

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THÁI GIANG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ DOPPLER ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG VÀ
MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TIÊN LƯỢNG
KHÁNG METHOTREXAT
Ở BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO NUÔI NGUY CƠ THẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ

NGUYỄN THÁI GIANG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ DOPPLER ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG VÀ
MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TIÊN LƯỢNG
KHÁNG METHOTREXAT
Ở BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO NUÔI NGUY CƠ THẤP**

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Vương Tiên Hòa
PGS. TS. Vũ Bá Quyết

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thái Giang, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS. TS. Vương Tiến Hòa và PGS. TS. Vũ Bá Quyết.
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 tháng 7 năm 2020

Nguyễn Thái Giang

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BNBN	: Bệnh nguyên bào nuôi
BVPSTU	: Bệnh viện Phụ sản trung ương
TTBP	: Thai trứng bán phần
TTTP	: Thai trứng toàn phần
CNTC	: Chửa ngoài tử cung
TTXL	: Thai trứng xâm lấn
ĐMTC	: Động mạch tử cung
EDV	: Vận tốc cuối tâm trương (End diastolic velocity)
EMA-CO	: Etoposid, methotrexat, dactinomycin, cyclophosphamid, oncovin (vincristin)
EMA-EP	: Etoposid, methotrexat, dactinomycin, etoposid, cisplatin
FA	: Folic acid
FIGO	: Hội Sản phụ khoa quốc tế (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
hCG	: Human chorionic Gonadotrophin
IU	: International Unit
MTX	: Methotrexat
NCT	: Nguy cơ thấp
RI	: Chỉ số kháng (Resistance index)
PI	: Chỉ số xung (Pulsatility index)
PSV	: Vận tốc đỉnh tâm thu (Peak systolic velocity)
S/D	: Chỉ số Stuart và Drum
UNBN	: U nguyên bào nuôi
UTNBN	: Ung thư nguyên bào nuôi
UNBNVRB	: U nguyên bào nuôi vùng rau bám
UNBNDBM	: U nguyên bào nuôi dạng biểu mô
WHO	: Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	4
1.1. Bệnh lý u nguyên bào nuôi	4
1.1.1. Lịch sử bệnh nguyên bào nuôi.....	4
1.1.2. Dịch tế học bệnh nguyên bào nuôi	5
1.1.3. Phân nhóm hình thái u nguyên bào nuôi.....	5
1.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán và bảng điểm tiên lượng UNBN.....	8
1.2. Methotrexat và kháng Methotrexat trong điều trị UNBN NCT	10
1.2.1. Dược lý học Methotrexat	10
1.2.2. Nghiên cứu sử dụng MTX điều trị UNBN.....	12
1.2.3. Kháng hóa trị liệu và các cơ chế kháng MTX.....	14
1.2.4. Một số tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị UNBN	16
1.2.5. Các yếu tố liên quan kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.....	17
1.3. Siêu âm Doppler động mạch tử cung chẩn đoán và tiên lượng UNBN	22
1.3.1. Giải phẫu động mạch tử cung	22
1.3.2. Chỉ số xung ĐMTC và tính tái lập trên siêu âm Doppler	23
1.3.3. Nghiên cứu tân tạo mạch ở UNBN.....	25
1.3.4. Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán UNBN	27
1.3.5. Siêu âm Doppler ĐMTC đánh giá điều trị UNBN	29
1.3.6. Siêu âm Doppler ĐMTC tiên lượng điều trị hóa chất.....	35
1.3.7. Siêu âm Doppler ĐMTC tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX.....	37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	41
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	41
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	42
2.3. Phương pháp nghiên cứu	43
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.3.2. Cỡ mẫu.....	43
2.3.3. Các biến số nghiên cứu	44
2.3.4. Các phương tiện nghiên cứu	48
2.4. Các bước thực hiện nghiên cứu	49
2.4.1. Quy trình thu nhận bệnh nhân tham gia nghiên cứu	49
2.4.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	50
2.5. Siêu âm Doppler ĐMTC và các thông số nghiên cứu.....	51
2.5.1. Siêu âm tiểu khung và vị trí thực hiện siêu âm Doppler ĐMTC	51
2.5.2. Quy trình và hình ảnh phổ Doppler ĐMTC	53

2.5.3. Siêu âm thu thập các thông số nghiên cứu và Doppler ĐMTC	53
2.5.4. Tính lặp lại và tính tái lập của PI trên siêu âm Doppler	55
2.6. Theo dõi trong quá trình điều trị	55
2.7. Phương pháp đánh giá kết quả	56
2.7.1. Tiêu chuẩn điều trị khỏi bệnh với MTX đơn thuần	56
2.7.2. Tiêu chuẩn kháng hóa trị liệu	57
2.7.3. Tiêu chuẩn tái phát	57
2.7.4. Điều trị hóa chất khi kháng đơn hóa trị liệu MTX	57
2.7.3. Tiêu chuẩn khỏi bệnh	58
2.7.5. Theo dõi sau điều trị	58
2.8. Thu thập, nhập và xử lý số liệu	58
2.9. Phương pháp không chế sai số và các yếu tố nhiễu	60
2.10. Hạn chế của nghiên cứu và cách khắc phục	60
2.11. Đạo đức nghiên cứu	61
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	63
3.1. Đặc điểm và kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT	63
3.1.1. Nơi cư trú	63
3.1.2. Số con	63
3.1.3. Tiền sử nạo hút thai	64
3.1.4. Kết quả điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT	64
3.1.5. Số đợt điều trị MTX của nhóm không kháng và kháng MTX	65
3.1.6. Các phương pháp điều trị sau kháng MTX	65
3.1.7. Kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT	66
3.2. Mô tả các yếu tố liên quan tiên lượng ở bệnh nhân UNBN NCT	66
3.2.1. Tuổi của bệnh nhân UNBN NCT	66
3.2.2. Thai nghén chỉ điểm của bệnh nhân UNBN NCT	67
3.2.3. Thời gian tiềm ẩn của bệnh nhân UNBN NCT	67
3.2.4. Tiền sử điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT	68
3.2.5. Phân bố vị trí di căn và giai đoạn của bệnh nhân UNBN NCT	68
3.2.6. Số lượng nhân di căn của bệnh nhân UNBN NCT	69
3.2.7. Nồng độ β hCG trước điều trị của bệnh nhân UNBN NCT	69
3.2.8. Thể tích tử cung của bệnh nhân UNBN NCT	70
3.2.9. Nang hoàng tuyến của bệnh nhân UNBN NCT	70
3.2.10. Kích thước lớn nhất khối u của bệnh nhân UNBN NCT	71
3.2.11. Phân bố điểm tiên lượng FIGO của bệnh nhân UNBN NCT	71
3.3. Mô tả đặc điểm Doppler ĐMTC của bệnh nhân UNBN NCT	72
3.3.1. Đặc điểm siêu âm Doppler tại ĐMTC hai bên	72
3.3.2. Đặc điểm siêu âm Doppler chung tại ĐMTC	73

3.4. Đánh giá các yếu tố liên quan tiên lượng kháng MTX.....	74
3.4.1. Liên quan giá trị trung bình (trung vị) các yếu tố nghiên cứu của nhóm kháng và không kháng MTX.....	74
3.4.2. Liên quan giữa tuổi của bệnh nhân và kháng MTX.....	75
3.4.3. Liên quan giữa thai nghén chỉ điểm và kháng MTX.....	76
3.4.4. Liên quan giữa loại thai trứng và kháng MTX.....	76
3.4.5. Liên quan giữa thời gian tiềm ẩn và kháng MTX.....	77
3.4.6. Liên quan giữa tiền sử điều trị MTX và kháng MTX.....	77
3.4.7. Liên quan giữa vị trí di căn và kháng MTX.....	78
3.4.8. Liên quan giữa số nhân di căn và kháng MTX.....	78
3.4.9. Liên quan giữa nồng độ β hCG trước điều trị và kháng MTX.....	79
3.4.10. Nồng độ β hCG trung bình của 2 nhóm không kháng và kháng MTX....	79
3.4.11. Liên quan giữa thể tích tử cung và kháng MTX.....	80
3.4.12. Liên quan giữa nang hoàng tuyến và kháng MTX.....	81
3.4.13. Liên quan giữa kích thước lớn nhất khối u và kháng MTX.....	81
3.4.14. Liên quan giữa điểm FIGO và kháng MTX.....	82
3.4.15. Phân bố điểm FIGO của nhóm kháng MTX và không kháng MTX.....	83
3.5. Đánh giá siêu âm Doppler ĐMTC liên quan tiên lượng kháng MTX.....	84
3.5.1. Đặc điểm siêu âm Doppler nhóm không kháng và kháng MTX.....	84
3.5.2. Trung vị PI ĐMTC nhóm không kháng MTX và kháng MTX.....	85
3.5.3. Đường cong ROC của PI ĐMTC dự báo kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.....	86
3.5.4. Liên quan giữa PI ĐMTC tại ngưỡng 1,2 và kháng MTX.....	87
3.5.5. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố liên quan đến kháng MTX.....	88
3.6. Phân tích giá trị của PI ĐMTC kết hợp với điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.....	89
3.6.1. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC > 1,2.....	89
3.6.2. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC \leq 1,2.....	90
3.6.3. Nhóm điểm FIGO < 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC (n = 151).....	91
3.6.4. Nhóm điểm FIGO \geq 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC (n = 53).....	91
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu.....	92
4.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	92
4.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	92
4.2. Bàn luận về một số đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân UNBN NCT.....	94
4.3. Bàn luận về tuổi liên quan tiên lượng kháng MTX.....	95
4.4. Bàn luận về số con, chỉ định cắt tử cung và tiên lượng kháng MTX.....	97
4.5. Bàn luận về tiền sử, thai nghén chỉ điểm và tiên lượng kháng MTX.....	98

4.6. Loại thai trứng và tiên lượng kháng MTX	100
4.7. Thời gian tiềm ẩn và tiên lượng kháng MTX	100
4.8. Tiền sử điều trị MTX và tiên lượng kháng MTX	102
4.9. Vị trí, số lượng nhân di căn và tiên lượng kháng MTX	103
4.10. Nồng độ β hCG trước điều trị và tiên lượng kháng MTX	104
4.11. Thể tích tử cung và tiên lượng kháng MTX	106
4.12. Nang hoàng tuyến và tiên lượng kháng MTX	107
4.13. Kích thước lớn nhất khối u, nhân tại tử cung và tiên lượng kháng MTX ..	108
4.14. Môi liên quan giữa điểm FIGO và tiên lượng kháng MTX	110
4.15. Đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC của bệnh nhân UNBN NCT	114
4.16. Đặc điểm siêu âm Doppler UNBN NCT kháng và không kháng MTX	118
4.16.1. Đặc điểm PSV của UNBN kháng và không kháng MTX	118
4.16.2. Đặc điểm EDV của nhóm kháng và không kháng MTX	119
4.16.3. Đặc điểm chỉ số xung của nhóm kháng và không kháng MTX	122
4.17. Phân tích hồi quy PI ĐMTC và các yếu tố liên quan tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT	124
4.18. Bàn luận về ý nghĩa của chỉ số xung ĐMTC kết hợp điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX	127
4.19. Bàn luận về thời điểm sử dụng chỉ số xung của ĐMTC	131
4.20. Kết quả điều trị của bệnh nhân	132
4.20.1. Tỷ lệ kháng MTX của đối tượng nghiên cứu	132
4.20.2. Điều trị sau kháng MTX	132
KẾT LUẬN	134
KIẾN NGHỊ	136
NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU	
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt đặc điểm siêu âm và dấu hiệu Doppler của BNB	30
Bảng 1.2. Các chỉ số Doppler ĐMTC và nồng độ β hCG ở bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng và bệnh nhân UNBN	32
Bảng 1.3. Chỉ số Doppler, nồng độ β hCG trước và sau nạo thai trứng	34
Bảng 2.1. Bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002,	48
Bảng 3.1. Nơi cư trú	63
Bảng 3.2. Tiền sử nạo hút thai	64
Bảng 3.3. Số đợt điều trị MTX của nhóm không kháng và kháng MTX	65
Bảng 3.4. Các phương pháp điều trị sau kháng MTX (n=56)	65
Bảng 3.5. Kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT	66
Bảng 3.6. Tuổi của bệnh nhân UNBN NCT	66
Bảng 3.7. Thai nghén chỉ điểm của bệnh nhân UNBN NCT	67
Bảng 3.8. Thời gian tiềm ẩn của bệnh nhân UNBN NCT	67
Bảng 3.9. Tiền sử điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT	68
Bảng 3.10. Phân bố vị trí di căn và giai đoạn của bệnh nhân UNBN NCT	68
Bảng 3.11. Số lượng nhân di căn của bệnh nhân UNBN NCT	69
Bảng 3.12. Nồng độ β hCG trước điều trị của bệnh nhân UNBN NCT	69
Bảng 3.13. Thể tích tử cung của bệnh nhân UNBN NCT	70
Bảng 3.14. Nang hoàng tuyến của bệnh nhân UNBN NCT	70
Bảng 3.15. Kích thước lớn nhất khối u của bệnh nhân UNBN NCT	71
Bảng 3.16. Đặc điểm siêu âm Doppler tại ĐMTC hai bên	72
Bảng 3.17. Đặc điểm siêu âm Doppler chung tại ĐMTC	73
Bảng 3.18. Liên quan giá trị trung bình (trung vị) các yếu tố nghiên cứu của nhóm kháng và không kháng MTX	74
Bảng 3.19. Liên quan giữa tuổi của bệnh nhân và kháng MTX	75

Bảng 3.20. Liên quan giữa thai nghén chỉ điểm và kháng MTX.....	76
Bảng 3.21. Liên quan giữa loại thai trứng và kháng MTX (n = 166).....	76
Bảng 3.22. Liên quan giữa thời gian tiềm ẩn và kháng MTX	77
Bảng 3.23. Liên quan giữa tiền sử điều trị MTX và kháng MTX	77
Bảng 3.24. Liên quan giữa vị trí di căn và kháng MTX	78
Bảng 3.25. Liên quan giữa số nhân di căn và kháng MTX	78
Bảng 3.26. Liên quan giữa nồng độ β hCG trước điều trị và kháng MTX.....	79
Bảng 3.27. Liên quan giữa thể tích tử cung và kháng MTX	80
Bảng 3.28. Liên quan giữa nang hoàng tuyến và kháng MTX.....	81
Bảng 3.29. Liên quan giữa kích thước lớn nhất khối u và kháng MTX (n = 68)....	81
Bảng 3.30. Liên quan giữa điểm FIGO và kháng MTX	82
Bảng 3.31. Đặc điểm siêu âm Doppler nhóm không kháng và kháng MTX..	84
Bảng 3.32. Liên quan giữa nồng độ β hCG trước điều trị và kháng MTX.....	87
Bảng 3.33. Hồi quy đa biến một số yếu tố liên quan đến kháng MTX	88
Bảng 3.34. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC > 1,2.....	89
Bảng 3.35. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC \leq 1,2.....	90
Bảng 3.36. Nhóm điểm FIGO < 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC	91
Bảng 3.37. Nhóm điểm FIGO \geq 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC	91
Bảng 4.1. Tỷ lệ kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT	93
Bảng 4.2. Các nghiên cứu về thai nghén chỉ điểm trong UNBN.....	99
Bảng 4.3. Các nghiên cứu về kháng MTX theo điểm FIGO ở UNBN NCT	112
Bảng 4.4. So sánh những nghiên cứu sử dụng siêu Doppler để tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT	126

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Diễn biến của chỉ số xung ĐMTC phải và trái sau nạo.....	33
Biểu đồ 1.2. Chỉ số xung ở nhóm không mang thai, mang thai thời kì sớm và bệnh nhân UNBN	35
Biểu đồ 3.1. Số con của bệnh nhân UNBN NCT.....	63
Biểu đồ 3.2. Kết quả điều trị MTX của 204 bệnh nhân UNBN NCT.....	64
Biểu đồ 3.3. Phân bố điểm tiên lượng FIGO của bệnh nhân UNBN NCT.....	71
Biểu đồ 3.4. Diễn biến nồng độ β hCG trung bình của 2 nhóm không kháng MTX và nhóm kháng MTX	79
Biểu đồ 3.5. Phân bố trung vị điểm FIGO nhóm kháng và không kháng MTX	83
Biểu đồ 3.6. Trung vị PI ĐMTC nhóm không kháng và kháng MTX	85
Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của PI ĐMTC dự báo kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.....	86
Biểu đồ 4.1. Vận tốc đỉnh tâm thu tại ĐMTC ở bệnh nhân UNBN và nhóm chứng	116
Biểu đồ 4.2. Chỉ số kháng tại ĐMTC ở bệnh nhân UNBN và nhóm chứng	120
Biểu đồ 4.3. Tỷ lệ kháng MTX khi dùng điểm FIGO đơn thuần và khi kết hợp với ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC.....	128

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc hoá học của Methotrexat	10
Hình 1.2. Sơ đồ phân nhánh ĐMTC trong cơ tử cung.....	22
Hình 1.3. Nhuộm CD31 ở tiêu bản UTNBN	26
Hình 1.4. Hình ảnh UTNBN trên siêu âm Doppler và siêu âm 2D	28
Hình 1.5. Hình ảnh phổ Doppler của ĐMTC ở bệnh nhân UNBN	38
Hình 2.1. Đo Doppler ĐMTC qua đường bụng	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào nuôi (UNBN) là nhóm bệnh lý do tân sản ác tính hoặc có tiềm năng ác tính của các nguyên bào nuôi. Bệnh thường gặp ở Châu Á, liên quan đến điều kiện kinh tế xã hội thấp và dinh dưỡng kém. Bệnh có tiên lượng tốt với tỷ lệ điều trị khỏi lên đến 98% nếu được phát hiện sớm, nhưng chỉ còn 87% nếu phát hiện và điều trị muộn, vì vậy cần phải chẩn đoán sớm để có phác đồ điều trị phù hợp để đạt được mục tiêu là khỏi bệnh hoàn toàn [1],[2],[3].

Từ những năm 1950, điều trị UNBN chủ yếu dựa vào hóa chất và tỷ lệ thành công đã tăng lên cùng với những loại hóa chất mới. Điều trị hóa chất có rất nhiều ưu điểm, đặc biệt là với UNBN có di căn, điều mà phẫu thuật không thể giải quyết được. Năm 1956, Li điều trị thành công UNBN bằng methotrexat (MTX) đã mở ra một kỷ nguyên mới trong điều trị UNBN nói riêng và điều trị hoá chất trong ung thư nói chung [4].

Năm 2002, Tổ chức y tế thế giới (WHO) và Hiệp hội Sản Phụ khoa thế giới (FIGO) đã thống nhất phân loại UNBN thành hai nhóm UNBN nguy cơ thấp (NCT) và nguy cơ cao với mục đích lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp, giảm kháng hóa trị liệu và hạn chế tác dụng không mong muốn của hóa chất. Với bệnh nhân nguy cơ thấp, chỉ cần điều trị đơn hóa trị liệu với MTX hoặc dactinomycin. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng khoảng 30% bệnh nhân UNBN NCT sẽ kháng đơn hóa trị liệu và cần dùng đa hóa trị liệu [5],[6],[7],[8]. Việc thay đổi phác đồ do kháng đơn hóa trị liệu MTX sẽ làm kéo dài quá trình điều trị và gây căng thẳng tâm lý cho bệnh nhân. Không những thế, thay đổi phác đồ còn làm chậm lại khả năng có thai trở lại ở những bệnh nhân có nhu cầu sinh đẻ, do đó cần có những nghiên cứu sâu hơn giúp xác định chính xác và sớm hơn nhóm bệnh nhân sẽ kháng đơn hóa trị liệu MTX.

Tân tạo mạch là sự hình thành các mạch máu mới trong quá trình tạo tổ chức u. Tân tạo mạch liên quan chặt chẽ với sự phát triển khối u, làm tăng khả năng di căn và kháng hóa chất. Siêu âm Doppler, một thăm dò không xâm lấn để đánh giá sự tưới máu khối u, có khả năng tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN [9],[10],[11],[12],[13].

Trong 2 nghiên cứu từ năm 1994 đến 1999 và từ năm 2008 đến 2012, Agarwal đã nhận thấy chỉ số xung động mạch tử cung (PI ĐMTC) tỷ lệ nghịch với sự tưới máu khối u trong UNBN và PI thấp là biểu hiện của tân tạo mạch bất thường, một đặc điểm của khối UNBN. Tác giả thấy PI ĐMTC nhỏ hơn 1 là một yếu tố tiên lượng khả năng kháng hóa trị liệu MTX, và khi kết hợp với bảng điểm tiên lượng của FIGO giúp đã cải thiện khả năng dự đoán kháng MTX. Những phát hiện này gợi ý rằng PI có thể là một thăm dò hữu ích để kết hợp vào các hệ thống thang điểm tiên lượng giúp xác định sớm những bệnh nhân kháng MTX và cần phải điều trị bằng phác đồ đa hóa trị liệu EMA-CO [9],[10]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy PI ĐMTC là một yếu tố có khả năng giúp tiên lượng khả năng kháng MTX tốt hơn. Tuy nhiên, UNBN là bệnh lý hiếm gặp ở các nước phát triển như Tây Âu và Bắc Mỹ, do đó việc thu thập một cỡ mẫu đủ lớn và thời gian nghiên cứu kéo dài là trở ngại lớn đến việc thu thập dữ liệu cho các nghiên cứu tổng hợp [14],[15],[16]. Hiện nay, một nghiên cứu đa trung tâm là TITANIUM đang được tiến hành nhằm mô tả các đặc điểm siêu âm (trong đó có các đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC và chỉ số PI ĐMTC) của 120 bệnh nhân UNBN NCT nhằm mục đích phát hiện sớm hơn các bệnh nhân kháng với đơn hóa trị liệu MTX [17],[18].

Bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTU), trung tâm sản phụ khoa lớn nhất của cả nước, hàng năm điều trị hàng trăm bệnh nhân UNBN. Việc phát hiện sớm khả năng kháng MTX để tiên lượng đúng và có phác đồ điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân UNBN có ý nghĩa quan trọng. Siêu âm Doppler từ

lâu đã được sử dụng một cách hữu ích trong chẩn đoán UNBN, nhưng phương pháp này có giá trị như thế nào trong tiên lượng kháng MTX và những yếu tố liên quan nào có thể giúp tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT còn chưa được nghiên cứu.

Với những lý do trên, tôi thực hiện đề tài ***“Nghiên cứu giá trị Doppler động mạch tử cung và một số yếu tố liên quan tiên lượng kháng Methotrexat ở bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp”***, hy vọng rằng chỉ số xung của động mạch tử cung kết hợp với các yếu tố liên quan sẽ góp phần tiên lượng bệnh nhân UNBN tốt hơn, chọn lọc sớm hơn những bệnh nhân cần điều trị đa hóa trị liệu và sớm trả lại sức khỏe và chức năng sinh sản cho những phụ nữ còn mong con.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả Doppler động mạch tử cung và một số yếu tố liên quan tiên lượng ở bệnh nhân UNBN NCT điều trị bằng đơn hóa trị liệu Methotrexat.
2. Đánh giá hiệu quả Doppler động mạch tử cung kết hợp với một số yếu tố liên quan để tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu Methotrexat ở bệnh nhân UNBN NCT.

CHƯƠNG 1:

TỔNG QUAN

1.1. Bệnh lý u nguyên bào nuôi

1.1.1. Lịch sử bệnh nguyên bào nuôi

Bệnh nguyên bào nuôi (BNBN) được đề cập đến từ thời cổ đại, tuy nhiên sự hiểu biết về bệnh còn hạn chế. Năm 400 trước Công nguyên, Hippocrates là người đầu tiên mô tả thai trứng là “phù nề của tử cung”. Năm 600 sau Công nguyên, Aetius xứ Armida mô tả thai trứng là tử cung “lấp đầy bởi các tổ chức giống bọt nước” [19].

Năm 1700, Smellie là người đầu tiên sử dụng thuật ngữ “hydatid” và “mole” để mô tả thai trứng, nhưng mãi đến năm 1827 Velpeau và Boivin là những người đầu tiên nhận ra rằng các nang này thực chất là các gai rau giãn căng thành nang. Năm 1889, Sanger là người đưa ra thuật ngữ “ung thư tế bào màng rụng tử cung” để mô tả khối u ác tính xuất phát từ màng rụng của bào thai. Năm 1895, Marchand cho rằng những khối u này là hậu quả của quá trình mang thai, sảy thai hoặc thai trứng và cho rằng đó là sự tăng sinh của hợp bào nuôi và đơn bào nuôi [20]. Năm 1903, Teacher khẳng định những nghiên cứu của Marchand và phủ định lý thuyết của Sanger về sự thoái hóa có tính chất ung thư của màng rụng. Sau đó Fels, Ernhart, Reossler và Zondek nhận thấy có sự tăng cao bất thường của hCG trong nước tiểu của những bệnh nhân thai trứng [21].

Trong 50 năm qua, nghiên cứu về BNBN ghi nhận những đóng góp lớn lao của các nhà khoa học hiện đại. Li và Heztz đã phát triển hóa trị liệu, biến một căn bệnh có tiên lượng xấu trở thành một trong những bệnh ung thư lành tính nhất với khả năng điều trị khỏi gần 100%; Ross, Lipsett, Delfs, Odell và Vaitukaitus nghiên cứu áp dụng nội tiết và hóa trị liệu; Hertig, Sheldon, Gore,

Brewer và Park nghiên cứu mô tả bệnh lý học trong BNB. Bagshawe, Goldstein, Lewis, Brewer, Lurain và các tác giả khác đã có những đóng góp chung cho sự tiến bộ trong chẩn đoán và những nỗ lực điều trị bệnh lý này.

1.1.2. Dịch tễ học bệnh nguyên bào nuôi

BNB là một nhóm bệnh tương đối hiếm gặp, tỷ lệ khoảng 1/1600 thai nghén. Tần suất BNB thay đổi phụ thuộc vùng địa lý và khác nhau giữa các nghiên cứu, tuy nhiên chủng tộc Châu Á mắc nhiều hơn các chủng tộc khác trên thế giới. Ở Mỹ, tỷ lệ chỉ khoảng 0,5/1000 thai nghén nhưng ở Đài Loan lên đến 8/1000 thai nghén. Lý do tần suất cao ở Châu Á còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn nhưng nhiều nhà khoa học thấy yếu tố gen, điều kiện kinh tế xã hội và môi trường có ảnh hưởng đến tần suất mắc bệnh. Tần suất mắc UTNB cũng không đồng nhất ở Châu Á, cao nhất tại Việt Nam (1,68/100.000) và thấp nhất tại Nhật Bản (0,09/100.000) ở phụ nữ tuổi sinh đẻ. Nghiên cứu ở Trung Quốc, Ấn Độ, Indonesia và Thái Lan cho thấy tỷ lệ UTNB từ 63 - 202/100.000 thai nghén trong khi tỷ lệ này tại Nhật Bản, Singapore và Philippine thấp hơn, chỉ khoảng 23/100.000 thai nghén [22].

1.1.3. Phân nhóm hình thái u nguyên bào nuôi

Năm 2002, FIGO thống nhất UNBN là bệnh lý thai sản có tính chất ác tính gồm 4 nhóm là thai trứng xâm lấn, ung thư nguyên bào nuôi, u nguyên bào nuôi vùng rau bám và u nguyên bào nuôi dạng biểu mô [23].

1.1.3.1. Thai trứng xâm lấn

Thai trứng xâm lấn (TTXL) là sự phát triển tiếp các tổn thương của thai trứng với tỷ lệ 15% gặp cả ở TTTP và TTBP [24]. Đa số các trường hợp thai trứng sẽ tự khỏi sau khi hút nhưng một số trường hợp có xu hướng xâm lấn vào cơ tử cung làm thủng tử cung. Các tổn thương ở trong TTXL dù không được xem là tổn thương ác tính, nhưng vì nguy cơ phá huỷ các mạch máu gây chảy máu trầm trọng, nên cần điều trị hoá chất đối với TTXL [3].

Đặc điểm của TTXL [25] là:

- + Quá sản mạnh của nhiều nguyên bào nuôi ác tính.
- + Tồn tại của nhiều nang trứng.
- + Xâm nhập phá huỷ khu trú chủ yếu ở cơ tử cung.

TTXL không thể chẩn đoán được từ bệnh phẩm khi nạo hút, mà chỉ chẩn đoán chính xác dựa trên mẫu bệnh phẩm tử cung đã được cắt bỏ [26]. Ngày nay với những tiến bộ trong điều trị hoá chất đã hạn chế chỉ định phẫu thuật cắt tử cung trong điều trị, do vậy chẩn đoán TTXL càng khó. Trong khi đó, TTXL nếu được chẩn đoán sớm thì chỉ cần điều trị hoá chất bằng đơn hoá trị liệu, ít khi phải điều trị bằng đa hoá trị liệu. Do vậy, để phát hiện và điều trị sớm TTXL nhằm tránh các biến chứng ở bệnh nhân bảo tồn tử cung thì mọi bệnh nhân sau nạo thai trứng cần được theo dõi tốt.

1.1.3.2. Ung thư nguyên bào nuôi

Ung thư nguyên bào nuôi (UTNBN) là khối u ác tính phát triển từ các nguyên bào nuôi chưa biệt hoá với các đặc thù [25]:

- + NBN quá sản mạnh, xâm lấn vào cơ tử cung gây hoại tử, chảy máu.
- + Không thấy hình ảnh gai rau, không có phản ứng mô đệm.
- + Di căn xa đến nhiều phủ tạng, và chỉ di căn theo đường máu.

Bệnh liên quan tới mọi hình thức có thai như sau thai thường, sảy thai, thai chết lưu, chữa ngoài tử cung và thai trứng. Trong đó, thai trứng là thai nghén chỉ điểm dẫn đến UTNBN thường gặp nhất, chiếm khoảng 70%. Còn nguồn gốc sau sảy thai là 25%; 2,5% sau thai thường và 2,5 % sau chữa ngoài tử cung [7],[27]. Lần mang thai cuối cùng không hẳn là lần mang thai dẫn đến phát sinh UNBN, bởi nguyên bào nuôi có thể tồn tại hơn 300 ngày trong cơ thể. Phần lớn biến chứng UNBN xảy ra trong vòng 6 tháng sau nạo nhưng cũng có một số trường hợp bệnh xảy ra sau vài năm, thậm chí tới cả chục năm.

Nguyên nhân bệnh sinh của UTNBN cũng như giống như thai trứng cho đến nay vẫn chưa biết rõ. Tế bào nuôi vốn có tính chất như một tế bào ác tính, đó là xâm lấn và phá hủy, nhưng có lẽ do mối quan hệ mẹ con và cơ chế miễn dịch tự động nên đã làm hạn chế tính chất ác tính, hoặc dòng tế bào nuôi ác tính là một dòng riêng khác biệt như trong ung thư bạch cầu. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện, như các đánh giá về vai trò của Oncoprotein rau thai trong sự tồn tại của TTTP, TTBP và UNBN, cũng như những biến đổi về DNA của các khối u nguyên bào nuôi liên quan thai nghén và không liên quan đến thai nghén nhưng đến nay vẫn chưa tìm được căn nguyên của bệnh [28].

1.1.3.3. U nguyên bào nuôi vùng rau bám

Năm 1976, Kurman là người đầu tiên mô tả u nguyên bào nuôi vùng rau bám (UNBNVRB) ở nhóm 12 bệnh nhân, đặc trưng bởi phản ứng NBN quá mức ở vùng rau bám khác với các bệnh lý UNBN khác [29],[30]. Đặc điểm đó là khối tế bào có nhiều hình dạng khác nhau nằm ở lớp nội mạc hay lớp cơ tử cung, có các đặc thù giống như sự xâm nhập của các nguyên bào nuôi không mang tính chất u tại vị trí làm tổ của rau, do đó lúc đầu được gọi là “khối nguyên bào nuôi giả u tại tử cung”.

UNBNVRB là một hình thái hiếm gặp trong các dạng UNBN, bệnh xảy ra sau bất cứ tình trạng thai nghén nào, nhưng hay gặp nhất là sau đẻ. Thời gian tiềm tàng rất thay đổi, có thể 1 tuần cho tới cả chục năm. Cơ chế bệnh sinh hiện nay vẫn chưa được biết rõ, UNBNVRB có nguồn gốc từ tế bào trung gian ngoài lông rau, đặc trưng bởi sự chuyển tiếp thành u ở vào giai đoạn cuối cùng của sự trưởng thành các NBN.

1.1.3.4. U nguyên bào nuôi dạng biểu mô

Thuật ngữ "u nguyên bào nuôi dạng biểu mô" được Mazur và Kurman đưa ra lần đầu vào năm 1994 [31]. Năm 1998, Shih và Kurman mô tả đặc điểm mô bệnh học của UNBNDBM của 14 bệnh nhân, sau đó phân loại đây là

một loại u thực thể riêng biệt của UNBN. Trong UNBNDBM có sự tăng sinh ác tính của tế bào nuôi trung gian của lá thai, được các nhà mô bệnh học thống nhất là một nhóm khác biệt với UNBNVRB và UTNBN. UNBNDBM dễ bị chẩn đoán nhầm với UTNBN, UNBNVRB và ung thư cổ tử cung, nhưng khối u này có những đặc điểm riêng biệt về mặt mô bệnh học và tính chất đặc hiệu khi làm hóa mô miễn dịch [32].

1.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán và bảng điểm tiên lượng UNBN

Khái niệm về bảng điểm tiên lượng được đưa ra lần đầu bởi Bagshawe vào năm 1976, trong bảng điểm này tác giả dựa vào 13 yếu tố có giá trị với UNBN, mỗi yếu tố có sức nặng ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh khác nhau [33]. Bảng điểm tiên lượng năm 1983 của WHO được xây dựng dựa trên bảng điểm của Bagshawe nhưng lược bớt những yếu tố ít giá trị ảnh hưởng đến bệnh và chia bệnh nhân UNBN thành 3 nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao. Bảng điểm này được sử dụng trong gần 20 năm, cho đến khi được thay thế bởi bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002 [34],[35],[36].

1.1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán UNBN theo FIGO năm 2002

Một khó khăn với những người điều trị UNBN là đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán UNBN. Ở Mỹ, khi nồng độ β hCG bình nguyên 3 tuần là có chỉ định điều trị hóa chất. Ở một số nước khác, người ta chỉ điều trị khi β hCG bình nguyên kéo dài ít nhất 4 tuần. Sau nhiều năm nghiên cứu và bàn thảo, ủy ban nghiên cứu của FIGO khuyến cáo tóm lược lại còn 4 tiêu chuẩn để chẩn đoán UNBN là [23],[34],[35],[36],[37]:

1. β hCG bình nguyên kéo dài 3 tuần hoặc dài hơn khi định lượng ở 4 thời điểm ngày 1, ngày 7, ngày 14 và ngày 21.
2. β hCG tăng lên trong thời gian theo dõi 2 tuần liên tiếp hoặc dài hơn khi định lượng ở 3 thời điểm ngày 1, ngày 7 và ngày 14.

3. Chẩn đoán UNBN khi lượng β hCG còn cao (> 5 IU/l) sau 6 tháng hoặc dài hơn.

4. Chẩn đoán UNBN khi có giải phẫu bệnh là ung thư nguyên bào nuôi.

1.1.4.2. Phân chia giai đoạn bệnh trên cơ sở giải phẫu của FIGO năm 2002

Hiện nay FIGO phân giai đoạn bệnh trên cơ sở giải phẫu như sau [34],[35],[36]:

- Giai đoạn I: Khối u khu trú tại tử cung.
- Giai đoạn II: Khối u lan ra ngoài tử cung nhưng còn giới hạn trong cơ quan sinh dục như âm đạo, buồng trứng, dây chằng rộng.
- Giai đoạn III: Khối u di căn đến phổi, có hoặc không có di căn đến đường sinh dục.
- Giai đoạn IV: Khối u di căn đến các vị trí khác.

1.1.4.3. Bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002

Bảng điểm WHO 1983 đã được dùng ở nhiều trung tâm điều trị UNBN và đã chứng tỏ có tương quan tốt với các yếu tố tiên lượng. Tuy nhiên những yếu tố như nhóm máu được cho là ít có liên quan tới tiên lượng và đã được bỏ ra khỏi bảng tiên lượng của FIGO 2002 hiện tại. Cũng như vậy, phân tích đa biến cho thấy rằng di căn gan có tiên lượng xấu như là di căn não và do đó di căn gan được cho 4 điểm thay vì 2 điểm tương tự như di căn não.

Bảng điểm WHO truyền thống năm 1983 chia bệnh nhân UNBN thành 3 nhóm: nguy cơ thấp, trung bình và cao. Bảng điểm FIGO 2002 hiện tại chia bệnh nhân UNBN thành 2 nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ cao với 7 điểm là ngưỡng điều trị cần phải điều trị đa hóa chất. Việc phân chia thành 2 nhóm có vẻ làm giảm số lượng bệnh nhân xếp vào nhóm nguy cơ cao phải điều trị đa hóa chất tuy nhiên không làm thay đổi kết cục điều trị. Tuy nhiên các nhà khoa học vẫn chưa thỏa mãn, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX lên đến 30% và mặc dù phần lớn bệnh nhân UNBN NCT sẽ được

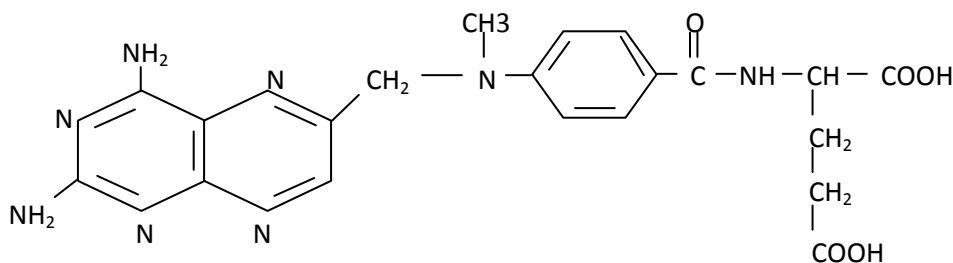
điều trị khối bằng đơn hóa trị liệu, tuy nhiên khoảng 70% bệnh nhân có điểm tiên lượng theo FIGO 2002 bằng 5 hoặc 6 sẽ kháng với đơn hóa trị liệu và cần điều trị đa hóa chất để khỏi bệnh [6],[38]. Do đó, dù vẫn sử dụng bảng điểm FIGO 2002 nhưng các nhà nghiên cứu không ngừng tìm thêm những yếu tố mới giúp tiên lượng và điều trị bệnh nhân UNBN tốt hơn [14],[15],[34],[39],[40].

1.2. Methotrexat và kháng Methotrexat trong điều trị UNBN NCT

1.2.1. Dược lý học Methotrexat

1.2.1.1. Dược lý và công thức hóa học của MTX

Methotrexat là thuốc chống ung thư thuộc nhóm dược lý kháng chuyển hóa, có công thức hóa học là: $C_{20}H_{22}N_8O_5$. Thuốc được bào chế dưới dạng bột đông khô pha tiêm với thành phần gồm hoạt chất là methotrexat 50mg cùng tá dược là natri hydroxid 1M.



Hình 1.1. Cấu trúc hoá học của Methotrexat

1.2.1.2. Dược lực học MTX

Methotrexat là thuốc kháng chuyển hóa có cấu trúc tương tự acid folic. Thuốc có tác dụng chống ung thư (kìm tế bào), ức chế miễn dịch. MTX ức chế cạnh tranh với enzym dihydrofolat reductase (DHFR). Ái lực của MTX mạnh hơn 1000 lần so với DHFR, enzym này có tác dụng chuyển acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic là chất tham gia như một đồng yếu tố cho phản ứng chuyển vận một carbon trong sinh tổng hợp purin và thymidilat

là những chất cần thiết cho sinh tổng hợp ADN. Thêm vào đó, trong tế bào MTX được chuyển hóa thành các polyglutamat có tác dụng ức chế không những DHFR mà còn cả những enzym phụ thuộc folat, gồm thymidilat synthetase, 5 - amino - imidazol - 4 - carboxamidoribonucleotid (AICAR) transamylase [41]. Thuốc ức chế sinh tổng hợp và sửa chữa ADN, sự gián phân của tế bào, ở mức độ thấp hơn nó ảnh hưởng đến sinh tổng hợp ARN và protein. Thuốc ức chế đặc hiệu pha S, có hoạt tính với các mô có sự tăng sinh tế bào mạnh, ức chế sự phát triển của các khối u ác tính. Những tế bào tăng trưởng nhạy cảm hơn tế bào bình thường, vì vậy MTX có thể phá hủy tế bào ung thư mà ít gây tổn hại đến mô lành.

1.2.1.3. Dược động học MTX

Hấp thu

Thuốc có thể được hấp thu bằng nhiều đường khác nhau như uống, tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dịch não tủy. Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh chóng và đạt nồng độ tối đa trong một giờ. Với liều thấp (0,1 mg/kg), thuốc được hấp thu hoàn toàn, nhưng với liều cao thuốc được hấp thu ít hơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, thuốc đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết thanh từ 30 phút đến 2 giờ [42].

Phân bố

- Giai đoạn trong máu: Khi tiêm tĩnh mạch, MTX được phân phối rất nhanh vào các tổ chức. Thể tích phân bố tuyệt đối là 18% và thể tích phân bố tương đối là 76%.

- Phân phối vào các tổ chức: Trong dịch não tủy, MTX có độ hòa tan lipid hạn chế nên nồng độ trong dịch não tủy không cao và phụ thuộc tuổi người bệnh [43]. Trong tủy xương, nồng độ MTX trong hồng cầu ở tủy xương phản ánh tác động của thuốc trên tế bào tủy xương và các mô của lưới nội mô [44].

Chuyển hóa

Khi dùng với liều quy định, MTX chuyển hóa không đáng kể. Với liều cao, một phần thuốc được chuyển hóa và 80% được tìm thấy nguyên vẹn trong nước tiểu. Sau khi được hấp thu, MTX được chuyển hóa ở gan và trong tế bào. Ba chất chuyển hóa của MTX là: 4 - amino - 4deoxy - N10 - methyl - pteronic acid (DAMPA), 7 - hydroxy - methotrexat và methotrexat polyglumat.

Thải trừ thuốc

Thuốc chủ yếu được thải trừ qua thận. Thời gian bán hủy của MTX và của 7 - hydroxy - methotrexat khác nhau. Thải trừ phụ thuộc vào liều lượng và đường dùng thuốc. MTX còn được bài tiết qua mật và đào thải qua phân.

1.2.2. Nghiên cứu sử dụng MTX điều trị UNBN

Hoá liệu pháp là phương pháp điều trị chính UNBN với MTX là thuốc chủ đạo, có mặt trong hầu hết các phác đồ điều trị.

1.2.2.1. Nghiên cứu và ứng dụng trên thế giới

Li và Hertz là những người đầu tiên dùng hóa liệu pháp để điều trị UNBN bằng MTX. Năm 1953, Li thử nghiệm dùng MTX để điều trị UTNBN [4]. Tác giả nhận thấy những bệnh nhân UNBN di căn phổi ngừng điều trị MTX ngay khi không còn dấu hiệu ở phổi dễ tái phát bệnh, trái lại, nếu điều trị đến khi nồng độ hCG trở về bình thường lại khỏi bệnh hoàn toàn. Tác giả đưa ra giả thuyết rằng khối u của bệnh nhân tiết ra hCG, và nồng độ hCG trong nước tiểu bệnh nhân có thể dùng để đánh giá hiệu quả điều trị [45]. Các nghiên cứu sau này đã khẳng định hCG là một dấu ấn quan trọng trong UTNBN. Trước khi có nghiên cứu của Li, 90% bệnh nhân UTNBN sẽ chết trong vòng 1 năm. Ngày nay, với hóa trị liệu, UNBN có thể điều trị khỏi hoàn toàn mà không cần phẫu thuật.

Năm 1976, Bagshawe là người đầu tiên đưa ra khái niệm về bảng điểm tiên lượng UNBN, phân chia thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao. Bảng điểm được dùng để xác định phương pháp điều trị hóa chất phù hợp

và tiên lượng bệnh. Tác giả nhận thấy những khối u ác tính hơn sẽ đáp ứng hơn với việc kết hợp hoá chất, trong đó mỗi loại tác dụng với cơ chế khác nhau. UNBN NCT được điều trị mỗi đợt 8 ngày với phác đồ xen kẽ MTX và FA, lặp lại mỗi 14 ngày [33]. Nhóm nguy cơ trung bình được điều trị với phác đồ CHAMOMA còn nhóm nguy cơ cao dùng phác đồ 7 hóa chất là CHAMOCA. Sau này, nhóm nguy cơ trung bình được điều trị với phác đồ 2 hoặc 3 hóa chất phối hợp.

Vào năm 2000 - 2002, FIGO và ISSTD thấy rằng kết quả điều trị của nhóm nguy cơ trung bình không khác biệt với nhóm nguy cơ thấp, do đó hai nhóm này đã được sát nhập lại thành một nhóm “nguy cơ thấp” được điều trị chủ yếu bằng đơn hóa trị liệu MTX hoặc dactinomycin [46],[47],[48],[49]. Nhóm nguy cơ cao lúc đầu được điều trị bằng phác đồ MAC ở Bắc Mỹ và CHAMOCA ở Anh, đến nay hầu hết mọi nơi đều điều trị đầu tiên bằng phác đồ EMACO.

