**

Tác giả (n)	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Park J.Y (171)	125 (73,1)	18 (10,5)	26 (15,2)	2 (1,2)
Lai C.H (93)	64 (68,8)	3 (3,2)	17 (18,3)	2 (2,1)
Nguyễn Mạnh Quốc (120)	68 (61,2)	13 (11,7)	27 (24,3)	3 (2,7)
Tangjitgamol S (130)	63 (51,2)	16 (13,0)	41 (33,3)	3 (2,4)
Tamauchi S (110)	79 (71,8)	10 (9,1)	20 (18,2)	1 (0,9)
Võ Thị Ngọc Diệp (57)	40 (70,2)	10 (17,5)	7 (12,3)	
Chúng tôi (84)	37 (44)	19 (22,6)	24 (28,6)	4 (4,8)

Qua kết quả trong bảng tổng hợp, tỷ lệ UTBM ác tính BT các giai đoạn trong từng NC là khác nhau, tuy nhiên có 1 điểm chung đó là giai đoạn I luôn chiếm tỷ lệ cao nhất. Điều này phản ánh các kết quả phù hợp với đặc điểm của bệnh là phát triển nhanh và bệnh nhân có xu hướng đi khám bệnh khá sớm khi có dấu hiệu bệnh. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ BN giai đoạn I thấp hơn của các tác giả khác có lẽ là do cách chọn mẫu, chúng tôi thu thập số liệu dựa trên tiêu chuẩn có đủ các mẫu MBH để làm xét nghiệm HMMD, từ đó tìm giá trị các yếu tố tiên lượng của bệnh. Các tác giả khác NC kết quả điều trị chung của bệnh UTBM ác tính BT nên tiêu chuẩn lựa chọn BN rộng hơn, tỷ lệ BN giai đoạn I luôn cao. Tác giả Võ Thị Ngọc Diệp, Nguyễn Mạnh Quốc NC về kết quả điều trị hóa trị bướu tể bào mầm nói chung trong 1 khoảng thời gian. Park JY NC kết quả và yếu tố tiên lượng của bệnh sau PT bảo tồn nên nhóm BN chủ yếu là ở giai đoạn sớm còn bảo tồn được [45]; Lai C.H và Tamauchi S NC kết quả và yếu tố tiên lượng, khả năng sinh sản sau điều trị UTBM ác tính BT nên tỷ lệ BN giai đoạn sớm cao [88],[102]; Tangjitgamol S đánh giá về kết quả điều trị chung nên tỷ lệ BN giai đoạn sớm cao [91].

#### 4.4. MÔ BỆNH HỌC

Theo phân loại của WHO năm 2014, UTBM ác tính BT được chia thành 6 típ mô học chính, trong đó UNM là típ chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp đến là UQKTT, UTNH, các típ còn lại có tỷ lệ gặp thấp hơn [3]. Kết quả NC của chúng tôi theo bảng 3.9 thì típ UQKTT lại chiếm tỷ lệ cao nhất với 35 BN (41,7%), típ UTNH đứng thứ 2 với 32 BN (38,1%), típ UNM đứng thứ 3 với 15 BN (17,9%). Kết quả của chúng tôi chưa phù hợp với y văn, tuy nhiên một số NC khác ở trong nước và nước ngoài cũng có kết quả tương tự.

**Bảng 4.3. Tỷ lệ các típ mô bệnh học theo các tác giả**

Tác giả (n)	UNM (n, %)	UQKTT (n, %)	UTNH (n, %)
Trịnh Tiến Đạt (87)	25 (28,7)	31 (35,6)	29 (33,3)
Murugaesu N (113)	14 (12,4)	17 (15,0)	30 (26,5)
Lee C.W (57)	20 (35,1)	24 (42,1)	8 (14,0)
Lai C.H (93)	31 (33,3)	28 (30,1)	18 (19,3)
Nguyễn Mạnh Quốc (120)	29 (26,1)	37 (33,3)	23 (20,7)
Tangjitgamol S (130)	49 (37,7)	30 (26,2)	34 (26,2)
Tamauchi S (110)	37 (33,6)	42 (38,2)	31 (28,2)
Võ Thị Ngọc Diệp (57)	13 (22,8)	14 (24,6)	21 (36,8)
Hinchcliff E (2196)	626 (28,5)	842 (38,3)	289 (13,2)
Lê Trung Thọ (44)	10 (22,7)	17 (38,6)	14 (31,8)
Chúng tôi (84)	15 (17,9)	35 (41,7)	32 (38,1)

Theo WHO, phân loại MBH các khối u bộ sinh dục năm 2014, UTBM ác tính BT được chia thành 6 típ, trong đó UNM chiếm tỷ lệ cao nhất [3]. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ UNM chỉ chiếm 17,9%, đứng hàng thứ 3 sau UQKTT và UTNH. Kết quả này cũng tương đương các NC trong nước đó là típ UNM

không phải chiếm tỷ lệ cao nhất và thường đứng thứ 2 [23],[97],[120]. Trong các báo cáo NC tại Việt Nam, tỷ lệ UQKTT luôn chiếm tỷ lệ cao nhất, kết quả có thể là do nhóm BN NC chưa đủ lớn. Các NC của tác giả nước ngoài cũng có số lượng BN tương đối nhỏ, tỷ lệ UNM thấp hơn típ UQKTT. Nghiên cứu của tác giả Hinchcliff E với 2196 BN cũng có tỷ lệ UNM đứng thứ 2 sau UQKTT, NC này là tổng hợp của nhiều báo cáo về UTBM ác tính BT tại Mỹ trong khoảng thời gian từ 2003 đến 2011 [121]. Theo y văn, típ MBH u nghịch mầm có tiên lượng tốt nhất trong bệnh UTBM ác tính BT, trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng BN u nghịch mầm chiếm tỷ lệ ít sẽ ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm của cả nghiên cứu so với các tác giả khác.

#### **4.5. KẾT QUẢ NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH**

Nhuộm HMMD các khối u BT với mục tiêu ban đầu để chẩn đoán xác định các khối u và chẩn đoán u di căn đến BT. Trong NC của chúng tôi, các BN đã được chẩn đoán xác định UTBM ác tính bằng nhuộm HE, chúng tôi nhuộm HMMD nhằm mục đích tìm hiểu vai trò của các dấu ấn miễn dịch trong việc tiên lượng bệnh. Dấu ấn miễn dịch sử dụng để chẩn đoán cho khối UTBM ác tính BT có nhiều loại bao gồm: CD117, PLAP, Oct4, SALL4,  $\beta$ -hCG, D2-40. Tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K Trung ương thực hiện hầu hết các xét nghiệm HMMD này để chẩn đoán phân biệt các khối u. Với mục tiêu tìm hiểu giá trị tiên lượng của các dấu ấn này, chúng tôi sử dụng CD117, PLAP, Oct4,  $\beta$ -hCG, D2-40, p53, Ki-67 nhuộm cho tất cả BN trong nhóm NC thu được kết quả tại bảng 3.11, các típ MBH khác nhau có mức độ bộc lộ dấu ấn là khác nhau. Tác giả Lê Trung Thọ và Trịnh Tiến Đạt cũng có NC về mức độ bộc lộ các dấu ấn HMMD của các UTBM ác tính BT, so sánh với 3 típ mô học gặp tỷ lệ nhiều nhất:

**Bảng 4.4. Tỷ lệ bộc lộ một số dấu ấn HMMD**

Loại mô học theo tác giả (n)		PLAP		CD117		Oct4		D2-40	
		(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Lê Trung Thọ	UNM (10)	0	<b>100</b>	0	<b>100</b>	-	-	-	-
	UQKTT (17)	0	0	0	0	-	-	-	-
	UTNH (14)	35,7	64,3	71,4	28,6	-	-	-	-
Trình Tiến Đạt	UNM (27)	-	-	0	<b>100</b>	7,4	<b>92,3</b>	-	-
	UQKTT (31)	-	-	12,9	87,1	83,9	16,1	-	-
	UTNH (29)	-	-	0	100	100	0	-	-
Chúng tôi	UNM (15)	20,0	<b>80,0</b>	26,6	<b>73,4</b>	6,7	<b>93,3</b>	53,3	46,7
	UQKTT (35)	97,1	2,9	94,3	5,6	97,1	2,9	97,1	2,9
	UTNH (32)	62,5	37,5	84,4	15,6	93,7	6,3	59,4	40,6

Qua kết quả tổng hợp, tác giả Lê Trung Thọ [122] và Trình Tiến Đạt [56] cũng thực hiện nhuộm HMMD với một số loại dấu ấn như PLAP, CD117, Oct4, hai tác giả không sử dụng D2-40. Sử dụng dấu ấn CD117, kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với 2 tác giả, nhuộm có tỷ lệ dương tính cao 73,4% so với 100%. CD117 là một thụ thể cytokine xuyên màng thể hiện trên bề mặt của các tế bào gốc tạo máu và các loại tế bào khác, thường được phosphoryl hóa và kích hoạt bằng cách liên kết với phối tử của nó với yếu tố tế bào gốc và có liên quan đến một số bệnh ung thư ở người, qua đây cho thấy CD117 là một dấu ấn hữu ích trong phân loại các khối UTBM buồng trứng, và vai trò tiên lượng của nó cần được tìm hiểu. Với dấu ấn PLAP, kết quả của chúng tôi tương đồng với Lê Trung Thọ, khi nhuộm cho tít UNM cho kết quả dương tính chiếm tỷ lệ rất cao; với tít UQKTT bộc lộ cả dương tính và âm tính. Với dấu ấn Oct4, kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của Trình Tiến Đạt ở cả 3 nhóm mô học. Với dấu ấn D2-40, chúng tôi có kết quả UQKTT dương tính tỷ lệ cao đến 97,1%, tít UNM và UQKTT tỷ lệ dương tính và âm tính gần tương đương nhau. Với dấu ấn

$\beta$ -hCG, trong NC của chúng tôi có rất ít BN nhuộm có kết quả dương tính, kết quả này cũng phù hợp với NC của Lê Trung Thọ âm tính với tất cả các khối u.

Với 2 dấu ấn p53 và Ki-67 trong NC của chúng tôi, kết quả âm tính và dương tính trong các tít MBH chưa cho thấy được sự khác biệt.

## **4.6. HÓA TRỊ BỔ TRỢ VÀ KẾT QUẢ**

### **4.6.1. Hóa trị bổ trợ**

U tế bào mầm ác tính BT là loại UT có tiên lượng rất tốt nếu được điều trị đúng phác đồ: PT và hóa trị bổ trợ. Trong NC của chúng tôi, tất cả BN đã được PT và hóa trị chất bổ trợ. Trong số 37 BN giai đoạn I, có 5 BN UQKTT giai đoạn IB độ mô học 1 nên vẫn chỉ định hóa trị bổ trợ. Các BN của chúng tôi đều được điều trị đủ đợt hóa chất theo phác đồ BEP (bảng 3.12). Sử dụng phác đồ hóa chất BEP đã mang lại kết quả khả quan ngay cả với những BN giai đoạn muộn. Điều trị đủ số đợt hóa chất giúp cho kết quả được tốt nhất, số chu kỳ hóa chất trung bình nhóm BN của chúng tôi là  $4,3 \pm 1,1$  chu kỳ. Tác giả Nguyễn Văn Tuyên NC điều trị cho 44 BN UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị, có 40 BN được điều trị hóa chất phác đồ BEP sau mổ chiếm 90,9% [108]. Võ Thị Ngọc Diệp NC hồi cứu điều trị cho 57 BN UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị phác đồ BEP và EP, có 66,7% BN được điều trị 2-4 chu kỳ, 33,3% BN được điều trị 5-6 chu kỳ [109]. Hóa chất phác đồ BEP điều trị hiệu quả và an toàn cho cả BN trẻ tuổi, trong NC của tác giả Rajeswari B đã điều trị cho 31/35 BN UTBM ác tính BT (chiếm 88,6%), kết quả điều trị an toàn, độc tính chấp nhận được [120].

### **4.6.2. Kết quả điều trị và tái phát, di căn**

U tế bào mầm ác tính BT là bệnh ung thư có tiên lượng rất tốt, khả năng chữa khỏi sống trên 5 năm ngay cả ở giai đoạn muộn đã được ghi nhận qua rất nhiều NC. Tuy nhiên vẫn có những BN tái phát, di căn làm thất bại điều trị. Theo Daniela E.M, tái phát di căn thường xảy ra sớm, trong khoảng thời gian

2 năm đầu [2]. Trong NC của chúng tôi, có 19 BN (22,6%) xuất hiện tái phát di căn trong đó có 17 BN xảy ra trong 2 năm đầu, 2 BN tái phát sau 2 năm. Tất cả BN tái phát được điều trị bằng hóa chất phác đồ TP, trong đó chỉ có 4 BN đạt được kết quả tốt, đáp ứng khỏi hoàn toàn, 15 BN tử vong trong quá trình điều trị tái phát, trong đó có 4 BN giai đoạn IIA. Neeyalavira V NC có 12/76 BN (15,8%) tái phát sau điều trị, trong đó có 6 BN ở giai đoạn sớm. Đặc biệt trong đó có 2 BN tái phát có mô học là UQKTT giai đoạn IA độ mô học 1, không có chỉ định hóa trị bổ trợ [4]. Tác giả Mangili G NC 123 BN UTBM ác tính BT thấy rằng có 22 BN tái phát (17,8%), tất cả đều xảy ra trong vòng 24 tháng từ lúc bắt đầu được chẩn đoán [5]. Trong NC của Lee C.H có 5 BN tái phát sau điều trị, chiếm tỷ lệ 8,8% và thời gian tái phát trong khoảng từ 4 - 12 tháng [76]. Tác giả Anita A.N nghiên cứu kết quả điều trị cho 33 ca UTBM ác tính BT trong thời gian 10 năm có 4 ca tử vong trong đó có 3 trường hợp là UTNH giai đoạn I được điều trị 6 đợt hóa chất BEP [101]. Như vậy vấn đề tái phát di căn có thể xảy ra ngay cả với BN giai đoạn sớm, đây là vấn đề cần tìm hiểu thêm để có phác đồ điều trị chính xác hơn.

#### **4.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM**

Qua NC điều trị 84 BN UTBM ác tính BT bằng PT và hóa chất bổ trợ phác đồ BEP chúng tôi thu được kết quả:

##### **4.7.1. Với sống thêm toàn bộ**

Có 84 BN được theo dõi sống thêm sau điều trị, trong đó tại thời điểm kết thúc thu thập số liệu có 69 BN còn sống chiếm 82,1%, 15 BN tử vong liên quan đến bệnh chiếm 17,9%. Thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 107 tháng, với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $88,49 \pm 4,32$  tháng [95% CI = 80,0 - 96,90].

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 82,1%.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 96,5%; sau 3 năm là 87%; sau 6 năm, 7 năm vẫn là 82,1%.



Với các phương pháp điều trị hiện tại, UTBM ác tính BT có tiên lượng khá tốt. Các tác giả khác điều trị có kết quả:

**Bảng 4.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các nghiên cứu**

Tác giả	Phương pháp điều trị	Sống thêm toàn bộ 5 năm	Thời gian theo dõi	Số tử vong/số BN
Lai C.H	PT + BEP	97,4%	66 tháng	6/93
Tangjigamol S	PT + BEP	92,4%	63,6 tháng	124
Mangili G	PT + BEP	88,8%	60,9 tháng	8/123
Neeyalavira V	PT + BEP	86,2%	66,6 tháng	76
Chúng tôi	PT + BEP	82,1%	98 tháng	15/84

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn các tác giả khác có thể là vì số BN thuộc tít UNM chiếm tỷ lệ thấp (19%).

Lai C.H điều trị cho 93 BN có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm rất cao đến 97,4%, có lẽ do trong nhóm BN có số lượng UNM cao nhất tới 34%. Theo các báo cáo, UNM là nhóm có tiên lượng tốt nhất, điều này có thể làm tăng số BN sống toàn bộ 5 năm trong NC của tác giả.

Tangjigamol S nghiên cứu 130 BN UTBM ác tính BT trong đó có số lượng BN u nghịch mầm chiếm 37,7% (49/130). Neeyalavira V NC điều trị cho 76 BN bằng PT và hóa chất phác đồ BEP trong 10 năm từ 2003 đến 2012 tại Thái Lan, có 19 BN UNM chiếm tỷ lệ 25%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của chúng tôi gần tương đương với tác giả. Và trong nhiều báo cáo về kết quả điều trị nêu lên vấn đề chủng tộc màu da có liên quan đến tiên lượng bệnh.

#### **4.7.2. Với sống thêm không bệnh**

Tại thời điểm kết thúc thu thập số liệu, chúng tôi có 69 BN còn sống không có dấu hiệu bệnh tiến triển hoặc tái phát, di căn, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $86,49 \pm 4,32$  tháng (95% CI là 78,02 - 94,96).

Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1 năm là 91,5%, sau 3 năm là 85%, sau 4 năm là 85%, sau 5 năm 82,1%, sau 6 năm, 7 năm là 82,1%;

Có sự tương đồng về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh đến thời điểm 5 năm bởi các trường hợp tái phát di căn, tiến triển đều xuất hiện trong thời gian khoảng 2 năm đầu sau điều trị.

#### **4.8. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN SỐNG THÊM**

Với mục tiêu tìm hiểu các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm của các BN trong nhóm NC, chúng tôi phân tích các yếu tố sau.

##### **4.8.1. Đặc điểm lâm sàng liên quan đến sống thêm**

###### **4.8.1.1. Sống thêm liên quan đến tuổi mắc bệnh**

UTBM ác tính BT thường gặp ở lứa tuổi vị thành niên và phụ nữ trẻ với đỉnh cao ở khoảng 20 tuổi [5],[123]. Trong NC của chúng tôi, nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,4%, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là trên 40 tuổi với 2,4%.

##### **a) Đối với thời gian sống thêm**

###### **\* Thời gian sống thêm toàn bộ**

Trong NC của chúng tôi, phân tích sự khác nhau về thời gian sống thêm toàn bộ với 2 độ tuổi dưới 20 và trên 20 thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa,  $p > 0,05$ . Việc đánh giá này nhằm tìm hiểu xem có sự khác nhau hay không về khả năng sống thêm sau điều trị tại đỉnh của độ tuổi mắc bệnh. Nhóm BN dưới 20 tuổi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $91,97 \pm 5,39$  tháng [95% CI = 81,39 - 102,55] so với  $84,18 \pm 6,35$  tháng [95% CI = 71,71 - 96,64] tháng ở nhóm trên 20 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với NC của 1 số tác giả như

Tangjitgamol S [91]: sống thêm toàn bộ của nhóm  $\leq 20$  tuổi và  $> 20$  tuổi tương ứng là 94,5 (88,4 - 100) tháng so với 90,6 (83,5 - 97,8) tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,445$ . Tác giả Neeyalavira V báo cáo kết quả điều trị của 76 BN UTBM ác tính BT, chia nhóm tuổi  $\leq 20$  và  $> 20$  cũng thấy rằng không có sự liên quan giữa sự phân chia độ tuổi này đến khả năng tái phát, di căn,  $p = 0,76$  trong cả phân tích đơn biến và đa biến [4].

#### \* Đối với thời gian sống thêm không bệnh

Về đánh giá thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến độ tuổi, chúng tôi cũng sử dụng mốc phân chia độ tuổi là 20, theo kết quả tại biểu đồ 3.6 thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi  $\leq 20$  và  $> 20$ ,  $p = 0,294$ . Nhóm BN từ 20 tuổi trở xuống, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $89,77 \pm 5,49$  tháng (95% CI = 78,99 - 100,54) so với  $81,87 \pm 6,47$  tháng (95% CI = 69,19 - 94,56) ở nhóm trên 20 tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với tác giả Tangjitgamol S trong NC của mình chia BN thành 2 nhóm tuổi dưới 20 và trên 20 thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm [91].

Tác giả Park JY trong báo cáo kết quả điều trị cho 171 BN UTBM ác tính BT bằng PT bảo tồn và hóa chất hỗ trợ phác đồ BEP có kết quả sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm tuổi  $< 22$  và  $> 22$  là không có sự khác nhau có ý nghĩa, với  $p = 0,09$  [45].

#### b) Phân tích đa biến

Kết quả NC của chúng tôi, bằng thuật toán phân tích đa biến (bảng 3.14), với biến số về độ tuổi  $\leq 20$  và  $> 20$  không là yếu tố tiên lượng độc lập với cả thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Tác giả Murugaesu N NC 113 BN UTBM ác tính BT cũng thấy rằng độ tuổi không là yếu tố tiên lượng trong cả phân tích đơn biến và đa biến [65]. Tác giả Mangili G báo cáo NC điều trị 123 BN UTBM ác tính BT cũng thấy rằng độ tuổi  $< 20$  và  $> 20$  không là yếu tố tiên lượng độc lập với sống thêm [5]. Trong NC của tác giả Neeyalavira V, bằng phân

tích đa biến thì tuổi ở mốc 20 không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với tái phát bệnh,  $p = 0,769$  [4].

Như vậy, bệnh lý UTBM ác tính BT thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi nhưng thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh giữa 2 nhóm xung quanh đỉnh tuổi mắc không có sự khác nhau.

#### **4.8.1.2. Sống thêm liên quan đến các đặc điểm sản khoa và tiền sử gia đình**

##### **a) Tuổi có kinh lần đầu**

Trong NC của chúng tôi, 79 BN có kinh lần đầu trong độ tuổi 13-16, đây cũng là độ tuổi dậy thì chung của trẻ em gái Việt Nam. Chỉ có 3 BN dậy thì sớm trước 13 tuổi và 2 BN dậy thì muộn sau 16 tuổi. So sánh thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN 13-16 tuổi và nhóm còn lại không có sự khác biệt,  $p > 0,05$  (biểu đồ 3.7 và 3.8). Các NC về UTBM ác tính BT của tác giả trong và ngoài nước vẫn chưa thấy có phân tích đến vai trò của yếu tố tuổi dậy thì. Tất cả các NC khác đều tập trung tìm hiểu các yếu tố nguy cơ khác nên chúng tôi không có dữ liệu để so sánh.

##### **b) Có con trước khi bị bệnh**

Trong ung thư BM buồng trứng thì có con và cho con bú là một yếu tố bảo vệ giúp cho BT được nghỉ ngơi phục hồi các tổn thương do việc phóng noãn. Với UTBM ác tính BT thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi, thời gian buồng trứng đã hoạt động chưa dài nên nguy cơ này không cao, như vậy khả năng mắc bệnh của 2 nhóm là như nhau mà không chịu ảnh hưởng của khoảng nghỉ buồng trứng. Theo kết quả của biểu đồ 3.9 và 3.10, thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cả 2 nhóm đã có con và chưa có con là như nhau,  $p > 0,05$ . Với kết quả này có thể chưa được phù hợp vì số lượng bệnh nhân còn ít không đại diện cho cả quần thể lớn. Trong báo cáo của tác giả Solheim O, với tít MBH không phải UNM thì tỷ lệ sống thêm ở những BN đã lập gia đình trước khi mắc bệnh có thời gian sống thêm dài hơn những người chưa lập gia

đình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,007$ , tuy nhiên với nhóm UNM thì tình trạng hôn nhân và có con lại không phải là yếu tố tiên lượng liên quan đến bệnh [90].

#### **4.8.1.3. Sống thêm liên quan đến mức độ đau**

Đau bụng cùng với sờ thấy u vùng hạ vị là triệu chứng cơ năng xuất hiện đầu tiên gây chú ý và là lý do đi khám bệnh, đau bụng thường bắt đầu với cảm giác tức nặng và tăng dần theo kích thước khối u. Trong NC của chúng tôi có 81 BN có triệu chứng đau bụng, chúng tôi sử dụng thang điểm đo độ đau của WHO để phân mức độ đau, kết quả theo bảng 3.2. Phân tích mối liên quan của mức độ đau với giai đoạn, trong nhóm BN của chúng tôi, đau nhẹ có 62 BN, chủ yếu ở giai đoạn sớm I/II là 48 BN, giai đoạn III/IV là 14 BN; đau nhiều có 19 BN chủ yếu ở giai đoạn III/IV. Như vậy, đau bụng cũng có mối liên quan với giai đoạn bệnh, việc sử dụng thang điểm đo độ đau có thể hữu ích đóng góp vai trò trong tiên lượng bệnh.

Theo biểu đồ 3.11 và 3.12, đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo mức độ đau thấy rằng các BN có mức độ đau nhẹ và không đau có thời gian sống thêm dài hơn nhóm có mức độ đau nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ . Kết quả này của chúng tôi là những phân tích bước đầu, còn mang tính chủ quan của người NC khi đánh giá mức độ đau. Chưa có NC của các tác khác trong và ngoài nước về triệu chứng này để so sánh.

#### **4.8.1.4. Sống thêm liên quan đến dịch ổ bụng**

Dịch ổ bụng có thể có ngay cả bệnh ở giai đoạn sớm, đây là triệu chứng khác với UT biểu mô buồng trứng dịch ổ bụng thường có khi bệnh ở giai đoạn muộn. Trong NC của chúng tôi 19 BN không có dịch ổ bụng, 27 BN (32,1%) có dịch số lượng  $< 200$  ml, 19 BN (22,6%) có dịch 200 - 1000 ml và 18 BN (21,4%) có  $> 1000$  ml dịch ổ bụng. Phân tích tỷ lệ sống toàn bộ và sống thêm

không bệnh theo mức độ dịch ổ bụng (biểu đồ 3.13 và 3.14) thấy rằng có sự khác biệt về sống thêm theo mức độ dịch ổ bụng,  $p < 0,01$ . Tỷ lệ sống thêm giảm nhanh theo các nhóm về số lượng dịch. Không có nhiều NC đề cập đến vai trò của dịch ổ bụng. Trong NC của Lee C.W, lượng dịch ổ bụng được chia làm 2 nhóm  $< 100$  ml và  $> 100$  ml, tác giả có đánh giá vai trò của số lượng dịch này đến tái phát di căn của bệnh, tuy nhiên sự khác biệt của 2 nhóm chưa có ý nghĩa,  $p = 0,1$  [76]. Sự khác nhau ở đây có thể là do chia nhóm BN, chúng tôi chia lượng dịch thành 4 nhóm và nhóm nhiều dịch ổ bụng  $> 1000$  ml thường liên quan đến giai đoạn muộn nên thời gian sống không dài. Còn NC của Lee C.W chỉ chia làm 2 nhóm  $< 100$  ml và  $> 100$  ml nên khó đánh giá sự khác nhau ở nhóm giai đoạn muộn. Trong NC của tác giả De la Motte Rouge khi xem xét vai trò tiên lượng của dịch ổ bụng đến sống thêm của 57 BN được điều trị bằng PT và hóa chất BEP thấy rằng không có dịch ổ bụng và có dịch ổ bụng có ảnh hưởng đến khả năng sống thêm của BN. Khi có dịch ổ bụng thì làm tăng nguy cơ tử vong lên 7,3 lần đối với sống thêm không toàn bộ và tăng đến 10,2 lần đối với sống thêm không bệnh [39]. Sự phân chia số lượng dịch ổ bụng cũng như cách đánh giá theo tip MBH chưa đồng nhất giữa các NC. Đây chỉ là kết quả bước đầu đánh giá về giá trị tiên lượng của số lượng dịch ổ bụng, cần có NC sâu hơn để tìm mối liên quan giữa số lượng dịch với tip MBH và thời gian sống thêm.