1.2.2.2. Nghiên cứu và ứng dụng tại Việt Nam

Năm 1973, tổng kết 10 năm theo dõi và điều trị bằng các phương pháp phẫu thuật, tia xạ, hoá chất thấy ở Việt Nam, tỷ lệ khỏi của UNBN là 69%. Đinh Văn Thắng công bố nghiên cứu đầu tiên về điều trị UNBN bằng hóa chất MTX [50]. Tác giả dùng MTX với liều 0,4 mg/kg trong 5 ngày liên tục để điều trị những bệnh nhân không có di căn với các chu kỳ điều trị cách nhau 12-14 ngày. Trong nhóm 58 bệnh nhân đầu tiên này chỉ có 4 bệnh nhân (7%) kháng điều trị và 93% bệnh nhân khỏi bệnh. Các tác giả Nguyễn Cận, Dương Thị Cương, Đinh Xuân Tửu, Đinh Thế Mỹ nghiên cứu liên tục điều trị cho bệnh nhân UNBN [51],[52]. Những năm sau đó, nhờ cập nhật liên tục và áp dụng các phác đồ hiệu quả, điều trị cho bệnh nhân UNBN đã có nhiều tiến bộ rõ rệt. Hiện nay, BVPSTU mỗi năm điều trị khoảng 200 bệnh nhân UNBN

(2/3 là bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp) với tỷ lệ điều trị khỏi lên đến 98%, cứu được nhiều bệnh nhân có tiên lượng nặng và di căn xa [53].

1.2.2.3. Phác đồ 8 ngày MTX xen kẽ với FA điều trị UNBN NCT

Phác đồ 8 ngày MTX kết hợp với FA (phác đồ Bagshawe) có hiệu quả cao và ít tác dụng phụ nên trở thành phác đồ đầu tay được sử dụng rộng rãi để điều trị UNBN NCT [14],[16],[18],[34],[36],[39],[40],[54],[55]. Phác đồ dùng MTX liều 1 mg/kg tiêm bắp ngày 1, 3, 5 và 7. Uống 15mg hoặc tiêm bắp liều 0,1 mg/kg FA sau 24h tiêm MTX vào ngày 2, 4, 6 và 8. Phác đồ được lặp lại sau mỗi 14 ngày. Theo nhiều nghiên cứu, tỷ lệ thành công của phác đồ 8 ngày MTX/FA là 74 - 90% [55]. Để thuận tiện, nhiều nước sử dụng liều cố định 50 mg MTX vào ngày 1,3,5,7 xen kẽ với việc giải độc bằng FA đường uống hoặc tiêm bắp. Ở BVPSTU, chúng tôi sử dụng liều thuận tiện này bởi phù hợp với kinh tế và thể trạng phụ nữ Việt Nam [56],[57],[58],[59].

1.2.2.4. Kết quả điều trị UNBN NCT bằng MTX và kháng hóa trị liệu

Hertz và Graham là những người đầu tiên dùng MTX để điều trị UNBN. Năm 1961, hai tác giả này đã tổng kết 43 trường hợp UNBN sau thai trứng điều trị bằng MTX đơn thuần nhận thấy tỷ lệ khỏi là 25%, đỡ là 75% [60]. Smith, Hammond và Homesley nghiên cứu điều trị MTX đơn thuần cho bệnh nhân UNBN, tỷ lệ khỏi là 72 - 81% còn tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX là 21 - 28% [61],[62]. Tại BVPSTU, Phạm Thị Nga (2006), Vũ Bá Quyết (2009) và Phan Chí Thành (2012) nghiên cứu điều trị UNBN NCT bằng MTX đơn thuần thấy tỷ lệ khỏi là 75,5 - 78,6%, kháng MTX là 21,4 - 24,5% [53],[63]. Mặc dù phần lớn bệnh nhân UNBN NCT sẽ được điều trị khỏi bằng đơn hóa trị liệu, tuy nhiên khoảng 70% bệnh nhân có điểm tiên lượng theo FIGO 2002 bằng 5 hoặc 6 sẽ kháng với đơn hóa trị liệu và cần điều trị đa hóa chất để khỏi bệnh [6],[38].

1.2.3. Kháng hóa trị liệu và các cơ chế kháng MTX

1.2.3.1. Kháng hóa trị liệu

Kháng hóa trị liệu là hiện tượng các tế bào ung thư kháng lại tác dụng của hóa chất, hậu quả là khối u từng đáp ứng với hóa chất đột nhiên phát triển trở lại. Khi kháng hóa chất xảy ra, cần thay đổi loại hóa chất đang dùng. Một số lý do để giải thích việc kháng hóa chất như sau [64]:

- Một số tế bào không bị tiêu diệt bởi hóa chất đột biến và trở nên kháng lại hóa chất. Khi dòng tế bào đó nhân lên, chúng trở nên kháng mạnh hơn và lấn át các tế bào nhạy cảm với hóa chất.

- Cơ chế khuếch đại gen. Tế bào ung thư có thể tạo ra hàng trăm bản sao của một gen cụ thể. Gen này kích hoạt sự sản xuất dư thừa protein làm cho thuốc chống ung thư không có hiệu quả.

- Tế bào ung thư có thể đẩy nhanh thuốc ra khỏi tế bào nhờ sử dụng một phân tử gọi là p - glycoprotein làm thuốc không có tác dụng.

- Tế bào ung thư có thể ngừng dung nạp thuốc vì protein vận chuyển thuốc qua thành tế bào không hoạt động.

- Các tế bào ung thư có thể học cách sửa chữa sự phá vỡ DNA gây ra bởi một số thuốc chống ung thư.

- Tế bào ung thư có thể hình thành và phát triển cơ chế bất hoạt thuốc.

Khi một bệnh ung thư trở nên kháng với một loại hoặc một dòng hóa chất, bệnh sẽ tăng khả năng kháng với các loại hóa chất khác. Do đó, để hạn chế kháng thuốc người ta thường sử dụng các phác đồ đa hóa trị liệu để điều trị bệnh nhân ung thư. Đây là lý do phác đồ đầu tiên được chọn điều trị phải là phác đồ tốt nhất để khả năng kháng hóa chất ở mức nhỏ nhất.

1.2.3.2. Cơ chế kháng MTX

Trong bệnh lý UNBN, kháng hóa chất có thể biểu hiện bằng β hCG không giảm hoặc tăng, có thể kèm theo hoặc không có sự xuất hiện tổ chức di căn của nguyên bào nuôi tại âm đạo, phổi, gan và não. Năm cơ chế đã được

các nhà nghiên cứu tìm ra và mô tả ở những tế bào sống sót sau điều trị MTX [41].

- Giảm nồng độ tích lũy do làm giảm vận chuyển thuốc
- Giảm lưu giữ thuốc là kết quả của giảm tổng hợp polyglutamate
- Tăng tổng hợp DHFR (dihydrofolat reductase)
- Đột biến DHFR gắn với MTX ít ái tính hơn enzym bình thường
- Tăng nồng độ enzym thủy phân γ -glutamyl trong tiêu thể có vai trò

thủy phân MTX polyglutamates

1.2.4. Một số tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị UNBN

1.2.4.1. Tiêu chuẩn khỏi bệnh

Sau khi điều trị bằng hóa chất (MTX, EMACO, EMAEP) và có thể kết hợp với phẫu thuật, người bệnh đạt được [34],[36],[58],[59]:

- Nồng độ β hCG < 5 IU/L huyết thanh trong 3 tuần liên tiếp.
- Bệnh nhân được đánh giá toàn diện khi nồng độ β hCG huyết thanh về ngưỡng bình thường (< 5 IU/l). Người bệnh khi ra viện có chức năng gan thận bình thường, công thức máu bình thường, không có dấu hiệu suy tủy hoặc giảm bạch cầu, siêu âm ổ bụng bình thường và không có nhân di căn mới. Các tổn thương di căn ở phổi trên phim XQ ngực, các nhân tại tử cung thường biến mất, một số trường hợp xơ hóa và mất đi sau vài tháng,

1.2.4.2. Tiêu chuẩn kháng hóa trị liệu

Sau mỗi chu kỳ điều trị bằng hóa trị liệu (MTX, EMACO, EMAEP) người bệnh có biểu hiện [58],[59],[84]:

- Nồng độ β hCG tăng lên, không giảm hoặc giảm dưới 10% sau 2 tuần. Xuất hiện nhân di căn mới cần phải thay phác đồ hóa trị liệu.

1.2.4.3. Tiêu chuẩn chuyển hóa chất khi kháng đơn hóa trị liệu MTX

Hóa trị liệu cần nâng bậc khi nồng độ β hCG huyết thanh tăng lên, không giảm hoặc giảm dưới 10% sau hai chu kỳ liên tiếp của hóa trị liệu. Sau

khi kháng với đơn hóa trị liệu MTX, phác đồ điều trị tiếp theo thường là đa hóa trị liệu EMACO. Khi bệnh nhân kháng với đa hóa trị liệu EMACO, phác đồ tiếp theo thường dùng là EMAEP. Bệnh nhân cần có chức năng gan thận bình thường, công thức máu bình thường, không có dấu hiệu suy tủy hoặc giảm bạch cầu trước khi điều trị hóa chất [34],[36],[58],[59].

1.2.5. Các yếu tố liên quan kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

1.2.5.1. Tuổi bệnh nhân và kháng hóa trị liệu

Theo FIGO, yếu tố tuổi > 40 rất có ý nghĩa về tiên lượng của bệnh nhân UNBN [6]. Tuy nhiên, nghiên cứu của một số tác giả như Phan Chí Thành và Nguyễn Quảng Bắc nhận thấy tỷ lệ kháng MTX của bệnh nhân UNBN ở nhóm < 40 và ≥ 40 tuổi không khác biệt [53],[65]. Do đó, có thể thấy tuổi càng cao, đặc biệt là trên 40 tuổi làm gia tăng nguy cơ thai nghén bất thường, chửa chứng, cũng như làm gia tăng nguy cơ biến chứng thành UTNBN. Tuy nhiên mối liên quan giữa tuổi và kháng hóa trị liệu MTX còn chưa thống nhất và cần được làm rõ.

1.2.5.2. Thời gian tiềm ẩn và kháng hóa trị liệu

Theo Bagshawe, thời gian tiềm ẩn càng dài thì tỷ lệ sống sót càng thấp, giảm dần, từ 96,9% ở nhóm tiềm ẩn < 4 tháng còn 48,3% ở nhóm tiềm ẩn > 12 tháng [33]. Theo FIGO, thời gian tiềm ẩn bệnh càng lâu thì nguy cơ kháng hóa trị liệu càng cao. Nghiên cứu của Lê Sỹ Phương thấy bệnh nhân UNBN có thời gian tiềm ẩn >4 tháng tăng 6,6 lần nguy cơ kháng MTX so với nhóm < 4 tháng [66].

1.2.5.3. Liên quan giữa tiền sử thai nghén và kháng hóa trị liệu

UNBN sau đẻ thường, nạo, sảy thai là một biến chứng nặng, tỷ lệ tử vong cao, vì bệnh nhân đi khám muộn, di căn nhiều, điều trị tốn kém dai dẳng, ít hiệu quả. Hammond cũng như WHO đều xếp tiền sử UNBN sau thai đủ tháng là 1 yếu tố tiên lượng xấu của bệnh. Một số tác giả đã khuyến cáo

không nên điều trị UNBN sau thai đủ tháng bằng MTX đơn thuần mà nên khởi phát điều trị bằng đa hóa chất [67],[68].

1.2.5.4. Loại thai trứng và kháng hóa trị liệu

Nguy cơ biến chứng thành UNBN sau TTTP lớn hơn nhiều so với TTBP. Phan Chí Thành thấy tỷ lệ kháng MTX của bệnh nhân UNBN có nguồn gốc từ thai trứng là 26,3%[53]. Các tác giả như Hemida, Gilani và Growdon nhận thấy tỷ lệ kháng MTX ở bệnh nhân UNBN sau TTTP hay TTBP không có sự khác biệt [67],[69],[70].

1.2.5.5. Nang hoàng tuyến và kháng hóa trị liệu

Một số nghiên cứu cho rằng kích thước nang hoàng tuyến có liên quan đến nguy cơ biến chứng u nguyên bào nuôi, nếu xuất hiện nang hoàng tuyến thì tỉ lệ biến chứng UNBN tăng 3,5 lần so với nhóm không có nang. Tôn Nữ Tuyết Trinh (2003) nghiên cứu liên quan giữa nang hoàng tuyến với tiên lượng của các bệnh nguyên bào nuôi nhưng không thấy mối liên hệ [71]. Nghiên cứu của Phan Chí Thành (2012) nhận thấy 3 nhóm không có nang hoàng tuyến, nang 1 bên và nang 2 bên có tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX không khác nhau [53].

1.2.5.6. Thể tích tử cung và kháng hóa trị liệu

Năm 2002, Argawal nghiên cứu những yếu tố có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT, tác giả thấy thể tích tử cung trung bình có sự khác biệt giữa nhóm kháng và không kháng MTX ($p < 0,05$) và trên hồi quy đơn biến khi thể tích tử cung càng tăng thì tỷ lệ kháng MTX càng cao [10].

1.2.5.7. Di căn và kháng hóa trị liệu

Trước năm 1950, UNBN di căn có tiên lượng rất xấu và tỷ lệ tử vong rất cao. Sau đó, Hetz đã điều trị thành công UNBN có di căn bằng hóa chất, tuy nhiên tác giả nhận thấy UNBN có di căn tỷ lệ kháng hóa chất rất cao.

Theo FIGO và WHO thì vị trí, số lượng và kích thước nhân di căn đều là những yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng [46],[72],[73].

1.2.5.8. Kích thước lớn nhất khối u và và kháng hóa trị liệu

Một yếu tố ảnh hưởng tiên lượng điều trị hóa trị liệu MTX là đường kính lớn nhất khối u. Nhiều tác giả ngoài nước như Lurain và Mousavi khi nghiên cứu về những yếu tố tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX ở những bệnh nhân UNBN đã thấy vai trò của nhân tại tử cung. Lurain (1991) tìm hiểu về những yếu tố tiên lượng của UNBN và thấy đường kính của khối u lớn nhất (bao gồm cả u tại tử cung) ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến cơ hội sống của bệnh nhân UNBN có di căn. Tác giả thấy tỷ lệ sống sót là 92% với bệnh nhân có khối u nhỏ hơn 3 cm, khi khối u từ 3 - 5 cm tỷ lệ này là 73%, còn khi khối u lớn hơn 5 cm, tỷ lệ sống sót chỉ là 52% ($p < 0,0001$) [74]. Mousavi nhận thấy nguy cơ kháng tăng lên 7,73 lần ở những bệnh nhân có đường kính nhân tại tử cung ≥ 3 cm so với nhóm không nhân [75].

1.2.5.9. Cắt tử cung và kháng hóa trị liệu

Tỷ lệ cắt tử cung rất khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm lâm sàng cũng như kinh nghiệm của từng trung tâm, dao động từ 15 -60% [5],[73],[76]. Các tác giả đều nhận định cắt tử cung giúp làm giảm số đợt điều trị, qua đó rút ngắn thời gian điều trị. Bên cạnh đó cắt tử cung cũng làm giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu do vỡ nhân di căn tại tử cung. Tuy nhiên vai trò của cắt tử cung làm giảm tỷ lệ kháng hóa trị liệu là không rõ ràng. Nghiên cứu của Phan Chí Thành (2012) có 118/322 trường hợp cắt tử cung (36,6%), nhưng tác giả không thấy mối liên quan giữa cắt tử cung và kháng hóa trị liệu MTX [53].

1.2.5.10. Nồng độ β hCG trước điều trị và kháng hóa trị liệu

Nồng độ hCG tăng cao thường đi kèm với kích thước tử cung lớn quá mức so với tuổi thai, chứng tỏ các nguyên bào nuôi tăng sinh mạnh mẽ, do đó nếu trước nạo nồng độ hCG càng cao thì bệnh nhân càng có nguy cơ biến

chứng UTNBN về sau. Nghiên cứu 253 bệnh nhân UNBN không di căn điều trị bằng MTX, Lurain ghi nhận tỷ lệ thành công là 89,3% và 10,7% kháng MTX. Tác giả cũng thấy rằng nguy cơ kháng đơn hóa trị liệu MTX tăng cao ở những bệnh nhân có mức β hCG ban đầu lớn hơn 50.000 IU/l [74].

1.2.5.11. Điểm tiên lượng FIGO và tỷ lệ kháng hóa trị liệu

Phác đồ MTX kết hợp với acid folic (MTX/FA) là một trong những phác đồ đem lại hiệu quả cao và hạn chế được tác dụng phụ của MTX, áp dụng với UNBN không di căn hoặc di căn nhưng nguy cơ thấp. Tuy nhiên **20 - 30% bệnh nhân UNBN kháng với điều trị đơn hóa chất** cần chuyển sang phác đồ đa hóa chất. El-Helw so sánh bảng điểm tiên lượng nguy cơ của FIGO 2002 và bảng tiên lượng của WHO năm 1983 và thấy rằng số lượng bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ cao giảm đi nếu sử dụng bảng tiên lượng của FIGO 2002 (7,1% so với 9,3%) [77]. Sita-Lumsden nghiên cứu kết quả điều trị 618 bệnh nhân UNBN điều trị tại bệnh viện Charing Cross từ năm 2000 đến 2009. Tác giả thấy tỷ lệ thành công giảm dần khi điểm tiên lượng tăng dần, đáng lưu ý là tỷ lệ thành công ở nhóm có điểm FIGO 5 - 6 chỉ là 31 - 35% [38].

1.2.5.12. Tân sinh mạch và kháng hóa trị liệu

Trong nghiên cứu công bố năm 2002, Agarwal nhận thấy nhân tại tử cung cùng với tình trạng tăng sinh tân mạch là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh UNBN. Tác giả thấy những yếu tố như thể tích tử cung, nồng độ β hCG trước điều trị, số lượng nhân di căn và chỉ số xung của động mạch tử cung (PI ĐMTC) có liên quan mật thiết với tình trạng kháng hóa trị liệu. Theo Agarwal tình trạng tăng sinh tân mạch ở tử cung là một yếu tố tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX, bệnh nhân UNBN NCT có PI ĐMTC ≤ 1 có khả năng kháng MTX tăng 2,68 nhóm có PI ĐMTC > 1 [10].

1.2.5.13. Giải phẫu bệnh là UTNBN và kháng hóa trị liệu

Strohl hồi cứu 678 hồ sơ (1962 - 2009) để đánh giá ảnh hưởng của giải phẫu bệnh lâm sàng là UTNBN và sự di căn liên quan đáp ứng hóa trị liệu ở UNBN NCT [78]. Mặc dù không có sự khác biệt về sống còn sau điều trị nhưng nguy cơ kháng MTX tăng ở nhóm có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTNBN sau thai trứng (OR = 2,67, p = 0,007), nồng độ β hCG trước điều trị > 10.000 IU/l (OR = 2,62, p = 0,002) và điểm FIGO cao (FIGO 3 - 4 điểm, OR = 2,02, p = 0,027; 5 - 6 điểm: OR = 5,56, p < 0,001) trên hồi quy đa biến. Tác giả kết luận giải phẫu bệnh là UTNBN sau thai trứng kết hợp với nồng độ β hCG cao và điểm FIGO cao làm tăng tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.

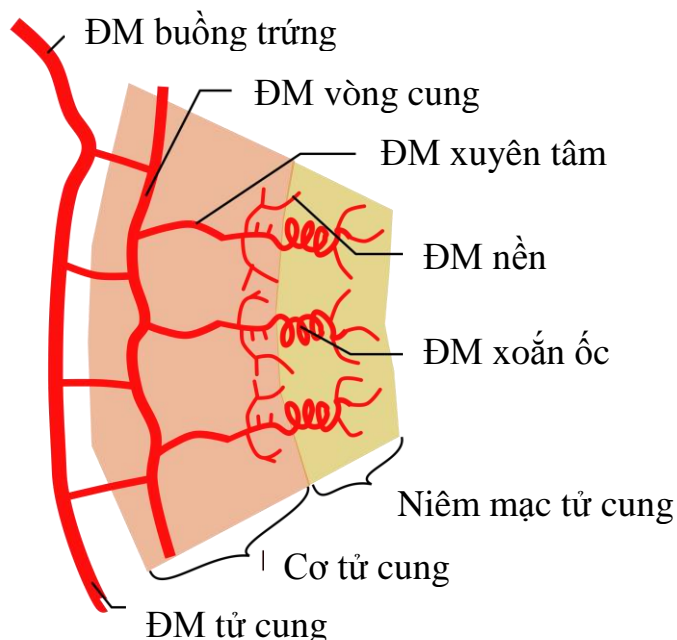
1.2.5.14. Mô hình động học quần thể hCG tồn dư dự báo kháng hóa trị liệu

Năm 2013, You công bố kết quả nghiên cứu nhằm tiên đoán sớm kháng hóa chất ở những bệnh nhân UNBN NCT bằng cách sử dụng mô hình động học quần thể (population kinetic modelling) khi định lượng hCG. Tác giả thấy rằng khi sử dụng giá trị hCG “tồn dư” sau mỗi đợt điều trị MTX của mỗi bệnh nhân, sau 3 chu kỳ đầy đủ MTX/FA, có thể phát hiện khoảng 80% bệnh nhân sẽ kháng MTX [79]. Phương trình là $hCG_{ij}(t) = (hCG_{0i} * e^{-K_i * t} + hCG_{res_i}) (1 + e^{1_{ij}})$, trong đó hCG_{res} (hCG “tồn dư”) là yếu tố động.

Thuật toán tương đối phức tạp nhưng kết quả lại có ý nghĩa áp dụng thực tiễn cao nên You đã viết một phần mềm trực tuyến để các nhà lâm sàng có thể dễ dàng tính toán các yếu tố động của mô hình cũng như hCG tồn dư từ kết quả hCG của bệnh nhân [79].

1.3. Siêu âm Doppler động mạch tử cung chẩn đoán và tiên lượng UNBN

1.3.1. Giải phẫu động mạch tử cung



**Hình 1.2. Sơ đồ phân nhánh ĐMTC trong cơ tử cung
(nguồn Asmar [80])**

ĐMTC là một nhánh bên của động mạch chậu trong, chiều dài trung bình 13-15 cm và kích thước có thể tăng lên 3 - 4 lần trong khi có thai. Đường kính của ĐMTC khoảng 1,5 mm ngoài thời kì thai nghén và sẽ tăng lên dần dần trong lúc có thai. Ban đầu ĐMTC chạy ở thành bên của chậu hông, phía sau dây chằng rộng, sau đó chạy ngang tới eo tử cung thì bắt chéo phía trước niệu quản cách eo tử cung khoảng 1,5 cm, từ đó ĐMTC quặt lên trên chạy dọc thành bên của tử cung và cuối cùng tạt ngang ra ngoài phía dưới của vòi tử cung để tiếp nối với các nhánh của động mạch buồng trứng.

Nhánh chính của mỗi ĐMTC đi vào tử cung ngay phía trên cổ tử cung và đi dọc theo thành bên. Sau đó động mạch này phân nhánh thành các động mạch vòng cung, được đặt tên do hình dáng cong chạy trong tử cung. Động mạch vòng cung phân tiếp thành nhiều nhánh nhỏ gọi là động mạch xuyên

tâm chạy vào một phần 3 ngoài của cơ tử cung, được đặt tên do có hướng chạy vuông góc vào cơ tử cung. Khi động mạch xuyên tâm tiếp cận lớp trong của cơ tử cung chúng trở thành động mạch xoắn ốc. Ở phụ nữ không mang thai, ĐMTC có trở kháng cao [81].

1.3.2. Chỉ số xung ĐMTC và tính tái lập trên siêu âm Doppler

1.3.2.1. Hình dạng phổ Doppler và lựa chọn chỉ số đo

Nhiều chỉ số khác nhau được sử dụng để mô tả hình dạng của phổ Doppler. Các kỹ thuật bao gồm từ các chỉ số đơn giản của tâm thu đến dòng tâm trương để mô tả nét nổi bật của phương pháp trích xuất dữ liệu như phân tích thành phần chính. Các chỉ số được đưa ra để mô tả hình dạng phổ một cách định lượng, thường là hướng dẫn cho một số loại phân loại. Nhìn chung, chỉ số đơn giản thì thông tin thu được cũng sẽ nghèo nàn hơn.

Các chỉ số siêu âm Doppler thường được sử dụng và có sẵn trên hầu hết các máy siêu âm là chỉ số kháng (chỉ số Pourcelot, tính bằng S-D/S), chỉ số S/D (chỉ số Stuart & Drumm) và chỉ số xung (chỉ số Gosling, tính bằng S-D/m). Các chỉ số này đều dựa trên dạng sóng dịch chuyển của phổ Doppler tối đa và tính toán của chúng thường được máy tính tự động. Tính toán chỉ số xung thường lâu hơn một chút so với chỉ số RI hoặc S/D bởi cần thời gian để tính giá trị trung bình của phổ sóng. Tuy nhiên chỉ số xung lại cho phạm vi giá trị rộng hơn, như trong việc mô tả hình dạng sóng khi không có dòng chảy cuối tâm trương.

Ngoài các chỉ số này, dạng sóng có thể được mô tả hoặc phân loại theo sự hiện diện hoặc thiếu một điểm đặc biệt nào đó, ví dụ như không có dòng chảy cuối tâm trương và sự hiện diện của một Notch tiền tâm trương. Nói chung, dạng sóng có chỉ số xung thấp là biểu hiện của sức cản ở xa thấp và dạng sóng có chỉ số xung cao xảy ra ở các mạch máu có trở kháng cao mặc dù

chít hẹp mạch máu gần đó, giảm cấp máu hoặc nổi thông động tĩnh mạch có thể làm thay đổi hình dạng sóng của phổ Doppler.

1.3.2.2. Chỉ số xung

$$PI = \frac{S-D}{m}$$

Trong đó S là vận tốc đỉnh tâm thu, D là vận tốc cuối tâm trương, m là vận tốc trung bình. Chỉ số này có giá trị đánh giá một xung Doppler trong đó vận tốc trung bình được máy siêu âm tính toán tự động. Với những thế hệ máy siêu âm hiện nay, giá trị của các chỉ số Doppler khác sẽ được tính toán một cách tự động cùng với chỉ số kháng (RI) hay chỉ số S/D. Ba chỉ số này có giá trị tương quan thuận cùng với nhau.

Lý do lựa chọn chỉ số xung trong nghiên cứu của chúng tôi: thứ nhất bởi phạm vi giá trị rộng hơn, giúp dễ mô tả hình dạng sóng ngay cả khi không có dòng chảy cuối tâm trương hoặc dòng chảy ngược chiều. Thứ hai là trong y văn hầu hết các tác giả đều lựa chọn chỉ số xung để nghiên cứu nên chúng tôi cũng lựa chọn chỉ số này để dễ so sánh và bình luận với các tác giả khác.

1.3.2.3. Tính lặp lại và tính tái lập của chỉ số xung ĐMTC

Năm 1989, Long đánh giá tính lặp lại (repeatability) của chỉ số xung (PI) trên siêu âm Doppler ĐMTC. Tác giả xác định vị trí ĐMTC, lưu lại dạng sóng của ĐMTC ở 26 phụ nữ từ 19 - 52 tuổi và dùng phần mềm máy siêu âm để tính PI ĐMTC. Sau đó cho bệnh nhân nghỉ ít nhất 5 phút và lặp lại quy trình trên. Tác giả thấy PI ĐMTC bằng $3,25 \pm 0,83$ (1,21 - 5,29); sai số tiêu chuẩn là 0,16; hệ số biến thiên là 8,8%. PI không bị ảnh hưởng bởi chu kỳ kinh nguyệt hay tiền sử đã sinh con [82].

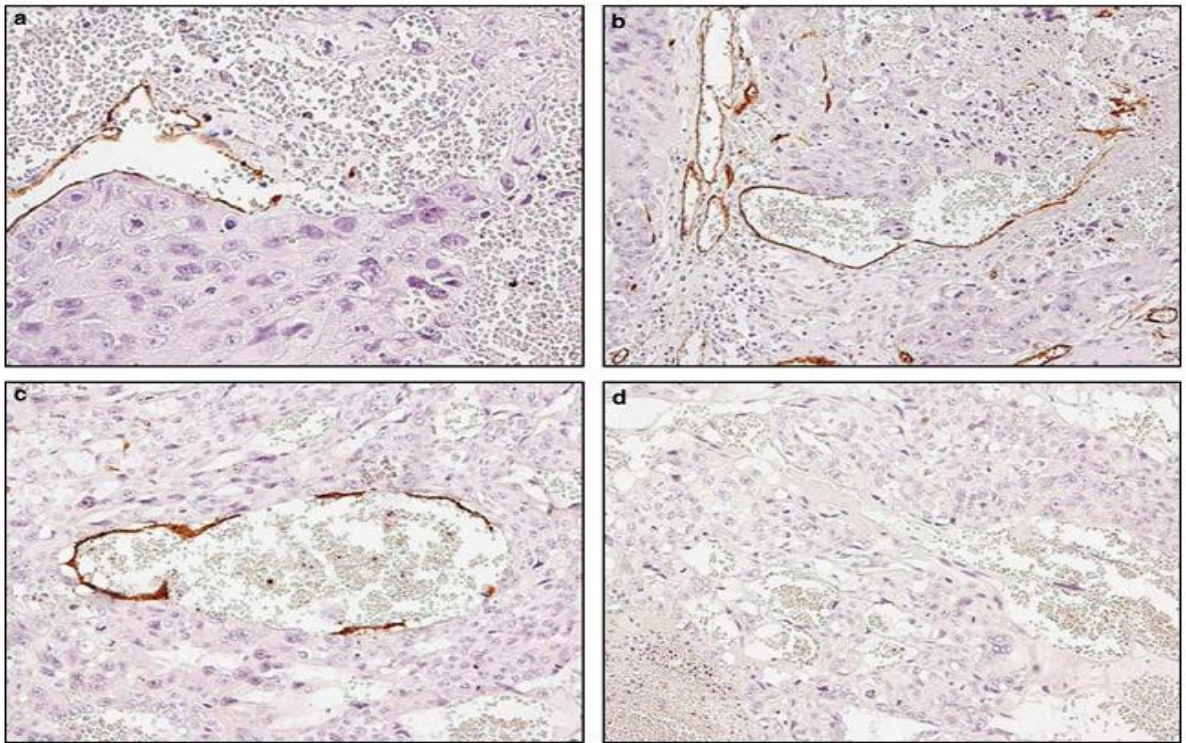
Một nghiên cứu khác của Hollis đánh giá tính tái lập (reproducibility) và tính lặp lại của siêu âm Doppler ĐMTC trong thai kì. Tác giả đánh giá các chỉ số siêu âm Doppler (PSV, EDV, PI, RI, S/D) ĐMTC của 63 phụ nữ mang

thai được siêu âm 2 lần bởi 2 người khác nhau nhưng có cùng trình độ. Tác giả thấy sự tương đồng cao giữa 2 nghiên cứu viên thể hiện bởi hệ số tương quan cao và độ biến thiên thấp chỉ là 8,4% [83].

Papageorghiou nghiên cứu tính tái lập của PI ĐMTC sử dụng siêu âm đầu dò âm đạo trên 100 phụ nữ đơn thai vào thời điểm 23 tuần sau khi đo chiều dài cổ tử cung bởi 2 người khác nhau. Tác giả thấy tính lặp lại và tính tái lập tốt của PI ĐMTC, tuy nhiên nên được thực hiện bởi nghiên cứu viên đã được đào tạo [84]. Như vậy sử dụng siêu âm Doppler để đánh giá PI ĐMTC có độ tin cậy cao do sai số thấp và tính tái lập tốt.

1.3.3. Nghiên cứu tân tạo mạch ở UNBN

Tân tạo mạch là sự hình thành các mạch máu mới, là một bước quan trọng trong quá trình tạo tổ chức khối u. Tân tạo mạch có mối tương quan chặt chẽ đến sự phát triển tổ chức u, khả năng di căn và khả năng kháng hóa chất và là yếu tố tiên lượng xấu trong nhiều khối u đặc như ung thư vú, ung thư phổi và ung thư buồng trứng. Xét nghiệm mô bệnh học về mật độ vi mạch (microvessel density) bằng nhuộm miễn dịch CD 34 được sử dụng để đánh giá tăng sinh mạch ở những khối u này. Trái lại, không thể sử dụng phương pháp đánh giá mật độ vi mạch trong các trường hợp UNBN bằng sinh thiết tổ chức u bởi tăng sinh mạch nhiều dẫn đến nguy cơ chảy máu cao và nguy hiểm đến tính mạng. Thay vào đó, chẩn đoán UNBN thường dựa vào diễn biến của β hCG ở bệnh nhân sau nạo thai trứng.



Hình 1.3. Nhuộm CD31 ở tiêu bản UTNBN: (a-c) Các tế bào ung thư xâm lấn mạch máu và các tế bào nội mạc mạch được thay thế một phần bằng các tế bào u, (d) Không thấy tế bào nội mạc mạch ở vùng trung tâm khối UTNBN (nguồn Shih I.M [13]).

Tân tạo mạch là một đặc điểm biểu hiện thường gặp trong các khối u thể đặc trong đó có UTNBN, hiện tượng này xảy ra do hình thành các mạch máu mới để ngăn cản sự thiếu oxy và duy trì sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào u. Shih I.M trong một nghiên cứu năm 2011 về **sự mô phỏng tạo mạch** (vasculogenic mimicry) của các nguyên bào nuôi ở các bệnh nhân UTNBN [13]. Trong nghiên cứu này, tác giả đã tìm hiểu hệ thống tưới máu của 10 bệnh nhân UTNBN bằng các đặc điểm giải phẫu bệnh lý kết hợp với phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Phân tích hình thái các trường hợp này, Shih thấy rằng các mạch máu ở vùng trung tâm của khối UTNBN được phủ bởi lớp tế bào nuôi ung thư chứ không phải bởi các tế bào nội mạc mạch. Tương tự, kết quả nhuộm không dương tính với CD31 và CD34 của các tế

bào nội mạc mạch trong khối u. Ở vùng ngoại vi của khối u, các tế bào ung thư xâm lấn các mạch máu bắt nguồn từ lớp đệm tử cung, nơi mà các tế bào nuôi thay thế các tế bào nội mạc mạch, tạo thành sự nối thông giữa các mạch máu phủ bởi nội mạc mạch và mạch máu tân tạo phủ bởi các tế bào nuôi. Khi nhuộm Masson'strichrome cho thấy số lượng tổ chức liên kết trong khối UTNBN là rất ít. Trái lại, ở 8 trường hợp UNBNVRB và 12 trường hợp UNBNDBM, khi nhuộm CD31 và CD34 lại dương tính ở các mạch máu khối u. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng rằng UTNBN là một trong số ít khối u ở người có khả năng tạo mạch máu bởi các tế bào u để mang máu đến hỗ trợ sự phát triển khối u [13],[30],[85].

1.3.4. Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán UNBN

Siêu âm kết hợp với β hCG huyết thanh đã trở thành một xét nghiệm thường quy để khẳng định chẩn đoán UNBN, ngoài ra còn cho phép quan sát sự hiện diện của tổ chức xâm lấn trong cơ tử cung [86],[87].

Trong thai trứng, các nguyên bào nuôi xâm lấn vào các động mạch trong lớp cơ nhưng nổi bật hơn cả là quá trình tăng sinh bất thường của các nguyên bào nuôi. Siêu âm Doppler cho thấy bằng chứng của vận tốc dòng máu cao và trở kháng thấp do xâm lấn và tăng sinh bất thường của nguyên bào nuôi. Như vậy, dù thai trứng có thể chẩn đoán bằng siêu âm thường quy kết hợp với nồng độ β hCG tăng cao nhưng siêu âm Doppler sẽ cung cấp hình ảnh để khẳng định chẩn đoán sớm ngay từ khi hình thành.

Hình ảnh siêu âm UNBN đặc trưng bởi các mạch máu tân sinh xung quanh khối u và các shunt động tĩnh mạch. Đặc điểm thường gặp nhất là vùng giảm âm (hồ huyết) được bao quanh bởi các vùng âm vang không đều (khối u nguyên bào nuôi) và nhiều dấu hiệu trong cơ tử cung (shunts mạch máu). Nhân tại tử cung trong TTXL và UTNBN có hình ảnh của khối giảm âm dạng nang tăng sinh mạch máu với trở kháng thấp. Siêu âm Doppler ĐMTC và các

mạch máu bên trong khối u cho thấy giảm trở kháng dòng chảy và tăng vận tốc đỉnh tâm thu [88]. Các khối u nhỏ có thể không phát hiện được bằng siêu âm Doppler. Soi buồng tử cung, siêu âm bơm nước buồng tử cung kết hợp với nồng độ β hCG huyết thanh tăng có thể giúp chẩn đoán u nguyên bào nuôi tồn tại dù trước đó siêu âm không phát hiện ra.



Hình 1.4. Hình ảnh UTNBN trên siêu âm Doppler và siêu âm 2D (nguồn Schneider, [89])

Siêu âm ổ bụng là phương pháp chính được sử dụng để đánh giá xâm nhập cơ tử cung ở bệnh nhân UNBN chưa di căn, tuy nhiên nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy siêu âm đầu dò âm đạo là phương pháp đánh giá chính xác hơn về mức độ xâm nhập cơ tử cung và có khả năng phát hiện nhân tại tử cung tốt hơn so với siêu âm đường bụng [89],[90]. Siêu âm Doppler bổ sung thêm thông tin về lưu thông máu tại chỗ giúp nâng cao độ chính xác của siêu âm đầu dò âm đạo [91]. Kết hợp siêu âm đầu dò âm đạo và siêu âm Doppler được coi là có giá trị chẩn đoán tương đương với chụp mạch máu tiểu khung để đánh giá vị trí và mức độ xâm lấn của bệnh nguyên bào nuôi chưa di căn. Siêu âm với ưu điểm là không xâm lấn, không đau và an toàn có thể thay thế chụp mạch, vốn là thủ thuật xâm lấn và có các biến chứng như chảy máu và dị ứng thuốc cản quang.

1.3.5. Siêu âm Doppler ĐMTC đánh giá điều trị UNBN

1.3.5.1. Siêu âm Doppler ĐMTC theo dõi điều trị UNBN

Định lượng nồng độ β hCG là tiêu chuẩn vàng để theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện tái phát của u nguyên bào nuôi sau nạo thai trứng, tuy nhiên đánh giá đặc điểm và diễn biến của các chỉ số Doppler mạch máu trong khối u hoặc nguồn nuôi là ĐMTC cung cấp những thông tin có giá trị. Đặc trưng trong siêu âm Doppler mạch máu ở bệnh nhân UNBN là vận tốc dòng máu cao và trở kháng thấp [9],[12],[15],[80],[92].

Quý một thai kỳ trong thai nghén bình thường, siêu âm Doppler ĐMTC cho thấy dạng sóng có trở kháng cao với vận tốc dòng máu thì tâm trương thấp và có vết khuyết tiền tâm trương. Trở kháng thấp chỉ xuất hiện tại vị trí bám của bánh rau, có thể liên quan tới quá trình xâm lấn một cách sinh lý của các nguyên bào nuôi vào mạch máu. Ở quý hai của thai kỳ, sự xâm lấn của các nguyên bào nuôi diễn ra mạnh mẽ hơn làm các ĐMTC giãn nở và làm giảm trở kháng mạch máu. Đến quý ba thai kỳ, quá trình xâm lấn mạch máu sinh lý này càng mạnh mẽ và dẫn đến xuất hiện trên siêu âm ĐMTC có hình ảnh phổ Doppler vận tốc dòng máu cao và trở kháng thấp [93].

Siêu âm Doppler cũng cho phép theo dõi đáp ứng với điều trị hóa chất và sự thoái triển của của khối u [94]. Các thay đổi trong dòng chảy có thể đi kèm với sự giảm dần nồng độ β hCG huyết thanh và những bệnh nhân có trở kháng thấp nhất dễ dẫn tới kháng hóa chất. Đặc điểm này phản ánh sự phá hủy hệ thống mạch máu tử cung dẫn tới các xoang mạch và tiếp nối mạch máu. Những biến đổi mạch máu liên quan đến khối UNBN có thể tồn tại một thời gian dài sau khi khối u biến mất. Vì thế, theo dõi dài hạn bằng siêu âm hoặc chụp mạch máu trong UNBN ít được quan tâm trên lâm sàng [90].

Trước điều trị, nhân tại tử cung trong TTXL và UTNBN có hình ảnh của khối giảm âm dạng nang tăng sinh mạch máu với trở kháng thấp. Khi

được điều trị hóa chất nhân tại tử cung sẽ thoái triển, các nguyên bào nuôi giảm dần về số lượng và xơ hóa, các mạch máu không còn tăng sinh cùng với sự giảm dần của nồng độ β hCG. Đôi khi tổ chức xơ hóa còn tồn tại với thời gian dài mặc dù nồng độ β hCG đã trở về bình thường.

Bảng 1.1. Tóm tắt đặc điểm siêu âm và dấu hiệu Doppler của BNB
(nguồn Zhou [92])

Đặc điểm	TTTP	TTBP	TTXL	UTNBN	Thai thường
Số lượng	106	33	184	32	13
Hình ảnh siêu âm	Khối tăng âm dạng nang trong buồng tử cung	Bánh rau dày với hình ảnh thoái hóa dạng nang và phần thai	Khối đặc trong cơ tử cung với xoang mạch	Khối đặc trong cơ tử cung với xoang mạch	Bánh rau và thai bình thường
Xoang mạch trong cơ TC	không	không	có	có	không
RI \pm SD	0,55 \pm 0,06	0,56 \pm 0,04	0,28 \pm 0,06	0,25 \pm 0,05	0,66 \pm 0,05

Năm 2005, Zhou nghiên cứu hồi cứu 355 bệnh nhân BNB nhằm đánh giá tính hữu dụng của siêu âm Doppler trong chẩn đoán và điều trị bệnh nguyên bào nuôi, tác giả thấy siêu âm phát hiện tổ chức bất thường trong buồng tử cung ở tất cả các trường hợp TTTP. Trong trường hợp TTXL và UTNBN, siêu âm cho thấy hình ảnh xâm lấn vào lớp cơ tử cung biểu hiện bởi khối dạng nang có tăng sinh mạch máu. Phổ Doppler ĐMTC cho thấy RI là 0,55 ở TTTP, 0,56 ở TTBP, 0,28 cho TTXL, 0,25 cho UTNBN và 0,66 trong thai bình thường. Tác giả đồng thời theo dõi thấy RI thấp bất thường trong

UNBN tăng dần khi điều trị hóa chất thành công. Tác giả kết luận *siêu âm và phổ Doppler hữu ích trong chẩn đoán bệnh nguyên bào nuôi, để xác định có tổ chức xâm lấn hay không, cũng như phát hiện tái phát của bệnh và trong theo dõi điều trị hóa chất* [92].

1.3.5.2. Siêu âm Doppler ĐMTC đánh giá và tiên lượng UNBN

Năm 1993, Carter dùng siêu âm Doppler theo dõi 12 bệnh nhân UNBN để đánh giá đặc điểm của ĐMTC và mạch máu trong khối u và thấy PI ĐMTC lớn hơn PI của mạch máu trong khối u ($p < 0,05$). PI ĐMTC tương quan một cách có ý nghĩa với tuổi của bệnh nhân ($p = 0,043$), kích thước tử cung ($p = 0,003$) và nồng độ β hCG ($p = 0,03$). PI mạch máu trong u liên quan chặt chẽ với kích thước tử cung ($p = 0,05$) nhưng không liên quan với tuổi bệnh nhân, hình dạng và hướng của tử cung, vùng giảm âm dưới niêm mạc có hay không, chiều dày niêm mạc và sự xâm nhập cơ tử cung. Phân tích hồi quy tương quan tuyến tính giữa nồng độ β hCG với PI ĐMTC và mạch máu trong khối u, tác giả kết luận *siêu âm đầu dò âm đạo và Doppler màu có giá trị để đánh giá bệnh nhân UNBN và PI ĐMTC liên quan chặt chẽ với tiên lượng điều trị và nồng độ β hCG* [95].

Maymon thấy những bệnh nhân sau nạo có *PI ĐMTC $< 1,5$ dễ bị biến chứng thành bệnh NBN tồn tại* [96]. Gungor theo dõi bệnh nhân sau nạo thai trứng và thấy *bệnh nhân cần điều trị hóa chất có chỉ số RI thấp hơn so với những trường hợp thoái triển tự nhiên* [97].

Năm 1994, Tepper nghiên cứu đối chứng giữa những bệnh nhân UNBN trước điều trị hóa chất và những bệnh nhân thai nghén giai đoạn sớm (5 - 8 tuần tuổi thai) và thấy RI tại ĐMTC thấp hơn một cách có ý nghĩa ở những bệnh nhân UNBN ($0,410 \pm 0,04$ so với $0,494 \pm 0,06$, $p < 0,05$). Tepper cũng thấy rằng sự đáp ứng của bệnh nhân UNBN với hóa trị liệu có thể được đánh giá một cách tin cậy bằng sự theo dõi sự biến đổi của RI ĐMTC (chỉ số

này tương quan tuyến tính với việc giảm dần nồng độ β hCG). Như vậy, kết quả nghiên cứu của Tepper là rất đáng khích lệ và cho thấy ***Doppler ĐMTC là một phương pháp thăm dò không xâm lấn, hữu ích để chẩn đoán và điều trị bệnh nhân UNBN*** [98].

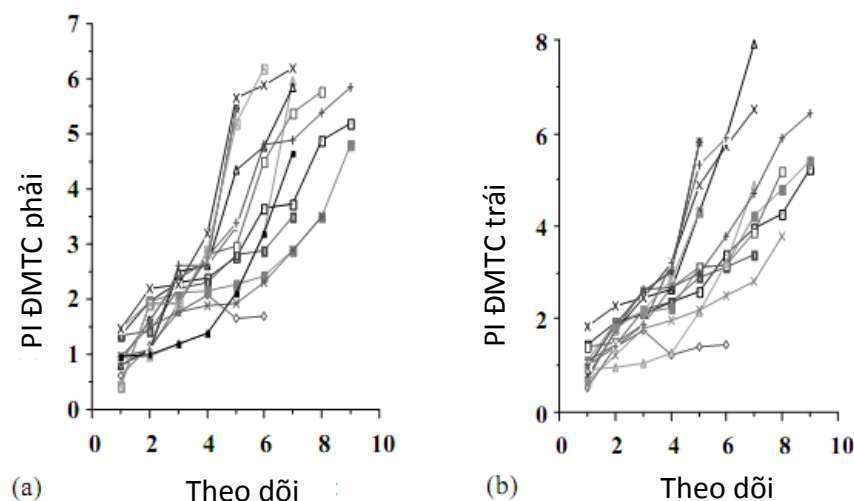
Năm 2002, Yalcin nghiên cứu đánh giá vai trò của siêu âm Doppler ĐMTC ở 21 bệnh nhân UNBN và thấy rằng có mối tương quan chặt chẽ giữa các chỉ số Doppler S/D, RI, PI thu được từ 2 ĐMTC phải và trái của mỗi bệnh nhân, với hệ số tương quan lần lượt là 0,92, 0,88 và 0,94 ($p < 0,0001$). Nghiên cứu này cho thấy đặc điểm của dòng máu của 2 ĐMTC rất giống nhau và có thể phản ánh sự biến động diễn ra ở nền mạch máu tại tử cung ở bệnh nhân UNBN. Tác giả cũng nhận thấy các chỉ số của Doppler ĐMTC có tương quan tỷ lệ nghịch nhưng yếu với nồng độ β hCG dao động từ -0,31 đến -0,37 ($p < 0,05$), trái lại các chỉ số này lại có sự tương quan chặt chẽ với giá trị logarit của nồng độ β hCG với hệ số tương quan từ -0,58 đến -0,65 ($p < 0,01$). Những nghiên cứu này chỉ ra rằng ***sự thay đổi của mạch máu tử cung diễn ra trong UNBN phụ thuộc vào việc giảm từ từ số lượng nguyên bào nuôi***, có thể đánh giá tương ứng bằng các chỉ số Doppler và nồng độ β hCG [99].

Bảng 1.2. Các chỉ số Doppler ĐMTC và nồng độ β hCG ở bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng và bệnh nhân UNBN (Yalcin, [99])

Biến	Thai trứng thoái triển (n = 16)		UNBN (n = 5)	
	Trung vị	Biến thiên	Trung vị	Biến thiên
S/D	5,1	1,85 - 20,70	2,27	1,22 - 2,90
RI	0,8	0,46 - 0,86	0,55	0,32 - 0,70
PI	1,82	0,60 - 2,50	0,86	0,41 - 1,50
βhCG	475	18,0 - 6500,0	75000	3000 - 125000
log hCG	2,68	1,28 - 3,80	4,82	3,48 - 5,10

Cũng như nhiều tác giả khác, Yalcin nhận thấy những bệnh nhân UNBN cần điều trị hóa chất có chỉ số Doppler thấp hơn hẳn so với những bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng.

El Aal (2003) theo dõi 15 bệnh nhân sau nạo thai trứng bằng siêu âm Doppler ĐMTC, tác giả thấy β hCG có mối tương quan chặt chẽ với các chỉ số Doppler S/D, PI, RI ($p < 0,01$). Hai ĐMTC có diễn biến tương đồng trước và sau nạo thai trứng. S/D tăng từ $2,57 \pm 1,13$ lên $15,9 \pm 2,07$ ($p < 0,0001$), RI tăng từ $0,55 \pm 0,15$ lên $1,0 \pm 0,26$ ($p < 0,0001$) và PI tăng từ $1,02 \pm 0,47$ lên $6,12 \pm 2,34$ ($p < 0,0001$) và kết luận rằng *siêu âm Doppler có thể sử dụng để theo dõi các bệnh nhân sau nạo thai trứng và tiên lượng tiên triển của bệnh* [100].



Biểu đồ 1.1. Diễn biến của chỉ số xung ĐMTC phải và trái sau nạo (El Aal,[100])

Kyal (2013) nghiên cứu PI ĐMTC ở 19 bệnh nhân UNBN NCT (FIGO ≤ 6) điều trị bằng đơn hóa trị liệu MTX/FA. Tác giả thấy 19 bệnh nhân đều khỏi hoàn toàn và nồng độ β hCG giảm tương quan chặt chẽ với sự tăng dần của chỉ số PI ĐMTC [101].

Neda Salih Amin (2014) nghiên cứu mối tương quan giữa các chỉ số Doppler của ĐMTC và β hCG của 25 bệnh nhân thai trứng (24 TTTP và 1

TTBP) trước và sau nạo vào thời điểm 1, 2, 4 và 6 tuần sau nạo. Neda Salih Amin thấy rằng chỉ số Doppler của 2 ĐMTC là tương đồng với nhau trong quá trình theo dõi. Tác giả thấy có 22 trường hợp β hCG giảm liên tục cho đến 6 tuần sau nạo, những trường hợp này có các chỉ số Doppler tăng dần cho đến 6 tuần sau nạo như sau: S/D trước nạo là $2,25 \pm 0,77$ IU/l tăng đến $10,12 \pm 0,79$ IU/l vào tuần thứ 6 sau nạo, PI trước nạo là $0,96 \pm 0,26$ IU/l tăng đến $4,1 \pm 1,08$ IU/l vào tuần thứ 6 sau nạo, RI trước nạo là $0,47 \pm 0,07$ IU/l tăng đến $0,95 \pm 0,08$ IU/l vào tuần thứ 6 sau nạo. Hai bệnh nhân có nồng độ β hCG không giảm và các chỉ số Doppler cũng không thay đổi, những bệnh nhân này được chẩn đoán bệnh nguyên bào nuôi tồn tại. Một trường hợp β hCG tăng cao vào tuần thứ 6, các chỉ số Doppler trong trường hợp này giảm xuống. Tác giả kết luận có sự liên quan có ý nghĩa ($p < 0,05$) giữa β hCG huyết thanh và các chỉ số S/D, RI, PI khi siêu âm Doppler của ĐMTC với hệ số tương quan lần lượt là - 0,778; - 0,581; - 0,483 và *siêu âm Doppler có thể dùng để tiên lượng quá trình diễn biến của BNBN* [102].

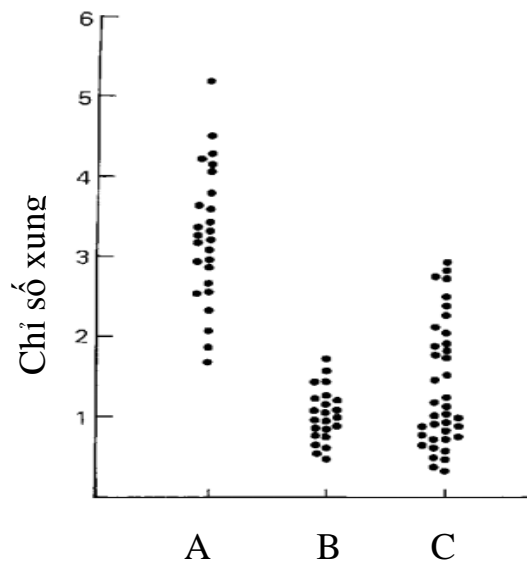
Bảng 1.3. Chỉ số Doppler, nồng độ β hCG trước và sau nạo thai trứng
[102]

Thời điểm	S/D	PI	RI	β hCG
Trước nạo	$2,41 \pm 1,33$	$1,03 \pm 0,52$	$0,49 \pm 0,10$	$1743,7 \pm 1036$
Sau 1 tuần	$3,16 \pm 1,31$	$1,45 \pm 0,49$	$0,60 \pm 0,10$	$675,3 \pm 490,49$
Sau 2 tuần	$5,24 \pm 2,08$	$2,08 \pm 1,67$	$0,70 \pm 0,11$	$480,9 \pm 560,3$
Sau 4 tuần	$7,43 \pm 1,99$	$2,52 \pm 0,70$	$0,81 \pm 0,09$	$416,2 \pm 901,9$
Sau 6 tuần	$9,32 \pm 2,40$	$3,74 \pm 1,41$	$0,92 \pm 0,13$	$367,4 \pm 1189,8$

Như vậy, nhiều nghiên cứu cho thấy siêu âm Doppler ĐMTC cung cấp những thông tin có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân UNBN.

1.3.6. Siêu âm Doppler ĐMTC tiên lượng điều trị hóa chất

Long (1990) nghiên cứu giá trị của Doppler ĐMTC ở 38 bệnh nhân UNBN đối chứng với 26 phụ nữ không mang thai và 23 phụ nữ mang thai bình thường. Tác giả thấy rằng PI ĐMTC ở bệnh nhân UNBN thấp hơn phụ nữ không mang thai ($1,37 \pm 0,73$ so với $3,25 \pm 0,83$, $p < 0,05$). Phụ nữ mang thai thường có PI thấp hơn nhóm UNBN ($1,00 \pm 0,32$ so với $1,37 \pm 0,73$, $p < 0,05$) nhưng những tín hiệu trong cơ tử cung không lan tỏa và không có cường độ cao như nhóm UNBN. Tác giả thấy tuần hoàn tử cung ở bệnh nhân UNBN có các đặc điểm gợi ý trở kháng thấp ở các mạch máu và cho rằng ***Doppler ĐMTC có thể có ý nghĩa trong việc đánh giá ban đầu các bệnh nhân UNBN trước khi điều trị hóa chất*** [11].



Biểu đồ 1.2. Chỉ số xung ở nhóm không mang thai, mang thai thời kì sớm và bệnh nhân UNBN

Nhóm không mang thai (A) có $PI = 3,25 \pm 0,83$, nhóm mang thai thời kì sớm (B) có $PI = 1,0 \pm 0,32$ và nhóm bệnh nhân UNBN (C) có $PI = 1,37 \pm 0,73$ [11].

Năm 1994, Hsieh sử dụng siêu âm Doppler nghiên cứu 28 bệnh nhân UNBN và phân chia thành 3 nhóm dựa vào kiểu phân bố mạch máu: hình ảnh lan tỏa (7), hình ảnh trống âm (16) và hình ảnh đặc (5). Tác giả thấy rằng nồng độ βhCG ở kiểu lan tỏa (6.608 ± 6.320 IU/l) thấp hơn so với kiểu hồ huyết (40.462 ± 39.735 IU/l; $p < 0,04$) và kiểu đặc (212.114 ± 205.126 IU/l; $p < 0,02$). RI ĐMTC trong kiểu hồ huyết ($0,51 \pm 0,13$) thấp hơn so với kiểu lan tỏa ($0,66 \pm 0,10$; $p < 0,03$) và kiểu đặc ($0,70 \pm 0,06$; $p < 0,02$). Tuy nhiên PSV của những bệnh nhân UNBN không khác biệt giữa các kiểu phân bố mạch máu và cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng là 17 bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng ($p < 0,001$). Đáp ứng với điều trị hóa chất cũng khác nhau giữa các nhóm. Sau 5 chu kỳ hóa trị liệu, 6/7 bệnh nhân kiểu lan tỏa khỏi bệnh, 3/15 kiểu hồ huyết khỏi bệnh và 0/5 kiểu đặc khỏi bệnh. Tác giả kết luận rằng ***đặc điểm hình thái mạch máu của các bệnh nhân UNBN khi siêu âm Doppler tương quan với nồng độ trung bình βhCG , huyết động (RI, PSV) của ĐMTC, đáp ứng với hóa trị liệu và có thể với chẩn đoán giải phẫu bệnh lý.*** Nghiên cứu cho thấy hình ảnh phân bố mạch máu có thể có giá trị hơn nồng độ βhCG bởi gợi ý cho biết sự tăng sinh phát triển mạch máu tại tổn thương [103].

Cũng năm 1994, Hsieh nghiên cứu mối tương quan giữa giá trị của Doppler ĐMTC và hóa trị liệu ở 23 bệnh nhân UNBN so sánh với nhóm chứng là 55 phụ nữ không mang thai và 15 bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng. Đo PSV và RI trước mỗi đợt điều trị hóa chất, tác giả thấy PSV ĐMTC của bệnh nhân UNBN cao hơn nhóm không mang thai ($57,5 \pm 20,4$ cm/s so với $28,3 \pm 3,41$ cm/s, $p < 0,0001$) và nhóm sau nạo thai trứng không biến chứng ($57,5 \pm 20,4$ cm/s so với $26,8 \pm 3,08$ cm/s, $p < 0,0001$).

Đây là minh chứng cho cơ sở lý thuyết về hình thành nối thông (shunt) động - tĩnh mạch ở bệnh nhân UNBN. Giá trị trung bình của RI tại ĐMTC của nhóm UNBN là $0,56 \pm 0,19$ thấp hơn nhóm không mang thai ($0,80 \pm 0,05$) và nhóm sau nạo thai trứng ($0,75 \pm 0,06$) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Ở những bệnh nhân phải dùng ít hơn 5 đợt hóa chất có RI ở ĐMTC trước điều trị $0,71 \pm 0,09$ cao hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân dùng nhiều hơn 5 đợt hóa chất $0,47 \pm 0,14$ ($p < 0,0001$). PSV sau 3 đợt hóa chất ở nhóm dùng ít hơn 5 đợt hóa chất giảm một cách có ý nghĩa từ 54,2 xuống 23,6 cm/s; ($p < 0,001$), trái lại PSV không thay đổi 60,1 và 60,5 cm/s ở nhóm dùng nhiều hơn 5 đợt hóa chất. Tác giả kết luận: ***các đặc điểm huyết động của ĐMTC khi dùng siêu âm Doppler có thể tiên lượng và theo dõi khả năng đáp ứng với hóa trị liệu ở bệnh nhân UNBN*** [104].

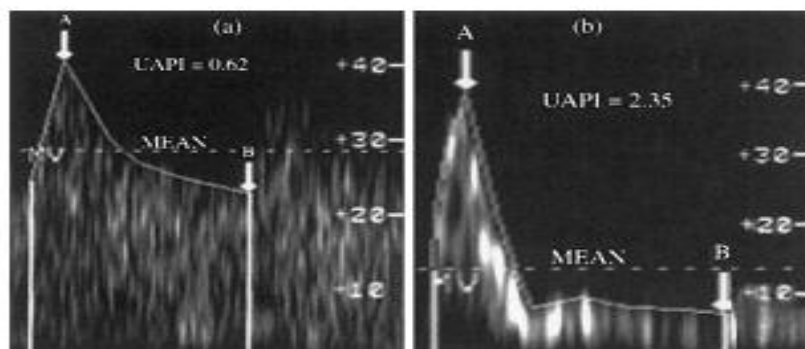
Những nghiên cứu trên đây cho thấy siêu âm Doppler ĐMTC có ý nghĩa khi sử dụng để đánh giá trước điều trị, theo dõi trong điều trị và tiên lượng đáp ứng với hóa trị liệu ở bệnh nhân UNBN.

1.3.7. Siêu âm Doppler ĐMTC tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX

Năm 1992, Long thực hiện một nghiên cứu khác về động học của ĐMTC bằng siêu âm Doppler đo chỉ số xung PI ĐMTC trên 40 bệnh nhân UNBN trước khi bắt đầu điều trị hóa chất và theo dõi dọc cho đến khi ngừng điều trị. Tác giả thấy rằng những bệnh nhân có $PI \leq 1,1$ có khả năng kháng hóa chất cao hơn một cách có ý nghĩa so với những bệnh nhân có $PI > 1,1$ ($p < 0,04$). Tác giả cũng nhận thấy PI không liên quan tới khả năng di căn của các nguyên bào nuôi và triệu chứng ra máu âm đạo, hơn thế nữa, 5/8 bệnh nhân có thể tránh được việc điều trị chưa đúng nếu sử dụng kết hợp kết quả siêu âm Doppler với bảng điểm tiên lượng để chọn phác đồ hóa trị liệu cho những bệnh nhân này [12]. Tác giả kết luận: ***đánh giá PI ĐMTC trước khi***

điều trị hóa chất cho bệnh nhân UNBN giúp tiên đoán những bệnh nhân sẽ kháng hóa trị liệu.

Agarwal nghiên cứu từ năm 1994 đến 1999 và nhận thấy PI ĐMTC trong siêu âm Doppler là một phương pháp thăm dò không xâm lấn để đánh giá sự tưới máu khối u trong UNBN. **PI ĐMTC tỷ lệ nghịch với sự tưới máu khối u** trong UNBN và PI thấp là biểu hiện của **tăng nội thông động - tĩnh mạch (shunt)**, một biểu hiện của tân tạo mạch bất thường, là đặc điểm của các khối UNBN. Nghiên cứu 164 bệnh nhân UNBN, Agarwal thấy rằng **$PI \leq 1,0$ là một yếu tố tiên lượng độc lập của kháng MTX** và khi kết hợp với Bảng điểm tiên lượng của bệnh viện Charing Cross (CXH) đã cải thiện khả năng dự đoán kháng MTX. Đặc biệt, nguy cơ kháng MTX ở những bệnh nhân nguy cơ trung bình (CXH = 6 - 8) khi $PI \leq 1,0$ đã tăng lên đến 72,7% so với nguy cơ cơ bản 56,3% của nhóm này. Những phát hiện này gợi ý rằng **PI có thể là một thăm dò hữu ích để kết hợp vào các hệ thống thang điểm tiên lượng** giúp xác định sớm những bệnh nhân kháng MTX và cần phải điều trị bằng phác đồ đa hóa trị liệu EMA-CO [10].



Hình 1.5. Hình ảnh phổ Doppler của ĐMTC ở bệnh nhân UNBN (nguồn Agarwal, [10])

- a, Bệnh nhân có PI bằng 0,62 sau đó kháng MTX
- b, Bệnh nhân có PI bằng 2,35 không kháng MTX

Agarwal (2012) nghiên cứu đánh giá ý nghĩa tiên lượng của PI ĐMTC ở bệnh nhân UNBN NCT nhận thấy PI ĐMTC là một yếu tố dự báo độc lập cho kháng MTX ở những bệnh nhân UNBN NCT và có thể tích hợp vào hệ thống tính điểm nguy cơ của FIGO. Trong nghiên cứu này, 239 bệnh nhân có đủ dữ liệu PI ĐMTC và tình trạng kháng MTX. Chỉ số PI trung bình thấp hơn (tươi máu cao hơn) ở nhóm kháng MTX so với nhóm bệnh nhân đáp ứng với MTX (0,8 và 1,4 với $p < 0,0001$). Trong hồi quy đa biến, ***PI ĐMTC $\leq 1,0$ tiên đoán kháng MTX, độc lập ở cả hệ thống tính điểm nguy cơ Charing Cross và FIGO.*** Nguy cơ kháng MTX ở những bệnh nhân với điểm FIGO bằng 6 và PI ĐMTC $\leq 1,0$ là 100% so với 20% ở những bệnh nhân PI ĐMTC > 1 ($p < 0,0001$) [9].

Sita Lumsden năm 2013 nghiên cứu giá trị PI ĐMTC ở 73 bệnh nhân UNBN có điểm tiên lượng FIGO bằng 5 hoặc 6 và thấy ở những bệnh nhân này PI thực sự có ý nghĩa trong việc chọn phác đồ điều trị cho bệnh nhân UNBN. Tác giả thấy ***PI $\leq 1,0$ tiên lượng kháng MTX độc lập với bảng điểm tiên lượng FIGO,*** nguy cơ tuyệt đối kháng MTX ở bệnh nhân có PI $\leq 1,0$ là 67% so với 42% ở nhóm có PI $> 1,0$ với $p = 0,036$. Tác giả cũng đồng thuận khuyến cáo kết hợp PI ĐMTC với điểm tiên lượng FIGO và bệnh nhân có PI $\leq 1,0$ cần được thêm một điểm tiên lượng [105].

Nhiều tác giả như Agarwal, Long, Sita Lumsden cho rằng sẽ rất hữu ích khi bổ sung PI ĐMTC với hệ thống tính điểm nguy cơ FIGO [9],[12],[105]. Sẽ khách quan và có giá trị hơn khi PI ĐMTC được nghiên cứu đa trung tâm, nếu được chứng minh đây sẽ là một phương pháp thăm dò hiệu quả và có giá trị tại các trung tâm điều trị UNBN. Nghiên cứu đa trung tâm TITANIUM, thu thập số liệu của 10 bệnh viện tại Ý và Thụy Điển dự kiến tiến hành từ 2019 đến 2023 nhằm mô tả các đặc điểm siêu âm (trong đó có các đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC và chỉ số PI) của khoảng 120 bệnh

nhân UNBN NCT nhằm mục đích tìm ra mô hình tiên lượng có thể phát hiện sớm hơn các bệnh nhân sẽ kháng với đơn hóa trị liệu MTX [17],[18].

Như vậy PI ĐMTC là một yếu tố có khả năng giúp tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX. Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu cũng như số lượng bệnh nhân UNBN được nghiên cứu về vai trò của Doppler ĐMTC trong tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX còn ít, điểm cắt PI ĐMTC giúp dự báo kháng MTX khác nhau giữa các nghiên cứu (theo Long điểm cắt là 1,1, còn theo Agarwal và Sita Lumsden điểm cắt là 1,0) và giá trị của từng yếu tố tiên lượng theo FIGO để tiên đoán kháng hóa trị liệu còn chưa được đánh giá đầy đủ [9],[12],[15],[17],[36],[39],[80],[105]. Do vậy, cần thêm nhiều nghiên cứu nữa về vai trò của siêu âm Doppler ĐMTC trong tiên lượng kháng hóa trị liệu. Việc kết hợp PI ĐMTC với hệ thống tính điểm của FIGO có thể giúp chọn ra sớm hơn và chính xác hơn những bệnh nhân cần điều trị đa hóa trị liệu.

Ở Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào sử dụng siêu âm Doppler ĐMTC để tiên lượng khả năng kháng MTX của bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của Doppler ĐMTC kết hợp với một số yếu tố liên quan để tiên lượng khả năng kháng đơn hóa trị liệu MTX và chọn lựa phác đồ phù hợp để điều trị cho bệnh nhân UNBN. ***Mục đích cuối cùng của nghiên cứu này nhằm tăng hiệu quả điều trị, giảm tổng thời gian điều trị, giảm tâm lý căng thẳng, giảm độc tính của hóa chất và sớm trả lại khả năng sinh sản cho bệnh nhân UNBN còn nguyện vọng sinh đẻ.***

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian thực hiện: từ tháng 01/2015 đến tháng 9/2017.

Địa điểm nghiên cứu: khoa Phụ ung thư và khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Phụ sản Trung ương

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán là u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp theo phân loại FIGO năm 2002, còn tử cung, trước điều trị bằng đơn hóa trị liệu MTX.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu phải *thỏa mãn các điều kiện* sau:

- Bệnh nhân UNBN có điểm tiên lượng từ 0 đến 6, được xếp vào nhóm nguy cơ thấp theo bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002.

- Có chẩn đoán xác định UNBN sau thai trứng: tiền sử thai trứng (TTBP hoặc TTTP) được chẩn đoán và điều trị tại BVPSTU hoặc bệnh viện tuyến dưới và thêm một trong các tiêu chuẩn sau [1],[58],[59]:

+ Nồng độ β hCG tăng > 20% trong 2 tuần liên tiếp.

+ Nồng độ β hCG bình nguyên ($\pm 10\%$) ba tuần liên tiếp.

+ Nồng độ β hCG còn cao sau 6 tháng nạo thai trứng (> 5 IU/l).

+ Sau nạo thai trứng 4 tuần β hCG > 20.000 IU/l.

- Kết quả mô bệnh học nạo buồng tử cung là ung thư nguyên bào nuôi.

- U nguyên bào nuôi sau các thai nghén như: sảy thai, nạo thai, sau đẻ và sau chữa ngoài tử cung.

- Bệnh nhân có chức năng gan trong giới hạn bình thường.

+ Hoạt độ AST (GOT) < 2 lần giá trị bình thường (31 IU/l ở điều kiện 37⁰C).

+ Hoạt độ ALT (GPT) < 2 lần giá trị bình thường (31 IU/l ở điều kiện 37⁰C).

- Bệnh nhân có chức năng thận trong giới hạn bình thường.

+ Ure < 6,7 mmol/l

+ Creatinin < 98 micromol/l

- Bệnh nhân có xét nghiệm huyết học trong giới hạn bình thường.

+ Bạch cầu $\geq 3,0$ G/l.

+ Bạch cầu trung tính $\geq 1,5$ G/l.

+ Tiểu cầu: Tiểu cầu ≥ 100 G/l.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý quay lại khám và điều trị theo hẹn sau khi đã được cung cấp đầy đủ thông tin về mục tiêu, quy trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân được điều trị tại BVPSTU cho đến khi ra viện hoặc kết thúc điều trị vì không còn khả năng điều trị đặc hiệu.

- Bệnh nhân có tiền sử điều trị chữa ngoài tử cung bằng MTX vẫn được lấy vào nghiên cứu.

- Bệnh nhân đồng ý tránh thai trong thời gian điều trị.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân có bất kỳ **một** trong những vấn đề sau đều được loại khỏi nghiên cứu:

- Không phải UNBN.

- UNBN nhưng không điều trị tại viện, bỏ dở điều trị hoặc hoàn cảnh không cho phép điều trị và theo dõi đến hết liệu trình.

- UNBN cần được xạ trị.

- Có tiền sử ung thư khác đang điều trị.
- Dị ứng với MTX.
- Không tuân thủ phác đồ điều trị.
- Kết quả siêu âm không đầy đủ hoặc bị mất.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Nghiên cứu lâm sàng sẽ được tiến hành tuân thủ hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt và các nghiên cứu viên được đào tạo để triển khai nghiên cứu theo hướng dẫn.

2.3.2. Cỡ mẫu

Dựa vào dự đoán tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX của nghiên cứu để tính cỡ mẫu. Công thức tính cỡ mẫu để ước lượng một tỷ lệ là [106]:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu cần có

p: tỷ lệ bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng đơn hóa trị liệu MTX.

q = 1 - p

d: là khoảng sai lệch cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu và tỷ lệ của quần thể. Chọn d = 0,06.

α : mức ý nghĩa thống kê

Theo nghiên cứu của Phan Chí Thành (2012) tỷ lệ kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT là 24,5% [53], lấy p = 0,245.

Áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu:

Chúng tôi chọn $\alpha = 0,05$.

Giá trị Z thu được từ bảng z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$, thì $Z = 1,96$.

Thay vào công thức trên chúng tôi tính được cỡ mẫu

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,245 \cdot 0,755}{(0,06)^2} = 198$$

Như vậy số đối tượng nghiên cứu ít nhất là 198. Chúng tôi chọn số đối tượng nghiên cứu là **204 bệnh nhân UNBN NCT**.

2.3.3. Các biến số nghiên cứu

2.3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Nghề nghiệp, nơi ở, thu nhập.
- Số con sống.
- Tiền sử nạo hút, sảy thai, thai lưu.

2.3.3.2. Kết quả điều trị bệnh nhân UNBN NCT

- Kết quả với điều trị MTX:
 - + Đáp ứng với MTX: Số chu kì, thời gian điều trị.
 - + Kháng hóa trị liệu MTX: Số chu kì, thời gian điều trị.
- Điều trị sau kháng MTX:
 - + Phương pháp điều trị sau kháng: phẫu thuật, đơn hóa trị liệu MTX, đa hóa trị liệu EMACO, EMAEP.
 - + Số chu kì, thời gian điều trị.
- Kết quả điều trị cuối cùng: khỏi, không khỏi.

2.3.3.3. Mô tả các yếu tố liên quan tiên lượng ở bệnh nhân UNBN

- Tuổi bệnh nhân: chia theo các nhóm tuổi
 - + < 35 tuổi
 - + \geq 35 tuổi
- Thai nghén chỉ điểm: chia theo các nhóm
 - + Thai trứng

- + Sau nạo hút thai, sảy thai, thai lưu, CNTT
- + Sau đẻ
- Loại thai trứng trước đó được chẩn đoán:
 - + Thai trứng toàn phần (TTTP)
 - + Thai trứng bán phần (TTBP)
- Thời gian tiềm ẩn: chia theo nhóm
 - + < 4 tháng
 - + 4 - < 7 tháng
 - + 7 - < 13 tháng
 - + \geq 13 tháng
- Tiền sử điều trị hóa chất trước đó: chia theo nhóm
 - + Không có tiền sử điều trị hóa chất
 - + Có tiền sử điều trị đơn hóa trị liệu
 - + Có tiền sử điều trị đa hóa trị liệu
- Nang hoàng tuyến: là nang cơ năng buồng trứng, thường ở 2 bên, chứa dịch trong và có đường kính \geq 3 cm. Bệnh nhân được chia theo nhóm
 - + Không có nang hoàng tuyến
 - + Có nang hoàng tuyến
- Phân bố vị trí di căn: chia theo nhóm
 - + Không có di căn
 - + Di căn âm đạo
 - + Di căn phổi
 - + Di căn lách, thận
 - + Di căn ruột
 - + Di căn gan, não
- Đặc điểm nhân di căn: thu thập dữ liệu về
 - + Vị trí di căn: âm đạo, phổi, lách, thận, ruột, gan, não.

- + Số lượng nhân di căn: theo vị trí.
- + Kích thước nhân di căn tại các vị trí.
- Nhân tại tử cung: thu thập dữ liệu về
 - + Số lượng nhân tại tử cung
 - + Kích thước nhân tại tử cung
- Kích thước lớn nhất khối u: của nhân di căn và nhân tại tử cung, chia theo các nhóm
 - + khối u < 3 cm
 - + khối u 3 - < 5 cm
 - + khối u \geq 5 cm
- Nồng độ β hCG trước và trong quá trình điều trị: chia theo các nhóm
 - + < 1.000 (IU/l)
 - + 1.000 – < 10.000 (IU/l)
 - + 10.000 – < 100.000 (IU/l)
 - + \geq 100.000 (IU/l)
- Điểm tiên lượng theo FIGO: chia theo nhóm

+ 0 điểm	+ 3 điểm	
+ 1 điểm	+ 4 điểm	
+ 2 điểm	+ 5 điểm	+ 6 điểm
- Thể tích tử cung: được tính theo công thức $V = D \times R \times C \times 0,523$ [107] và được chia theo nhóm
 - + < 120 (cm³)
 - + 120 – 240 (cm³)
 - + > 240 (cm³)

2.3.3.4. Mô tả đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC

- Vận tốc đỉnh tâm thu (PSV) trung bình của ĐMTC 2 bên (phải và trái), vận tốc tối đa, tối thiểu.

- Vận tốc cuối tâm trương (EDV) trung bình của ĐMTC 2 bên (phải và trái), vận tốc tối đa, tối thiểu.
- Đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC của bệnh nhân UNBN NCT bên PI thấp và bên PI cao:
 - + Vận tốc đỉnh tâm thu, cuối tâm trương, vận tốc tối đa, tối thiểu.
 - + Các chỉ số PI, RI, S/D.
 - + Đánh giá sự khác biệt về đặc điểm siêu âm Doppler giữa 2 bên

Lý do lựa chọn chỉ số xung là chỉ số nghiên cứu chính bởi hai lý do: thứ nhất là, chỉ số xung có phạm vi giá trị rộng hơn, giúp dễ mô tả hình dạng sóng ngay cả khi không có dòng chảy cuối tâm trương hoặc dòng chảy ngược chiều. Thứ hai là, trong y văn hầu hết các tác giả đều lựa chọn chỉ số xung để nghiên cứu nên chúng tôi cũng lựa chọn chỉ số này để dễ so sánh và bình luận với các tác giả khác.

2.3.3.5. Đánh giá các yếu tố liên quan tiên lượng kháng MTX

- Đánh giá các yếu tố liên quan tiên lượng đã mô tả ở trên để tiên lượng kháng MTX
- Phân tích giá trị của Doppler ĐMTC để tiên lượng kháng MTX
 - + Thay đổi ở vận tốc đỉnh tâm thu liên quan đến tiên lượng kháng MTX.
 - + Thay đổi ở vận tốc cuối tâm trương liên quan đến tiên lượng kháng MTX.
 - + Phân tích giá trị của PI ĐMTC liên quan tiên lượng kháng MTX.
 - + Hiệu quả sự kết hợp của PI ĐMTC với điểm tiên lượng FIGO để tiên lượng kháng MTX.

Bảng 2.1. Bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002, [36],[39],[58],[59]

Yếu tố tiên lượng	Điểm			
	0	1	2	4
Tuổi (năm)	< 40	≥ 40		
Tiền sử sản khoa	Thai trứng	Sảy thai Nạo thai	Thai đủ tháng	
Số tháng từ lần có thai cuối đến lúc điều trị (tháng)	< 4	4 - <7	7 - <13	≥ 13
βhCG (IU/l)	< 10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	≥ 10 ⁵
Kích thước lớn khối u (cm)	< 3	3 - <5	≥ 5	
Vị trí di căn	Phổi	Lách, thận	Ruột	Gan, não
Số lượng nhân di căn		1 - 4	5 - 8	> 8
Điều trị hoá chất trước đó			Đơn hoá chất	≥ Hai hoá chất

2.3.4. Các phương tiện nghiên cứu

2.3.4.1. Thuốc dùng trong nghiên cứu

Thuốc dùng trong nghiên cứu: Methotrexat 50mg/5ml của hãng Ebewe, thành phần chính là methotrexate 10mg/ml, dạng bào chế là dung dịch tiêm truyền theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất với hạn sử dụng 2 năm, được cấp phép số VN3-63-15 theo quyết định số 413 của cục Quản lý dược năm 2015.

2.3.4.2. Máy siêu âm nghiên cứu

Từ năm 2015 đến 2017, máy siêu âm Voluson 730 của hãng GE được sử dụng để tiến hành thu thập dữ liệu nghiên cứu và đo Doppler ĐMTC. Máy được trang bị đầu dò siêu âm đường bụng tần số 3,5 MHz. Máy có hệ thống siêu âm Doppler xung, Doppler mã hoá màu và Doppler tăng cường năng lượng. Hệ thống phần mềm các chương trình tính toán khi đo các chỉ số được

cài đặt trên máy siêu âm. Máy cũng được trang bị đầu dò âm đạo 8 MHz có khả năng siêu âm Doppler, tuy nhiên tất cả các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều được tiến hành siêu âm qua đường thành bụng.

2.4. Các bước thực hiện nghiên cứu

2.4.1. Quy trình thu nhận bệnh nhân tham gia nghiên cứu

2.4.1.1. Xác định bệnh nhân UNBN NCT

- Thu thập các bệnh nhân có chẩn đoán UNBN NCT được điều trị tại BVPSTU thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

- Bệnh nhân UNBN khi nhập viện được tính điểm tiên lượng theo FIGO 2002.

2.4.1.2. Khám toàn thân

Nhiệt độ, mạch, huyết áp, khám tim phổi.

2.4.1.3. Khai thác tiền sử: Hỏi tiền sử sản phụ khoa.

- Tuổi
- Số con sống, số lần đẻ
- Số lần nạo hút thai và sảy thai
- Thai nghén chỉ điểm
- Nếu thai nghén chỉ điểm là thai trứng: TTTP hay TTBP.

2.4.1.4. Khám phụ khoa

- Quan sát âm hộ, âm đạo, cổ tử cung.
- Đặt mỏ vịt: quan sát nhân di căn thành âm đạo, quan sát cổ tử cung và đánh giá tính chất ra máu (nếu có).

- Khám phụ khoa bằng hai tay: nhận định kích thước tử cung, khối bất thường tại tử cung, phần phụ, dây chằng rộng.

2.4.1.5. Thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng

- Chụp X quang lồng ngực để phát hiện nhân di căn tại phổi.
- Siêu âm tổng quát ổ bụng để phát hiện các ổ di căn tại gan, thận.

- Chụp CT hoặc MRI sọ não để phát hiện nhân di căn não khi có dấu hiệu lâm sàng gợi ý.

- Xét nghiệm huyết học:

+ Xét nghiệm công thức máu: Số lượng hồng cầu, định lượng Hemoglobin.

+ Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính.

+ Sinh hóa máu: đánh giá chức năng gan và chức năng thận.

2.4.1.6. Thu nhận và tư vấn cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu

- Những bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn của đề tài, mong muốn và có khả năng tham gia nghiên cứu sẽ ký ***Phiếu đồng ý tham gia đề tài nghiên cứu.***

- Trước khi lựa chọn bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu cần tư vấn về:

+ Phương pháp điều trị đơn hóa trị liệu MTX.

+ Lộ trình điều trị và theo dõi tác dụng điều trị.

+ Các TDKMM có thể gặp khi điều trị bằng MTX.

+ Các dấu hiệu nguy hiểm cần quay trở lại cơ sở y tế.

+ Các lựa chọn điều trị khi kháng với MTX.

+ Cách theo dõi, chăm sóc trong quá trình điều trị MTX.

2.4.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Siêu âm tiểu khung và đo Doppler ĐMTC **một lần** cho bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị MTX.

- Bệnh nhân được siêu âm khi nhin tiểu căng bàng quang để đo thể tích tử cung, kích thước nhân tại tử cung (nếu có), sau đó siêu âm Doppler ĐMTC hai bên.

- Chỉ số **PI ĐMTC được giữ lại để phân tích là chỉ số thấp hơn** (phản ánh sự biến động tối đa so với giá trị bình thường).

- Kết quả siêu âm Doppler gốc sẽ được giữ lại để đưa vào nghiên cứu.

- Sau đó bệnh nhân được sử dụng phác đồ MTX/FA xen kẽ.

Bước 2: Thực hiện phác đồ đơn hóa trị liệu bằng MTX

- Bệnh nhân UNBN NCT sẽ được sử dụng MTX 50mg tiêm bắp sâu vào ngày 1,3,5,7 xen kẽ với 5mg FA tiêm bắp vào ngày 2,4,6,8.

- Phác đồ lặp lại theo chu kỳ 14 ngày.

- Theo dõi sự đáp ứng với hóa chất bằng định lượng nồng độ β hCG trước mỗi đợt dùng hóa chất.

- Trước mỗi đợt điều trị bệnh nhân được đánh giá hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, chức năng gan, thận, và các tác dụng không mong muốn.

- Theo dõi đáp ứng với đơn hóa trị liệu MTX khi bệnh nhân khỏi hoặc kháng hóa trị liệu.

- Bệnh nhân kháng với MTX sẽ được chuyển sang điều trị bằng phác đồ đa hóa trị liệu EMACO, EMAEP.

- Bệnh nhân được điều trị cho đến khi β hCG < 5 IU/l.

- Sau đó được theo dõi ngoại trú β hCG âm tính (< 5 IU/l) 3 lần liên tiếp, mỗi lần cách nhau 1 tuần, thì sẽ coi như là khỏi bệnh.

2.5. Siêu âm Doppler ĐMTC và các thông số nghiên cứu

2.5.1. Siêu âm tiểu khung và vị trí thực hiện siêu âm Doppler ĐMTC

2.5.1.1. Siêu âm tiểu khung

Bệnh nhân nhịn tiểu căng bàng quang để đo các kích thước tử cung được thuận lợi, chính xác. Đây cũng là điều kiện thuận lợi để tạo cửa sổ giúp đo các chỉ số Doppler thuận lợi.

Thực hiện siêu âm tổng quát ổ bụng, kiểm tra gan thận và tìm khối bất thường trong ổ bụng sau đó siêu âm tiểu khung.

Khi siêu âm tiểu khung, đầu tiên bệnh nhân được siêu âm 2D thời gian thực thường quy để đo kích thước các chiều của tử cung với điều kiện là bàng

quang căng. Quét đầu dò siêu âm theo chiều trên xuống dưới và từ trái sang phải để phát hiện có nhân tại tử cung hay không, các nhân này thường có hình ảnh khối giảm âm có hình ảnh tăng sinh mạch máu ở trong lớp cơ của tử cung. Tiếp theo, bật chế độ phổ Doppler màu để đánh giá sự tăng sinh mạch máu so với vùng cơ xung quanh, sau đó đo kích thước các chiều của nhân tại tử cung, đường kính lớn nhất của nhân tại tử cung được giữ lại để làm dữ liệu nghiên cứu. Kiểm tra phần phụ hai bên, khi thấy hình ảnh nang hoàng tuyến, bệnh nhân được đo kích thước nang và giữ lại đường kính trung bình. Sau khi thực hiện các bước trên chúng tôi mới tiến hành siêu âm Doppler ĐMTC hai bên.

2.5.1.2. Cách xác định vị trí thực hiện siêu âm Doppler ĐMTC [108]

Vị trí thăm dò là quai ĐMTC được xác định bằng cách đặt đầu dò dọc ở hai bên hố chậu, phía trên cung đùi, cắt dọc, song song với thành bên tử cung, sau đó nghiêng nhẹ về phía thành bên tử cung.

Sử dụng siêu âm Doppler, nhánh chính của ĐMTC dễ dàng được xác định ở khớp nối cổ - thân tử cung nhờ hình ảnh Doppler màu theo thời gian thực. Quai ĐMTC có hình ảnh dấu hiệu giả bất chéo của ĐMTC với động mạch chậu ngoài.

Hoạt hoá và đặt khung định vị của Doppler màu vào vị trí đã định. Hoạt hoá Doppler xung, cửa sổ Doppler để mở khoảng 2 mm, được đặt lên vị trí của quai ĐMTC.

Doppler xung được thực hiện gần vị trí này bằng đầu dò qua đường bụng. Để đảm bảo đánh giá vận tốc và dạng sóng đạt hiệu quả tốt nhất thì góc tạo bởi giữa nguồn phát siêu âm và mạch máu $< 30^\circ$. Có thể đưa thanh điều chỉnh góc trùng với trục của dòng chảy.

Phổ Doppler ĐMTC thường được đánh giá bán định lượng (đo các chỉ số: RI, PI, S/D), trị số vận tốc tuyệt đối ít ý nghĩa lâm sàng.

Tiến hành quy trình tương tự để đo các chỉ số Doppler của ĐMTC bên đối diện.

2.5.2. Quy trình và hình ảnh phổ Doppler ĐMTC

2.5.2.1. Quy trình siêu âm ĐMTC qua đường thành bụng [9],[80],[108],[109]:

- Bệnh nhân nhịn tiểu hơi căng bàng quang trước khi khảo sát.
- Thực hiện lát cắt dọc giữa tử cung và ống cổ tử cung.
- Đầu dò dịch chuyển sang bên cho đến khi thấy đám rối mạch máu cạnh cổ tử cung.
- Bật Doppler màu, ĐMTC được xác định nhờ phổ màu chuyển hướng lên trên, về phía thân tử cung.
- Doppler xung lấy tại vị trí này, trước khi ĐMTC phân nhánh thành các động mạch vòng cung.
- Quy trình tương tự được tiến hành ở bên còn lại.

2.5.2.2. Phổ Doppler ĐMTC

Phổ Doppler ĐMTC có dạng xung, đồng dạng, không cân xứng có viền đều và sáng, ở trung tâm của phổ có màu xám. Đốc lên của thì tâm thu thẳng đứng, đốc xuống ít thẳng đứng, có thể có vết khuyết tiền tâm trương, liên tục với giai đoạn đầu tâm trương hơi nằm ngang tạo ra hình ảnh giả bình nguyên và liên tục với thì cuối tâm trương. Phổ Doppler ĐMTC điển hình thể hiện trở kháng cao với vận tốc dòng máu thì tâm trương thấp.

2.5.3. Siêu âm thu thập các thông số nghiên cứu và Doppler ĐMTC

2.5.3.1. Các thông số thu thập trên siêu âm thường quy

Đo kích thước tử cung bằng siêu âm: Đo chiều dài, chiều rộng và chiều cao của tử cung.

Đo kích thước nhân tại tử cung của UNBN bằng siêu âm: Đo kích thước nhân tại tử cung trên mặt cắt đứng dọc và mặt cắt đứng ngang.

Đo kích thước nang hoàng tuyến bằng siêu âm.

Đo thể tích tử cung theo công thức [107]:

$$V = D \times R \times C \times 0,523$$

Trong đó:

V: thể tích tử cung (cm^3)

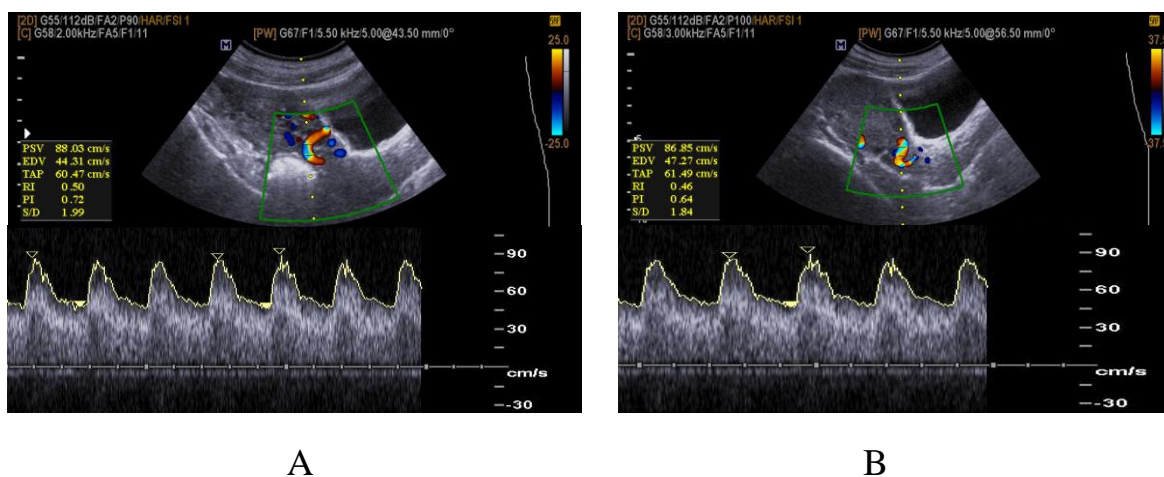
D: chiều dài TC (cm)

R: Chiều rộng tối đa, ngang vị trí đáy tử cung (cm)

C: chiều dày trước sau tối đa (cm)

0,523: hằng số tính thể tích vật có hình elip

2.5.3.2. Siêu âm Doppler động mạch tử cung



Hình 2.1. Đo Doppler ĐMTC qua đường bụng (A: ĐMTC phải, B: ĐMTC trái, nguồn Agarwal [10])

Siêu âm Doppler ĐMTC được thực hiện như quy trình đã mô tả ở ở mục 2.5.1

- Đo vận tốc đỉnh tâm thu (PSV): được tính theo cm/s, thực hiện bằng chế độ độ viên tự động của máy siêu âm.
- Đo vận tốc cuối tâm trương (EDV): được tính theo cm/s, thực hiện bằng chế độ độ viên tự động của máy siêu âm.
- Đo các chỉ số siêu âm Doppler của ĐMTC như RI, PI, S/D: được thực hiện bằng chế độ độ viên tự động của máy siêu âm.