#### ***4.8.1.5. Sống thêm liên quan đến giai đoạn bệnh***

##### **a) Đối với thời gian sống thêm**

###### **\* Thời gian sống thêm toàn bộ**

Trong NC của chúng tôi, không có BN ở giai đoạn I tử vong trong quá trình theo dõi, 4 BN giai đoạn IIA tử vong; thời gian sống thêm toàn bộ theo các giai đoạn I/II, III/IV lần lượt là:  $105,14 \pm 1,83$  tháng [95% CI = 101,56 - 108,73] so với  $45,84 \pm 7,44$  tháng [95% CI = 31,25 - 60,43] sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ . Kết quả này cũng tương đồng với NC của các tác giả khác. Trong

báo cáo của Chan JK, NC trên số lượng lớn 760 BN UTBM ác tính BT được điều trị bằng PT và hóa chất sau mổ tại nhiều trung tâm thấy rằng kết quả thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm BN giai đoạn I/II cao hơn hẳn so với nhóm giai đoạn III/IV, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$  [124].

**\* Đối với thời gian sống thêm không bệnh**

Tương tự như vậy, thời gian sống thêm không bệnh giảm theo giai đoạn, với giai đoạn I/II là  $103,12 \pm 1,85$  tháng, với giai đoạn III/IV là  $42,2 \pm 7,66$  tháng, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

Các NC trên thế giới đều thống nhất rằng giai đoạn là yếu tố tiên lượng bệnh cho dù các tác giả có thể phân chia, nhóm theo các cách khác nhau như giai đoạn tổn thương tại BT (giai đoạn I) so với các giai đoạn còn lại hoặc giai đoạn sớm so với giai đoạn muộn. Theo Mangili G, tỷ lệ sống thêm 5 năm với giai đoạn I là 95,6% và với các giai đoạn còn lại là 73,2% [125]. Nghiên cứu của Nawa A. trên 47 BN u túi noãn hoàng cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 95,2% với giai đoạn I, 75% với giai đoạn II, 30% với giai đoạn III và 25% với giai đoạn IV, so sánh giữa giai đoạn I và các giai đoạn còn lại có sự khác biệt,  $p < 0,001$  [6].

Như vậy, trong NC của chúng tôi, với giai đoạn sớm, thời gian sống thêm rất khả quan và phù hợp với các NC kinh điển trên thế giới. Với giai đoạn III, IV, kết quả điều trị kém hơn.

**b) Phân tích đa biến với giai đoạn bệnh**

Trong kết quả NC của chúng tôi, giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập đối với khả năng sống thêm toàn bộ với  $p < 0,001$ , còn với khả năng sống thêm không bệnh thì giai đoạn không phải là yếu tố tiên lượng độc lập,  $p = 0,397$ . Điều này được trình bày trong báo cáo của nhiều tác giả trên thế giới. Trong NC của Mangili G, giai đoạn là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ, với  $p = 0,003$  [5]. Tác giả Neeyalavira V NC điều trị cho 76

BN, kết quả khi phân tích đa biến thấy thời gian sống thêm toàn bộ của giai đoạn I, II dài hơn so với giai đoạn III, IV, với  $p = 0,029$  [4]. Trong NC của tác giả Chan JK, giai đoạn bệnh (I/II so với III/IV) là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ,  $p < 0,001$  [124].

Như vậy, trong bệnh UTBM ác tính BT, qua các NC của nhiều tác giả khác ở nước ngoài, giai đoạn bệnh chỉ có ý nghĩa tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ, không là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm không bệnh. Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị tại Bệnh viện K trung ương, cơ sở điều trị ung thư uy tín trong cả nước, đã áp dụng các biện pháp điều trị tiên tiến để mang lại kết quả tốt cho bệnh nhân. Kết quả điều trị tương đương với các tác giả khác trên thế giới.

#### ***4.8.1.6. Sống thêm liên quan đến phương pháp phẫu thuật***

##### **a) Đối với thời gian sống thêm**

##### **\* Thời gian sống thêm toàn bộ**

Nhóm BN được PT tối ưu và không tối ưu có thời gian sống thêm toàn bộ khác nhau. Nhóm BN được PT tối ưu, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $95,72 \pm 3,73$  tháng [95% CI = 88,31 - 103,14] so với  $20,83 \pm 2,54$  tháng [95% CI = 15,84 - 25,85] ở nhóm BN được PT không tối ưu, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Trong NC của chúng tôi, PT tối ưu khi lấy được hết không còn tổn thương trên đại thể hoặc tổn thương để lại  $< 1$  cm, PT không tối ưu khi tổn thương trên đại thể còn với kích thước  $> 1$  cm. Có 11 BN được PT cắt toàn bộ tử cung + 2 phần phụ + cắt mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại tổn thương  $> 1$  cm là không tối ưu ở giai đoạn II, III và IV. Các BN này có tổn thương lan rộng, chúng tôi đã thực hiện PT lấy các tổn thương để lại trên đại thể ít nhất.

Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác khi đánh giá về sống thêm theo phương pháp PT. Li J. NC trên UTBM ác tính BT ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ sống thêm cao hơn rõ rệt giữa nhóm để lại tổn thương sau PT dưới 1 cm so với trên 1 cm: tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 3 năm, 5 năm là 93,35%; 80%



và 60,95% so với 68,42%; 21,05%; 14,04% giữa nhóm để lại tổn thương sau PT dưới 1cm và trên 1 cm ( $p = 0,0036$ ) [126]. Tác giả Chan JK báo cáo kết quả NC đánh giá sống thêm không bệnh thấy rằng ở nhóm PT bảo tồn có tỷ lệ cao hơn nhóm PT triệt căn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p = 0,26$ . Sự khác nhau về kết quả sống thêm giữa 2 nhóm ở đây có lẽ do nhóm được lựa chọn PT bảo tồn thường là các BN giai đoạn sớm, tuổi còn trẻ nên thời gian sống kéo dài hơn là phù hợp với đặc điểm của bệnh [124].

#### \* Thời gian sống thêm không bệnh

Nhóm BN được PT tối ưu và không tối ưu có thời gian sống thêm không bệnh khác nhau rõ rệt. Nhóm BN được PT tối ưu, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là  $93,72 \pm 3,84$  tháng [95% CI = 86,33 - 101,11] so với  $15,22 \pm 3,01$  tháng [95% CI = 9,31 - 21,13] ở nhóm được PT không tối ưu, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả của chúng tôi phù hợp với NC của Park JY, nhóm được PT tối ưu có tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn nhóm không được PT tối ưu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,001$  [45]. Trong báo cáo của Lee C.W, NC 57 BN UTBM ác tính BT bằng PT và hóa trị bổ trợ sau mổ, kết quả thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm PT tối ưu cao hơn hẳn nhóm PT không tối ưu để lại  $u > 1$  cm với  $p = 0,0011$  [76]. Như vậy, mức độ xử lý tối đa để lại tổn thương ít nhất có liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh UTBM ác tính BT, mặc dù bệnh có khả năng đáp ứng rất nhạy với hóa chất sau mổ.

#### b) Phân tích đa biến với phương pháp phẫu thuật

Trong NC của chúng tôi, bằng thuật toán phân tích đa biến theo mô hình Cox, các mức độ phẫu thuật không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đối với khả năng sống thêm toàn bộ và khả năng sống thêm không bệnh (bảng 3.14). Kết quả này cũng phù hợp với NC của Park JY đánh giá vai trò của PT đến sống thêm bằng phân tích đa biến thấy mức độ PT tối ưu hay không tối ưu không có ảnh

hưởng [45]. Trong NC của tác giả Neeyalavira V khi phân tích đa biến thấy các mức độ PT không ảnh hưởng tới sống thêm,  $p = 0,775$  [4].

Như vậy, mức độ PT là yếu tố có ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong phân tích đơn biến. Tuy nhiên, khi đánh giá vai trò của PT cùng với nhiều yếu tố khác bằng phương pháp hồi quy đa biến Cox đến khả năng sống thêm thì mức độ PT không là yếu tố tiên lượng độc lập.

#### **4.8.2. Đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến sống thêm**

##### ***4.8.2.1. Sống thêm liên quan đến các Marker ung thư trước mổ***

Trước mổ, tất cả BN trong NC của chúng tôi đều được xét nghiệm các marker là AFP,  $\beta$ -hCG, LDH. Phân tích mối liên quan giữa các marker này với thời gian sống thêm của bệnh thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không bệnh giữa nhóm có kết quả âm tính và nhóm dương tính (từ biểu đồ 3.19 đến 3.24). Tuy nhiên nhóm có kết quả âm tính thì thời gian sống thêm có dài hơn nhóm có kết quả dương tính nhưng không có sự khác biệt,  $p > 0,05$ . Một số tác giả nghiên cứu về giá trị tiên lượng của marker có kết quả khả quan hơn. Tangjitgamol S đã NC kết quả điều trị 124 BN UTBM ác tính BT thấy giá trị tiên lượng của bộ 3 marker AFP,  $\beta$ -hCG, LDH. Khi có ít nhất 1 loại tăng cao hơn mức bình thường thì thời gian sống thêm sẽ thấp hơn nhóm có giá trị bình thường [91]. Tác giả Murugaesu N nghiên cứu giá trị tiên lượng của một số marker trong UTBM ác tính BT thấy rằng nhóm có kết quả định lượng marker AFP,  $\beta$ -hCG ở mức bình thường thì thời gian sống còn toàn bộ cao hơn hẳn nhóm có kết quả định lượng bộ đôi này tăng cao [65]. Như vậy, trong bệnh lý UTBM ác tính BT, các marker ung thư có giá trị tiên lượng rất tốt, tuy nhiên trong NC này số lượng BN còn ít theo các tiêu chí lựa chọn nên kết quả thu được chưa được tin cậy cao.

#### **4.8.2.2. Sống thêm liên quan đến tít mô bệnh học**

##### **a) Đối với thời gian sống thêm**

###### **\* Với sống thêm toàn bộ**

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ có sự khác nhau giữa các tít MBH, nhóm UQKTT có tỷ lệ sống thêm 5 năm 97,1%, đến hết thời gian thu thập số liệu 10 năm thì BN ban đầu vẫn còn sống. Sự khác nhau với các tít MBH khác có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,003$ . Kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả: Lai C.H, nhóm BN UNM và UQKTT cũng có thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 12 năm là 100% [88].

Tác giả Tangjigamol S NC 130 UTBM ác tính BT thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm UQKTT ( $n = 30$ ) là 89,7% [91]. Trong báo cáo của tác giả Mangili G nghiên cứu 123 BN UTBM ác tính BT có 49 BN UNM (39,8%), 35 UQKTT (28,5%), còn lại thuộc các tít MBH khác, kết quả về sống thêm không bệnh ở nhóm UQKTT cao nhất, chiếm 100% ở thời điểm 360 tháng [5].

Như vậy, UQKTT là nhóm u có tiên lượng tốt, phù hợp với y văn. Tuy nhiên trong nhóm NC của chúng tôi có 1 số BN thời gian nghiên cứu còn ngắn, điều này có thể làm cho kết quả của chúng tôi tốt hơn của tác giả khác như Tangjigamol S. Các BN này cần phải theo dõi để phát hiện sớm các tái phát để điều trị sớm.

###### **\* Với sống thêm không bệnh**

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm không bệnh của 2 nhóm UNM và UQKTT cao hơn hẳn các nhóm còn lại ở các thời điểm 1 năm, 2 năm, 5 năm (biểu đồ 3.26). Trong nhóm BN của chúng tôi, các tít MBH còn lại có tít UTNH chiếm số lượng lớn với 32 BN (38,1%). Trong báo cáo của Park JY nghiên cứu phẫu thuật bảo tồn cho 171 BN có kết quả là thời gian sống thêm không bệnh của tít UTNH thấp hơn rất nhiều so với các tít MBH khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,005$  [45]. Kết quả này cũng phù hợp với tác

giả Chan JK trong NC phân tích thông tin về điều trị UTBM ác tính BT tại Mỹ từ năm 1998-2001 đã tập hợp được 760 BN, kết quả sống thêm không bệnh ở tít MBH là UNM và UQKTT cao hơn nhóm UTNH, sự khác biệt rất có ý nghĩa với  $p < 0,01$  [124]. Như vậy, kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác.