- Chỉ số được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là chỉ số xung (PI) bởi tính phổ biến và là chỉ số không phụ thuộc vào góc tiếp nhận giúp hạn chế sai số khi đo.

- Đo chỉ số xung (PI) của ĐMTC: được tính theo công thức

$$PI = \frac{PSV - EDV}{m}$$

Trong đó:

PSV: vận tốc đỉnh tâm thu

EDV: vận tốc cuối tâm trương

m: vận tốc trung bình dòng máu

PI được tính dựa vào giá trị trung bình của tối thiểu 3 chu kì tim. PI thể hiện trở kháng của dòng máu từ xa đến điểm lấy mẫu đo. Khi tăng trở kháng sẽ dẫn đến PI tăng và ngược lại. Chúng tôi sẽ đo PI của cả 2 ĐMTC. **Chỉ số PI thấp nhất được giữ lại để phân tích** do nó phản ánh độ lệch lớn nhất so với trở kháng bình thường.

2.5.4. Tính lặp lại và tính tái lập của PI trên siêu âm Doppler

Nhiều tác giả như Long, Hollis và Papageorghiou đều cho rằng sử dụng siêu âm Doppler để đánh giá PI ĐMTC có độ tin cậy cao do sai số thấp và tính tái lập tốt. Các tác giả thấy sai số giữa nhiều lần đo của cùng một người và sai số giữa 2 người đo khác nhau là thấp khi được thực hiện bởi nghiên cứu viên đã được đào tạo tốt. Sai số tiêu chuẩn của phép đo chỉ số xung là 0,16, hệ số biến thiên dao động từ 8,4% đến 8,8%. PI ĐMTC không bị ảnh hưởng bởi chu kỳ kinh nguyệt hay tiền sử đã sinh con [82],[83],[84].

2.6. Theo dõi trong quá trình điều trị

- Trong quá trình điều trị hóa trị liệu MTX, bệnh nhân được theo dõi như sau:

+ β hCG huyết thanh được xét nghiệm trước mỗi chu kỳ hóa trị.

- + Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu.
- + XQ phổi chụp 1 tháng 1 lần.
- + Nước tiểu 1 tháng 1 lần.
- + Siêu âm 1 tháng 1 lần.

- Bệnh nhân di căn phổi: được chụp XQ phổi đánh giá số lượng và kích thước nhân di căn. Theo dõi đáp ứng với điều trị hóa chất bằng chụp phim XQ phổi định kì 1 tháng 1 lần trong suốt quá trình điều trị. Các nhân di căn phổi thường không phải can thiệp bằng phẫu thuật, xơ hóa và tiêu đi sau quá trình điều trị hóa chất.

- Bệnh nhân di căn âm đạo: được phẫu thuật nạo, cắt bỏ nhân di căn trong trường hợp vỡ chảy máu. Nhân di căn âm đạo thường tiêu đi sau quá trình điều trị hóa chất. Có thể điều trị bổ sung bằng tiêm MTX cạnh nhân di căn.

- Phẫu thuật cắt tử cung: được thực hiện ở những bệnh nhân bị vỡ nhân UNBN gây chảy máu trong hoặc ở những bệnh nhân kháng hóa trị liệu và không còn nguyện vọng có con. Trước khi quyết định phẫu thuật cắt bỏ tử cung bệnh nhân sẽ được chụp CT hoặc MRI não, ngực, bụng và siêu âm tiểu khung để phát hiện các ổ di căn ngoài tử cung của UNBN. Có thể cắt bỏ tử cung hoàn toàn hoặc chỉ cắt bỏ nhân tại tử cung dựa trên mong muốn duy trì khả năng sinh sản.

2.7. Phương pháp đánh giá kết quả

2.7.1. Tiêu chuẩn điều trị khỏi bệnh với MTX đơn thuần

Sau khi điều trị bằng đơn hóa trị liệu MTX, người bệnh đạt được [1],[58],[59]:

- Nồng độ β hCG < 5 IU/L huyết thanh trong 3 tuần liên tiếp.
- Bệnh nhân được đánh giá toàn diện khi nồng độ β hCG huyết thanh về ngưỡng bình thường (< 5 IU/l)

- + Chức năng gan thận bình thường
- + Công thức máu bình thường
- + Không có dấu hiệu suy tủy hoặc giảm bạch cầu
- + Không xuất hiện các nhân di căn mới
- + Không còn các tổn thương di căn ở phổi trên phim XQ ngực
- + Các nhân tại tử cung thường biến mất. Một số trường hợp xơ hóa và mất đi sau vài tháng.
- + Siêu âm ổ bụng bình thường

2.7.2. Tiêu chuẩn kháng hóa trị liệu

Sau mỗi chu kì điều trị bằng hóa trị liệu (MTX, EMACO, EMAEP) người bệnh có biểu hiện [1],[58],[59][84]:

- Nồng độ β hCG tăng lên, không giảm hoặc giảm dưới 10% sau 2 tuần.
- Xuất hiện nhân di căn mới cần phải thay phác đồ hóa trị liệu.
- Bệnh nhân được chuyển phác đồ do tác dụng phụ của hóa chất (viêm loét miệng hoặc dị ứng) không được coi là kháng hóa trị liệu.

2.7.3. Tiêu chuẩn tái phát

Bệnh nhân UNBN có nồng độ β hCG tăng 2 lần liên tiếp (mà không có thai) sau khi đã đạt ngưỡng âm tính trong vòng ít nhất 4 tuần sau khi điều trị [1],[58],[59].

2.7.4. Điều trị hóa chất khi kháng đơn hóa trị liệu MTX

Hóa trị liệu cần nâng bậc khi nồng độ β hCG huyết thanh tăng lên, không giảm hoặc giảm dưới 10% sau hai chu kỳ liên tiếp của hóa trị liệu [1],[58],[59].

Sau khi kháng với đơn hóa trị liệu MTX, phác đồ điều trị tiếp theo thường là đa hóa trị liệu EMACO.

Khi bệnh nhân kháng với đa hóa trị liệu EMACO, phác đồ tiếp theo thường dùng là EMAEP.

2.7.3. Tiêu chuẩn khỏi bệnh

Sau khi điều trị bằng hóa chất (MTX, EMACO, EMAEP) và có thể kết hợp với phẫu thuật, người bệnh đạt được [1],[58],[59]:

- Nồng độ β hCG < 5 IU/L huyết thanh trong 3 tuần liên tiếp.
- Bệnh nhân được đánh giá toàn diện khi nồng độ β hCG huyết thanh về ngưỡng bình thường (< 5 IU/l)
 - + Chức năng gan thận bình thường
 - + Công thức máu bình thường
 - + Không có dấu hiệu suy tủy hoặc giảm bạch cầu
 - + Không xuất hiện các nhân di căn mới
 - + Không còn các tổn thương di căn ở phổi trên phim XQ ngực
 - + Các nhân tại tử cung thường biến mất. Một số trường hợp xơ hóa và mất đi sau vài tháng.
 - + Siêu âm ổ bụng bình thường

2.7.5. Theo dõi sau điều trị

Sau khi kết thúc điều trị, nồng độ β hCG huyết thanh được theo dõi hàng tuần trong 4 tuần đầu, sau đó hai tuần một lần cho đến 3 tháng, tiếp theo là hàng tháng trong năm đầu tiên, sau đó 3 tháng một lần vào năm thứ hai và 6 tháng đến 1 năm xét nghiệm 1 lần cho đến hết 5 năm [1],[58],[59].

2.8. Thu thập, nhập và xử lý số liệu

- Làm sạch số liệu: Các phiếu phỏng vấn được kiểm tra trước khi nhập liệu và sau khi nhập liệu, các phiếu không rõ ràng hay không phù hợp phải được hoàn thiện lại hoặc loại bỏ.

- Số liệu thu thập được sẽ được nhập, mã hóa, phân tích và xử lý trên máy vi tính bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình Stata.

- Test “t” dùng kiểm định sự khác biệt giữa 02 trị số trung bình.

- Trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị và tỉ lệ được dùng để mô tả đặc điểm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

- Test Khi bình phương " χ^2 " dùng kiểm định sự khác biệt giữa 02 hay nhiều tỉ lệ.

- Để loại bỏ các yếu tố nhiễu, phương pháp hồi quy đa biến được sử dụng để tìm ra yếu tố tiên lượng kháng MTX có giá trị.

- Phân tích đơn biến PI liên quan đến kháng MTX, lập đường cong ROC, tìm điểm cắt có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX.

- Phân tích đa biến PI cùng các yếu tố khác như điểm FIGO, các yếu tố tiên lượng của FIGO để tiên lượng kháng MTX.

- Phân tích mối liên quan giữa kháng MTX và các yếu tố tiên lượng bằng tỷ suất chênh (OR).

+ OR = 1: không kết hợp với yếu tố nguy cơ.

+ OR > 1: bệnh tăng ở nhóm có nguy cơ.

+ OR < 1: bệnh giảm ở nhóm có nguy cơ.

- Đánh giá giá trị của PI ĐMTC tiên lượng kháng MTX

+ Vẽ đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) của PI ĐMTC

+ Tính diện tích dưới đường cong (AUC) để nói về độ chính xác của phương pháp chẩn đoán [106],[110] và phân loại theo các ngưỡng giá trị sau:

0,9 - 1,0 = rất tốt

0,8 - 0,9 = tốt

0,7 - 0,8 = trung bình

0,6 - 0,7 = thấp

$< 0,6$ = không có giá trị

+ Chọn điểm cắt: theo nguyên tắc đảm bảo tại điểm cắt chọn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

- Đối với những biến số có phân bố không chuẩn sử dụng kiểm định test phi tham số.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

2.9. Phương pháp không chế sai số và các yếu tố nhiễu

- Số liệu nghiên cứu được nhập 2 lần để kiểm tra sự trùng khớp dữ liệu, đồng thời kiểm tra tính logic.

- Đào tạo bác sĩ thực hiện siêu âm: Các bác sĩ thực hiện siêu âm nghiên cứu đều được phổ biến và nắm rõ quy trình thực hiện siêu âm phụ khoa đường bụng và siêu âm Doppler động mạch tử cung hai bên.

- Người siêu âm: được thực hiện bởi Nghiên cứu sinh và 2 bác sĩ chẩn đoán hình ảnh làm việc tại Bệnh viện Phụ sản trung ương. Các bác sĩ đều có chứng chỉ siêu âm sản phụ khoa và có trình độ chuyên môn tương đương.

2.10. Hạn chế của nghiên cứu và cách khắc phục

- Quần thể bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi chỉ được lấy từ một nơi nghiên cứu duy nhất là khoa Phụ ung thư, BVPSTU. Như vậy sẽ có khả năng chọn lựa bệnh nhân một cách thiên vị cho nghiên cứu mở.

Cách khắc phục: bệnh nhân nghiên cứu phải thỏa mãn tiêu chuẩn chọn lựa, bệnh nhân được chẩn đoán bệnh và tính điểm tiên lượng theo tiêu chuẩn của FIGO cũng như Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị u nguyên bào nuôi của Bộ y tế [36],[58],[59]. Bệnh nhân không tuân thủ quá trình điều trị hoặc bỏ điều trị bị loại khỏi nghiên cứu.

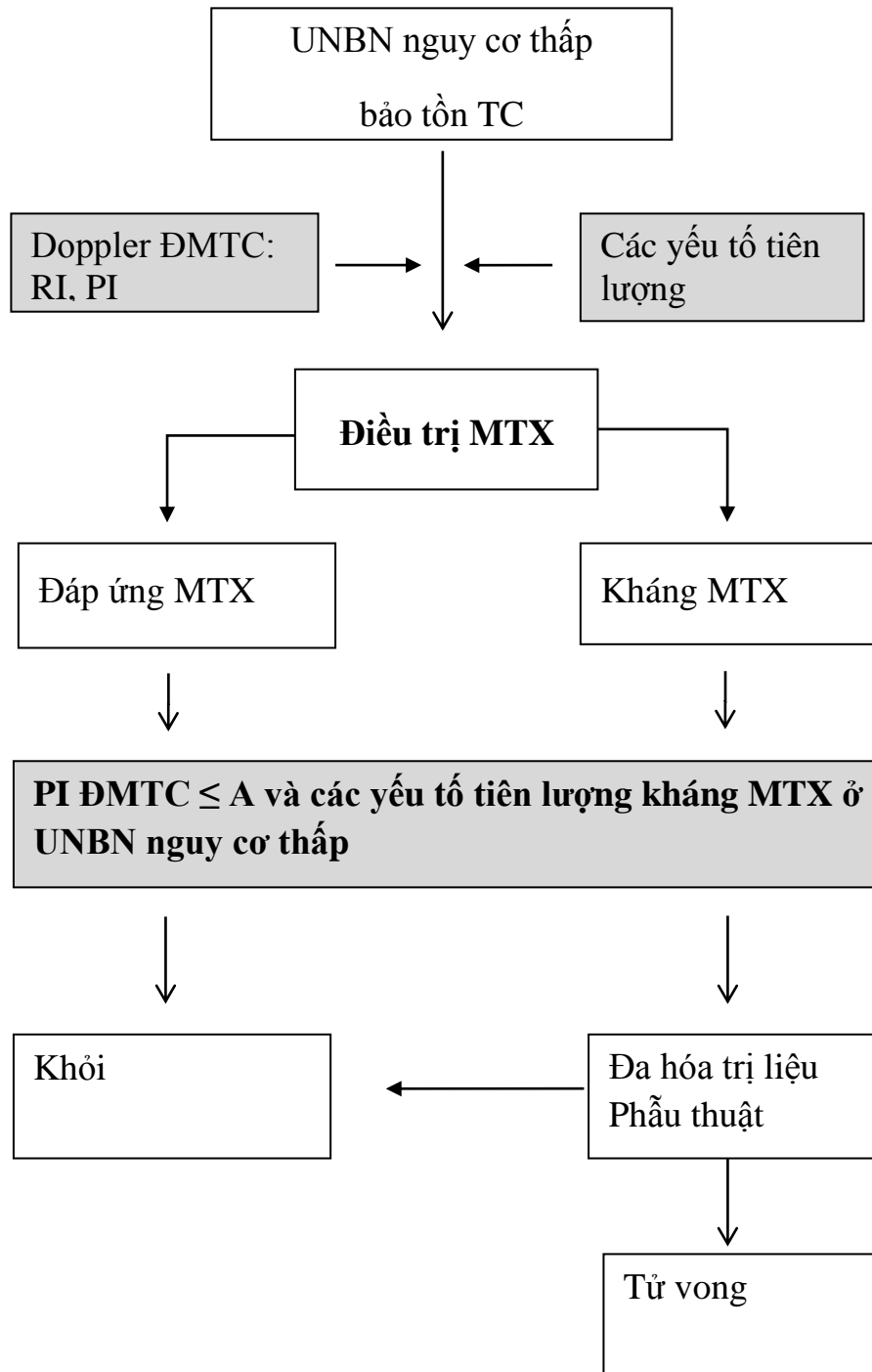
2.11. Đạo đức nghiên cứu

- Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UNBN NCT được điều trị tại BVPSTU. Trước khi tiếp nhận vào nghiên cứu, bệnh nhân được tư vấn cụ thể và ký cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Khi bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và có điểm tiên lượng ≤ 6 theo bảng điểm của FIGO 2002, chúng tôi sẽ siêu âm Doppler ĐMTC và đo các chỉ số như PSV, EDV, PI, RI, S/D. Đây là phương pháp thăm dò không xâm lấn, không gây nguy hiểm cho bệnh nhân, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị hóa chất cho bệnh nhân.

- Trong quá trình nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến thể chất và tinh thần của người bệnh. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích khoa học phục vụ thực tiễn. Tất cả thông tin cá nhân của bệnh nhân đều được giữ bí mật. Người nghiên cứu đảm bảo tính khách quan, khoa học và trung thực. Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng duyệt đề cương trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu y sinh học, bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Sơ đồ nghiên cứu



A là điểm cắt của PI ĐMTC có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX trên đường cong ROC

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm và kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT

3.1.1. Nơi cư trú

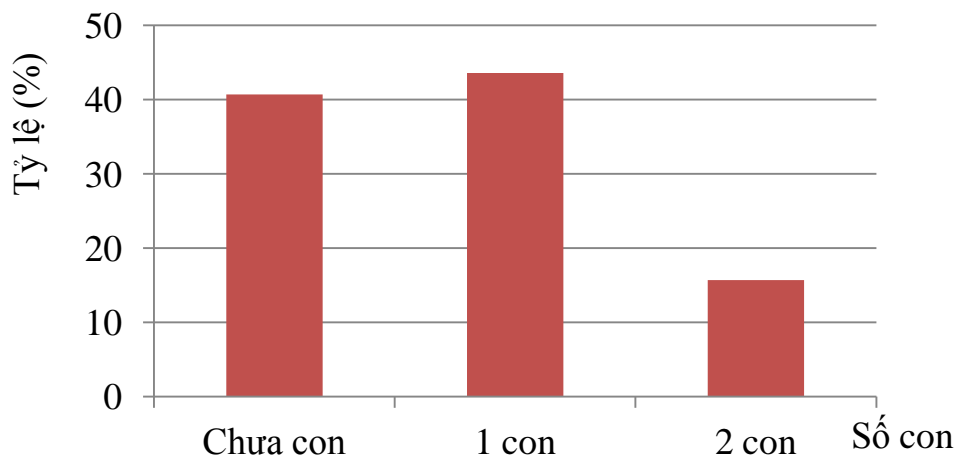
Bảng 3.1. Nơi cư trú

Nơi cư trú	n	Tỷ lệ (%)
Thành thị	76	37,2
Nông thôn	102	50,0
Miền núi	26	12,8
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Một nửa số bệnh nhân UNBN NCT sống ở nông thôn.

3.1.2. Số con



Biểu đồ 3.1. Số con của bệnh nhân UNBN NCT

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân chưa có đủ con (chưa có con hoặc mới có 1 con).

3.1.3. Tiền sử nạo hút thai

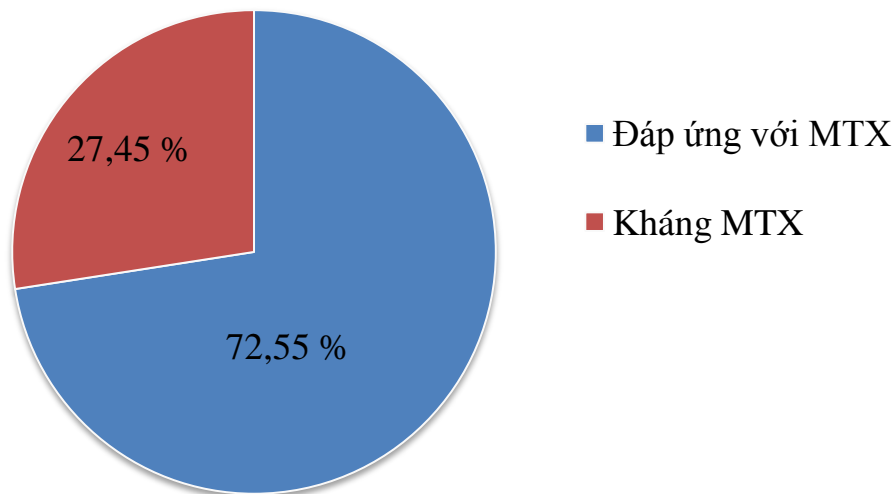
Bảng 3.2. Tiền sử nạo hút thai

Tiền sử nạo hút, sảy, thai lưu	n	Tỷ lệ (%)
0 lần	115	56,4
1 lần	54	26,4
≥ 2 lần	35	17,2
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Hơn một nửa số bệnh nhân chưa có tiền sử nạo hút, sảy thai.

3.1.4. Kết quả điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT



Biểu đồ 3.2. Kết quả điều trị MTX của 204 bệnh nhân UNBN NCT

Nhận xét:

- Khoảng một phần tư số bệnh nhân kháng MTX và phải chuyển phác đồ.

3.1.5. Số đợt điều trị MTX của nhóm không kháng và kháng MTX

Bảng 3.3. Số đợt điều trị MTX của nhóm không kháng và kháng MTX

Số đợt điều trị MTX (đợt)	Không kháng MTX (n = 148)	Kháng MTX (n = 56)	p
Trung bình ± Độ lệch chuẩn (tối thiểu - tối đa)	3,9 ± 1,7 (1 - 10)	3,8 ± 2,0 (1 - 12)	0,38

Nhận xét:

- Số đợt điều trị MTX trung bình của nhóm không kháng MTX và kháng MTX tương đương nhau, không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.1.6. Các phương pháp điều trị sau kháng MTX

Bảng 3.4. Các phương pháp điều trị sau kháng MTX (n=56)

Điều trị sau kháng MTX		Số đợt (tối thiểu - tối đa)	Thời gian điều trị trung bình (ngày) (tối thiểu - tối đa)	n	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật và hóa chất	MTX	2 ± 0 (2 - 2)	83,5 ± 13,4 (74 - 93)	2	3,6
	EMACO	4,0 ± 2,3 (1 - 9)	151,8 ± 76,7 (66 - 428)	31	55,4
Đa hóa chất	EMACO	2,9 ± 1,8 (1 - 4)	124,2 ± 46,8 (56 - 213)	18	28,5
	EMACO+ EMAEP	3,4 ± 2,3 (1 - 7) 3,6 ± 1,8 (1 - 6)	208,0 ± 63,9 (128 - 265)	5	12,5

Nhận xét:

- Hơn một nửa số bệnh nhân sau kháng MTX được phẫu thuật và điều trị đa hóa trị liệu EMACO.

- Bệnh nhân có thời gian điều trị dài nhất là 428 ngày.

3.1.7. Kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.5. Kết quả điều trị của bệnh nhân UNBN NCT

Kết quả điều trị	n	Tỷ lệ (%)
Không khỏi	1	0,5
Khỏi	203	99,5
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Có 1 bệnh nhân không điều trị khỏi trong nghiên cứu dù đã được cắt tử cung và điều trị đa hóa chất sau khi kháng MTX.

3.2. Mô tả các yếu tố liên quan tiên lượng ở bệnh nhân UNBN NCT

3.2.1. Tuổi của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.6. Tuổi của bệnh nhân UNBN NCT

Tuổi (năm)	n	Tỷ lệ (%)
< 35	192	94,1
≥ 35	12	5,9
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân nhỏ hơn 35 tuổi chiếm phần lớn.

3.2.2. Thai nghén chỉ điểm của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.7. Thai nghén chỉ điểm của bệnh nhân UNBN NCT

Thai nghén chỉ điểm	n	Tỷ lệ (%)
Thai trứng	166	81,4
Sảy, nạo hút, thai lưu, CNTC	37	18,1
Sau đẻ	1	0,5
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân có thai nghén chỉ điểm là thai trứng.

3.2.3. Thời gian tiềm ẩn của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.8. Thời gian tiềm ẩn của bệnh nhân UNBN NCT

Thời gian tiềm ẩn (tháng)	n	Tỷ lệ (%)
< 4	177	86,8
4 - < 7	21	10,3
7 - <13	5	2,4
≥ 13	1	0,5
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân có thời gian tiềm ẩn < 4 tháng.

3.2.4. Tiền sử điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.9. Tiền sử điều trị MTX của bệnh nhân UNBN NCT

Tiền sử đã điều trị MTX	n	Tỷ lệ (%)
Không	201	98,5
Có	3	1,5
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Hầu hết bệnh nhân không có tiền sử điều trị UNBN bằng MTX.

3.2.5. Phân bố vị trí di căn và giai đoạn của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.10. Phân bố vị trí di căn và giai đoạn của bệnh nhân UNBN NCT

Vị trí di căn và giai đoạn	n	Tỷ lệ (%)
Không di căn (giai đoạn 1)	195	95,6
Di căn âm đạo (giai đoạn 2)	2	1,0
Di căn phổi (giai đoạn 3)	7	3,4
Di căn khác (giai đoạn 4)	0	0,0
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Hầu hết bệnh nhân không có di căn và ở giai đoạn 1 theo FIGO.

3.2.6. Số lượng nhân di căn của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.11. Số lượng nhân di căn của bệnh nhân UNBN NCT

Số lượng nhân di căn	n	Tỷ lệ (%)
Không có nhân	195	95,6
Có 1- 4 nhân	9	4,4
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Chỉ gần 5% bệnh nhân có nhân di căn và với số lượng ít.

3.2.7. Nồng độ β hCG trước điều trị của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.12. Nồng độ β hCG trước điều trị của bệnh nhân UNBN NCT

Nồng độ β hCG trước điều trị (IU/l)	n	%
< 1.000	87	42,7
1.000 - < 10.000	64	31,3
10.000 - < 100.000	49	24,0
\geq 100.000	4	2,0
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Nhóm có nồng độ β hCG trước điều trị <1.000 IU/l là lớn nhất.

3.2.8. Thể tích tử cung của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.13. Thể tích tử cung của bệnh nhân UNBN NCT

Thể tích tử cung (cm³)	n	Tỷ lệ (%)
< 120	120	58,8
120 - 240	70	34,3
> 240	14	6,9
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Hơn một nửa số bệnh nhân có thể tích tử cung nhỏ hơn 120 cm³.

3.2.9. Nang hoàng tuyến của bệnh nhân UNBN NCT

Bảng 3.14. Nang hoàng tuyến của bệnh nhân UNBN NCT

Nang hoàng tuyến	n	Tỷ lệ (%)
Không	166	81,4
Có	38	18,6
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân không có nang hoàng tuyến.

3.2.10. Kích thước lớn nhất khối u của bệnh nhân UNBN NCT

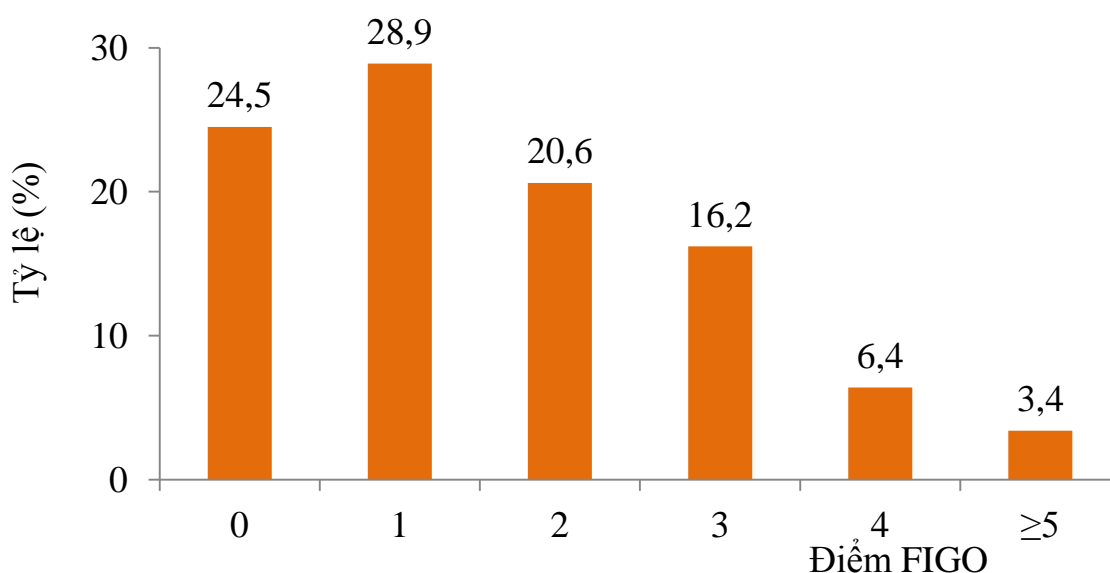
Bảng 3.15. Kích thước lớn nhất khối u của bệnh nhân UNBN NCT

Kích thước lớn nhất khối u (cm)	n	Tỷ lệ (%)
Không có khối u	136	66,7
Khối u < 3	22	10,8
Khối u 3 - < 5	35	17,1
Khối u \geq 5	11	5,4
Tổng	204	100,0

Nhận xét:

- Hai phần ba số bệnh nhân không có khối u.
- Trong 68 bệnh nhân có khối u, kích thước lớn nhất khối u (gồm nhân tại tử cung, nhân di căn phổi và âm đạo) phổ biến là 3 - < 5 cm.

3.2.11. Phân bố điểm tiên lượng FIGO của bệnh nhân UNBN NCT



Biểu đồ 3.3. Phân bố điểm tiên lượng FIGO của bệnh nhân UNBN NCT

Nhận xét:

- Phân bố điểm FIGO không đều, tập trung ở nhóm FIGO thấp từ 0 - 3.

3.3. Mô tả đặc điểm Doppler ĐMTC của bệnh nhân UNBN NCT

3.3.1. Đặc điểm siêu âm Doppler tại ĐMTC hai bên

Bảng 3.16. Đặc điểm siêu âm Doppler tại ĐMTC hai bên

Giá trị Doppler	Bên PI thấp		Bên PI cao		p1 trung bình	p2 trung vị
	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Trung vị	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Trung vị		
PSV (cm/s)	64,1 ± 30,6	57,5	61,9 ± 30,0	54,6	0,46	0,037
EDV (cm/s)	18,2 ± 22,3	9,25	12,1 ± 17,5	6,1	0,002	< 0,001
PI	2,14 ± 1,19	2,02	2,82 ± 1,47	2,63	0,001	< 0,001
RI	0,78 ± 0,18	0,82	0,85 ± 0,16	0,89	0,001	< 0,001
S/D	5,42 ± 5,71	4,11	6,83 ± 7,31	5,13	0,07	< 0,001

Test kiểm định giá trị trung bình: t-test

Test kiểm định giá trị trung vị: Wilcoxon

Nhận xét:

- PSV của ĐMTC bên PI thấp lớn hơn bên PI cao, sự khác biệt trung vị có ý nghĩa thống kê, **p < 0,05**.

- EDV của ĐMTC bên PI thấp lớn hơn bên PI cao, sự khác biệt của trung bình và trung vị có ý nghĩa thống kê, **p < 0,05**.

- Trung vị của chỉ số PI, RI và S/D giữa 2 bên có ý nghĩa thống kê, **p < 0,05**.

3.3.2. Đặc điểm siêu âm Doppler chung tại ĐMTC

Bảng 3.17. Đặc điểm siêu âm Doppler chung tại ĐMTC

Giá trị tại ĐMTC	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn	Trung vị	Tối thiểu	Tối đa
PSV (cm/s)	63,0 \pm 27,9	55,65	24,3	229,5
EDV (cm/s)	15,1 \pm 19,1	7,48	00,0	121,5
PI	2,5 \pm 1,3	2,32	0,54	6,21
RI	0,8 \pm 0,2	0,85	0,38	1,00
S/D	5,1 \pm 3,4	4,27	1,71	26,84

Nhận xét:

- Trung vị vận tốc đỉnh tâm thu tại ĐMTC là 55,65 cm/s.
- Trung vị vận tốc cuối tâm trương tại ĐMTC là 7,48 cm/s.

3.4. Đánh giá các yếu tố liên quan tiên lượng kháng MTX

3.4.1. Liên quan giá trị trung bình (trung vị) các yếu tố nghiên cứu của nhóm kháng và không kháng MTX

Bảng 3.18. Liên quan giá trị trung bình (trung vị) các yếu tố nghiên cứu của nhóm kháng và không kháng MTX

Yếu tố nghiên cứu	Giá trị	Không kháng MTX	Kháng MTX	Chung	p
Tuổi (năm)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	26,4 ± 5,0	26,2 ± 5,4	26,3 ± 5,1	0,83
	Tối thiểu - tối đa	16 – 38	17 – 39	16 – 39	
Thời gian tiềm ẩn (tháng)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	2,03 ± 1,52	2,39 ± 2,52	2,13 ± 1,85	0,83
	Trung vị	2,00	1,00	2,00	0,83
	Tối thiểu - tối đa	1 – 11	1 – 14	1 - 14	
Nồng độ βhCG trước điều trị (IU/l)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	8.690,9 ±18.648,1	19.532,9 ±37.887,9	11.667,2 ±25.773,5	0,03
	Trung vị	1.278,5	2.811,0	1.622,1	0,02
	Tối thiểu - tối đa	9 - 118.534	48 - 213.180	9 - 213.180	
Thể tích tử cung (cm³)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	126,03 ± 63,33	130,99 ± 64,13	127,39 ± 63,43	0,62
	Trung vị	111,55	107,40	110,48	0,67
	Tối thiểu - tối đa	33,83 - 363,10	52,89 - 324,22	33,83 - 363,10	
Kích thước khối u (cm)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,1	3,4 ± 1,1	0,28
	Tối thiểu - tối đa	1,3 – 6,9	1,8 – 5,5	1,3 - 6,9	

Test kiểm định giá trị trung bình: t-test

Test kiểm định giá trị trung vị: Mann-Whitney

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm kháng và không kháng MTX không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

- Thời gian tiềm ẩn của nhóm kháng và không kháng MTX không có sự khác biệt của cả giá trị trung bình và trung vị, $p > 0,05$.

- Giá trị trung bình, trung vị của nồng độ β hCG trước điều trị của nhóm kháng MTX cao hơn nhóm không kháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Thể tích tử cung của nhóm kháng và không kháng MTX không có sự khác biệt của cả giá trị trung bình và trung vị, $p > 0,05$.

- Kích thước khối u trung bình của nhóm kháng và không kháng MTX không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.4.2. Liên quan giữa tuổi của bệnh nhân và kháng MTX

Bảng 3.19. Liên quan giữa tuổi của bệnh nhân và kháng MTX

Tuổi (năm)	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
< 35 (n = 192)	140	72,9	52	27,1	1,346 (0,39 – 4,66)	0,74
≥ 35 (n = 12)	8	66,7	4	33,3		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm ≥ 35 tuổi có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm < 35 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt với không có ý nghĩa, $p > 0,05$.

3.4.3. Liên quan giữa thai nghén chỉ điểm và kháng MTX

Bảng 3.20. Liên quan giữa thai nghén chỉ điểm và kháng MTX

Thai nghén chỉ điểm	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
Thai trứng (n = 166)	119	71,7	47	28,3	1,095 (0,50 – 2,39)	0,819
Không phải thai trứng (n = 38)	27	71,1	11	28,9		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Tỷ lệ kháng MTX của nhóm có thai nghén chỉ điểm là thai trứng và không phải thai trứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.4.4. Liên quan giữa loại thai trứng và kháng MTX

Bảng 3.21. Liên quan giữa loại thai trứng và kháng MTX (n = 166)

Loại thai trứng	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
TTBP (n = 37)	26	70,3	11	29,7	0,915 (0,41 – 2,04)	0,82
TTTP (n = 129)	93	72,1	36	27,9		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Bệnh nhân UNBN sau TTBP có tỷ lệ kháng MTX cao hơn UNBN sau TTTP, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

3.4.5. Liên quan giữa thời gian tiêm ẩn và kháng MTX

Bảng 3.22. Liên quan giữa thời gian tiêm ẩn và kháng MTX

Thời gian tiêm ẩn (tháng)	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
< 7 (n = 198)	145	73,2	53	26,8	2,736 (0,54 – 13,98)	0,35
≥ 7 (n = 6)	3	50,0	3	50,0		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm có thời gian tiêm ẩn ≥ 7 tháng có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.4.6. Liên quan giữa tiền sử điều trị MTX và kháng MTX

Bảng 3.23. Liên quan giữa tiền sử điều trị MTX và kháng MTX

Tiền sử điều trị MTX	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
Không (n = 201)	148	73,6	53	26,4		0,02
Có (n = 3)	0	0,0	3	100,0		

- Test kiểm định: Khi bình phương

Nhận xét:

- Bệnh nhân UNBN có tiền sử điều trị MTX có tỷ lệ kháng MTX cao hơn có ý nghĩa nhóm không có tiền sử điều trị MTX, với $p = 0,02$.

3.4.7. Liên quan giữa vị trí di căn và kháng MTX

Bảng 3.24. Liên quan giữa vị trí di căn và kháng MTX

Vị trí di căn	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
Không di căn (n = 195)	142	72,8	53	27,2	1,34 (0,32 – 5,55)	0,71
Phổi, âm đạo (n = 9)	6	66,7	3	33,3		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Bệnh nhân có di căn phổi hoặc âm đạo có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm không di căn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa, với $p > 0,05$.

3.4.8. Liên quan giữa số nhân di căn và kháng MTX

Bảng 3.25. Liên quan giữa số nhân di căn và kháng MTX

Số nhân di căn	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
Không có (n = 195)	142	72,8	53	27,2	1,34 (0,32 – 5,55)	0,71
Có 1- 4 nhân (n = 9)	6	66,7	3	33,3		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Bệnh nhân có 1- 4 nhân di căn có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm không có nhân di căn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa, $p > 0,05$.

3.4.9. Liên quan giữa nồng độ β hCG trước điều trị và kháng MTX

Bảng 3.26. Liên quan giữa nồng độ β hCG trước điều trị và kháng MTX

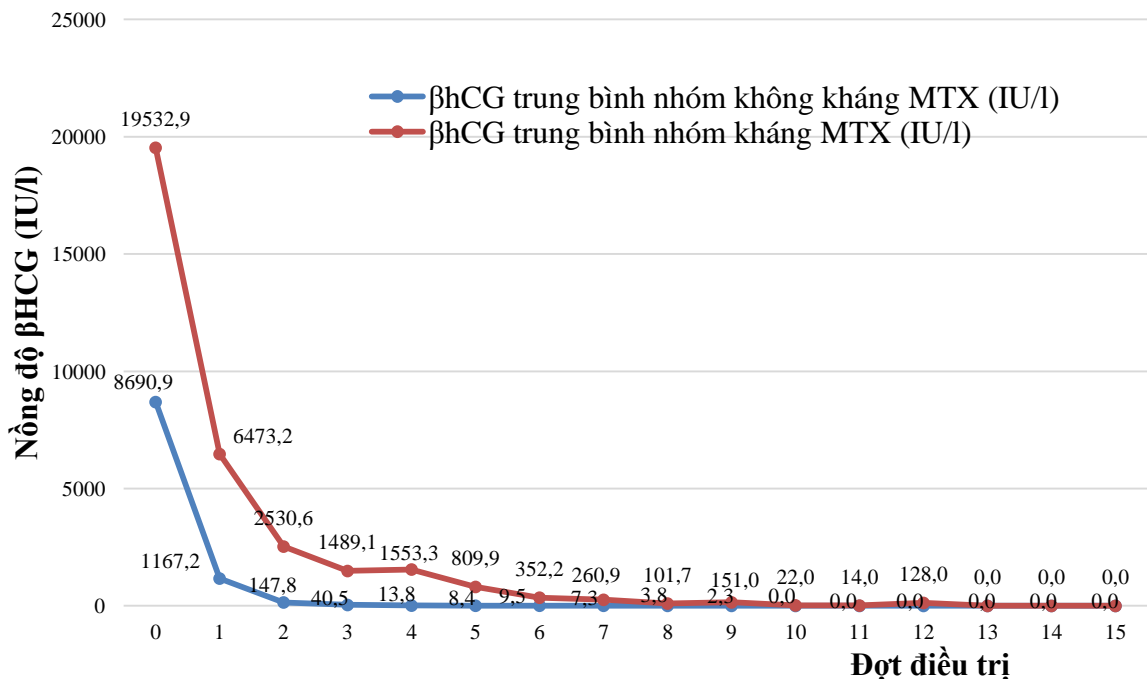
Nồng độ β hCG trước điều trị (IU/l)	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
< 10.000 (n = 151)	116	76,8	35	23,2	2,17 (1,11 - 4,24)	0,02
\geq 10.000 (n = 53)	32	60,4	21	39,6		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm có nồng độ β hCG trước điều trị \geq 10.000 IU/l có tỷ lệ kháng MTX **tăng 2,17 lần** so với nhóm có β hCG < 10.000 IU/l, **p = 0,02**.

3.4.10. Nồng độ β hCG trung bình của 2 nhóm không kháng và kháng MTX



Biểu đồ 3.4. Diễn biến nồng độ β hCG trung bình của 2 nhóm không kháng MTX và nhóm kháng MTX

Nhận xét:

- Nồng độ β hCG trung bình giảm dần theo từng chu kì điều trị, tuy nhiên nhóm không kháng MTX giảm nhiều và nhanh hơn so với nhóm kháng MTX.

3.4.11. Liên quan giữa thể tích tử cung và kháng MTX

Bảng 3.27. Liên quan giữa thể tích tử cung và kháng MTX

Thể tích tử cung (cm^3)	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
< 240 (n = 190)	138	72,6	52	27,4	1,062 (0,32 – 3,53)	1,00
\geq 240 (n = 14)	10	71,4	4	28,6		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm có thể tích tử cung $> 240 \text{ cm}^3$ có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.4.12. Liên quan giữa nang hoàng tuyến và kháng MTX

Bảng 3.28. Liên quan giữa nang hoàng tuyến và kháng MTX

Nang hoàng tuyến	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
Không (n = 166)	116	69,9	50	30,1	0,435 (0,17 – 1,11)	0,07
Có (n = 38)	32	84,2	6	15,8		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm có nang hoàng tuyến có tỷ lệ kháng MTX thấp hơn nhóm còn lại, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.4.13. Liên quan giữa kích thước lớn nhất khối u và kháng MTX

Bảng 3.29. Liên quan giữa kích thước lớn nhất khối u và kháng MTX (n = 68)

Kích thước khối u (cm)	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
< 5 (n = 57)	42	73,7	15	26,3	4,90 (1,25 – 19,14)	0,03
≥ 5 (n = 11)	4	36,4	7	63,6		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Nhóm có kích thước u ≥ 5 cm có tỷ lệ kháng MTX **tăng 4,9 lần** so với nhóm kích thước u < 5 cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,03$.

3.4.14. Liên quan giữa điểm FIGO và kháng MTX

Bảng 3.30. Liên quan giữa điểm FIGO và kháng MTX

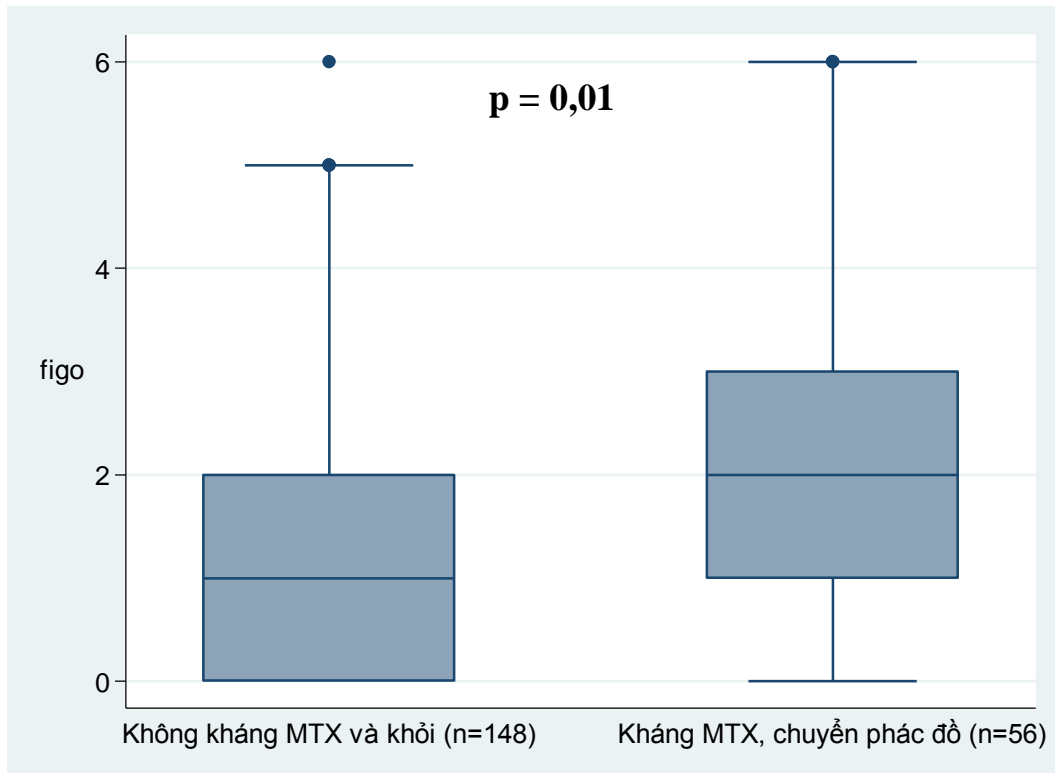
Điểm FIGO	Không kháng MTX		Kháng MTX		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
0	44	88,0	6	12,0	50	100,0	0,02
1	44	74,6	15	25,4	59	100,0	
2	29	69,1	13	30,9	42	100,0	
3	21	63,6	12	36,4	33	100,0	
4	6	46,1	7	53,9	13	100,0	
≥ 5	4	57,1	3	42,9	7	100,0	

- Test kiểm định: Khi bình phương

Nhận xét:

- Điểm FIGO càng tăng thì tỷ lệ kháng MTX càng tăng. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,02$.

3.4.15. Phân bố điểm FIGO của nhóm kháng MTX và không kháng MTX



Biểu đồ 3.5. Phân bố trung vị điểm FIGO nhóm kháng và không kháng MTX

- Test kiểm định giá trị trung vị: Mann-Whitney

Nhận xét:

- Trung vị điểm FIGO của nhóm không kháng MTX bằng 1,0 thấp hơn nhóm kháng MTX là 2,0. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,01$.

3.5. Đánh giá siêu âm Doppler ĐMTC liên quan tiên lượng kháng MTX

3.5.1. Đặc điểm siêu âm Doppler nhóm không kháng và kháng MTX

Bảng 3.31. Đặc điểm siêu âm Doppler nhóm không kháng và kháng MTX

Giá trị Doppler	Giá trị	Không kháng MTX (n = 148)	Kháng MTX (n = 56)	p
PSV (cm/s)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	60,7 ± 27,1	72,9 ± 37,0	0,03
	Trung vị	55,65	63,10	0,04
	Tối thiểu – tối đa	21,4 - 214,0	23,9 - 176,0	
EDV (cm/s)	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	15,4 ± 19,9	25,6 ± 26,4	0,01
	Trung vị	8,25	16,20	0,02
	Tối thiểu – tối đa	0 - 123,0	0 - 93,2	
PI	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	2,21 ± 1,13	1,93 ± 1,31	0,03
	Trung vị	2,06	1,60	0,03
	Tối thiểu – tối đa	0,54 - 5,98	0,31 - 6,15	
RI	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	0,79 ± 0,16	0,72 ± 0,21	0,02
	Trung vị	0,83	0,76	0,02
	Tối thiểu – tối đa	0,41 - 1,00	0,25 - 1,00	
S/D	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	6,00 ± 6,43	3,87 ± 2,50	0,03
	Trung vị	4,79	2,71	0,001
	Tối thiểu – tối đa	1,70 - 59,00	1,34 - 10,93	

- Test kiểm định giá trị trung bình: *t-test*

- Test kiểm định giá trị trung vị: *Mann-Whitney*

Nhận xét:

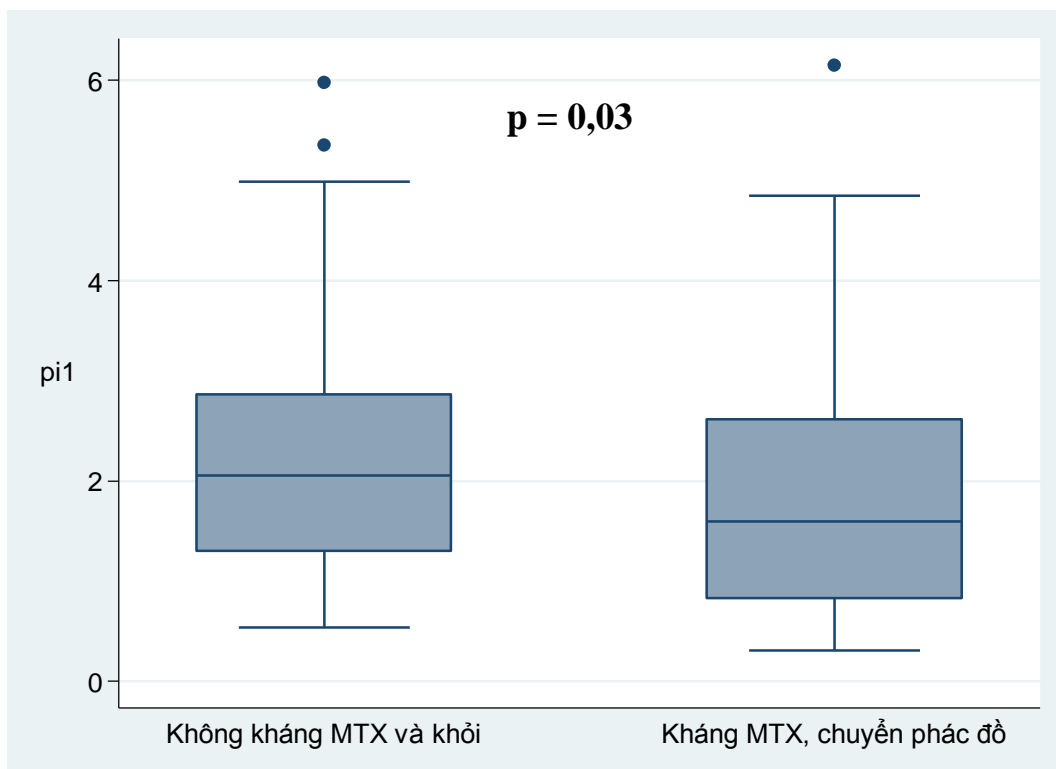
- PSV của nhóm kháng cao hơn nhóm không kháng MTX và có ý nghĩa thống kê ở cả giá trị trung bình và trung vị, với $p < 0,05$.

- EDV của nhóm kháng cao hơn nhóm không kháng MTX và có ý nghĩa thống kê ở cả giá trị trung bình và trung vị, với $p < 0,05$.

- Giá trị trung bình, trung vị PI ĐMTC của nhóm kháng thấp hơn nhóm không kháng MTX có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Các chỉ số siêu âm Doppler khác của ĐMTC (RI, S/D) của nhóm kháng MTX đều thấp hơn nhóm không kháng MTX một cách có ý nghĩa thống kê ở cả giá trị trung bình và trung vị, với $p < 0,05$.

3.5.2. Trung vị PI ĐMTC nhóm không kháng MTX và kháng MTX



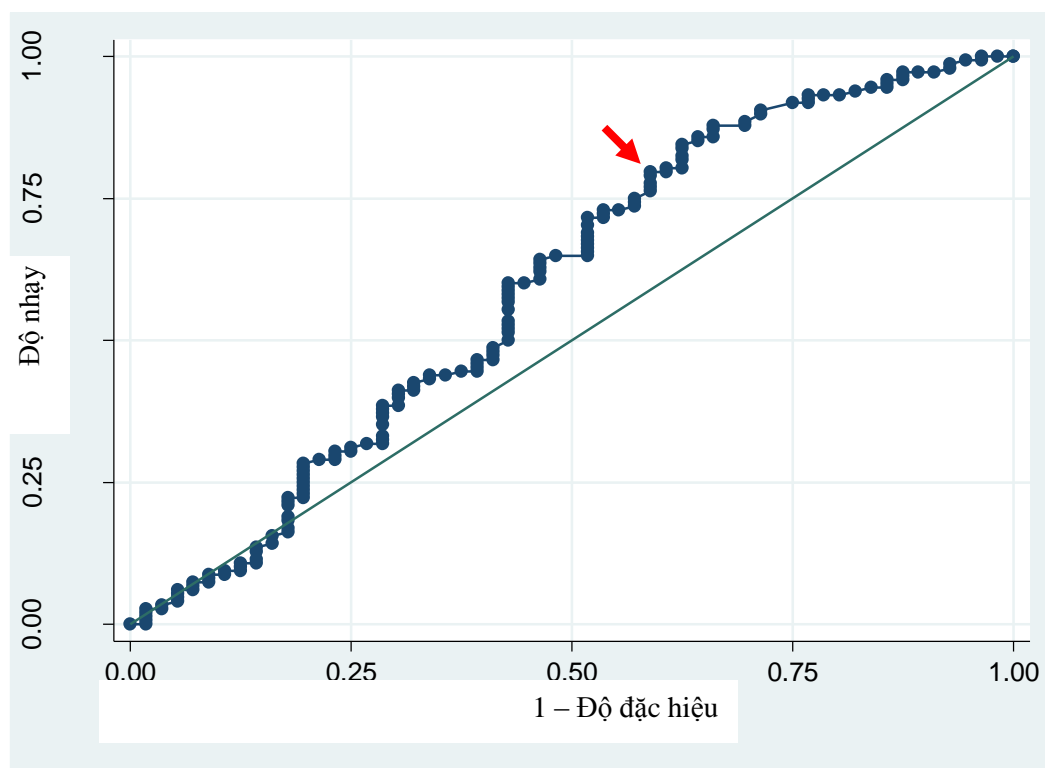
Biểu đồ 3.6. Trung vị PI ĐMTC nhóm không kháng và kháng MTX

- Test kiểm định giá trị trung vị: Mann-Whitney

Nhận xét:

- Trung vị PI ĐMTC nhóm kháng MTX là 1,60 thấp hơn nhóm không kháng MTX là 2,06. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,03$.

3.5.3. Đường cong ROC của PI ĐMTC dự báo kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của PI ĐMTC dự báo kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong của chỉ số PI ĐMTC là 0,60 (95% CI: 0,51 - 0,69, $p = 0,035$). PI ĐMTC có giá trị dự báo kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT nhưng giá trị ở mức thấp.

- Điểm cắt phù hợp nhất chọn được là giá trị **PI bằng 1,2**. Tại đây, độ nhạy bằng 79,1% và độ đặc hiệu là 41,1%.

3.5.4. Liên quan giữa PI ĐMTC tại ngưỡng 1,2 và kháng MTX

Bảng 3.32. Liên quan giữa nồng độ βhCG trước điều trị và kháng MTX

PI ĐMTC	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
> 1,2 (n = 148)	115	77,7	33	22,3	2,63 (1,35 – 5,11)	0,004
≤ 1,2 (n = 56)	33	58,9	23	41,1		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Bệnh nhân UNBN có PI ĐMTC ≤ 1,2 có tỷ lệ kháng MTX **tăng 2,63 lần** so với nhóm có PI ĐMTC > 1,2, với **p = 0,004**.

3.5.5. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố liên quan đến kháng MTX

Bảng 3.33. Hồi quy đa biến một số yếu tố liên quan đến kháng MTX

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
PI ĐMTC			
> 1,2	1		
≤ 1,2	5,89	1,44 – 24,13	0,014
Nồng độ βhCG trước điều trị (IU/l)			
< 10.000	1		
≥ 10.000	1,50	0,45 – 4,99	0,507
Kích thước lớn nhất khối u (cm)			
< 5	1		
≥ 5	4,21	0,88 – 20,04	0,071

- Mô hình phân tích hồi quy đa biến Multivariate Logistic Regression: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Qua phân tích hồi quy đa biến cho thấy PI ĐMTC có ý nghĩa trong tiên lượng kháng với điều trị MTX với **p < 0,05**.

3.6. Phân tích giá trị của PI ĐMTC kết hợp với điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

3.6.1. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC > 1,2

Bảng 3.34. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC > 1,2

Điểm FIGO	Tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX					
	FIGO đơn thuần			FIGO + PI > 1,2		
	Số bệnh nhân	Số kháng	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Số kháng	Tỷ lệ (%)
≥ 0	204	56	27,45	148	33	22,30
≥ 1	154	50	32,47	99	27	27,27
≥ 2	96	35	36,46	49	14	28,57
≥ 3	53	22	41,51	22	5	22,73
≥ 4	20	10	50,00	8	2	25,00
≥ 5	7	3	42,86	4	0	0,00

Nhận xét:

- Khi sử dụng điểm FIGO đơn thuần, tỷ lệ kháng MTX có xu hướng tăng cùng điểm FIGO.
- Cùng nhóm điểm tiên lượng FIGO, bệnh nhân có PI ĐMTC > 1,2 có tỷ lệ kháng MTX thấp hơn nhóm chỉ sử dụng điểm FIGO đơn thuần.

3.6.2. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC $\leq 1,2$

Bảng 3.35. Ý nghĩa của điểm FIGO khi kết hợp PI ĐMTC $\leq 1,2$

Điểm FIGO	Tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX					
	FIGO đơn thuần			FIGO + PI $\leq 1,2$		
	Số bệnh nhân	Số kháng	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Số kháng	Tỷ lệ (%)
≥ 0	204	56	27,45	56	23	41,07
≥ 1	154	50	32,47	55	23	41,82
≥ 2	96	35	36,46	46	21	45,65
≥ 3	53	22	41,51	31	17	54,84
≥ 4	20	10	50,00	12	8	66,67
≥ 5	7	3	42,86	3	3	100,00

Nhận xét:

- Tỷ lệ kháng MTX có xu hướng tăng lên khi sử dụng điểm FIGO kết hợp với PI ĐMTC $\leq 1,2$.

- Cùng nhóm điểm tiên lượng FIGO, bệnh nhân có PI ĐMTC $\leq 1,2$ có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm chỉ sử dụng điểm FIGO đơn thuần.

3.6.3. Nhóm điểm FIGO < 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC (n = 151)

Bảng 3.36. Nhóm điểm FIGO < 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC

PI ĐMTC	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
> 1,2 (n = 126)	98	77,8	28	22,2	1,105 (0,40 – 3,03)	0,846
≤ 1,2 (n = 25)	19	76,0	6	24,0		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95%CI

Nhận xét:

- Với điểm FIGO < 3, tỷ lệ kháng MTX của nhóm có PI ĐMTC ≤ 1,2 không cao hơn nhóm có PI ĐMTC > 1,2 một cách có ý nghĩa, p > 0,05.

3.6.4. Nhóm điểm FIGO ≥ 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC (n = 53)

Bảng 3.37. Nhóm điểm FIGO ≥ 3 kết hợp ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC

PI ĐMTC	Kháng MTX				OR (95% CI)	p
	Không		Có			
	n	%	n	%		
> 1,2 (n = 22)	17	77,3	5	22,7	4,129 (1,22 – 14,02)	0,02
≤ 1,2 (n = 31)	14	45,2	17	54,8		

- Mô hình hồi quy logistic: tính OR và 95% CI

Nhận xét:

- Với điểm FIGO từ 3 - 6, tỷ lệ kháng MTX của nhóm có PI ĐMTC ≤ 1,2 cao hơn nhóm có PI ĐMTC > 1,2 một cách có ý nghĩa, với p = **0,02**.

CHƯƠNG 4:

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu

4.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng trong nghiên cứu này là 204 bệnh nhân được chẩn đoán UNBN NCT được điều trị tại khoa Phụ ung thư, bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 09 năm 2017.

Các đối tượng nghiên cứu được lựa chọn chặt chẽ theo tiêu chuẩn chẩn đoán UNBN của FIGO năm 2002 giúp làm giảm các sai số ngẫu nhiên trong chọn mẫu nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu được chọn là những bệnh nhân UNBN NCT theo điểm tiên lượng của FIGO năm 2002 (điểm ≤ 6), đều được bảo tồn tử cung, không có các bệnh lý ung thư phụ khoa khác phối hợp. Việc chọn nhóm UNBN NCT, bệnh nhân còn bảo tồn tử cung để đảm bảo nhóm nghiên cứu đồng nhất, giúp đánh giá chính xác giá trị của Doppler ĐMTC trong tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX mà không bị các phương pháp điều trị khác làm nhiễu (như cắt tử cung) và làm cho kết quả nghiên cứu đáng tin cậy.

4.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Với thiết kế nghiên cứu là mô tả tiến cứu, theo dõi dọc suốt quá trình thực hiện nghiên cứu, công thức tính cỡ mẫu cho phép chọn số lượng bệnh nhân UNBN NCT tối thiểu cần có nghiên cứu này là 198. Chúng tôi chọn số bệnh nhân nghiên cứu là 204. Đối với bệnh nhân UNBN NCT bảo tồn tử cung, đây là cỡ mẫu đủ đại diện cho một quần thể nghiên cứu làm cho sai số trong nghiên cứu giảm đi và đảm bảo kết quả nghiên cứu chính xác. Tham khảo về tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT ở Việt

Nam và nước ngoài cho thấy tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX thay đổi và được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 4.1. Tỷ lệ kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

Tác giả	Năm	Địa điểm	Giai đoạn	Cỡ mẫu	Tỷ lệ kháng (%)
Phạm T Nga [63]	2006	BVPSTU'	2003-2005	121	23,2
Phan C Thành [53]	2012	BVPSTU'	2010-2011	322	24,5
Bagshawe [111]	1989	Charing Cross Hospital (UK)	1964-1986	348	20,3
McNeish [6]	2002	Charing Cross Hospital (UK)	1992-2000	485	31,2
Garett [112]	2002	New England Trophoblastic Disease Center (US)	1985-2000	192	36,1
Khan [56]	2003	Sheffiel Hospital (UK)	1987-2000	250	23,6
El-Helw [77]	2009	Sheffiel Hospital (UK)	2000-2006	151	38,4
Nguyễn Thái Giang	2019	BVPSTU'	2015-2017	204	27,45

Như vậy so với các nghiên cứu khác cỡ mẫu trong nghiên cứu này là vừa phải. Để có được số lượng bệnh nhân nghiên cứu như vậy chúng tôi đã phải thu thập số liệu nghiên cứu trong gần 3 năm tại khoa Phụ ung thư và khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Phụ sản Trung ương, do đó kết quả nghiên cứu là đáng tin cậy.

4.2. Bàn luận về một số đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân UNBN NCT

Trong 3 năm nghiên cứu (2015 - 2017), chúng tôi nhận thấy số lượng bệnh nhân UNBN NCT điều trị tại BVPSTU có xu hướng giảm theo thời gian. Cũng trong thời gian này, số liệu thống kê tại khoa Phụ ung thư, BVPSTU cho thấy nhóm bệnh nhân nguy cơ cao thì ổn định và tăng nhẹ. Có lẽ do tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng, bệnh có dấu ấn đặc hiệu là β hCG, công tác điều trị bệnh nhân UNBN NCT không quá phức tạp và việc chuyển giao kỹ thuật điều trị thành công cho tuyến dưới đã góp phần vào việc thay đổi mô hình bệnh tật điều trị tại tuyến trung ương.

Bảng 3.1 cho thấy phần lớn bệnh nhân ở nông thôn và miền núi (62,8%). Các bệnh nhân này thường làm nông nghiệp, công nhân hoặc nghề tự do như buôn bán nhỏ và thường có thu nhập trung bình hoặc thấp. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhận định của nhiều nghiên cứu khi thấy điều kiện kinh tế xã hội thấp làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý nguyên bào nuôi [113],[114].

UNBN thường gặp hơn ở Châu Á so với Châu Âu và Bắc Mỹ, có thể do sự khác nhau trong tỷ lệ mắc bệnh, khác biệt từng vùng và tùy thuộc quần thể hoặc khác biệt phụ thuộc trung tâm giải phẫu bệnh có khả năng chẩn đoán. Các nhà nghiên cứu đã tìm được nhiều bằng chứng về chế độ dinh dưỡng có thể thay đổi các dấu ấn gen trên động vật. Người ta nhận thấy nguy cơ thai trứng tăng lên khi chế độ ăn thiếu carotene, thiếu mỡ động vật và khi tuổi mẹ tăng [22]. Tỷ lệ thai trứng giảm ở Hàn Quốc từ 4,4/1000 thai nghén vào năm 1960 xuống còn 1,6/1000 thai nghén vào năm 1990, nguyên nhân có thể do điều kiện kinh tế xã hội được cải thiện và dinh dưỡng tốt hơn [113],[114]. UNBN là bệnh có liên quan chặt chẽ với thai trứng, do đó khi tần suất thai trứng giảm cũng sẽ làm giảm tần suất của bệnh lý UNBN.

4.3. Bàn luận về tuổi liên quan tiên lượng kháng MTX

Tuổi mẹ được khẳng định trong nhiều nghiên cứu là một yếu tố nguy cơ quan trọng. Tính nguy cơ của tuổi thể hiện theo hình chữ J. Bashawe và Atieri nhận thấy tỷ lệ thai trứng cũng như là UTNBN tăng ở các thái cực của tuổi sinh đẻ [22],[33]. Nhóm phụ nữ nhỏ hơn 20 tuổi và đặc biệt là nhóm lớn hơn 40 tuổi có nguy cơ thai trứng và UNBN cao nhất. Mọi quan hệ này được nhận thấy ở hầu hết các nhóm BBNB nhưng mối liên quan với tuổi mẹ ở bệnh nhân TTTP cao hơn TTBP. Trong một nghiên cứu tại nước Anh, Bashawe thấy tỷ lệ UNBN ở phụ nữ từ 20 - 39 tuổi là khoảng 1/2500 ca đẻ, nguy cơ UNBN tăng nhẹ ở những phụ nữ < 20 tuổi (1/1951), tăng nhiều ở nhóm > 39 tuổi (1/629) [33]. Atieri thấy xu hướng theo độ tuổi cụ thể này ảnh hưởng đến phụ nữ rất trẻ hoặc rất lớn tuổi đồng nhất với các giả thuyết về khiếm khuyết trong chức năng tạo noãn. Thứ nhất là, chức năng tạo noãn ở bệnh nhân quá trẻ hoặc quá lớn tuổi dễ tạo ra noãn bất thường và làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh nguyên bào nuôi. Điểm thứ hai là, ở hai thái cực về tuổi này dễ xảy ra hiện tượng thụ tinh bất thường khởi phát BBNB. Đặc điểm về mô hình tuổi nhất quán ở tất cả các vùng địa lý và chủng tộc càng làm củng cố thêm giả thuyết này [22].

Tiềm năng ảnh hưởng của tuổi bố cũng được nghiên cứu nhưng chưa thấy mối liên quan và chưa hiểu biết được hoàn toàn. Những dữ liệu về mối liên quan giữa tuổi bố và BBNB hiếm và không đồng nhất. Sasaki (1979) nghiên cứu mối liên quan giữa tuổi mẹ và tuổi bố đến sự xuất hiện các hình thái BBNB thấy rằng tuổi bố không có vai trò quan trọng. Trong một nghiên cứu đối chứng của La Vecchia trên 132 trường hợp BBNB tác giả thấy nguy cơ thai trứng tăng lên ở những phụ nữ có chồng lớn hơn 40 tuổi. Khi tuổi bố từ 41 - 45, nguy cơ tương đối (RR) tăng 1,6 lần (95% CI: 0,9 - 6,0), còn khi tuổi bố lớn hơn 45 thì nguy cơ này tăng 4,9 lần (95% CI: 2,2 - 11,1). Mọi

tương quan của tuổi bố độc lập với tuổi mẹ. Nghiên cứu của La Vecchia cũng chỉ ra rằng những ông bố lớn hơn 45 tuổi tăng nguy cơ với CTTP (RR = 2,9) nhưng không làm tăng nguy cơ CTBP. Tuy nhiên một số nghiên cứu đối chứng khác lại chỉ ra rằng tuổi bố không phải một yếu tố độc lập dẫn đến BNBN [22].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân UNBN NCT bảo tồn tử cung, tập trung ở lứa tuổi sinh đẻ, với tuổi trung bình là 26, bệnh nhân nhỏ nhất là 16 tuổi và lớn nhất là 39 tuổi (bảng 3.18). Trong mẫu nghiên cứu không bệnh nhân nào lớn hơn 40 tuổi, nhóm bệnh nhân lớn tuổi (≥ 35) chỉ chiếm 5,9 % (bảng 3.6). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân kháng và không kháng MTX tương đương nhau (bảng 3.18). Kiểm định tỷ lệ kháng MTX của nhóm dưới 35 tuổi và từ 35 tuổi trở lên (ngưỡng được dùng trên lâm sàng để xác định bệnh nhân thai trứng lớn tuổi) cho thấy sự khác biệt tỷ lệ kháng MTX không có ý nghĩa thống kê giữa các hai nhóm (bảng 3.19). Nghiên cứu này cũng loại bỏ được nhóm nhiều là những bệnh nhân thai trứng lớn tuổi, đủ con và có chỉ định cắt tử cung dự phòng, phát hiện bệnh lý UNBN. Bệnh nhân cắt tử cung dự phòng thường có kết quả GPBL sớm nên thời gian tiềm ẩn ngắn và được điều trị hóa chất ngay.

So với những nghiên cứu trước đây trên UNBN NCT điều trị bằng phác đồ MTX/FA, có thể thấy nhóm bệnh nhân của chúng tôi trẻ hơn (100% < 40 tuổi) do đây là những bệnh nhân còn nguyện vọng sinh đẻ và bảo tồn tử cung. Trong khi đó, Nguyễn Thúy Nga (1991) và Phan Chí Thành (2012) thấy có 17,65 - 26,1% bệnh nhân ≥ 40 tuổi [53],[115].

Bagshawe nghiên cứu liên quan giữa tuổi mẹ và nguy cơ kháng hóa trị liệu và thấy tỷ lệ này tăng dần ở nhóm < 20, 20 - 29, 30 - 39 và > 39 tuổi lần lượt là 14,6; 17,7; 20,0 và 22,2% [33]. Gilani cũng nhận thấy nguy cơ kháng MTX tăng theo tuổi mẹ ở bệnh nhân UNBN NCT, nhóm < 24, 25 - 34 và > 35

tuổi có tỷ lệ kháng hóa trị liệu lần lượt là 14,3; 20,0 và 24,1% [67]. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân UNBN NCT, tác giả như Gueye, không thấy mối liên quan giữa tuổi và tỷ lệ kháng MTX [16]. Phan Chí Thành (2012) không thấy sự khác biệt về tỷ lệ kháng MTX ở nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi và trên hoặc bằng 40 tuổi [53]. Tác giả nhận thấy tuổi càng cao, đặc biệt là trên 40 tuổi làm gia tăng nguy cơ thai nghén bất thường như thai trứng, cũng như làm gia tăng nguy cơ biến chứng thành UTNBN, tuy nhiên tuổi trên 40 không phải là yếu tố làm tăng nguy cơ kháng MTX trong điều trị UTNBN. Kết quả của chúng tôi đồng nhất với kết luận của các tác giả Gueye, Phan Chí Thành và Nguyễn Quảng Bắc khi không thấy tỷ lệ nguy cơ kháng MTX tăng ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi [16],[53],[65].

4.4. Bàn luận về số con, chỉ định cắt tử cung và tiên lượng kháng MTX

Trong điều trị UNBN số con sống ảnh hưởng rất nhiều tới thái độ điều trị. Theo biểu đồ 3.1, tỷ lệ người bệnh chưa có con hoặc mới chỉ có 1 con chiếm tới 84,3%. Với những bệnh nhân còn mong con, chúng tôi ưu tiên điều trị hóa chất. Khi bệnh nhân kháng hóa trị liệu bậc một với MTX, việc quyết định điều trị tiếp theo thường phụ thuộc vào số con đã có. Nếu còn mong con, bệnh nhân sẽ được bằng đa hóa trị liệu EMACO. Khi không có nguyện vọng sinh thêm, lựa chọn của bệnh nhân thường là cắt tử cung sau đó kết hợp với điều trị hóa chất. Các tác giả đều nhận định cắt tử cung giúp làm giảm số đợt điều trị, qua đó rút ngắn thời gian điều trị và giảm tác dụng phụ. Bên cạnh đó cắt tử cung cũng làm giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu do vỡ nhân di căn tại tử cung. Tuy nhiên vai trò của cắt tử cung có giúp làm giảm tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX là chưa rõ ràng. Trong nghiên cứu của Phan Chí Thành (2012), nhóm bệnh nhân cắt tử cung có 26,3% kháng MTX, nhóm bảo tồn tử cung có 23,5% kháng MTX và sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê [53].

4.5. Bàn luận về tiền sử, thai nghén chỉ điểm và tiên lượng kháng MTX

Tiền sử sảy thai hoặc thai lưu nhiều lần liên quan đến làm tăng các sản phẩm thoái hóa của thai và có thể làm tăng nguy cơ UNBN. Người ta thấy nguy cơ UNBN tăng gấp 21, 31 và 34 lần tương ứng ở phụ nữ có 1, 2 và ≥ 3 lần sảy thai, thai lưu so với những phụ nữ lần nào có thai cũng đẻ con sống [116]. Nạo hút thai làm tăng nhẹ nguy cơ UNBN, được khẳng định trong nhiều nghiên cứu với nguy cơ tương đối tăng 1,1 - 3,3 lần. Không có sự khác biệt nguy cơ giữa sảy thai và hút thai. Nghiên cứu của Ha cho thấy nguy cơ tương đối 0,3 với tiền sử hút thai nhưng không có mối liên quan với sảy thai [117]. Trên thực tế, có thể lần sảy thai trước không được chẩn đoán là thai trứng và không được theo dõi đầy đủ và làm tăng nguy cơ UNBN [22].

Theo Trần Thị Phương Mai, nguy cơ lớn nhất của UNBN là tiền sử thai nghén trước đó, tỷ lệ UNBN sau thai trứng cao gấp 100 - 2000 lần so với những bệnh nhân sau đẻ đủ tháng. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả trên khi thấy phần lớn bệnh nhân có thai nghén chỉ điểm là thai trứng (81,4%), thấp nhất là nhóm bệnh nhân UNBN sau đẻ thường (0,5%) theo bảng 3.7. Bảng 3.2 cho thấy hơn một nửa số bệnh nhân chưa có tiền sử nạo hút thai, sảy thai hoặc thai lưu nhưng bị thai trứng ngay lần có thai đầu tiên và gây biến chứng ngay thành UNBN. Khi so sánh về thai nghén chỉ điểm với các tác giả khác (bảng 4.2), chúng tôi thấy kết quả tương tự như Hemida và Phan Chí Thành khi tỷ lệ UNBN sau nạo hút sảy thai là 18,1 – 20,5%, cao hơn Đinh Văn Thắng và Đinh Thế Mỹ, có thể do làm giải phẫu bệnh lý đầy đủ hơn.

Bảng 3.20 cho thấy ở UNBN có thai nghén chỉ điểm là thai trứng hay không phải thai trứng (nạo hút sảy thai, chữa ngoài tử cung và sau đẻ) có tỷ lệ kháng MTX không khác biệt, có thể bởi mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và nhóm đối tượng khu trú ở những bệnh nhân UNBN NCT nên chưa

đủ đại diện, do vậy, nghiên cứu của chúng tôi chưa nhận thấy tỷ lệ kháng MTX tăng lên sau nạo hút thai, thai lưu và sau đẻ.

Lê Sỹ Phương, Phan Chí Thành và Phạm Thị Nga nghiên cứu nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX của thai nghén chỉ điểm là thai trứng hay không phải thai trứng và nhận thấy nguy cơ kháng MTX tăng 2,5 - 3,4 lần nếu bệnh nhân có tiền sử không phải thai trứng [53],[63],[66].

Bảng 4.2. Các nghiên cứu về thai nghén chỉ điểm trong UNBN

Tác giả	Năm	Thai nghén chỉ điểm		
		Nạo, hút sảy thai (%)	Thai trứng (%)	Sau đẻ (%)
Đình Văn Thắng [50]	1973	3,0	91,0	6,0
Đình Thế Mỹ [118]	2007	6,2	91,2	2,6
Phan Chí Thành [53]	2012	20,5	78,6	0,9
Hemida [70]	2011	19,6	76,5	3,9
Nguyễn Thái Giang	2020	18,1	81,4	0,5

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân UNBN sau đẻ nhưng cũng thể hiện được tính chất ác tính của nó khi kháng ngay với đơn hóa trị liệu MTX. So với các tác giả nước ngoài, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh UNBN sau đẻ thấp hơn bởi tiêu chuẩn lựa chọn của chúng tôi là bệnh nhân UNBN NCT điều trị bằng MTX còn bảo tồn tử cung. Trên lâm sàng, UNBN sau đẻ là một yếu tố tiên lượng nặng, chúng tôi dựa trên tuổi và số con của bệnh nhân để đưa ra hướng xử trí phù hợp, ưu tiên điều trị đa hóa trị liệu có thể kèm cắt tử cung. Lok khi nghiên cứu bệnh nhân UNBN sau đẻ thường tại Hà Lan đã khuyến cáo UNBN sau đẻ là nhóm có tiên lượng tồi có chỉ định điều trị đa hóa trị liệu, ngay cả khi thiếu những yếu tố nguy cơ khác. Trong

một nghiên cứu năm 2006, Lok cho thấy tỷ lệ kháng MTX lên đến 75% ở những bệnh nhân UNBN sau đẻ và cho rằng việc sử dụng đa hóa trị liệu ngay từ đầu là hợp lý, ngay cả khi điểm tiên lượng gợi ý là nhóm UNBN NCT hoặc trung bình [119]. Do vậy, cần có những nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn và thời gian kéo dài để đánh giá ảnh hưởng của loại thai nghén chỉ điểm (nhất là nhóm có nguy cơ lớn như UNBN sau đẻ) ảnh hưởng thế nào đến nguy cơ kháng hóa trị liệu.

4.6. Loại thai trứng và tiên lượng kháng MTX

Trong 166 bệnh nhân UNBN NCT sau hút thai trứng, có 77,7% biến chứng sau TTTP và 22,3% sau TTBP (bảng 3.21). Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng khả năng phát triển thành UNBN sau thai trứng toàn phần nhiều gấp 1000 lần nhóm sau thai thường. Nguy cơ biến chứng thành UNBN sau TTTP (15 - 20%) lớn hơn nhiều so với TTBP (1 - 4%) [7]. Sau một lần thai trứng, nguy cơ thai trứng ở lần tiếp theo là khoảng 1 - 2 %. Sau 2 lần thai trứng, nguy cơ thai trứng lần 3 là 15 - 20% và nguy cơ không giảm kể cả khi thay đổi người phối ngẫu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kháng MTX của bệnh nhân UNBN có nguồn gốc từ thai trứng là 28,3% (bảng 3.20). Nghiên cứu của Phan Chí Thành (2012), tỷ lệ này cũng tương tự như chúng tôi là 26,3% [53]. Phân tích trên 166 bệnh nhân UNBN sau thai trứng cho thấy tỷ lệ kháng MTX ở bệnh nhân UNBN sau TTTP hay TTBP không có sự khác biệt có ý nghĩa (bảng 3.21). Kết quả này phù hợp với nhận xét của các tác giả như Hemida, Gilani và Growdon [67],[69],[70].

4.7. Thời gian tiềm ẩn và tiên lượng kháng MTX

Thời gian tiềm ẩn được tính từ khi chấm dứt thai nghén lần cuối cho tới khi điều trị hóa chất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân có

thời gian tiềm ẩn dưới 7 tháng, chỉ có 1 bệnh nhân có thời gian tiềm ẩn trên 12 tháng (bảng 3.8). Thời gian tiềm ẩn trung bình cho đến khi xác lập chẩn đoán là 2,1 tháng (bảng 3.18).

Bệnh nhân UNBN sau thai nghén không phải thai trứng (đẻ thường, nạo, sảy thai lưu) thường hay chủ quan, khi có dấu hiệu ra máu hay tình trạng nghén kéo dài mới đến các cơ sở y tế khám, nhưng dễ bị nhầm lẫn với sót rau, do vậy rất nhiều bệnh nhân đã nạo 3 - 4 lần tại các cơ sở không có xét nghiệm hCG, không làm giải phẫu bệnh. Theo Hải Dung (1988), thời gian tiềm ẩn dưới 4 tháng là 70,7%, thời gian tiềm ẩn trên 4 tháng chiếm 20,3%. Theo Phan Chí Thành (2012), thời gian tiềm ẩn dưới 4 tháng là 78% và chỉ có 2% bệnh nhân có thời gian tiềm ẩn trên 12 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian tiềm ẩn dưới 4 tháng của chúng tôi cao hơn tác giả Hải Dung và Phan Chí Thành vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là UNBN NCT bảo tồn tử cung, những bệnh nhân này sau nạo thai trứng đã được hướng dẫn về quy trình theo dõi sau nạo và tuân thủ điều trị.

Những bệnh nhân xuất hiện biến chứng muộn, thường điều trị khó khăn, số đợt điều trị kéo dài, thời gian nằm viện lâu, tốn kém hay bị kháng hóa chất. Các tác giả như Lurain, Bagshawe thấy rằng khi thời gian tiềm ẩn càng dài thì tỷ lệ sống sót càng thấp [33],[74]. Theo Lurain, khi thời gian tiềm ẩn > 4 tháng thì tỷ lệ sống sót sau điều trị chỉ là 64%, trong khi có thời gian tiềm ẩn ≤ 4 tháng có tỷ lệ sống sót là 90%. Theo Bagshawe, tỷ lệ sống sót giảm dần, từ 96,9% ở nhóm tiềm ẩn < 4 tháng còn 48,3% ở nhóm tiềm ẩn > 12 tháng.

Bảng 3.22 cho thấy, bệnh nhân có thời gian tiềm ẩn ≥ 7 tháng có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm có thời gian tiềm ẩn < 7 tháng, tuy nhiên kiểm định sự khác biệt về tỷ lệ kháng MTX giữa 2 nhóm cho kết quả không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi khác với các tác giả Phan Chí Thành,

Lê Sỹ Phương và Mousavi nhận thấy thời gian tiềm ẩn ≥ 4 tháng làm tăng nguy cơ kháng đơn hóa trị liệu MTX 2,2 - 6,6 lần nhóm < 4 tháng [53],[66],[75]. Lý do của sự khác biệt kết quả này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa thật lớn, bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp có thời gian tiềm ẩn ngắn.

4.8. Tiền sử điều trị MTX và tiên lượng kháng MTX

Trước khi điều trị cho bệnh nhân các bệnh nhân UNBN NCT, chúng tôi tính điểm tiên lượng FIGO. Khi điểm FIGO ≤ 6 bệnh nhân được điều trị đơn hóa trị liệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 trường hợp UNBN tái phát (bảng 3.9). Cả 3 trường hợp này trước đây đều có tiền sử điều trị UNBN bằng đơn hóa trị liệu MTX. Với tiền sử này bệnh nhân được cộng 1 điểm trong tiên lượng của FIGO. Khi nghiên cứu mối liên quan giữa tiền sử điều trị hóa chất và tiên lượng kháng MTX lần này chúng tôi thấy bệnh nhân UNBN tái phát có tiền sử điều trị MTX đều kháng với đơn hóa trị liệu MTX lần này (bảng 3.23) và *khác biệt có ý nghĩa* so với nhóm không có tiền sử điều trị MTX. Kết quả của chúng tôi phù hợp với bảng điểm tiên lượng của FIGO khi thấy rằng đã từng điều trị hóa chất là một yếu tố nguy cơ kháng hóa trị liệu lần sau.

Feng và nhiều tác giả khác thấy rằng tỷ lệ tái phát là 2 - 3% ở những bệnh nhân UNBN không di căn, 4 - 5% ở những bệnh nhân di căn nhưng có yếu tố tiên lượng tốt và 13 - 20% ở những bệnh nhân di căn và có tiên lượng xấu [120]. Couder nghiên cứu từ năm 1999 đến 2014, theo thống kê quốc gia Pháp có 465 bệnh nhân UNBN NCT đã được điều trị khỏi bằng MTX đơn thuần. Tác giả thấy nguy cơ tái phát của bệnh nhân UNBN NCT sau 5 năm là 5,7%. Sử dụng hồi quy đơn biến và đa biến tác giả thấy tiền sử thai nghén là sau đẻ thường, số đợt điều trị MTX lớn hơn 5 là những yếu tố tiên lượng độc lập của tái phát UNBN. UNBN NCT khởi phát sau đẻ thường có nguy cơ tái

phát cao gấp 8,66 lần nhóm khởi phát sau. Nhóm điều trị 5 - 8 đợt và trên 8 đợt MTX có nguy cơ tái phát cao gấp 6,7 lần và 8,1 lần nhóm chỉ điều trị 1 - 4 đợt. Tác giả lưu ý trong việc điều trị củng cố cho bệnh nhân UNBN sẽ có ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát bệnh [73].

Khi nghiên cứu về số đợt điều trị củng cố cho bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp sau khi hCG đã về âm tính tại Hà Lan và Anh, Lybol thấy tỷ lệ tái phát là 4,0% ở bệnh nhân được điều trị củng cố 3 đợt MTX, trong khi tỷ lệ này là 8,3% ở bệnh nhân chỉ điều trị củng cố 2 đợt ($p = 0,006$). Mặc dù bệnh nhân ở Hà Lan có nồng độ hCG cao hơn và di căn nhiều hơn trước điều trị nhưng số chu kỳ điều trị cần thiết để đưa hCG về âm tính là không có sự khác biệt tác giả đã kết luận nên điều trị củng cố 3 đợt MTX để làm giảm tỷ lệ tái phát của bệnh nhân UNBN NCT [121].

Feng nghiên cứu 38 bệnh nhân kháng hóa trị liệu đối chứng với 43 bệnh nhân tái phát và thấy bệnh nhân kháng hóa trị liệu có tiên lượng tồi hơn so với bệnh nhân tái phát bởi tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn (hCG âm tính) của bệnh nhân tái phát là 76,7% cao hơn bệnh nhân kháng hóa trị liệu (52,6%). UNBN đặc biệt nhạy cảm với hóa chất nhưng cần được điều trị bởi người có kinh nghiệm mới đạt được tỷ lệ khỏi khoảng 98% ở trung tâm chuyên khoa. Tác giả kết luận nguyên nhân chính của thất bại điều trị là phác đồ không phù hợp, hóa chất không đúng thời điểm và liều dùng, xét nghiệm hCG không sẵn có và làm không đủ, cuối cùng là thiếu kinh nghiệm xử trí bệnh UNBN ở một số bệnh viện [120].

4.9. Vị trí, số lượng nhân di căn và tiên lượng kháng MTX

Vị trí, số lượng và kích thước nhân di căn đều là những yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng trong bảng điểm tiên lượng của FIGO. Bảng 3.11 cho thấy chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn I theo FIGO (chiếm 95,6%). Vị trí di căn ở âm đạo và phổi thường ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị, trừ khi kết hợp với

tiền sử không phải thai trứng, thời gian tiềm ẩn lâu hoặc kích thước quá lớn. Do vậy sau nhiều nghiên cứu tổng hợp, bảng điểm tiên lượng của FIGO năm 2002 không có điểm nguy cơ cho vị trí nhân di căn tại âm đạo và phổi. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân UNBN NCT không có hoặc ít di căn, cơ quan liên quan nếu có là phổi hoặc âm đạo. Nghiên cứu của chúng tôi thấy mối liên quan giữa không di căn hoặc có di căn phổi, âm đạo với kháng hóa trị liệu (bảng 3.24). Tuy nhiên nhiều tác giả khác tìm thấy mối liên quan giữa nguy cơ kháng MTX và di căn. Mousavi, Lê Sỹ Phương và Phan Chí Thành nhận thấy nhóm có di căn có nguy cơ kháng MTX tăng 2,4 - 8,4 lần nhóm không có di căn [53],[66],[75].

Chúng tôi chưa gặp bệnh nhân nào có nhiều hơn một nhân di căn âm đạo. Số lượng nhân di căn phổi trung bình là 1,42 nhân (1- 3 nhân). Số bệnh nhân di căn của chúng tôi ít do đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp. Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Phan Chí Thành tiến hành năm 2012 khi thấy 3,2% di căn phổi và 2,9% di căn âm đạo trên những bệnh nhân UNBN NCT. Khi phân tích 92 trường hợp UNBN NCT điều trị bằng MTX, Roberts nhận thấy số lượng nhân di căn nhiều hay ít ở phổi không liên quan kháng hóa trị liệu MTX [122]. Nghiên cứu của chúng tôi do số lượng nhân di căn ít và có di căn ở những cơ quan ít ý nghĩa tiên lượng (phổi hoặc âm đạo) nên cũng giống như tác giả Roberts không thấy mối liên quan giữa số lượng nhân di căn và tỷ lệ kháng MTX (bảng 3.25).

4.10. Nồng độ β hCG trước điều trị và tiên lượng kháng MTX

β hCG là chất chỉ điểm chính của BNBN, đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định bệnh, tiên lượng mức độ nặng nhẹ để chọn phác đồ hoá chất thích hợp cũng như theo dõi sự tiến triển và kết quả điều trị bệnh. Từ 2015 đến nay, việc xét nghiệm β hCG bằng phương pháp miễn dịch thực hiện

trên máy Cobas 8800 đã đem lại kết quả chính xác hơn các phản ứng sinh vật, giúp phát hiện sớm biến chứng UNBN, theo dõi và đánh giá kết quả điều trị. Nồng độ β hCG là một trong những yếu tố có giá trị nhất trong bảng điểm tiên lượng của FIGO. Nồng độ β hCG càng cao nguy cơ thất bại với điều trị càng lớn. Nhiều tác giả như Vũ Bá Quyết (1999), Nguyễn Quảng Bắc (2004) và Phan Chí Thành (2012) nhận thấy nồng độ β hCG càng cao số đợt điều trị càng tăng, thời gian điều trị càng kéo dài và làm tăng nguy cơ kháng hóa trị liệu [53],[65].

Trong nghiên cứu này, nồng độ β hCG trung bình là 11.667,2 IU/l còn trung vị là 1.622 IU/l (bảng 3.18). Có sự biến thiên lớn giữa trung bình và trung vị, nhóm lớn nhất là nhóm có nồng độ β hCG < 1.000 IU/l chiếm 42,6% (bảng 3.15). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ β hCG lớn hơn 10.000 IU/l trong nghiên cứu này thấp hơn kết quả của Phan Chí Thành là 37,5% bởi cùng là nhóm UNBN NCT nhưng bệnh nhân bảo tồn tử cung của chúng tôi thường trẻ và bệnh nhẹ hơn. Biểu đồ 3.4 cho thấy, nồng độ β hCG trung bình giảm dần theo từng đợt điều trị ở cả nhóm kháng và không kháng MTX, tuy nhiên qua từng đợt, nhóm không kháng MTX giảm nhiều và nhanh hơn so với nhóm kháng MTX.