#### **b) Phân tích đa biến với tít MBH**

Bằng phân tích đa biến theo mô hình Cox, kết quả của chúng tôi thấy rằng UQKTT là yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh ở cả thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh, với  $p = 0,002$  và  $0,018$ . Kết quả này cũng phù hợp với tác giả Chan: UNM và UQKTT là yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh so với UTNH,  $p = 0,003$  [126]. Như vậy, trong NC của chúng tôi có so sánh với một số tác giả khác, tít UQKTT là yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh UTBM ác tính BT.

#### **4.8.2.3. Sống thêm liên quan đến các dấu ấn miễn dịch**

##### **a) Đối với thời gian sống thêm**

Dấu ấn miễn dịch thường được sử dụng giúp chẩn đoán phân biệt chính xác các khối UTBM ác tính BT từ đó bác sĩ lâm sàng có quyết định điều trị đúng. Kết quả điều trị cũng khác nhau theo từng tít MBH, việc phân tích đánh giá vai trò của các dấu ấn liên quan đến tiên lượng bệnh là mục tiêu quan trọng. Qua kết quả NC, chúng tôi thấy các dấu ấn miễn dịch có mức độ ảnh hưởng lên thời gian sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ là như nhau.

Theo kết quả phân tích liên quan của các dấu ấn miễn dịch với thời gian sống thêm trong các biểu đồ 3.27 đến 3.40 thấy chỉ có 3 dấu ấn D2-40, p53, Ki-67 liên quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh,  $p < 0,05$ .

Các dấu ấn còn lại: CD117, Oct4, PLAP,  $\beta$ -hCG liên quan không có ý nghĩa với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh,  $p > 0,05$ .

### \* Dấu ấn p53

Protein p53 là một yếu tố phiên mã có khả năng đáp ứng với nhiều rối loạn của tế bào, p53 có liên quan đến chết tế bào theo chương trình. Đột biến gen TP53 làm tế bào mất khả năng kiểm soát sự tăng trưởng của tế bào và tế bào không chết theo chương trình. Trong UTBM ác tính BT, đột biến gen TP53 gây mất chức năng của p53 và mức độ ác tính của bệnh cũng tăng lên, nguy cơ tái phát và di căn cũng tăng theo [95]. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ BN có dấu ấn p53 dương tính là 46,4% (bảng 3.11), phân tích mối liên quan đến thời gian sống thêm thấy thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở các BN có dấu ấn p53 âm tính có dài hơn nhóm có dấu ấn p53 dương tính,  $p < 0,005$  (biểu đồ 3.37 và 3.38). Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Shukullaev A.T: nhóm BN có đột biến gen TP53 thì có biểu hiện tái phát và di căn sớm cũng như phải điều trị số đợt hóa chất nhiều hơn [95].

### \* Dấu ấn Ki-67.

Ki-67 là 1 protein gắn liền với hoạt động tăng sinh của quần thể tế bào nội tại trong các khối u ác tính, cho phép Ki-67 được sử dụng như một dấu hiệu của khối u xâm lấn. Dấu ấn này đã được nghiên cứu khá nhiều cho UT biểu mô BT, tuy nhiên với UTBM ác tính BT còn rất ít. Tác giả Battista M.J đã nghiên cứu giá trị của Ki-67 trong ung thư biểu mô BT thấy rằng đây là 1 yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh [72]. Trong NC của chúng tôi, các BN có kết quả nhuộm với dấu ấn Ki-67 dương tính thì tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ đều thấp hơn nhóm các BN có kết quả nhuộm âm tính,  $p < 0,005$  (biểu đồ 3.39 và 3.40).

### *b) Phân tích đa biến với các dấu ấn miễn dịch*

Sử dụng phương pháp hồi quy đa biến theo mô hình Cox thấy rằng thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh nhóm kết quả D2-40 có sự khác biệt giữa nhóm âm tính với nhóm dương tính, với  $p < 0,003$ . Các dấu ấn khác không có sự khác biệt giữa nhóm có kết quả bộc lộ âm tính và dương tính,

$p > 0,05$ . Theo kết quả trong biểu đồ 3.29 thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm có kết quả nhuộm D2-40 âm tính và dương tính là  $103,63 \pm 2,34$  tháng [95% CI = 99,04 - 108,22] và  $41,95 \pm 7,43$  tháng [95% CI = 27,37 - 56,53], chênh lệch nhau có sự khác biệt, với  $p < 0,001$ .

Trong NC của chúng tôi có 13 BN tử vong có xét nghiệm nhuộm D2-40 dương tính (tỷ lệ  $13/22 = 59,1\%$ ), 2 BN tử vong có xét nghiệm D2-40 âm tính (tỷ lệ  $2/62 = 3,2\%$ ). Trong 13 BN tử vong có xét nghiệm nhuộm D2-40 dương tính thì có 4 BN giai đoạn IIA tử vong.

Tổng hợp một số chỉ số về các BN tử vong:

**Bảng 4.6. Các bệnh nhân tử vong**

STT	MBH	OS (tháng)	Giai đoạn	Phẫu thuật	D2-40
1	U túi noãn hoàng	6	III	1	Âm tính
2	U túi noãn hoàng	6	IV	1	Dương tính
3	U túi noãn hoàng	6	III	1	Dương tính
4	U túi noãn hoàng	8	III	1	Dương tính
5	U túi noãn hoàng	8	III	1	Dương tính
6	U túi noãn hoàng	8	II	1	Dương tính
7	U túi noãn hoàng	8	III	1	Dương tính
8	U hỗn hợp	14	III	1	Dương tính
9	U túi noãn hoàng	16	II	1	Dương tính
10	U nghịch mầm	17	III	1	Âm tính
11	U túi noãn hoàng	18	III	1	Dương tính
12	U túi noãn hoàng	20	II	1	Dương tính
13	U túi noãn hoàng	20	IV	2	Dương tính
14	U túi noãn hoàng	28	III	1	Dương tính
15	U nghịch mầm	36	II	1	Dương tính

Ghi chú: 1: cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn

2: cắt tử cung toàn bộ + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại  $u < 1$  cm

Như vậy, dấu ấn D2-40 bộc lộ dương tính là yếu tố tiên lượng xấu đối với cả những BN được phát hiện bệnh giai đoạn sớm. Ngoài ra nghiên cứu còn phát hiện có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ giữa nhóm BN có D2-40 âm tính và nhóm BN có D2-40 dương tính ( $p < 0,001$ ) tương ứng là  $103,63 \pm 2,34$  tháng so với  $41,95 \pm 7,43$  tháng. Và có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm BN có D2-40 âm tính và nhóm BN có D2-40 dương tính ( $p < 0,001$ ) tương ứng là  $101,69 \pm 2,29$  tháng và  $37,63 \pm 7,54$  tháng. Sử dụng phương pháp phân tích hồi quy đa biến Cox thấy rằng D2-40 là yếu tố tiên lượng độc lập với cả thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh của nhóm UTBM ác tính BT.

Các NC về mối liên quan và giá trị của D2-40 trong tiên lượng kết quả điều trị với UTBM ác tính BT còn rất ít nên nghiên cứu này cũng có thể được coi là báo cáo bước đầu về vai trò mới hơn của D2-40. Tuy nhiên, số lượng BN còn ít nên cần phải có các NC tiếp theo để khẳng định vấn đề này.

Theo y văn thì D2-40 còn được gọi là Podoplanin, là một kháng thể đơn dòng phản ứng với kháng nguyên màng tế bào được gọi là M2A. Kháng nguyên M2A có mặt ở các tế bào tinh hoàn, tế bào nội mô bạch huyết và tế bào trung biểu mô [66],[67]. Vì vậy, D2-40 hiện diện trên bề mặt vỏ glycoprotein liên quan với các tế bào mầm tân sản và tế bào sinh dục bào thai. D2-40 được mô tả đầu tiên bởi Marks và cs (1999); được chứng minh là phản ứng miễn dịch lựa chọn cho nội mô bạch mạch vào năm 2002 bởi Kahn và CS. Kể từ đó, mục đích lâm sàng chính của D2-40 là xác định sự xâm nhập bạch mạch của các tế bào u nguyên phát và sử dụng như một dấu ấn nhận biết bạch mạch một cách chắc chắn. Do đó, D2-40 có thể giúp phân biệt các khối UNM vì nhuộm luôn dương tính, các khối UTBM khác nhuộm âm tính [67],[100]. Các khối u nghịch mầm BT có hình thái tương tự u tinh bào nên các xét nghiệm cho nhóm u tinh bào có thể áp dụng cho UNM [35].

Kết luận, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 84 BN được chẩn đoán xác định là UTBM ác tính BT đã được phẫu thuật và hóa trị. Bệnh nhân được theo dõi thời gian sống thêm và các chỉ số khác với thời gian theo dõi dài nhất khoảng 10 năm. Nghiên cứu đã đưa ra một số chỉ số có thể coi là yếu tố tiên lượng tới hiệu quả điều trị như: mức độ đau của bệnh, lượng dịch ổ bụng, mức độ phẫu thuật, giai đoạn, típ MBH và các dấu ấn miễn dịch, trong đó D2-40 là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập mới với  $p < 0,001$ . Tuy nhiên đây là kết quả NC bước đầu, cần phải có NC tiếp tục, sâu rộng hơn để có giá trị tin cậy cao hơn giúp đánh giá tiên lượng bệnh.



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 84 bệnh nhân UTBM ác tính BT được PT và điều trị hóa chất hỗ trợ, chúng tôi thu được kết quả sau:

### 1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Bệnh gặp ở phần lớn BN trẻ tuổi, dưới 20 tuổi chiếm 44,0%, tuổi trung bình:  $22,7 \pm 7,7$  tuổi.

Đặc điểm sản khoa và tiền sử gia đình: đa số BN có tuổi dậy thì 13-16 (84%), 30 BN đã có con (36%), 54 BN chưa có con (64%), không có BN nào trong gia đình có người mắc ung thư vú hoặc buồng trứng.

Đa số bệnh nhân vào viện vì thấy bụng to ra (84,5%), tự sờ thấy u (82,1%), đau bụng nhẹ gặp 62/84 BN (73,8%). Khám bụng có thể sờ thấy u ở 85,7% số BN. Các BN đến viện đều trong tình trạng có dịch ổ bụng ở mức độ khác nhau. Giai đoạn I, II chiếm đa số (66,6%).

Hình ảnh siêu âm hay gặp là loại hỗn âm với tỷ lệ 78,5% (51/65 BN), hình ảnh CLVT hay gặp là hỗn hợp tỷ trọng với 39/47 BN chiếm 83%.

Xét nghiệm marker ung thư cho thấy AFP,  $\beta$ -hCG, LDH cao trước mổ ở bệnh nhân UTNH. Các típ MBH khác không cao.

Típ MBH gặp nhiều nhất là UQKTT (41,7%), thứ hai là UTNH (38,1%), UNM chỉ chiếm 17,9%, các típ còn lại chiếm tỷ lệ rất ít.

### 2. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI THỜI GIAN SỐNG THÊM

\* Phẫu thuật triệt căn + hóa trị cho tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ và sống thêm không bệnh rất cao đến 82,1%, 77,4% bệnh nhân không có tái phát.

\* Các yếu tố liên quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm 5 năm gồm: mức độ đau, lượng dịch ổ bụng trong mổ, mức độ phẫu thuật, giai đoạn bệnh, típ mô bệnh học, bộc lộ dấu ấn miễn dịch D2-40, p53, Ki-67 khi phân tích đơn

biến. Tuy nhiên khi phân tích đa biến chỉ có 2 yếu tố liên quan có ý nghĩa đó là tít mô bệnh học và bộc lộ dấu ấn D2-40.

Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ cũng như không bệnh nhóm UQKTT cao hơn các tít mô học khác ( $p < 0,01$ ).

Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở nhóm bộc lộ D2-40 âm tính cao hơn nhóm dương tính ( $p < 0,003$ ).

\* Các yếu tố khác như tuổi mắc bệnh, tình trạng kinh nguyệt, tiền sử sản khoa, nồng độ AFP,  $\beta$ -hCG, LDH trước mổ, dấu ấn miễn dịch PLAP, Oct4, CD117,  $\beta$ -hCG liên quan không ý nghĩa với thời gian sống thêm.

## **KIẾN NGHỊ**

- Cần phẫu thuật triệt căn mức tối ưu đối với u tế bào mầm ác tính BT kết hợp với hóa trị sau mổ để nâng cao tỷ lệ khỏi bệnh.
- Bệnh nhân u tế bào mầm ác tính buồng trứng nên được làm xét nghiệm D2-40 để định hướng tiên lượng bệnh.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Quang Hưng, Tạ Văn Tờ (2017). Kết quả điều trị phẫu thuật u tế bào mầm ác tính buồng trứng, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 10-số đặc biệt 2017, tr 377-382.
2. Trần Quang Hưng, Tạ Văn Tờ (2017). Tương quan kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trong u tế bào mầm ác tính buồng trứng, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 5-2017, tr 119-123.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6):394-424.
2. Daniela E. M, et al (2013), “Update on malignant ovarian germ cell tumors”, 2013 Asco Education Book, pp 210-215.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (2014), “Germ cell tumours” WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, pp 56-62.
4. Neeyalavira V, Suprasert P. (2014), “Outcomes of Malignant Ovarian Germ-Cell Tumors Treated in Chiang Mai University Hospital over a Nine Year Period”, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15, pp 4909-4913.
5. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al (2011), “ Outcome and Risk Factors for Recurrence in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors – A MITO-9 Retrospective Study ”, *International Journal of Gynecological Cancer*, 21(8), pp 1414-1421.
6. Nawa A. et al (2001), “Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary” *Am J Obstet gynecol.* 2001 May;184(6):1182-8.
7. Liu FS, Chen JT, Liu SC (1999), “Expression and prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in malignant ovarian germ cell tumors”, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999 Oct;62(10): pp 695-702.
8. Li L.T, Jiang G, Chen Q (2015), “Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review)”, *Molecular Medicine Reports* 11:1566-1572.

9. Sever M, Jones T.D, Roth L.M (2005), “Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications”, *Modern Pathology* (2005) 18, pp 1411–1416.
10. Bộ môn Giải phẫu bệnh (2005), “Bệnh của buồng trứng”, *Giải phẫu bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 390-408.
11. Constine L.S, Tarbell N.J, Halperin E.C, (2016), “Germ and Stromal Cell Tumors of the Gonads and Extragonadal Germ Cell Tumors” *Pediatric Radiation Oncology*, 6th Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp 347-356.
12. Bộ môn Mô học - Phôi thai học trường đại học Y Hà Nội (2000), *Mô học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 400-449.
13. Emily R. Penick, Chad A. Hamilton, G. Larry Maxwell et al, (2018), “Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors”, *Clinical Gynecologic Oncology*, Ninth Edition, Elsevier, Philadelphia, pp 290-313.
14. Crum C.P, Nucci M.R, Howitt B.E (2018), Chapter 26: Germ Cell Tumors of the Ovary, *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*, third edition, Elsevier, Philadelphia, pp 2460-2621.
15. Edward C.Halperin, David E.Wazer, Carlos A.Perez, (2019), Ovarian and Fallopian Tube cancer, “Principles and Practice of Radiation Oncology”, 7th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp1779-1780.
16. Vivien W. Chen, Bernardo Ruiz, Jeffrey L. Killeen et al (2003), “Pathology and Classification of Ovarian Tumors”, *CANCER Supplement* May 15, 2003 / Volume 97 / Number 10.
17. Jeffrey J.H. Low, Arunachalam Ilancheran, Joseph S. Ng (2012), “Malignant ovarian germ-cell tumours”, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 26(2012), pp 347-355.

18. Leibel and Phillips, (2010), “Cancer of the Ovary”, *Textbook of Radiation Oncology*, Third Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 1063.
19. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D, (2008), “Germ cell tumors of the ovary”, *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, pp 427– 441.
20. Lockley M, Stoneham SJ, Olson TA. (2018), “Ovarian cancer in adolescents and young adults”, *Pediatr Blood Cancer*. 2018;e27512. <https://doi.org/10.1002/pbc.27512>.
21. Susan C. Modesitt; Jubilee Brown (2012), *Gynecologic Oncology: “Germ Cell and Sex Cord-Stromal Ovarian Cancer”*, *Clinical Practice and Surgical Atlas*, McGraw-Hill, China, pp 257-265.
22. Nguyễn Thị Ngọc Phương, Trần Chánh Thuận (2002), "Tình hình u buồng trứng và tuổi mãn kinh tại bệnh viện Phụ sản Từ Dũ năm 2001", *Y học thành phố Hồ Chí Minh\* tập 6\* phụ bản của số 4* , 2002, trang 402-406.
23. Nguyễn Cảnh Hiệp (2012), “Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học một số u tế bào mầm buồng trứng”, *Luận văn tốt nghiệp BSNT chuyên ngành Giải phẫu bệnh*. Đại học Y Hà Nội.
24. NCCN guidelines Version 2.2018, “Ovarian Cancer: Including Fallopan tube cancer and Primary peritoneal cancer”.
25. Trần Văn Thuận, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019); *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 316-326.
26. Magdy M. Saber, Ahmed A. Zeeneldin, Mosaad M. El Gammal et al (2014), “Treatment outcomes of female germ cell tumors: The Egyptian National Cancer Institute experience”, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, (2014) 26, pp 103-108.
27. Bộ môn Sản (2001), Phần III: Phụ Khoa. Sinh lý phụ khoa, *Bài giảng Sản Phụ Khoa*, Tái bản lần thứ 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 236.

28. Nguyễn Bá Đức (2008), “Ung thư buồng trứng”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 339-351.
29. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al (2016), “The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis”, *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, 49: pp 349-366.
30. Aizer A.A, Chen M-H, McCarthy E.P (2013), “Marital Status and Survival in Patients With Cancer”, *J Clin Oncol* 31: pp 3869-3876.
31. Christopher P. Crum, Marisa R. Nucci, Brooke E. Howitt: (2018), Chapter 26: Germ Cell Tumors of the Ovary, *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*, Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., pp 2458-2621.
32. Isabelle Ray-Coquard (2004), Ovarian germ-cell malignant tumors, <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-OVARI.pdf>.
33. Stefan W. Faulkner, Michael L. Friedlander (2000), “Molecular genetic analysis of malignant ovarian germ cell tumors”, *Gynecologic Oncology* 77 (2):283–288.
34. Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg (2008), *Gynecologic Cancer, Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins. pp 1588-89.
35. Shaaban AM, Rezvani M, Elsayes KM, et al (2014), Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: Cellular Classification and Clinical and Imaging Features, *RadioGraphics* 2014; 34:777–801.
36. Bộ Y tế (2006), *Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS*, Nhà xuất bản Y học; Hà Nội 2006.
37. A. Afifi, Y. Teklali, N. Kadouri et al (2006), “ Les tumeurs germinales malignes de l’ovaire chez la petite fille” *La Lettre du Gynécologue - n° 316 - novembre 2006*. pp 18-19.



38. Bernd Hamm, Rosemarie Forstner (2007), MRI and CT of the Female Pelvis, Springer Berlin Heidelberg New York. pp 233-263.
39. De la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al (2016), “Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors”, *Gynecologic Oncology* (2016). [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno).
40. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2015), Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Tái bản lần thứ 14, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
41. Philip A.Pizzo, David G.Poplack (2016), Germ Cell Tumors, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp 899-918.
42. Talerman A, Haije WG, Baggerman L. (1980), “Serum Alphafetoprotein (AFP) in patients with Germ cell Tumors of the Gonads and Extragonadal Sites: Correlation between Endodermal Sinus (Yolk Sac) Tumors and Raised Serum AFP”, *Cancer* 46:pp 380-385 William J. Hoskins (2002).
43. William J. Hoskins (2002), “Ovarian germ cell tumor”. *Principles and practice of gynecologic oncology*.
44. Nakakuma K, Tashiro S, Uemura K, Takayama K. (1983), “Alpha-Fetoprotein and human chorionic gonadotropin in embryonal carcinoma of the ovary, An year survival case”. *Cancer*; 52: pp 1470-2.
45. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al (2017), “Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors”, *Gynecologic Oncology*, June 2017. Volume 145, Issue 3, pp 513-518.
46. Pressley RH, Muntz HG, Falkenberry S, Rice LW (1991), “Serum Lactic Dehydrogenase as a Tumor marker in Dysgerminoma”, *Gynecologic Oncology*, 44, pp 281-283.

47. Phan Trường Duyệt (2007), “Siêu âm chẩn đoán các khối u buồng trứng”, *Kỹ thuật siêu âm và ứng dụng trong sản phụ khoa*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, trang 361-371.
48. Marret.H. (2001), “Échographie et doppler dans le diagnostic des kystes ovariens: indications, pertinence des critères diagnostiques”, *J Gynecol Obstet Biol Repod*, vol 30, pp 4s20-4s23.
49. Akram M. Shaaban, Todd M. Blodgett et Al, (2011), Section 6: Gynecologic Sites: Ovarian carcinoma, *Diagnostic Imaging Oncology*, Amirsys, Manitoba, pp 6/58.
50. Vũ Thị Kim Chi, Nguyễn Duy Tài, Nguyễn Sào Trung (2004), “CA12.5 trong dự đoán độ ác tính của u buồng trứng”, *Tạp chí thông tin Y dược*, số 10/2004. trang 37-39.
51. Lý Thị Bạch Như (2004), “Nghiên cứu đối chiếu các chẩn đoán trước mổ trong mổ với chẩn đoán giải phẫu bệnh các khối u buồng trứng”, *Luận án tiến sĩ*, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
52. Trần Quang Tuấn, (2007), “Nghiên cứu u buồng trứng ở trẻ em và tuổi vị thành niên tại bệnh viện phụ sản trung ương từ năm 2004 đến 2006”, *Luận văn thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
53. Shripad S. Hebbar, Nilufer Moideen, (2015), “Imaging in ovarian cancer”, *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2015 Feb;4(1): pp1-8.
54. Ulbright T.M (2005), “Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues”, *Modern Pathology*, 18, S61–S79.
55. I. Ray-Coquard, P. Morice, D. Lorusso, (2018), “Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv1–iv18, 2018.

56. Trinh DT, Shibata K, Hirosawa T, et al (2012), “Diagnostic utility of CD117, CD133, SALL4, OCT4, TCL1 and glypican-3 in malignant germ cell tumors of the ovary” *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 38, No. 5: pp 841–848.
57. He L, Ding H, Wang JH (2012), “Over expression of Karyopherin 2 in Human Ovarian Malignant Germ Cell Tumor Correlates with Poor Prognosis”, *PLOS ONE*, September 2012 Volume 7 Issue 9 e42992.
58. Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P (2007), “OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia”, *Journal of Pathology*, 211: pp 1-9.
59. Kaspar HG, Crum CP (2014), “The Utility of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Gynecologic Disorders”, *Arch Pathol Lab Med*—Vol 139, January 2015.
60. Cheng L, Thomas A, Roth LM, (2004), “OCT4: a novel bio for dysgerminoma of the ovary”, *Am J Surg Pathol.* 2004 Oct; 28(10):1341-6.
61. Fisker J, Leonard RC, Shaw G et al (1989), “Serum placental-like alkaline phosphatase (PLAP): a novel combined enzyme linked immunoassay for monitoring ovarian cancer”, *J Clin Pathol* 1989; 42: pp 40-45.
62. Nogales FF, Dulcey I, Preda O (2012), “Germ Cell Tumors of the Ovary: An Update”, *Arch Pathol Lab Med*-Vol 138, March 2014.
63. Huang R, Wu D, Yuan Y et al (2014), “CD117 Expression in Fibroblasts-Like Stromal Cell Indicates Unfavorable Clinical Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients”. *Plosone*, November 2014 Volume 9 Issue 11 e112209.
64. Yu H, Pinkus GS, Hornick JL (2007), “Diffuse Membranous Immunoreactivity for Podoplanin (D2-40) Distinguishes Primary and

- Metastatic Seminomas From Other Germ Cell Tumors and Metastatic Neoplasms”, *Am J Clin Pathol* 2007; 128: pp 767-775.
65. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G et al,(2006), “Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: Identification of Novel Prognostic Markers and Long-Term Outcome After Multimodality Treatment”, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 24 Number 30 October 20 2006.
  66. Lau SK, Weiss LM, Chu PG (2007), “D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: a comparative immunohistochemical study with KIT (CD117) and CD30”, *Modern Pathology* (2007) 20, pp 320–325.
  67. Kuhn E, Ayhan A (2018), “Diagnostic immunohistochemistry in gynaecological neoplasia: a brief survey of the most common scenarios”, *J Clin Pathol*; 71: pp 98–109.
  68. Chad Hamilton; Michael Stany; W. Thomas Gregory; Elise C. Kohn (2015), *Gynecology, Schwartz’s Principles of Surgery, 10th Edition*, McGraw-Hill Education. pp 1704.
  69. Ronald S. Gibbs (1994), “Ovarian neoplasm”, *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, J.B Lippincott company Philadelphia, pp 969-1017.
  70. Mai Trọng Khoa, (2016), Các gen liên quan đến ung thư, *Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2016, trang 22,23.
  71. Liu FS, Ho ES, Chen JT et al (1995), “Overexpression or Mutation of the p53 Tumor Suppressor Gene does not Occur in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors” *CANCER July 15, 1995*, Volume 76, No. 2.
  72. Battista MJ, Mantai N, Sicking I (2014), “Ki-67 as an independent prognostic factor in an unselected cohort of patients with ovarian cancer:

- Results of an explorative, retrospective study”, *Oncology Reports* 31: pp 2213-2219.
73. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN (2015), “Ki-67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review)”, *Molecular Medicine Reports* 11: pp 1566-1572.
  74. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2015), “FIGO’s staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication”, *J Gynecol Oncol* Vol. 26, No. 2: pp 87-89.
  75. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A et al (2016), “Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging”, *AJR:206*, June 2016, pp 1351-1360.
  76. Lee CW, Song MJ, Park ST et al (2011), “Residual tumor after the salvage surgery is the major risk factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: A retrospective study of single institution”, *World Journal of Surgical Oncology*, pp. 9-23.
  77. Vincent TD, Theodore SL, Steven AR (2011), “Germ cell of the ovary”, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp 1386-1387.
  78. Barry WF, David HB, George MF, (2006), *Gynecologic Cancers*, “The M.D Anderson Surgical Oncology Handbook”, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp 292; 1779.
  79. Đào Tiên Lục, Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Văn Bình, (2010), Ung thư buồng trứng, *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 346-355.
  80. Parkinson CA, Hatcher HM, Earl HM (2011), “Multidisciplinary management of malignant ovarian germ cell tumours”, *Gynecologic Oncology* 121 (2011), pp 625–636.