Chúng tôi thấy bệnh nhân có nồng độ β hCG trước điều trị càng cao thì tỷ lệ kháng với đơn hóa trị liệu MTX càng cao. Nồng độ β hCG trung bình và trung vị trước điều trị giữa 2 nhóm kháng và không kháng MTX có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.18). Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy, bệnh nhân UNBN có nồng độ β hCG trước điều trị ≥ 10.000 IU/l có nguy cơ kháng MTX **tăng 2,17 lần** bệnh nhân có nồng độ β hCG trước điều trị < 10.000 IU/l và có ý nghĩa thống kê (bảng 3.26).

Taylor thấy những bệnh nhân có nồng độ β hCG > 100.000 IU/l có tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX cao hơn so với những bệnh nhân có β hCG < 100.000

IU/l (84% so với 34%, $p < 0,0001$) [123]. Mousavi thấy khi nồng độ β hCG >100.000 IU/l tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX tăng lên 5,86 lần so với những bệnh nhân có β hCG <100.000 IU/l [75]. Hemida thấy nồng độ β hCG trước điều trị tương quan chặt chẽ với việc kháng với điều trị MTX đơn thuần [70]. Lurain nghiên cứu 253 bệnh nhân UNBN không di căn, điều trị bằng MTX nhận thấy tỉ lệ thành công 89,3% và kháng MTX là 10,7%. Tác giả cũng thấy nguy cơ kháng hóa trị liệu tăng cao ở những bệnh nhân có mức β hCG ban đầu > 50.000 IU/l.

Phan Chí Thành thấy khi β hCG ≥ 40.000 IU/l tỷ lệ kháng MTX tăng gấp 2,4 lần (OR = 2,42, CI 95%: 1,36 - 4,27) nhóm có β hCG < 40.000 IU/l [53]. Cũng tại điểm cắt này Kiều Thanh Vân thấy tỷ lệ kháng MTX tăng gấp 3,75 lần. Lê Sỹ Phương thấy nồng độ β hCG trước điều trị có liên quan đến kháng MTX, tại điểm cắt 17.609 IU/l, nguy cơ kháng MTX tăng 10 lần, dự báo với độ nhạy 57,1% và độ đặc hiệu 90% [66].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng như các tác giả trong và ngoài nước, đều cho thấy *β hCG trước điều trị có giá trị để tiên lượng nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX.*

4.11. Thể tích tử cung và tiên lượng kháng MTX

Tử cung bình thường ở người phụ nữ chưa đẻ có chiều dài khoảng $6,4 \pm 0,4$ cm, chiều rộng khoảng $5,1 \pm 0,2$ cm, chiều cao khoảng $3,3 \pm 0,3$ cm. Theo nhiều nghiên cứu thể tích tử cung trung bình ở người phụ nữ không mang thai khoảng 57 cm^3 ($38 - 122 \text{ cm}^3$). Người phụ nữ mang thai 6 tuần có thể tích tử cung 100 cm^3 , 8 tuần là khoảng 140 cm^3 và 10 tuần là khoảng 250 cm^3 [124]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể tích tử cung trung bình là 127 cm^3 (bảng 3.18), rất ít bệnh nhân có thể tích tử cung to trên 240 cm^3 (bảng

3.13). Nhóm có nhân tại tử cung nằm chủ yếu ở nhóm có thể tích tử cung > 120 cm³.

Khi nghiên cứu về tỷ lệ kháng MTX theo thể tích tử cung, chúng tôi thấy nhóm thể tích tử cung dưới 240 cm³ và từ 240 cm³ trở lên có tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX không khác biệt (bảng 3.27). Năm 2002, Argawal nghiên cứu những yếu tố có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT, tác giả thấy thể tích tử cung trung bình có sự khác biệt giữa nhóm kháng và không kháng MTX ($p < 0,05$) và trên hồi quy đơn biến khi thể tích tử cung càng tăng thì tỷ lệ kháng MTX càng cao. Tuy nhiên, trên hồi quy đa biến thì thể tích tử cung lại không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập với kháng MTX [10]. Chúng tôi cho rằng mỗi hình thái UNBN do tân sản loại nguyên bào nuôi khác nhau và sẽ dẫn đến phát triển thể tích của tử cung khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được bảo tồn tử cung nên không xác định được về hình thái mô bệnh học. Khác với nghiên cứu của Argawal, nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa thể tích tử cung và kháng hóa trị liệu. Liên quan giữa thể tích tử cung với kháng hóa trị liệu là yếu tố cần được nghiên cứu thêm, nhất là mối liên hệ với mô bệnh học.

4.12. Nang hoàng tuyến và tiên lượng kháng MTX

Nang hoàng tuyến thường xuất hiện ở BNBN khi nồng độ β hCG tăng cao. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy chỉ có 18,6% bệnh nhân UNBN có nang hoàng tuyến (bảng 3.10), với đường kính trung bình là 48,34 mm (26 - 74 mm). Như vậy, nang hoàng tuyến không phải là triệu chứng thường gặp của UNBN. Trong nghiên cứu này, trung vị hCG chỉ là 1.622 IU/l, thế nên số bệnh nhân có nang hoàng tuyến không nhiều, chỉ một lượng nhỏ bệnh nhân có nồng độ β hCG cao thì thấy nang hoàng tuyến xuất hiện nhiều hơn.

Tôn Nữ Tuyết Trinh (2003) nghiên cứu liên quan giữa nang hoàng tuyến với tiên lượng của các bệnh nguyên bào nuôi nhưng không thấy mối liên hệ [71]. Montez thấy có 75% trường hợp có biến chứng UNBN ở những bệnh nhân có nang hoàng tuyến 2 bên. Nguyễn Quốc Tuấn thấy tỷ lệ biến chứng UNBN của bệnh nhân thai trứng khi có nang hoàng tuyến (40,9%) cao hơn khi không có nang hoàng tuyến (13,9%) [26]. Berkowitz theo dõi 858 bệnh nhân thai trứng và thấy nguy cơ UNBN tăng cao ở nhóm có nồng độ β hCG >100.000 IU/l, tử cung lớn hơn so với tuổi thai dự kiến và đường kính nang hoàng tuyến >6 cm [125]. Nhiều tác giả thấy sự xuất hiện của nang hoàng tuyến liên quan đến tăng nguy cơ bị UNBN sau thai trứng, tuy nhiên, không thấy mối liên quan của nang hoàng tuyến với kháng hóa trị liệu MTX.

Kết quả ở bảng 3.28 cho thấy nhóm không có nang hoàng tuyến và nhóm có nang hoàng tuyến có tỷ lệ kháng MTX không khác biệt và không phải là yếu tố có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nhận xét của các tác giả Lê Sỹ Phương, Kiều Thanh Vân và Phan Chí Thành [53],[66].

4.13. Kích thước lớn nhất khối u, nhân tại tử cung và tiên lượng kháng MTX

Một yếu tố ảnh hưởng tiên lượng điều trị hóa trị liệu MTX là đường kính lớn nhất khối u. Kích thước nhân di căn âm đạo trong nghiên cứu này là từ 1-2 cm. Kích thước trung bình của nhân di căn phổi là 0,9 cm (0,3-2 cm). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 33,3% bệnh nhân UNBN NCT có khối u. Nhân tại tử cung thường là khối u lớn nhất và 5,4% bệnh nhân có kích thước khối u ≥ 5 cm (bảng 3.14). Bảng 3.29 cho thấy, khi đường kính lớn nhất khối u ≥ 5 cm thì tỷ lệ kháng MTX tăng lên rõ rệt là 63,6%. Khi phân tích hồi quy đơn biến, chúng tôi thấy kích thước khối u ≥ 5 cm thì nguy cơ kháng MTX **tăng 4,9 lần (p = 0,03)** so với những bệnh nhân có khối u < 5 cm.

Theo tổng kết 30 năm tại bệnh viện Charing Cross và Weston Park thì nhân tại tử cung là tổn thương thường gặp nhất ở bệnh nhân UNBN (56%), tiếp sau đó là nhân di căn tại phổi (40%), âm đạo (11%), gan (7%), ổ bụng (5%), não (5%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phan Chí Thành và chúng tôi [53].

Nhân tại tử cung thường có kích thước tổn thương lớn nhất trong UNBN và là một yếu tố quan trọng trong tính điểm tiên lượng của FIGO. Từ năm 1976, kích thước lớn nhất của khối u đã được đưa vào bảng điểm tiên lượng của Bagshawe và là một trong những yếu tố chủ đạo của các bảng điểm tiên lượng sau này như của WHO năm 1983 và của FIGO năm 2002 [2],[33],[46]. Trong những trường hợp UNBN nguy cơ thấp, thường không có di căn ở các cơ quan khác như đường tiêu hóa, thận, gan, não nên nhân tại tử cung thường là khối u có đường kính lớn nhất. Do vậy vai trò tiên lượng của nhân tại tử cung, thường là khối u có đường kính lớn nhất, lại càng nổi bật. Nhiều tác giả ngoài nước như Lurain và Mousavi khi nghiên cứu về những yếu tố tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX ở những bệnh nhân UNBN đã thấy vai trò của nhân tại tử cung. Lurain (1991) tìm hiểu về những yếu tố tiên lượng của UNBN và thấy đường kính của khối u lớn nhất (bao gồm cả u tại tử cung) ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến cơ hội sống của bệnh nhân UNBN có di căn. Tác giả thấy tỷ lệ sống sót là 92% với bệnh nhân có khối u nhỏ hơn 3 cm, khi khối u từ 3 - 5 cm tỷ lệ này là 73%, còn khi khối u lớn hơn 5 cm, tỷ lệ sống sót chỉ là 52% ($p < 0,0001$) [74]. Mousavi nhận thấy nguy cơ kháng tăng lên 7,73 lần ở những bệnh nhân có đường kính nhân tại tử cung ≥ 3 cm so với nhóm không nhân [75].

Ở trong nước, các tác giả Nguyễn Thanh Tuấn, Phan Chí Thành và Lê Sỹ Phương cũng nhận thấy ý nghĩa tiên lượng của đường kính nhân tại tử cung với kháng hóa trị liệu MTX. Nguyễn Thanh Tuấn (2012) nghiên cứu

những bệnh nhân UNBN điều trị hóa chất và thấy có mối liên quan giữa kích thước của nhân di căn ở tử cung với khả năng điều trị khỏi bệnh. Tác giả thấy nhân tại tử cung càng to thì tỷ lệ điều trị khỏi bằng đơn hóa trị liệu MTX càng thấp, nhóm có nhân nhỏ hơn 3cm có tỷ lệ khỏi là 81,1%, nhóm có nhân lớn hơn 3 cm thì tỷ lệ khỏi chỉ là 60,9%. Lê Sỹ Phương nghiên cứu 92 bệnh nhân UNBN NCT điều trị bằng đơn hóa trị liệu MTX và nhận thấy khi kích thước nhân tại tử cung tăng lên thì tỷ lệ kháng MTX tăng lên. Nhóm không có nhân tại tử cung, nhân < 3 cm, nhân 3 - < 5 cm và nhân \geq 5cm có tỷ lệ kháng MTX lần lượt là 11,1%, 17,4%, 42,9% và 50%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê do mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Phan Chí Thành nhận thấy nhân tại tử cung làm tăng nguy cơ kháng MTX tăng 1,9 lần (OR = 1,9; CI 95%: 1,1 - 3,2) nhưng không thấy sự khác biệt về tỷ lệ kháng hóa trị liệu khi kích thước nhân tăng [53]. Như vậy, *nghiên cứu của chúng tôi đồng nhất với nghiên cứu của nhiều tác giả khác khi thấy đường kính khối u lớn nhất là một yếu tố có liên quan với tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.*

4.14. Mối liên quan giữa điểm FIGO và tiên lượng kháng MTX

Bảng điểm tiên lượng của FIGO kể từ khi ra đời năm 2002 cho đến nay đã được 18 năm. Bảng điểm tiên lượng này gồm 8 yếu tố tổng hợp bao gồm tuổi bệnh nhân, thời gian tiềm ẩn, loại thai nghén chỉ điểm, vị trí di căn, số lượng nhân di căn, đường kính lớn nhất của khối u, nồng độ β hCG và tiền sử điều trị hóa trị liệu. Với mỗi yếu tố cho điểm từ 0 đến 4. Điều trị bệnh nhân UNBN dựa trên bảng điểm FIGO là hướng dẫn thực hành lâm sàng chuẩn của các trung tâm điều trị ung thư. Bảng điểm được sử dụng ngày càng rộng rãi và chấp nhận bởi các hiệp hội ung thư trên thế giới. Tính hiệu quả của bảng điểm cũng đã được chứng minh bởi việc điều trị ngày càng thành công các bệnh nhân UNBN. Với điểm tiên lượng \leq 6, khuyến cáo điều trị bằng đơn hóa trị

liệu, thường là MTX. Với điểm tiên lượng > 6 , khuyến cáo khởi phát điều trị bằng đa hóa trị liệu, thường là phác đồ EMACO.

Biểu đồ 3.3 cho thấy nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có phân phối điểm tiên lượng FIGO không đều, tập trung chủ yếu ở nhóm điểm tiên lượng < 4 . Nhóm bệnh nhân có điểm ≥ 4 chỉ chiếm 9,8% bệnh nhân. Những bệnh nhân có điểm tiên lượng FIGO bằng 5 hoặc 6 (nhóm nguy cơ trung bình theo phân nhóm cũ của WHO năm 1983) không nhiều, chỉ có 7 bệnh nhân. Bảng 3.30 cho thấy khi điểm tiên lượng tăng thì tỷ lệ kháng MTX cũng tăng và *sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê* ($p < 0,05$). Biểu đồ 3.5 cho thấy nhóm kháng MTX có trung vị điểm tiên lượng theo FIGO cao hơn nhóm không kháng một cách có ý nghĩa ($p < 0,05$). Điều này cho thấy giá trị và ý nghĩa của mỗi điểm tiên lượng theo FIGO ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như tỷ lệ kháng hóa trị liệu. Trong thời gian tiến hành nghiên cứu chúng tôi thấy nhiều bệnh nhân không được tính điểm tiên lượng một cách hệ thống hoặc được điều trị dựa trên yếu tố kinh nghiệm ngay bằng đa hóa trị liệu khi thấy điểm tiên lượng FIGO lớn hơn hoặc bằng 5. Tỷ lệ thất bại lên đến trên 50% khi điều trị đơn hóa trị liệu MTX cho những bệnh nhân có điểm FIGO 5 hoặc 6 làm các bác sỹ lo lắng nên thường điều trị theo kinh nghiệm và khuyến cáo cũ của WHO cho các bệnh nhân này bằng đa hóa trị liệu. Không chỉ có chúng tôi nâng bậc điều trị cho bệnh nhân có điểm FIGO 5 hoặc 6 do tỷ lệ kháng cao, Chapman-Davis thấy có đến một nửa số bệnh nhân có điểm FIGO 5 hoặc 6 được điều trị bằng đa hóa trị liệu [123],[126]. Do đó, tìm thêm những yếu tố tiên lượng và những bằng chứng để chọn lọc tốt hơn những bệnh nhân UNBN NCT nhưng cần điều trị bằng đa hóa trị liệu là điều chúng tôi luôn tìm hiểu và đồng thời là mục đích của nghiên cứu này.

Bảng 4.3. Các nghiên cứu về kháng MTX theo điểm FIGO ở UNBN NCT

Tác giả	N	FIGO	Khỏi (%)	Kháng (%)	p
Osborne, 2011 [127]	107	0-1	70,4	29,6	< 0,05
		2-4	40,0	60,0	
		5-6	12,5	87,5	
Gueye, 2016 [16]	88	<4	90	10	0,03
		≥ 4	71,4	28,6	
Chapman-Davis, 2012 [126]	358	0-2	87	13	<0,0001
		3-4	68	32	
		5-6	52	48	
Mousavi, 2015 [75]	168	<4	89	11	<0,000
		≥ 4	37	63	
Sita-Lumsden, 2012 [38]	554	0-1	75	25	<0,000
		2-4	50	50	
		5-6	33	67	
Agarwal, 2002 [10]	164	0-2	81,2	18,8	0,03
		3-4	60,7	39,3	
		5-6	43,7	56,3	
Taylor, 2013 [123]	289	0-5	66	34	< 0,0001
		6	19	81	
Nguyễn Thái Giang, 2020	204	0-1	80,8	19,2	0,01
		2-3	66,7	33,3	
		4-6	50,0	50,0	

Ở UNBN NCT, các tác giả đều thấy mối tương quan giữa tỷ lệ điều trị thành công với điểm tiên lượng theo FIGO (bảng 4.3). Điểm FIGO càng tăng thì khả năng điều trị thành công bằng đơn hóa trị liệu MTX càng giảm

[16],[38],[40],[70],[75],[126],[128]. Tuy nhiên, kể từ khi hợp nhất nhóm nguy cơ trung bình và nhóm nguy cơ thấp thành nhóm nguy cơ thấp theo FIGO 2002 đã làm nhiều nhà khoa học lo lắng. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy bệnh nhân UNBN NCT có điểm tiên lượng theo FIGO bằng 5 hoặc 6 đáp ứng kém với đơn hóa trị liệu và thường cần điều trị đa hóa trị liệu. Theo Sitalumsden, tỷ lệ thành công của đơn hóa trị liệu MTX là 75% ở nhóm 0 - 1 điểm, 50% ở nhóm 2 - 4 điểm và ở nhóm 5 - 6 điểm thì tỷ lệ thành công chỉ là 33%. Osborne thấy chỉ 12,5% bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 có thể được điều trị khỏi bằng đơn hóa trị liệu MTX. Taylor thấy tỷ lệ điều trị thành công bằng MTX ở những bệnh nhân có điểm FIGO bằng 6 chỉ là 19% [123],[127]. Mặc dù những bệnh nhân kháng với MTX nhưng khi điều trị bằng hóa trị liệu bậc 2 đều khỏi nhưng nhiều chuyên gia bắt đầu cảm thấy hối tiếc về việc sát nhập nhóm nguy cơ trung bình vào nhóm nguy cơ thấp. Ba vấn đề được đặt ra và nhiều nghiên cứu được tiến hành để có câu trả lời thỏa đáng. Thứ nhất là với tỷ lệ kháng trên 50% của nhóm FIGO 5 - 6 điểm, liệu chúng ta có nên tiếp tục điều trị bậc một bằng đơn hóa trị liệu. Thứ hai là khi kháng đơn hóa trị liệu MTX rồi mới điều trị đa hóa trị liệu EMACO liệu có làm giảm hiệu quả điều trị, tăng tỷ lệ kháng, tăng tỷ lệ tái phát. Thứ ba là nhóm FIGO 5 - 6 điểm có thực sự là nhóm nguy cơ cao không khi có đến 75% bệnh nhân kháng MTX được điều trị khỏi bằng phác đồ đơn hóa trị liệu khác là dactinomycin và có thể tránh được điều trị bằng đa hóa trị liệu EMACO (nguy cơ tác dụng phụ nhiều hơn và nguy cơ gây ung thư thứ phát) [6]. Mặc dù tất cả bệnh nhân cuối cùng đều được điều trị khỏi bằng hóa chất bậc hai hoặc phẫu thuật nhưng việc xem xét lại hệ thống điểm tiên lượng của FIGO là cần thiết để có thể chọn lựa hóa trị bậc một hiệu quả hơn [123]. Song song với đó cần xác định được các yếu tố tiên lượng liên quan giúp cải thiện kết quả điều trị và làm giảm lo lắng cho bệnh nhân và gia đình [129].

4.15. Đặc điểm siêu âm Doppler ĐMTC của bệnh nhân UNBN NCT

UNBN có khởi nguồn từ tử cung, là khối u điển hình có sự tân sản và tăng sinh mạch máu [11]. Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân được siêu âm Doppler tiểu khung để đánh giá thể tích tử cung và vận tốc dòng máu qua ĐMTC và từ đó tính ra các chỉ số như PI, RI, S/D. Thể tích tử cung tương ứng với số lượng nguyên bào nuôi trong bệnh lý UNBN và từng được Bags hawe sử dụng cùng với một số biến số khác để xác định nguy cơ UNBN kháng đơn hóa trị liệu MTX [33]. Trái lại, *vai trò của PI ĐMTC như là một yếu tố tiên lượng kháng hóa chất ở bệnh nhân UNBN* còn chưa được nghiên cứu nhiều. PI ĐMTC phản ánh trở kháng của dòng máu trong cơ tử cung và khối u. *PI ĐMTC thấp chỉ ra rằng có sự tân tạo mạch kết hợp với nối thông động tĩnh mạch trong UNBN và được xem là yếu tố tiên lượng xấu [11]. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá liệu PI ĐMTC, một phương pháp gián tiếp đo lường sự tân tạo mạch ở cơ thể sống, có phải là một yếu tố dự báo nguy cơ kháng hóa chất ở bệnh nhân UNBN không.*

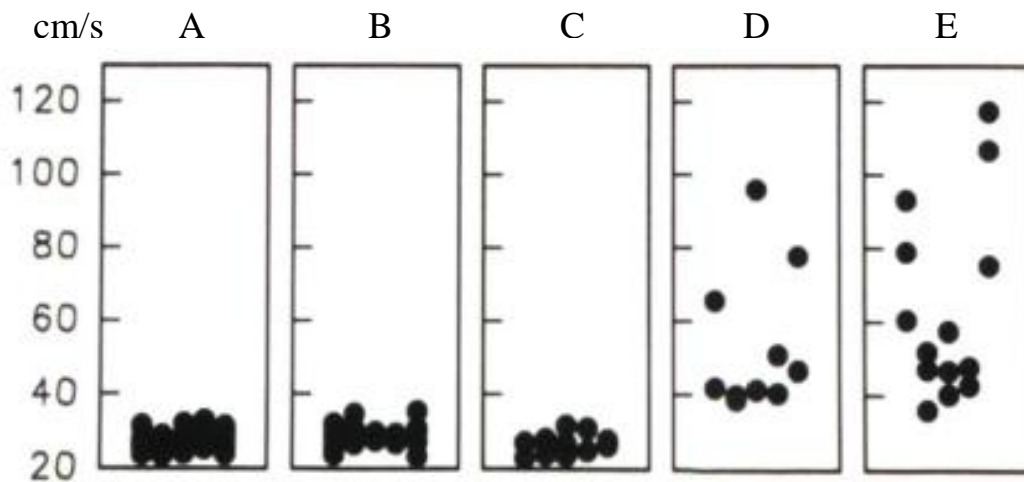
Chỉ số xung được nhiều tác giả lựa chọn để đánh giá trở kháng sau dòng của mạch máu bởi công thức tính không phụ thuộc vào góc chiếu và góc này khó đánh giá được một cách tin cậy ở ĐMTC bởi kích thước nhỏ (2 - 3 mm) và hướng chạy xoắn [130]. PI phản ánh trở kháng sau dòng chảy tại điểm đo. Khi trở kháng tăng sẽ dẫn đến tăng PI và ngược lại. Sử dụng Doppler năng lượng hoặc Doppler màu sẽ xác định được vị trí của ĐMTC sau đó phân tích phổ, thăm dò lần lượt 2 ĐMTC. PI thấp nhất của 2 ĐMTC được giữ lại để phân tích bởi chỉ số này phản ánh mức biến thiên tối đa so với trở kháng bình thường.

Khi có thai, sự thay đổi sinh lý của các động mạch xoắn ốc xuất hiện sẽ cho phép tăng vận tốc dòng máu ở ĐMTC và cần thiết để đáp ứng nhu cầu phát triển của thai và bánh rau. Quá trình này được gọi là “thay đổi sinh lý”

trải qua 2 giai đoạn. Ở giai đoạn thứ nhất, các nguyên bào nuôi xâm nhập và chuyển đổi động mạch xoắn ốc đoạn màng rụng ở quý 1. Giai đoạn 2, chuyển đổi động mạch đoạn cơ tử cung (hoàn thành vào tuần 26). Kết quả của quá trình thay đổi sinh lý dẫn đến đường kính động mạch xoắn ốc của tử cung tăng lên vì vậy làm giảm trở kháng dòng chảy và tối ưu hóa trao đổi tuần hoàn mẹ - thai ở khoảng gian gai rau. Do đó, tăng vận tốc thì tâm trương trong thai kì dẫn đến kết quả là chỉ số RI, PI và S/D giảm. Cũng như vậy, vết khuyết tiền tâm trương thường thấy trước 26 tuần cũng biến mất ở các thai nghén bình thường. Các nhà khoa học cũng đã chỉ ra rằng ở người, cả hai ĐMTC cùng với các nhánh của nó cấp máu cho mỗi bên tương ứng của tử cung. Kofinas và Gupta thấy ở ĐMTC phải và trái có phổ Doppler vận tốc dòng chảy khác nhau khi bánh rau nằm lệch một bên và khi biết vị trí bánh rau bám có thể đoán được dạng dòng chảy của ĐMTC trên siêu âm Doppler [131], bởi vậy, khi tìm hiểu về PI ĐMTC như một yếu tố tiên lượng việc kháng hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân UNBN trở kháng của 2 ĐMTC không như nhau và việc lấy PI bên có trở kháng thấp để tìm hiểu về ý nghĩa dự đoán kháng đơn hóa trị liệu MTX là có cơ sở và phù hợp với nhận định của Kofinas và Gupta.

Sự hình thành các mạch máu mới (tân tạo mạch) là một đặc điểm chung ở các khối u ác tính. Nhiều nghiên cứu dựa trên cơ sở hóa mô miễn dịch đã chỉ ra rằng tân tạo mạch là một yếu tố tiên lượng độc lập ở nhiều khối u thể đặc [132],[133],[134]. Những nghiên cứu này dựa trên các mảnh mô sinh thiết lấy từ tổ chức khối u và ở ngoài cơ thể sống và có thể không đại diện cho toàn bộ khối u và không cho phép đánh giá chức năng của sự hình thành các mạch máu mới. Do đó, các nhà nghiên cứu phát triển ngày càng nhiều phương pháp thăm dò chức năng mới trên cơ thể sống để đánh giá tưới máu khối u. Siêu âm Doppler được sử dụng rộng rãi, chi phí hợp lý để đánh giá sự thay đổi trên các

mạch máu lớn hơn cấp máu khối u. Một số phương pháp đắt tiền hơn có thể dùng để đánh giá tưới máu khối u trên cơ thể sống là MRI và PET, thường được dùng ở các trung tâm nghiên cứu lớn.



Biểu đồ 4.1. Vận tốc đỉnh tâm thu tại ĐMTC ở bệnh nhân UNBN và nhóm chứng (PSV, cm/s)

(A) phụ nữ không mang thai trước phóng noãn; (B) phụ nữ không mang thai pha hoàng thể; (C) bệnh nhân thai trứng không biến chứng; (D) bệnh nhân UNBN điều trị < 5 đợt MTX; (E) bệnh nhân UNBN điều trị ≥ 5 đợt MTX [104]

Bảng 3.15 cho thấy trung vị vận tốc đỉnh tâm thu (PSV) là 55,65 cm/s, còn trung vị vận tốc cuối tâm trương trung bình (EDV) tại ĐMTC là 7,48 cm/s. Giá trị vận tốc tuyệt đối trong siêu âm Doppler ĐMTC thường ít có ý nghĩa lâm sàng bởi sự biến thiên lớn và phụ thuộc góc chiếu của tia siêu âm với hướng đi của mạch máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, để hạn chế sai số trong siêu âm Doppler, người thực hiện siêu âm đều được tập huấn và tuân thủ quy trình kỹ thuật thực hiện siêu âm Doppler ĐMTC như đã được mô tả trong mục 2.5.1, phần Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

PSV trung bình của ĐMTC ở bệnh nhân UNBN tăng cao trong nghiên cứu này, phù hợp với nhận xét của Hsieh. Năm 1994, Hsieh nghiên cứu lưu lượng tuần hoàn ở ĐMTC ở 23 bệnh nhân UNBN với nhóm chứng là 55 phụ nữ không mang thai và 15 bệnh nhân sau nạo thai trứng không biến chứng. Tác giả thấy lưu lượng tuần hoàn tại ĐMTC của các bệnh nhân UNBN là $57,5 \pm 20,4$ cm/s tăng lên và cao hơn hẳn nhóm không mang thai ($28,3 \pm 3,41$ cm/s) và nhóm sau nạo thai trứng không biến chứng ($26,8 \pm 3,08$ cm/s, $p < 0,0001$) [104]. Như vậy có sự thay đổi đặc điểm huyết động, cụ thể là tăng PSV ở những bệnh nhân UNBN.

Khi thực hiện nghiên cứu, chúng tôi lưu giữ kết quả phổ Doppler của ĐMTC 2 bên của bệnh nhân UNBN NCT. Dựa vào chỉ số PI, phân thành 2 nhóm là bên PI thấp và bên PI cao. Bảng 3.16 cho thấy, trung vị PSV của ĐMTC 2 bên khác biệt có ý nghĩa ($57,5$ cm/s và $54,6$ cm/s, $p = 0,037$). So sánh trung vị EDV của ĐMTC 2 bên thì sự khác biệt cũng có ý nghĩa ($9,25$ cm/s và $6,1$ cm/s, $p < 0,001$). EDV cao hơn ở bên có PI thấp thể hiện trở kháng thấp hơn có lẽ là kết quả của xâm lấn nguyên bào nuôi lệch bên, trong UNBN. *Như vậy, ở bệnh nhân UNBN trở kháng của 2 ĐMTC không như nhau và việc lấy PI bên có trở kháng thấp để tìm hiểu về ý nghĩa dự đoán kháng đơn hóa trị liệu MTX là có cơ sở.* Do đó chúng tôi giữ lại các chỉ số bên có chỉ số xung của ĐMTC thấp hơn làm đại diện bởi sẽ tương ứng với sự biến thiên tối đa của tuần hoàn tử cung so với bình thường. Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy đặc điểm như Hsieh đã nhận xét đó là tăng PSV ở bệnh nhân UNBN (bảng 3.17). Bệnh nhân UNBN của chúng tôi đều thể hiện tăng PSV của ĐMTC vào lúc chẩn đoán (trung vị PSV là $55,65$ cm/s), có thể do sự gia tăng lượng máu vào tuần hoàn tử cung để nuôi dưỡng các nguyên bào nuôi tân sản [104].

4.16. Đặc điểm siêu âm Doppler UNBN NCT kháng và không kháng MTX

4.16.1. Đặc điểm PSV của UNBN kháng và không kháng MTX

Các nhà nghiên cứu từ lâu nay đã rất lưu ý về sự hình thành các mạch máu mới trong quá trình phát triển của khối u và sự di căn [134]. Mức độ tưới máu có thể dự đoán nguy cơ di căn và tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân ung thư vú và u hắc tố da [135]. Mật độ tưới máu ở ung thư cổ tử cung đã thể hiện giá trị tiên đoán đáp ứng với xạ trị. Tuy nhiên ở những nghiên cứu này sự tưới máu khối u được đánh giá trên tiêu bản giải phẫu bệnh của mảnh bệnh phẩm. Với sự phát triển của siêu âm Doppler hiện tại, sự tưới máu khối u có thể đánh giá được trên cơ thể sống (in vivo). Hơn nữa, mạch máu chính nuôi dưỡng cơ quan có khối u cũng có thể quan sát được. Macchiarini đã từng gợi ý rằng mạch máu nuôi dưỡng cơ quan bị ung thư có thể ảnh hưởng khả năng di căn của tế bào ung thư [136]. Khả năng đánh giá tưới máu khối u và mạch máu nuôi dưỡng cơ quan có khối u trên cơ thể sống đã cho thấy siêu âm Doppler là một công cụ hữu hiệu để nghiên cứu khối u và đáp ứng trên lâm sàng. UNBN là loại khối u đặc biệt phù hợp bởi siêu âm Doppler cho phép đánh giá đặc điểm tưới máu nội tại khối u (do các nguyên bào nuôi phá hủy các mạch máu tử cung và tạo thành các hồ huyết) và mạch máu nuôi dưỡng là ĐMTC. Chúng tôi sử dụng siêu âm đường bụng đánh giá các đặc điểm huyết động của ĐMTC và theo dõi đáp ứng lâm sàng với đơn hóa trị liệu MTX.

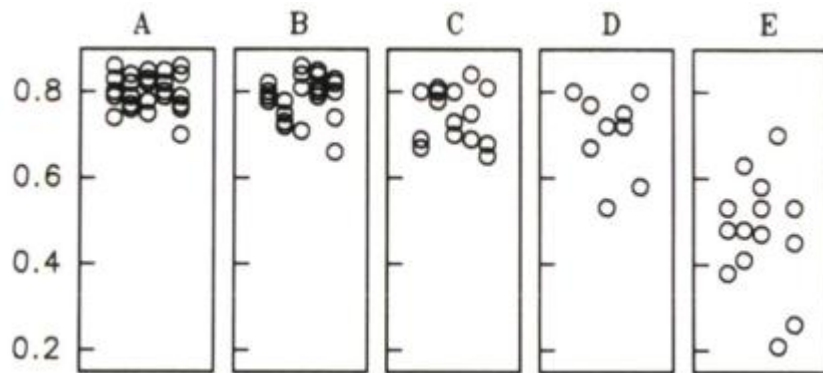
Chúng tôi thấy trung vị PSV ở nhóm kháng với đơn hóa trị liệu MTX (63,1 cm/s) cao hơn nhóm không kháng MTX (55,65 cm/s, $p = 0,04$) một cách có ý nghĩa thống kê như ở bảng 3.31. Hsieh thấy những bệnh nhân UNBN, PSV sau 3 đợt hóa chất ở nhóm dùng ít hơn 5 đợt hóa chất giảm một cách có ý nghĩa từ 54,2 xuống 23,6 cm/s; ($p < 0,001$), trái lại PSV không thay đổi 60,1 và 60,5 cm/s ở nhóm dùng nhiều hơn 5 đợt hóa chất [104]. Điều này có nghĩa là sự gia tăng tuần hoàn ĐMTC ở những bệnh nhân UNBN sẽ bị suy

giảm đáng kể nếu hóa chất có hiệu quả và ngược lại. Nhận xét này của Hsieh cho thấy khả năng tiên lượng và dự báo đáp ứng với điều trị hóa chất của PSV của ĐMTC. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả PSV của nhóm kháng MTX cao hơn nhóm không kháng MTX và phù hợp với nhận xét của Hsieh.

Jauniaux thấy PSV của ĐMTC bắt đầu tăng từ tuần thứ 5-8 của thai kỳ bình thường, tăng vận tốc dòng máu để đáp ứng nhu cầu phát triển của túi thai. Giảm trở kháng của động ĐMTC trong thai kỳ diễn ra sau đó, từ lúc 9 - 12 tuần thai, giảm trở kháng bởi các nguyên bào nuôi xâm lấn và làm biến đổi động mạch đoạn chạy trong cơ tử cung (thay lớp nội mạc mạch, làm giãn nở, tăng đường kính và tháo xoắn) [137]. Nhiều tác giả đồng thuận và cho rằng huyết động của ĐMTC thay đổi trong UNBN về mặt nào đó giống với tuần hoàn tử cung rau trong thời kỳ hình thành phôi thai [13],[85]. Bệnh nhân UNBN của chúng tôi đều thể hiện tăng PSV của ĐMTC vào lúc chẩn đoán, có thể do sự gia tăng lượng máu vào tuần hoàn tử cung để nuôi dưỡng các nguyên bào nuôi tân sản. ***Điều quan trọng chúng tôi nhận thấy là các bệnh nhân kháng với hóa trị liệu MTX có mức độ gia tăng PSV cao hơn những bệnh nhân không kháng hóa trị liệu MTX. PSV cao hơn ở nhóm bệnh nhân kháng hóa trị liệu thể hiện nhu cầu cấp máu cho các nguyên bào nuôi tân sản cao hơn và mạnh mẽ hơn ở nhóm này.***

4.16.2. Đặc điểm EDV của nhóm kháng và không kháng MTX

Theo nghiên cứu của Hsieh, EDV tại ĐMTC của nhóm bệnh nhân UNBN cao hơn nhóm không mang thai và nhóm thai trứng không biến chứng. EDV cao hơn thể hiện trở kháng thấp hơn là kết quả của sự tăng nối thông động tĩnh mạch kết hợp với sự tân tạo mạch. Do đó chỉ số trở kháng (RI) của bệnh nhân UNBN thấp hơn so với nhóm còn lại như thể hiện trên biểu đồ 4.2 ($0,56 \pm 0,19$ so với $0,8 \pm 0,05$ và $0,75 \pm 0,06$, $p < 0,0001$) [104].



Biểu đồ 4.2. Chỉ số kháng tại ĐMTC ở bệnh nhân UNBN và nhóm chứng (A) phụ nữ không mang thai trước phóng noãn; (B) phụ nữ không mang thai pha hoàng thể; (C) bệnh nhân thai trứng không biến chứng; (D) bệnh nhân UNBN điều trị < 5 đợt MTX; (E) bệnh nhân UNBN điều trị ≥ 5 đợt MTX [104]

Ở bệnh nhân UNBN, siêu âm Doppler cho thấy có sự gia tăng EDV (thể hiện trở kháng thấp hơn) là kết quả của *hiện tượng tăng nổi thông động tĩnh mạch, tân tạo mạch và cấu trúc mạch máu thay đổi do tính chất của nguyên bào nuôi* (thay lớp nội mạc mạch, làm giãn nở, tăng đường kính và tháo xoắn) [104],[137]. Kết quả là ở bệnh nhân UNBN, huyết động ĐMTC thể hiện vận tốc cao và trở kháng thấp bởi giảm sức cản sau dòng. Đây có thể là chỉ dấu hình thái quan trọng về sự hoạt động của các nguyên bào nuôi tồn tại sau biến chứng thai nghén [82].

Ngoài trở kháng thấp của ĐMTC, Long còn thấy khác với thai nghén bình thường, bệnh nhân UNBN có tín hiệu mạch máu trong cơ tử cung lan tỏa và vận tốc cao. Điều này gợi ý nguyên bào nuôi trong TTXL và UTNBN có khả năng tạo thành các mạch máu tân tạo với trở kháng thấp trong cơ tử cung [11]. Một số nghiên cứu trước đây sử dụng chụp mạch máu tiêu khung ở bệnh nhân UNBN đã mô tả sự xuất hiện các mạch máu tân tạo được lấp đầy nhanh trong cơ tử cung [138]. Long sử dụng siêu âm Doppler để nghiên cứu ĐMTC

và cơ tử cung ở những bệnh nhân UNBN điều trị hóa chất và thấy trở kháng thấp thể hiện sự phá hủy nghiêm trọng cấu trúc mạch máu tử cung, dẫn đến có thể nhìn thấy hình ảnh hồ huyết và nổi thông động tĩnh mạch. Tác giả đưa ra 2 giả thuyết để giải thích mối liên quan giữa trở kháng thấp của ĐMTC trước điều trị và tình trạng kháng hóa trị liệu khi điều trị. **Một là**, trở kháng thấp tại ĐMTC là hệ quả của nổi thông động tĩnh mạch trong tử cung. Nổi thông động tĩnh mạch sẽ làm giảm sự tưới máu khối u [139]. Sự tưới máu khối u giảm dẫn đến nồng độ hóa chất tại tổ chức u giảm và hiệu quả của hóa chất giảm (do đi tắt từ động mạch qua tĩnh mạch mà không phân phối vào tổ chức khối u) và hậu quả là kháng với hóa trị liệu. **Thứ hai là**, kháng hóa chất có thể xuất hiện bởi tính chất của loại tế bào gây khối u. Những loại UNBN khác nhau có khả năng gây biến đổi mạch máu tử cung một cách khác nhau, nhiều tác giả cho rằng chính khả năng này liên quan đến cơ sở sinh hóa của kháng hóa trị liệu. UTNBN có nguồn gốc từ các đơn bào nuôi của gai rau rất nhạy cảm với hóa chất nhưng khối u xuất phát từ đơn bào nuôi khoảng kẽ (interstitial cytotrophoblasts) lại kém nhạy cảm với hóa chất [140],[141]. Đơn bào nuôi khoảng kẽ có vai trò làm giãn nở động mạch xoắn và làm giảm trở kháng của ĐMTC [142]. Do đó, trở kháng thấp tại ĐMTC của những bệnh nhân UNBN kháng hóa trị liệu có thể là kết quả của UNBN có một phần xuất phát từ đơn bào nuôi khoảng kẽ [12],[143]. Nghiên cứu của Hsieh và Long cho thấy đặc điểm huyết động của ĐMTC liên quan chặt chẽ đến đáp ứng lâm sàng và cho thấy tính hữu dụng của siêu âm Doppler trong đánh giá tiên lượng và lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân UNBN [12],[104].

Trung vị EDV bên PI thấp tại ĐMTC của bệnh nhân UNBN trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,25 cm/s (bảng 3.16). Khi so sánh trung vị EDV của nhóm kháng MTX và nhóm không kháng MTX chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa. Trung vị EDV của nhóm kháng MTX (16,2 cm/s) cao

hơn EDV của nhóm không kháng MTX (8,25 cm/s, $p = 0,02$) theo bảng 3.31. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân kháng với hóa trị liệu MTX thì sự gia tăng EDV càng thể hiện mạnh mẽ hơn. Nhận xét này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả như Long, Argawal và Sita-Lumsden [9],[10],[12],[105].

4.16.3. Đặc điểm chỉ số xung của nhóm kháng và không kháng MTX

Đặc điểm về mặt huyết động của ĐMTC chung của bệnh nhân UNBN là vận tốc cao và trở kháng thấp (PSV cao, EDV cao). Ở nhóm kháng và không kháng MTX sự khác biệt càng thể hiện rõ. PSV của nhóm kháng MTX cao hơn nhóm không kháng MTX. EDV của nhóm kháng MTX cũng tăng cao hơn nhóm không kháng MTX. Lý do của những sự thay đổi này đã được bình luận ở phần 4.16.1 và 4.16.2.

Bảng 3.31 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của trung vị 3 chỉ số (PI, RI và S/D) giữa nhóm kháng và không kháng MTX. Sự khác biệt này là hệ quả của việc thay đổi đặc điểm huyết động của ĐMTC như đã phân tích ở mục 4.16.1 và 4.16.2. Theo bảng 3.31, chỉ số PI ĐMTC trung bình của bệnh nhân kháng MTX thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không kháng MTX ($p = 0,03$). Giá trị trung vị của PI ĐMTC nhóm kháng MTX cũng thấp hơn nhóm không kháng nhóm không kháng một cách có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$) như thể hiện ở biểu đồ 3.6.

Chúng tôi lập đường cong ROC của chỉ số PI ĐMTC để dự báo nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX của bệnh nhân UNBN và tìm được điểm cắt phù hợp nhất là ở giá trị **PI ĐMTC bằng 1,20**. Tại điểm cắt này diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,60, do đó PI ĐMTC có giá trị dự báo kháng hóa trị liệu MTX nhưng giá trị ở mức thấp [110], tại điểm cắt này độ nhạy bằng 79,1% và độ đặc hiệu là 41,1% (biểu đồ 3.7).

Chúng tôi cho rằng UNBN là một bệnh lý chịu ảnh hưởng tác động của nhiều yếu tố, những yếu tố có giá trị nhất đã được lưu lại trong bảng điểm tiên lượng của FIGO (8 yếu tố). Chỉ số xung của ĐMTC (nếu có ý nghĩa) cũng chỉ là một yếu tố bổ sung thêm bảng điểm tiên lượng FIGO hiện thời. Do đó PI ĐMTC có giá trị dự báo kháng MTX dù chỉ ở mức thấp là chấp nhận được. Chúng tôi cũng đã thử lập đường cong ROC dự báo kháng MTX của β hCG và của tổng điểm FIGO, kết quả cho thấy giá trị dự báo kháng MTX của 2 yếu tố này là thấp (**phụ lục 2 và 3**). Do đó, tìm thêm được những yếu tố có giá trị như PI ĐMTC, giúp tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu sẽ giúp điều trị bệnh nhân UNBN NCT hiệu quả hơn.

Phân bố bệnh nhân của chúng tôi là phân bố không chuẩn, tập trung nhiều bệnh nhân ở nhóm có điểm FIGO thấp như trong biểu đồ 3.3. Với sự phân bố bệnh nhân theo điểm tiên lượng FIGO ở các nghiên cứu là khác nhau nên chúng tôi tìm thấy giá trị trung vị PI của toàn bộ bệnh nhân UNBN NCT, của nhóm không kháng MTX và của nhóm kháng MTX có thể khác với các tác giả khác là hợp lý.

Long (1992) nghiên cứu 40 bệnh nhân UNBN được điều trị MTX và thấy PI ĐMTC trung bình của nhóm không kháng (32 bệnh nhân) là $1,56 \pm 0,83$ còn của nhóm kháng MTX (8 bệnh nhân) là $0,99 \pm 0,62$. Sự khác biệt PI ĐMTC giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,03$). Tác giả sử dụng phân tích tuần tự và tìm ra điểm cắt của PI ĐMTC bằng **1,1** có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX [12].

Năm 2002, Argawal cũng đã lập đường cong ROC và thấy tại điểm cắt PI ĐMTC bằng **1,0** có ý nghĩa để tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX, tại đây độ nhạy là 68% và độ đặc hiệu là 62%. Tại điểm cắt này tác giả thấy tỷ lệ kháng tăng 2,32 (95% CI: 1,1 - 4,7) ở bệnh nhân UNBN có $PI \leq 1,0$ so với bệnh nhân có $PI > 1,0$ trên phân tích đơn biến [10].