81. I.Ray-Coquard (2004), “ Ovarian germ-cell malignant tumors”, Orphanet Encyclopedia, March 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-OVARI.pdf>.
82. Eric KH, Mack R (2010), Chapter 31: Ovarian cancer, *Handbook of evidence based radiation oncology*, Springer. pp 522;527.
83. Gershenson DM (2013), “ Ovarian germ cell tumors: Pathology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis ”, UpToDate 2013.
84. Dược thư quốc gia việt nam, (2015), lần xuất bản thứ 2, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội 2015.
85. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F et al (2004), “Outcome and Staging Evaluation in Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary in Children and Adolescents: An Intergroup Study”, *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 39, No 3 (March), 2004: pp 424-429.
86. Didier Portilla, et al (2013), “Cisplatine nephrotoxicity”, Uptodate 2013.
87. Colombo N, Peiretti M, Garbi A (2012) “Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): Vii20-vii26, 2012.
88. Lai CH, Chang TC, Hsueh S et al (2005) “Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies”, *Gynecol Oncol*. 2005 Mar; 96(3): pp 783-91.
89. Gershenson DM (2007), “Management of ovarian germ cell tumors”. *J Clin Oncol*; 25(20): pp 2938-2943.
90. Solheim O, Gershenson DM, Tropé CG et al (2014), “Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumors (The Surveillance, Epidemiology and End Results experience 1978-2010)”, *European Journal of Cancer*, 50.pp 1942-1950.

91. Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivithaya S (2010), “Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes”, *Acta Obstetricia et Gynecologica*. 2010; 89: pp 182–189.
92. Lin KY, Bryant S, Miller DS et al (2014), “Malignant ovarian germ cell tumor - Role of surgical staging and gonadal dysgenesis”, *Gynecologic Oncology* 134 pp 84-89.
93. Kumar S, Shah JP, Bryant CS et al (2008), “The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary”, *Gynecologic Oncology* 110, pp 125–132.
94. Liu Q, Ding X, Yang J et al (2013), “The significance of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors”, *Gynecologic Oncology* 131, pp 551–554.
95. Shukullaev A.T, Yuldasheva N.S, (2015), “The prognostic value of immunohistochemical studies in diagnosis and treatment of ovarian germ cell tumors of childhood and adolescence”, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 9): ix80–ix84.
96. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Huỳnh Thị Thu Thủy (2002), “Chẩn đoán và điều trị khối u buồng trứng tại bệnh viện Phụ Sản Từ Dũ năm 2001”, *Nội san Sản Phụ khoa, Hội Phụ Sản Việt Nam*, số đặc biệt nhân dịp hội nghị toàn quốc hội Phụ Sản Việt Nam khoá 9 kỳ họp thứ 5 Đà Nẵng, trang 73-83.
97. Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Chân Hùng, Nguyễn Sào Trung, (2003), “Chẩn đoán và điều trị buồng tử bào mầm buồng trứng”, *Y học TP.Hồ Chí Minh*, tập 7 số 4 năm 2003, trang 207-215.
98. Tạ Văn Tò, (2010), “Nhận xét một số đặc điểm mô bệnh học u tế bào mầm ác tính buồng trứng”, *Y học thực hành* (723)-số 6/2010, trang 127-129.

99. Nguyễn Thị Hương Giang (2013), “Đánh giá kết quả điều trị u tế bào mầm ác tính BT bằng PT và hóa chất phác đồ BEP tại Bệnh viện K trung ương”, *Luận án chuyên khoa cấp II*, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
100. Hentze JL, Høgdall C, Kjær SK et al (2017), “Searching for new biomarker in ovarian cancer patients: Rationale and design of a retrospective study under the Mermaid III project”, *Contemporary Clinical Trials Communications* 8 (2017), pp 167–174.
101. Anita AN, Rushdan MN (2012), “Reproductive Function after Treatment of Ovarian Germ Cell Malignancy”, *Med J Malaysia* Vol 67 No 1 February 2012. pp 71-76.
102. Tamauchi S, Kajiyama H, Yoshihara M et al (2018), “Reproductive outcomes of 105 malignant ovarian germcell tumor survivors: a multicenter study”, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 385.e7.
103. Fankhauser CD, Curioni-Fontecedro A, Allmann V et al (2015), “Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors”, *British Journal of Cancer* (2015) 113, pp 411–413.
104. Zschäbitz S, Lasitschka F, Hadaschik B et al (2017), “Response to anti-programmed cell death protein-1 antibodies in men treated for platinum refractory germ cell cancer relapsed after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation”, *European Journal of Cancer* 76, pp1-7.
105. Bộ môn Y tế công cộng trường đại học Y Hà Nội (2006), “Cỡ mẫu trong nghiên cứu dịch tễ học”, *Phương pháp nghiên cứu khoa học trong y học và sức khỏe cộng đồng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 66-71.
106. Lin F, Liu H (2014), “Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm/Tumor of Uncertain Origin”, *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138: pp 1583–1610.



107. Trần Thị Tuyết Lan (2004), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng, mô bệnh học ung thư buồng trứng nguyên phát tại bệnh viện phụ sản trung ương 2001 - 2004”, *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II*. Trường Đại học Y Hà nội.
108. Nguyễn Văn Tuyên (2013), “Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào mầm buồng trứng tại bệnh viện K”, *Tạp chí Y học Việt Nam* tháng 5-số 2/2013, trang 122-127.
109. Võ Thị Ngọc Diệp, Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng và CS (2007), “Hóa trị bướu tế bào mầm buồng trứng”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 11, Phụ bản số 4, trang 465 - 477.
110. Poynter JN, Radzom AH, Spector LG, et al. Family history of cancer and malignant germ cell tumors in children: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer Causes Control*. 2010;21:181-189.
111. Carolyn R. Koulouris and Richard T. Penson (2009), “ Ovarian Stromal and Germ Cell Tumors ”, *Seminars in Oncology*, Vol 36, No 2, April 2009, pp 126-136.
112. Lê Quang Vinh, Nguyễn Thị Lan, (2013) “Đặc điểm u buồng trứng điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2007-2008”, *Y học thực hành số 3 năm 2013*.
113. Trần Chánh Thuận, Nguyễn Thị Ngọc Phượng và CS (1998), “Điều trị ung thư buồng trứng tại bệnh viện Từ Dũ từ tháng 2/1995 đến 8/1998”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, trang 11-19.
114. Mohaghegh P, Rockall AG (2012), “Imaging Strategy for Early Ovarian Cancer: Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Advanced Imaging Techniques”, *RadioGraphics* 2012; 32:1751–1773.

115. Vũ Thị Kim Chi, Nguyễn Duy Tài, Nguyễn Sào Trung (2006), “Giá trị của bảng phân loại Đại học TOKYO hình ảnh siêu âm 2D dự đoán ác tính khối u buồng trứng” *Y học thành phố Hồ Chí Minh\** tập 10\* phụ bản của số 4, 2006, trang 241-247.
116. Huỳnh Thị Thảo Quyên, Nguyễn Duy Tài, Lê Thị Quỳnh Hà (2014) “Nghiên cứu tỉ lệ dự đoán độ lành ác u buồng trứng qua siêu âm 2D” *Y học thành phố Hồ Chí Minh\** tập 18\* phụ bản của số 1, 2014, trang 219-222.
117. Lê Hoài Chương,(2013), “Mô tả đặc điểm cận lâm sàng của u nang buồng trứng được phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương”, *Y học thực hành*, số 4 năm 2013.
118. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E et al (2017) “Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors”, *Gynecologic Oncology*, 147 (2017), pp 493–496.
119. Ghalleb M, Bouzaiene H, Slim S et al (2017), “ Fertility-sparing surgery in advanced stage malignant ovarian germ cell tumor: a casereport”, *Journal of Medical Case Reports* (2017) 11:350.
120. Rajeswari B, Nair M, Ninan A et al (2016), “Ovarian tumors in children: 10-year experience from a tertiarycare center in South India”, *Indian Journal of Cancer*, vol 53: pp 292-5.
121. Hinchcliff E, Rauh-Hain JA, Clemmer JT et al (2016), “Racial disparities in survival in malignant germ cell tumors of the ovary”, *Gynecologic Oncology*, 2016 Mar;140(3): pp 463-9.
122. Lê Trung Thọ, Nguyễn Cảnh Hiệp, Bùi Thị Mỹ Hạnh (2013), “Nghiên cứu một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch một số u tế bào mầm ác tính”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh\** Tập 17\* Phụ bản của số 3, trang 180-188.

123. Young RH (2014) “Ovarian tumors and tumor-like lesions in the first three decades”, *Seminars in Diagnostic Pathology* 31.pp 382 – 426.
124. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al (2008), “The Influence of Conservative Surgical Practices for Malignant Ovarian Germ Cell Tumors”, *J Surg Oncol.* 2008 August 1; 98(2): pp 111-116.
125. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D (2011), “Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma? The MITO group retrospective experience”, *Gynecologic Oncology* 121 (2011) pp 280-284.
126. Li J, Yang W, Wu X (2007), “Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patient” *Gynecol Oncol.* 2007 jun; 105(3): pp 769-75.

## PHỤ LỤC

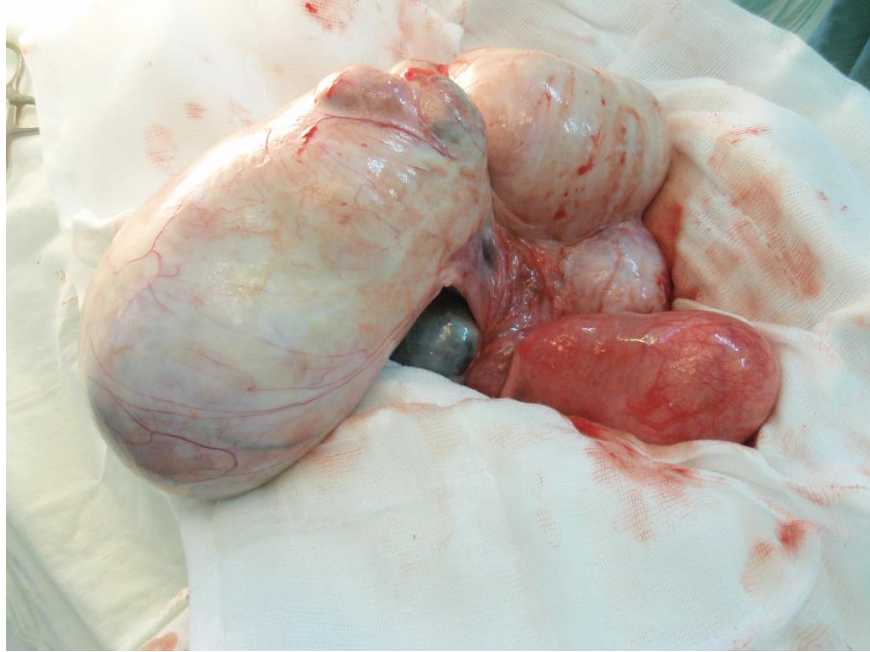
Hình ảnh đại thể u sau mổ



U nghịch mào, BN Lê Thị B, số hồ sơ: 1000-8808,  
mổ ngày 1/10/2010

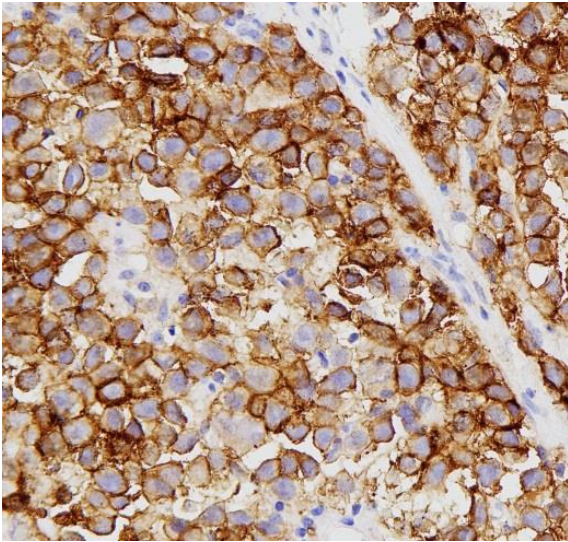


U túi noãn hoàng, BN Lê Thị Ng, số hồ sơ: 13-705938,  
mổ ngày 15/07/2013



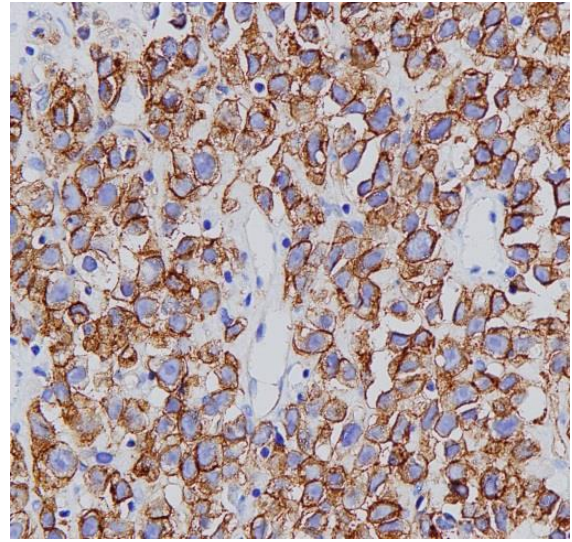
U nghịch mầm BT 2 bên, BN Lò Thị Ng,  
số hồ sơ: 1531-2895 mổ ngày 17/12/2015

Hình ảnh tiêu bản nhuộm Hóa mô miễn dịch



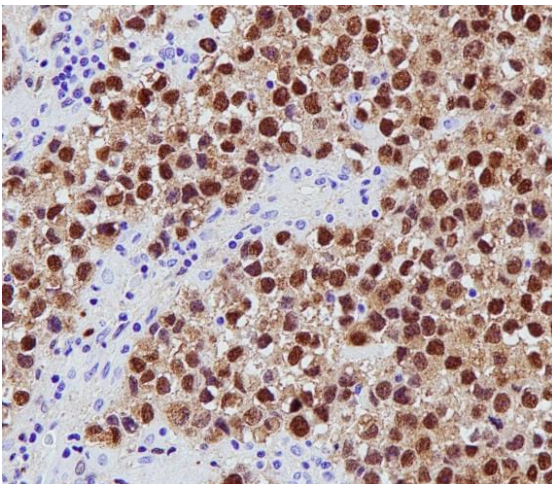
U nghịch mào, nhuộm CD117 +  
phóng đại 400 lần

Phạm Thị Y, số hồ sơ: 1000-9002



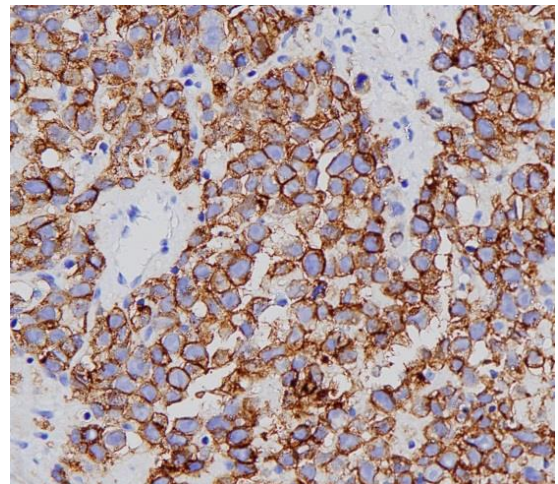
U nghịch mào, nhuộm D2-40 +  
phóng đại 400 lần

Hoàng Thị H , mã BN: 13-300831



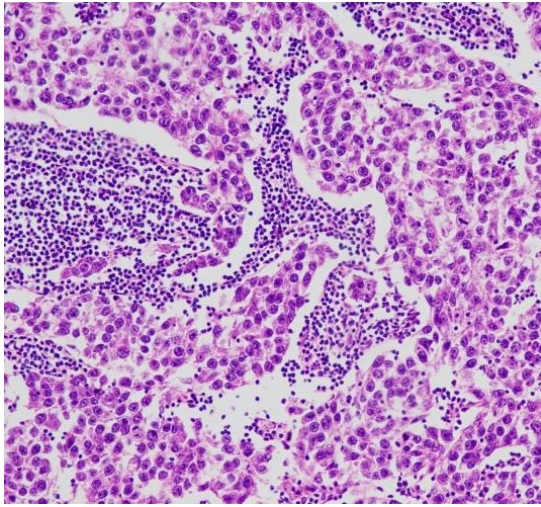
U nghịch mào, nhuộm Oct4 +  
phóng đại 400 lần

Nguyễn Thị Thu H, mã BN: 16-  
300441



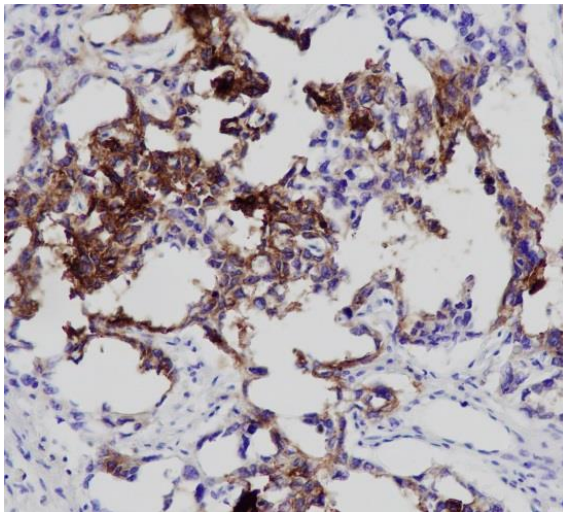
U nghịch mào, nhuộm PLAP +  
phóng đại 400 lần

Nguyễn Thị Ngọc Ng, mã BN : 15-  
301388



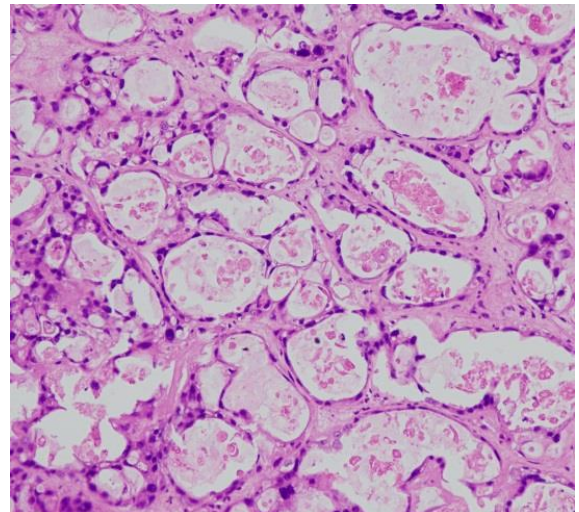
U nghịch màm nhuộm HE  
phóng đại 400 lần.

Ngô Thị Ph, mã BN: 15-313474



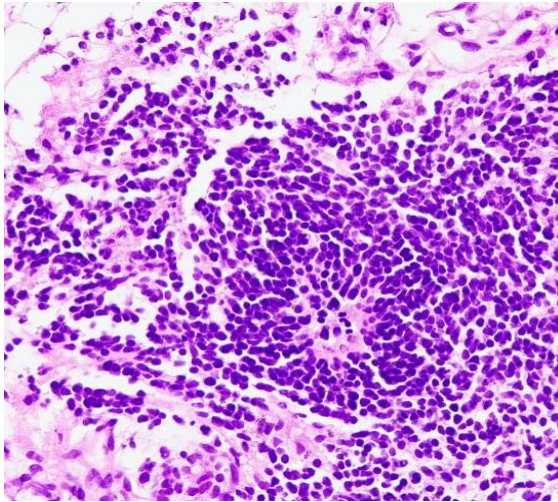
U túi noãn hoàng, nhuộm PLAP +  
phóng đại 200 lần

Phạm Thị H, mã BN: 14-308562

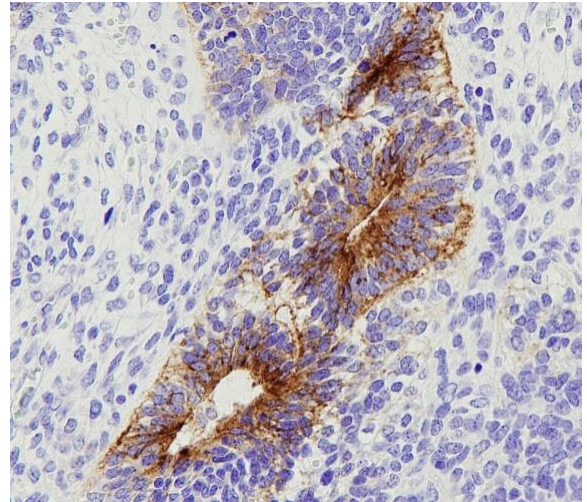


U túi noãn hoàng, nhuộm HE  
phóng đại 200 lần

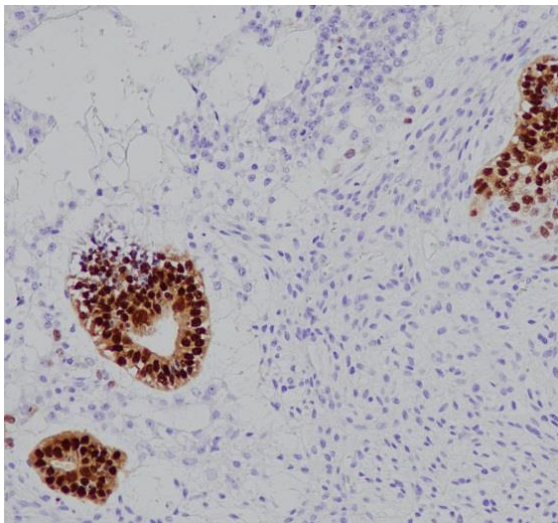
Ngô Thị Y, mã BN: 1100-6143



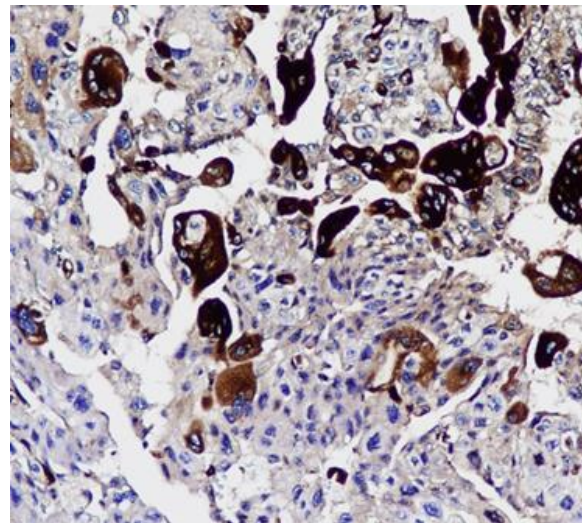
U quái không thành thực, nhuộm HE  
phóng đại 400 lần  
Nguyễn Hồng Ng, mã BN: 10000-  
607



U quái, nhuộm D2-40 +,  
phóng đại 400 lần  
Phạm Thị Th, mã BN: 1100-1229



U quái không thành thực, nhuộm  
Oct4 +, phóng đại 400 lần  
Nguyễn Thị Vân A, mã BN: 17-  
314697



Ung thư biểu mô màng đệm ngoài  
thai kỳ, nhuộm  $\beta$ -hCG +  
phóng đại 400 lần  
Nguyễn Thị Ng, mã BN 17-303549

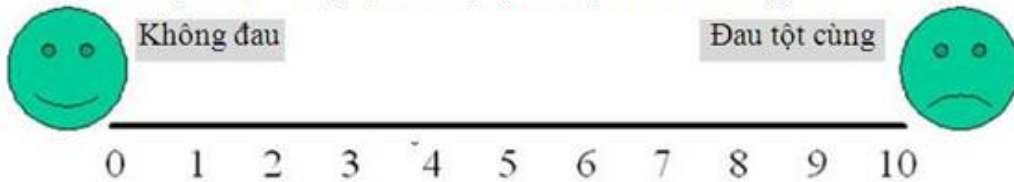


## Thang điểm đo độ đau

(nguồn: Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS

[35])

\* *Thang điểm cường độ đau dạng nhìn* (Visual Analog Scale- VAS)



\* *Thang điểm cường độ đau dạng số* (Numerical rating scale- NRS)



\* *Thang điểm đau theo vẽ mặt của Wong-Baker* (Wong-Baker faces rating scale - FRS)



Kết quả đánh giá mức độ đau

Mức độ đau	Thang điểm cường độ đau	Thang đánh giá đau theo “Nét mặt Wong-Baker”
Đau nhẹ	1-3	Hơi đau
Đau vừa	4-6	Hơi đau hơn Đau hơn nữa
Đau nặng	Trên 7	Đau hơn nhiều và cực kỳ đau

**BỆNH ÁN**  
**NGHIÊN CỨU U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRÚNG**

**HÀNH CHÍNH**

Họ tên ..... Tuổi.....Số hồ sơ.....

Nghề nghiệp .....Điện thoại:.....

Địa chỉ liên lạc .....

.....

Ngày vào viện.....Ngày ra viện.....