Dựa vào đường cong ROC của PI ĐMTC và phân tích hồi quy logistic chúng tôi thấy tại điểm cắt **PI bằng 1,2** xuất hiện có ý nghĩa thống kê tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX ở cả mô hình hồi quy đơn biến và đa biến.

Kết quả ở bảng 3.32 cho thấy, trên toàn bộ bệnh nhân (điểm FIGO từ 0 đến 6), nhóm có PI ĐMTC $\leq 1,2$ có tỷ lệ kháng MTX cao hơn nhóm có PI ĐMTC $> 1,2$ (41,1% so với 23,3%) một cách có ý nghĩa. Kết quả này của chúng tôi tương tự như phát hiện của Agarwal khi thấy PI ĐMTC tại điểm cắt 1,0 cũng có ý nghĩa tiên lượng kháng MTX [9],[10]. Phân bố bệnh nhân của chúng tôi là phân bố không chuẩn, tập trung nhiều bệnh nhân ở nhóm có điểm FIGO thấp nên điểm cắt PI ĐMTC có ý nghĩa của chúng tôi có thể khác với các tác giả khác là hợp lý.

4.17. Phân tích hồi quy PI ĐMTC và các yếu tố liên quan tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

Mặc dù có nhiều yếu tố có ý nghĩa tiên lượng trong bảng điểm của FIGO nhưng đối với UNBN NCT thì dường như có một số yếu tố có ý nghĩa nổi trội hơn so với những yếu tố còn lại. *Trên phân tích hồi quy đơn biến* chúng tôi thấy có ba yếu tố liên quan có ý nghĩa tới tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX là nồng độ β hCG trước điều trị, kích thước lớn nhất khối u và PI ĐMTC. Đáng lưu ý, *đặc điểm huyết động của ĐMTC là một yếu tố mới* góp phần vào tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX. Khi PI ĐMTC $\leq 1,2$ sẽ làm tăng nguy cơ kháng MTX *lên 2,63 lần* so với nhóm có PI $> 1,2$.

Trên phân tích hồi quy đa biến, để tránh các yếu tố nhiễu khi phân tích chúng tôi chỉ đưa 3 yếu tố có ý nghĩa liên lượng ở hồi quy đơn biến vào phân tích đa biến là nồng độ β hCG trước điều trị, kích thước lớn nhất khối u và PI ĐMTC. Sau phân tích hồi quy đa biến chúng tôi thấy *PI ĐMTC vẫn là yếu tố tiên lượng kháng MTX* có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với tăng kháng với

đơn hóa trị liệu MTX. Bệnh nhân UNBN có PI ĐMTC $\leq 1,2$ có thể tăng khả năng kháng MTX gấp 5,89 lần (95% CI: 1,44 – 24,13) so với những bệnh nhân UNBN có PI ĐMTC $> 1,2$. Trái lại, hai yếu tố là nồng độ β hCG trước điều trị và kích thước lớn nhất khối u đều không có ý nghĩa thống kê trên hồi quy đa biến (bảng 3.33).

Như vậy, PI ĐMTC thu được qua siêu âm Doppler phản ánh sự thay đổi huyết động tại ĐMTC là một yếu tố tiên lượng độc lập khả năng kháng hóa trị liệu trên bệnh nhân UNBN NCT. Nhiều nhà khoa học nhận định siêu âm Doppler là tiên bộ quan trọng nhất trong sản phụ khoa hiện đại [10],[80]. Tính đơn giản và nhẹ nhàng của quá trình siêu âm hỗ trợ hiệu quả thực hành phụ khoa. Siêu âm Doppler là một phương tiện hữu ích đánh giá chức năng trên cơ thể sống về sự tưới máu khối u nhờ đánh giá thay đổi huyết động ở các vi mạch máu như một sự phản ánh gián tiếp của các vi mạch (đường kính < 15 micromet) trong tân tạo mạch. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng PI ĐMTC có thể là một phương pháp thăm dò không xâm lấn trên cơ thể sống để đánh giá gián tiếp chức năng tưới máu khối u và có khả năng dự báo khả năng đáp ứng với hóa trị liệu. PI ĐMTC phản ánh trở kháng từ dòng máu chính cung cấp cho tử cung và khối UNBN. Do nổi thông động tĩnh mạch hoặc tổ chức u có các đơn bào nuôi khoảng kẽ nên bệnh nhân UNBN có trở kháng tuần hoàn thấp tại ĐMTC. Siêu âm Doppler cho phép tính toán PI ĐMTC và gián tiếp đánh giá mức độ nổi thông động tĩnh mạch. Ngoài việc sử dụng để chẩn đoán UNBN, kết quả nghiên cứu này còn cho thấy siêu âm Doppler có vai trò trong tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân UNBN NCT.

Bảng 4.4. So sánh những nghiên cứu sử dụng siêu Doppler để tiên lượng kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT

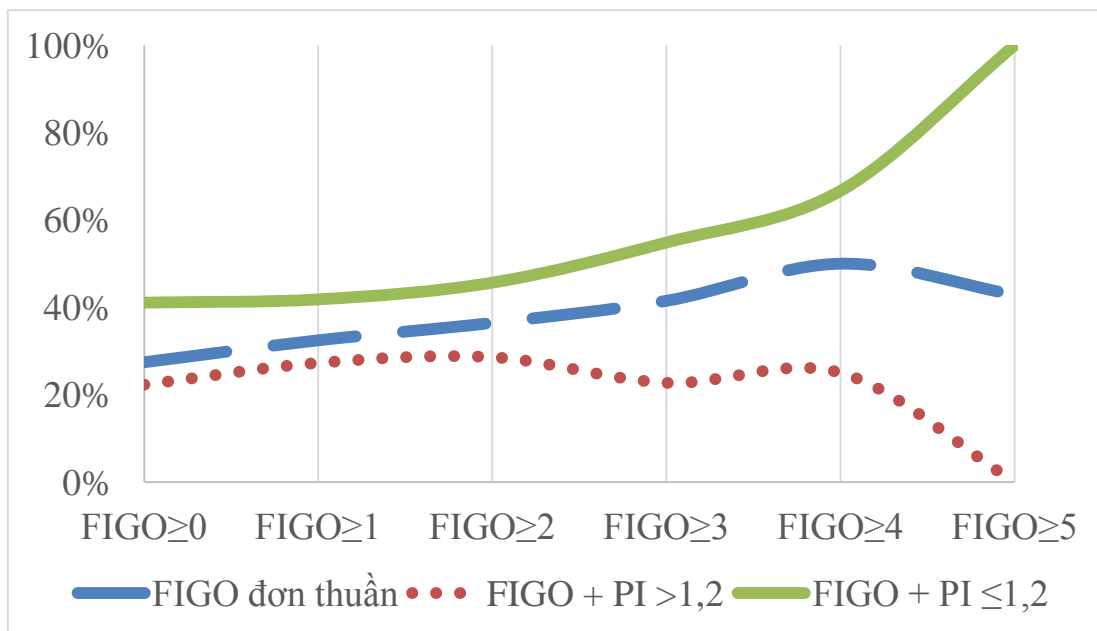
Nghiên cứu	Kháng MTX	Không kháng	Kết luận
Park 1994[144] (n = 16)	5	11	Chỉ số S/D của ĐMTC trước điều trị không khác nhau giữa nhóm kháng MTX và nhóm không kháng. Sau hóa trị liệu, chỉ số S/D của ĐMTC tăng ở nhóm không kháng ($2,72 \pm 1,31$ so với $6,23 \pm 2,38$), trái lại nhóm UNBN kháng hóa trị liệu có chỉ số S/D không thay đổi ($2,69 \pm 1,8$ so với $3,08 \pm 1,54$).
Hsieh 1994 [104] (n = 23)	13 (UNBN cần ≥ 5 đợt hóa chất)	10 (UNBN cần < 5 đợt hóa chất)	Nhóm điều trị < 5 đợt có RI trung bình ($0,71 \pm 0,09$) cao hơn nhóm điều trị dài hơn ($0,47 \pm 0,14$). Nhóm cần điều trị < 5 đợt có PSV sau 3 chu kỳ giảm rõ rệt ($54,2 \rightarrow 23,6$ cm/s), trái lại không giảm ở nhóm điều trị ≥ 5 đợt ($60,1 \rightarrow 60$ cm/s).
Oguz 2004[145] (n = 37)	7	30	Xâm lấn cơ tử cung ≥ 4 cm và RI của ĐMTC $\leq 0,28$ được thấy là yếu tố tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX.
Long 1992[146] (n = 40)	8	32	Nghiên cứu tiền cứu thấy tại điểm cắt PI $\leq 1,1$ của ĐMTC làm tăng khả năng kháng hóa trị liệu MTX của bệnh nhân UNBN.
Agarwal 2002 [10] (n = 164)	47	117	Nghiên cứu hồi cứu thấy tại điểm cắt PI $\leq 1,0$ của ĐMTC khả năng kháng hóa trị liệu MTX (độ nhạy 68%, độ đặc hiệu 62%) tăng 2,27 ở bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp.
Agarwal 2012 [9] (n = 239)	113	126	Chỉ số PI thấp hơn ở những bệnh nhân kháng MTX so với không kháng. PI $\leq 1,0$ là một yếu tố nguy cơ độc lập với điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX. Bệnh nhân có điểm FIGO = 6 và PI $\leq 1,0$ có nguy cơ kháng MTX là 100%.

Lumsden 2013 [105] (n = 73)	43	30	Bệnh nhân UNBN có điểm FIGO 5 - 6, nguy cơ kháng hóa trị liệu là 67% với $PI \leq 1,0$ so với 42% khi $PI > 1,0$.
Nguyễn Thái Giang 2020 (n = 204)	56	148	Chỉ số PI thấp hơn ở những bệnh nhân kháng MTX so với không kháng. $PI \leq 1,2$ là một yếu tố tiên lượng độc lập với điểm FIGO về nguy cơ kháng MTX. Bệnh nhân UNBN có $PI \leq 1,2$ có khả năng kháng MTX <i>tăng 2,63 lần</i> so với bệnh nhân có $PI > 1,2$.

4.18. Bàn luận về ý nghĩa của chỉ số xung ĐMTC kết hợp điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX

Như đã bàn luận trong phần trên về ý nghĩa tiên lượng của PI ĐMTC được kiểm định trên hồi quy đơn biến và đa biến, chúng tôi thấy tại điểm cắt $PI \leq 1,2$ có ý nghĩa tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX trên những bệnh nhân UNBN NCT có bảo tồn tử cung. Hơn thế nữa, chúng tôi còn thấy đặc điểm huyết động của ĐMTC thể hiện qua giá trị PI còn là một yếu tố tiên lượng độc lập với bảng điểm FIGO về nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX. Chúng tôi kiểm định giá trị tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX với các ngưỡng điểm FIGO kết hợp với điểm cắt 1,2 của PI ĐMTC. Kết quả cho thấy kết hợp điểm FIGO và $PI \leq 1,2$ cho phép phát hiện tốt hơn nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX của bệnh nhân UNBN NCT (bảng 3.35). Khi chỉ sử dụng điểm tiên lượng FIGO, kết quả cho thấy tỷ lệ kháng MTX ở có xu hướng tăng dần lên theo các ngưỡng điểm FIGO, từ 27,45% kháng MTX ở nhóm bệnh nhân có điểm FIGO ≥ 0 đến 42,86% kháng MTX ở nhóm bệnh nhân có điểm FIGO ≥ 5 . Khi sử dụng điểm tiên lượng FIGO kết hợp với giá trị $PI \leq 1,2$, kết quả cho thấy tỷ lệ kháng MTX tăng hơn so với khi chỉ sử dụng điểm FIGO đơn thuần. Tỷ lệ kháng MTX là 41,07% ở nhóm bệnh nhân có điểm FIGO ≥ 0 đến 100% kháng MTX ở nhóm bệnh nhân có điểm FIGO ≥ 5 . Khi sử dụng

điểm tiên lượng FIGO kết hợp với giá trị PI ĐMTC $> 1,2$ cho thấy nguy cơ kháng hóa trị liệu thấp hơn so với chỉ sử dụng điểm FIGO đơn thuần (bảng 3.34). Như vậy, cùng một nhóm điểm tiên lượng theo FIGO, bệnh nhân UNBN NCT sẽ có nguy cơ kháng MTX cao hơn nếu PI ĐMTC $\leq 1,2$ và nguy cơ kháng MTX thấp hơn nếu PI ĐMTC $> 1,2$. Chúng tôi thấy tiêu chuẩn **PI ĐMTC $\leq 1,2$ tương đương với 1 - 2 điểm FIGO** khi đánh giá tỷ lệ kháng hóa trị liệu MTX ở bảng 3.35. Để tường minh hơn, chúng tôi lập biểu đồ thể hiện tỷ lệ kháng MTX ở các mức điểm FIGO khác nhau khi sử dụng đơn thuần, khi kết hợp với PI $\leq 1,2$ và khi kết hợp PI $> 1,2$ như trong biểu đồ 4.3.



Biểu đồ 4.3. Tỷ lệ kháng MTX khi dùng điểm FIGO đơn thuần và khi kết hợp với ngưỡng 1,2 của PI ĐMTC

Chúng tôi đặc biệt lưu ý về ý nghĩa của PI ĐMTC $\leq 1,2$ ở những nhóm điểm tiên lượng cao. Khi FIGO ≥ 4 nếu kết hợp với PI ĐMTC $\leq 1,2$ sẽ có 66,67% bệnh nhân kháng MTX (bảng 3.35). Sẽ rất khó khăn cho thầy thuốc chỉ định điều trị cho bệnh nhân khi biết trước là 2/3 số bệnh nhân này sẽ kháng đơn hóa trị liệu MTX. Một câu hỏi được đặt ra là nếu xác suất thất bại

cao hơn xác suất điều trị thành công, liệu chúng ta còn nên tiếp tục điều trị bằng đơn hóa trị liệu MTX hay nên bắt đầu ngay bằng đa hóa trị liệu. Mặc dù số liệu không thật lớn, nhưng ý nghĩa của ngưỡng $PI \leq 1,2$ cũng thể hiện rõ hơn khi kết hợp nhóm FIGO ≥ 5 điểm cho thấy 100% bệnh nhân kháng MTX. Điểm đáng lưu ý tiếp theo là cùng điểm FIGO nhưng nếu $PI_{DMTC} > 1,2$ sẽ có tỷ lệ kháng MTX thấp hơn nhóm chỉ dùng điểm FIGO hoặc nhóm dùng điểm FIGO và $PI \leq 1,2$ (bảng 3.34 và 3.35). ***Như vậy, điểm cắt PI_{DMTC} bằng 1,2 có ý nghĩa tiên lượng cả trên và dưới ngưỡng.***

Bảng điểm tiên lượng FIGO giúp phân bậc điều trị khởi đầu bằng đơn hóa trị liệu hay đa hóa trị liệu cho bệnh nhân UNBN. Tuy nhiên, khi sử dụng bảng điểm này người ta vẫn thấy có đến một phần ba số bệnh nhân UNBN NCT vẫn chưa được chọn lựa đúng phác đồ và xuất hiện tình trạng kháng đơn hóa trị liệu MTX. Do đó, việc cải thiện bảng điểm tiên lượng, chọn lọc tốt hơn những bệnh nhân cần điều trị bằng đa hóa trị liệu vẫn luôn cần thiết [5],[6]. Nhiều bằng chứng cho thấy tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu rất cao ở nhóm điểm FIGO bằng 5 hoặc 6 như thể hiện ở bảng 4.3. Osborne (2011) thấy tỷ lệ kháng MTX ở nhóm FIGO 5 hoặc 6 lên đến 81% [127]. Cũng ở nhóm này Agarwal (2002), Sita-Lumsden (2012) thấy tỷ lệ kháng là 56,3% và 67% [10],[38]. Taylor (2013) thấy tỷ lệ kháng ở nhóm FIGO 6 điểm là 81% [123]. Kohorn và một số nhà khoa học nhận thấy việc loại bỏ nhóm nguy cơ trung bình là một sai lầm. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng với nhóm điểm FIGO 5 hoặc 6 thường không đáp ứng với đơn hóa trị liệu [123],[126] và dường như đáp ứng tốt hơn khi điều trị bằng hai hóa chất ngay từ đầu chứ không nên đợi khi kháng với đơn hóa trị liệu MTX rồi mới sử dụng [37].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhận xét của các tác giả trên khi thấy 50 % bệnh nhân UNBN NCT có điểm FIGO ≥ 4 kháng với đơn hóa trị liệu (bảng 3.34). Nhiều năm qua, tại Khoa phụ ung thư - Bệnh viện Phụ sản

trung ương, bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 phần lớn được điều trị theo kinh nghiệm (kết hợp các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và tiền sử) bằng phác đồ đa hóa trị liệu EMACO để tăng khả năng điều trị khỏi bệnh, tránh kháng đơn hóa trị liệu MTX và rút ngắn thời gian điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi có thể giúp việc chọn lựa chính xác hơn nhóm bệnh nhân cần nâng bậc điều trị để ít bị ảnh hưởng bởi yếu tố kinh nghiệm. Chúng tôi thấy có 3 điểm mà chỉ số xung của ĐMTC có thể giúp tiên lượng kháng MTX tốt hơn ở nhóm bệnh nhân này:

- Nghiên cứu này cho thấy $PI_{\text{ĐMTC}} \leq 1,2$ là một yếu tố tiên lượng độc lập tình trạng kháng hóa trị liệu MTX.

- Khi $PI_{\text{ĐMTC}} \leq 1,2$ có thể tương đương với 1 - 2 điểm FIGO như đã bàn luận ở mục 4.18.

- Nghiên cứu cho thấy 3/3 bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 và $PI \leq 1,2$ đều kháng với đơn hóa trị liệu và 4/4 bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 và $PI > 1,2$ đều đáp ứng với đơn hóa trị liệu MTX.

Sita-Lumsden (2013) nghiên cứu 73 bệnh nhân UNBN NCT có điểm FIGO 5 - 6, tác giả sử dụng ngưỡng $PI_{\text{ĐMTC}}$ là 1,0 và thấy nguy cơ kháng hóa trị liệu là 67% khi $PI_{\text{ĐMTC}} \leq 1,0$ so với 42% khi $PI > 1,0$ ($p = 0,036$) [105]. Agarwal (2012) nghiên cứu 239 bệnh nhân UNBN NCT và thấy những bệnh nhân có điểm FIGO = 6 và $PI \leq 1$ có nguy cơ kháng MTX là 100%, trái lại cũng FIGO = 6 và $PI > 1$ thì nguy cơ kháng chỉ là 20% [9].

Hiện thời, khi việc phân bậc điều trị vẫn dựa vào bảng điểm tiên lượng FIGO 2002 thì $PI_{\text{ĐMTC}}$ là một yếu tố có giá trị, giúp tiên lượng nguy cơ kháng đơn hóa trị liệu MTX và giúp chọn lọc bệnh nhân cần điều trị đa hóa trị liệu ngay từ đầu. Kết hợp nghiên cứu của Agarwal, Sita-Lumsden và kết quả nghiên cứu của chúng tôi gợi ý nên nâng bậc điều trị với đa hóa trị liệu EMACO cho những bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 và $PI_{\text{ĐMTC}} \leq 1,2$. Điều

này có thể được thực hiện khi lồng ghép tiêu chuẩn chỉ số xung của ĐMTC vào bảng điểm tiên lượng FIGO hiện thời bằng cách cộng 1 - 2 điểm cho những bệnh nhân có PI ĐMTC $\leq 1,2$. Để có kết luận rõ ràng hơn cần những nghiên cứu lớn hơn và sâu hơn về nhóm UNBN NCT nhưng lại có điểm tiên lượng FIGO cao.

4.19. Bàn luận về thời điểm sử dụng chỉ số xung của ĐMTC

Tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu ở bệnh nhân UNBN NCT theo nhiều nghiên cứu là 20 - 30%, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu MTX là 27,45%. Đặc biệt cao ở nhóm có điểm FIGO 5 - 6, theo một số nghiên cứu tỷ lệ kháng có thể lên đến 81%, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ kháng đơn hóa trị liệu ở nhóm FIGO ≥ 4 là 50% (bảng 3.34). Chúng tôi cho rằng nhận diện được nhóm bệnh nhân có khả năng kháng đơn hóa trị liệu MTX $> 50\%$ để theo dõi chặt chẽ, tư vấn nguy cơ và phát hiện sớm tình trạng kháng hóa trị liệu là cần thiết. Bảng 3.37 cho thấy ngưỡng PI ĐMTC bằng 1,2 có giá trị phân biệt về tỷ lệ kháng MTX ở nhóm điểm FIGO từ 3 đến 6 (tỷ lệ kháng MTX ở nhóm có PI ĐMTC $\leq 1,2$ cao hơn nhóm có PI ĐMTC $> 1,2$, 54,8% so với 22,7%). Bảng 3.36 cho thấy, tại ngưỡng này giá trị phân biệt về tỷ lệ kháng MTX ở nhóm điểm FIGO từ 0 đến 2 lại không có ý nghĩa. Chúng tôi cho rằng UNBN là một bệnh chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố và PI ĐMTC là một yếu tố mới góp phần vào việc tiên lượng bệnh, yếu tố này càng thể hiện giá trị khi điểm FIGO càng tăng. ***Chúng tôi đề nghị nên siêu âm Doppler ĐMTC để đánh giá chỉ số xung cho những bệnh nhân UNBN NCT có điểm FIGO ≥ 3 trước khi điều trị, do bệnh nhân nhóm này khi có PI ĐMTC $\leq 1,2$ thì khả năng kháng hóa trị liệu lên đến 54,8%*** (bảng 3.37).

4.20. Kết quả điều trị của bệnh nhân

4.20.1. Tỷ lệ kháng MTX của đối tượng nghiên cứu

Ưu điểm của nghiên cứu chúng tôi là nhóm bệnh nhân UNBN NCT thuần nhất có điểm FIGO từ 0 đến 6, tất cả bệnh nhân bảo tồn tử cung, không bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bổ sung nào khác như phẫu thuật cắt tử cung hay xạ trị. Trong số 204 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, chúng tôi thấy có 148 bệnh nhân khỏi ngay với phác đồ đơn hóa trị liệu MTX chiếm 72,55%. Tuy nhiên, có 56 bệnh nhân (27,45%) kháng hóa trị liệu MTX phải chuyển phác đồ EMACO (biểu đồ 3.2). Nhóm đáp ứng MTX điều trị MTX trung bình 3,9 đợt, còn nhóm kháng MTX điều trị trung bình 3,8 đợt (bảng 3.3). Tỷ lệ kháng MTX của chúng tôi tương đương kết quả của tác giả khác trên thế giới và trong nước (bảng 4.1). Kháng hóa trị liệu dẫn đến kéo dài thời gian điều trị, tăng nguy cơ kháng đa hóa trị liệu và làm gia tăng tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị. Nghiên cứu này cho thấy có đến 27,45% bệnh nhân UNBN NCT kháng với đơn hóa trị liệu MTX. Do đó, chọn đúng đối tượng cần điều trị đa hóa chất giúp giảm thời gian điều trị và giảm tỷ lệ kháng hóa trị liệu có ý nghĩa quan trọng.

4.20.2. Điều trị sau kháng MTX

Theo dõi điều trị của 56 bệnh nhân kháng đơn hóa trị liệu chúng tôi thấy 23/56 bệnh nhân tiếp tục điều trị với đa hóa trị liệu (EMACO/EMAEP). 33/56 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung và điều trị hóa trị liệu (bảng 3.4). Bệnh nhân chưa có con hoặc mới chỉ có một con thường kiên trì điều trị hóa chất tiếp, chấp nhận các tác dụng không mong muốn trong quá trình đa hóa trị liệu. Bệnh nhân cắt tử cung thường có từ một con trở lên, tình trạng bệnh tiên lượng không tốt, mệt mỏi với quá trình điều trị, muốn làm gia tăng khả năng điều trị khỏi và mong thời gian điều trị ngắn hơn.

Mặc dù phần lớn bệnh nhân được điều trị khỏi bằng hóa trị liệu nhưng những vấn đề do bệnh kháng hóa trị liệu và độc tính của hóa chất làm cho nhiều tác giả vẫn phải cân nhắc cắt tử cung trong từng trường hợp cụ thể. Cắt tử cung thứ phát hoặc cắt khối di căn có vai trò quan trọng trong việc điều trị những bệnh nhân UNBN kháng hóa trị liệu. Tỷ lệ kháng hóa trị liệu là khoảng 25% ở bệnh nhân UNBN NCT và 20% ở bệnh nhân UNBN nguy cơ cao. Thêm vào đó phẫu thuật cũng sẽ rất cần thiết trong những trường hợp chảy máu nguy hiểm tính mạng do vỡ nhân tại tử cung [147]. Tỷ lệ cắt tử cung rất khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm lâm sàng cũng như kinh nghiệm của từng trung tâm. Một số trung tâm điều trị công bố về tỷ lệ cắt tử cung hỗ trợ trong điều trị UNBN là từ 17% đến 32%. Tỷ lệ này có thể cao hơn ở một số nước đang phát triển, nơi có nguồn lực trong việc theo dõi và điều trị còn khó khăn. Tỷ lệ cắt tử cung trong điều trị bệnh UNBN tại Philippine là 60%, tại Balan là 29%, tại bệnh viện Ain Shams (Anh) là 35%, còn tại Hungarie là 14,5% [147]. Trong nghiên cứu của Phan Chí Thành có 118/322 trường hợp có cắt tử cung chiếm tỷ lệ 36,6% [53].

Thời gian điều trị khỏi bệnh trung bình là 88 ngày (17 - 428 ngày). Bệnh nhân có thời gian điều trị ngắn nhất là chỉ sau 1 đợt MTX. Bệnh nhân thời gian điều trị dài nhất là hơn 1 năm sau nhiều đợt điều trị đa hóa trị liệu và cắt tử cung (bảng 3.4).

Có một bệnh nhân điều trị không kết quả dù đã phối hợp nhiều phương pháp, không còn khả năng điều trị đặc hiệu và xin về dù khởi đầu là UNBN nguy cơ thấp. Như vậy tỷ lệ điều trị thành công của các bệnh nhân UNBN NCT lên đến 99,5%, tương đương với số liệu báo cáo của các tác giả trên thế giới (bảng 3.6). Với việc áp dụng các phác đồ điều trị tiên tiến và cập nhật, bệnh UNBN từ một bệnh có tiên lượng xấu trở thành một trong những bệnh ung thư có tiên lượng tốt nhất và người bệnh có thể khỏi hoàn toàn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 204 bệnh nhân UNBN NCT điều trị tại BVPSTU từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 09 năm 2017, rút ra những kết luận sau:

1. Một số yếu tố liên quan tiên lượng và Doppler động mạch tử cung ở bệnh nhân UNBN NCT.

- Mô tả một số yếu tố liên quan tiên lượng ở bệnh nhân UNBN NCT

+ Tuổi trung bình là $26,3 \pm 5,1$ tuổi, thai nghén chỉ điểm chủ yếu là thai trứng và thời gian tiềm ẩn trung bình là 2,1 tháng. Bệnh nhân có tiền sử điều trị MTX chỉ chiếm 1,5%.

+ Hầu hết bệnh nhân không có di căn và ở giai đoạn 1 theo FIGO. Vị trí di căn thường ở phổi và âm đạo với số lượng nhân di căn ít (1-3 nhân) chiếm tỷ lệ 4,4%. Kích thước lớn nhất khối u trung bình (tử cung, phổi, âm đạo) là $3,4 \pm 1,1$ cm.

+ Nồng độ β hCG trước điều trị trung bình là $11.667,2 \pm 25.773,5$ IU/l, trung vị là 1.622,1 IU/l, phổ biến là nhóm < 1.000 IU/l.

+ Phân bố điểm tiên lượng FIGO không đều, tập trung ở nhóm có điểm FIGO thấp từ 0 đến 3 điểm, chiếm 90,2%.

- Mô tả Doppler động mạch tử cung ở bệnh nhân UNBN NCT

+ PSV trung bình tại ĐMTC là $63,0 \pm 27,9$ cm/s, trung vị là 55,65 cm/s.

+ EDV trung bình tại ĐMTC là $15,1 \pm 19,1$ cm/s, trung vị là 7,48 cm/s.

+ So sánh bên PI thấp và bên PI cao nhận thấy trung vị PSV, EDV, PI, RI, S/D 2 bên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

2. Hiệu quả Doppler động mạch tử cung kết hợp với một số yếu tố liên quan để tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu Methotrexat ở bệnh nhân UNBN NCT.

- Hai yếu tố tiên lượng theo FIGO 2002 liên quan tiên lượng kháng MTX:

+ Nồng độ β hCG trước điều trị ≥ 10.000 IU/l làm nguy cơ kháng MTX tăng 2,17 lần bệnh nhân có nồng độ β hCG trước điều trị < 10.000 IU/l.

+ Kích thước lớn nhất khối u ≥ 5 cm làm nguy cơ kháng MTX tăng 4,9 lần bệnh nhân có nhân < 5 cm.

- Giá trị của Doppler ĐMTC để tiên lượng kháng MTX

+ Đặc điểm huyết động của ĐMTC là một yếu tố mới góp phần vào tiên lượng kháng đơn hóa trị liệu MTX. Điểm cắt phù hợp nhất của PI ĐMTC dự báo nguy cơ kháng MTX ở giá trị PI bằng 1,2.

+ Trên hội quy đơn biến, khi PI ĐMTC $\leq 1,2$ làm nguy cơ kháng MTX tăng 2,63 lần so với nhóm có PI $> 1,2$. Trên hội quy đa biến cho thấy PI ĐMTC là yếu tố tiên lượng với kháng MTX.

- Ý nghĩa kết hợp PI ĐMTC với điểm FIGO để tiên lượng kháng MTX

+ Kết hợp điểm tiên lượng FIGO và điểm cắt PI ĐMTC bằng 1,2 cho phép phát hiện tốt hơn nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX (cả trên và dưới ngưỡng) ở bệnh nhân UNBN NCT.

+ PI ĐMTC $\leq 1,2$ tương đương với 1-2 điểm FIGO.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu của luận án này, tôi xin đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Nên siêu âm Doppler ĐMTC để đánh giá chỉ số xung cho bệnh nhân UNBN NCT có điểm FIGO ≥ 3 bởi những bệnh nhân này khi có PI ĐMTC $\leq 1,2$ thì khả năng kháng hóa trị liệu lên đến 54,84%.

- Cần có nghiên cứu sâu hơn về khả năng kháng đơn hóa trị liệu MTX của nhóm bệnh nhân có điểm FIGO 5 - 6 điểm và cân nhắc điều trị, bởi trong nghiên cứu của chúng tôi, khi kết hợp với PI ĐMTC $\leq 1,2$ khả năng kháng đơn hóa trị liệu MTX của nhóm này là 100%.

NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu lần đầu tiên tại Việt Nam về vai trò của siêu âm Doppler chức năng để tiên lượng kháng hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.
2. Nghiên cứu mô tả đặc điểm huyết động ở bệnh nhân UNBN NCT. Nghiên cứu cũng mô tả đặc điểm, sự khác biệt huyết động ĐMTC giữa nhóm kháng và nhóm không kháng MTX ở bệnh nhân UNBN NCT bảo tồn tử cung.
3. Nghiên cứu tìm thấy PI ĐMTC là một yếu tố tiên lượng nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.
4. Bảng điểm tiên lượng FIGO 2002 kết hợp PI ĐMTC $\leq 1,2$ giúp phát hiện tốt hơn nguy cơ kháng hóa trị liệu MTX ở bệnh nhân UNBN NCT.
5. Nghiên cứu của chúng tôi có thể giúp việc chọn lựa chính xác hơn nhóm bệnh nhân UNBN NCT cần nâng bậc điều trị, để ít bị ảnh hưởng bởi yếu tố kinh nghiệm.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Nguyễn Thái Giang, Vương Tiên Hòa (2019).** Bước đầu nghiên cứu vai trò của chỉ số xung động mạch tử cung để tiên lượng kháng Methotrexate trong u nguyên bào nuôi, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 1, trang 167-170.
- 2. Nguyen Thai Giang, Vuong Tien Hoa, Vu Ba Quyet, Tran Trung Hieu (2019).** Uterine artery pulsatility index: a predictor of Methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia, *Journal of medical reseach*, 118 E4 (2) April, pp 65 - 73.
- 3. Nguyễn Thái Giang (2019).** Đánh giá các yếu tố tiên lượng liên quan kháng Methotrexate ở bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. *Tạp chí nghiên cứu y học*, Tập 119 số 3 tháng 4, trang 57 - 64.
- 4. Nguyễn Thái Giang (2019).** Kết quả điều trị bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp tại bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí nghiên cứu y học*, Tập 121 số 5 tháng 6, trang 23 - 30.
- 5. Nguyễn Thái Giang (2019).** Nghiên cứu tính hiệu quả, an toàn và tác dụng không mong muốn khi điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp bằng Methotrexate. *Tạp chí y học Việt Nam*, số 2 tháng 1, trang 147-152.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Phụ sản Đại học Y Hà Nội (2004). Khối u nguyên bào nuôi. *Sản phụ khoa*, 1, 248-289.
2. World Health Organization (1983). *Gestational Trophoblastic Diseases: Report of a WHO Scientific Group*, World Health Organization,
3. N. Sebire và M. Seckl (2008). Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *BMJ*, 337, a1193.
4. M. C. Li, R. Hertz và D. B. Spencer (1956). Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Experimental Biology and Medicine*, 93 (2), 361-366.
5. C. Aghajanian (2011). Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (7), 786-788.
6. I. McNeish, S. Strickland, L. Holden et al (2002). Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (7), 1838-1844.
7. M. J. Seckl, N. J. Sebire và R. S. Berkowitz (2010). Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*, 376 (9742), 717-729.
8. V. Parker, A. Pacey, J. Palmer et al (2017). Classification systems in Gestational trophoblastic neoplasia-Sentiment or evidenced based? *Cancer treatment reviews*, 56, 47-57.
9. R. Agarwal, V. Harding, D. Short et al (2012). Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *British journal of cancer*, 106 (6), 1089-1094.
10. R. Agarwal, S. Strickland, I. A. McNeish et al (2002). Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in

patients with gestational trophoblastic tumors. *Clinical cancer research*, 8 (5), 1142-1147.

11. M. Long, J. Boulton, R. Begent et al (1990). Preliminary Doppler studies on the uterine artery and myometrium in trophoblastic tumours requiring chemotherapy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 97 (8), 686-689.

12. M. G. Long, J. Boulton, R. Langley et al (1992). Doppler assessment of the uterine circulation and the clinical behaviour of gestational trophoblastic tumours requiring chemotherapy. *British journal of cancer*, 66 (5), 883.

13. I.-M. Shih (2011). Trophoblastic vasculogenic mimicry in gestational choriocarcinoma. *Modern Pathology*, 24 (5), 646-652.

14. B. Moradi, A. Borhani, F. Yarandi et al (2020). Post-Molar Stage I Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia: Transvaginal Ultrasound Findings and Their Correlation with Chemotherapy Response. *Iranian Journal of Radiology*, 17 (1),

15. E. Epstein và U. Joneborg (2020). Sonographic characteristics of post-molar gestational trophoblastic neoplasia at diagnosis and during follow-up, and its relation to methotrexate resistance. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*,

16. M. Gueye, M. D. Ndiaye-Gueye, S. M. Kane-Gueye et al (2016). Efficacy and Risk Factors Associated to Resistance to Single-Agent Chemotherapy in Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 6 (01), 50.

17. D. Verri, T. Pasciuto, E. Epstein et al (2019). Gestational trophoblastic neoplasia ultrasound assessment: TITANIUM study. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 29 (7), 1216-1220.

18. A. Braga, P. Mora, A. C. de Melo et al (2019). Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World journal of clinical oncology*, 10 (2), 28.

19. W. B. Ober và R. O. Fass (1961). The early history of choriocarcinoma. *Medical Society in the City of New York, Vol. 19*, Karger Publishers, 124-129.
20. L. Resta, A. Malvasi, L. Mirković et al (2016). Molar and Trophoblastic Disease. *Management and Therapy of Early Pregnancy Complications*, Springer, 181-207.
21. J. S. Charles Hammond (2008). Gestational Trophoblastic Diseases. *The Global Library of Women's Medicine*, DOI 10.3843/GLOWM.10263,
22. A. Altieri, S. Franceschi, J. Ferlay et al (2003). Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *The Lancet Oncology*, 4 (11), 670-678.
23. E. I. Kohorn (2015). The FIGO 2002 staging and risk factor scoring system for GTD. Update and critical *International Society of the Study of Trophoblastic Diseases*,
24. S. G. Silverberg (1992). Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. *Atlas of tumor pathology*,
25. Vi Huyền Trác (1993). Các bệnh nguyên bào nuôi trong chữa đẻ. *Bài giảng Giải phẫu bệnh*, Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường đại học Y Hà Nội (Nhà xuất bản Y học), 176-182.
26. Nguyễn Quốc Tuấn (2005). Bệnh nguyên bào nuôi, các hình thái liên quan - chẩn đoán - điều trị. *Nhà xuất bản y học*,
27. J. R. Lurain (2010). Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203 (6), 531-539.
28. T. Murad, J. Longley, J. Lurain et al (1990). Hydatidiform mole: clinicopathologic associations with the development of postevacuation

trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 32 (4), 359-367.

29. R. J. Kurman (1991). The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present. *Human pathology*, 22 (9), 847-855.

30. I.-M. Shih và R. J. Kurman (2001). The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *International journal of gynecological pathology*, 20 (1), 31-47.

31. M. T. Mazur và R. J. Kurman (2005). Gestational trophoblastic disease. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*, Springer, 67-99.

32. I.-M. Shih và R. J. Kurman (1998). Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 22 (11), 1393-1403.

33. K. Bagshawe (1976). Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer*, 38 (3), 1373-1385.

34. S. R. Y. Sharami và E. Saffarieh (2020). A review on management of gestational trophoblastic neoplasia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9 (3), 1287.

35. A. Santaballa, Y. García, A. Herrero et al (2018). SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clinical and Translational Oncology*, 20 (1), 38-46.

36. H. Y. Ngan, M. J. Seckl, R. S. Berkowitz et al (2018). Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 79-85.

37. E. Kohorn (2001). The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *International Journal of Gynecological Cancer*, 11 (1), 73-77.
38. A. Sita-Lumsden, D. Short, I. Lindsay et al (2012). Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *British journal of cancer*, 107 (11), 1810-1814.
39. Y. Eysbouts, P. Ottevanger, L. Massuger et al (2017). Can the FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset. *Annals of oncology*, 28 (8), 1856-1861.
40. J. Brown, R. W. Naumann, M. J. Seckl et al (2017). 15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage. *Gynecologic oncology*, 144 (1), 200-207.
41. J. Bertino, E. Göker, R. Gorlick et al (1996). Resistance mechanisms to methotrexate in tumors. *The oncologist*, 1 (4), 223-226.
42. J. D. Borsi, E. Sagen, C. Ing et al (1990). Pharmacokinetics and metabolism of methotrexate: An example for the use of clinical pharmacology in pediatric oncology. *Pediatric hematology and oncology*, 7 (1), 13-33.
43. W. A. Bleyer, J. C. Drake và B. A. Chabner (1973). Neurotoxicity and elevated cerebrospinal-fluid methotrexate concentration in meningeal leukemia. *New England Journal of Medicine*, 289 (15), 770-773.
44. H. Schrøder, N. Clausen, E. Østergaard et al (1986). Pharmacokinetics of erythrocyte methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance treatment. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 16 (2), 190-193.
45. M. C. Li (1979). The historical background of successful chemotherapy for advanced gestational trophoblastic tumors. *American journal of obstetrics and gynecology*, 135 (2), 266-272.

46. F. O. Committee (2002). FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 77 (3), 285-287.
47. B. W. Hancock (2003). Staging and classification of gestational trophoblastic disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17 (6), 869-883.
48. E. I. Kohorn (2002). Gestational trophoblastic neoplasia and evidence-based medicine. *The Journal of reproductive medicine*, 47 (6), 427-432.
49. E. I. Kohorn (2002). Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *The Journal of reproductive medicine*, 47 (6), 445-450.
50. Đinh Văn Thắng (1973). Điều trị chorioepithelioma tử cung. *Một số công trình nghiên cứu khoa học của Viện bảo vệ Bà mẹ và trẻ sơ sinh*, 28-40.
51. Nguyễn Cận (1969). Đặc điểm của di căn trong chửa trứng và chorio ở Việt Nam. *Sản phụ khoa*, (Tài liệu nghiên cứu), 45-55.
52. Nguyễn Cận; Đinh Thế Mỹ (1980). Tình hình điều trị chửa trứng và chorioepithelioma tại Viện bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh từ 1975-1979. *Tóm tắt báo cáo khoa học tại hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học 1980 viện BVMTSS*, 3-7.
53. Phan Chí Thành (2012). Nghiên cứu tỷ lệ kháng thuốc và yếu tố liên quan trong điều trị u nguyên bào nuôi bằng MTX và acid folic tại BVPSTU. *Tạp chí Phụ sản*, 4 (6), 49-54.
54. M. M. Gilani, F. Yarandi, Z. Eftekhar et al (2005). Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 45 (2), 161-164.

55. M. i. Alazzam, J. Tidy, B. W. Hancock et al (2012). First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *The Cochrane Library*, 28-32.
56. F. Khan, J. Everard, S. Ahmed et al (2003). Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *British journal of cancer*, 89 (12), 2197-2201.
57. M. Seckl, N. Sebire, R. Fisher et al (2013). Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24 (suppl 6), vi39-vi50.
58. B. v. T. Dũ (2019). Bệnh nguyên bào nuôi. *Phác đồ điều trị sản phụ khoa* 244-259.
59. B. y. tế (2015). U nguyên bào nuôi. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa* 174-177.
60. Herzt (1961). Five years experiences with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumor in woman. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 62 - 83.
61. Homesley.H.D (1998). Single agent therapy for non metastatic and low rick metastatic gestational trophoblastic disease. *The Journal of Reproductive Medicine*, 43,(41), 75-80.
62. Hammond.C.B (1994). Gestational Trophoblastic Neoplasms. *Danforth's Obstetric and Gynecology*, Chapter 53, 1039-1050.
63. Phạm Thị Nga (2006). Tình hình và kết quả điều trị bệnh u nguyên bào nuôi có sử dụng hóa chất tại BVPSTU trong 3 năm (2003-2005). *Luận văn thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội,

64. G. Housman, S. Byler, S. Heerboth et al (2014). Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers*, 6 (3), 1769-1792.

65. Nguyễn Quang Bắc (2004). Nhận xét kết quả điều trị bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp bằng methotrexate tại bệnh viện PSTU trong 3 năm 2001-2003. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú các bệnh viện*

66. Lê Sỹ Phương (2009). Đánh giá hiệu quả của phác đồ MTX/FA trong điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp theo FIGO 2000 và các yếu tố tiên lượng kháng thuốc. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, 4 (6), 78-83.

67. M. M. Gilani, B. Fariba, N. Behtash et al (2013). The WHO score predicts treatment outcome in low risk gestational trophoblastic neoplasia patients treated with weekly intramuscular methotrexate. *Journal of cancer research and therapeutics*, 9 (1), 38.

68. C. B. Hammond, L. G. Borchert, L. Tyrey et al (1973). Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 115 (4), 451-457.

69. W. B. Growdon, A. J. Wolfberg, D. P. Goldstein et al (2009). Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 112 (2), 353-357.

70. R. A. E. Hemida, E. Toson, H. Shalaby et al (2011). Chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasia, 5-years experience of Mansoura University Hospital, Egypt. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1 (03), 153.

71. Tôn Nữ Tuyết Trinh (2003). Mối liên quan giữa nang hoàng tuyến đối với sự tiến triển và tiên lượng của các bệnh nguyên bào nuôi. *Luận án tiến sĩ Y học*,

72. M. i. Alazzam, J. Tidy, R. Osborne et al (2016). Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *The Cochrane Library*, 29-32.

73. F. Couder, J. Massardier, B. You et al (2016). Predictive factors of relapse in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients successfully treated with methotrexate alone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215 (1), 80.e81-80.e87.

74. J. R. Lurain, L. A. Casanova, D. S. Miller et al (1991). Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 164 (2), 611-616.

75. A. S. Mousavi, A. Zamani, F. Khorasanizadeh et al (2015). Resistance to single-agent chemotherapy and its risk factors in low-risk gestational trophoblastic neoplasms. *Journal of obstetrics and gynaecology research*, 41 (5), 776-783.

76. R. K. Hanna và J. T. Soper (2010). The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *The oncologist*, 15 (6), 593-600.

77. L. El-Helw, R. Coleman, J. Everard et al (2009). Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 113 (3), 306-311.

78. A. E. Strohl và J. R. Lurain (2016). Postmolar choriocarcinoma: An independent risk factor for chemotherapy resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 141 (2), 276-280.

79. B. You, R. Harvey, E. Henin et al (2013). Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements. *British journal of cancer*, 108 (9), 1810-1816.

80. F. T. C. Asmar, A. R. Braga-Neto, J. de Rezende-Filho et al (2017). Uterine artery Doppler flow velocimetry parameters for predicting gestational trophoblastic neoplasia after complete hydatidiform mole, a prospective cohort study. *Clinics*, 72 (5), 284-288.
81. E. M. Ramsey, G. W. Corner và M. W. Donner (1963). Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 86 (2), 213-225.
82. M. Long, J. Boulton, M. Hanson et al (1989). Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and uterus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 96 (5), 588-593.
83. B. Hollis, E. Mavrides, S. Campbell et al (2001). Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 18 (6), 593-597.
84. A. Papageorghiou, M. To, C. Yu et al (2001). Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 18 (5), 456-459.
85. I.-M. Shih (2007). Gestational trophoblastic neoplasia—pathogenesis and potential therapeutic targets. *The Lancet Oncology*, 8 (7), 642-650.
86. E. Jauniaux (1998). Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 11 (5), 367-377.
87. L. d. L. A. Lima, R. C. M. Parente, I. Maestá et al (2016). Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiologia brasileira*, 49 (4), 241-250.

88. F.-J. Hsieh, C.-C. Wu, C.-A. Chen et al (1994). Correlation of uterine hemodynamics with chemotherapy response in gestational trophoblastic tumors. *Obstetrics and gynecology*, 83 (6), 1021-1025.
89. D. F. Schneider, I. Bukovsky, Z. Weinraub et al (1990). Transvaginal ultrasound diagnosis and treatment follow-up of invasive gestational trophoblastic disease. *Journal of Clinical Ultrasound*, 18 (2), 110-113.
90. M. Kawano, H. Masuzaki và T. Ishimaru (1996). Transvaginal color Doppler studies in gestational trophoblastic disease. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 7 (3), 197-200.
91. F. Chan, M. Chau, T. Pun et al (1995). A comparison of colour Doppler sonography and the pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational trophoblastic disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 102 (9), 720-725.
92. Q. Zhou, X.-Y. Lei, Q. Xie et al (2005). Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12- year experience. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24 (1), 15-24.
93. K. Taylor, P. Schwartz và E. Kohorn (1987). Gestational trophoblastic neoplasia: diagnosis with Doppler US. *Radiology*, 165 (2), 445-448.
94. H. Lindholm, A. Rådestad và F. Flam (1997). Hysteroscopy provides proof of trophoblastic tumors in three cases with negative color Doppler images. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 9 (1), 59-61.
95. J. Carter, J. Fowler, J. Carlson et al (1993). Transvaginal color flow Doppler sonography in the assessment of gestational trophoblastic disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 12 (10), 595-599.
96. R. Maymon, D. Schneider, A. Shulman et al (1996). Serial color Doppler flow of uterine vasculature combined with serum β -hCG measurements for improved monitoring of patients with gestational trophoblastic disease. *Gynecologic and obstetric investigation*, 42 (3), 201-205.

97. T. Gungor, M. Ekin, H. Dumanli et al (1998). Color Doppler ultrasonography in the earlier differentiation of benign molehydatidiforms from malignant gestational trophoblastic disease. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 77 (8), 860-862.
98. R. Tepper, A. Shulman, M. Altaras et al (1994). The role of color Doppler flow in the management of nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecologic and obstetric investigation*, 38 (1), 14-17.
99. O. T. Yalcin, S. S. Ozalp và H. M. Tanir (2002). Assessment of gestational trophoblastic disease by Doppler ultrasonography. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 103 (1), 83-87.
100. D. E. M. A. El Aal, E. D. El Senosy, M. A. Kamel et al (2003). Uterine artery Doppler blood flow in cases of hydatidiform mole and its correlation with β -hCG. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 111 (2), 129-134.
101. A. Kyal, P. Mukhopadhyay, T. S. Bag et al (2013). Uterine Artery Pulsatility Index as an Emerging Promising Marker in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 5 (3), 139-141.
102. R. N. Y. Neda Salih Amin (2014). Uterine Artery Doppler Blood flow in Cases of Hydatidiform Mole and its Correlation with β -hCG. *Iraqi J. Comm. Med*, Jan.,
103. F.-J. Hsieh, C.-C. Wu, C.-N. Lee et al (1994). Vascular patterns of gestational trophoblastic tumors by color Doppler ultrasound. *CANCER-PHILADELPHIA*-, 74, 2361-2361.
104. F.-J. Hsieh, C.-C. Wu, C.-A. Chen et al (1994). Correlation of uterine hemodynamics with chemotherapy response in gestational trophoblastic tumors. *Obstetrics & Gynecology*, 83 (6), 1021.

105. A. Sita- Lumsden, H. Medani, R. Fisher et al (2013). Uterine artery pulsatility index improves prediction of methotrexate resistance in women with gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score 5–6. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120 (8), 1012-1015.
106. Hoàng Văn Minh; Lưu Ngọc Hoạt (2018). Phương pháp tính cỡ mẫu nghiên cứu. *phương pháp phân tích số liệu và trình bày kết quả nghiên cứu khoa học y học*, 216-225.
107. M. G. Long, J. Boulton, R. Langley et al (1992). Doppler assessment of the uterine circulation and the clinical behaviour of gestational trophoblastic tumours requiring chemotherapy. *British journal of cancer*, 66 (5), 883-887.
108. A. Bhide, G. Acharya, C. Bilardo et al (2013). ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 41 (2), 233.
109. L. H. Lin, L. S. Bernardes, E. A. Hase et al (2015). Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics*, 70 (12), 810-815.
110. K. Hajian-Tilaki (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4 (2), 627.
111. K. Bagshawe, J. Dent, E. Newlands et al (1989). The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 96 (7), 795-802.
112. A. P. Garrett, E. O. Garner, D. P. Goldstein et al (2002). Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *The Journal of reproductive medicine*, 47 (5), 355-362.

113. S.-J. Kim, C. Lee, S.-Y. Kwon et al (2004). Studying changes in the incidence, diagnosis and management of GTD: the South Korean model. *The Journal of reproductive medicine*, 49 (8), 643-654.
114. C. L. Min C Choi, Harriet O Smith, Seung J Kim (2015). Epidemiology of Gestational trophoblastic disease. *Gestational trophoblastic disease*, Chapter 3 (4th Edition),
115. Nguyễn Thúy Nga (1991). Góp phần nghiên cứu về chẩn đoán, điều trị, tiên lượng và theo dõi các di căn của ung thư nguyên bào nuôi. *Luận án phó tiến sĩ Khoa học Y Dược*,
116. J. C. Baltazar (1976). Epidemiological features of choriocarcinoma. *Bulletin of the World Health Organization*, 54 (5), 523.
117. M.-C. Ha, S. Cordier, D. Bard et al (1996). Agent orange and the risk of gestational trophoblastic disease in Vietnam. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 51 (5), 368-374.
118. Đinh Thế Mỹ (2007). Bệnh nguyên bào nuôi tồn tại. *Bệnh nguyên bào nuôi thai nghén*, Bệnh viện PSTU (Nhà xuất bản Y học), 71-74.
119. C. A. Lok, A. C. Ansink, D. Grootfaam et al (2006). Treatment and prognosis of post term choriocarcinoma in The Netherlands. *Gynecologic oncology*, 103 (2), 698-702.
120. F. Feng, Y. Xiang, X. Wan et al (2010). Prognosis of patients with relapsed and chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia transferred to the Peking Union Medical College Hospital. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117 (1), 47-52.
121. C. Lybol (2013). *Improving management of gestational trophoblastic neoplasia*, [Sl: sn],

122. J. P. Roberts và J. R. Lurain (1996). Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174 (6), 1917-1924.

123. F. Taylor, T. Grew, J. Everard et al (2013). The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *European Journal of Cancer*, 49 (15), 3184-3190.

124. U. M. Umar, K. Isyaku, Y. M. Adamu et al (2017). Sonographic measurement of uterine dimensions in healthy nulliparous adults in Northwestern Nigeria. *Sahel Medical Journal*, 20 (1), 1.

125. R. S. Berkowitz và D. P. Goldstein (2009). Molar pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 360 (16), 1639-1645.

126. E. Chapman-Davis, A. V. Hoekstra, A. W. Rademaker et al (2012). Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 125 (3), 572-575.

127. R. J. Osborne, V. Filiaci, J. C. Schink et al (2011). Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (7), 825-831.

128. H. Ngan, A. Lopes, I. Lauder et al (1994). An evaluation of the prognostic factors in metastatic gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecological Cancer*, 4 (1), 36-42.

129. I. Maestá, W. B. Growdon, D. P. Goldstein et al (2013). Prognostic factors associated with time to hCG remission in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 130 (2), 312-316.

130. R. Gosling và D. King (1974). Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 67 (6 Pt 1), 447.

131. V. Gupta và N. Agarwal Correlation between Placental Location and Uterine Artery Flow Waveforms in Uncomplicated Pregnancies.

132. G. Gasparini, P. Bevilacqua, E. Bonoldi et al (1995). Predictive and prognostic markers in a series of patients with head and neck squamous cell invasive carcinoma treated with concurrent chemoradiation therapy. *Clinical cancer research*, 1 (11), 1375-1383.

133. N. Weidner, P. Carroll, J. Flax et al (1993). Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *The American journal of pathology*, 143 (2), 401.

134. N. Weidner, J. P. Semple, W. R. Welch et al (1991). Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 324 (1), 1-8.

135. A. Srivastava, P. Laidler, R. Davies et al (1988). The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *The American journal of pathology*, 133 (2), 419.

136. P. Macchiarini, G. Fontanini, F. Squartini et al (1992). Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *The Lancet*, 340 (8812), 145-146.

137. E. Jauniaux, D. Jurkovic và S. Campbell (1991). In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1 (6), 435-445.

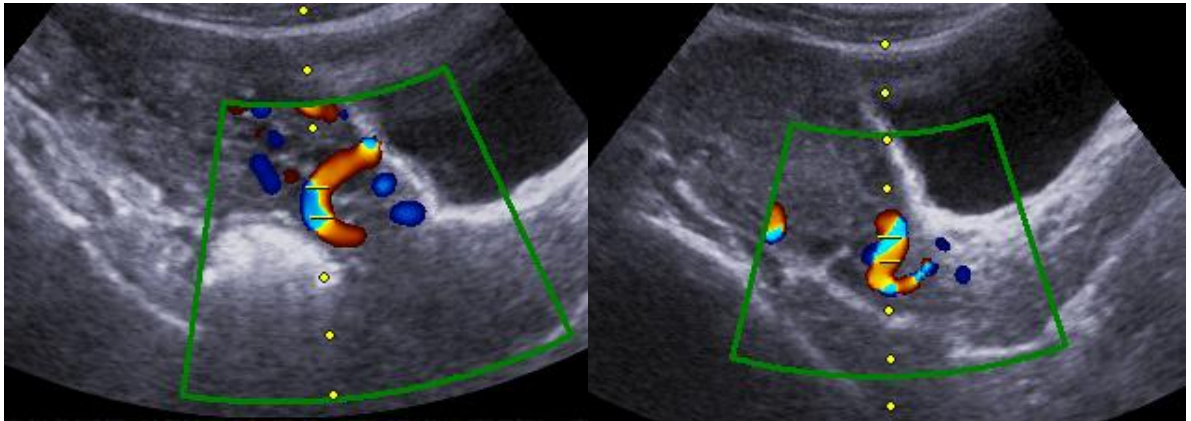
138. U. Borell và I. Fernstrom (1958). Arteriovenous fistulae of the uterus and adnexa. *Acta radiologica*, 49 (1), 1-16.

139. C. Elston (1976). The histopathology of trophoblastic tumours. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)*. 10, 111.

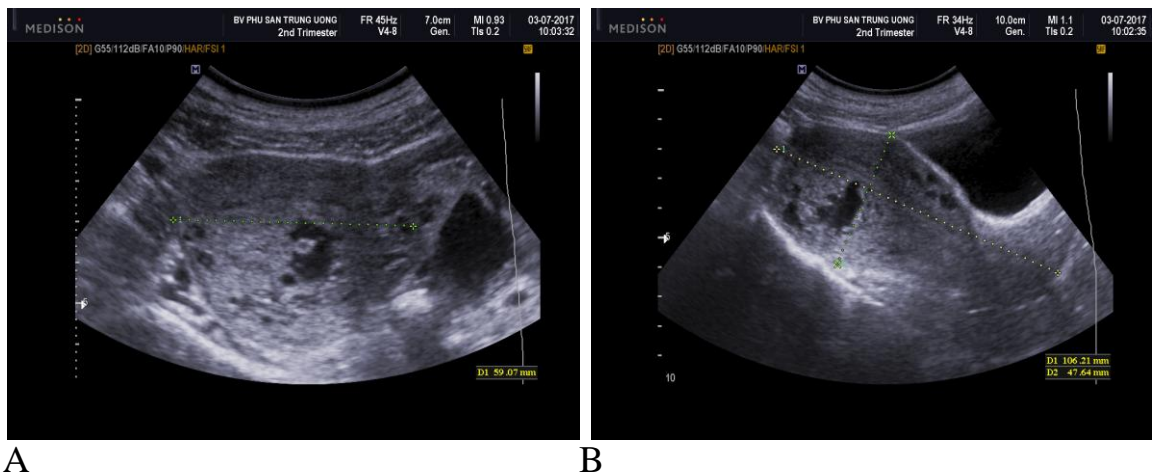
140. S. RE (1981). Young RH. *Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal* *Am J Surg Pathol*, 5, 75-76.
141. R. Eckstein, F. Paradinas và K. Bagshawe (1982). Placental site trophoblastic tumour (trophoblastic pseudotumour): a study of four cases requiring hysterectomy including one fatal case. *Histopathology*, 6 (2), 211-226.
142. R. Pijnenborg, J. Bland, W. a. Robertson et al (1983). Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*, 4 (4), 397-413.
143. S. Handwerger (2010). New insights into the regulation of human cytotrophoblast cell differentiation. *Molecular and cellular endocrinology*, 323 (1), 94.
144. Y. W. Park, D. K. Kim, J. S. Cho et al (1994). The utilization of Doppler ultrasonography with color flow mapping in the diagnosis and evaluation of malignant trophoblastic tumors. *Yonsei medical journal*, 35 (3), 329-335.
145. S. Oguz, A. Sargin, H. Aytan et al (2004). Doppler study of myometrium in invasive gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14 (5), 972-979.
146. J. Li, Y. Shi, X. Wan et al (2009). Intratumoral blood flow analysis in epithelioid trophoblastic tumors. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 28 (12), 1709-1714.
147. Y. Eysbouts, L. Massuger, J. IntHout et al (2017). The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic oncology*, 145 (3), 536-542.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Một số hình ảnh siêu âm Doppler trong nghiên cứu (nguồn Nguyễn Thái Giang)



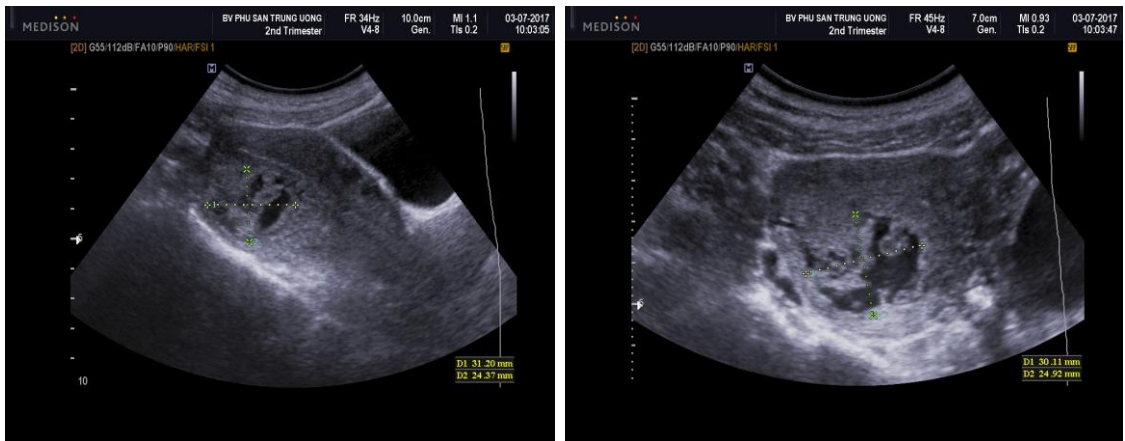
Hình 1: Hình ảnh siêu âm Doppler ĐMTC: ở khớp nối cổ-thân, nhờ hình ảnh Doppler màu



A

B

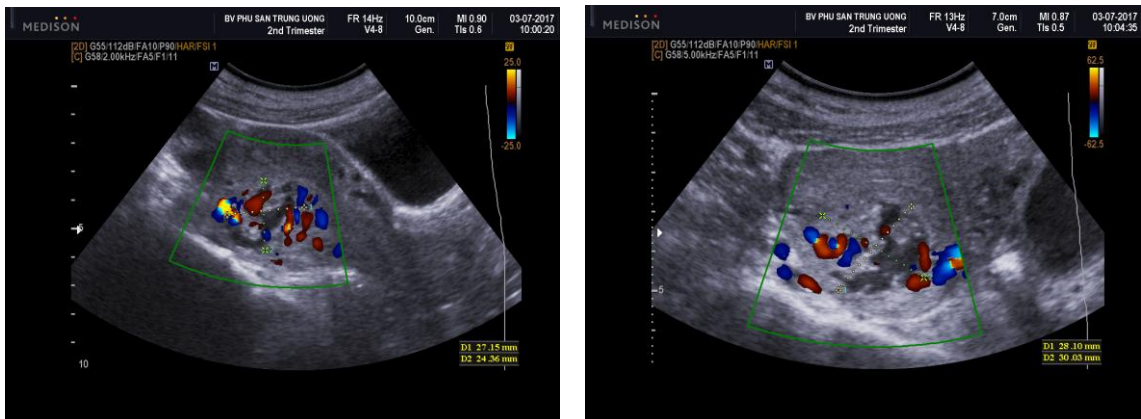
Hình 2: Đo các kích thước của tử cung (A: Đo chiều rộng của tử cung, B: chiều dài và chiều dày tử cung)



A

B

Hình 3: Đo kích thước nhân tại tử cung trên mặt cắt đứng dọc và mặt cắt đứng ngang (A: mặt cắt đứng dọc, B: mặt cắt đứng ngang)

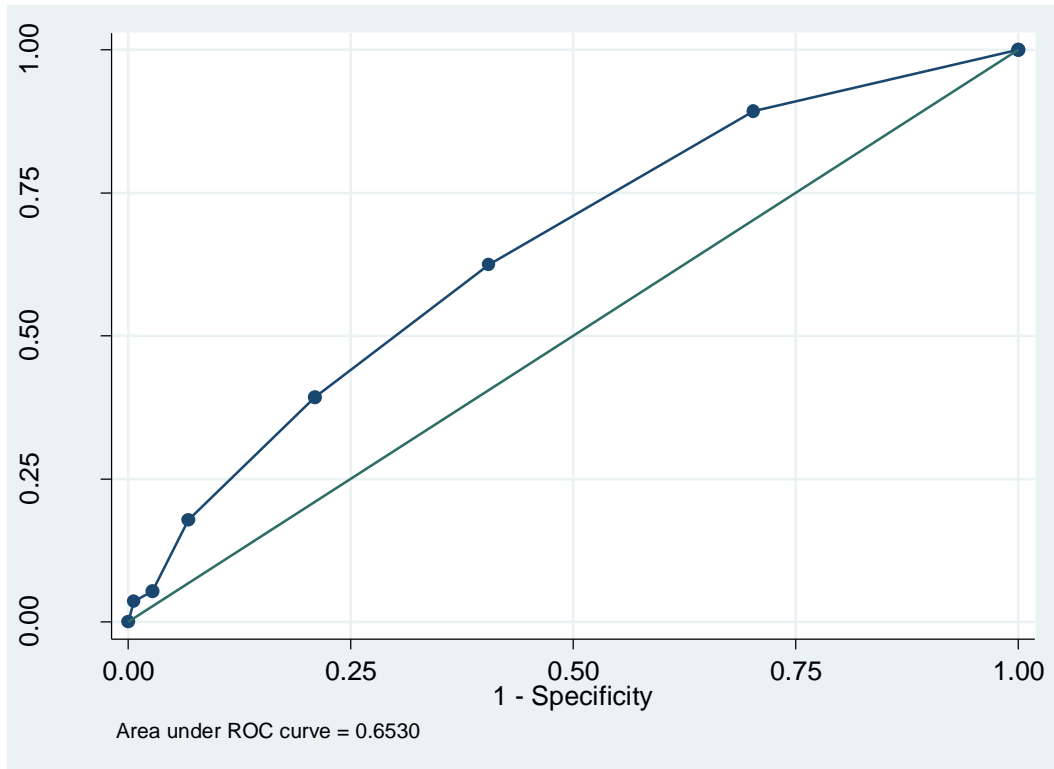


A

B

Hình 4: Đo kích thước nhân tại tử cung với Siêu âm Doppler trên mặt cắt đứng dọc và mặt cắt đứng ngang (A: mặt cắt đứng dọc, B: mặt cắt đứng ngang)

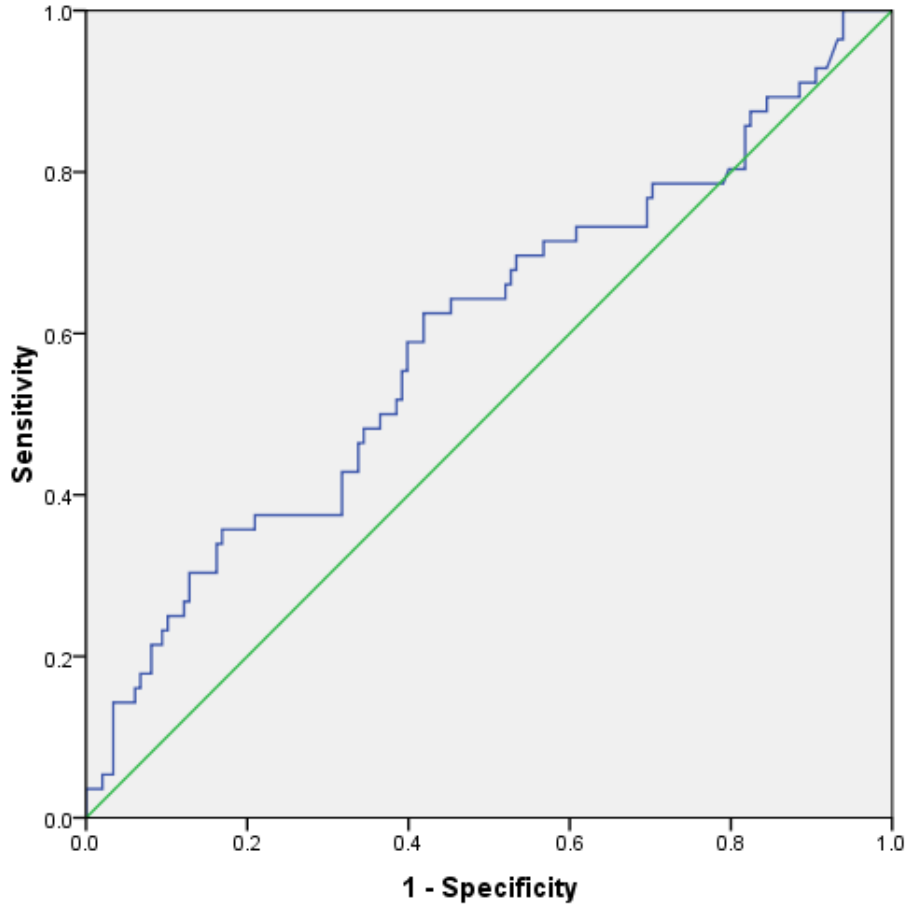
Phụ lục 2: Đường cong ROC của điểm FIGO tiên lượng kháng MTX



Biểu đồ: Đường cong ROC của điểm FIGO tiên lượng kháng MTX (n=204)

Với điểm số FIGO, diện tích dưới đường cong là 0,65 (95% CI: 0,57 – 0,73). Giá trị này của thang điểm FIGO > 0,5 và < 0,7 nên giá trị dự báo kháng MTX ở mức thấp.

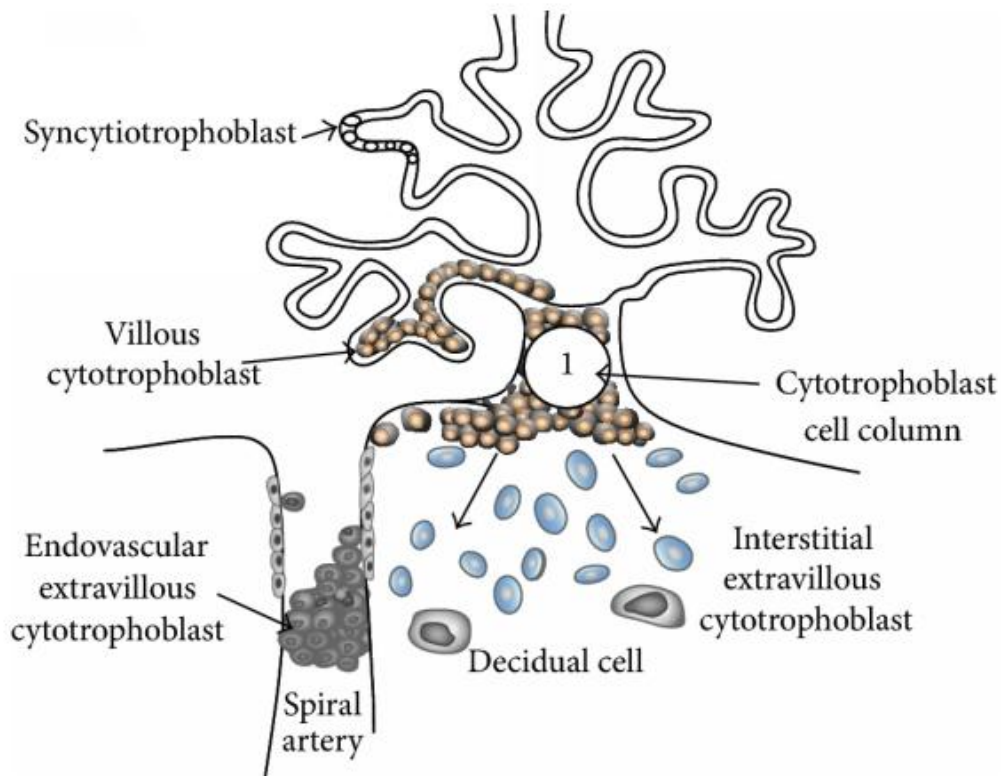
Phụ lục 3: Đường cong ROC của β hCG tiên lượng kháng MTX



Biểu đồ: Đường cong ROC của β hCG tiên lượng kháng MTX (n=204)

Với nồng độ β hCG, diện tích dưới đường cong là 0,6 (95% CI: 0,51 – 0,69). Giá trị dự báo kháng MTX trên dữ liệu ở mức thấp.

Phụ lục 4: Vị trí và vai trò của các nguyên bào nuôi (nguồn Ie-Ming Shih)



Đơn bào nuôi tạo thành 2 dòng tế bào

- Dòng hợp nhất (fusion lineage): tạo thành hợp bào nuôi (syncytiotrophoblast), có vai trò quan trọng trong trao đổi chất giữa mẹ - thai.

- Dòng xâm lấn (invasive lineage): tạo ra các đơn bào nuôi cần thiết cho quá trình làm tổ và tạo thành rau thai đầy đủ chức năng. Một đơn bào nuôi gốc chưa biệt hóa (cytotrophoblastic stem cell) sẽ biệt hóa thành đơn bào nuôi trung gian ngoài gai rau (extravillous cytotrophoblast intermediate) rồi trở thành đơn bào nuôi khoảng kẽ (interstitial cytotrophoblast). Đơn bào nuôi khoảng kẽ sau này có thể biệt hóa thành đơn bào nuôi nội mạch (endovascular cytotrophoblast) hoặc hợp bào (syncytium).

Phụ lục 5: Bản cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên đối tượng:

Tuổi:

Địa chỉ:

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: "*Nghiên cứu giá trị Doppler động mạch tử cung và một số yếu tố liên quan để tiên lượng kháng Methotrexate ở bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp*". Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này, đồng ý siêu âm Doppler động mạch tử cung để thu thập số liệu trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm.....

Họ tên của đối tượng hoặc người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Phụ lục 6: Mẫu phiếu thu thập số liệu

HÀNH CHÍNH	Số điện thoại
1. Họ tên BN: Địa chỉ:	Ngày vào viện: Ngày ra viện:

THÔNG TIN NGHIÊN CỨU	
2. Tuổi: tuổi	12.Loại thai trứng 1/CTTP 2/CTBP 3/Không rõ
3. Nghề nghiệp: 1/Cán bộ 2/Nông nghiệp 3/Công nhân 4/Tự do	13.Thời gian tiềm ẩn: tháng 14.Yếu tố chẩn đoán UNBN 1/ bHcg 2/ di căn 3/ GPBL
4. Quê quán: 1/Hà Nội 2/Tỉnh khác	15. Rong huyết 1/ Không 2/ Có
5. Nơi cư trú 1/Thành thị 2/Nông thôn 3/Miền núi	16.Nhân di căn ÂĐ 1/ Không 2/ Có
6. Thu nhập 1/Dư ăn 2/Đủ ăn 3/thiếu ăn	17. Di căn phổi 1/Không 2/Có
7. Số con sống:.....con	18.Kích thước nhân lớn nhất Di căn phổi trên X quang:mm
8. Số lần đẻ :.....con	19.Số lượng phổi trên XQ:nhân
9. Số lần thai trứng:.....lần	20.Di căn lách, thận 1/Không 2/Có
10.Số lần nạo hút, sảy, thai lưu:.....lần	21.Di căn tiêu hóa 1/Không 2/Có
11. Thai nghén chỉ điểm 1/Sảy, nạo hút thai, thai lưu, CNTC 2/Sau đẻ 3/Thai trứng	22.Di căn gan, não 1/Không 2/Có

<p>SIÊU ÂM DOPPLER TRƯỚC ĐT MTX</p> <p>23. KT tử cung chiều dài :.....mm</p> <p>24. KT tử cung chiều rộng :.....mm</p> <p>25.KT tử cung chiều cao :.....mm</p> <p>26.Nang hoàng tuyến: 1/Không 2/Có</p> <p>27.KT max nang hoàng tuyến:mm</p> <p>28.nhân tại tử cung 1/Không 2/Có</p> <p>29.Kích thước max nhân tử cung:..... mm</p>	<p>40.Giai đoạn theo giải phẫu FIGO</p> <p>1/Giai đoạn 1 (Tử cung)</p> <p>2/Giai đoạn 2 (ngoài TC: DCR, ÂĐ, phân phụ)</p> <p>3/Giai đoạn 3 (Phổi)</p> <p>4/Giai đoạn 4 (vị trí khác)</p> <p>41.Hồng cầu trước điều trị:T/l</p> <p>42.Hemoglobin trước điều trị: g/l</p> <p>43. Ure thận trước điều trị: mmol/l</p> <p>44.Creatinin trước ĐT:micro mol/l</p> <p>45.GOT gan trước điều trị: IU/l</p> <p>46.GPT gan trước điều trị : IU/l</p>
<p>Doppler ĐMTC bên thấp (theo PI)</p> <p>30.PSV 1: cm/s</p> <p>31.EDV 1: cm/s</p> <p>32.PI 1 :.....</p> <p>33. RI 1 :.....</p> <p>34. S/D 1:.....</p>	<p>Diễn biến βHCG</p> <p>47.βHcg đợt 0, trước điều trị:..... IU/l</p> <p>48. βHcg sau MTX đợt 1: IU/l</p> <p>49.βHcg sau MTX đợt 2: IU/l</p> <p>50.βHcg sau MTX đợt 3: IU/l</p>
<p>Doppler ĐMTC bên cao (theo PI)</p> <p>35. PSV 2: cm/s</p> <p>36. EDV 2: cm/s</p> <p>37.PI 2: 38.RI 2: 39.S/D 2:</p>	

51.βHcg sau MTX đợt 4: IU/1	64.Điều trị tiếp sau kháng MTX 1/ Phẫu thuật và điều trị MTX
52. βHcg sau MTX đợt 5: IU/1	2/ Phẫu thuật và điều trị EMACO
53.βHcg sau MTX đợt 6: IU/1	3/ Đa hóa chất (EMACO, EMAEP)
54.βHcg sau MTX đợt 7: IU/1	65.Số đợt hóa chất EMACO:...
55.βHcg sau MTX đợt 8: IU/1	66.Số đợt hóa chất EMAEP:....
56. βHcg sau MTX đợt 9: IU/1	67.Kết quả điều trị 1/ Khỏi bệnh 2/ Không khỏi (bệnh viện không điều trị tiếp hoặc chuyển tia xạ)
57. βHcg sau MTX đợt 10: IU/1	68.Thời gian điều trị: ... tháng
58.βHcg sau MTX đợt 11: IU/1	IV. Tác dụng không mong muốn khi điều trị MTX
59.βHcg sau MTX đợt 12: IU/1	69.Viêm loét miệng 1/Không 2/Có
60.βHcg sau MTX đợt 13: IU/1	70. Giảm Bạch cầu 1/Không 2/Có
61.Điểm FIGO: điểm	71. Giảm Hồng cầu 1/Không 2/Có
62.Đáp ứng với điều trị MTX 1/ Không kháng và khỏi 2/ Có kháng và phải đổi phác đồ	72.Giảm Tiểu cầu 1/Không 2/Có
63.Số đợt MTX đến lúc kháng: đợt	73. Suy gan 1/Không 2/Có
	74. Suy thận 1/Không 2/Có
	Ghi chú:

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	Mã bệnh án UNBN	Năm	Họ tên bệnh nhân	Tỉnh
1	50	2015	Nguyễn Thị O	Hà Nội
2	52	2015	Trần Thị Hà T	Quảng Ninh
3	53	2015	Tạ Thị Q	Nam Định
4	54	2015	Chu Thị H	Hung Yên
5	56	2015	Phan Thị B	Hà Tĩnh
6	57	2015	Phạm Thị	Lai Châu
7	61	2015	Nguyễn Thị L	Lạng Sơn
8	64	2015	Nguyễn Thị V	Bắc Giang
9	65	2015	Lê Thị Hồng L	Vĩnh Phúc
10	68	2015	Nguyễn Thị T	Bắc Giang
11	73	2015	Phạm Thị H	Thái Bình
12	79	2015	Nguyễn Thị T	Hà Nội
13	82	2015	Vũ Thị Thu H	Hà Nội
14	83	2015	Trần Thị L	Thanh Hóa
15	84	2015	Lê Thị Lan P	Hà Nam
16	85	2015	Trần Thị M	Nghệ An
17	86	2015	Bùi Thị Hằng N	Hòa Bình
18	87	2015	Nguyễn Thị N	Hung Yên
19	91	2015	Phan Thị Đ	Nam Định
20	92	2015	Trần Thị T	Nam Định
21	98	2015	Bùi Thị T	Phú Thọ
22	99	2015	Lò Thị C	Son La
23	102	2015	Nguyễn Thị T	Hòa Bình
24	106	2015	Nguyễn Thị Thanh H	Thái Bình
25	108	2015	Phạm Thị Thanh H	Hà Nội
26	110	2015	Nguyễn Thị P	Hà Nội
27	111	2015	Chu Thị T	Hung Yên
28	112	2015	Nguyễn Thị H	Hà Nội
29	113	2015	Nguyễn Thị H	Hà Nội

30	114	2015	Nguyễn Lan A	Hà Nội
31	118	2015	Nguyễn Thị H	Hà Nam
32	122	2015	Nguyễn Thùy D	Hà Nội
33	123	2015	Bùi Thị T	Nghệ An
34	124	2015	Đào Thị H	Lạng Sơn
35	125	2015	Trần Bích H	Hà Nội
36	129	2015	Nguyễn Kiều O	Yên Bái
37	130	2015	Đào Thị N	Tuyên Quang
38	132	2015	Hà Hồng N	Hà Nam
39	133	2015	Vũ Thị T	Nam Định
40	138	2015	Nguyễn Thị Y	Hà Nội
41	141	2015	Lương Thị Út Q	Hà Nội
42	146	2015	Mai Thị H	Quảng Ninh
43	147	2015	Đỗ Thị Thu T	Quảng Ninh
44	148	2015	Từ Thị Y	Hà Nội
45	155	2015	Bùi Thị D	Hưng Yên
46	157	2015	Dương Thị H	Thái Nguyên
47	158	2015	Bùi Thị P	Nam Định
48	162	2015	Nguyễn Thị Thanh T	Phú Thọ
49	169	2015	Nguyễn Cẩm V	Hà Nội
50	171	2015	Nguyễn Thị H	Hưng Yên
51	173	2015	Đỗ Thị T	Bắc Giang
52	177	2015	Mùi Thị X	Sơn La
53	179	2015	Phạm Thị P	Nam Định
54	183	2015	Hoàng Thị Á	Hà Giang
55	184	2015	Phan Thị Y	Hà Tĩnh
56	186	2015	Lê Thị H	Thanh Hóa
57	188	2015	Cao Thị Bích N	Phú Thọ
58	190	2015	Dương Thị T	Cao Bằng
59	192	2015	Nguyễn Thị G	Thái Nguyên
60	194	2015	Nguyễn Thị Y	Nam Định
61	201	2015	Lê Thị Lan P	Thanh Hóa

62	203	2015	Lê Thị N	Thanh Hóa
63	206	2015	Đặng Thị Y	Hà Nam
64	209	2015	Thân Thị H	Bắc Giang
65	214	2015	Nguyễn Thị Q	Hà Nội
66	215	2015	Nguyễn Thị Như Q	Hà Nội
67	216	2015	Trần Thị M	Hải Dương
68	217	2015	Lê Thị P	Nam Định
69	220	2015	Nguyễn Thị Lan A	Hà Nội
70	224	2015	Đào Thị Y	Thái Bình
71	228	2015	Lưu Thị Thùy T	Hung Yên
72	230	2015	Vũ Ngọc A	Hải Dương
73	236	2015	Nguyễn Thị T	Bắc Ninh
74	237	2015	Trịnh Thị Lan A	Thanh Hóa
75	242	2015	Nguyễn Thị Thúy D	Hà Nội
76	243	2015	Trần Nhật L	Quảng Ninh
77	244	2015	Nguyễn Thị Đ	Hà Nội
78	246	2015	Trần Thị T	Hà Nội
79	248	2015	Lam Thị X	Vĩnh Phúc
80	250	2015	Đinh Thị X	Hung Yên
81	251	2015	Bùi Thị N	Hòa Bình
82	252	2015	Nguyễn Thị D	Hải Phòng
83	256	2015	Nguyễn Thị Vân A	Nghệ An
84	259	2015	Nguyễn Thị H	Hà Nội
85	1	2016	Nguyễn Bích H	Hà Nội
86	4	2016	Nguyễn Thị Q	Hà Nội
87	7	2016	Bùi Thị Như Q	Hà Tĩnh
88	16	2016	Phùng Thị M	Yên Bái
89	22	2016	Lê Thị N	Hung Yên
90	23	2016	Lương Thị H	Yên Bái
91	24	2016	Nguyễn Thị Hồng H	Hà Nội
92	25	2016	Nguyễn Thị N	Hung Yên
93	36	2016	Bầu Thị T	Tuyên Quang

94	38	2016	Triệu Thị L	Tuyên Quang
95	41	2016	Nguyễn Thị H	Hà Nội
96	45	2016	Trần Khánh T	Tuyên Quang
97	59	2016	Lương Thị D	Nghệ An
98	64	2016	Đường Thị Tuyết N	Hà Nội
99	65	2016	Nguyễn Thị H	Hà Tĩnh
100	68	2016	Tạ Thị Thanh T	Hà Nội
101	70	2016	Nguyễn Thị P	Thanh Hóa
102	71	2016	Đỗ Thị H	Hà Nội
103	72	2016	Lù Thị K	Điện Biên
104	75	2016	Vũ Thị H	Ninh Bình
105	76	2016	Nguyễn Thị M	Hà Tĩnh
106	78	2016	Lê Thị H	Nghệ An
107	83	2016	Phương Thị H	Bắc Giang
108	84	2016	Bùi Thị D	Nghệ An
109	85	2016	Thêu Thị T	Tuyên Quang
110	93	2016	Nguyễn T Phương N	Hà Nội
111	97	2016	Phạm Thị P	Hà Nội
112	98	2016	Trương Thị H	Thanh Hóa
113	100	2016	Trịnh Phương T	Hải Phòng
114	102	2016	Đinh Thị T	Hà Nam
115	107	2016	Nguyễn Thị Thu H	Bắc Giang
116	112	2016	Bà Thị C	Hà Giang
117	113	2016	Vũ Tuyết T	Hà Nội
118	114	2016	Bùi Thị H	Thanh Hóa
119	116	2016	Quàng Thị T	Hòa Bình
120	117	2016	Nguyễn Thị T	Hưng Yên
121	123	2016	Nguyễn Thị H	Thái Nguyên
122	125	2016	Nguyễn Thu H	Phú Thọ
123	133	2016	Phạm Thị Y	Hưng Yên
124	134	2016	Lê Thị L	TThanh Hóa
125	137	2016	Nguyễn Thị T	Nghệ An

126	142	2016	Đào Thị N	Hà Nội
127	143	2016	Nguyễn Thị N	Nghệ An
128	150	2016	Hoàng Thị Q	Hưng Yên
129	152	2016	Phạm Thị T	Bắc Giang
130	156	2016	Mai Thị T	Ninh Bình
131	160	2016	Nguyễn Thị G	Quảng Bình
132	164	2016	Nguyễn Thị Thúy L	Hải Phòng
133	166	2016	Phạm Thị D	Thái Bình
134	167	2016	Trần Thị L	Hưng Yên
135	169	2016	Ninh Thị D	Hà Nam
136	173	2016	Đoàn Thị H	Hà Nội
137	175	2016	Lương Thị L	Hòa Bình
138	176	2016	Bùi Thị S	Hà Nam
139	177	2016	Phạm Ngọc P	Hà Nội
140	179	2016	Phạm Thị U	Thanh Hóa
141	180	2016	Nguyễn Thị T	Ninh Bình
142	186	2016	Trần Thị Hồng G	Bắc Giang
143	191	2016	Hồ Thị Hà T	Hà Tĩnh
144	192	2016	Hà Thị P	Phú Thọ
145	193	2016	Lường Thị H	Sơn La
146	194	2016	Lý Thị T	Mai Châu
147	199	2016	Nguyễn Thị N	Nam Định
148	201	2016	Hồ Thị H	Thanh Hóa
149	202	2016	Trần Thị Phương H	Hà Nội
150	207	2016	Đào Thị L	Thái Nguyên
151	15	2017	Phạm Thị Hồng N	Hà Nội
152	20	2017	Phạm Mỹ T	Nam Định
153	21	2017	Nguyễn Thị T	Vĩnh Phúc
154	31	2017	Vũ Thị L	Hà Nội
155	36	2017	Hoàng Thị H	Hà Giang
156	37	2017	Nông Thị H	Lạng Sơn
157	42	2017	Nguyễn Thị Hải A	Hà Nội

158	43	2017	Trần Thị Thu Th	Hà Nội
159	47	2017	Lò Thị H	Thanh Hóa
160	48	2017	Nguyễn Thị Hương B	Hải Dương
161	50	2017	Nguyễn Hồng N	Hà Nội
162	53	2017	Đinh Thị T	Thanh Hóa
163	54	2017	Trần Thị Cu B	Quảng Bình
164	56	2017	Lương Thu L	Hòa Bình
165	58	2017	Lê Thị Huyền T	Vĩnh Phúc
166	61	2017	Nguyễn Thị H	Hà Nội
167	66	2017	Vũ Thị T	Nam Định
168	67	2017	Đào Thị Lan N	Hải Dương
169	68	2017	Nguyễn Thị N	Bắc Giang
170	69	2017	Trần Thị T	Nghệ An
171	70	2017	Đào Thị N	Hưng Yên
172	72	2017	Nguyễn Thị T	Thanh Hóa
173	73	2017	Nguyễn Thị T	Phú Thọ
174	77	2017	Đinh Thị S	Hòa Bình
175	78	2017	Nguyễn Thị N	Hà Nội
176	82	2017	Nguyễn Thị Kim T	Vĩnh Phúc
177	90	2017	Ngô Thị N	Quảng Ninh
178	92	2017	Nguyễn Thị T	Hải Dương
179	94	2017	Nguyễn Thị Thu T	Bắc Ninh
180	95	2017	Sàng Thị S	Sơn La
181	101	2017	Lành Thị H	Lạng Sơn
182	105	2017	Đào Vân K	Phú Thọ
183	106	2017	Hà Thị N	Thanh Hóa
184	110	2017	Nguyễn Thị H	Quảng Ninh
185	128	2017	Lê Thị H	Thanh Hóa
186	133	2017	Nguyễn Thị Thanh H	Hà Giang
187	135	2017	Vương Thị T	Hà Giang
188	137	2017	Hoàng Thái H	Hà Tĩnh
189	138	2017	Nguyễn Thị Ngọc T	Hưng Yên

190	148	2017	Trần Thị Bích T	Nam Định
191	149	2017	Trương Thị M	Thái Nguyên
192	152	2017	Nguyễn Thị T	Hà Nội
193	160	2017	Nguyễn Thị L	Hòa Bình
194	161	2017	Hoàng Kiều A	Cao Bằng
195	163	2017	Nguyễn Thị P	Phú Thọ
196	167	2017	Trần Thị Ngọc T	Hưng Yên
197	186	2017	Lê Thị Thùy L	Bắc Ninh
198	187	2017	Trần Thị N	Hà Tĩnh
199	191	2017	Nguyễn Thị T	Nghệ An
200	197	2017	Ma Thị Thu N	Phú Thọ
201	201	2017	Đỗ Hồng A	Hà Nội
202	206	2017	Đỗ Thị H	Hưng Yên
203	218	2017	Phạm Minh T	Hải Dương
204	219	2017	Nguyễn Thị H	Hà Nội

Hà Nội, ngày tháng 07 năm 2019

Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Trưởng phòng NCKH & PTCN

Hướng dẫn khoa học

GS.TS. Vương Tiến Hòa

TS. Đỗ Quan Hà