**HỎI BỆNH**

**Lý do vào viện: (khoanh vào dấu hiệu)**

Đau bụng hạ vị:	Có	không	Thời gian (tháng):
Bụng to ra:	Có	không	Thời gian (tháng):
Đầy tức bụng:	Có	không	Thời gian (tháng):
Tự sờ thấy u:	Có	không	Thời gian (tháng):
Đau bụng cơn dữ dội:	Có	không	Thời gian (tháng):
Ra máu âm đạo bất thường:	Có	không	Thời gian (tháng):

**Tiền sử sản khoa và tiền sử gia đình**

Tuổi có kinh nguyệt (tuổi):

Gia đình có người mắc ung thư (loại UT):

Đã có gia đình	Có	Không
Đã có con	Có	Không

**KHÁM BỆNH (Có đánh dấu X)**

**1. Toàn thân:**

Chiều cao .....cm                      cân nặng .....Kg.

**2. Bộ phận (khoanh vào dấu hiệu)**

Sờ thấy u:	Có	Không	Di động hạn chế:	Có	Không
Vị trí HCP:	Có	Không	Không di động:	Có	Không
Vị trí HCT:	Có	Không	Dịch ổ bụng :	Có	Không
U hạ vị:	Có	Không	Thăm AĐ sờ thấy u:	Có	Không
Cả 2 bên:	Có	Không	Thăm TT sờ thấy u:	Có	Không
Di động dễ:	Có	Không			

**THĂM DÒ CẬN LÂM SÀNG**

**1. Siêu âm (khoanh vào dấu hiệu)**

Tăng âm:	Có	Không	Dịch ổ bụng:	Có	Không
Đồng âm:	Có	Không	Hạch ổ bụng:	Có	Không
Giảm âm:	Có	Không	Tổn thương tạng:	Có	Không
Hỗn âm:	Có	Không			
Nụ sùi:	Có	Không			

**2. CT. Scanner (mô tả):**

### 3. Nồng độ chất chỉ điểm khối u trước phẫu thuật

$\beta$ -hCG ( U/l):

AFP (ng/ml):

LDH (U/l):

### 4. Chẩn đoán hình ảnh khác

Chụp Xquang tim phổi có tổn thương:

Nội soi đại trực tràng có tổn thương:

## ĐIỀU TRỊ

### 1. Mô tả tổn thương trong mổ (*khoanh vào dấu hiệu*):

Kích thước u (cm):

Số lượng u:

Tình trạng u vỡ vỏ:

Có

Không

Dịch ổ bụng:

Có

Không

Số lượng (ml):

Xâm lấn tạng:

Có

Không

### 2. Cách thức phẫu thuật (*khoanh vào dấu hiệu*)

1. Cắt u cùng 1 phần phụ + mạc nối lớn

2. Cắt phần phụ 2 bên + mạc nối lớn

3. Cắt TCTB + 2 phần phụ + mạc nối lớn

4. Cắt TCTB + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại

<1cm

5. Cắt TCTB + 2 phần phụ + mạc nối lớn + công phá u tối đa để lại

>1cm

### 3. Chẩn đoán mô bệnh học: Số GPB .....

1. UNM

4. UTBMMĐ

2. UTNH

5. UQKTT

3. UTBMP

6. UHH

### 4. Nhuộm hóa mô miễn dịch

	Âm tính	Dương tính
PLAP		
CD117		
Oct4		
D2-40		
$\beta$ -hCG		
p53		
Ki-67		

**5. Chẩn đoán giai đoạn (*khoanh vào dấu hiệu*):**

- |                 |                   |                   |                    |
|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 1. Giai đoạn IA | 4. Giai đoạn II A | 7. Giai đoạn IIIA | 10. Giai đoạn IV A |
| 2. Giai đoạn IB | 5. Giai đoạn II B | 8. Giai đoạn IIIB | 10. Giai đoạn IV B |
| 3. Giai đoạn IC |                   | 9. Giai đoạn IIIC |                    |

**6. Điều trị hóa chất:**

Phác đồ:

Số đợt:

**TÌNH TRẠNG BỆNH KHI CÓ THÔNG TIN CUỐI**

**1. Còn sống**

**2. chẩn đoán tiến triển - tái phát:**

Điều trị hóa chất: Phác đồ

số đợt

**3. Bệnh nhân tử vong:** Ngày.....Tháng.....Năm.....

Do bệnh:

**ĐÁNH GIÁ SỐNG THÊM**

Sống thêm không bệnh (tháng):

Sống thêm toàn bộ (tháng):

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN**  
**U TẾ BÀO MÀM ÁC TÍNH BUỒNG TRỨNG**

STT	HỌ VÀ TÊN	SỐ HỒ SƠ	NGÀY VÀO	NGÀY MỎ	SỐ GPB
1.	LÊ THỊ TH	0900-2898	15/04/2009	22/04/2009	BVK09-06190
2.	TRẦN THỊ D	0900-7478	09/09/2009	11/09/2009	BVK09-18384
3.	NGUYỄN HỒNG NG	10000-607	22/01/2010	5/02/2010	BVK10-29798
4.	NGUYỄN THỊ H	1000-8593	15/09/2010	27/09/2010	BVK10-49233
5.	LÊ THỊ B	1000-8808	16/09/2010	1/10/2010	BVK10-49725
6.	PHẠM THỊ Y	1000-9002	22/09/2010	30/09/2010	BVK10-49598
7.	VY THỊ C	1000-9336	28/09/2010	11/10/2010	BVK10-50391
8.	LÂM THỊ H	10000-269	01/03/2011	8/03/2011	BVK11-61400
9.	VŨ THỊ KH	11000-799	14/02/2011	17/02/2011	BVK11-59823
10.	PHẠM NHƯ A	11000-812	21/02/2011	4/03/2011	BVK11-61061
11.	TRỊNH THỊ L	11000-872	21/02/2011	28/02/2011	BVK11-60737
12.	PHẠM THỊ TH	1100-1229	28/02/2011	7/03/2011	BVK11-61180
13.	TRẦN THỊ LỆ H	1100-1204	2/03/2011	10/03/2011	BVK11-61629
14.	NGUYỄN THỊ T	1100-3224	21/04/2011	10/05/2011	BVK11-67128
15.	HOÀNG THỊ H	1100-4715	10/06/2011	14/06/2011	BVK11-71127
16.	ĐINH THỊ NG	1100-9188	21/09/2011	27/09/2011	BVK11-81764
17.	NGUYỄN THỊ H	110-12189	28/12/2011	4/01/2012	BVK11-90460
18.	NGUYỄN THỊ NG	12000-601	6/02/2012	27/02/2012	BVK12-93393
19.	MA THỊ Đ	12000-787	10/02/2012	20/02/2012	BVK12-92762
20.	HOÀNG THỊ TH	1200-2108	19/03/2012	21/03/2012	BVK12-95394
21.	NGÔ THỊ Y	1100-6143	26/03/2012	12/04/2012	BVK12-97453

22.	NGUYỄN THỊ Q	1200-2894	9/04/2012	16/04/2012	BVK12-97679
23.	NGUYỄN THỊ H	1200-1760	8/05/2012	12/04/2012	BVK12-97460
24.	NGUYỄN THỊ H	1200-5585	3/07/2012	10/07/2012	BVK12-05296
25.	NGUYỄN THỊ THÁI TH	1200-6512	18/07/2012	31/07/2012	BVK12-07276
26.	ĐINH THỊ NG	1200-6576	19/07/2012	6/08/2012	BVK12-07826
27.	ĐỖ THỊ H	12-108769	15/10/2012	23/10/2012	BVK12-15158
28.	NGUYỄN THỊ THU H	12-109299	29/10/2012	6/11/2012	BVK12-16303
29.	LÒ THỊ P	13-100660	22/01/2013	31/01/2013	BVK13-23137
30.	PHẠM THỊ TH	13-101595	8/03/2013	14/03/2013	BVK13-25436
31.	HOÀNG THỊ H	13-300831	7/05/2013	20/06/2013	BVK13-33870
32.	NGUYỄN THỊ T	13-104893	24/06/2013	27/06/2013	BVK13-34465
33.	LÊ THỊ NG	13-705938	5/07/2013	15/07/2013	BVK13-35901
34.	LỤC THỊ TH	13-106815	23/08/2013	28/08/2013	BVK13-40141
35.	NGUYỄN THỊ H	14-102023	7/03/2014	27/03/2014	BVK14-55026
36.	NGUYỄN THỊ MINH TH	14-102577	1/04/2014	7/04/2014	BVK14-55747
37.	HOÀNG THỦY B	14-102440	2/04/2014	18/06/2014	BVK14-60427
38.	VI THỊ L	14-103302	24/04/2014	7/05/2014	BVK14-58266
39.	ĐINH THỊ TH	14-302820	10/06/2014	19/06/2014	BVK03-07702
40.	PHẠM THỊ HỒNG V	14-104404	11/06/2014	12/06/2014	BVK14-60091
41.	TRIỆU THỊ TH	14-302172	16/06/2014	25/06/2014	BVK03-07938
42.	HOÀNG THỊ H	14-303362	17/07/2014	5/08/2014	BVK03-10252
43.	NGUYỄN THÙY A	14-305011	28/08/2014	5/09/2014	BVK03-11908
44.	LÒ THỊ NG	14-305205	5/09/2014	15/09/2014	BVK03-12387
45.	PHẠM THỊ H	14-308562	1/12/2014	5/12/2014	BVK03-17294

46.	PHẠM THỊ HOÀI V	15-300054	6/01/2015	16/01/2015	BVK03-19293
47.	NGUYỄN THỊ NGỌC NG	15-301388	26/02/2015	4/03/2015	BVK03-20697
48.	NGUYỄN HƯƠNG GI	15-301357	2/03/2015	5/03/2015	BVK03-20762
49.	NGUYỄN NGỌC PH	15-301479	3/03/2015	19/05/2015	BVK03-20839
50.	LÊ THỊ D	15-301577	9/03/2015	20/03/2015	BVK03-21754
51.	NGUYỄN THỊ V	15-304848	20/05/2015	25/05/2015	K3-16-39800
52.	ĐOÀN THỊ HỒNG TH	15-307898	30/07/2015	7/08/2015	K3-15-29242
53.	LÊ THỊ L	15-308448	12/08/2015	26/08/2015	K3-15-30301
54.	NGUYỄN THỊ X	15-309527	8/09/2015	15/09/2015	K3-15-31254
55.	VŨ THỊ C	15-310966	13/10/2015	21/10/2015	K3-15-33193
56.	NGUYỄN HỒNG M	15-311851	13/11/2015	25/11/2015	K3-15-35060
57.	LÒ THỊ NG	15-312895	9/12/2015	17/12/2015	K3-15-36242
58.	NGÔ THỊ PH	15-313474	25/12/2015	30/12/2015	K3-15-36840
59.	NGUYỄN THỊ C	16-300173	7/01/2016	15/01/2016	K3-16-37497
60.	NGUYỄN THỊ THU H	16-300441	14/01/2016	18/01/2016	K3-16-37560
61.	NGUYỄN THỊ M	16-300709	18/01/2016	28/01/2016	K3-16-54187
62.	NGUYỄN THỊ THANH NH	16-301460	26/02/2016	2/03/2016	K3-16-38812
63.	TẠ THỊ T	15-312518	1/12/2015	10/03/2016	K3-16-39342
64.	PHẠM THỊ KHÁNH H	16-301375	8/03/2016	18/03/2016	K3-16-39231
65.	NGUYỄN THỊ D	16-302023	24/03/2016	6/04/2016	K3-16-40783
66.	NGUYỄN MAI A	16-302359	4/04/2016	6/04/2016	K3-16-40774
67.	HOÀNG THỊ NG	16-303267	29/04/2016	13/05/2016	K3-16-42668
68.	LÊ THỊ KIM O	17-307109	1/06/2016	23/06/2017	K3-17-79340
69.	VŨ THỊ THU H	16-307066	3/06/2016	12/07/2016	K3-16-46677

70.	NGUYỄN QUỲNH H	16-306022	7/06/2016	17/06/2016	K3-16-44724
71.	TRẦN THỊ B	16-306638	21/06/2016	27/06/2016	K3-16-45572
72.	VŨ THỊ THU TH	16-307334	6/07/2016	12/07/2016	K3-16-44672
73.	NGUYỄN NGỌC H	16-312198	04/11/2016	14/11/2016	K3-16-57530
74.	HOÀNG MAI NG	17-301138	8/02/2017	13/02/2017	K3-17-63759
75.	HOÀNG THỊ Y	17-301207	9/02/2017	13/02/2017	K3-17-63753
76.	NGUYỄN THỊ NG	17-303549	27/03/2017	31/03/2017	K3-17-69721
77.	NGUYỄN THỊ BÍCH H	17-307218	29/05/2017	16/06/2017	K3-17-78384
78.	PỒ KIM H	17-309213	30/06/2017	6/07/2017	K3-17-81058
79.	BÙI THỊ D	17-313551	5/09/2017	8/09/2017	K3-17-91360
80.	VI THỊ H	17-313815	8/09/2017	15/09/2017	K3-17-90910
81.	NGUYỄN THỊ VÂN A	17-314697	22/09/2017	27/09/2017	K3-17-92612
82.	LÀM THỊ X	17-319169	28/09/2017	5/10/2017	K3-17-93858
83.	BÙI THỊ NGỌC H	17-316803	25/10/2017	31/10/2017	K3-17-97373
84.	THÁI THỊ H	17-315759	18/12/2017	21/12/2017	K3-17-04193

*Hà Nội, ngày 26 tháng 02 năm 2020*

**XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN**